

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI A.D.
PEDİATRİK NEFROLOJİ B.D

ÇOCUKLUK ÇAĞI PRİMER HİPERTANSİYONDA
MİNERALOKORTİKOİD RESEPTÖR-NR3C2 GEN
MUTASYONU ve mRNA EKSPRESYON DÜZEYİNİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Orhan Deniz KARA

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Sevgi MİR

İzmir 2011

ÖNSÖZ

Yandal uzmanlık eğitimim süresince büyük katkıları bulunan, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, tezimin ortaya çıkması ve her aşamasında büyük emeği olan, Tagore'nin “aleve aydınlığı için teşekkür etsinler ama meşaleyi tutan eli de unutmasınlar” özdeyişinden esinlenerek nefroloji yan dal uzmanı yetiştirme görevi ve sorumluluğunu üstlenmiş, bu konuya kendini adanmış hocam sayın Prof. Dr. Sevgi Mir'e, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nın içten ortamında birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve bilgilerinden faydalandığım değerli hocalarım, Prof. Dr. Caner Kabasakal ve Yrd. Doç Dr. Ahmet Keskinoglu'na, ayrıca tezimle ilgili laboratuvar çalışmasını yapan değerli hocam Prof.Dr. Afig Berdeli'ye teşekkür ederim. Çalışmam süresince birçok aşamada yardımlarını esirgemeyen ve tezimin istatistiksel değerlendirmesinde de destek olan, iyi ve kötü günlerimi paylaştığım değerli arkadaşım Uzm. Dr. Betül Sözeri ve Uzm Dr Nida Dinçel'e ve diğer çalışma arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim. Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında görev yapan eğitimimize katkıda bulunan, tecrübelerini bizimle paylaşan Anabilim dalı başkanı sayın Prof. Dr. Savaş Kansoy'a ve tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Her zaman bana destek olan, özveride bulunan, sabır gösteren aileme bana verdikleri moral ve çalışma gücünden dolayı teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Orhan Deniz KARA

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
1. HİPERTANSİYON EPİDEMİYOLOJİSİ:	3
2. HİPERTANSİYON ETİYOLOJİSİ.....	4
2. 1. Primer Hipertansiyon	4
2. 2. Sekonder Hipertansiyon	5
3. TANIMLAMA	6
4. KAN BASINCI ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ.....	11
4.1. Palpasyon yöntemi.....	12
4.2. Oskültasyon yöntemi.....	12
4.3. Osilometrik yöntem.....	12
4.4. Doppler yöntemi	12
4.5. Ambulatuvar Kan Basıncı Monitarizasyonu(ABPM)	12
5. HT HASTASININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	15
5.1. Klinik.....	15
5.2. Hedef Organ Hasarının Belirlenmesi	16
6. HT PATOGENEZİ	17
6. 1. Genetik Yatkınlık.....	17
6. 1. 2. Yüksek aldosteron Üretimi ile ilişkili durumlar.....	19
6. 1. 2. 1. Familyal Hiperaldosteronizm Tip I(FH I)	19
6. 1. 2. 2. Familyal Hiperaldosteronizm Tip II(FH II)	19
6. 1. 3. Düşük veya saptanamayan aldosteronla ilişkili durumlar	120
6. 1. 3.1. Konjenital adrenal hiperplazi(KAH)’nin HT şif formları.....	20
6. 1. 3. 1. 1. 11β Hidroksilaz Eksikliği.....	20
6. 1. 3. 1. 2. 17 α hidroksilaz eksikliği	20
6. 1. 3. 1. 3. 11β Hidroksisteroid Dehidrogenaz (11βHSD2) Eksikliği.....	20
6. 1. 4. Glukokortikoid reseptör Mutasyonu	21
6. 1. 5. MR Mutasyon Aktivitesi	22
6. 1. 6. Liddle’s Sendromu	22

6. 2. Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu	22
6. 3. Ekstraselüler Sıvı Ve Sodyum Ve K Metabolizması	23
6.4. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi	25
6.4.1. Aldosteron	26
6.5. Obezite, İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi	29
6.5.1. Yağ Dokusu ve Renin Angiotensin Sistemi	31
7. MR RESEPTÖRLER	31
7.1. Genin Yapısı.....	32
7.1.1. N-Terminal Domain(NTD)	33
7.1.2. DNA-binding domain(DBD)	34
7.1.3. C-terminal ligand binding domain(LBD)	34
7.2. Hücresel Mekanizmalar	35
7.3. Moleküler İlişkiler	36
7.4. MR ekspresyonu	38
7.5. MR ekspresyonu düzenlenmesi	39
7.5.1. Epitel doku	39
7.5.2. Nonepitel doku	42
7.6. Promoter Bağlanması ve Transkripsiyonel Aktivasyon	44
7.7. Posttranslasyonel Modifikasyonlar	44
8. HİPERTANSİYON TEDAVİSİ.....	45
8.1. Nonfarmakolojik Tedavi (Yaşam şekli değişimi)	46
8.2. İlaç Tedavisi	47
9. MATERYAL METHOD	50
9.1 Hastaların seçimi	50
9.2. Çalışma Tasarımı	50
9.2.1. Hipertansiyon değerlendirilmesi.....	50
9.2.2. Obezite değerlendirilmesi	50
9.2.3. Biyokimyasal değerlendirilmesi	50
9.2.4. Hedef organ hasarı değerlendirilmesi	50
9.2.5. Ölçüm teknikleri.....	50
9.2.6. NR3C2 ve SCNN1B mRNA ölçümü	52
9.3. İstatistiksel yöntem.....	59

10. BULGULAR	60
11. TARTIŞMA	77
12. SONUÇLAR.....	89
13. ÖZET	90
14. ABSTRACT	92
15. KAYNAKLAR.....	94

TABLolar

- Tablo1. Çocukluk Dönemi Yaş gruplarına Göre Hipertansiyon Nedenleri
- Tablo2. Çocukluk Dönemi Hipertansiyon Sınıflaması
- Tablo 3. Yaş ve Boy Persantillerine Göre Erkek Çocukların Kan basıncı Değerleri
- Tablo 4. Yaş ve Boy Persantillerine Göre Kız Çocukların Kan basıncı Değerleri
- Tablo5: Üç Yaşın Altında Kan basıncının Ölçümesi Gereken durumlar
- Tablo 6. Çocukluk Dönemi Uygun Manşon boyutları
- Tablo7. ABPM'nin yararlanıldığı Durumlar
- Tablo 8. Non-dipper Hipertansiyon Nedenleri
- Tablo 9. Ambulatuvar Kan Basıncı Sonuçlarına Göre Hipertansiyon Sınıflaması
- Tablo 10. Monogenik Mineralokortikoid hipertansiyon Sendromları
- Tablo11. Hiperinsülineminin hipertansiyona yol açabileceği mekanizmalar
- Tablo12. Mineralokortikoid reseptörlerinin etkileştiği proteinler
- Tablo13. Mineralokortikoid reseptörlerinin epitelyal dokulardaki biyolojik etkileri
- Tablo14. Mineralokortikoid reseptörlerinin non-epitelyal dokulardaki biyolojik etkileri
- Tablo 15. 1-17 yaş arası Ciddi Hipertansiyonu Olan Hastalarda Antihipertansif İlaçlar
- Tablo 16. 1-17 yaş arası Hipertansiyonu Olan Hastalarda Ayaktan Kullanılan Antihipertansif İlaçlar
- Tablo17. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri
- Tablo18. Hasta ve kontrol grubunun klinik özellikleri
- Tablo 19. Cinsiyet ve Hipertansiyon Evrelerine Göre Hipertansiyon Tiplerinin Özellikleri
- Tablo20. Hastaların cinsiyetlerine göre ortalama kan basınç ve yük dağılımlarının karşılaştırılması
- Tablo 21. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar özellikleri
- Tablo 22. Hasta grubunun kendi içinde değerlendirilmesi

- Tablo 23. Kan basıncı evrelerine göre hedef organ tutulumlarının değerlendirilmesi
- Tablo24. Hasta ve kontrol grubunun erken vasküler değişikliklerinin karşılaştırılması değerlendirilmesi
- Tablo 25. Hastaların vasküler değerlendirme parametreleri
- Tablo26. Hasta ve kontrol grubunda (NR3C2) -2C>G polimorfizmi allel sıklığı
- Tablo 27. Hasta grubunda (NR3C2) -2C>G polimorfizminin dağılımı
- Tablo28. Hasta ve kontrol grubunda Ile180Val ve Ala241Val polimorfizmlerinin dağılımı
- Tablo29. Tüm popülasyonda Ala241Val ve Ile180Val polimorfizminin allel sıklığı
- Tablo 30. Hasta grubunda Ala241Val ve Ile180Val Polimorfizmlerinin Dağılımı
- Tablo 31. Ile180Val polimorfizmini taşıyan 6 hastanın genel klinik ve laboratuvar özellikleri
- Tablo32. Ile180Val polimorfizmi taşıyan ve taşımayan hastaların klinik bulguları
- Tablo33. Ile180Val polimorfizmi taşıyan ve taşımayan hastaların lipid profili bulguları
- Tablo 34. -2G alleli taşıyan ve taşımayan hastaların kan basıncı değerleri
- Tabo 35. -2G alleli taşıyan ve taşımayan hastaların lipid profili
- Tablo 36. Hasta grubunun kan basıncı evrelerini göre mutasyon analizinin dağılımı
- Tablo 37. Ile180Val alleli taşıyan ve taşımayan hastaların aile öyküleri bulguları
- Tablo 38. -2G alleli taşıyan ve taşımayan hastaların aile öyküleri bulguları
- Tablo39. Ile180Val polimorfizmi taşıyan ve taşımayan hastaların son organ tutuluşları
- Tablo40. -2G alleli taşıyan ve taşımayan hastaların son organ tutuluşları
- Tablo 41. Hasta grubunun SCNN1B ve GAPDH gen ekspresyon değerleri
- Tablo 42. Ile180Val polimorfizmi taşıyan ve taşımayan hastalarda ENaC Ekspresyonu
- Tablo 43. -2C>G polimorfizmi taşıyan ve taşımayan hastalarda ENaC Ekspresyonu
- Tablo 44. ENaC(SCNN1B) Ekspresyon düzeyi ile HT, vasküler etkilenme ve idrar Na atılımı ilişkisi
- Tablo 45. ENaC(SCNN1B) ekspresyonlarının yaş, cinsiyet ve idrar Na atılımına göre karşılaştırılması

ŞEKİLLER

Şekil 1. Polarize Epitelyal Hücrelerde Aldosteronun etki Mekanizmasının Şematizasyonu

Şekil 2. Mineralokortikoid reseptör aktivasyonunun kardiyovasküler sistem üzerindeki istenmeyen etkileri

Şekil 3. Mineralokortikoid geninin yapısı ve koaktivatörlerle ilişkisi şematik gösterilmesi

Şekil 4. Mineralokortikoid geninin yapısının şematik gösterilmesi

Şekil 5. Mineralokortikoid reseptörün sinyal iletimi ve ligand bağlanması

Şekil 6. Polarize renal epitelyal hücrelerde MR aktivasyon modeli

Şekil 7. Böbrek kortikal tübüllerde MR aktivasyonu ile iyon transportu ve hedef genleri

KISALTMALAR

ABPM	: Ayaktan kan basıncı monitorizasyonu
ACE	: Angiotensin dönüştürücü enzim
ACEİ	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ADAMTS1	: A disintegrin and metalloproteinase with with thrombospondin-like motifs 1
ADH	: Antidiüretik hormon
AF1	: Aktivasyon fonksiyon 1 alanı
AGT	: Angiotensinogen
AME	: Apparent Mineralocorticoid Excess
ANP	: Atrial natriüretik peptid
ARB	: Anjiotensin reseptör blokleri
A-II	: Anjiyotensin-II
AT1	: Tip 1 anjiotensin II reseptörü
AT2	: Tip 2 anjiotensin II reseptörü
cIMT	: Karotis intima-media kalınlığı
CHIF	: kanal inducing faktör (kanal arttırıcı faktör)
DBD	: DNA-binding domain
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DOC	: Deoksikortikosteron
EGF-R	: Epitelyal growth faktör reseptör
ELL	: Elongasyon faktörü
ENaC	: Epitelyal sodyum kanalı
ERK ½	: Ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz
ET1	: Endotelin 1
FH 1	: Familial Hiperaldosteronizm Tip I
FH 2	: Familial Hiperaldosteronizm Tip II
GILZ	: Glukokortikoid-induced leucine protein
GR	: Glukokortikoid reseptör
GRA	: Glukokortikoid aracılı aldosteronizm
Grem2	: Aktivatör transkripsiyon faktör 3
HRE	: Hormondan sorumlu elementleri
Hsp	: Isı şok protein
HT	: Hipertansiyon

IL-1	: İnterlökin1
JNK	: cJun NH-2-terminal kinaz
KAH	: Konjenital adrenal hiperplazi
KB	: Kan basıncı
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
KVS	: Kardiyovasküler sistem
KS-WNK1	: Kidney specific wiyt no lysine K kinaz 1
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
LBD	: c-terminal ligand binding domain
L-WNK1	: Uzun serin/treonin kinazların lizinsiz
MAP	: Ortalama arter basıncı
MAPKs	: mitogen-activated protein kinases
MONSTER	: Medications, Obesity, Neonatal History, Symptoms-sign, Trend the family, Endocrin or Renal.
MR	: Mineralokortikoid reseptör
mRNA	: mesanjer RNA
NCC	: Thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter
NCX1	: Na-Ca exchanger Tip 1
NDRG2	: N-myc down regüle eden gen 2
NES	: Nükleer eksport sinyali
NHBPEP	: National High Blood Pressure Education Program
NLS	: Nükleer lokalizasyon sinyali
NO	: Nitrik oksit
NR	: Nükleer reseptör
NTD	: N-terminal domain
PAI-1	: Plazminogen activator inhibitor-1
PGE2	: Prostoglandin E2
PGI2	: Prostosiklin
PKC	: Protein kinaz C.
PRA	: Plazma renin aktivitesi
RAAS	: Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi
RGS2	: Regülator of G-protein signaling2
ROS	: Reactive oxygen species (serbest oksijen radikalleri)

SGK1	:	Serum ve glukokortikoid- regulated kinaz-1
SKB	:	Sistolik kan basıncı
SRC-1	:	Streoid reseptör koaktivatör
SSS	:	Sempatik sinir sistemi
Stiffnes	:	Arteriyel katılık
SVH	:	Sol ventrikül hipertrofisi
TNF	:	Tümör nekroz faktör
UCP1	:	Uncoupling protein
UPAR	:	Ürokinase-type plasminogen activator receptor
Usp 2-45	:	Ubiquitin-spesifik proteaz 2-45
WNK	:	serin/treonin kinazların lizinsiz
WNK4:		serine/threonine kinase with-no-lysine

GİRİŞ ve AMAÇ:

Çocukluk çağında hipertansiyon (HT) son yıllarda giderek önem kazanmış ve ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Erişkin dönemde saptanan hipertansiyonun çocukluk çağında başladığı ve erişkin dönemindeki kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalığı ve serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir.

Sistemik kan basıncını belirleyen ve birbiriyle etkileşen birçok faktör olması nedeniyle hipertansiyondan sorumlu tek bir etiyoloji veya patofizyolojik mekanizmanın olmadığı multifaktöryel bir hastalıktır. Bu faktörler, genetik faktörler, renin-anjiyotensin sistemi, sempatik sinir sistemi, renal sodyum retansiyonu, kalp debisini arttıran faktörler, vasküler hipertrofi, endotel kökenli faktörler, vazokonstriktör maddelerin aşırı üretimi, vazodilatör maddelerin yetersiz üretimi, obezite ve insülin direnci, diyetin sodyumdan zengin potasyumdan fakir olması, kişinin yaşam tarzı gibi pek çok neden sayılabilir.

Hipertansiyon multifaktöryel bir hastalık olduğundan çevresel ve genetik etkenler önemli rol oynamaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda pozitif aile öyküsünün etiopatogeneizde etkin olduğu, anne veya babadan biri hipertansif ise çocuklarında HT gelişme riskinin 2 kat arttığı bildirilmektedir. HT'un %30-50'sinde genetik etkenlerin rolü vardır. HT'sif hastalarda genetik etmenler genelde 2 grup olarak incelenmektedir. Bunlar monogenik veya poligenik formlardır.

Monogenik formlar oldukça nadir görülüp erken infant döneminde ortaya çıkar. distal ve toplayıcı tüplerde yer alan epitelyal sodyum kanalı (ENaC) genindeki mutasyon nedeniyle ortaya çıkan aşırı Na reabsorbsiyonu sonucu oluşur. Bu durum azalmış plazma renin aktivitesi, Na retansiyonu, hipokalemi ve alkalozis ile karakterizedir. Bu grup HT'da aşırı aldosteron üretimi veya baskılanmış aldosteron üretimi eşlik edebilir.

Poligenik formlar arasında sodyum ve su dengesini etkileyen mekanizmalardaki patolojiler sorumlu tutulmuştur. Mineralokortikoid reseptörler(MR) vucuddaki sodyum ve su dengesinde önemli rol oynar. Bu reseptörlerin aşırı aktivasyonu hipertansiyona yol açmaktadır. Hiperaldosteronizm veya glukokortikoid fazlalığına bağlı nedenler dışlandıktan sonra ortaya çıkan hipertansiyon etiyolojisinde bu reseptörlerin genetik mutasyonlarının neden olduğu son yıllarda bildirilmektedir.

Aldosteron başlıca Anjiotensin II ve K etkisiyle adrenal korteks zona glomeruloza da sentezlenen steroid yapıda bir hormondur. Aldosteronun en önemli fizyolojik etkisi böbrek ve diğer sekretuar epitelyal alanlarda Na reabsorbsiyonunu arttırmaktır. Aldosteron ilişkili Na ve K transportu başlıca distal ve kolektör tüplerin lümenal hücrelerinde olur. Renal Na reabsorbsiyonu apikal bölgede yerleşimli ENaC aracılığıyla gerçekleşir. Aynı zamanda epitelyum hücrelerinin bazolateral membranında Na/K ATPase sentezini uyarak Na'un aktif emilimini sağlar. Aldosteron nükleer steroid reseptör ailesinin bir üyesi olan MR aracılığı ile etki göstererek burada rol alan hedef genlerin transkripsiyonunu düzenler. Aldosteron/MR kompleks etkileşimi sonucu ortaya çıkan gen ürünleri (N-myc, K-Ras2, c-MYC, c-Jun, c-fos, Fra-2) su ve tuz düzenlemesinde rol oynarlar aldosteron ilişkili proteinler olarak adlandırılır. Bu proteinler apikal membranda Na kanalına etki eder, aynı zamanda bazolateral Na/K ATPaz pompasına da etki ederek Na reabsorbsiyonu, K ve H iyon ekskresyonunu sağlar.

MR'ler yaklaşık 20 yıl önce hem epitelyal (böbrek) hemde non-epitelyal (hipokampus kalp, kan damarı, KC ve beyin) dokularında bulunmuştur. MR, nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesidir. MR, NR3C2 geni tarafından kodlanır. Bu gen 4. kromozomun uzun kolunda yer alır (4q31.1). ve bu gen 10 exondan oluşur. Bu gen 984 aminoasit içerir ve N-terminal domain, DNA binding domain ve C-terminal Ligand bağlayıcı domain olmak üzere ve 3 farklı domain den oluşur. Bu güne kadar MR geninde 20 den fazla mutasyon bildirilmiştir.

Sonuç olarak aldosteron ve MR etkileşimi böbrek tubuluslarında Na kanallarının (ENaC) işleyişini sağlayarak KB regüle eder. Bu bilgiler ışığında HT'da aldosteron düzeyi kadar MR genindeki farklılıkların ve dokulardaki MR ekspresyon düzeyinde önemli olduğu hipotezine varılmıştır. Bu nedenle primer HT'lu çocuk hastalarda MR genindeki allel sıklığının normal popülasyon ile karşılaştırılması ve MR mRNA ekspresyon düzeyinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

Bu çalışmadaki amacımız primer hipertansiyonlu çocuk hastalarda NR3C2 gen mutasyonlarının ve mRNA düzeylerinin hipertansiyon patogenezindeki yerini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

1. HİPERTANSİYON EPİDEMİYOLOJİSİ:

Pediyatrik hipertansiyon (HT) özellikle son yıllarda giderek önem kazanmış ve ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Çocukluk çağı HT'sinin giderek önem kazanmasının en önemli nedeni erişkin döneminde saptanan hipertansiyonun çocukluk çağında başlıyor olması ve erişkin dönemindeki kardiyovasküler sistem, kronik böbrek yetmezliği ve serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olması nedeniyle morbitide ve morbititeyi arttırmasıdır(1-4).

Hipertansiyon kolayca tanısı konulabilen bir hastalık olmasına karşın, ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Tüm dünyada 1 milyardan fazla insanın hipertansif olduğu, yılda 7 milyondan fazla ölümün hipertansiyona bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Halen daha hipertansif hastaların %30'u hastalıklarından habersiz, %40'ı tedavisizdir(5).

Daha önceki çalışmalarda prevalansı %1-3 olarak bildirilmekteyken daha sonraları bu oran % 4,5'a yükselmiş olup son yapılan çalışmalarda çocukluk dönemi HT prevalansı %11, adolesanlarda ise % 23'lere kadar yükseldiği bildirilmektedir. Obez çocuklarda ise prevalansın %11-30'lara kadar çıktığı belirtilmektedir(6,7,8,9)

Çocukluk çağı ve adolesanlarda yapılan çalışmalarda son yıllarda prevalanstaki artış obezitede artma, beslenme alışkanlıklarındaki olumsuz değişiklikler sonucu yüksek kalori, yağ ve tuz içeren besinlerin tüketilmesi, fiziksel aktivitede azalma, uyku bozuklukları ve artan stres faktörüne bağlanmaktadır(6,10,11).

2. HİPERTANSİYON ETİYOLOJİSİ:

2.1. Primer Hipertansiyon:

Etiyolojisi belirlenemeyen HT; esansiyel, idiyopatik veya primer HT olarak ifade edilmekte olup son zamanlarda esansiyel deyiminin genel anlamda renal fonksiyonları sağlamak için gerekli kan basıncı düzeyini gösterdiği ifade edilmekte olup esansiyel HT yerine primer HT teriminin kullanılmasının daha doğru olduğu belirtilmektedir(10,12).

Erişkin yaş grubunda en sık görülen HT tipi primer HT iken, çocukluk yaş grubunda ise 6-10 yaşından itibaren primer HT tanımı başlamakta olup adölesan grubunda ise erişkinde olduğu gibi primer HT ilk sırayı almaktadır(13,14,15). Bu oran süt çocukluğu döneminde <%1 iken, okul çağı döneminde %15-30 olup adölesan bu oran %85-95 oranında karşımıza çıkmakta olup sekonder HT ise süt çocukluğu döneminde %99 iken, okul çağında %70-85 olup, adölesanda ise bu oran %5-15 oranında bildirilmektedir(13,14,15).

Primer HT sıklıkla ailede hipertansiyon hikayesi ile ilişkilidir ve çocuklar daha yüksek kan basıncı persentillerine eğilimlidirler. Bu çocuklar erişkin dönemde de normalin üstünde kan basıncına sahip olurlar(16).

Çocukluk dönemi HT'sinin %50'si kalıtsaldır. Primer HT'li erişkin hastaların %49'unda çocukluğunda da primer HT'li olduğu bildirilmiştir. Sekonder HT'li hastaların %46'sında çocukluklarında sekonder HT'li oldukları bildirilmiştir. Başka bir çalışmada da primer HT'li adölesanların %86'sında da aile hikayesi olduğu belirtilmektedir(16,17).

Genetik temeli poligenik olup pek çok patofizyolojik mekanizma ile ilişkilidir, aynı zamanda tek gen defektleri ile HT ilişkisi çocukluk döneminde tanımlanmıştır(17).

İrk ve düşük sosyokültürel seviye ile primer HT arasında sıkı ilişki vardır. Afrika kökenli Amerikalı adölesan ve erişkinlerde hipertansiyon sıklığı beyaz ırka nazaran iki kat fazladır (17).

Yine şişmanlık primer HT'da eşlik eden diğer faktördür ve adölesan HT hastalarının yaklaşık yarısı şişmandır. Bu ilişkide çocukluk HT'sinin gelişimi için güçlü bir risk faktörü olarak obezite düşünülmektedir. Çok iyi anlaşılabilmiş olmasına rağmen muhtemelen şişmanlık yüksek sodyum alımı ve insülin direnci yoluyla kan basıncı artışına katkıda bulunmaktadır. Diyet alışkanlıkları ve yaşam tarzı arasında ilişki vardır, artmış vücut kitle

indeksi(VKİ), artmış karbonhidrat alımı ve sedanter yaşam ile yüksek sistolik kan basıncı(KB) arasında ilişki bulunmuştur. Gençlerde obezitenin yaygınlaşması ile birlikte esansiyel HT prevalansında artış ortaya çıkmıştır(17,18,19).

Metabolik sendrom olarak da bilinen hipertansiyon, şişmanlık, hiperlipidemi ve diyabetes mellitus birlikteliği uzun dönemde kardiyovasküler hastalık görülme sıklığında belirgin olarak artmaktadır(16).

Erişkindeki gibi çocukluk yaş grubundaki primer HT'nin de patogenezi tam olarak açık değildir. Ancak genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimin sonucu geliştiği düşünülmektedir(6,10,11).

2.2. Sekonder Hipertansiyon:

Sekonder HT altta yatan başka bir hastalığa bağlı olarak gelişir. Bu nedenle bir çocukta HT tespit edilmiş ise aksi ispat edilene kadar sekonder HT olarak kabul edilip araştırılmalıdır(10,17).

Çocukluk döneminde erişkinden farklı olarak yaş küçüldükçe ve KB derecesi arttıkça sekonder nedenler daha fazla sıklıkta görülür. Çocuk ve adolesanlardaki değerlendirmede esas amaç sekonder nedenlerin tanımlanmasıdır, ek olarak eşlik eden risk faktörleri ve hedef organ hasarı araştırılmalıdır. Spesifik etiyolojilerin prevalansı yaş gruplarına göre değişiklik gösterir(Tablo1). Renal parankim hastalıkları(polikistik böbrek, multikistik displastik böbrek hastalığı, hidronefroz, kronik piyelonefrit, kronik böbrek yetmezliği) sekonder HT nin %75 ini oluşturur. Bunlar renovasküler anormallikler (renal arter stenozu veya trombozu ve renal ven trombozu) izler(17,20). Tedavi amaçlı steroid, dekonjestanlar gibi ilaçlar ve kafein gibi maddeler kendileri HT'a yol açtığı gibi sekonder nedeni artırabilir. Diğer faktörler daha az sıklıktaadır. Wilms tm, nöroblastom ve nadiren feokromasitoma HT ile ilişkili bulunmuştur. Williams sendromu renal arter stenozu ile ilişkili iken, Turner sendromunda ise aort koarktasyonu HT'a yol açmaktadır. Endokrinopatilerden hipertiroidizm, Cushing sendromu, hiperaldosteronizm ve diyabet sekonder HT ile ilişkili bulunmuştur(17).

Tablo1. Çocukluk Dönemi Yaş gruplarına Göre Hipertansiyon Nedenleri(17)

Yaş Grubu	Neden
Yenidoğan	Renal arter/ven trombozu Konjenital renal anomaliler Aort koarktasyonu Aort koarktasyonu
<1 yaş	Renovasküler hastalık Renal parankimal hastalık Renal parankimal hastalık
1-6 yaş	Renovasküler hastalık Aort koarktasyonu Renal parankimal hastalık
7-12 yaş	Renovasküler hastalık Primer hipertansiyon Primer hipertansiyon
13-18 yaş	İlaçlar yada madde kullanımı Renal parankimal hastalık

3. TANIMLAMA

Yenidoğan döneminden itibaren adölesan döneme kadar çocuğun matürasyonu devam ettiğinden kan basıncı değerleri de bu büyüme ve gelişime bağlı olarak değişmektedir. Bu nedenle çocukluk çağında gelişim dönemlerine göre kan basıncı değerlerinin standardize edilmesi ihtiyacını doğmuştur. Çocukluk çağında KB ölçümü tıpkı boy ve tartıda olduğu gibi persantil eğrileri ile değerlendirilir. Bu amaçla 1977, 1987,1996 yıllarında çalışma grupları oluşturulmuş ve en son 2004 yılında NHBPEP (National High Blood Pressure Education Program: The Fourth report on the diagnosis) çocuk ve adölesanlarda yüksek kan basıncı çalışma grubunun verileri dikkate alınarak çocukluk dönemi kan basıncı değerleri ve HT tanımlaması yapılmaktadır(21).

Tablo2. Çocukluk Dönemi Hipertansiyon Sınıflaması(17)

	Sistolik veya Diyastolik KB Persantili
Normal	<90p
Pre HT	90-95p veya >120/80 mmHg
Evre 1 HT	95-99 p + 5 mmHg
Evre 2 HT	>99p + 5mmHg

Çocuk ve adolesanlarda yüksek KB nın tanımı, 4. raporda belirtildiği gibi sistolik ve diyastolik KB düzeyinin çocuğunun cinsiyet, yaş ve boy persantillerine göre değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir(17,21). KB değerleri sistolik ve diyastolik KB persantilleri temel alınarak Tablo 3 v 4’de sınıflandırılmıştır(17, 22).

Tablo 3. Yaş ve Boy Persantillerine Göre Erkek Çocukların Kan basıncı Değerleri (22)

		SBP, mm Hg							DBP, mm Hg						
		Percentile of Height							Percentile of Height						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90th	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95th	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99th	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50th	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90th	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95th	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99th	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50th	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90th	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95th	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99th	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50th	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90th	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95th	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99th	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50th	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90th	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95th	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99th	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50th	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90th	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95th	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99th	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50th	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90th	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95th	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99th	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	50th	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90th	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95th	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99th	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	50th	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90th	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95th	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99th	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	50th	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90th	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95th	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99th	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	50th	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90th	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95th	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99th	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50th	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90th	115	116	118	120	121	123	123	74	75	76	77	78	79	79
	95th	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99th	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50th	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90th	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95th	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99th	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50th	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90th	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95th	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99th	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50th	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90th	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95th	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99th	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50th	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90th	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95th	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99th	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50th	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90th	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95th	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99th	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

Tablo 4. Yaş ve Boy Persantillerine Göre Kız Çocukların Kan basıncı Değerleri (22)

		SBP, mm Hg							DBP, mm Hg						
		Percentile of Height							Percentile of Height						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90th	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95th	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99th	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50th	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90th	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95th	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99th	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50th	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90th	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99th	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50th	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90th	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95th	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99th	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50th	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90th	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95th	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99th	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50th	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90th	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95th	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50th	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90th	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95th	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50th	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90th	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95th	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99th	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50th	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90th	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95th	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99th	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50th	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90th	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99th	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	50th	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99th	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50th	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90th	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95th	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99th	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50th	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90th	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95th	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99th	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50th	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90th	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95th	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99th	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50th	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90th	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95th	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99th	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50th	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90th	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99th	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50th	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90th	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99th	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

Hipertansiyon hastasının tanısını koymada sıklıkla kullanılan terimler ise;

Normal KB: Sistolik ve diyastolik kan basıncının 90 persantilin altında olması.

Prehipertansiyon: Sistolik veya diyastolik kan basıncının yada her ikisinin 90 P'in üstünde ama 95 P'den küçük olması yada kan basıncının 120/80 mmHg'yı geçmesi olarak tanımlanmıştır. KB en az iki kez aynı muayenede değerlendirilmeli ve bulunan sonuç en az 3 kere doğrulanmalıdır.

Evre I hipertansiyon: KB ölçümü 95-99 P arasındaki değerden 5 mmHg daha fazla olması.

Evre II hipertansiyon: KB 99 P'den 5 mmHg daha fazla olması olarak tanımlanmıştır

Bu evreleme sistemi, klinisyenin hipertansiyon hastasını hızlı bir şekilde değerlendirmesine ve tedavi yaklaşımına olanak sağlamıştır (17,22)

Hipertansif acil: Hedef organ hasarı gelişmemiş HT' u tanımlar(22).

Acil hipertansif: Hedef organ hasarı gelişmiş ciddi HT' u tanımlamaktadır(22).

Beyaz önlük (white coat) HT: Hastane dışında kan basınçları normal iken sağlık personeli tarafından yapılan ölçümlerde hastanın yaşadığı geçici stres ve anksiyete nedeniyle kan basıncının >95P saptanmasıdır(11).

Beyaz önlük hipertansiyonunu saptamak ve bu tanıyı desteklemek için medikal ortam dışında kan basıncı ölçümü için ambulator kan basıncı monitorizasyonu(ABPM)' ndan yararlanılır(16).

Görülme sıklığının %35-45 oranında bildirilmekte olup benign bir gözükmekle birlikte prehipertansif bir durum olduğu ve zamanla persistan hipertansiyona dönüşebildiği belirtilmektedir(7).

Maskeli Hipertansiyon: Klinik ölçümlerinde normotansif iken ABPM ölçümlerinde ve hastane dışı ölçümlerinde kan basıncının yüksek saptanmasıdır. Maskeli HT'un çocukluk çağında %7-11 oranında bildirilmekte olup bu hastaların %50 sinde izlemde kalıcı HT geliştiği ve sol ventrikül kitle indeksinde artış olduğu bildirilmektedir (11)

Bu durum sol ventrikül hipertrofisi ve dolayısı ile kötü kardiyak prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Maskeli HT'da ailede HT öyküsü sıklıkla pozitif olan ve obez

hastalarda 2.5 kat daha fazla görülmekte olup, hastaların ABPM ölçümlerinde kardiyak nabzın daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu özelliklerin tek başına olması veya birlikteliği HT ve kardiyovasküler hastalık(KVH) riskini arttırmaktadır(7).

Genel tarama ve rutin sağlıklı çocuk izleminde 3 yaşından sonra her çocuğun KB'nın değerlendirilmesi yapılması önerilmektedir. Tablo 5'de belirtilen durumlarda ise 3 yaş altında fizik muayenenin bir parçası olarak KB ölçümünün yapılması önerilmektedir(17,23).

Tablo5: Üç Yaşın Altında Kan basıncının Ölçülmesi Gereken durumlar (17)

Prematüre,düşük doğum ağırlığı diğer yoğun bakım gerektiren yenidoğan komplikasyonları
Konjenital kalp hastalıkları
İdrar yolu enfeksiyonu, proteinüri
Bilinen böbrek hastalığı veya ürolojik malformasyon
Ailede konjenital böbrek hastalığı
Solid organ transplantasyonu
Kan basıncını yükselttiği bilinen ilaç kullanımı
İntrakraniyal basınç artışı
Sistemik hastalık varlığı

4. KAN BASINCI ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ:

Sağlıklı bir ölçüm yapılabilmesi için 5-10 dakikalık dinlenme sonrası, süt çocuğu ise yatar pozisyonda, çocuk ve adölesan ise oturur veya yatar pozisyonda, aort koarktasyonu varlığında kan basıncı daha düşük ölçüleceğinden sağ kol tercih edilmelidir ve sağ kol kalp seviyesinde tutularak ölçüm yapılmalıdır(6,11,17,23,).

Ölçüm için çocuğun koluna uygun manşon seçilmeli, manşon genişliği kol çevresinin %40, uzunluğu ise üst kolun %80-100'ünü kaplamalıdır(22,24). Bu boyutlardan daha küçük manşonlar normalden yüksek, daha büyük manşonlar ise düşük sonuçlar alınmasına yol açar. Çocukluk döneminde kullanılacak manşon boyutları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Çocukluk Dönemi Uygun Manşon boyutları (22,24)

Yaş	En(cm)	Boy(cm)	Maksimum kol çevresi
Yenidoğan	4	8	10
İnfant	6	12	15
Çocuk	9	18	22
Okul çağı	10	24	26
Erişkin	13	30	34

KB ölçümünde en güvenilir yöntem arteriyel kan basıncı ölçümüdür ancak invaziv bir girişim gerektirdiğinden pratikte kullanma zorlukları nedeniyle intraarteriyel kateter yerleştirildiği yoğun bakım koşullarında kullanılabilir. Bu nedenle indirekt ölçüm metodları geliştirilmiştir. Bunlar palpasyon, oskültasyon, doppler ve ossilometrik yöntemlerdir (6,11,17).

4.1. Palpasyon yöntemi: Eski bir yöntemdir. Ölçüm için el yukarıya kaldırılıp avuç içi beyazlaşana kadar kol manşet ile sıkılır. Daha sonra saniyede 2-3 mmHg azaltılırken, avuç içinin ilk pembeleştiği basınç SKB olarak değerlendirilir. Bu yöntem ile sadece SKB ölçülebilir(13).

4.2. Oskültasyon yöntemi: KB ölçümü en az 5-10 dakika dinlendikten sonra sandalyede oturur pozisyonda, sağ koldan antekubital fossa kalp seviyesinde tutularak ölçülmelidir. Manşon şişirilirken radial nabız palpe edilmektedir. Radial nabız kaybolduktan sonra 20 mmHg daha şişirilerek 2-3 mm/sn hızla basınç azaltılırken stetoskop ile brakial nabız dinlenerek ölçülmektedir(13,22). Diastolik KB değeri süt çocuğu ve küçük çocuklarda 4.sesin büyük çocuklarda ve adolesanlarda 5. sesin kullanımı önerilmektedir(22).

4.3. Osilometrik yöntem: Bu teknik özellikle ölçüm sırasında uyum sorunu yaşanan küçük çocuklarda ve yenidoğanlarda kullanılmaktadır. Ossilometrik ölçüm tekniklerinde SKB ve ortalama arter basıncı, manşon şişirildikten sonra arterial pulsasyonların yansıması ile belirlenir. Bu cihazlarla ortalama arterial basınç saptanır(13). Osilometrik yöntemle 90p üstünde KB değeri saptanırsa oskülatur yöntemle yeniden değerlendirme yapılmalıdır(17).

4.4. Doppler yöntemi: Bu teknik ile ölçülen KB'deki sistolik KB, diyastolik KB'na oranla çok daha doğru olarak saptanır. Gerek ossilometrik gerekse doppler tekniği ile elde edilen değerlerin karşılaştırılacağı yaşa, cinsiyet ve antropometrik boyutlara göre düzenlenmiş standart tablolar henüz tam olarak geliştirilememiştir. Bu durum söz konusu aletlerin kullanım ve güvenilirliğini sınırlamaktadır(13).

4.5. Ambulatuvar Kan Basıncı Monitarizasyonu(ABPM):

KB gece gündüz sirkadiyen bir ritim takip eder, sabah erken saatlerde kan basıncı en düşük, akşam geç saatlerde en yüksektir. Bunda endojen olaylar, genetik yapılar, uyku ve uyanıklılıktan etkilenir, bunun yanında gün içindede sık sık değiştiğinden tek bir ölçüm yerine gün içindeki değişimi görmek daha yararlıdır. Kişinin kan basıncının gün içindeki aktivite, stres ve istirahat gibi durumlardaki değişikliklerin bilinmesi hastaya verilecek ilaç tedavisinin seçimi ve etkinliğini görmek açısından da avantaj sağlar(23). Tablo 7 de ABPM'nin yararlanıldığı durumlar gösterilmiştir.

Tablo7. ABPM'nin Yararlanıldığı Durumlar(23)

Beyaz gömlek HT
İlaç direnci
Hipertansif tedavi sırasında hipotansiyon bulguları olanlar
Otonomik disfonksiyon
Gün içinde farklı değerler gösteren KB ölçümleri
Sınırdaki hipertansiyon olan olguların tanımlanması
Hedef organ hasarının değerlendirilmesi
Hipertansif tedavi etkinliğinin izlemi
Sekonder hipertansiyonda mevcut non-dipper özelliğinin ortaya çıkarılması

Uyku sırasında fiziksel aktivite, emosyonel faktörler, sempatik sinir sistemi aktivitesi, hormonal değişiklikler nedeniyle uykuda kan basıncında %10-20 düzeyinde düşme (dipper) görülür. Bu düşmenin görülmediği (nondipper) hastalar hedef organ hasarı açısından risklidir. Primer hipertansiyonda ise “dipper” özelliği, sekonder hipertansiyonda kan basıncı “non-dipper” özelliğindedir. Bu durum, primer hipertansiyonu sekonder hipertansiyondan ayırt etme konusunda yararlıdır. Buna karşın çocukların %30’unda kan basıncının fizyolojik olarak “non-dipper” özelliğinde olduğu da bildirilmiştir. Gece uyurken normal fizyolojik koşullarda beklenen kan basıncı düşüşünün olmadığı başlıca patolojiler Tablo 8’de özetlenmiştir(17,23). Ossilometrik yöntem ile ölçüm yapılmaktadır. Hastaya uygun manşon boyutu ile dominant olmayan kola uygulanmaktadır. Uyanırken 20-30, uyurken de 30-60 dakikada bir ölçüm yapılmalıdır. Cihaz çocuğun günlük aktivitesini kısıtlamamalıdır(23).

Tablo 8. Non-dipper Hipertansiyon Nedenleri(17,23)

Otonomik nöropati
Diabetik nefropati
Diyaliz, Kronik böbrek hastalığı
Renal transplantasyon
Konjestif kalp yetmezliği
Uyku-apne sendromu
Cushing sendromu
Feokromasitoma
Mineralokortikoid artışı
Malign hipertansiyon
Ortostatik hipotansiyon
Gebelik hipertansiyonu
Siyah ırk

Değerlendirme için kan basıncı yükünden yararlanılmaktadır. Kan basıncı yükü: Yaş, cins ve boy persantiline göre (konvansiyonel ölçüm için tanımlanan) 90 persantile uyan kan basıncından yüksek olan ölçüm sayısının, toplam ölçüm sayısına oranı (%) olarak tanımlanmıştır. Kan basıncı yükü %25 ve/veya üzerinde olursa hipertansiyon, %40 ve/veya üzerinde ise de hedef organ zedelenmesinin meydana geldiğinden söz edilebilir(23). ABPM verilerin değerlendirilmesinde çocukluk dönemine uygun düzenlenmiş tabloların uygun olmadığı da kabul edilmektedir. İki yaşından itibaren kullanılabilir(6,17,23). Özellikle Tablo 9’da ABPM’ye göre hipertansiyon klasifikasyonu gösterilmektedir(17).

Tablo 9: Ambulatuvar Kan Basıncı Sonuçlarına Göre Hipertansiyon Sınıflaması

Sınıflama	Klinik Kan Basıncı	Ortalama Sistolik KB	Sistolik KB Yüğü
Normal	<95p	<95P	<25
Beyaz önlük HT	>95P	<95p	<25
Maskeli HT	<95p	>95P	>25
Prehipertansiyon	>95P	<95p	25-50
Hipertansiyon	>95P	>95P	25-50
Ciddi Hipertansiyon	>95P	>95P	>50

5. HT HASTASININ DEĞERLENDİRİLMESİ:

5.1. Klinik:

Çocuklarda hipertansiyon sıklıkla bir yakınma veya bulguya neden olmaz. Çoğu olgu klinik olarak sessizdir. Bu nedenle 3 yaşından büyük çocuklarda her fizik muayenede kan basıncının ölçülmesi gereklidir(16). HT'lu hastanın değerlendirilmesi anamnez ve FM ile başlar. Değerlendirmenin kapsamı çocuğun yaşı, hipertansiyonun ciddiyeti, hedef organ hasarının boyutu ve uzun dönem risk etmenlerinin varlığı ile ilişkilidir(16,17,24). Sekonder nedenler ile ilişkili semptom ve işaretler veya KVH risk faktörleri varlığı araştırılmalıdır. KV hastalıklar ve genetik geçişler hakkında ayrıntılı aile öyküsü alınmalıdır. Geçmişte ve şu anda kullandığı ilaçlar ve ek diyet destekleri sorgulanmalıdır. Yenidoğan döneminde klinik bulgular non spesifiktir. İrritabilite, letarji, düşük lilo alımı, solunum sıkıntısı, KKY ve nöbet görülebilir. Adolesanlarda halsizlik, baş ağrısı ve görme bozukluğu saptanabilir. Yaşam şekli ve beslenme alışkanlıkları (Na, K ve Ca alımı), sigara içiciliği veya pasif içicilik ve uyku bozuklukları sorgulanmalıdır(24)

Hipertansif çocukların değerlendirilmesinde ilaçlar(amfetamin, kafein, NSAİ, siklosporin), obezite, neonatal öykü(neonatal asfiksi, umbilikal arter kateterizasyonu, bronkopulmoner displazi), semptom ve/veya bulgular(kilo kaybı, ateş, solukluk, baş ağrısı, hirsutizm, üfürüm, nabız farklılığı), aile öyküsü(esansiyel HT, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalık, DM) ve renal veya endokrin(abdominal üfürüm, polikistik böbrek hastalığı, glomerülonefrit, anbigus genitale, ay dede yüz) nedenlerin ingilizce baş harflerinden oluşan MONSTER(Medications, Obesity, Neonatal History, Symptoms-sign, Trend the family, Endocrin or Renal) sınıflaması bu konuda temel yaklaşıma yardımcı olmaktadır(24)

Hipertansif acil, yaşamı tehdit edici komplikasyonlara (ensefalopati: konvülzyon, inme ve fokal defisitler; kalp yetersizliği, miyokard enfarktüsü, akciğer ödemi, dissekan aort anevrizması, akut böbrek yetersizliği) yol açan ciddi hipertansiyon olarak tanımlanır(16).

Hipertansif hastalarda kan basıncı her iki kol ve bir bacadan ölçülmelidir. Normalde alt ekstremitelerde kan basıncı üst ekstremitelerden 10-20 mmHg yüksektir. Basınç farkının tersine dönmesi femoral nabızların alınamadığı veya zayıfladığı durumlarda aort koarktasyonunu düşündürür(16).

Çok spesifik testler evre 1 veya evre 2 yada tedaviye rağmen ısrarlı HT'ü olan çocuklarda ve yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde önerilir. Obezite varlığında çok fazla

spesifik test yapmaya gerek olmadığı belirtilmektedir. Bulgusuz evre I hipertansif çocukların 1 ay, evre II hastaların ise 1 hafta içinde değerlendirmelerinin tamamlanması ve tedavilerinin düzenlenmesi gereklidir(16,17)

5.2. Hedef Organ Hasarının Belirlenmesi:

Ağır ve tedavisiz HT olan olguların %75'inde en az bir hedef organ hasarı saptanmaktadır. Hipertansiyonun tedavi kararında ve hastalığın prognozunda önemli bir faktör olan hedef organ hasarının non-invaziv ve sensitif göstergesi gereklidir. Özellikle kardiyovasküler sistemde gelişen hasar, hastalığın mortalitesini arttırmaktadır. Bu açıdan bakıldığında özellikle kardiyovasküler sistem taraması hastalar için önem taşır(16,25,26)

Arteriyel katılık (stiffnes): Damar duvarındaki elastik doku kaybına bağlı olarak gelişen kan akımındaki sürekliliğin azalmasıdır. Arter duvarında oluşan hasar (ateroskleroz ve veya arterioskleroz), arteriyel duvardaki elastin kollajen oranını azalmasına ve arteriyel katılığın artmasına neden olur. Arteriyel katılık, hem genel populasyonda ve hipertansif hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların ve hipertansiyona bağlı hedef organ hasarının güçlü bir belirteçidir(27). Artmış ateroskleroz primer LVH nin de bir göstergesidir (22,27).

Karotis intima-media kalınlığı (cIMT): Hipertansiyon, arteriyel duvarda patolojik yeniden yapılanma (remodeling) oluşturarak hem intima hem de media tabakasında orantısız kalınlaşmaya yol açar. Erken aterosklerosisin ilk bulgusudur. Karotis intima-media kalınlığı arteriyel hasarın ve hipertansif hastalarda KVH değerlendirmesi için erken göstergedir. Hipertansif çocuklarda ise cIMT sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuştur. Sağlıklı çocuklarda normal c IMT değeri yaş gruplarına göre değişkenlik göstermekte olup ortalama 0.39 ± 0.04 olarak belirlenmiştir(28).

Sol Ventrikül Hipertrofisi: Damar direncinde ortaya çıkan artış sol ventrikül iş yükünü önemli ölçüde arttırarak, kardiyak hipertrofiye yol açar. Artan sol ventrikül kitlesi sonucu, LV kavitesinde azalma gerçekleşir. Israrlı HT'lu çocuk hastaların büyük bir çoğunluğunda LVH olduğu bildirilmiştir(17). Ağır hipertansiflerde LVH nin riskinde artış olmakla birlikte bunun yanı sıra maskelenmiş HT'da da bildirilmiştir(22). Yapılan çalışmalarda beyaz önlük HT olan çocuklarda da normotansif kontrollere göre LV kitle indeksinde artış saptanmıştır. Ek olarak LVH artmış cIMT ile korelasyon göstermektedir. NHBPEH çalışmasında HT lu hastalara tedavi kararı verilmeden önce LVH değerlendirilmesi önerilmektedir. Böylece LVH varlığı hem tedavi hemde izlemi gerektiren hasar göstergesidir(17,21,28,29).

Göz dibi incelemesi: Altı-sekiz yaşındaki çocuklarda sistolik kan basıncının 10 mmHg artması her yıl için retinal arteriollerde 1.43-2.08 µm daraldığı bildirilmiştir. Dolayısıyla hipertansif retinopati bulguları HT'un hem süresi hemde hedef organ hasarı hakkında bilgi verir(16,21).

Mikroalbüminüri, diyabetli hastaların yanı sıra birincil hipertansiyonlu hastalarda da erken kardiyak ve böbrek hasarının belirlenmesinde oldukça duyarlı bulunmuştur(16,21).

6. HT PATOGENEZİ:

Kan basıncı kalp debisi ve periferik vasküler direnç ile doğru orantılıdır. Hipertansiyonun oluşmasında kalp debisi ve periferik vasküler direnci etkileyen pek çok faktör rol almaktadır. Sistemik kan basıncını belirleyen ve birbiriyle etkileşen birçok faktör olması nedeniyle hipertansiyondan sorumlu tek bir etiyoloji veya patofizyolojik mekanizmanın olmadığı multifaktöryel bir hastalıktır. Bu faktörler, genetik faktörler, renal sodyum retansiyonu, renin-anjiyotensin sistemi, sempatik sinir sistemi, kalp debisini arttıran faktörler, vasküler hipertrofi, endotel kökenli faktörler, vazokonstriktör maddelerin aşırı üretimi, vazodilatör maddelerin yetersiz üretimi, obezite ve insülin direnci, diyetin sodyumdan zengin potasyumdan fakir olması, kişinin yaşam tarzı gibi nedenler sayılabilir(30).

6.1. Genetik Yatkınlık:

Hipertansiyonlu olguların %30-50'sinde genetik yatkınlık olduğu gösterilmiştir. Anne veya babadan biri hipertansif ise çocuklarında HT gelişme riskinin 2 kat arttığı saptanmıştır(31). Ailesel hipertansiflerde yüksek kan basıncı olan bireylerin çocuklarının hipertansif olma eğiliminde, düşük kan basıncı olan ebeveynlerin çocuklarının ise aynı oranda hipotansif olma eğiliminde oldukları saptanmıştır. Bu etkileşim, kişinin kan basıncı fenotipine etki eden poligenik bir genetik bir altyapı üzerinde gerçekleştiğini düşündürmektedir (30,31,32,33). Dizigotik ikizlerdense monozigotik ikizlerde KB yüksekliği gösterilmiştir. Anne ile adapte edilen çocuk arasında KB'nın korele olmaması bu KB yüksekliğinin genetik bir yatkınlıkla ortaya çıktığını destekliyor(10,34,35).

Kan basıncı ile ilişkili olduğu düşünülen ve doğrudan veya dolaylı olarak renal tübüler transportu düzenleyen renin, anjiyotensin, anjiyotensinojen, prostosiklin sentaz, büyüme

hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü, tiroksin hidroksilaz, antiyal natriüretik faktör, insülin reseptörü, dopamin reseptörü, anjiotensin reseptörü, adrenerjik reseptör, leptin reseptörü, G-proteini, addusin gibi hormon yada hormon üretiminde yer alan enzim, reseptör, sinyal moleküllerini kodlayan birçok değişken saptanmıştır(36). Ayrıca Nöropeptid Y, transforming growth faktör, IL-6, NO sentetaz, lipoprotein lipaz, adipisin, kalmodüline bağlı protein kinaz 2, pankreatik fosfolipaz A gibi yüksek kan basıncı ile ilişkili gen ve gen ürünlerinin tübüler transport ile ilişkisi olabileceği belirtilmektedir. Genellikle bu polimorfizmlerin kan basıncı üzerine etkisinin hafif olduğu bildirilmekte olup, hipertansiyonun gelişmesi için farklı polimorfizmlerin kombinasyonunda olabileceği belirtilmektedir(34,36).

HTsif hastalarda genetik etmenler genelde 2 grup olarak incelenmektedir. Bunlar monogenik veya poligenik formlardır. Monogenik formlar daha ender izlenirken temelde sorun kan basıncını düzenleyen sistemlerin genlerindeki nokta mutasyonla oluşan genotip değişiklikleridir(37). Monogenik HT tanımı distal ve toplayıcı tüplerde yer alan epitelyal sodyum kanalı (ENaC) genindeki mutasyon nedeniyle ortaya çıkan aşırı Na reabsorbsiyonu sonucu oluşur. Bu durum azalmış plazma renin aktivitesi, Na retansiyonu, hipokalemi ve alkalozis ile karakterizedir. Bu grup HT'da aşırı aldosteron üretimi veya baskılanmış aldosteron üretimi eşlik edebilir. Monogenik formlar daha nadir görülmekle birlikte monogenik HT, çocukluk çağı ve adolosanlarda HT ayırıcı tanısı içinde yer almalıdır(31,32,37).

HT'ye yatkın kişilerde bu mutasyonların saptanması, hastaların erken tanı alması ve hedef organ tutulumunun önlenmesi açısından önem taşımaktadır(31).

Monogenik HT sendromlarının başlıcaları tablo 10 da gösterilmiştir(31).

Tablo 10. Monogenik Mineralokortikoid hipertansiyon Sendromları(31)

Familyal hiperaldosteronizm Tip 1 ve Tip 2
Konjenital adrenal hiperplazinin hipertansif formu
11βhidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği
Liddle sendromu
Mineralokortikoid reseptör mutasyon aktivasyonu
Glukokortikoid direnci

6.1.2. Yüksek aldosteron Üretimi ile ilişkili durumlar;

6.1.2.1. Familial Hiperaldosteronizm Tip I(FH I):

Glukokortikoid aracılı aldosteronizm (GRA): Otozomal dominant geçişli olup, hipertansiyon, değişken hiperaldosteronizm, düşük PRA, normal veya düşük K, anormal adrenal steroid üretimi(18 okzokortizol, 18 hidroksikortizol) ile karakterlidir. Bu hastalık polipeptid 1 geni (CYP11B1) ile polipeptid 2 geninin (CYP11B2) nin füzyonu sonucu gelişir(şimerik gen). Bu hibrid mutasyon, zona fasikülata da ACTH ile regüle edilen aldosteronun ektopik ekspresyonuna yol açar(31,37)

GRA tanısı, dexametazon supresyon testi ile konulur. ELİSA ile plazmada 18 hidroksikortizol saptanması GRA için tanısaldır ve dexametazon supresyon testinden daha faydalıdır. Çocuk ve adolesanlarda ağır veya dirençli HT olgularında ve erken başlangıçlı HT öyküsü olan ailelerde ile prematür hemorajik strok olanlarda bakılır.

GRA glukokortikoidlerle tedavi edilir, parsiyel olarak pituitar ACTH salınımını baskılar. Glukokortikoid ile tedavi ile kan basıncı kontrol altına alınamadığı olgularda MR antagonisti eklemek gerekir(31,37).

6.1.2.2. Familial Hiperaldosteronizm Tip II(FH II):

Primer aldosteronizmin herediter formudur. CYP11B1/CYP11B2 hibrid mutasyonu ile ilişkili değildir, Adrenokortikal hiperplazi, aldosteron üreten adenoma bağlı aldosteron hipersekresyonu vardır. FH-I'in tersine FH-II dexametazon ile suprese olmaz. Buradaki net mutasyon belli olmayıp, farklı çalışmalar 7p22 kromozomu üstünde durur.

Hipertansiyon, hipokalemi ve kardiyovasküler hasara mortalite ve morbitideyi azaltmak için aldosteron düzeyleri normalize edilmeli veya aldosteron reseptör blokerleri kullanılmalıdır. Kırk yıldan fazladır mineralokortikoid reseptör(MR) antagonisti spiranolakton, primer hiperaldosteronizm tedavisinde kullanılır. İlk tanıda radyoloji gerekmesede tomografinin nin sensitivitesi %40-100, manyetik rezonansın sensitivitesi %70-100 arasında değiştiği bildirilmektedir(31,37)

6.1.3. Düşük veya saptanamayan aldosteronla ilişkili durumlar:

6.1.3.1. Konjenital adrenal hiperplazi(KAH)'nin HT sif formları:

6.1.3.1.1. 11 β hidroksilaz eksikliği:

11 β hidroksilaz eksikliği en sık hipertansif KAH formudur. Tüm KAH olgularının %5-8'inde vardır. Otozomal resesif geçişlidir, androjen fazlalığı, virilizasyon, HT ortaya çıkmaktadır. Burada 11 deoksikortizolün kortizole dönüşümünü sağlayan 11 β hidroksilaz enzimini kodlayan CYP11B1 genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkar(31).

Kortizol üretimi azlığından ötürü, pituitier bez aşırı ACTH salgılar buda adrenal steroidogenezi uyarır böylece 11 deoksikortizol, deoksikortikosteron(DOC) ve androjen prekürsörleri artar. Artmış olan DOC etkili bir mineralokortikoid olup Na ve su tutulumu, PRA supresyonu, aldosteron supresyonu yaparak HT yapar.

6.1.3.1.2. 17 α hidroksilaz eksikliği

Diğer hipertansif KAH'ler p450c17 sitokrom defektine bağlı 17 α hidroksilaz eksikliği sonucu ortaya çıkar. KAH'nin bu nadir formunda orta dereceli arteryel HT, renin-anjiotensin-aldosteron(RAAS) sistemi supresyonu, seks steroid sentezi yokluğu, kız eksternal genitalitalyası (46 XY kromozomlu), kompanzatuvar ACTH hipersekresyonu nedeniyle bozulmuş kortizol üretimi vardır. ACTH; DOC sentezini ve kortikosteron sentezini artırır böylece Na reabsorbsiyonu yaparak PRA ve aldosteron supresyonu yapar(31,37).

6.1.3.1.3. 11 β Hidroksisteroid Dehidrogenaz (11 β HSD2) Eksikliği:

(Apparent Mineralocorticoid Excess=AME)

Otozomal resesif kalıtmıli olup, çoğu heterozigottur ve hastalar normal fenotipe sahiptir. 11 β HSD2 enzim aktivitesinin bozulmuştur. Bu enzim MK hedef organlarında ekspresse olur ve böbrek için hayati önem taşır. Bu enzim aktif olan kortizölü inaktif olan kortizona çevirir. Konjenital olarak bu enzimin yokluğunda bu koruyucu mekanizma bozulur, inaktif metabolite dönüşemeyen kortizöl düzeyi artar. MR'ın kortizölle olan afinitesi aldosterona afinitesine eşittir. Ancak kortizöl salınımı aldosterondan 100 kat fazla olduğu için, kortizöl MR'ünü doyurur(38). Bu nedenle kortizöl hipofiz ve kalb gibi pek çok dokuda eses mineralokortikoid reseptörleri işgal eder. Bununla birlikte normal dolaşan düzeylerde tipik hedef dokularda (böbrek, kolon ve tükürük bezleri) lokal olarak kortizona dönüştürüldüğü için (11-beta hidroksisteroid dehidrogenaz aracılığıyla) mineralokortikoid etkiye katkıda bulunmamaktadır. Kortizöl bu enzimlerin yetersizliğı ya da inhibisyonu durumunda

dönüşümün azalmasına bağlı olarak mineralokortikoid hipertansiyona yol açabilir. Mineralokortikoid reseptörleri üzerinden Na tutulmasına yol açıp, kan basıncının yükselmesine neden olmaktadır (31,35,38,39)

Fazla kortizol bağlanımı hipermineralokortikoid durumu oluşturur böylece ağır hipokalemi, Na retansiyonu, volüm artışı, metabolik alkaloz ve renin-aldosteron supresyonu ile erken başlangıçlı HT yapar. Plazma kortizol yarılanma ömrü artmış olsa da artmış serum kortizol konsantrasyonları tanıya yardımcı değildir, Tanıda plazma kortizol/kortizon oranı ve/veya artan idrar tetrahidrokortizol/tetrahidrokortizon oranının yaklaşık artışı ile karakterizedir(31).

Meyan kökünde bulunan glycyrrhetinic asid, 11 β HSD2 enzimini inhibe ederek, kortizolun distal nefronda mineralokortikoid benzeri etkilerini artırarak HT'a neden olur. Kortizol veya ACTH verilmesi halinde HT şiddetlenir. Tedavide, oral deksametazon ile kortizol sekresyonu baskılanır. Sodyum Emilimi azalır, hipertansiyon ve hipopotasemi düzelir. Bu tip HT spiranolaktona cevap verir veya düşük Na diyetine cevap verir, bu da olayın MR(tip I) reseptörleri ile ilişkili olduğunu düşündürür(35,38,39).

Bu hastalarda klinik hipokalemi, Na retansiyonu, volüm yükü, hipertansiyon, serum renin ve aldosteron düşüklüğü, idrarda düşük kortizol inaktivasyonu, anormal idrar steroid profili(artmış kortizol/kortizon metabolitleri yani artmış serbest idrar kortizol/serbest idrar kortizon) oranı ki bu da THF(tetrahidrokortizol)+5 α THF/THE(tetrahidrokortizon) oranı 2.4-40 kat artmıştır(40). Bu hastalarda hipokalemi, metabolik alkaloz ve hiperkalsüri birlikteliği enzim aktivitesinin tamamen olmadığını gösterirken, nefrokalsinozis ve metabolik alkaloz olmayışı bir miktar rezidüel enzim aktivitesinin olduğunu gösterir(37,40).

6.1.4. Glukokortikoid reseptör Mutasyonu: (Primer Glukokortikoid Direnci)

Nadiren görülen jeneralize veya parsiyel hedef organ glukokortikoid bozulmuş sensitivitesi vardır. Dolaşımdaki ACTH'nın kompanse edici yükselişi kortizol, mineralokortikoid ve androjenler gibi adrenal steroidleri artırır ancak hiperkortikolizm bulgusu klinik olarak yoktur. Klinik değişken olup asemptomatikten ağır hiperaldosteronizme kadar değişebilen mineralokortikoid yetersizliği ve/veya fazlalığı ortaya çıkabilir. Ayırıcı tanı Cushing ile yapılmalıdır. Moleküler temelde, insan glukokortikoid reseptör geninde mutasyon

vardır, böylece glukokortikoid sinyal transdüksiyonu bozulmuş olup dokuların glukokortikoid hassasiyeti bozukmuştur(31).

6.1.5. MR Mutasyon Aktivitesi:

4q31.1 lokusunda MR gen mutasyonu sonucu olur, 810. kodonda (S810L) lösin'in yerine serin yer alır. Bu hastalarda mineralokortikoid reseptör anormal bir yapıdadır. Erken başlangıçlı HT ve hamilelikte progesteronun etkisiyle kötüleşen HT görülür ancak MR(L810) taşıyıcılarında (erkek ve hamile olmayanlar) HT'dan sorumlu steroidler henüz tanımlanmamıştır(31).

6.1.6. Liddle's Sendromu:

Otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Distal tübüllerdeki epitelyal Na kanallarının (ENaC) mutasyonu sonucu ortaya çıkar. Bu bu kanallar α, β, γ dan oluşan 3 subünite sahiptir. Liddle's sendromunda β ve γ subünitindeki mutasyon nedeniyle epitelyal Na kanalları sürekli aktivedir böylece artmış Na Emilimi, K kaybı ve volüm artışı vardır. Klinik olarak HT, poliüri, düşük renin ve aldosteron ile hipokalemik metabolik alkaloz görülmektedir. Düşük reninli tuza hassas ve spiranolaktona cevapsız HT'lu olgularda ENaC'ın genetik analizi önerilir. Bu bozukluk triamteren gibi epitelyal Na transport inhibitörlerine cevap vermektedir. Tedavide tuz kısıtlaması ve potasyum replasmanı uygulanır, spiranolaktona yanısızdır. Epitelyal sodyum kanallarını direkt olarak inhibe eden triamteren idrar Na 'unu artırır, hipertansiyonu düzeltir. Bu olgular renal transplantasyona cevap verir KB ları normale döner, elektrolitleri düzelir(31,35).

6.2. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu

SSS uyarılmasının sonunda kalp hızında artış, periferik vazokonstriksiyon, adrenallerden norepinefrin salınımı ve sıvı retansiyonuna neden olarak kan basıncında yükselmelere yol açar. SSS aktivasyonu ile renal efferent sempatik lifler de uyarılır, böylece renal kan akımında düşme ve renal vasküler dirençte artmayla sonuçlanan vazokonstriksiyona neden olur. Renal sempatik uyarılma doğrudan sodyum reabsorbsiyonu ve jukstaglomerüler aparattan renin salınımını uyarır. Artmış SSS aktivitesinin damar duvarında oluşturduğu yapısal değişikliklerin (damar düz kas hücresi hipertrofisi ve buna bağlı kompliyans azalması) zamanla SSS'deki aktivitede azalma olmasına rağmen kan basıncı düzeyinin yüksek devam etmesine neden olduğu düşünülmektedir. Stresin SSS aktivitesini uyardığı ve KB'nı yükselttiği bilinmektedir. Sık olarak görüldüğü gibi HT ve obezite birlikte olduğu zaman SSS

aktivitesindeki artışın HT patogenezindeki rolü daha fazla olabilir. SSS aktivitesinin hipertansiyon patogenezindeki spesifik rolünden ayrı olarak artmış kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyle de ilişkisi vardır. Sabahın erken saatlerinde alfa sempatik aktivitede ani bir artma meydana gelerek kan basıncında belirgin yükselmeler görülür(30).

Açıklanmamış primer HT'lu genç bireylerde KB yüksekliğinin primer mekanizmasında sempatik sinir sistemi aktivasyonunun (overaktivasyonu) rol aldığı ileri sürülmüş. Primer HT'lu çocuklarda normotansif çocuklara göre dinlenme anında taşikardi saptanmıştır ve dinlenme anındaki kalp hızı ve KB'nın korele olduğu büyük epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Falkner tarafından yapılan çalışmalarda HT'sif adolesanların mental stres durumlarında normotansif çocuklara göre artmış kalp hızı, sistolik KB ve diastolik KB'na sahip olduğu gösterilmiştir(10,41)

Ayrıca sempatik sinir sistemi beyaz önlük HT'u patogenezinde de rol alır. Beyaz önlük HT'u olan kişiler tipik olarak sinirli ve dinlenme zamanında taşikardiktirler(10,30,42).

Parasempatik ve sempatik yanıt arasındaki dengesizlik primer HT'da ortaya çıktığı gibi beyaz önlük HT'da da görülür(41,42).

6.3. Ekstraselüler Sıvı ve Sodyum ve K Metabolizması

Na, ana ekstraselüler katyondur ve kan basıncı üzerine en etkili çevresel faktördür. Tersine K ana intraselüler katyon olup HT patogenezinde rolü azdır, Günlük tuz alımı ($\text{NaCl} < 50 \text{ mmol/gün}$) 50 mmolden az olanlarda primer HT ve yaşlanmaya bağlı kan basıncı yüksekliği oldukça azdır. Günlük tuz tüketimi 100 mmol den fazla olanlarda ise HT sıklığı yüksektir. Bazı toplumlarda HT prevalansı $< \%1$ iken endüstrileşmiş toplumlarda ise erişkinlerin 1/3'ü HT'sif olmasında diyet önemli rol oynar. HT görülme oranı düşük olan toplumların beslenmesi değiştirilirse (yeni düzenlenen diyetle K/Na oranı azalırsa) HT görülme oranı artar. Normotansiflerde Na sensitivitesi HT prekürsörüdür. Diyetsetel K miktarı Na sensitivitesi üzerine güçlü ve doza bağımlı inhibitör etki yapar. Doğal gıdalara göre, hazır gıdalarda yüksek Na ve düşük K içerir. Örneğin; 2 dilim hamburgerde(57 gram), 32 mmol Na ve 4 mmol K içerir. 1 fincan tavuk çorbasında 48 mmol Na ve 1.4 mmol K içerir. Meyve sebze içeren diyetlerde ise düşük Na yüksek K içerir. Portakalda 131(gram), Na içermezken 6 mmol K içerir. Doğal beslenen toplumlarda günlük K alımı 150 mmol/G'ün üzerinde iken Na alımı ise 20-40 mmol/G'dür. Diyetteki K/Na oranı > 3 olup çoğunlukla bu oran 10'a yakındır. Endüstrileşmiş toplumlarda 30-70 mmol/G K ve 100-400 mmol/G Na alırlar ve diyet K/Na

oranı <0.4 dır(55,56,57). Doğal gıdalarda tuz oranı %12 iken işlenmiş (pişerken eklenen gıdalarda) %80 dir(43).

Arter Duvarı Üzerindeki Etkiler: Na retansiyonu ve K eksikliği vasküler düz kas arteriyal ve arteriolar Na pompasını inhibe eder, dolayısıyla intrasellüler sıvıda K azalır ve Na artar, artmış intasellüler Na düzeyi; Na-Ca exchanger Tip 1 (NCX1)'i uyarır, Ca hücre içine alınır. Hipokalemi hücre zarındaki K kanalları inhibe eder, membran depolarize olur. Na pompasında elektrojenik özelliği olduğundan Na pompasının inhibisyonu kendi membran potansiyelini düşürür, vasküler düz kasta membran depolarizasyonu olur. İntrasellüler Ca daha da artar. Artan sitozolik Ca vasküler düz kas kasılmasını tetikler(43).

Na-K homeostazı primer HT'da defektif olan endotel aracılı vazodilatasyonda önemli rol oynar. Na retansiyonu nitrik oksit sentezini azaltır ve nitrik oksit üretiminin endojen inhibitörü olan asimetrik dimetil L-arginin plazma seviyesini arttırarak endotelyal vazodilatasyonu olumsuz etkisi vardır. Na kısıtlamasının her ikisi üzerine de ters etkisi vardır(43).

Yüksek K'lu diyet K kanallarını açar, Na pompasını uyarır, endotel hücrelerini hiperpolarize eder, endotel bağımlı vazodilatasyon olur. Endotel hücresi hiperpolarize olunca vasküler düz kas hücrelerine iletilir, sitozolik Ca azalır, vazodilatasyon ortaya çıkar. Deneysel K kısıtlaması ile endotel bağımlı vazodilatasyonun inhibe olduğu gösterilmiş. Deneysel çalışmalara göre vasküler tonus etkilerine ek olarak, K'dan zengin diyet; arteriyel trombozisi, atherosklerozu ve arter duvarındaki medial hipertrofiyi inhibe ederek KVS riski azaltır(43).

İntraventriküler hipertonic salin verilerek, BOS Na'u arttırılırsa KB artar, ancak KCL verilirse BOS K'u artarsa KB düşer(43).

Metabolizma üzerine etkileri ise; hipokalemi insülin salınımını inhibe eder, glukoz intoleransı ortaya çıkarır. Hiperkalemi veya K verilmesi pankreas β hücrelerindeki membran potansiyelini değiştirerek insülin salınım hızını arttırır. İnsülin NO salınımı ile iskelet kasında endotel bağımlı vazodilatasyonu tetikler, ancak bu yol primer HT'da bozulmuştur. Tiazid ile tetiklenen hipokalemi Tip 2 DM'da glukoz toleransını kötüleştirir. Hipokaleminin düzeltilmesi glukoz intoleransını da düzeltir. Diüretiklerle birlikte ACEİ ve ARB'ler K retansiyonu sağlar ve Tip 2 diabet başlama riskini azaltır. Tiazide bağlı hipokaleminin K verilerek düzeltilmesi diüretiğin antihipertansif etkisini de arttırır(43,44).

Primer HT'da Na tutulumunu açıklayan başlıca mekanizmalarda vardır, bunlar; konjenital olarak nefron sayısının azlığı(intrauterin büyüme geriliğine bağlı düşük doğum ağırlığı, konjenital oligonefropati), renal medüller kan akımının bozulması, iskemi veya interstisyel inflamasyona bağlı gelişen renal filtrasyon yüzeyinin azalmasına bağlı Na eksresyonunun azalması nedeniyle intraglomerüler basıncın artması sonucu HT gelişmesidir. Sodyum retansiyonuna neden olan ikinci mekanizma da basınç natriürez ilişkisinin bozulmasıdır. Normal kişilerde kan basıncı yükseldiğinde, böbreklerden sodyum ve su atılımı artarak intravasküler hacim küçültülür ve böylece kan basıncı normale döner. Bu fenomene basınç natriürezi denir. Hipertansiflerde ise kan basıncı ile sodyum atılımı arasındaki bu ilişki bozulur, kan basıncının bu yolla regülasyonu gerçekleşmez(30,43).

6.4. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

Renin böbrekte jukstaglomerüler hücrelerden salgınır ve karaciğerden plazmaya verilen anjiyotensinojenin anjiyotensin-I'e çevirilmesi reaksiyonunu katalize eder. Reninin proksimal tübüler ve mezangial hücreler ile beyin, testis, karaciğer damar duvarında da renin mRNA saptanmasında reninin böbrek dışında da sentezlendiğini düşündürmüştür. Renin salınımını afferent arterioller basınç azalması, renal perfüzyonun azalması, kan volümünün azalması, alfa ve beta adrenerjik uyarı, makula densada NaCl yoğunluğunun azalması, aldosteron azalması, PGE2 ve PGI2 artması, ANP, TNF, IL-1 renin salınımını uyarır. Mineralokortikoidler, AT-II, tuz alımı, beta blokerler, ADH, tromboksan A2 ve endotelial büyüme faktörü ise renin salınımını baskılar(30,45).

Oluşan anjiotensin I, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin-II'ye yıkılır. Özellikle patolojik olaylarda lokal A-II üretimi ACE aktivitesinden bağımsız olarak alternatif yollarla oluşabilmektedir. Kalpte ve kan damarlarında A-II oluşumundan serin proteaz kimaz aktivitesi sorumlu tutulmaktadır Renin anjiotensin sisteminin fizyolojik ve patolojik etkileri anjiyotensin-II (A-II) üzerinden gerçekleşir. AII'nin AT1 ve AT2 olmak üzere 2 tip reseptörü vardır ve etkilerinin çoğu AT1 üzerinden olur. AII'nin AT1 reseptörüne bağlanmasıyla periferik damarlarda vazokonstriksiyon, intimal hiperplazi ve angiogenesis, myokardda kontraktilite, kollojen sentezi, hipertrofi ve fibrozis, adrenal bezden aldosteron sentezi, böbrekten sodyum geri alımı, beyin ve hipofizde SSS aktivitesi ve vasopressin salınımı yapar. Kan basıncında yükselme olduğunda negatif feedback yoluyla jukstaglomerüler hücrelerden renin salgısı azalır. Bu nedenle esansiyel hipertansiyonu olanlarda bu inhibisyona bağlı olarak plazma renin düzeyinin düşük olması beklenir. Ancak

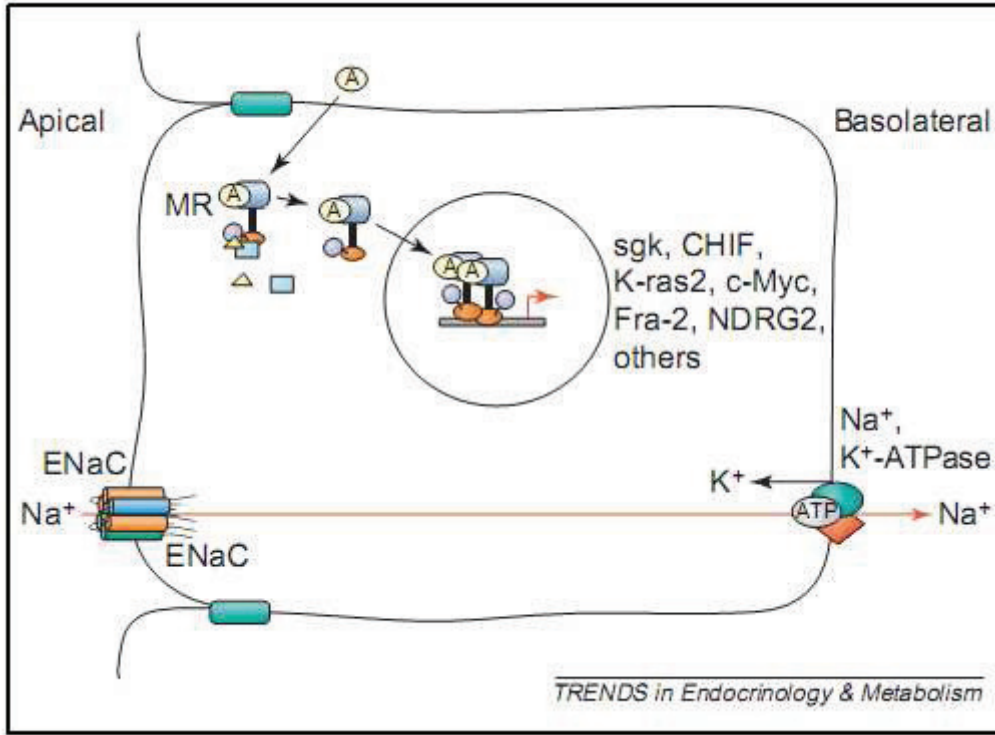
hipertansiflerde plazma renin düzeyleri homojen olmayıp kan basıncı düzeyi ile orantılı değildir. Sadece %30'unda renin düzeyi düşük olup %50'sinde normal, %20'sinde ise yüksektir. Hipertansif hastalarda plazma renin düzeylerinin uygunsuz bir şekilde normal veya yüksek olması nefron heterojenitesinin sorumlu olduğu öne sürülmektedir(30,45,46).

6.4.1. Aldosteron

Diyetle alınan Na kısıtlaması RAAS'ini aktivite ederek adrenal zona glomerülozadan, anjiyotensin II ile uyarılan aldosteron salınımını arttırır. Aldosteron böbrekteki distal kıvrımlı tübüllerde ve toplayıcı tübüllerde sunulan mineralokortikoid reseptöre bağlanır ve klasik etkileri olan Na ve su tutulumunu ve potasyum salgılanmasını uyarır(47). Aldosteron MR aracılığıyla etki göstererek hedef genlerin transkripsiyonunu düzenler. Ayrıca aldosteronun hızlı non genomik etkileri ile; protein kinaz C'nin, hücre dışı sinyallerle düzenlenen kinazlar 1/2'nin, c-Jun NH2-terminal kinazları 1/2'nin ve siklik adenozin 3',5' monofosfatın aktivitesinin uyarılması ve hücre içi iyon akışlarının uyarılması sayılabilir. Protein kinaz C'nin baskılanması MR bağımlı transkripsiyonel aktiviteyi belirgin biçimde düşündürmektedir(47).

Aldosteron başlıca AII ve K etkisiyle adrenal korteks zona glomerülozada sentezlenen steroid yapıda bir hormondur ve primer olarak renin anjiyotensin sisteminin kontrolü altındadır. Doku ACE aktivitesi ile oluşan AII damar endoteli ve düz kas hücrelerinde lokal aldosteron sentezine neden olur. Aldosteron sentez inhibitörleri ise atriyal natriüretik peptid(ANP), dopamin ve somatostatin dir(10,45).

Aldosteron sodyum dengesi, su homeostazisi ve kan basıncı regülasyonun da önemli rol oynar. Aldosteron etkisinde temel aktörler MR ve epitelyal sodyum kanalı(ENaC)'tır. Aldosteronun ana etksi epitelyal hedef hücrelerin apikal membranda yer alan ENaC ve bazolateral membranda yer alan aktif transport NaK ATPaz pompası ile sodyum reabsorbsiyonu ve K ve hidrojen sekresyonudur(48) (Şekil 1).



Şekil 1. Polarize Epitelyal Hücrelerde Aldosteronun etki Mekanizmasının Şematizasyonu(48)

Böbrekte kortikal toplayıcı tüplerde aldosteron, transepitelyal Na transportunu yapan kanalları (EnaC ve NaK ATPaz) aktivasyonunu stimule eder. Aldosteron serum ve glukokortikoid tarafından düzenlenen kinaz (SGK)'nın mRNA düzeyini artırır bu da ENaC'ı direkt stimule eder. Başka aldosteron reglatuvar genlerde identifiye edilmiştir bunlar: kanal arttıran faktör(CHIF), K-Ras2, cmyc, cJun, cFos, Fra-2 dır. Son zamanlarda N-myc down regüle eden gen 2 (NDRG2) böbrek distal toplayı tüplerde erken faz aldosteron yanıtını düzenler(48,49,50).

Aldosteron kardiyovasküler ve SSS üzerine önemli etkileri vardır. Aldosteron adipozit diferansiyasyonunu ve termogenezisi düzenler mineralokortikoidlerin enerji dengesini düzenleyici rolü vardır(48).

Klinik bir çalışmada kardiyak aldosteron üretimi normal hastalarda saptanmazken diyastolik ya da sistolik kalp yetmezliğinde olan hastalarda transkardiyak konsatrasyon gradienti tespit edilmiştir. Ek olarak teorik ve deneysel çalışmalarda kalpte aldosteronun lokal üretimi parakrin/endokrin yollarla olduğu saptanmıştır.(51).

Aldosteron lökosit endotelyal hücre adezyon molekülü(ICAM-1) gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini, vasküler makrofaj infiltrasyonunu ve ateroskleroza arttırdığı gösterilmiştir(38,48).

Aldesteron Na taşınmasında önemli olduğu gibi renal hasar mediatörüdür. Direkt etki ile aldesterona hassas olmayan distal nefronlarda ROS oluşturur, profibrotik aktiviteyi artırır, hücre siklus düzenleyicilerinin dengesini değiştirir(52).

Benzer şekilde aldosteron uygulaması ile proteinürinin arttığı, podosit hasarı olduğu ve nefrin ve podosit ve nefrin sayısında azalma olduğu gösterilmiştir. Hasarlı podosit işaretleyicisi olan demsin miktarının aldosteron enjeksiyonu sonrası miktarının arttığı gösterilmiştir(52,53).

Glomerüler mezangial hücrelerin p450scc, 3 β OHsteroid dehidrogenaz, 21 hidroksilaz ve CYP11B2 gibi steroidojenik enzimler aracılığıyla aldosteron ürettikleri gösterilmiştir. Bu nedenle lokal olarak üretilen aldosteronun mezangiyal hücrelerde MR'yi aktive ederek mineralokortikoid genlerin transkripsiyonunu uyardığı düşünülmektedir(53).

MR'lerin glomerüler mezangial hücreler, podosit ve renal interstisyel hücrelerde ekspresse edilmektedir. Bu veriler aldosteronun renal hasar oluşumunda kan basıncında görülen değişimler basit şekilde açıklanamayacak olan mekanizmalar aracılığıyla MR aktivasyonunu başlatarak tetiklemektedir. Primer hiperaldesteronizmlili hastalarda proteinüri sıklığı ve şiddeti hipertansiyon hastalarından daha yüksek sıklıkla bildirilmektedir(52,53).

Aktive olmuş SGK-1, epitelyal Na kanallarının aktivasyonu ve fosforilasyonuna duyarlıdır. Sendrom X'te oluşan aldesteron ve insülinin sinerjik patofizyolojik etkisi, SGK-1 aktivitesi yoluyla açıklanmaktadır.. Aldesteron artmış oksidatif stress ve SGK-1 yoluyla podosit fonksiyonlarında değişiklik yapar(52).

Aldosteron, NADPH bağımlı ROS ve mitojen-aktif protein kinaz(MAPK) veya Rho-kinaz aktivitesi ile renal hasar yaptığı bildirilmektedir. Aldesteron enjeksiyonu sonrası fare böbreğinde MAPK, Rho-kinaz, plazminojen aktivatörü-1, osteopontin, monosit kemoatraktan protein-1 gibi pek çok proinflamatuvar sitokinler ile serbest oksijen radikalleri gibi renal hasara yol açan pek çok faktör gösterilmiş olup en fazla suçlanan ise ROS olmuştur(52,53).

Aldosteron, ve MR'ün tübülointerstisyel hücre, renal mezangial hücreler, renal fibroblast ve podositler üzerine doğrudan hasar yapmakta olup bunda en fazla suçlanan ise

ROS, MAPK ve Rho-kinaz olmak üzere moleküler mekanizmalar ile yaptığı gösterilmiştir. Rho-kinaz inhibitörü olan fasudin farelerde aldosteron etkili TGF β aktivasyonunu azaltarak renal hasar oluşumunun ilerlemesini durdurduğu gösterilmiştir(53).

Bu durum MR antagonistleri ile ROS ve MAPK aktivitesindeki azalma ile gösterilmiştir. MR'lerin glomerüler mezangial hücreler, podosit ve renal interstisyel hücrelerde eksprese edilmektedir. Bu veriler aldosteronun renal hasar oluşumunda kan basıncında görülen değişimler basit şekilde açıklanamayacak olan mekanizmalar aracılığıyla MR aktivasyonunu başlatarak tetiklemektedir. Primer hiperaldosteronizmlili hastalarda proteinüri sıklığı ve şiddeti hipertansiyon hastalarından daha yüksek sıklıkla bildirilmektedir(52,53).

6.5. Obezite, İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi

Obezite günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin önemli sağlık problemlerinden biri haline gelmiştir. Çocukluk çağı obezite prevalansı çok hızlı bir artış göstermektedir. Portekiz'de yapılmış bir çalışmada 7-9 yaşları arasındaki çocuklarda fazla kilolu ve obez çocuk prevalansının toplam %31.5'e yükseldiği gösterilmiştir(54).

VKİ ile kan basıncı arasında ilişki tuz alınımindan bağımsızdır. Obezite siyahlarda ve düşük sosyoekonomik durumda daha sık karşımıza çıkar(55).

Vücut kitle indeksi 28 mg/m²'den yüksek olduğunda hipertansiyon görülme riski 3-4 kat artmaktadır(54). Vücut Kitle indeksi (VKİ) artışı diastolik kan basıncının kontrolünde güçlük oluşturur. VKİ >25 ise diastolik kan basıncı kontrolü, VKİ >30 ise sistolik kan basıncı kontrolünün zor olduğu Framingham çalışmasından elde edilen bir veridir(10,56).

Obezite ve beraberinde hiperinsulinizm varlığı kardiyak output, periferik direnç ve sempatik aktivite artışına neden olur. Basıncı natriürezisi mekanizması bozulur. Bu durum artmış anjiyotensin 2, aldosteron, insulin direnci, hiperinsülinizm ve adipositlerden salınan mediatörlerle ilişkilidir. İnsülin düzeyi artışı ile ortaya çıkan tuz duyarlılığındaki artış da fizyopatolojiye katkıda bulunur. Kiloda her %10'luk artış kan basıncında 6.5 mmHg artışa yol açar(54,56).

Alternatif olarak insülin damarlarda vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu arttırarak vasküler medial hipertrofi oluşturur bu da damar direncinin artmasına sebep olabilir(10,55).

Artan kilo artışı ile birlikte leptin düzeyleri artar. Obez HT'siflerde leptin düzeyleri artmıştır ve hem kan basıncı hem de KN ile koreledir. Hayvan çalışmalarında intraventriküler leptin infüzyonu sonrası renal sempatik sinir aktivasyonunda artış saptanmıştır. Bu da hiperleptinemisinin sempatik sinir sistemi aktivasyonunu uyararak HT'a yol açığının bir kanıtıdır. Aynı zamanda leptinin intraglomerüler etkileri vardır. TGF beta sentezini artırır ve glomerüler endotelial hücrelerde tip I kollojen sentezini stimüle eder. Bu da ekstrasellüler matriks birikimi yoluyla glomerüloskleroza yol açabilir. Belki obezlerdeki sekonder FSGS nin sebebi budur. Losartan tedavisi leptinin böbrek etkisini düzeltir(10,55,57).

Perirenal yağ dokusunun artışı interstisyel basıncı artırır medüller kan akımını azaltır ve tübüler kompresyon yapar. Bunların hepsi artmış Na reabsorpsiyonuna neden olur. Hiperfiltrasyon hasarı ve artmış glomerüler transforming GF-beta1 ekspresyonu glomerüler skleroza ve nefron kaybına neden olur. Bu da Na retansiyonunun artışına neden olur(55,57).

Tablo11. Hiperinsülineminin hipertansiyona yol açabileceği mekanizmalar (55)

Sempatik sinir sistemi etkinliği artar
Renin-angiotensin sisteminin aktivitesi artar
Böbrekte Na/su geri Emilimi artar
Tuza karşı vasküler pressör cevap artar
Anjiotensin II'nin pressör cevabı artar
Transmembran elektrolit transport değişiklikleri;
Na/K-ATPaz etkinliği azalır
Na/H pompasının etkinliği azalır
Ca-ATPaz etkinliği azalır
Büyüme faktörlerinin stimülasyonu
Vazodilatatör prostaglandin sentezinin azalması
Endotelin sekresyonunun artması

Hipertansiyon etyopatogenezinde 1) Endojen NO eksikliği, oksidatif stres 2) Artmış sempatik aktivite 3) Artmış angiotensin dönüştürücü enzim aktivitesi(ACE) ve RAS aktivitesi 4) Kininaz 1 ve kininaz 2 aktivite artması 5-Endotelin ve tromboksan yapım artması 6-Vasküler düz kas Na⁺/K⁺ ATPaz enzim aktivite azalması sonucu hücre içi Na⁺ ve Ca²⁺ birikiminin artışı söz konusu olup insülin direnci sendromunda bu bileşenlerin hepsi artmıştır(55).

6.5.1. Yağ Dokusu ve Renin Angiotensin Sistemi: Yağ dokusundan obeziteye bağlı hipertansiyon gelişiminde rol oynayabilen vazoaktif maddeler salınmaktadır. Genetik yapısı değiştirilmiş farelerde, yağ dokusundan üretilen angiotensinogen (AGT) sistemik dolaşıma katılarak kan basıncı ve Na⁺ homeostazını etkiler. Sıçanlarda angiotensinogen ekspresyonu besin alımı ile düzenlenmekte ve ekspresyon düzeyi kan basıncı ile paralel olarak değişmektedir. Buna dayanarak yağ dokusu RAS'ın obeziteye bağlı hipertansiyon gelişiminde rol oynadığı düşünülebilir. RAS'ın birçok ögesinin yağ dokusunda ekspresyonu olduğu gösterilmiş ve obezlerde AGT ve angiotensin II tip 1 reseptör (AT1-R) gen ekspresyonları obez hipertansiflerde daha fazla bulunmuştur(55).

7. MİNERALOKORTİKÖİD RESEPTÖRLER

Günümüzde, MR birçok fizyolojik olaya ve patolojik bozukluğa katılan önemli bir transkripsiyon faktörü olarak bilinir. MR memelilerde su ve elektrolit (başlıca Na ve K) regülasyonunda fizyolojik rol oynayan steroid hormon regülasyonunu sağlayan transkripsiyon faktörüdür(58). İnsanlarda ve hayvan modellerinde yapılmış çalışmalar, mineralokortikoid reseptör aktivasyonunun, böbrekteki sodyum ve potasyum dengesi üzerindeki klasik etkilerinin yanı sıra, kardiyovasküler sistem üzerinde de istenmeyen etkileri olabileceğini ortaya koymaktadır(47).

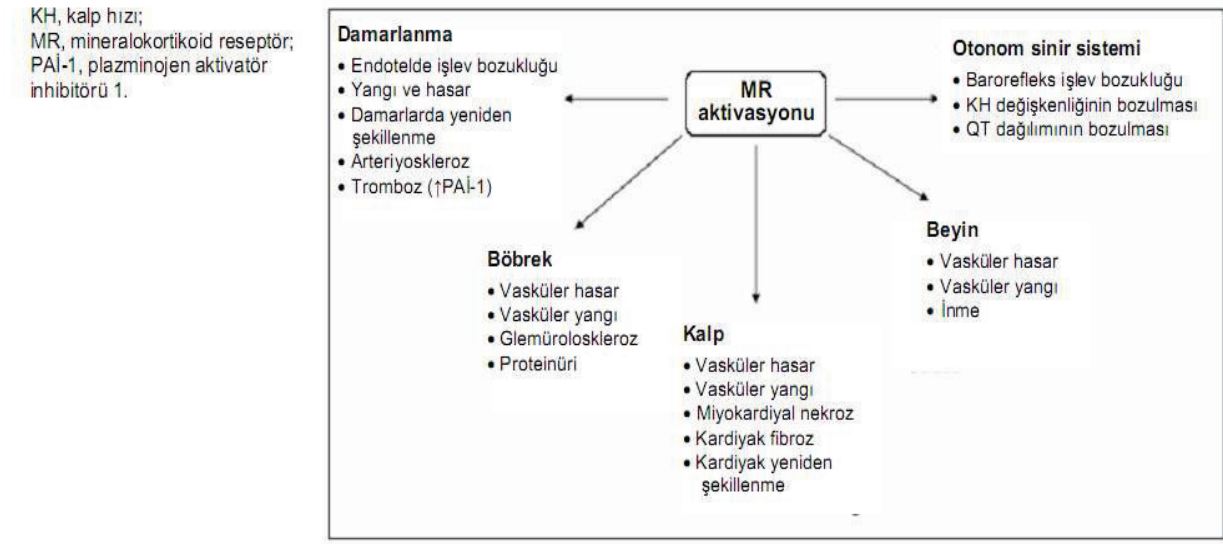
İlk kez 1960'ların sonlarında Edelman ve ark tarafından mesanede kortikosteroid fonksiyonlarını yönlendiren reseptörlerden bahsettiler. Bunu takiben 1974 yılında Marver ve ark Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere kortikosteroid reseptörlerini tanımlamışlar bu reseptörlere sırasıyla mineralokortikoid reseptör (MR) ve glukortikoid reseptör (GR) adı verilmiştir. İnsan dışında zebra balığı, kuş, fare, domuz, inek ve maymun gibi pek çok canlı türünde de MR klonlanmıştır(48,59,60).

Mineralokortikoid reseptör; MR, MLR, MCR olarak simgelenir ve diğer adı aldosteron reseptörüdür. Steroid hormon reseptör ailesine bağlıdır. Nükleer reseptör(NR) alt ailesi 3, C grubu, 2 nolu üyesi olduğu için NR3C2 olarak tanımlanır. Mineralokortikoid afinitesi çok yüksektir. NR3C2 geni 4. kromozomun uzun kolunda yer alır(4q31.1-31.2) ve 450 kb boyutundadır. Yaklaşık 1 nano metre büyüklüğündedir. Böbrek, kolon, kalp, santral sinir sistem(hipokampus), kahverengi yağ dokusu ve ter bezlerinde ekspresse olur.

Mineralokortikoidler tarafından aktive edilmekle beraber, az bir oranda progestinler de aktivasyonda yer alırlar(59,60).

Etki mekanizması özetle, hücre çekirdeğindeki özel gen ekspresyonlarını etkileyen sinyal iletimi yoluyla olmaktadır. MR; Özellikle böbrek ve kolondaki epitelyal hücrelerde Na ve K transportunda kritik rol oynayan nükleer reseptör olup bunun yanında kalp, myosit, kan damarları, hipokampus ve yağ dokusundaki non-epitelyal hücrelerde de rol oynar. MR'leri mineralokortikoidlerin dışında aldosteron, deoksikortikosteron, glukokortikoid, kortizol ve progesteron gibi diğer steroidlere de bağlanma kapasitesi de taşırlar(60,61)

Mineralokortikoid reseptör aktivasyonunun kardiyovasküler sistem üzerindeki istenmeyen etkileri Şekil 2 de şematize edilmiştir.



Şekil 2. Mineralokortikoid reseptör aktivasyonunun kardiyovasküler sistem üzerindeki istenmeyen etkileri (47)

7.1. Genin Yapısı:

MR proteini 984 aminoasit içerir ve 1 alfa, 1 beta, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ve 9. ekson olmak üzere toplam 10 eksondan oluşur(Şekil 6). İlk iki ekson(1 α , 1 β) translokasyona uğramaz, translokasyonun başlangıç kodonu olan AUG, 2. eksonun başlangıcından 2 bp sonra yer alır ve stop kodon 9. eksonda yer alır(59).

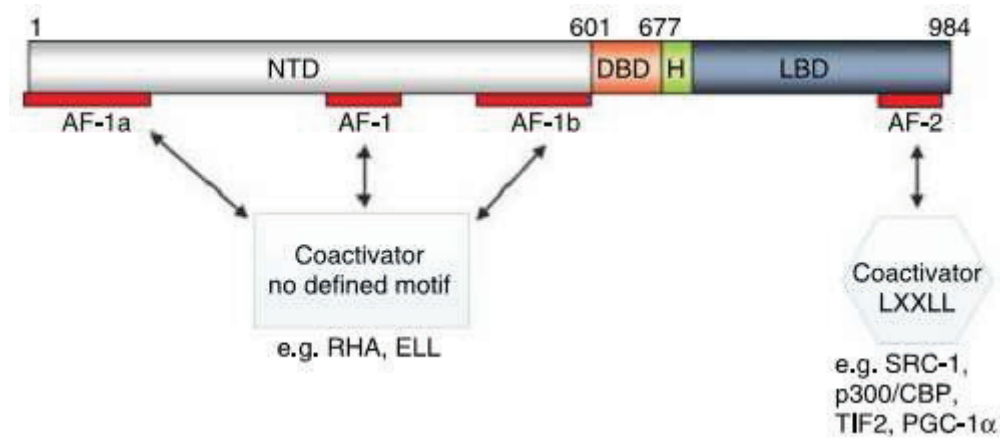
Nükleer reseptör ailesinin diğer üyeleri gibi MR'ünde 3 tane fonksiyonel bölgesi vardır(Şekil 4).

1-) NTD(N-terminal domain) veya bölgesi: İkinci ekson tarafından kodlanır. NTD tüm steroid reseptörleri arasında en uzun olan bölgedir ve 602 aminoasitten oluşur.

2-) DBD(DNA-binding domain): Ortada DNA bağlama bölgesi olup 3. ve 4. eksonlar tarafından kodlanır.

3-) LBD(C-terminal ligand binding domain): Bu iki bölgeyi C ucuna bağlayan destek bölgedir ve 5.,6.,7.,8.,9.eksonlar tarafından kodlanır.

Sıçan ve insan MR'lerde 2 farklı aktivasyon fonksiyon 1 alanı(AF1) tanımlanmış. Bunlar; AF1a; 1-167 kalıntıları ve AF1b; 445-602 kalıntılarından oluşur. Ayrıca ortada bir inhibitör alan yer alır, bu inhibitör alan hem AF1a'ya hem de AF1b'ye bağlanan NTD'nin tüm transaktivasyon gücünü belirler(59,60)(Şekil 3).



Şekil 3. Mineralokortikoid geninin yapısı ve koaktivatörlerle ilişkisinin şematik gösterilmesi(60)

7.1.1. N-Terminal Domain(NTD):

NTD canlı çeşitleri arasında boyut ve dizi bakımından farklılık gösterir. Tüm steroid reseptörleri arasında 602 aminoasit ile en uzun bölgedir. İçerdiği AF1a ve AF1b yapıları sayesinde ligand bağımsızlığı özelliği kazanır, diğer steroid reseptörler ile karşılaştırıldığında NTD'nin bu farklı alanları MR'nin transkripsiyonel aktivitesinin selektivitesinin yüksek olmasını sağlar, yani bu bölge mineralokortikoid selektivitesi için önemli rol oynar. Bu nedenle ligandlardan bağımsız transaktivasyon veya transregresyondan sorumludur. NTD, MR'ün tüm translokasyonunun %40-50 sini karşılar, dolayısı ile MR spesifitesinde anahtar rol oynar ve transkripsiyonel reseptörlerle ilişkilidir(62,63).

7.1.2. DNA-binding domain(DBD):

Bu bölge 66 aminoasit içerir. Üçüncü ve 4. eksonlarca kodlanır. Yapısında çinko bulunan 2 dikey alfa heliks yapısı içerir ve bu yapı 4 sistein kalıntısına bağlanır, böylece iki adet çinko parmağı yapısını(zinc finger's structure) oluşturur. Birinci çinko parmağı 3 kalıntı içerir "P box"(Pbox: Gly621-Ser-Val625) bu yapı DNA çift heliks köküne sıkı bağlanmayı sağlar. İkinci çinko parmağı "D box"(D box: Ala640GlyArgAsnAsp645) aracılığı ile reseptör dimerizasyonunu kolaylaştırır. Bu ikinci çinko parmağı DBD'nin N-terminalinde bulunur. DBD'nin özel bazı hedef DNA dizilerini veya hormondan sorumlu elementleri(HRE) tanıma özelliği vardır. MR DBD yapısı, glukokortikoid reseptörününkü ile %94, progesteron reseptörü ve androjen reseptörü ile %90 oranında benzerdir. Bu benzerlik sayesinde MR, steroid reseptör subgrupları özellikle glukokortikoid ve androjen reseptörleri ile heterodimerler oluşturur böylece transkripsiyonel düzenlemelerde benzer fizyolojik cevaplar oluşturur(59,63).

7.1.3. C-terminal ligand binding domain(LBD):

LBD canlı türleri arasında değişiklik göstermez. Kompleks ve multifonksiyonel olup 251 aminoasitten oluşur. İntrasellüler ilişkilerde yer alır. Ligand bağlanması, nükleer lokalizasyon, dimerizasyon, ısı şok protein(hsp)'ler ile interaksiyon, transkripsiyonel koaktivatörlük aracılığı ile ligand bağımlı transaktivasyon gibi pek çok görevi vardır. Endokrin mesajları özel transkripsiyonel cevaplara taşır(63).

Birbirine paralel olmayan üç tabakalı helikal sandviç biçimli bir moleküldür, birbirinin üzerine katlanan 4 beta zinciri ve 11 alfa heliksinden oluşur. MR LBD ; H3,H4,H5 H12 helikslerinden oluşan AF-2 ligand bağımlıdır(58). Ayrıca, LBD'deki H12'nin H3,H5,H11 ile birlikte ligand cebi üzerini kapatması nedeniyle LBD nin yüzeyinde bir hidrofobik bir yarık oluşturur, bu yarık, MR transkripsiyonel aktivitesi için gerekli olan transkripsiyonel koaktivatörlerle yüzey alanı oluşturur. LBD nin kristal yapısı sayesinde aldosteron heliks 3, 4, 5, 6, 7, ve 11 içeren cebe tam olarak bağlanır(58,60).

Yapısındaki aminoasit kalıntıları, steroid bağları(ligandları) ile etkileşerek etkili olur. Örneğin 3. heliksin (H3) Gln776 ve 5. heliksin(H5) Arg817'si aldosteronun 3 keton grubu ile etkileşir. Heliks 3'ün Ans770'i aldosteronun 18 hidroksi grubunu stabilize eder. Heliks 6 ve 7 deki diğer rezidüler (heliks 10 daki Thr945 gibi) bunlarda steroid ligandı ile direkt ilişkilidir(58).

7.2. Hücresel Mekanizmalar

Ligand yokluğunda MR asıl olarak, stoplazmada yer alır. Burada şaperon proteinlerle birlikte. Ligand bağlanınca NLS(nükleer lokalizasyon sinyali)'ne cevap olarak reseptör aracılı proteinler çözünür ve MR aktifleşerek nükleer alana geçer(59).

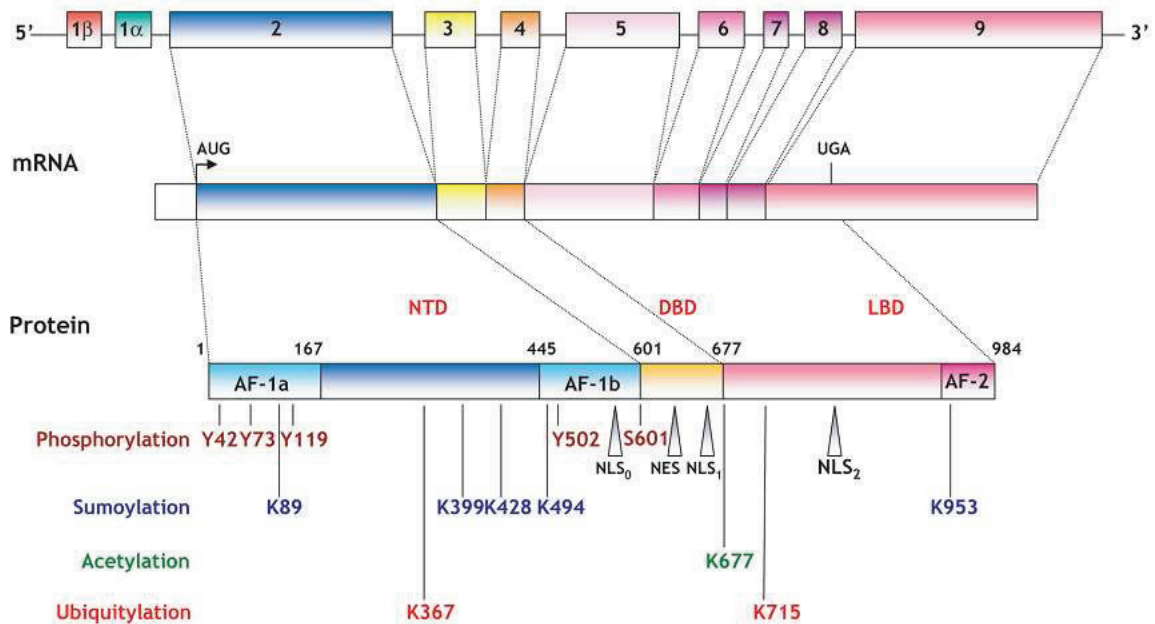
Üç adet fonksiyonel NLS vardır.(Şekil 4)

Birincisi NLS0 olarak isimlendirilir ve NTD'nin sonunda 590-602 aminoasitler arasında yer alır. Beş serin, 1 treonin rezidüsü vardır ve bunlar MR'nin nükleusta Ser601 fosforilasyonunda önemlidir.

İkincisi NLS2 olarak isimlendirilir ve LBD'de yer alır. Hiç bazik aminosit içermez. İşleyiş liganda göre değişir ve MR agonistleri reseptörde hızlı translokasyon oluştururken antagonistler ise daha az etkilidir(64).

Üçüncüsü NLS1 olarak isimlendirilir ve DBD'nin C ucunda yer alır. NLS0 ve NLS 2 ile ortak çalışarak serbest MR'nin nükleer translokasyonunu kolaylaştırır.

Ek olarak NLS1'in yakınında yerleşen nükleer eksport sinyali(NES) vardır. Bütün bu sinyaller MR'ın dağılımında rol oynar. Hep beraber bunlar, MR'nin bir reseptör olduğunu göstermektedir ve MR'ün dağılımı aktif bir olay olup fonksiyonel NLS kontrolündedir(48,59)(Şekil 4).



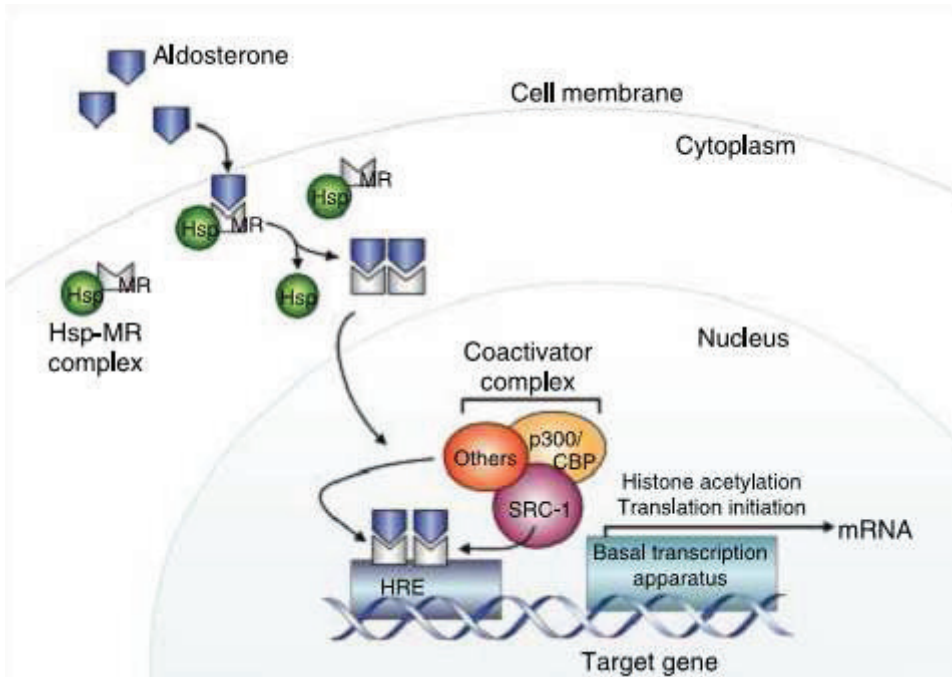
Şekil 4. Mineralokortikoid geninin yapısının şematik gösterilmesi (59)

7.3. Moleküler İlişkiler

MR, serbest formda iken birçok sitoplasmik proteinle ilişkide olup, hetero-oligomerler oluşturarak kompleks bir yapı halinde bulunmaktadır. MR, hsp90(heat şok protein) ile etkileşir, indirekt olarak hsp70, p23,p48, FKBP-59, imminofilinler ve CYP40 siklofilinlerle etkileşim halindedir(38,60,65). Bunlar şaperon proteinler olup, MR'nin ligand bağlanmasına uygun yapısal konfigürasyonunda kalması için önemli rolleri vardır. Ayrıca MR aktin ile etkileşir, bu da ligand bağımlı nükleer translokasyonda rol alır(Şekil 5)(60,62).

Ligand bağlandığında MR koformasyonel değişikliğe uğrayarak şaperon proteinden ayrılarak homodimerizasyona uğrar ve böylece hedef genlerin transkripsiyonunu yöneteceği yer olan nukleusa ilerler ve burada aktifleşen genin DNA dizisindeki mRNA ya transkripte olur(Şekil 6).(60)

Ligand bağlanması MR'ün etkinliğinin hormon düzenlenmesinde ilk basamaktır. İnsanlarda aldosteron primer fizyolojik MR ligandı olarak kabul edilmektedir. MR'lerin az sayıda da olsa SRC-1, ASC2, PGC-1 α ve PGC-1 β koaktivatör peptidleri ile teması olduğu da göstermiştir(58,60).



Şekil 5. Mineralokortikoid reseptörün sinyal iletimi ve ligand bağlanması(60)

1990 ların ortasında ilk kez koaktivatörlerin tanımlanmasından sonra, transkripsiyonel regülasyon hakkında bilgiler artmıştır. Koaktivatör ailesinin ilk tanımlanan üyesi, SRC-1(streoid reseptör koaktivatör)'dir. SRC1, kromatin remodelling ve histon asetilasyon ve metilasyonunda görevli birçok proteinin transkripsiyonunu başlatır. Daha sonraları MR ile etkileşen ve aktivitesini modüle eden birçok koregülatör tanımlanmış olup tablo 12 de özetlenmiştir(59).

Tablo 12. Mineralokortikoid reseptörlerinin etkileştiği proteinler (59)

Kategori	İsim	Fonksiyon	Aktif Domain
Şaperon protein			
	Hsp90	Ligand bağlama kapasitesi	LBD
	Actin	Nükleo-stoplazmik iletişim	LBD
Koaktivatör			
	CBP/p300	Bazal transkripsiyon araçları ile etkileşim	AF2
	SRC-1	Transkripsiyonel koaktivatör	NTD,AF2
	SRC-1e	Transkripsiyonel koaktivatör	NTD
	PGC-1 α	Enerji metabolizma regülatörü	AF2
	ELL	Pol II elongasyon faktör	AF1b
	Ubc9	SUMO-E2-ligaz	NTD
	TIF-1	Transkripsiyonel faktör	NTD
	TIF-2	Transkripsiyonel faktör	AF2
	FAF-1	Apoptoz sinyalasyonu	NTD
	FLASH	Apoptoz sinyalasyonu	NTD
	RIP140	Nükleer reseptör modülatörü	NTD
Koresponser			
	PIAS1	SUMO-E3 ligaz	NTD/LBD
	DAXX	Apoptoz regülatörü	NTD

MR ve GR'lerin kortizol ile aktif hale geçirebildikleri ve aynı DNA dizilerine bağlanmalarına karşın iki reseptörde farklı koaktivatörler proteinleri kullandıklarından farklı transkripsiyonel yanıtlar oluştururlar. Özellikle elongasyon faktörü(ELL) MR için seçici bir koaktivatör olarak görev yaparak transkripsiyonel potansiyeli ve MR'in hormonal etkinliğini artırırken, GR aktivasyonunu da güçlü bir şekilde baskılamaktadır. Bu durum her iki

reseptöründe ekspresse eden hücrelerde MR ile GR yanıtları karşı karşıya geldiği hallerde bu iki yanıt tipinin arasında moleküler geçiş yapmada görev yapabileceğini göstermektedir(38,59).

7.4. MR ekspresyonu

1970'lerin sonuna değin, MR ekspresyonu aldosteron bağımlı transepitelyal Na transportunu gösteren polarize ince membran analizi ile gösteriliyordu.

Başlıca ekspresse olduğu alanlar

- 1-) Distal kıvrımlı kanallar ve kortikal toplayıcı kanallar
- 2-) Glomerüller mezengial hücrelerdeki mesajcı proteinler
- 3-) Podositler (aldosteron; oksidatif stresi tetikleyerek ve SGK1(serum ve glukokortikoid-regulated kinaz-1) aktivasyonu ile podositleri uyarır(59,60)

Buraların dışındaki epitelyal dokularda; distal kolon, akciğerde, bronşiol ve trakea arası hava yolu epiteli, tükürük bezi, ter bezleri, karaciğer, iç kulak epitelyal dokularında ekspresse olur. Aldosteron 11 β HSD2 enzimi sayesinde epitelyal dokularda selektif olarak MR'leri uyarır. Non epitelyal dokular; mononükleer hücreler, hipokampus, hipotalamus, kardiomyositler, endotel hücreleri, deri epitelinde keratinositler, yağ dokusu(beyaz ve kahverengi adipositler), oküler dokular(retina, iris silier cisim), plasenta, uterus, over ve testisler olmak üzere pek çok dokuda eksprese olurlar. Non epitel dokularda 11 β HSD2 enziminin olmadığı veya çok az olduğu bilinmekte olup bu dokularda da ekspresse olması, MR aktivasyonunda glikokortikoid hormonların(kortizon/kortikosteron) rolünü düşündürmüştür. MR'nin bu kadar yaygın alandaki ekspresyonu, buradaki hedef organ düzeyinde de fonksiyonları olduğunu göstermektedir(59).

MR ve glukokortikoid reseptör(GR) ekspresyonu GIS'te fazla olup, hemen hemen birbiri ile aynı düzeydedir. Endokrin, genitoüriner, metabolik ve kardiovasküler sistemlerde de orta derece de MR ve GR ekspresyonuna rastlanılır. SSS'te ve iskelet sisteminde MR ekspresyonu GR'den daha fazladır. GR ise immün sistemde MR'den daha fazladır. MR ve GR'nin farklı ekspresyon paternleri, farklı fizyolojik durumlar ve patofizyolojik bozukluklardaki farklı etkilenen transkripsiyonel programları açıklar(60,62).

7.5. MR ekspresyonu düzenlenmesi

Mineralokortikoid cevabında anahtar basamak, MR ekspresyonunun düzenlenmesidir. Aslında hipokampus gibi nonepitelyal dokularda MR ve GR etkileri bir denge içindedir.

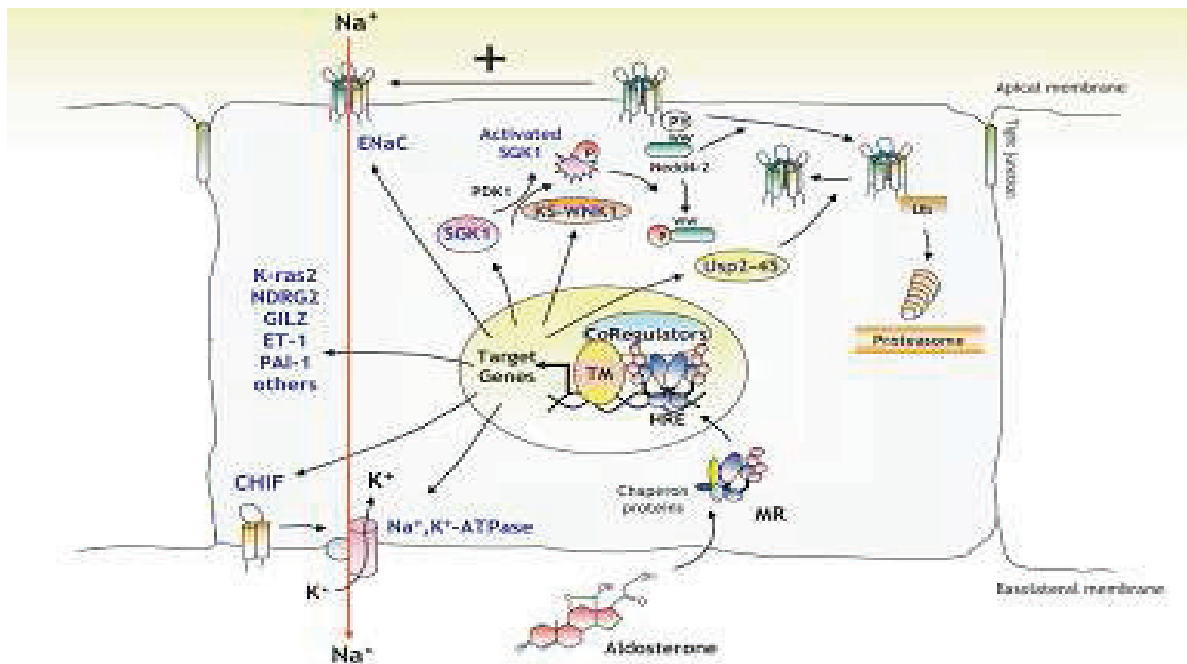
İnsan MR geninin 2. eksonuna yaslanmış olan 2 adet (1 alfa, 1 beta) 5' çevrimlenmemiş (untranslated) eksonu vardır. Bu 5' alanları P1 ve P2 denilen fonksiyonel promoter alanlarıdır. Pksimalde yer alan P1'in bazal transkripsiyonel aktivitesi distalde yer alan P2'den daha fazladır. Glukokortikoidler in vitro olarak P1 ve P2'yi uyarırlar. Aldosteron ise sadece P2'yi uyarır. İn vivo, tüm MR eksprese eden dokularda P1 aktifken, P2 aktivitesi daha düşüktür(59).Hedef genler ve görevleri;

7.5.1. Epitel doku

Klasik polarize epitel dokularda (böbrek, kolon) MR tuz ve su dengesini, hücre zarında aktif olan spesifik iyonik taşıyıcı ekspresyonunu uyarmak suretiyle sağlar. Bu taşıyıcılar lümen ve interstisyum arasında 2 yönlü transepitelyal Na taşınmasından sorumludurlar(Şekil 6)(59).

Spesifik iyonik taşıyıcılar;

- 1-) Amilorid hassas, epitelyal Na kanalı (ENaC), apikal membrandır
- 2-) Bazolateral Na –K-ATP pompası



Şekil 6. Polarize renal epitelyal hücrelerde MR aktivasyon modeli(59)

SGK 1 (serum ve glukokortikoid regülatörlü kinaz) aldosteron tarafından artırılır böylece ubiquitin ligaz nedd4-2 fosforilasyonu ile ENaC artışı sağlanır. Nedd 4-2 ve ENaC arası denge bozulur. ENaC proteozomlarca yıkılır böylece apikal membranda açık kanal havuzu oluşur(38). Yapılan çalışmalarda aldosteron için tek mediatör SGK1 değildir. Ayrıca insülin, folikül stimulan hormon, cAMP, lityum ve oksidatif stresinde SGK1 uyarıcısı olduğu bildirilmektedir(66). SGK1 aynı zamanda NaK-ATPaz’ıda arttırması yanında glukoz transporteri SGLT1’i arttırarak, vucud-kitle indeksinin artmasında yol açar. SGK1’in SGLT1 üzerinden hipertansiyon, hiperinsülinemi, insülin direnci, obezite ile tanımlanan metabolik sendromda rol aldığını düşündürmektedir(59,66).

CHIF: kanal inducing faktör (kanal arttırıcı faktör), FXDY ailesinin üyesidir. Kolonda pompa aktivitesini ve yine kolonda aldosteron tarafından stimüle edilen K-ras2 genini regüle eder. Dekzametazon, aldosteron ve düşük NaCl diyeti ile ekspresyonu artar. CHIF, NaK-ATPaz’ın gama alt birimi ile yüksek derecede benzer yapıdadır, ekspresyonunun artması ile K spesifik kanal aktivitesi tetiklenir(38,48).

K-ras2 aktivitesinde ENaC aktivasyonunda rol almakta olup bu aktivasyonun GTP bağımlı olduğu bildirilmektedir. Aldosteron ve deksametazon uygulamaları ile distal kolonda K-ras aktivitesi artarken böbrekte ise değişiklik olmadığı gösterilmiş ve K-ras2’nin böbrek ve kolonda farklı mineralokortikoid erkilerinin olduğunu düşündürmüştür(38).

GILZ (glukokortikoid-induced leucine protein) ilk tanımlanan transkripsiyon faktörüdür. Böbrekte ERK (ekstrasellüler sinyal aracılı kinaz) sinyalini azaltarak böbrekte ENaC aracılı Na taşınmasını artırır. ERK’ında ENaC aktivitesinin negatif regülatörü olduğu bildirilmektedir(38,48).

KS-WNK1 (kidney specific wiyh no lysine K kinaz 1): Diğre bir serin/reonin kinaz olup, ENaC aktivasyonunda önemli rol oynar. Hem aldosteronu etkiler hemde PI3 kinazı uyatarak direkt olarak SGK1 aktivasyonu yapar(59,60,66).

mRNA tipler (Grem2, Aktivatör transkripsiyon faktör 3, Ubiquitin-spesifik proteaz 2-45 (Usp 2-45); ENaC deubikutilasyonu yapar ve ENaC aracılı Na taşınmasını uyarır. (60)

Şimdiye kadar bulunan diğre aldosteron indükleyici genler;

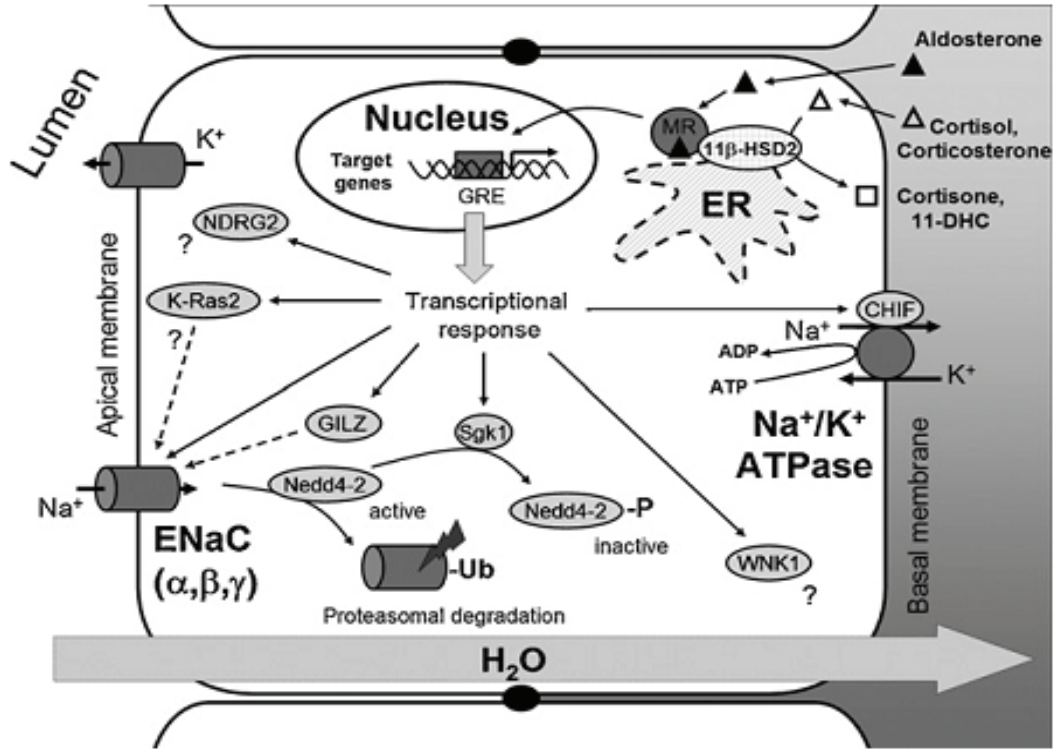
NDRG2: N-Myc downstream regüle gen2, ET1: endotelin 1 ve PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitör) böbrek ve distal kolonda aldosteron etkisiyle artarlar, ancak tam fonksiyonları bilinmemektedir(66)

Şekil 7’de MR aktivasyonu ve hedef genleri ile iyon transportundaki rollerinin şematizasyonu verilmiştir(38).

MR lerin epitelyal dokularda biyolojik etkileri tablo 13 de gösterilmiştir(59).

Tablo 13. Mineralokortikoid reseptörlerinin epitelyal dokulardaki biyolojik etkileri(59)

Hedef gen	Doku	Fonksiyon
α ENaC	Böbrek, İç kulak	Na transportu
B/ γ ENaC	Kolon	Na transportu
$\alpha 1/\beta$ NaKATPaz	Böbrek, Kolon	Na transportu
CHIF	Böbrek, Kolon	Na transportu
Kras-2	Kolon	-
ELL	Böbrek	Elongasyon faktör
SGK1	Böbrek, Kolon	Na transportu/Nedd-4-2 fosforilasyon/ENaC iletişimi
GLIZ	Böbrek	Na transportu/ERK kaskadının inhibisyonu
Usp2-45	Böbrek, Kolon	ENaC’ ın ayrılması
KS-WNK1	Böbrek, Kolon	Na transportu
NDRG2	Böbrek, Kolon	ENaC aktivasyonu
ET-1	Böbrek, Kolon	Vazokonstriksiyon,
PAI-1	Böbrek	Glomerüloskleroz başlaması



Şekil 7. Böbrek kortikal tübüllerde MR aktivasyonu ile iyon transportu ve hedef genleri(38)

7.5.2. Nonepitel doku

Aort endotel hücrelerinde aldosteron osteopontin ve ACE gen ekspresyonunu artırarak endotel disfonksiyonu ve vasküler hasara yol açar. Aldosteron G6PD'ı ve NO'ı azaltıp oksidatif stressi artırarak vasküler reaktiviteyi bozar. Vasküler düz kas hücrelerinde, MDM2 (murine double minute gene 2) adı verilen yeni bir mineralokortikoid cevaplı gen tanımlandı. Aldosteron aracılı vasküler remodeling ve hücre proliferasyonundan sorumludur. MR aktivasyonu ile EGF-R (epitelyal growth faktör reseptör) gen ekspresyonu ile aortta aldosteron aracılı fibronektin artışı ile vasküler hasara neden olur(59,60,66)

Aldosteron MR aracılı ERK ½ (ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz) yolu ile kollajen 1,3,4 ekspresyonunda artış yaparak myokardial fibroz ve tubulointerstisyel fibrozis yapar. Bu durum epleron veya ERK1/2 kaskadının PD98059 ile inhibisyonu renal mezangial hücrelerde aldosteron etkisi altında olan hücre proliferasyonu ve fibroblast sentezini durdurduğu gösterilmiştir(66).

Son yıllarda kardiyomiyoit hücrelerinde MR ekspresyonunu stabilize eden ve ekstrasellüler matriks regülasyonu ile ilişkili Tenascin-X, ADAMTS1(a disintegrin and metalloproteinase with with thrombospondin-like motifs 1), PAI-1(plazminogen activator

inhibitor-1), UPAR(urokinase-type plasminogen activator receptor), Hyaluronik asit sentaz 2 adı verilen birçok gen bildirilmiştir(61).

Hipertansiyondaki rolünün yanı sıra kardiyak dokulardaki MR aktivasyonunun kardiyak fibrozisde rol oynadığı so zamanlarda gösterilmiştir. MR antagonistlerinin aldosteron seviyelerinin normal hatta düşük olduğu durumlarda bile faydalı olduğu belirtilmektedir. Bu durum MR aktivasyonunun alternatif ligandlar veya ligand-bağımlı aktivasyon ile bağlantılı olduğuna işaret etmektedir. MR antagonistleri spiranolakton veya eplerenon ile kalp yetmezliği (normal veya düşük aldosteron seviyeleri) desteği ile standart tedavi (ACEİ, diüretik, digoksin) uygulanan hastalarda post miyokard enfarktüsü morbitide ve mortalite sırasıyla %30 ve %15 oranında azaldığı gösterilmiştir(38,58,,61).

Kalp miyositlerinde RGS2(regulator of G-proteinnsignaling2, adrenomedulin vasküler tonus düzenlenmesi yaparken, Orosomukoid inflammatuar sürecin başlanması ile ilgili olan MR ekspresyonu yapan genlerdir(60).

Aldesteron ve MR'nin hücre çoğalması ve differansiasyonu üzerine olan etkileri artık iyi tanımlanmıştır. Hipokampus dejenerasyonun da aldesteron ve MR'nin antiapopitotik rolü vardır. Lenfositlerde, MR NTD, glukokortikoid aracılı apopitozu engeller. Yağ dokusunda UCP1(uncoupling protein) ve UCP3'ü azaltır ve enerji harcanmasının kontrolünde MR'nin rolünü destekler. Ayrıca, aldesteronla aktifleşmiş MR, osteoblastik differansiasyon sağlar.

Hayvan çalışmasında farelerde MR overekspresyonu sağlanarak aldesteronun distal nefron, kalp beyin gibi hedef dokularında MR transgen ekspresyonu sağlanmış ve bunlarda kan basıncı normalken renal tubuler genişleme ve hafif dilate kardiomyopati saptanmıştır. Başka bir çalışmada kardiyak MR overekspresyonu ciddi aritmilere yol açmış(60,61,66).

MR lerin non-epitelyal dokularda biyolojik etkileri tablo 14 de gösterilmiştir(59).

Tablo 14. Mineralokortikoid reseptörlerinin non-epitelyal dokulardaki biyolojik etkileri(59)

Hedef gen	Doku/Hücre tipi	Fonksiyon
Upregülasyon		
Osteopontin	Aortik endotel	İnflamasyon ve fibrozis
ACE	Aortik endotel	Endotel disfonksiyonu, vasküler hasar
MDM2	Düz kas	Hücre proliferasyonu
EGF-R	Düz kas	Fibronektin artışı
KollojenI,III,IV	Kalp, böbrek fibroblast	Myokard ve tıbulointerstisyel fibrozis
TNX	Kalp	Kardiak remodeling, KB düzenlenmesi
ADAMTS1	Kalp	Kardiak remodeling, KB düzenlenmesi
RGS2	Kalp	Kardiak remodeling, KB düzenlenmesi
Adrenomodülin	Kalp	Kardiak remodeling, KB düzenlenmesi
Down regülasyon		
G6PD	Koroner arter endoteli	Vasküler reaktivite
UPAR	Kalp	Kardiak remodeling, KB düzenlenmesi
HAS2	Kalp	Kardiak remodeling, KB düzenlenmesi
UCP1,UCP3	Kahverengi yağ dokusu	Kardiak remodeling, KB düzenlenmesi

7.6. Promoter Bağlanması ve Transkripsiyonel Aktivasyon

Ligand bağlanması ile nükleusa geçen MR transkripsiyon faktörü olarak görev yapar ve hedef genlerde bulunan özelleşmiş bölgelere hormon cevap maddelere(HRE)'lere bağlanarak işlev görür(59).

7.7. Posttranslasyonel Modifikasyonlar

MR yer alan fosforilasyon bölgelerinin (Thr735 ve Ser737) aktivasyonu ile LBD şekil değişikliğine uğrar. Bu da reseptörün işlevi açısından önemlidir. Bu bölgedeki mutasyonlar (özellikle S601) reseptör düzeyindeki değişiklikleri açıklar. Aldosteron etkisi ile kısa süre içinde MR fosforilasyona uğrar ve iyon transportunu başlatır(59).

MR hedef genlerin düzenleyici bölgelerindeki cis formundaki DNA elemanlarına bağlanarak aldosteron regüle genleri artırır veya azaltır. Aldosteron regüle genler N-Myc down-stream-regulated gene2, K-Ras2, c-Myc, c-Jun, c-Fos, and Fra-2 dir, ancak bunların su ve tuz dengesindeki rolleri henüz bilinmemektedir(60).

Arttırılmış ligand bağlama ve transkripsiyonlu bir MR mutanđı; MR'da A810L mutasyonunun progesteron, spiranolakton ve kortizon tarafından etkili aktivasyonuna yol ağtığı gösterilmiştir(58).

Artık günümüzde MR'  sadece bir proteini kodlamaktan başka, birçok mRNA izoformuna ve protein çeşidine yol ağtığı dolayısıyla dokuya özel bir şekilde her dokuda farklı sellüler ve fizyolojik cevaptan sorumlu olduğu bilinmektedir(65).

MR mutasyon taşıyıcılarının klinik ve biyokimyasal fenotiplerini belirleyen genetik veya non-genetik faktörler olabileceği ancak bunların neler olduğu henüz tanımlanamamıştır(63).

8. HİPERTANSİYON TEDAVİSİ

Kan basıncının uygun şekilde ölçülmesi ve yorumlanması, hipertansiyona doğru yaklaşımın başlangıcını oluşturmaktadır.  ocukta saptanan hipertansiyonun tipi, oluşturduğu semptomlar yanı sıra eşlik eden tıbbi sorun, hedef organ hasarı veya risk faktörleri bulunması hipertansiyona yaklaşım tedavi başlanması ve yönlendirilmesinde etkin olmaktadır. İlaç veya ilaç dışı (yaşam şekli değiştirme) tedavi seçeneklerinden hangisi ile başlanacağı aşamasındaki kararda çocuğun yaşı, hipertansiyonun evresi ve önceden tedavi yapıldı ise alınan yanıtın yol gösterici olduğu belirtilmektedir(12,13).

NHBPEP (National High Blood Pressure Education Program Working Group)  alışma grubunun, en son yayınlayıp hala yürürlükte tuttuğu  nerileri, prehipertansiyon ve evre I hipertansiyon aşamalarında bulunan her çocuğa ilaç dışı önlemler ile yaşam şekli değişiminin uygulanması olmaktadır(22).

Çocukluk  ağında ilaçların çocuğun büyüme gelişmesi üzerine uzun dönem yan etkileri hakkında verilerin yetersiz olması aynı zamanda ilaç tolerabilitesine çocuklar üzerinde yeterli veri olmaması da ilaç kullanımına başlamadan önce yaşam tarzının değiştirilmesinin önemini arttırmaktadır.

İlaç tedavisinin tercih edileceği hasta grupları, evre 2 hipertansiyon, semptomatik hipertansiyon, sekonder hipertansiyon, hipertansif hedef organ hasarı, Tip 1 ve 2 diyabet ile non-farmakolojik önlemlere rağmen hipertansiyonun devam etmesi halinde ilaç tedavisi önerilmektedir(67).

8.1. Nonfarmakolojik Tedavi (Yaşam şekli değişimi)

Hasta ve ailenin eğitimi: Sıklıkla yaşam boyu izlem ve tedavi gerekeceğinden hasta ve aile bilgilendirilmeli, yaşam tarzının değiştirilmesi ve tedaviye uyum açısından uyarılmalıdır. Kan basıncı kontrolü yetersiz olan hastaların yaklaşık %50'sinin uyum problemleri yaşadıkları da belirtilmektedir(68).

İlaçlara göre daha ucuz olan ve sağlıklı yaşam önerileri olarak sunulan kilo verme, düzenli egzersiz, yağdan fakir - tuzsuz - minerallerden zengin diyet alınması ve sigara - alkol kullanımının kesilmesi gibi önlemler, kan basıncını düşürücü etki de yapabildiği için hekimler için de çekici olmaktadır(13).

Egzersiz: Sedanter yaşam şeklinin arttığı günümüzde yaşam şeklinin değiştirilmesi ile düzenli egzersiz programları ile hem obezite, hiperlipidemi ve insülin direncini azaltması hemde kan basıncı üzerine olumlu etkileri elde edilmiş olacaktır. Statik egzersizler kan basıncında ani yükselmelere yol açtığından HT kontrol edilmeden önerilmez. Diğer yönden egzersiz için zorlayıcı olunmamalı bunun yerine ailenin katılımı sağlanarak hayat tarzı değişikliği sağlanmalıdır (13,16). Amerikan Pediatri Akademisi prehipertansif ve KB'ı 95-98 persantil arasında olan hastalar için yarışma gerektiren spor dallarının kısıtlanmamasını ancak 2 ayda bir kontrollerini önermektedir. Ciddi hipertansiyonu olan hastalarda ise KB kontrol altına alınıncaya ve hedef organ hasarının olmadığı gösterilinceye kadar yarışmalı ve ağırlık kaldırma gibi statik egzersizlerde kısıtlama önerilmektedir(16,67).

Vücut yağ miktarının yüksekliği çocukluk çağından başlayarak yüksek kan basıncı için en önemli hazırlayıcı etmendir. Vücut kitle indeksinin (body mass index) 27 ya da daha fazla olması ile yüksek kan basıncı arasında ilişki vardır. Şişman hipertansiflerde hiperlipidemi, insülin direnci, sol ventrikül hipertrofisi, diyabet sıklığı fazladır. Beş kilogramlık zayıflama, hipertansif hastaların çoğunda anlamlı kan basıncı düşmesine yol açar. Kilo kaybı ile antihipertansif ilaçların sayısı ve dozu azaltılabilir(68).

Günümüzde NHBPEP çalışma grubu tuz kısıtlaması üzerinde özellikle durmakta ve tuz alımının, 4-8 yaş grubu için 1,2 g/gün (50 mEq/gün), daha büyük çocuklarda ise 1,5g/gün düzeylerinde sınırlı tutulmasını öngörmektedir. Bu miktar tuz günlük yaşantıda alınan normal düzeyden çok aşağıda olduğu için, tuz kısıtlı beslenmeye başlamanın ileride yararlı olabileceği düşünülmektedir. Tuz aynı zamanda iştah ile de yakın ilgili olduğu için, tuz ve

yağdan kısıtlı beslenmenin kan basıncının düşmesine kilo verme ile birlikte yarar sağlayacağına inanılmaktadır(13,67)

Günlük tuz alımı 50 mmol den az olanlarda pimer hipertansiyon ve yaşlanmaya bağlı kan basıncı yüksekliği oldukça az görülürken, günlük tuz tüketimi 100 mmol den fazla olanlarda ise hipertansiyon sıklığı yüksektir(43).

Yapılan çeşitli çalışmalarda diyetle artmış potasyum, magnezyum, folik asit, ansature yağ ile lif alımının ve daha az yağ içerikli beslenmenin daha düşük kan basıncı değerleri ile birlikteliği gösterilmiştir(13,70). Bu sonuçlar doğrultusunda hipertansif adolesan ve çocuklara, minerallerin doğrudan verilmesi yerine DASH çalışmasında önerilen tuzu kısıtlı düşük yağlı mandıra ürünleri ve taze sebze, meyvenin önerildiği diyet örneğini verilmesi yararlı görülmektedir(13).

Doğal gıdalara göre hazır gıdalarda yüksek Na ve düşük K içerir, meyve sebze içeren diyetlerde ise düşük Na ve yüksek K vardır (2 dilim hamburgerde (57 gram) 32 mmol Na ve 4 mmol K içerirken, bir dilim portakalda (131 gram) 6 mmol K içerirken Na içermez). Doğal gıdalarla beslenen toplumlarda günlük K alımı 150 mmol/G'ün üzerinde iken Na alımı 20-40 mmol/G düzeyindedir. Diyetteki K/Na oranı >3 olup bu oran çoğunlukla 10'a yakındır. Endüstrileşmiş toplumlardaki diyetlerde Na içeriği 100-140mmol/G iken K içeriği 30-70 mmol /G düzeyinde olup diyet K/Na oranı 0.4 düzeyindedir. Endüstrileşmiş toplumların yaklaşık 1/3'ünde hipertansiyon görülürken, doğal gıdalarla beslenen toplumlarda hipertansiyon sıklığını %1 düzeylerinde olması toplumların diyet alışkanlıklarının hipertansiyon gelişimindeki önemini açıkça göstermektedir(43,67).

8.2. İlaç Tedavisi

Çocuklarda ilaç tedavisi endikasyonu, her çocuk için ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Çocuklar ve adolesanlar için önerilen ilaç tedavisi endikasyonları, NHBPEP çalışma grubunun son raporunda belirtmektedir. Çocukluk çağı hipertansiyonunda ilaç tedavisi için tanımlanan hedefler erişkinlere benzer şekilde, eşlik eden başka tıbbi sorun yok ise, kan basıncının < 95 persantile indirilmesi, eşlik eden tıbbi sorun varsa kan basıncının < 90 persantil düzeyine indirilmesi olarak belirtilmektedir(13,22).

Bir ilaç en düşük dozda başlanıp istenen etki elde edilinceye dek arttırılmalı, ilacın en üst dozuna ulaşıldığında ya da yan etki görüldüğünde, o ilacın sorunsuz kullanıldığı terapötik

dozu yanına ikinci bir ilaç eklenme yoluna gidilmesi önerilmektedir. Genelde ilaca uyumu sağlamak yönünden uzun etkili ilaçların seçilmesi desteklenmektedir(13).

Kullanılabilecek ilaçların örnek listesi Tablo 15 ve 16’da verilmiştir(24,70). Hipertansiyona eşlik eden sorunları olan çocukların ilaç seçiminde erişkin hastalara önerildiği gibi, çocuğa avantaj sağlayacak özelliği olan ilaç grupları seçilmelidir. Proteinürik böbrek hastalarında ACE inhibitörleri ile angiotensin reseptör blokerlerinin kullanılması veya migren bafı ağrısı olan çocuklarda ise ilaç olarak beta blokerlerin, kalsiyum kanal blokerlerinin öncelikle kullanılmaktadır. Basamak yaklaşımında ise, ikinci ilacın seçiminde etki mekanizmaları birbirine tamamlayıcı olabilecek gruplardan olmasına dikkat edilmesi önerilmektedir.

Tablo. 15. 1-17 yaş arası Ciddi Hipertansiyonu Olan Hastalarda Antihipertansif İlaçlar (70)

Yaşamı tehdit eden semptomları olan hastalarda tercih edilecek antihipertansif ilaç			
İlaç	Grup	Doz	Uygulama
Esmolol	β adrenerjik bloker	100-500 mcg/kg/dk	IV inf
Hidralazin	Direk vazodilatatör	0.2-0.6 mg/kg/dk	IV,IM
Labetalol	α ve β adrenerjik bloker	Bolus: 0.2-1 mg/kg/doz max: 40mg/doz İnfüzyon: 0.25-3 mg/kg/saat	IV bolus veya inf
Nikardipin	Kalsiyum kanal blokeri	Bolu: 30mcg/kg max:2 mg/doz İnfüzyon:0.5-4mcg/kg/dk	IV bolus veya inf
Na nitroprussid	Direk vazodilatatör	0.5-10 mcg/kg/dk	IV inf
Ciddi semptomları daha hafif olan hastalarda ilaçlar			
Klonidin	Santral α agonist	0.05-0.1 mg/doz Max:0.8 mg	PO
Enalapril	ACE inh	0.05-0.1 mg/kg/doz Max:1.25mg/doz	IV bolus
Fenoldopam	Dopamin res. agonisti	0.2-0.8mcg/kg/dk	IV inf
Hidralazin	Direk vazodilatatör	0.25mg/kg/doz max: 25mg/doz	PO
İsradipin	Kalsiyum kanal blokeri	0.05-0.1 mg/kg/doz max:5 mg/doz	PO
Minoksidil	Direk vazodilatatör	0.1-0.2 mg/kg/doz Max:10 mg/doz	PO

Tablo. 16. 1-17 yaş arası Hipertansiyonu Olan Hastalarda Ayaktan Kullanılan Antihipertansif İlaçlar(24)

Sınıf	İlaç	Başlangıç dozu	Maksimum doz
Anj.konvert. enzim inh.	Kaptopril	0.3-0.5 mg/kg/doz (2x1)	6mg/kg/G
	Enalapril	0.08mg/kg/doz, 5mg/G (1-2x1)	0.6mg/kg/G, 40 mg/G
	Benazepril	0.2mg/kg/G, 10mg/G	0.6mg/kg,40mg/G
	Lisinopril	0.07mg/kg/G, 5 mg/G	0.6mg/kg/G, 40mg/G
Anj.res.blokeri (ARB)	İbresartan	6-12 yaş; 75-150mg/G (1x1) >13 yaş; 150-300mg/G	
	Losartan	0.7mg/kg/G, 50mg/G (1x1)	1.4mg/kg/G, 100mg/G
Kal.kanal blokeri	Amlodipin	6-17 yaş; 2.5-5mg/G (1x1)	
	felodipin	2.5mg/G	10mg/G
	İsradipin	0.15-0.2mg/kg/g (2-3x1)	0.8mg/kg/g,20mg/G
	Nifedipin	0.25-0.5mg/kg/G (1x1)	3mg/kg/g,120mg/G
α ve β adr. bloker	Labetalol	1-3mg/kg/G (2x1)	10-12mg/kgG,1200mg/G
β adr. bloker	Atenalol	0.5-1mg/kg/G (1-2x1)	2mg/kg/G,100mg/G
	Metoprolol	1-2mg/kg/G (2x1)	6mg/kg/G,200mg/G
	Propranolol	1-2mg/kg/G (2-3x1)	4mg/kg/G,640mg/G
Santral α bloker	klonidin	>12yaş; 0.2mg/G (2x1)	2.4mg/G
Vazodilatatör	Hidralazin	0.75mg/kg/G (4x1)	7.5mg/kg/g, 200mg/G
Diüretik	Furosemid	0.5-2mg/kg/G (1-2x1)	6mg/kg/G
	Spiranolakt on	1mg/kg/G (1-2x1)	3.3mg/kg/G,100mg/G
	Hidroklorti azid	1mg/kg/G (1x1)	3mg/kg/G,50mg/G

9. MATERİYAL METHOD:

9.1 Hastaların seçimi

Bu çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı tarafından Şubat 2010 - Şubat 2011 tarihleri arasında 5-17 yaş arası primer HT tanısı ile izlenen 50 hasta alındı.

Çalışma Helsinki Deklarasyonu Kararları'na, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu (Ek 1), Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak düzenlendi.

Çalışmaya alınma kriterleri;

Hipertansiyon tanısı alıp, sekonder nedenler dışlandıktan sonra primer hipertansiyon tanısı almış olmak.

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

1) Kardiyovasküler sistem, böbrek hastalığı, aort koarktasyonu, cushing sendromu, hipertrioidizm, hiperaldesteronizm, feokromasitoma, adrenal hiperplazi gibi endokrin hastalıklar ve renovasküler hastalıklar nedeniyle hipertansiyonu olan hastalar.

2) Steroid tedavisi alan hastalar

3) Mineralokortikoid reseptör antagonisti (sprinolakton, eplaron) ilaç kullanan hastalar

9.2. Çalışma Tasarımı:

9.2.1. Hipertansiyon değerlendirilmesi

Hastaların kan basınçları aneroid kan basıncı ölçüm cihazları ile yapıldı. Beş dakika istirahat sonrası yapılan üç farklı ölçüm sonrası ortalama değerleri alındı. Yaş boy ve cinsiyetine göre kan basıncı 95 p ve üzeri değerler hipertansiyon olarak kabul edildi. Hastalar, ulusal sağlık ve beslenme muayene izlem (NHANES) grubu tarafından belirlenen dördüncü raporda tanımlanan hipertansiyon evrelerine göre sınıflandırıldı; Prehipertansif terimi kan basıncının 90-95 p arasında, evre 1 hipertansif terimi, 95-99. persantil değerinden 5mm/Hg fazla olması, evre 2 hipertansif terimi ise kan basıncının 99. persantilden 5 mm/Hg daha fazla olması olarak tanımlanmıştır.

Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu (ABPM) bütün hastalara uygulandı ve günlük ortalama arteriyel basınç ölçümü değerlendirildi.

9.2.2. Obezite değerlendirilmesi;

Vücut Kitle İndeksi (VKİ) için Ağırlık /Boy² formülasyonu kullanıldı, cinsiyete göre VKİ persantili >95 p'in üzerinde olan hastalar obez olarak değerlendirildi. Hasta grubu obez ve normal kilolu olarak iki gruba ayrıldı.

9.2.3. Biyokimyasal değerlendirilmesi;

Hastaların hepsine oral glukoz tolerans testi yapılarak bozulmuş glukoz toleransı ve insülin rezistansı araştırıldı. 12 saatlik açlık sonrası tüm hastalardan trigliserid, kolesterol, HDL, LDL ve lipoprotein A düzeyleri çalışıldı. Yaşa göre 99p'in üzerindeki hastalar hiperlipidemi olarak değerlendirildi. Tüm hastalara idrar Na atılımına bakıldı ve 20 mEq düzeyinin üstündeki değerler artmış Na atılımı olarak değerlendirildi, hCRP deperi ise <0.3 mg/dl değerinin altındaki değerler normal olarak değerlendirildi ve kan aldosteron düzeyi yaş grubuna göre (10 yaşına kadar 30-350 pg/ml, 10-15 yaş arasında 20-220 pg/ml ve 15 yaşından büyüklerde 30-160 pg/ml) olarak verilen değerler referans değerleri olarak alındı.

9.2.4. Hedef organ hasarı değerlendirilmesi;

Hedef organ hasarına yönelik renal değerlendirme amacıyla üre, kreatinin, ürik asit, idrar ve kan iyonları, 24 saatlik idrar örneğinden mikroabümin ve kreatinin değerlendirildi. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR ml/dk/1.73m²), Schwartz yöntemi kullanılarak hesaplandı. GFR >90 ml/dk/1.73m² üzerinde olan hastalar hiperfiltrasyon olarak değerlendirildi. Mikroalbüminüri 20 mcg/dk üzerinde olan hastalar mikroalbüminüri olarak değerlendirildi.

Tüm hastalara gözdibi değerlendirilmesi ve ekokardiyografi yapıldı.

9.2.5. Ölçüm teknikleri;

Arteriyal katılık

Arteriyal katılık karotis-femoral pulse wave velocity(PWVcf) ve augmentasyon indeksi (AIx) ile değerlendirildi. Ölçümler 2007 yılında FDA onayı almış yeni bir cihaz olan Vicorder ile yapıldı. Vicorder ile ossilometrik yöntem kullanılarak karotisten femorale doğru olan nabız dalgalarının kaydını yaparak otomatik hesaplama yöntemi ile sonuç elde edilmiştir. Çocukluk çağındaki normal PWV değerleri kullanılan tekniğe bağlı olmakla birlikte ortalama 6-10 m/s arasında değiştiği bildirilmekte olup bu değerler referans değer olarak alınmıştır(86).

İntima media kalınlığı ölçümü;

Karotis arter ultrasonu lineer prob ile common karotis arterinin 2 cm altından duvar kalınlığı en az 3 ölçümün ortalaması alınarak değerlendirildi. Sağlıklı çocuklarda normal c IMT değeri yaş gruplarına göre değişkenlik göstermekte olup ortalama 0.39 ± 0.04 mm olarak belirlenmiştir(28).

Ekokardiyografi;

Tüm ölçümler 2 boyutlu M mode EKO (Hewlett-Packard Sonos-1000 sistem, 3.5-mHz transducer) kullanılarak Amerikan EKO Birliği kurallarına uygun olarak aynı pediatrik kardiyolog tarafından yapıldı. Sol ventrikül end-diastolik kalınlık(LVED), interventriküler septal kalınlık(İVS), posterior duvar kalınlığı ölçülerek sol ventrikül kitlesi(LVM) hesaplandı. Sol ventrikül kitle indeksi için; $LVM/m^{2.7}$ formülü kullanıldı. Sol ventrikül hipertrofisi $LVM/m^{2.7} > 38.6$ değeri kullanıldı

9.2.6. NR3C2 ve SCNN1B mRNA ölçümü

Moleküler Analizler:

-DNA Analizi:

Kan Örneklerinin Toplanması; Çalışmanın başladığı 2009 Kasım ayı itibariyle ilk 6 ay süresince hastalardan kan örnekleri toplanmıştır. RNA Later içerikli 1,5 ml ependorf tüpler içinde FMF kesin, şüpheli ve olası tanıya sahip hastalardan 0,5 ml RNA later üzerine 0,5 ml kan alınarak toplam 1 ml içerikli tüpler -20 oC’de tutulmuştur. Çalışmaya katılmayı kabul eden bireylerden DNA eldesi için EDTA içeren tüpler içerisine 1cc kan örneği gen mutasyon analizi için, RNA eldesi için ise 0,5 cc kan örneği, RNA-Later solüsyonu içerisine konularak mRNA gen ekspresyon kantitasyonu analizi için alınmıştır. EDTA, DNA stabilizasyonu ile birlikte DNAaz’ların inhibisyonunu ve RNA Later solüsyonu da örneklerdeki RNA stabilizasyonunu sağlamıştır.

-Periferik Kandan Genomik DNA Ekstraksiyonu

Periferik kan lökositlerinden total genomik DNA ekstraksiyonu, Genomic Prep Kit DNA izolasyon Kiti kullanılarak elde edilmiştir.

-DNA Miktarının Saptanması

DNA saflığının ölçülmesi için, NanoDrop Spektrofotometre cihazında 260/280 nm dalga boyunda DNA solüsyonunun absorbans intensitesi ölçülmüştür.

-DNA Kalitasyonu

2 uL (100 ng) DNA çözeltisi %1'lik agaroz jelde elektroforez işlemine tabi tutuldu. Elektroforez işlemi için agarozdan 2 gr tartılarak 100 uL 1XTBE tapon çözeltisinden manyetik boncuk ile karıştırılıp mikrodalga fırında eritilmesinin ardından homojen görünüme ulaşılmış ve 60 C'ye soğutulmuştur. Üzerine 10 ug/mL konsantrasyonunda etidyum bromide (Sigma Co., S. Louis, MA, USA) solüsyonundan 10 uL ilave edilmiştir. Bu solüsyon DNA interkalasyonu yapmakta ve DNA'yı UV ışık altında görünür kılmaktadır. Kontrolü tamamlanan DNA molekülleri, DNA sekans analizine başlamak üzere +4 C'de saklanmıştır.

-NR3C2 Gen Mutasyon Analizi

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR); NR3C2 geni 9 ekzonu için her bir eksona spesifik oligonükleotid primerler ile ayrı ayrı 10 PCR amplifikasyonu gerçekleştirilmiştir. MR proteinini kodlayan NR3C2 geninin 2952 bç nukleotidli cDNA'sının (NM.000901) tümü ve intron-ekson bağlanma bölgelerinden 1820 bç olmakla toplam 4772 bç dizisini okumak için her bir eksona spesifik oligonükleotid primerleri ile Invitrogen PCR Kiti kullanarak ayrı ayrı 10 PCR amplifikasyonu gerçekleştirilmiştir.

-PCR Koşulları

1 ul (100 ng) genomik DNA, Enhancer Buffer (20 mM Tris (pH 8.3), 50 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂) 2.5 uL, d NTP mix karışımı 0.5 uL (0.2 mM), forward primer 1 uL (10 pmol/ul), reverse primer 1 ul (10 pmol/ul) (Invitrogen) , 1.0 U PlatinumTaq DNA Polymerase (Invitrogen, Carlsbad, CA), deionize su ile 25 uL total volüme tamamlanmıştır. MyGene Gradient Thermal Cycler cihazında gradient programında amplifikasyonu gerçekleştirilmiştir.

-PCR Ürünlerinin Purifikasyonu

Elde edilen PCR ürünleri, agaroz jel elektroforezinde kontrol edilerek pozitif PCR fragmanları Exo-SAP enzim karışımı kullanarak purifiye edilmiştir (5:1 oranında). Saflaştırılmış PCR ürünleri yeniden agaroz jel elektroforezine tabi tutularak jelde

görüntülenmiştir. Gerekli görüldüğü takdirde amplifikasyon ürünü Nanodrop Spektrofotometrede kantite edilmiştir.

-DNA Dizi Analizi; DNA Sekanslama Metodu

Saflaştırılmış PCR ürünleri BigDye Terminator v3.1(Applied Biosystems U.S.A) kiti kullanılarak DNA dizileme öncesi nükleotidlerin floresan işaretlemesi için ikinci PCR analizine (Cycle-Sequencing PCR) alınmıştır. Cycle-Sequencing PCR işleminden sonra elde edilecek olan 2. tur PCR ürünlerinin, BigDyeXT kiti kullanılarak presipitasyonları yapılmıştır. Presipite edilerek yeniden saflaştırılmış PCR ürünleri ABI 3100 Genetic Analyser otomatik DNA sekans sistemine yüklenerek nükleotid dizileri okunmuştur. DNA dizileme sonucunda nükleotid değişimleri, National Institute of Health'in web sayfasındaki (www.ncbi.nih.gov) genbank (NG_013350.1) ve protein database referans(NP_000892.2)dizileri ile karşılaştırılmıştır. Değerlendirme sEQsCAPE 2.0 bilgisayar programı ile yapılmıştır.

-NR3C2 ve SCNN1B mRNA ölçümü:

RNA izolasyonu için gerekli olan periferik kan örnekleri ve idrardan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Nefroloji Bilim Dalından sağlandı. Kan ve idrar örneklerinden RNA izolasyonu için İnvitrogen Purelink RNA Mini Kit kullanıldı. RNA elde edildikten sonra cDNA sentezi için Roche Applied Biosystems Taqman Reverse Transcription Reagents kiti kullanıldı. Real-Time PCR da Roche Applied Biosystems Taqman Universal PCR Master Mix kullanıldı. RT-PCR reaksiyonları ABI 7000 thermal cycler'da gerçekleştirildi.

-RNA İzolasyonu

Kan örneklerinden RNA izolasyonu için İnvitrogen Purelink RNA Mini Kit kullanıldı. Kullanılan kitte önerilen işlem adımları aşağıdaki sıraya göre uygulandı.

1. Tüplerin içerisindeki kan- RNA Later örneklerinin içine örneklerin miktarına göre; 0.3 ml 2 ml merkaptioethanol ile hazırlanmış Lysis Buffer eklendi.
2. RNase-free pipet ucu yardımıyla tüpün içindeki karışımı yavaşça birkaç defa pipetleme yapılarak biyopsi örnekleri Lysis Buffer içinde parçalandı.
3. 2 dakika 12000g'de santrifüj yapıldı, süpernatant yeni RNase-free tüpe aktarıldı. Pellet uzaklaştırıldı.
4. Süpernantın her volümüne bir volüm %70 etil alkol eklenir. Hazırlanan mix dikkatlice vorteks ile karıştırıldı.

5. Örneğin 700µl'si Spin Cartridge kolonuna aktarıldı. 12000g'de 15 saniye oda sıcaklığında santrifüj edildi. Santrifüj sonrası kolonun altındaki Collection tüpleri değiştirildi.
 6. Örneklerin hepsi bitene kadar 4. ve 5. adımlar tekrarlanır.
 7. Her bir Spin Cartridge kolonuna 700µl Wash Buffer 1 eklenir. 12000g'de 15 saniye oda sıcaklığında santrifüj edildi. Santrifüj sonrası Collection tüpleri değiştirildi yenisi takıldı.
 8. 500µl etanol ile hazırlanmış Wash Buffer II eklenir.
 9. 12000g'de 15 saniye oda sıcaklığında santrifüj edildi. Collection tüp atıldı yenisi takıldı.
 10. 8. ve 9. Adımlar birkez daha tekrarlandı.
 11. RNA tamamen membrana tutunsun diye 12000g'de 1 dakika santrifüj yapıldı. Sonrasında collection tüp atıldı ve kolon RNA'yı saklayacağımız yeni tüpe takıldı.
 12. 30-3 ×100 µl RNase- free su kolonun membranına tam merkeze eklendi.
 13. Oda sıcaklığında 1 dk inkübe edildi.
 14. 12000g'de 2 dakika oda sıcaklığında santrifüj edilerek sonuçta RNA elde edilmiş oldu.
- İzole edilen RNA'nın konsantrasyonuna nanodrop cihazı kullanılarak belirlendi ve izolasyonun hemen ardından cDNA sentezi gerçekleştirildi. RNA'nın geriye kalan kısmı -80'de saklandı.

-cDNA Sentezi

RNA elde edildikten sonra Roche Applied Biosystems Taqman Reverse Transcription Reagents kiti kullanılarak cDNA elde edildi.

BİLEŞENLER	MİKTARLAR
10×R.T Buffer	5
MgCl ₂	11
25×dNTP's	2.5
10×Random Hexamer	2.5
RNAse Inhibitor	3
Multiscribe Reverse Trans.	1.25
dH ₂ O	14.75
Kalıp RNA	10
TOPLAM	50

Yukardaki tabloya göre hazırlanan karışım aşağıdaki tabloda bulunan sıcaklık ve süre bilgilerine göre thermal cyclus ayarlandı ve tüpler yerleştirildi.

SICAKLIK	SÜRE	DÖNGÜ
26 ⁰ C	10 dk	1
42 ⁰ C	60 dk	1
95 ⁰ C	5 dk	1
+4 ⁰ C	∞	

Thermal cycler'daki program bittikten sonra cDNA'lar hemen buz üzerine alındı.

-cDNA PCR

RNA elde edildikten sonra Roche Applied Biosystems Taqman Reverse Transcription Reagents kiti kullanılarak cDNA sentezi gerçekleştirildi. Daha sonra bu sentezin gerçekleşip gerçekleşmediğini ve ortamda herhangi bir genomik DNA'nın kalıp kalmadığını kontrol etmek için aşağıdaki tabloya göre PCR reaksiyon karışımı hazırlandı.

BİLEŞENLER	MİKTAR
cDNA	5µl
10×PCR Buffer	2.5 µl
Gold MgCl ₂ (25mM)	2.5 µl
dNTP	0.5
Forward primer (10mM) 5'GCCTCCTGCACCACTG3'	2 µl
Reverse primer (10mM) 5'CGACGCCTGCTTCACCACTTCT 3'	2 µl
Amplitaq gold (5U/ µl)	0.3 µl
DNAaz-RNAaz free su	10.2 µl
Toplam	25 µl

-Agaroz Jel Elektroforez Çalışmaları

cDNA GAPDH primeri kullanılarak PCR ile çoğaltıldı ve PCR ürünleri %2'lik (w/v) agaroz jelde (Sigma Co., S.Louis, MA, USA) elektroforeze tabi tutuldu. Elektroforez işlemi için agarozdan 2 gr tartılarak 100 µl 1 × TBE tamponundan (10 × TBE Sigma Co., Blue View

Nucleic Acid Stain) manyetik karıştırıcıda boncuk kullanılarak karıştırıldı. Bu karışım mikrodalga fırın kullanılarak eritildi. Manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırılarak 60°C'ye kadar soğutuldu ve üzerine 10 µg/ml konsantrasyonunda etidyum bromür çözeltisinden (Sigma Co., S.Louis, MA, USA) solüsyonundan 7 µl ilave edildi. Bu agaroz solüsyonu önceden hazırlanmış elektroforez tankının (Owl Inc, Heidelberg, Germany) taraklar yerleştirilen kamerasına döküldü ve sertleşinceye kadar beklendi. Üzerine 1×TBE tamponu eklendikten sonra taraklar çıkarıldı. 2 µl cDNA, 1 µl 1×6 yükleme solüsyonu ve 3 µl su ile karıştırılarak jele yüklendi. Elektroforez EC 105 cihazında (EC Apparatus Co, USA), güç kaynağı 100Mv-80Ma koşullarına ayarlanarak 30-40 dakika süreyle uygulandı. Jeldeki cDNA, ultraviole transiluminatöründe (Vilber Inc, Lourmat France) baz sayısı bilinen standart DNA markırı (Hae III, Fermentas) ile karşılıklı olarak yüklenip, Syngene In Geneus Jel kamera sistemi kullanılarak görüntülendi.

NR3C2 gen ekspresyonu için kullanılan primer-probe dizileri 123 bp ürün amplifikasyonu gerçekleştirmekte ve dizisi aşağıdaki gibidir.

NR3C2-5'-F-AGTCGTGAAGTGGGCAAAGGTACT

NR3C2-5' FAM-ACTTGCCTCTTGAGGACCAAATTACCC-3' TAMRA

NR3C2-5'-R-TTGTACGATCTCCAGCTCAAGGCA

Diziler NR3C2 geni transcript variant 1, mRNA'dan NCBI Reference Sequence (NM_000901.4) yapılmıştır.

SCNN1B geni için primer probe dizileri NCBI Reference Sequence (NM_000336.2) yapılmış ve 163 bp ürün amplifikasyonu gerçekleştirmektedir.

Primer-probe dizileri- SCNN1B-5'-F TGCTTCCAAGACCACATGATCCGT

SCNN1B-5' FAM AATACTGCAACAACCGGGACTTCCCA-3'TAMRA

SCNN1B-5'-R-ACATGCCAATGCAGGTCTCTCTCT

-Primer Ve Prob Dizini

GAPDH-F	5'GCCTCCTGCACCACCAACTG3'
GAPDH-R	5'CGACGCCTGCTTCACCACCTTCT 3'
GAPDH-Prob	5'FAM-AGCCACATCGCTCAGACACCATGGG-3'TAMRA
SCNN1B-F	-5'- TGCTTCCAAGACCACATGATCCGT
SCNNB-R	5'-ACATGCCAATGCAGGTCTCTCTCT
SCNNB-Prob	5' FAM AATACTGCAACAACCGGGACTTCCCA-3'TAMRA
NR3C2-F	5'-AGTCGTGAAGTGGGCAAAGGTACT
NR3C2-R	5'-ACATGCCAATGCAGGTCTCTCTCT
NR3C2-Prob	5' FAM AATACTGCAACAACCGGGACTTCCCA-3'TAMRA

-Real-Time PCR

Real-Time PCR, HT tanılı hasta grubu ve kontrol grubu olarak seçtiğimiz bireyler arasındaki hedef genin SCNNB mRNA miktarındaki değişimi gözlemek için gerçekleştirildi. Real-Time PCR reaksiyonu için Roche Applied Biosystems Taqman Universal PCR Master Mix kullanıldı. Reaksiyonlar ABI PRISM 7000 cihazında gerçekleştirildi. PCR reaksiyonu sırasında amplifikasyon işlemi gerçekleştikçe TaqMan probdan salınarak serbest kalan FAM boyasının verdiği floresans Real-Time PCR cihazı tarafından kaydedilerek her örneğin başlangıç konsantrasyonuna göre vermiş olduğu Ct değerleri yine cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. Amplifikasyon ABI PRISM 7000 cihazının bilgisayarından eş zamanlı olarak izlendi.

Real-Time PCR Reaksiyon Protokolü

Karışım	Miktar	Son Konsantrasyon
ABI TaqMan 2x PCR master mix	25µl	1x
Forward primer (10µM)	4 µl	800Nm
Reverse Primer (10µM)	4 µl	800Nm
Prob (10µM)	1 µl	200Nm
RNase-free su	11 µl	
cDNA	5 µl	
Toplam	50 µl	

Reaksiyon karışımlarının hazırlanmasında tablodaki bilgiler kullanılarak her gen (SCNN1B ve GAPDH) için ayrı olan primer ve problar kullanılarak ayrı karışımlar hazırlandı.

Örneklerde cDNA olmadan toplam olarak örnek sayısı kadar mix hazırlandı. Hazırlanan mix RT-PCR optik tüplere tek tek sırayla 45µl dağıtıldı. Daha sonra dağıtılan karışımların üzerine sırasıyla 5µl cDNA örnekleri eklendi. Tüplerin optik kapakları kapandı ve ABI PRISM 7000'e yerleştirildi.

Döngü sayısı	Sıcaklık	Zaman	Aşama
1	50 ⁰ C	2 dakika	UNG enzim inkübasyon
1	95 ⁰ C	10 dakika	AmpliTaQ gold enzim aktivliği
40	95 ⁰ C	15 saniye	Denatürasyon
	60 ⁰ C	1 dakika	Bağlanma

ABI TaqMan 2x PCR master mix kullandığımız için içerisinde olan UNG enzimin aktifleşmesi için 50⁰C'de 2 dakika olan protokolü kullandık.

-Değerlendirme

Sonuçlar Comperative Ct yöntemi ile hesaplandı . Bu yöntemde önce hasta ve kontrol grubu örneklerinin ortalama Ct değerleri GAPDH ve SCNN1B için ayrı ayrı hesaplandı. Daha sonra SCNNB ortalama değerlerinden tek tek GAPDH ortalama değerleri çıkartıldı ve bu işlem hem hasta grubuna hemde kontrol grubuna yapılarak ΔCt (delta Ct) değerleri hesaplandı. Daha sonra hesaplanan kontrol grubu ΔCt değerleri hasta grubu ΔCt değerlerinden çıkartılarak $\Delta\Delta Ct$ değeri hesaplandı. Bu değer $2^{-\Delta\Delta Ct}$ formülüne uygulanarak (Yalçın, 2004) hasta grubunun FAS ekspresyonunun kontrol grubuna göre kaç kez artmış ya da azalmış olduğu GAPDH gen ekspresyonu internal kontrol olarak kullanılarak relatif olarak belirlendi.

9.3. İstatistiksel yöntem;

Persantiller, ortalama ve standart sapma değerleri için tanımlayıcı istatistik yöntemi kullanıldı.

Kategorik değerlendirmelerin karşılaştırmaları Student-t testi kullanılarak tek değişkenli analiz ile yapıldı. Grupların karşılaştırılması için multivaryant analiz yöntemi kullanıldı. Bağımlı ve bağımsız değişkenlerin korelasyonu Pearson korelasyon sabiti kullanılarak yapıldı. Sınıfsal değişkenlerin yüzdesi için ki-kare testi uygulandı. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul eildi.

10. BULGULAR

Toplam 50 hasta (21 kız, 29 erkek) , 20 sağlıklı kontrol (10 kız, 10 erkek) çalışmaya alındı. Hastaların ortalama yaşı 13.4 ± 3.53 yıl, kontrol grubunun ortalama yaşı 13.1 ± 3.1 yıl olarak bulundu. Otuzbeş hasta 6 aydan az, 15 hastanın ise 6 aydan fazla süredir HT öyküsü vardı. Hastaların ortalama ağırlığı 64.7 ± 26 kg, kontrol grubunun ise 57 ± 41 kg bulundu. Hastaların ortalama boyları 156.2 ± 21 cm, kontrol grubunun ise 161 ± 17 cm idi. Hastaların ortalama VKİ değerleri 25.4 ± 6.2 kontrol grubunun ise 20.4 ± 4.1 idi. Yirmi hastada ailede hipertansiyon öyküsü alındı. Altı hastanın aile öyküsünde KVH öyküsü alınırken, 5 hastada ailede hiperlipidemi öyküsü vardı. (Tablo17).

Tablo17. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta	Kontrol	p
Cinsiyet			
Kız	21	10	
Erkek	29	10	
Ortalama yaş (yıl)	13.4 ± 3.53	13.1 ± 3.1	0.06
Hastalık süresi			
<6ay	35		
>6ay	15		
Ortalama ağırlık (kg)	64.7 ± 2.6	57 ± 4.3	0.04
Ortalama boy (cm)	156.2 ± 21	161 ± 17	0.04
Ortalama VKİ	25.4 ± 6.2	20.4 ± 4.1	0.03
Ailede HT öyküsü	20	5	
Ailede KVS öyküsü	6	3	
Ailede hiperlipidemi	5	2	

Hastaların ortalama sistolik KB değeri 128 ± 16.8 mmHg, kontrol grubunun ise 106 ± 5.5 mmHg idi. Hastaların ortalama diyastolik KB değeri 74.4 ± 14.9 mmHg, kontrol grubunun ise 67 ± 12.4 mmHg idi. KB evrelerine göre 10 hastada prehipertansif, 25 hastada evre 1 HT, 15 hastada ise Evre 2 HT mevcuttu(Tablo18).

Tablo18. Hasta ve kontrol grubunun klinik özellikleri

	Hasta	Kontrol	p
Ortalama sistolik KB (mmHg)	128 ± 16.8	106 ± 5.5	0.01
Ortalama diyastolik KB (mmHg)	74.4 ± 14.9	67 ± 12.4	0.02
Kan basıncı evresi			
Normal	-	20	
Pre Ht	10	-	
Evre 1	25	-	
Evre 2	15	-	

Hastalar cinsiyet ve kan basınca evrelerine göre hipertansiyon özellikleri değerlendirildiğinde, kızların 12 tanesinde evre 1 HT saptanmış olup 5'inde sistolik, 2'sinde diyastolik ve 5'inde hem sistolik hemde diyastolik HT izlenirken, erkek hastaların 13'ünde evre 1 HT saptanmış olup 5'inde sistolik, 2'sinde diyastolik ve 6'sında hem sistolik hemde diyastolik HT izlenmiştir. Evre 2 HT'a sahip hastalar değerlendirildiğinde kızların 3'ünde sistolik, 1'inde diyastolik ve 1'inde hem sistolik hem de diyastolik HT olmak üzere toplam 5 hastada saptanırken, erkek hastalardan 3'ünde sistolik, 4'ünde diyastolik ve 3'ünde hem sistolik hemde diyastolik HT olmak üzere toplam 10 hastada saptanmıştır. Hastaların grubunun cinsiyet ve hipertansiyon evlerine göre hipertansiyon tipinin özellikleri tablo 19 da verilmiştir.

Tablo 19. Cinsiyet ve Hipertansiyon Evrelerine Göre Hipertansiyon Tiplerinin Özellikleri

	Kız (n=21)			Erkek (n=29)		
	Sistolik	Diyastolik	Sistolik+Diyastolik	Sistolik	Diyastolik	Sistolik+Diyastolik
Pre HT (n=10)	1	1	2	2	2	2
Evre 1 (n=25)	5	2	5	5	2	6
Evre 2 (n=15)	3	1	1	3	4	3

Hastaların cinsiyetlerine göre ortalama kan basıncı ve basınç yükleri değerlendirildiğinde ortalama sistolik kan basıncı kızlarda daha yüksek olmakla birlikte diyastolik kan basıncı ve hem sistolik hemde diyastolik kan basıncı yükleri erkek hastalarda daha fazla olmakla birlikte cinsiyetler arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır(Tablo20).

Tablo 20: Hastaların cinsiyetlerine göre ortalama kan basınç ve yük dağılımlarının karşılaştırılması

Cinsiyet	Sistolik MAP	Sistolik yük (%)	Diyastolik MAP	Diastolik yük (%)
K	125,2±17.6	27.5±18.1	73,9±14.1	23.33 ±11.7
E	122,4 ±15.7	36.2±14.3	78±11.50	26.9±15.2
p	0.67		0.34	0.22

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde hastaların ortalama kolesterol, trigliserid, LDL, lipa, idrar mikroalbümin, hCRP ve idrar mikroalbümin değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Hastaların ortalama açlık kan şekeri 117±24 mg/dl, kontrol grubunun ise 102±27mg/dl idi. On hastada bozulmuş glukoz toleransı varken on hastada da insülin rezistansı saptandı. Hasta ve kontrol grupları arasında HDL, ürik asit, açlık kan şekeri, aldosteron, idrar Na atılımı ve düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak fark bulunmadı(Tablo 21).

Tablo 21. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar özellikleri

	Hasta	Kontrol	p
Ortalama Kolesterol (mg/dl)	211±20.1	154.3±22	0.02
Ortalama Trigliserid (mg/dl)	199±44	138±36	0.03
Ortalama LDL (mg/dl)	117±34	93.2±22	0.02
Ortalama HDL (mg/dl)	52±12	59±15	0.07
Ortalama Lip(a) (mg/dl)	41±15	19±11	0.04
Ortalama AKŞ (mg/dl)	117±24	102±27	0.45
Bozulmuş glukoz toleransı	10	-	
İnsülin rezistansı	10	-	
Ürik asit (mg/dl)	5.5±2.1	5.1±0.4	0.06
Ortalama hCRP (mg/dl)	0.35±0.42	0.15± 0.19	0.01
Ort idrar mikroalbümin (mcg/dk)	14.9±6	10.1±2.55	0.02
Ortalama Aldosteron (pg/ml)	216±67	195±43	0.05
Ortalama idrar Na atılımı(mEq/G)	25.1± 22.7	20.2±14.1	0.06

Hasta grubu obez ve normal kilolu olarak incelendiğinde, 31 hasta obez olarak değerlendirilirken 19 hastanın normal kilolu olduğu görüldü. Obez hastaların yaş ortalaması 13.4 ± 3.53 yıl, normal kilolu grubun 12.9 ± 3.1 yıl olarak bulundu. Obez hastaların ortalama ağırlığı 76.2 ± 2.36 kg, normal kilolu grubun 40.1 ± 1.57 kg, boy ortalaması obez grupta 161 ± 19.4 cm, normal kilolu grupta 143 ± 20 cm idi. Obez hastaların ortalama VKİ değeri 28.4 ± 4.8 , normal kilolu hastaların ise VKİ değeri 19.4 ± 4.2 olarak bulundu. Obez hastaların 20 tanesinde VKİ persantili 95-99 persantil arasında iken, 11 tanesinde VKİ değerinin 99 persantilin üzerinde olduğu görüldü. Obez hastalarda ortalama sistolik kan basıncı değeri normal kilolu gruba göre daha yüksek bulunurken, 129.4 ± 18.3 mmHg ve 125.8 ± 15 mmHg, istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0.35$). Obez hastalar ve normal kilolu hastalar arasında beklendiği gibi obez grubunda TG, kolesterol, LDL ve lip(a) değerleri anlamlı olarak yüksek olduğu saptanırken, obez grubunda HDL değerleri normal kilolulara göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0.00$). Hiperlipidemi obez hastalarda, normal kilolu hastalara göre daha sık olarak belirlenirken iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (%67, %32, $p=0.34$). Obez hastaların ortalama açlık kan şekeri değeri 115 ± 28 mg/dl, normal kilolu hastaların 112 ± 32 mg/dl olarak bulunurken istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p=0.44$). Obezlerin 10 tanesinde bozulmuş glukoz intoleransı 8'inde insülin rezistansı varken, normal kiloluların ise 2 sinde bozulmuş glukoz toleransı varken hiçbirinde insülin rezistansı saptanmadı. Obez hastalarda ortalama ürik asit değeri 5.7 ± 1.9 mg/dl iken, normal kilolularda ise 5.2 ± 1.1 mg/dl olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.04$). Obez hastalarda ortalama hCRP değeri 0.42 ± 0.32 iken, normal kilolulu olanlarda 0.29 ± 0.19 olarak bulundu ($p=0.06$). Obez hastalarda ortalama idrar mikroalbümin 29.7 ± 7 mikrogram/dak iken, normal kilolu hastalarda 22.8 ± 5.5 mikrogram/dak bulundu, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.42$). Obezlerde idrar Na atılımı 32.1 ± 27.1 mEq/G iken normal kilolularda ise 26.2 ± 11.1 mEq/G olarak bulundu, istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.08$). Aldosteron atılımları ise obez grupta 242 ± 45 , normal kilolularda ise 229 ± 55.3 pg/ml olarak bulundu ve istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0.05$) (Tablo 22).

Tablo 22. Hasta grubunun kendi içinde değ erlendirilmesi

	Obez(n=31)	Normal kilo(n=19)	p
Ortalama yaş (yıl)	13.4±3.53	12.9±3.1	0.07
Ortalama ağırlık (kg)	76.2±2.36	40.1±1.57	0.00
Ortalama boy (cm)	161±19.4	143±20	0.06
Ortalama VKİ	28.4±4.8	19.4±4.2	0.00
Ortalama VKİ p	93.9±1.74	61±3	0.00
95-99p	20	-	
>99p	11	-	
Ortalama sistolik KB (mmHg)	129.4±18.3	125.8±15	0.35
Ortalama diyastolik KB (mmHg)	77.6±15	74±15.1	0.23
Ortalama Kolesterol (mg/dl)	162±28.3	155.3±29	0.03
Ortalama TG (mg/dl)	95.1±44.2	83.2±29	0.04
Ortalama LDL (mg/dl)	107±30	95.2±26	0.02
Ortalama HDL (mg/dl)	42±12	58±10	0.00
Ortalama Lip(a) birim	21±17	17±11	0.04
Hiperlipidemi	21, %67	6, %32	0.34
Ortalama AKŞ (mg/dl)	115±28	112±32	0.44
Bozulmuş glukoz toleransı	8	2	
İnsülin rezistansı	10	-	
Ürik asit (mg/dl)	5.7±1.9	5.2±1.1	0.04
Ortalama hCRP (mg/dl)	0.42±0.32	0.29± 0.19	0.06
Ort idrar mikroalbümin (mcg/dk)	29.7±7	22.8±5.5	0.42
Ortalama Aldosteron (pg/ml)	242±45	229±55.3	0.05
Ortalama idrar Na atılımı(mEq/G)	32.1± 27.1	26.2±11.1	0.08

Hedef organ hasarı açısından bakıldığında 15 (%30) olguda hipertansif retinopati, 21 hastada (%42) böbrek tutulumu(hiperfiltrasyon ve mikroalbüminüri), 9 hastada (%18) EKO ile saptanan sol ventrikül hipertrofisi saptandı. Olguların hiç birinde santral sinir sistemi tutulumuna ait nörolojik bulgu saptanmadı. Kan basıncı evrelerine göre hedef organ tutulumlarının dağılımı Tablo 23’de gösterilmiştir.

Tablo23. Kan basıncı evrelerine göre hedef organ tutulumlarının değerlendirilmesi

Hedef organ	Pre HT (n=10)	Evre 1 HT (n=25)	Evre 2 HT (n=15)
Retinopati (n=15,%30)			
Evre 1	4	3	2
Evre 2	1	2	3
Nefropati			
Hiperfiltrasyon (n=17,%34)	4	7	6
Mikroalbüminüri (n=4,%8)	-	-	4
Kardiyopati			
Sol ventrikül hipertrofisi (n=9,%18)	-	3	6

Hasta ve kontrol grubunda vasküler etkilenmenin erken göstergesi olan fonksiyonel bozuklukları değerlendirmek için vicorder yapıldı. Augmentasyon indeksi (AIx) ve arteriyel katılık (PWW) değerlerinin hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkilendiği bulunmuştur(p=0.04 ve p=0.02). Vasküler sistemin morfolojik değerlendirmesi için yapılan karotis US sonucunda tüm hastaların ortalama cIMT değeri 0.46 ± 0.06 mm, kontrol grubunda ise 0.35 ± 0.12 mm olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0.01). Hasta grubunun sol ventrikül kitle indeksleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı(p=0.36)(Tablo24).

Tablo 24. Hasta ve kontrol grubunun erken vasküler değişikliklerinin karşılaştırılmalı değerlendirilmesi

	Hasta	Kontrol	p
AIx (%)	9.41 ± 8.54	8.36 ± 3.59	0.04
PWV cf (m/s)	5.79 ± 0.83	5.12 ± 0.85	0.02
cIMT (mm)	0.46 ± 0.06	0.35 ± 0.12	0.01
LVMI ($\text{gr/m}^{2.7}$)	27.4 ± 0.96	23.2 ± 7.48	0.36

Hasta grubu kendi içinde obez ve normal kilolularda vasküler etkileneşinin erken göstergesi olan fonkiyonel bozukluklar değeriendirildiğinde, obez hastalarda augmentasyon indeksi (Aİx) ve arteriyal katılık (PWW) değeriilerinin normal kilolu gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkilendiğı bulunmuştur($p=0.00$ ve $p=0.01$). Obez hastalarda ortalama cİMT 0.49 ± 0.74 mm, normal kilolu hastalarda ortalama cİMT 0.39 ± 0.50 mm olarak bulundu, istatistiksel olarak anlamlı idi($p=0.02$). Obez grup ile normal kilolu grup arasında LVMI arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı($p=0.96$)(Tablo25).

Tablo 25. Hastaların vasküler değeriendirme parametreleri

	Obez	Normal kilolu	p
Aİx (%)	9.76 ± 4.7	8.7 ± 3.13	0.00
PWW cf (m/s)	6.02 ± 0.1	4.9 ± 0.98	0.01
cİMT (mm)	0.49 ± 0.74	0.39 ± 0.50	0.02
LVMI ((gr/m ^{2.7})	28.7 ± 7.32	28.9 ± 1.3	0.96

NR2C3 geninin proteini kodlayan tüm 9 ekzonu ve kodlamayan 1. ekzonu olmakla toplam 10 ekzonu çalışıldı. Çalışmamızda yöntem bölümünde belirttiğimiz gibi NR3C2 geninin ekzon ve intronlarından toplam 4772 baz çift nükleotidi okunmuştur. Genin protein kodlamayan bölgesinde (-2) tek nükleotid polimorfizmi (C>G), protein kodlayan ekzonlarında ise aminoasit yer değerişimine neden olan 2 adet nükleotid yerdeğerişimi saptanmıştır. Bu mutasyonlar Ile180Val ve Ala241Val olarak belirlenmiştir. Genin okunan diğeri kısımlarında hiçbir nükleotid yer değerişimi saptanmamıştır.

22 hastada -2C>G yerdeğerişimi heterozigot olarak, 11 hastada homozigot ve 17 hastada ise wild type(normal varyant) saptanmıştır. Kontrol grubunda ise bu nükleotid yer değerişimi 8 olguda heterozigot, 4 olguda homozigot ve 8 olguda normal olarak saptanmıştır. Kontrol grubuna göre bakıldığında hastalarda G allel frekansının 0.44, kontrol grubunda ise 0.40 olduğu gösterilmiştir. İstatistiksel bir alamlılık bulunmadı($p=0.12$)(Tablo26).

Tablo26. Hasta ve kontrol grubunda (NR3C2) -2C>G polimorfizmi allel sıklığı

	Hasta (n=50)	Kontrol (n=20)	P
CC	17	8	-
CG	22	8	-
GG	11	4	-
G allel frekansı	0.44	0.40	0.12
C allel frekansı	0.56	0.60	0.22

Hastalara ait -2C>G polimorfizminin ayrıntılı dökümü tablo 27’de gösterilmiştir.

Tablo 27. Hasta grubunda (NR3C2) -2C>G polimorfiziminin dağılımı			
	-2C>G Polimorfizmi		-2C>G Polimorfizmi
Hasta no 1	N	Hasta no 26	N
Hasta no 2	-2C>G Heterozigot	Hasta no 27	-2C>G Heterozigot
Hasta no 3	N	Hasta no 28	N
Hasta no 4	N	Hasta no 29	-2C>G Heterozigot
Hasta no 5	-2C>G Homozigot	Hasta no 30	-2C>G Homozigot
Hasta no 6	-2C>G Heterozigot	Hasta no 31	-2C>G Heterozigot
Hasta no 7	-2C>G Heterozigot	Hasta no 32	-2C>G Homozigot
Hasta no 8	-2C>G Heterozigot	Hasta no 33	-2C>G Heterozigot
Hasta no 9	-2C>G Heterozigot	Hasta no 34	N
Hasta no 10	-2C>G Heterozigot	Hasta no 35	-2C>G Homozigot
Hasta no 11	N	Hasta no 36	N
Hasta no 12	-2C>G Heterozigot	Hasta no 37	-2C>G Homozigot
Hasta no 13	N	Hasta no 38	N
Hasta no 14	N	Hasta no 39	N
Hasta no 15	-2C>G Homozigot	Hasta no 40	-2C>G Homozigot
Hasta no 16	-2C>G Heterozigot	Hasta no 41	-2C>G Heterozigot
Hasta no 17	-2C>G Homozigot	Hasta no 42	-2C>G Heterozigot
Hasta no 18	-2C>G Heterozigot	Hasta no 43	-2C>G Heterozigot
Hasta no 19	-2C>G Heterozigot	Hasta no 44	N
Hasta no 20	-2C>G Heterozigot	Hasta no 45	-2C>G Heterozigot
Hasta no 21	-2C>G Heterozigot	Hasta no 46	N
Hasta no22	-2C>G Heterozigot	Hasta no 47	-2C>G Heterozigot
Hasta no 23	-N	Hasta no 48	N
Hasta no 24	-2C>G Homozigot	Hasta no 49	-2C>G Homozigot
Hasta no25	-2C>G Homozigot	Hasta no 50	N

NR3C2 geninde N terminal domaini kodlayan 2. ekzon bölgesinde 2 nükleotid yer değişimi saptandı. Bu değişimler protein yapısında aminoasit değişikliğine yol açmaktadır. Birinci değişim (Ile/Val) 180. aminoasit pozisyonunda bulunan izolösün yerine valinin geçmiştir, 2. yer değişim ise 241. aminoasit pozisyonunda Alanin yerine Valin geçmesine (Ala241Val) Ancak bu yer değişimler sağlıklı popülasyonda da saptandığından, sonraki

yazılımlarda polimorfizm olarak değerlendirilmiştir. Genin diğer ekzonlarında hiçbir nükleotid yer değişimi saptanmamıştır.

Bunların dağılımına bakıldığında; Ala241Val polimorfizmi 50 hastada da mutanat varyant olan valin allelini homozigot olarak taşıdığı saptanmıştır. Aynı sonuç kontrol grubunu oluşturan 20 olguda da izlenmiştir. Ile180Val polimorfizmi ise 6 hastada heterozigot olarak bulunmuştur. Bu mutasyon sağlıklı kontrol grubunda yalnız 1 olguda bulunmuştur. (Tablo28).

Tablo28. Hasta ve kontrol grubunda Ile180Val ve Ala241Val polimorfizmlerinin dağılımı

	Hasta (n=50)	Kontrol (n=20)
A241V Homozigot	50	20
I180V Heterozigot	6	1

HT'sif grupta Ile180Val polimorfizmi frekansı 0.12 iken, sağlıklı grupta 0.05 olarak bulunmuş buda istatistiksel olarak anlamlıdır (P=0.03). Buna karşın hasta ve kontrol grupları arasında Aal241Val polimorfizmi frekansı açısından anlamlı bir fark yoktur(Tablo29). Türk etnik grubunda MR proteininde 241. aminoasit pozisyonunda valin olduğu gözlenmiştir.

Tablo29. Tüm popülasyonda Ala241Val ve Ile180Val polimorfizminin allel sıklığı

	Genotip dağılımı		Allel sıklığı	
	Val241Val	Ile180Val	Val 241	Ile180
Hasta	50	6	%100	%12
Kontrol	20	1	%100	%5

Hasta grubunda Ala241Val ve Ile180Val polimorfizmlerinin dağılımı tablo 30’da verilmiştir.

Tablo 30. Hasta grubunda Ala241Val ve Ile180Val Polimorfizmlerinin Dağılımı			
	Ala241Val ve Ile180Val		Ala241Val ve Ile180Val
Hasta no 1	A241V HOM	Hasta no 26	A241V HOM
Hasta no 2	A241V HOM	Hasta no 27	A241V HOM
Hasta no 3	A241V HOM	Hasta no 28	A241V HOM
Hasta no 4	A241V HOM	Hasta no 29	A241V HOM
Hasta no 5	A241V HOM	Hasta no 30	A241V HOM
Hasta no 6	A241V HOM	Hasta no 31	A241V HOM
Hasta no 7	I180V HET / A241V HOM	Hasta no 32	A241V HOM
Hasta no 8	A241V HOM	Hasta no 33	A241V HOM
Hasta no 9	A241V HOM	Hasta no 34	I180V HET / A241V HOM
Hasta no 10	I180V HET / A241V HOM	Hasta no 35	A241V HOM
Hasta no 11	A241V HOM	Hasta no 36	A241V HOM
Hasta no 12	A241V HOM	Hasta no 37	A241V HOM
Hasta no 13	A241V HOM	Hasta no 38	I180V HET / A241V HOM
Hasta no 14	I180V HET / A241V HOM	Hasta no 39	A241V HOM
Hasta no 15	A241V HOM	Hasta no 40	A241V HOM
Hasta no 16	A241V HOM	Hasta no 41	A241V HOM
Hasta no 17	A241V HOM	Hasta no 42	A241V HOM
Hasta no 18	A241V HOM	Hasta no 43	A241V HOM
Hasta no 19	A241V HOM	Hasta no 44	A241V HOM
Hasta no 20	A241V HOM	Hasta no 45	A241V HOM
Hasta no 21	I180V HET / A241V HOM	Hasta no 46	A241V HOM
Hasta no22	A241V HOM	Hasta no 47	A241V HOM
Hasta no 23	A241V HOM	Hasta no 48	A241V HOM
Hasta no 24	A241V HOM	Hasta no 49	A241V HOM
Hasta no25	A241V HOM	Hasta no 50	A241V HOM

Ile180Val polimorfizmini taşıyan 6 hastanın genel klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 31’de verilmiştir. Hastaların 4’ü erkek, 2’si kızdı. Hastaların 2’sinde Evre 2 HT varken, geriye kalan 4’ünde Evre 1 HT vardı. Hastalarından 3 tanesinin baş ağrısı, burun kanaması şeklinde başvuru yakınması varken, 3 hastanın ise yakınması yoktu. Hastaların 2’sinde hiperlipidemi vardı, 3 hastanın ise aile öyküsünde hipertansiyon, hiperlipidemi ve erken yaşta

kardiyovasküler hastalık öyküsü vardı. Bu polimorfizmi taşıyan hastalar ile taşımayan hastalar arasında cIMT, PWV, Aİx, LVH ve idrar sodyum atılımları arasında fark saptanmadı.

Tablo 31. Ile180Val polimorfizmini taşıyan 6 hastanın genel klinik ve laboratuvar özellikleri											
Hasta no	Cins	Tanı yaşı	HT evresi	Semptom	Aile öyküsü	Hiper lipidemi	cIM T	PWv	Aİx	LVM	İdrar Na
1	E	12	1	Baş ağrısı	-	-	0.52	6	3	22	22
2	K	16.6	2	Ba+epistak	HT	-	0.50	6	6	25	17
3	E	17	2	Baş ağrısı	Lipidemi	+	0.53	7	8	32	44
4	E	5.5	1	-	-	-	0.42	6	5	28	38
5	K	9	1	-	HT ve KVS	+	0.42	4.8	3	24	12
6	E	12	1	-	-	-	0.44	6	8	22	25

Ile180Val polimorfizmi taşıyan ve taşımayan hastaların klinik bulguları karşılaştırıldığında sistolik ve diyastolik ve ortalama kan basınçlarının farklı olmadığı bulunmuştur. polimorfizmi taşıyan 6 hastanın 3 ünde başvuru semptomu vardır(Tablo32)

Tablo32. Ile180Val polimorfizmi taşıyan ve taşımayan hastaların klinik bulguları			
	I180V polimorfizmi (+)	I180V polimorfizmi (-)	p
Sağ sistolik KB (mmHg)	125±18	126.8±17.7	0.84
Sağ diastolik KB (mmHg)	74.6±5	75.7±13.6	0.87
Sol sistolik KB (mmHg)	135±9.8	123±16.8	0.66
Sol diastolik KB (mmHg)	87.5±12	73.9±12.4	0.15
MAP gündüz (mmHg)	89±2.9	90.3±7.47	0.53
MAP gece (mmHg)	76±2.94	81±7.9	0.35
Gündüz sistolik yük (%)	14.4±15.8	31.4±29.5	0.15
Gece sistolik yük (%)	10.2±7.3	45±33	0.11
Gündüz diastolik yük (%)	4.7±3.3	12.1±15	0.54
Gece diastolik yük (%)	13.3±16	27.2±28.3	0.54
VKİ (kg/m ²)	25.7±4.14	27.4±4.5	0.75
Başvuru semptomu var	3	27	
Başvuru semptomu yok	3	17	

Ile180Val polimorfizmi taşıyan hastaların, kolesterol, trigliserid, HDL düzeyleri taşımayanlara göre aralarında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Hasta grubunda LDL düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.(Tablo33).

Tablo33. Ile180Val polimorfizmi taşıyan ve taşımayan hastaların lipid profili bulguları

	I180V polimorfizmi (+)	I180V polimorfizmi (-)	p
Kolesterol (mg/dl)	167±16	186±29	0.72
TG (mg/dl)	138±28.4	95.5±49.9	0.04
HDL (mg/dl)	42.5±11	49.8±17.9	0.60
LDL (mg/dl)	97.1±16.7	100±31.1	0.53

-2G alleli taşıyan ve taşımayan hastaların klinik bulguları karşılaştırıldığında sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçlarının, basınç yüklerinin, ve başvuru semptomu açısından fark olmadığı, VKİ’de ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(Tablo34)

Tablo 34. -2G alleli taşıyan ve taşımayan hastaların kan basıncı değerleri

	G alleli var	G alleli yok	p
Sağ sistolik KB (mmHg)	127.4±17.9	123.1±17.4	0.49
Sağ diastolik KB (mmHg)	78.1±13.4	71.2±13.7	0.15
Sol sistolik KB (mmHg)	125±17.4	121±17.5	0.67
Sol diastolik KB (mmHg)	75.9±10.4	72.9±16.2	0.62
MAP gündüz (mmHg)	90.2±6.4	90.4±8.6	0.94
MAP gece (mmHg)	80.7±6.9	80.2±8.1	0.85
Gündüz sistolik yük (%)	26±25	37±33.6	0.22
Gece sistolik yük (%)	46.4±32.9	37.3±33	0.38
Gündüz diastolik yük (%)	9.3±10.9	13.4±17.6	0.35
Gece diastolik yük (%)	29±25	19±29	0.23
VKİ	28.2±4.59	24.5±4.6	0.04
Başvuru semptomu var	17	11	0.32
Başvuru semptomu yok	16	6	

-2G alleli taşıyan hastaların lipid profilleri açısından değerlendirildiğinde TG ve LDL değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur(Tablo35).

Tabo35. -2G alleli taşıyan ve taşımayan hastaların lipid profili

	G alleli var	G alleli yok	p
Kolesterol (mg/dl)	164±31	154±26	0.28
TG (mg/dl)	124±53.6	99±46.8	0.03
HDL (mg/dl)	51.6±20.5	47.3±12.6	0.43
LDL (mg/dl)	118.6±32.2	91.8±23.7	0.03

Hastaların kan basıncı evrelerine göre mutasyon analizi dağılımı tablo 36’da verilmiştir. G alleli taşıyan hastaların %60.6’sının (20/33) evre 1’de olduğu, %30.3’ünün (10/33) evre 2’de olduğu bulunmuştur. I180V polimorfizmi taşıyan hastaların %66.7’sinin (4/6) evre 1’de olduğu, %33.3’ünün (2/6) ise evre 2’de olduğu bulunmuştur.

Tablo36. Hasta grubunun kan basıncı evrelerini göre mutasyon analizinin dağılımı

	Pre HT (n=10)	Evre 1(n=25)	Evre 2(n=15)
NR3C2 geni (-2G alleli)			
-2G alleli taşıyan (n=33,%66)	3	20	10
-2G alleli taşımayan	7	5	5
NR3C2 geni (Ile180Val polimorfizmi)			
Ile180Val polimorfizmi taşıyan (n=6,%12)	0	4	2
Ile180 Val polimorfizmi taşımayan	10	21	13

Ile180Val polimorfizmi taşıyan ve taşımayan hastaların aile öyküleri incelendiğinde ailesinde HT olan 20 hastanın 2’sinde, ailesinde hiperlipidemi olan 5 hastanın 1’inin, ailesinde KVS öyküsü olan 6 hastadan 1’inin I180V polimorfizmi taşıdığı saptanmıştır (Tablo37).

Tablo 37. Ile180Val alleli taşıyan ve taşımayan hastaların aile öyküleri bulguları

	I180V polimorfizmi (+)	I180V polimorfizmi (-)
Ailede HT (+)	2	18
Ailede dislipidemi (+)	1	4
Kardiyovasküler hastalık	1	5

-2G alleli taşıyan 33 hastanın 12'sinde(%36.3) ailesinde HT öyküsü olduğu, 21'inin(%63.7) de ise olmadığı öğrenildi. Diğer soy geçmiş özellikleri tablo 38'de belirtilmiştir.

Tablo 38. -2G alleli taşıyan ve taşımayan hastaların aile öyküleri bulguları

	G alleli var	G alleli yok
Ailede HT (+)	12	8
Ailede dislipidemi (+)	2	3
Kardiyovasküler hastalık	2	4

Kardiyovasküler sistem bulguları açısından değerlendirilme yapıldığında Ile180Val polimorfizmi taşıyan bireylerin taşımayanlara göre anlamlı bir farklılık göstermediği bulunmuştur(Tablo39).

Tablo39. Ile180Val polimorfizmi taşıyan ve taşımayan hastaların son organ tutuluşları

	Ile180Val (+)	Ile180Val (-)	p
Mikroalbümin	2.1±1.34	5.4±10.1	0.37
Sağ cIMT (mm)	0.46±0.05	0.45±0.89	0.97
Sol cIMT (mm)	0.44±0.03	0.45±0.09	0.55
PVW cf (m/s)	6.02±0.91	5.7±0.84	0.74
AIx (%)	7.7±3.1	8.5±1.2	0.95
LVMI	26.4±2.8	29.7±7.2	0.65

Kardiyovasküler sistem bulguları açısından değerlendirilme yapıldığında G allellerini taşıyan bireylerin taşımayanlara göre anlamlı bir farklılık göstermediği bulunmuştur (Tablo40).

Tablo40. -2G alleli taşıyan ve taşımayan hastaların son organ tutuluşları

	-2G Allelli(+)	-2G Allelli (-)	p
Mikroalbümin	5.9±11.4	2.1±1.05	0.32
Sağ cIMT(mm)	0.46±0.12	0.45±0.03	0.88
Sol cIMT(mm)	0.45±0.11	0.45±0.03	0.99
PVW cf (m/s)	5.6±0.8	5.7±0.85	0.59
AIx (%)	8.0±4.9	7.8±2	0.82
SVED	25.6±2.2	29.3±6.9	0.58

NR3C2 geninin kodladığı MR proteininin mRNA ekspresyonu çalışmamızda idrar ve kanda MR mRNA ekspresyon düzeyi saptanamayacak düzeyde bulundu. Bundan dolayı mutasyon ile ilişkisi yapılamamıştır.

ENaC proteini β ünitesini SCNN1B geni MR transkripsiyon faktörü ile ekspresse olmaktadır ve hücre içi Na konsantrasyonunu kontrol eden gendir. Bundan dolayı tüm hastalarda ve kontrol grubunda ENaC β ünitesi (SCNN1B) mRNA gen ekspresyon analizi yapılmıştır.. Gen ekspresyon değerleri house-keeping gen olan GAPDH ile kıyaslanarak hesaplanmıştır. Hasta grubunda SCNN1B gen ekspresyonu kontrol grubuna göre $\frac{1}{2}$ kat azalmıştır. Tablo 41’de hasta grubunun gen ekspresyon değerleri verilmiştir.

Tablo 41. Hasta grubunun SCNN1B ve GAPDH gen ekspresyon değerleri

	SCNN1B	GAPDH		SCNN1B	GAPDH
Hasta no 1	31.1	25.82	Hasta no 26	31.18	33.26
Hasta no 2	34.1	26.8	Hasta no 27	30.15	32.6
Hasta no 3	33.8	26.82	Hasta no 28	29.89	33.64
Hasta no 4	32.8	25.9	Hasta no 29	33.1	34.26
Hasta no 5	32.5	26.71	Hasta no 30	29.9	32.38
Hasta no 6	32.5	27.12	Hasta no 31	33.5	33.62
Hasta no 7	33.15	27.5	Hasta no 32	32.15	36.64
Hasta no 8	33.2	27.48	Hasta no 33	31.8	34.63
Hasta no 9	30.5	33	Hasta no 34	32.5	32.82
Hasta no 10	32.94	34.33	Hasta no 35	31.72	33.03
Hasta no 11	31.1	33.42	Hasta no 36	24.1	33.48
Hasta no 12	30.38	38.07	Hasta no 37	34.18	33.75
Hasta no 13	32.1	31.25	Hasta no 38	33.96	33
Hasta no 14	33.1	32.81	Hasta no 39	34.25	31.53
Hasta no 15	32.1	35.44	Hasta no 40	32.15	32.85
Hasta no 16	33.11	33.87	Hasta no 41	31.78	32.46
Hasta no 17	33.08	33.16	Hasta no 42	33.62	30.62
Hasta no 18	34.1	35.29	Hasta no 43	32.5	33.84
Hasta no 19	34.12	33.67	Hasta no 44	34.15	29.3
Hasta no 20	34.5	31.76	Hasta no 45	34.82	35.09
Hasta no 21	34.8	30.63	Hasta no 46	30.92	26.67
Hasta no22	32.08	33.63	Hasta no 47	32.32	29.17
Hasta no 23	34.02	34.83	Hasta no 48	35.1	33.55
Hasta no 24	31.21	34.96	Hasta no 49	30.5	29.42
Hasta no25	33.5	34.12	Hasta no 50	31.8	29.35

MR gen mutasyonu açısından hastalar değerlendirildiğinde Ile180Val polimorfizmi taşıyan hastaların ENaC ekspresyonu ile bu polimorfizmi taşımayan hastaların ENaC ekspresyonu karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmadı(39.2 ± 1.88 , 32.4 ± 1.79 , $p=0.33$)(Tablo 42).

Tablo 42. Ile180Val polimorfizmi taşıyan ve taşımayan hastalarda ENaC Ekspresyonu

	I180V polimorfizmi (+)	I180V polimorfizmi (-)	p
SCNN1B ekspresyonu	32.9 ± 1.88	32.4 ± 1.79	0.33

MR gen mutasyonu açısından hastalar değerlendirildiğinde -2C>G polimorfizmi taşımanın ENaC ekspresyonu açısından bir anlamlılık göstermediği saptanmıştır(Tablo 43).

Tablo 43. -2C>G polimorfizmi taşıyan ve taşımayan hastalarda ENaC Ekspresyonu

	G alleli var	G alleli yok	P
SCNN1B ekspresyonu	32.3 ± 2.03	32.7 ± 1.54	0.50

Hastaların median ENaC ekspresyon değeri 32.9 olarak bulundu. Bu değere göre hastalar ENaC değeri 33 ve altında olanlar ile 33'ün üstü olarak alındığında ENaC ekspresyon düzeyinin kan basıncı, karotis kalınlığı, augmentasyon indeksi, arteriyel katılık ve idrar Na atılımı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(Tablo44).

Tablo 44. ENaC(SCNN1B) Ekspresyon düzeyi ile HT, vasküler etkilenme ve idrar Na atılımı ilişkisi

	ENaC $\leq$ 33	ENaC>33	p
Sağ sistolik KB	128.4 ± 16	124 ± 23	0.51
Sağ diastolik KB	77.7 ± 10.3	72 ± 18.6	0.36
Sol sistolik KB	123.3 ± 14	124.3 ± 22	0.89
Sol diastolik KB	74 ± 11	75 ± 16	0.91
MAP gündüz	90 ± 7	90 ± 7.3	0.87
MAP gece	81 ± 7	81 ± 9.3	0.94
Gündüz sistolik yük	31.5 ± 29	28 ± 30.7	0.74
Gece sistolik yük	48.4 ± 34.4	36.9 ± 33.7	0.29
Gündüz diastolik yük	12.2 ± 14.8	12.1 ± 16.3	0.98
Gece diastolik yük	31.1 ± 28	25.3 ± 28	0.51
cIMT	0.47 ± 0.69	0.43 ± 0.12	0.34
PWV	5.7 ± 0.87	5.7 ± 0.93	0.87
AIx (%)	7.1 ± 3.9	8.1 ± 0.8	0.78
İdrar Na atılımı(Eq/G)	29.4 ± 7.2	$27.8. \pm 5.4$	0.75

Hastaların yaş, cinsiyet ve idrar Na atılımına göre ENaC ekspresyon düzeyinin değerlendirildiğinde 13 yaşından küçükler ve büyükler arasında, kız ve erkek cinsiyet arasında, idar Na atılımının 20 mEq/G altında olanlar ile üzerinde olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır(Tablo45).

Tablo 45. ENaC(SCNN1B) ekspresyonlarının yaş, cinsiyet ve idrar Na atılımına göre karşılaştırılması

		Ortalama	p
Yaş	<13 yaş	32.2±2.1	0.33
	≥ 13 yaş	32.7±1.4	
Cinsiyet	E	32.8±1.3	0.14
	K	32.1±2.3	
İdrar Na atılımı	≤20	32.5±1.6	0.64
	>20	32.3±2.1	

TARTIŞMA

Pediyatrik hipertansiyon (HT) özellikle son yıllarda giderek önem kazanmış ve ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir(1-4).

Çocukluk çağı ve adolesanlarda yapılan çalışmalarda son yıllarda prevalanstaki artış obezitede artma, beslenme alışkanlıklarındaki olumsuz değişiklikler sonucu yüksek kalori, yağ ve tuz içeren besinlerin tüketilmesi, fiziksel aktivitede azalma, uyku bozuklukları ve artan stres faktörüne bağlanmaktadır(6,10,11).

HT önemli bir halk sağlığı sorunudur. Henüz tam olarak moleküler patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Bu güne kadar HT'da rol oynadığı düşünülen genetik faktörler ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Son yıllarda kan basıncını etkileyen monogenik hastalıkların moleküler temeli ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır(71).

Yenidoğan döneminden itibaren adolesan döneme kadar çocuğun matürasyonu devam ettiğinden kan basıncı değerleri de bu büyüme ve gelişime bağlı olarak değişmektedir. Bu nedenle çocukluk çağında gelişim dönemlerine göre kan basıncı değerlerinin standardize edilmesi ihtiyacını doğmuştur. Çocukluk çağında KB ölçümü tıpkı boy ve tartıda olduğu gibi persantil eğrileri ile değerlendirilir(21).

HT'da sadece sistolik HT, sadece diyastolik HT veya hem sistolik Ht ve hemde diyastolik HT bir arada olabilir. Adroque ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sistolik HT %0.8, diyastolik HT %0.4 olarak bulunmuştur(72). Ülkemizde yapılmış üç ayrı çalışmada sistolik HT %0.7, %3.1 ve %4.4, diastolik HT %4.4, %4.9 ve %0.5iken, sistolik ve diyastolik HT sıklığı ise %0.2, % %3.9 ve %0.5 olarak bildirilmiştir(6,73,74).

Bizim çalışmamızda HT'sif olguların %38'i sistolik HT, %24'ü diyastolik HT, %38'i hem sistolik hem diyastolik HT'a sahip idi. Diyastolik HT(%24) sıklığı daha düşük olmakla birlikte hem sistolik hem de diyastolik HT(%38) birlikteliği sadece sistolik HT(%38) sıklığı ile eşit oranda olduğu bulunmuştur.

Kan basıncı büyüme ve gelişme ile yakından ilişkilidir. Özellikle 1-3 yaş arası çocuklarda KB lineer bir artış göstermektedir. Bu artışın yaştan çok vücut gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Cinsiyete bağlı olarak matürasyondaki değişiklikler KB'de değişikliklere neden olmaktadır(21).

Wühl ve ark tarafından yapılan 949 hastada kan basıncı ortalamasının erkeklerde sürekli yüksek seviyelerde eğilim gösterdiği saptanmış, bu durum cinsiyet steroidlerinin tam oluşmamasına bağlanmıştır(75). Ünsat ve ark Eskişehir yöresinde 7-18 yaş arasında 4026 okul çocuğunda yaptıkları çalışmada HT sıklığı 12-13 yaş arası kız çocuklarında daha yüksek, 16-18 yaş arası erkek çocuklarda daha yüksek bulunmuştur. Bu durum kız çocuklarının puberteye erken girmesine bağlanmıştır(76).

Çocukluk yaş grubunda kan basıncı yaşla birlikte artış gösterir. Bu artış, yaştan çok vücut boyutları ile daha çok ilişkilidir. Primer HT özellikle postpubertal dönemde sık görülmektedir. HT prevalansı ve Pre HT olup erkeklerde kızlardan daha fazladır(77). Ayrıca kızlarda KB 6-11 yaşlarında, erkeklerde ise 12-17 yaşlarında hızla artış gösterir(78).

Bizim grubumuzda hastaların ortalama yaşı 13.4 yıl olarak bulunmuş olup bunların %58'i erkek idi. Cinsiyete göre ortalama kan basıncı değeri ve yükleri değerlendirildiğinde kızlarda sadece ortalama sistolik basınç yüksek iken, erkek hastalarda hem ortalama diyastolik kan basıncı hem de sistolik ve diyastolik basınç yükleri kızlardan yüksek bulunmuş olup, cinsiyetler arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

Amerikan kalp birliği HT, obezite, fiziksel inaktivite ve stres durumunu KVH açısından mayor risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Özellikle obezite hem batı toplumunda hemde ülkemizde giderek artan bir problemdir. VKİ 28 mg/m^2 'den yüksek olduğunda hipertansiyon görülme riski 3-4 kat artmaktadır(54). VKİ artışı diastolik kan basıncının kontrolünde güçlük oluşturur. VKİ >25 ise diyastolik kan basıncı kontrolü, VKİ >30 ise sistolik kan basıncı kontrolünün zor olduğu Framingham çalışmasından elde edilen bir veridir(55,79). Amerikada yapılmış bir çalışmada Houston okullarında yakın zamanda yapılan bir çalışmada VKİ $\geq 95^{\text{p}}$ olanların %11 inde persistan KB yüksekliği olduğu bildirilmiştir(18,67,80).

Çalışmamızda hastaların ortalama VKİ leri 25.4 ± 6.2 , kontrol grubunda ise 20.4 ± 4.1 bulunmuş olup, VKİ artışı istatistiksel olarak anlamlıdır($p=0.03$). HT ile VKİ arasındaki ilişki literatür ile uyumlu bulundu. Hastaların 31/50(%62) obez, 19/50(%38) normal kilolu olduğu bulunmuştur. Hastalar obez ve normal kilolu olarak değerlendirildiğinde obez hastaların ortalama trigliserid, kolesterol, bazal insülin, lip(a), ürik asit değerleri istatistiksel olarak yüksek bulunurken, obez grupta HDL düzeyi istatistiksel olarak düşük bulunmuştur.

Aile öyküsünde HT, koroner kalp hastalığı, inme hiperlipidemi diyabet ve böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalık öyküsünün olması bu ailelerin çocuklarında KB yüksekliği ile ilişkili olduğu bilinmektedir(22,23).

Anand ve Tandon 5-17 yaş arası okul çocuklarında yaptıkları çalışmada ailesinde HT öyküsü bulunan çocuklarda HT prevalansını %5,9 aile öyküsünde HT bulunmayan grupta ise %0,14 saptanmıştır(81). Ülkemizde ise Paç ve ark.'ın çalışmasında hipertansif çocukların %30,5'inin ailesinde HT öyküsü alınmıştır(82). Çalışmamızda hastaların ise %40'inin ailesinde HT öyküsü alındı. Dolayısıyla çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Beş-onbeş yaş arası 3194 çocukta yaptıkları çalışmada hipertansif çocukların ebeveynlerinde koroner kalp hastalığı öyküsü normotansif çocukların ailelerine göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır(83). Ailesinde koroner kalp hastalığı öyküsü olan 276 çocuk ve adolesan ile koroner kalp hastalığı öyküsü olmayan 276 sağlıklı çocukta yapılan bir çalışmada, aile öyküsünde koroner kalp hastalığı öyküsü olan çocukların KB düzeylerinin diğer çocuklara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.(84). Bizim çalışmamızda da hastaların %25'inde ailesinde koroner kalp hastalığı öyküsü alındı.

Ailesinde inme öyküsü olan çocuklarda HT sıklığının, inme öyküsü olmayan çocuklara göre anlamlı yüksek olduğu bildirilmektedir(83). Hastalarımızın hiç birinin ailesinde inme öyküsü alınmadı

Hipertansiyon tanılı 72 çocukta üzerinde yapılan bir çalışmada hipertansif çocukların ailelerinde hiperlipidemi oranını kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır(85). Bizim çalışmamızda hastaların %10 sinde ailesinde hiperlipidemi öyküsü alındı.

Kan basıncı ölçümlerinde ayaktan kan basıncı izleminin sık olarak kullanılması ile “beyaz gömlek hipertansiyonu” olarak tanımlanan kavramın önemi artmıştır. Beyaz gömlek hipertansiyonu, çocuğun ofis koşullarında kan basıncı ölçüldüğünde yüksek olan, ayaktan kan basıncı izlemi ile normal bulunan hipertansiyon tipidir(23).

Beyaz önlük Ht'unun görülme sıklığının %35-45 oranında bildirilmekte olup bening bir gözökmekle birlikte prehipertansif bir durum olduğu ve zamanla persistan hipertansiyona dönüşebildiği belirtilmektedir(7).

Çocuk ve adolesanlarda yüksek KB'nın tanımı, 4. raporda belirtildiği gibi sistolik ve diyastolik KB düzeyinin çocuğunun cinsiyet, yaş ve boy persantillerine göre değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir. Bu evreleme sistemi, klinisyenin hipertansiyon hastasını hızlı bir şekilde değerlendirmesine ve tedavi yaklaşımına olanak sağlamıştır(22). Yapılan çalışmalarda primer HT'lu çocukların evre 1 HT eğilimli olduğu saptanmıştır(24,86). Bizim çalışmamızda 10 hasta pre, 25 evre 1 15 hasta evre 2 HT bulunmuştur.

Çocukluk döneminde aterosklerotik kalp hastalığı oldukça nadir görülüp obezite ve HT prevanlansının artışı ile sıklığı giderek artmaktadır.

Esansiyel HT'da hem hemodinamik hemde metabolik ve inflamatuvar (hiperglisemi, hiperlipidemi, artmış hCRP) anormalliklere neden olur. Daha önceki yapılan çalışmalarda bu anormalliklerin nonspesifik inflamatuvar yanıtı yol açarak son organ hasarı ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir(87). Bizim çalışma grubumuzda hasta ve kontrol grubu ile obez ve normal kilolular arasında ortalama hCRP değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda HT'nun süresi ve şiddeti ile ilişkili olarak hedef organ tutulumunun göstergeleri olan hipertansif retinopati ve mikroalbuminüri sıklığı ve ağırlığı artmaktadır(87).

Kronik hipertansiyonun kalp, böbrek ve göz gibi hedef organlarda hasara neden olduğu bilinmektedir. Özellikle erken yaşlarda başlayan ve uzun süren kronik hipertansiyonun arteriyosklerotik kalp hastalığı ve inme riskini arttırdığı bildirilmektedir. Erken dönem esansiyel hipertansiyonlu çocukların çoğunun başlangıçta asemptomatik olduğu, sekonder hipertansiyona göre hedef organ tutulma sıklığının düşük olduğu belirtilmektedir. Hedef organlarda retinopati veya hipertansif ensefalopati gibi tutuluşlara esansiyel hipertansiyonun erken evrelerinde daha az rastlandığı bildirilmektedir(88,89). Literatürde yapılan bir başka çalışmada ise bu bilgilerin aksine esansiyel hipertansiyonlu çocuklarda sol ventrikül hipertrofisi (LVH) %30, sekonder hipertansiyonda ise %15 oranında bildirilmiştir(90).

Bu gözlem, esansiyel hipertansiyonlu çocukların klinik belirti vermeden asemptomatik, tanı konmadan uzun süre hipertansiyon etkisinde kaldığını düşündürmüştür. Hipertansif nefropati erişkin hastalarda renal yetmezliğin önemli bir nedenini oluşturmaktadır; çocuklarda ise bu komplikasyonun daha az görüldüğü bildirilmektedir(90). Cura A ve ark

tarafından yapılan çalışmada, esansiyel hipertansiyonlu olguların %17'sinde kardiyak tutuluş, %25'inde retinopati saptanmıştır(91).

Hastalarımızın %30'unda(n=15) hipertansif retinopati, %42'sinde(n=21) böbrek tutulumu(mikroalbuminüri ve hiperfiltrasyon) ve %18'inde(n=9) EKO ile saptanan LV hipertrofisi saptanmıştır.

Artmış kan basıncı ve aterosklerozis arasındaki ilişki vardır. Çocuk ve adolesanlardaki artmış kan basıncı sistemik arterlerdeki endotelial disfonksiyon, artmış intima media kalınlığı ve artmış arteriyel sertlik ile ilişkilidir(92). Arteriyal katılık nabız dalga hızı ile belirlenir ve KVS'in fonksiyonel bozukluğun bir belirtisidir. Karotis-femoral nabız dalga hızı arteriyal katılığı değerlendirmede altın standart olarak kabul edilmektedir(93). Yapılan çalışmalarda nabız dalga hızının yaş, VKİ ve kan basıncı ile ilişkisi gösterilmiştir(93,94). Bizim çalışmamızda arteriyel katılık değerlendirilmesi nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi ölçülerek yapılmıştır. Hastaların nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Özellikle obez hastalarda bu fark belirgin olarak artmaktadır.

KV sistemdeki hemodinamik yanıtı bağlı olarak hem arter hemde ventriküler duvar kalınlığında artma gözlenir(95). Buna karşın intima media kalınlığı arteriyel duvar hasarının nonspesifik bir göstergesidir. Artmış cIMT'ı kardiyovasküler risk ile ilişkili bulunmuştur. Çocukluk çağında esansiyel HT'lu hastalarda cIMT'nın artmış olduğu gösterilmiştir(87). Bizim çalışmamızda da cIMT'nın hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu saptanmıştır(p=0.01).

Yapılan çalışmalarda HT'sif çocuklarda sistolik kan basıncı ile sol ventrikül kitlesi arasında ilişki bulunmuştur. Esansiyel HT'lu çocukların %30-40 ında sol ventrikül hipertrofisi gözlenmiştir(96). Bizim çalışmamızda LV kitle indeksinin $38.6\text{g/m}^{2.7}$ üstünde olması LVH olarak değerlendirilmiş ve hastaların %14 (n=7)'ünde saptanmıştır.

Esansiyel HT genetik varyantlar, genler arası ilişkiler ve çevresel faktörler arasındaki ilişkiden kaynaklanan kompleks bir hastalıktır. Birçok genetik çalışma, komplike kan basıncı düzenlenmesinde rol oynayan genetik etkileşimleri aydınlatmayı amaçlar, bu bağlamda bir çok aday gen saptanmıştır(97).

MR ler çoğunlukla böbrek, tükrük bezi, kolon ve ter bezlerinde yerleşmiş olup Na ve su hemoastezinde görevlidir. Aldosteron insanlardaki temel mineralokortikoid hormondur, etkisini MR'ye bağlanarak gerçekleştirir. Aldosteronun MR'ye bağlanması sonrası ortaya

ıkan transkripsiyon faktörleri yoluyla hedef genlerin doku ekspresyonunda artış görülür. Bu genler içinde özellikle en önemlisi amilorid sensitif epitelyal Na kanal (ENaC) genidir. MR geni 984 aminoasitten ve 3 ayrı domainden oluşur. N terminal domaini(alanı) MR'nin yapısal olarak aktif olduğu düşünölen özel bir aktivasyon fonksiyon l'i içeren ve transkripsiyon faktörleri ile etkileşimde önemli rol oynar(60,97,98).

Yapılan alışmalarda MR geninde protein terminasyonu yapan çeşitli mutasyonlar bildirilmiştir. Özellikle stop kodon, delesyon, insersiyon veya aminoasit değişiklikleri oluşturan mutasyonlar şiddetli bir fenotip ile ilişkilidir. MR genindeki mutasyonlar genelde fonksiyon azalması ile sonuçlanır, bu da mineralokortikoid rezistansının nadir bir formu olan psödohipoaldosteronizm(PHA) ile ilişkilidir. OD PHA1 için en az 22 farklı mutasyon olduğu gösterilmiştir(99). Nonsense, frameshift, missense, splice-site mutasyonları bulunmaktadır. Ancak bazı hastalarda MR geninin promotor bölgelerinde de mutasyonlar bildirilmektedir. MR fonksiyonunun azalmasına sebep olan mutasyonların yanı sıra MR aktivasyonunu arttıran mutasyonlarda bulunmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda insan MR geninde bildirilen S810L mutasyonu erken başlangıçlı ve gebelikte şiddetlenen HT ile ilişkilendirilmiştir. Albrecht ve arkadaşları tarafından bildirilen c1817G>C mutasyonu MR geninin domain bağlayan bölgesinde 3. ekzonda bulunmaktadır ve MR proteinin DNA bağlanma fonksiyonunu etkilediğı düşünölmektedir(99,100).

Aldosteron MR etkileşimi sonrası toplayıcı tübüllerin esas hücrelerinin bazolateral membranından Na transportu arttır. MR genindeki heterozigot mutasyonların tuz kaybını arttırarak hipotansiyona neden olduğunu bildirilmiştir, bu da PHA1 olarak adlandırılır. PHA1 hastalarında bu güne kadar R947X, C436X, insT1354, del8bp537, Cys645X, G633R, Q776R, L979P ve S163X mutasyonları bulunmuştur(101).

Primer HT'lu hastalarda yapılan çalışmaların sonucunda MR geninde S810L heterozigot mutasyonunun erken başlangıçlı şiddetli HT'a tol açtığı bildirilmiştir(102). S810L mutasyonu taşıyan hastalarda renal tuz reabsorbsiyonun arttığı, 20 yaşından önce kan basıncını yükseldiğı, aldosteron sekresyonunun baskılandığı gösterilmiştir. S810L mutasyonu MR geninin hormon bağlayan domainde yer almaktadır, fenotipik özellikler buna bağlı gelişir. Kamide ve arkadaşları tarafından 942 HT'sif Japon hastada yapılan taramada S810L mutasyonuna raslanılmamış olup, Japon toplumunda esansiyel HT etiyolojisinde bu mutasyonun etkili olmadığı bildirilmiştir(101). Türk-Alman popölasyonunda yapılan başka bir erişkin çalışmasında S810L mutasyonu taranmış ve mutasyona rastlanmamıştır(103).

Primer HT'lu çocuk hastalarda yaptığımız inceleme sonucunda MR geninde S810L mutasyonuna rastlanılmadı. Bizim sonuçlarımız daha önce bildirilen sonuçlarla uyumluydu.

Buna karşılık Japon toplumunda primer HT'lu hastalarda F826Y missense mutasyonu saptanmış olup, Y826'nın Japon toplumundaki allel frekansı 0.00178 olarak bildirilmiştir(101).

2. ekzonda yer alan izolösin valin değişimi ile sonuçlanan Ile180Val polimorfizmi Arai ve ark. tarafından 1994 ve 2003 yılında bildirilmiştir(104,105). Val241 ve Val180 allelinin sıklığı sağlıklı grupta %22 olarak bulunmuştur(105). DeRijk ve ark tarafından yapılan çalışmada ise I180V polimorfizmi sıklığı %11 olarak bulunmuştur(106). Fernandes – Rosa ve ark tarafından yapılan çalışmada Ile180Val polimorfizminin sıklığı %8 olup, hipertansif ve sağlıklı kontrolde arasında fark bulunmamıştır(107). Ludwig ve ark. 50 sağlıklı alman kişide yaptıkları araştırmada Ile180 allel frekansını %17 olarak bulmuştur(108).

Bizim çalışmamızın sonucunda NR2C3 geninde N terminal domaini kodlayan 2. ekzon bölgesinde 2 nükleotid yer değişimi saptandı. Birincisi; Ala241Val polimorfizmi olup, 44 hastada ve 20 sağlıklı kontrolde homozigot olarak bulunmuştur. Val241 allel sıklığı hasta ve kontrolde %100 olarak hesaplanmıştır.

Ile180Val polimorfizmi ise 6 hastada heterozigot olarak ve 1 sağlıklı kontrolde bulunmuştur. Ile180 allel frekansı HT sif grupta %12 ve sağlıklı grupta %5 olarak bulunmuştur. Diğer populasyonlarla karşılaştırıldığında Avrupa (Brezilya) toplumuna benzerlik gösterirken, Asya ve Afrikan Amerikalılardan düşüktür.

MR nin 180. kodonu N terminal domaine lokalize olup, ligand bağımsız transaktivasyon ile ilişkilidir(59). Yüzsekseninci kodon iki inhibitör etki (AF1a ve AF1b) arasında yer aldığı için transaktivasyon inhibisyonunda modülasyonu yapar. Bu nedenle bu bölgede yer alan polimorfizm (Ile 180Val) MR aktivasyonunu güçlendirmektedir(109).

Bizim çalışmamızın sonunda bu polimorfizmin genotipik dağılımı benzerlik göstermektedir. Bu nedenle Ile180Val polimorfizminin Türk toplumunda HT ile doğrudan ilişkili olmadığını düşünmekteyiz. Benzer sonuç daha önce İtalyan ppuplasyonunda da ortaya konulmuş olup, Ile180Val polimorfizminin renal Na tutulumunda aldesteron fonksiyonunu etkilemediği gösterilmiştir(106).

Ek olarak, MR geninin 5'UTR bölgesinde, başlangıç kodonundan 2 nükleotid öncesinde yer alan G/C single nükleotid polimorfizmi(rs2070951), düşük bazal kortizol düzeyleri ile ilişkili olup aldosteron varlığında MR bağımlı transaktivasyonel aktivasyonu azaltmaktadır(105,110).

Daha önce yapılan çalışmalarda, -2C>G nin allel frekansı ise %50 olarak saptanmıştır(106). Bizim popülasyonumuzda 22 hastanın -2C>G allelinin heterozigot olarak, 11 hasta ise homozigot olarak taşıdığı gösterilmiştir. Kontrol grubuna göre bakıldığında hastalarda allel frekansının 0.44, kontrol grubunda ise 0.40 olduğu gösterilmiştir. İstatistiksel bir anlamlılık saptanmıştır (p=0.08). Bu sonuç literatürde bildirilen Avrupa popülasyonuna benzerlik göstermektedir.

Bulunan polimorfizmlerin fenotip ilişkisine bakıldığında; polimorfizmleri taşıyan ve taşımayan hastaların klinik bulguları karşılaştırıldığında sistolik ve diastolik ve ortalama kan basınçlarının farklı olmadığı gösterilmiştir. Deneysel modeller incelendiğinde MR proteininin kahverengi yağ dokusunda ekspre olduğu gösterilmiştir(111).

Ayrıca MR, önemli bir proadipojenik transkripsiyon faktörüdür ve glukokortikoid ilişkili adipogenezde rol oynar(112) Bu bilgiye dayanarak yapılan çalışma sonucunda hipertansif gençlerde Ile180Val polimorfizminin artmış VKI ve LDL düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(108).

Bizim çalışmamızda ise Ile180Val polimorfizmini taşıyan hastaların taşımayanlara göre VKI arasında fark yokken, TG düzeyleri yüksek bulunmuştur. Ayrıca -2C>G polimorfizmini taşıyan hastaların diğerlerine göre VKİ, TG ve LDL değerlerinde artış bulunmuştur. Bu sonuçlar MR genindeki Ile180Val ve -2C>G polimorfizminin lipid metabolizması üzerinde rol oynayabileceği düşündürmüştür.

Son yapılan çalışmalarda G polimorfizmini taşıyan hasta grubunda serum yüksek renin ve aldosteron düzeyi ve düşük idrar Na eksresyonlarının ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(113).

Araştırmacılar bu mutasyonun invitro şartlarda aldosteron ilişkili transaktivasyonu etkilemediğini göstermiştir. Ek olarak başlangıç kodonundan 2 nükleotid öncesinde yer alan G/C single nükleotid polimorfizmi(rs2070951) ise transaktivasyonu değiştirmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda Ile180Val allel frekansı %11, -2C>G nin allel frekansı ise %50 olarak saptanmıştır(106).

Bizim çalışmamızın sonucunda MR geninde Ile180Val polimorfizmi 6 hastada ve 1 sağlıklı kontrolde bulunmuştur. HT'sif grupta Ile180Val allel frekansı 0.12 iken, sağlıklı grupta 0.05 olarak bulunmuştur.

Ayrıca 22 hastanın -2C>G polimorfizmini heterozigot olarak, 11 hasta ise homozigot olarak taşıdığı gösterilmiştir. Kontrol grubuna göre bakıldığında hastalarda allel frekansının 0.44 kontrol grubunda ise 0.40 olduğu gösterilmiştir. İstatistiksel bir anlamlılık saptanmıştır(p=0.08).

Ancak bu polimorfizmi taşıyan ve taşımayan hastaların klinik bulguları karşılaştırıldığında sistolik ve diastolik ve ortalama kan basınçlarının farklı olmadığı gösterilmiştir. İki hasta grubu arasında Ile180Val polimorfizmi taşıyanların lipid profili, VKİ, cIMT, PWV, Aİx, LVH açısından anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir. Bu alleli taşıyan 6 hastanın özelliklerine bakıldığında; 4'ü erkek, 2'si kız olup, 4'ünde evre 1 HT, 2'sinde evre 2 HT saptanmıştır. Ile180Val allel frekansının HT'sif grupta yüksek olması nedeniyle bu mutasyonun KB regülasyonunda önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Ancak bu mutasyonun MR geninde yapmış olduğu fonksiyonel değişikliklerin kiniğe fenotipik olarak yansımaları henüz açıklığa kavuşmamıştır. .

Hasta grubu bu içinde -2C>G polimorfizmi taşıyan ve taşımayanlar arasında sistolik ve diastolik ve ortalama kan basınçlarının farklı olmadığı gösterilmiştir. İki hasta grubu arasında -2G>C polimorfizmi taşıyanların cIMT, PWV, Aİx, LVH açısından anlamlı bir farklılık görülmemişken, VKİ, TG ve LDL düzeyleri istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur.

Ayrıca daha önceki çalışmada S810L mutasyonu taşıyan kişilerin 50 yaşından önce kalp yetmezliğinden ölen yakınlarının olduğu bildirilmiştir(102). Bizim hasta grubumuza bakıldığında Ile180Val polimorfizmini taşıyanlarda soy geçmişlerinde belirgin bir özellik saptanmazken -2C>G polimorfizmini taşıyanların ailelerinde yüksek sıklıkla HT öyküsü olduğu saptandı.

Mineralokortikoid aktivitesinin en yüksek olduğu alan distal nefron olduğu bilinmektedir buna ek olarak MR ayrıca beyin, kalp ve endotelde de gösterilmiştir. MR genindeki I180V mutasyonunun MR geninin beyinde ekspresyonunda azalma yaptığını ve akut stres yanıtını azalttığı aynı zamanda depresif yakınması olan geriatric popülasyonda da bu mutasyon gösterilmiştir. Bu mutasyonun öğrenme güçlüğü olduğu, depresyon ve mizaç değişikliği ile ilişkili bulunmuştur(114). Bu bilgiler ışığında bizim grubumuzda saptanan

Ile180Val ve -2C>G polimorfizmlerinin diğer dokularda çeşitli klinik bulgular ortaya çıkarabileceği düşünülmektedir. Kardiyovasküler sistem bulguları açısından değerlendirilme yapıldığında Ile180Val ve -2C>G polimorfizmlerini taşıyan bireylerin taşımayanlara göre anlamlı bir farklılık göstermediği bulunmuştur.

MR'nin farklı dokulardaki fonksiyonlarını aydınlatmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. MR'nin hedef dokulardaki artmış ekspresyonu MR geni ile doğrudan ilişki göstermektedir. Hayvan çalışmalarında kan basıncı normal olan farelerde artmış olan MR ekspresyonunun taşikardi ve disritmi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan hayvan çalışmalarında MR'nin artmış ekspresyonu şiddetli kardiomyopati ve erken ölüm ile ilişkili bulunmuştur(115).

Çalışmamızda hipertansiyon hastalarından elde edilen idrar ve kan örneklerinde MR mRNA ekspresyon değerleri elde edilememiştir. Bunu MR proteininin dolaşımında bulunmadığı genellikle doku ve hücreye özgü olarak eksprese edildiğine bağlamaktayız. Hastalarımızda bu ekspresyonu elde edemediğimizden mutasyon sonuçları ile karşılaştırma yapamadık.

Esansiyel HT'da renal tubuler Na reabsorbsiyonu artar. Bunun nedeni luminal membrandaki birçok Na transportörünün uyarılması ve yine bazolateral membrandaki Na pompasının uyarılmasıdır. Örneğin Na H ekschanger tip 3 transportörü proksimal tubuluslarda ve henlenin çıkan kalın kulbunda yerleşik olup buralarda Na reabsorbsiyonunu artırır. Meneton ve ark bu ekschanger aktivitesini HT'lu sıçan böbreklerinde arttığını göstermiştir. Esansiyel HT'daki Na retansiyonu mekanizmalarından biride bozulmuş renal medullar kan akımına bağlı olarak nefron sayısının azlaması veya iskemi/interstisyel inflamasyona bağlı gelişen renal zedelenmedir. Kalıtımın birçok gen aracılığıyla vasküler tonus ve Na reabsorbsiyonun düzenlenmesinde önemli rolü vardır. Böyle bir polijenik etki mutasyonların ve polimorfizmlerin fonksiyon kazanmasından kaynaklanırsa bu mutasyon ve polimorfizmler arası düzenleyen molekülleri ve Na transpotırları kodlayan genlerdedir(116,117).

Aldosteron distal tübüllerde etki eden tuz düzenleyici hormon olarak değerlendirilir. Aldosteron için primer uyarıcı faktörler angiotensin 2 ve potasyumdur. Aldosteron MR'ye bağlanır ve çeşitli transkripsiyon faktörleri ile Na geri emilimi ve K atılımında rol alan proteinlerin yapımını indükler. Bu proteinlerin içinde serum ve glukokortikoid uyarılabilir kinaz-1(SGK1). Na geri emilimini kısmen luminal memnbranda ubikuitin ligaz Nedd4-2 aracılı epitelyumdan Na kanalının geri alımını inhibe ederek indükler. Ayrıca ENaC mRNA

ekspresyonunu arttırır ve insan kortikal toplayıcı tübül kanalında ENaC α alt ünitesinin hüce yüzey ekspresyonunu arttırır. ENaC amilorid duyarlı Na kanalıdır, toplayıcı tübüllerde Na ekskresyonun ve kan basıncını düzenlenmesinde kritik rol oynar. ENaC $\alpha\beta\gamma$ alt ünitelerinden oluşan hetero oligomer bir yapıdadır. Alfa alt grubu kanalın normal fonksiyon göstermesinde temel rol oynar. Geçtiğimiz yıllarda ENaC aldosterona bağlı Na dengesinde temel rolü nedeniyle farklı türlerde çalışılmıştır. Tuza duyarlı ratlarda tuza resistan ratlara göre ENaC düzeyinin 2 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Yapılan hayvan deneylerinde yüksek tuz diyeti ile beslenen hayvanlarda bakıldığında ENaC ekspresyonunun değişiklik göstermediği saptanmıştır. Başka bir hayvan çalışmasında HT'sif ratlarda artmış ENaC ekspresyonu bulunmuştur(118).

Bizim çalışmamızda bu nedenle MR ile ilişkili olan ENaC β ünitesi gen ekspresyonları çalışılmıştır. Hasta grubunda SCNN1B gen ekspresyonu sağlıklı gruba göre $\frac{1}{2}$ kat azalmış bulundu. Bu azalmayı MR ekspresyonunun azalması ile ilişkili görüyoruz.

Bu çalışmada bulunan MR gen mutasyonları açısından hastalar değerlendirildiğinde Ile180Val polimorfizmini taşıyan hastaların ENaC ekspresyonu ile bu mutasyonu taşımayan hastaların ENaC mutasyonları karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmadı(39.2 ± 1.88 , 32.4 ± 1.79 , $p=0.33$). Aynı zamanda Buna karşın -2C>G polimorfizmini taşımanın ENaC ekspresyonu açısından bir anlamlılık göstermediği saptanmıştır.

Hastaların median ENaC değeri 32.9 olarak bulundu. Bu değere göre hastalar ENaC değeri 33 ve altında olanlar ile 33 ün üstünde olanlar olarak karşılaştırıldı. ENaC ekspresyon düzeyi ile hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri arasında anlamlı ilişki gösterilemedi. ENaC ekspresyonları ile yaş, cinsiyet ve idrar Na atılımı karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

Sonuç olarak esansiyel HT çocuk popülasyonunda obeziteye paralel olarak sıklığı giserek artan bir hastalık olarak karşımız çıkmaktadır. Özellikle KVS'de yarattığı patolojik değişiklikler obezitenin varlığı ile cidityetini arttırır. Bugüne kadar etiyoolojiye yönelik yapılan çalışmalarda çeşitli sonuçlar elde edilmiş ancak halen karanlıkta kalmış bazı alanlar bulunmaktadır. Özellikle genetik yapının esansiyel HT'da rol oynadığı gerek aile öyküsü gerekse ikiz çalışmalarında yapılan çalışmalarla desteklenmektedir. Buna yönelik çeşitli HT patogenezinde rol oynadığı düşünülen çeşitli genlere ilişkin(ACE gen polimotrfizmi, adducin gen defekti gibi) şimdiye kadar çeşitli çalışmalar yapılmış ver her birinin HT etiyojisinde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Mineralokortikoid aktivasyonun özellikle aldosteron

üzerinde HT patogenezinde önemli bir yeri vardır. Bu bilgi ışığında bugüne kadar MR geni ile ilgili çeşitli hayvan deneyleri yapılmış olup çeşitli mutasyonları gösterilmiştir. Erken başlangıçlı ve şiddetli HT ile ilişkilendirilen S810L mutasyonu saptanmış ardından F826Y mutasyonunda HT ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada biz primer HT tanısı almış herhangi bir etiyolojik neden saptanmamış renin anjiotensin aldosteron aksında bir patoloji bulunmayan çocuk hastalarda MR gen mutasyonunun etkinliğini araştırdık. Bizim topmumuzda MR genine yaptığımız analiz sonucunda Ile180Val ve -2C>G polimorfizmleri saptandı. Özellikle Ile180Val polimorfizminin HT'sif grupta yüksek olduğu gösterildi. Özellikle bu hastaların evre 1 ve evre2 HT'sif oldukları saptandı Ayrıca kontrol grubunda yer alan ve bu alleli taşıyan kişinin ailesinde HT öyküsü olduğu öğrenildi. Bu bilgiler ışığında Türk toplumunda MR geninde Ile180Val ve -2C>G polimorfizmlerinin sık olduğu ve Ile180Val polimorfizminin primer HTda güçlü ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Gelecekte genotip fenotip ilişkisinin ortaya konularak tedavi yaklaşımında düzenlemelere gidilmesi gerekmektedir.

SONUÇLAR

Protein fonksiyonunu önemli ölçüde etkileyen mutasyon saptanmadı. NR3C2 geninde toplam 3 adet nükleotid yer değişimi saptandı. Bunlardan biri kodlanmayan bölgede, ikisi protein kodlayan bölgede saptandı.

1. MR proteinini kodlayan NR3C2 geni Türk etnik grubunda 241. aminoasit pozisyonunda valin bulunmaktadır.
2. Aminoasit yer değişimine neden olan Ile180Val, Ala241Val missense mutasyonları sağlıklı popülasyonda da saptandığından polimorfizm olarak değerlendirilmiştir.
3. Ile180Val ve -2G>C polimorfizmini taşıyan hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerine bakıldığında, Ile180Val polimorfizmi olan hastaların TG düzeylerinin yüksek olduğu, -2G>C polimorfizmine sahip hastalarda ise VKİ, TG ve LDL düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı bulunmuştur.
4. Ile180Val ve -2G>C polimorfizmini taşıyan hastaların büyük çoğunluğunun evre 1 Ht sınıfında olduğu saptanmıştır.
5. MR mRNA gen ekspresyonu idrarda saptanmamıştır.
6. ENaC β ünitesini kodlayan SCNN1B geni mRNA ekspresyonu hasta grubunda kontrol grubuna göre $\frac{1}{2}$ kat azalmıştır.
7. MR polimorfik yapısı ENaC mRNA ekspresyonu üzerinden sodyum metabolizmasını etkilediği düşünülmektedir,.
8. Türk toplumunda NR3C2 geninde Ile180Val ve -2C>G polimorfizm dağılımı literatür ile bildirilen etnik topluluklara yakın olarak bulunmuştur.
9. Türk toplumunda NR3C2 geninde Ile180Val polimorfizmlerinin primer HT ile ilişkili saptanmıştır.

ÖZET

Primer hipertansiyon (PH) çocukluk döneminde obezite insidansının artışına paralel olarak artış göstermektedir. Çocukluk Ht nun rişkin doneminde ki HT yol açtığı kanıtlanmıştır. Çeşitli organlarda şiddetli oranda son organ tutulumu nedeniyle benign bir hastalık değildir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda sol ventrikül hipertrofisi, artmış cIMT ve kognitif fonksiyonlarda bozulma artmış kan basıncının (KB) ortak sonucu olduğu gösterilmiştir.

Çocukluk döneminde KB değerlendirmesi yaş, cinse ve boya göre yapılmalıdır.

Aldesteron sodyum dengesi, su homeostazı ve KB regülasyonunda kritik öneme sahiptir. Aldesteron distal nefronda yer alan mineralokortikoid reseptör(MR) bağlanarak, epitelyal sodyum kanalı (ENaC) yoluyla sodyum reabsiyonunu artırır. MR genindeki (NR3C2) mutasyonlar pseudohipaldesteronizm(PHA1) de düşük kan basıncı veya hipertansiyon ile sonuçlanır. Kardiyovasküler yanı sıra Aldesteron çok çeşitli dokularda etkilidir ve özellikle adipoz dokuda MR ekspresyonu oldukça fazladır.

Bu çalışmanın amacı MR gen mutasyonunun PH da etki olup olmadığı ve MR gen allel frekansının saptanmasıdır. Ayrıca PH lu çocukların kardiyovasküler tutulumun olup olmadığının belirlenmesidir. Primer HT tanısı almış 50 hasta (29 erkek, 21 kız) ve bunlarla yaş ve cinsiyet açısından uygun olan 20 sağlıklı çocuk çalışmaya alınmıştır. Hastalar, ulusal sağlık ve beslenme muayene izlem (NHANES) grubu tarafından belirlenen dördüncü raporda tanımlanan hipertansiyon evrelerine göre sınıflandırıldı. Çalışmaya alınan tüm gruplarda cIMT, arteriyal katılık, sol ventrikül hipertrofisi yanı sıra nefropati ve retinopati açısından değerlendirme yapıldı. Hasta ve kontrol grubundan NR3C2 gen ekspresyonu için PCR amplifikasyonu yapıldı.

Sonuç olarak, hipertansif hastaların ortalama VKİ değerleri kontrol grubundan fazla bulundu. Hastaların lipid profili kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Hasta ve kontrol grupları arasında diğer laboratuvar değerlerinde, ise istatistiksel olarak fark bulunmadı. Obez hastalarda ortalama sistolik kan basıncı değeri normal kilolu gruba göre daha yüksek bulundu. Hedef organ hasarı açısından bakıldığında hastaların %30'unda hipertansif retinopati, %42'sinde böbrek tutulumu, %18'inde a EKO ile saptanan sol ventrikül hipertrofisi mevcuttu. Vasküler sistemin fonksiyonel ve morfolojik göstergeleri

hasta grubunda yüksek bulundu. Bu parametreler obez hastalarda belirgin olarak daha yüksekti.

NR3C2 geninde toplam 3 adet polimorfizm saptandı. Ile180Val polymorphisimi 6 hastada heterozigot olarak bulundu. Allele frekansı hastalarda 0.12 , kontrolde ise 0.15 olarak hesaplandı. Ala241Val polimorfizmi tüm grupta valin olarak saptandı. Ek olarak -2C>G polimorfizmi 33 hastada ve 6 sağlıklı kontrolde bulunudu. G alleli taşıyan hastaların diğerlerine göre VKI, TG, LDL ve değerleri yüksek bulunmuştur. MR polimorfik yapısı ENaC mRNA ekspresyonunu azaltarak sodyum reabsorbsiyonunu etkileyebileceği bulundu.

Bu bilgiler ışığında Türk toplumunda NR3C2 geninde Ile180Val ve -2C>G polimorfizmlerinin sık olduğu olduğu sonucuna varılmıştır. Gelecekte daha büyük sayıda hasta gruplarında genotip fenotip ilişkisinin ortaya konularak tedavi yaklaşımında düzenlemelere gidilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk, Hipertansiyon, Genetik, Mineralokortikoid.

ABSTRACT

The primary hypertension (PH) in children has been increasing in parallel to increasing prevalence of childhood obesity. There is evidence that childhood hypertension can lead to adult hypertension. Due to having several types of hypertensive target-organ damage, primary hypertension is not a benign condition. Recent publications have showed left ventricular hypertrophy (LVH), increased cIMT, and even impaired cognitive function as common consequences of elevated BP in childhood. Measurement of blood pressure (BP) in children requires adaptation to the age and size of the child. Interpretation must be related to normative values specific for age, sex, and height.

Aldosterone plays a crucial role in the control of sodium balance, the maintenance of water homeostasis and BP regulation. Aldosterone exerts its effects by binding to MR in the distal nephron increasing sodium reabsorption via the epithelial sodium channel (ENaC). Mutations in the MR gene (NR3C2) may impair blood pressure resulting in the renal form of pseudohypoaldosteronism (PHA1) and hypertension. Besides cardiovascular system, aldosterone specific effects and MR expression have been expanded to a large variety of tissues, including adipocytes.

The objectives of this study were, to test whether mutations in MR gene could be implicated in primary hypertension and to determine the allelic frequency in MR gene. Secondary aim was to determine presence of early cardiovascular involvement in children with primary hypertension.

Fifty patients (29 male, 21 female) with primary hypertension and 20 healthy children matched for age and gender were studied. Patients were classified according to stages of BP in 4th report of NHANES. Subjects underwent assessment of end organ damage including, cIMT, arterial stiffness and left ventricle hypertrophy as well as nephropathy and retinopathy. In patients and controls, we performed PCR amplification for NR3C2 gene expression

In patients, the mean BMI and plasma lipid levels was higher than controls. But there were no statistically significant other laboratory values among groups. In obese patients have higher mean systolic BP than non-obese patients. There were determine that 30% of patients had hypertensive retinopathy, 42% of patients had nephropathy and 18% of patients LVH.

Functional and morphological characteristics in vascular system were higher in patients than controls. These parameters were found obviously higher in obese group.

We identified three polymorphism in MR gene in our cohort. Ile180Val polymorphism was in six patients in a heterozygous state. The allele frequency of Ile180Val was 0.12 and 0.15 in patients and normotensive group respectively. Ala241Val polymorphism were detected in all subjects as valin substance. In addition to these a single nucleotide polymorphism (-2C>G) was detected in 33 patients and in 6 healthy individuals. Clinically and laboratory features were not found statistical significant in patients with Ile180Val mutation compared to others. Hypertensive subjects carrying the -2C>G polymorphism presented significantly higher BMI and higher LDL and trigliserid. We found that polimorphic structure of MR effects Na reabsorbsion via decreased SBNN1 B gene expression.

In light of these datas Ile180Val and -2C>G polimorphisim are frequent associated with Turkish population . The functional mechanisms of them and their relevance to the clinical features are unclear. Further accumulation of cases with the I180V and 2G>C alleles and a follow-up survey may clarify the possible role of this mutation in hypertension or other clinical phenotypes.

Key Words: Children, Hypertension, Genetics, Minerolocorticoid

KAYNAKLAR

1. Fixler DE, Laird WP, Fitzgerald V, Stead S, Adams R. Hypertension screening in schools: results of the Dallas study. *Pediatrics*.1999; 63:32-36
2. Lauer RM, Connor WE, Leaverton PE, Reiter MA, Clarke WR. Coronary heart disease risk factors in school children: the Muscatine study. *J Pediatr*.1995;86:697-706
3. Silverberg DS, Nostrand CV, Juchli B, Smith ES, Dorsser EV. Screening for hypertension in a high school population. *Can Med Assoc J*.1975;113;103-108
4. Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics*2004;113;475-482
5. Keleş İ, Ağaç MT. İkincil hipertansiyon. *Klinik Gelişim* 2005;18;42-48.
6. Doğrusoy Y. Edirne il merkezinde 6-17 yaş arası çocuklarda hipertansiyon prevalansının araştırılması ve hipertansiyon saptanan hastaların yaşam içi kan basıncı izlemi ile doğrulanması, Uzmanlık tezi, Edirne.2008
7. Sinha MD, Reid JD. Evaluation of blood pressure in children. *Current Opinion in Nephrology and hypertension*. 2007;16;77-584.
8. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*1999;103;1175-1182.
9. Lurbe E, Invitti C, Torro I, et al. The impact of the degree of obesity on the discrepancies between office and ambulatory blood pressure values in youth. *Jhypertens* 2006;24;1557-1564.
10. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P et al. *Pediatric Nephrology*, sixth edition, part 61. Yamaguchi I Flynn JT. Pathophysiology of hypertension. *Avner*2008;61;1485-1518.
11. Buyan N. Çocukluk çağı hipertansiyonu. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Nefroloji Özel Sayısı* 2008;4(1);72-93.
12. Mir S. Esansiyel(primer) hipertansiyonda ve obez çocukta tedavi yaklaşımları. *Güncel pediatri* 2005;3(1);70-71.
13. Kabasakal C. Çocukluk çağında primer hipertansiyon tedavisi. *Güncel pediatri* 2007;5(1):99-102.
14. Cook NR, Gillman MW, Rosner BA, Taylor JO, Hennekens CH. Combining annual blood pressure measurements in childhood to improve prediction of young adult blood pressure. *Stat Med*. 2000;19:2625-2640.
15. Burke V, Beilin LJ, Dunbar D. Tracking of blood pressure in Australian children. *J Hypertens*. 2001;19;1185-1192.
16. Candan C, Çalışkan S. Çocukluk çağında hipertansiyona yaklaşım. *Türk Pediatri arşivi* 2005;40;15-22.

17. McCrindle BW. Assessment and management of hypertension in children and adolescent. *Cardiology* 2010;7;155-163.
18. Robinson RF, BatiskyDL, Hayes JR. Body mass index in primer and seconder pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol* 2004;19;1379-1384.
19. Sugiyama T. Dietary and lifestyle factors associated with blood pressure among US adolescents. *J Adolesc Health*. 2007;40;166-172.
20. BaartoshSM, Aronson A. J Childhood hypertension. An update on etiology, diagnosis and treatment. *Pediatr Clin. North Am.* 1999;46;235-252.
21. Nguyen M, Mitsnefes M. Evaluation of hypertension by the general pediatrician. *Cerrent Opinion in pediatrics* 2007;19;165-169
22. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents *Pediatrics* 2004;114;555-576.
23. Güneş D, Kavukçu S. Çocuklarda kan basıncı ölçümü ve hipertansiyon tanımı. *T Klin J Pediatr* 2004;13:50-56.
24. Feld LG, Corey H. Hypertension in childhood. *Pediatr Rev.*2007;28;283-298
25. Daniels SR. Cardiovascular squeal of childhood hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15(2);61-63
26. Mc Tigue K, Kuller L. Cardiovascular risk factors, mortality and overweight. *JAMA* 2008;229(11);1260-1263.
27. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA et al. Arterial stiffness and the development of hypertension: the ARIC study. *Hypertension*.1999;34;201-206.
28. Sorof JM, Alexandrow AV, Garami Z et al. Carotid ultrasonography for detection of vascular abnormalities in hypertensive children. *Pediatr nephrol*. 2003;18(10);1020-1024.
29. Daniels SR, Loggie JM, Khorury P et al. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Cirulation*. 1998;97(19);1907-1911.
30. Babalik E. Hipertansiyon patofizyolojisi. *Klinik Gelişim*2005;18;25-32.
31. Alejandro MA, Carlos F. Genetics of hypertensive syndrome. *Hormone Research*2009;71;253-259.
32. Harrap SB: Where are all the blood-pressure genes? *Lancet* 2003;361;2149-2151.
33. Luft FC:Geneticism of essential hypertension. *Hypertension* 2004;43:1155-1159.
34. Marteau JB, Zaiou M, Siest G, Visvikis-Siest S: Genetic determinants of blood pressure regulation. *J Hypertens* 2005;1;2127-2143.
35. Yalçın BM, Yalçın E. Esansiyel hipertansiyonda genetik etmenler. *Sted*2004;13;9-11
36. Lang F, Capasso G, Schwab M. Renal tubular transport and the genetic basis of hypertensive disease. *Clin Exp Nephrol*.2005(9);91-99.
37. Vehaskari VM. Heritable forms of hypertension. *Pediatr Nephrol*2009;24;1929-1937.

38. Odermatt A, Atasavov G. Mineralocorticoid receptors: Emerging complexity and functional diversity. *Steroids*2009;74;163–171.
39. Stowasser M, Gordon RD. Monogenic mineralocorticoid hypertension. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20(3);401-420.
40. Morineau G, Sulmont V, Salomom R. Apparent Mineralocorticoid Excess: Report of Six New Cases and Extensive Personal Experience. *J Am Soc Nephrol* 2006;17;3176-3184.
41. Palatini P, Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertension*1997;5;3-17.
42. Neumann SA, Jennings JR, Muldoon MF. White-coat hypertension and autonomic nervous system dysregulation. *Am J Hypertens* 2005;18;584-588.
43. Horacio JA, Nicolas EM. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Eng J Med* 2007;356;1966-1978.
44. Dolson GM, Wesson DE, Adroque HJ. Vascular relaxation probably mediates the antihypertensive effect of a high-potassium diet: a role for enhanced vascular Na,K-ATPase activity. *J Hypertens* 1995;13;1433-9.
45. Şen Saniye. Primer hipertansiyon patogenezinde renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin rolü. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*2004;13;45-50.
46. Csikos T, Chung O, Unger T. Receptors and their classification: focus on angiotensin II and the AT2 receptor. *J Hum Hypertens* 1998;12;311-318.
47. Guo CZ, Kherde S, Adler GK. Diabetik vasküler hastalıkta mineralokortikoid reseptörünün rolü. *Curr Opin Endoc Diabetes Turkish Edition.* 2006;13;127-134.
48. Zennaro MC, Lombes M. Mineralocorticoid resistance. *Trends in Endocrinology and Metabolism.*2004;16;264-270.
49. Verrey,F. Pleiotropicaction of aldosterone in epithelia mediated by transcription and post-transcription mechanisms. *Kidney Int.*2000;57;1277-1282.
50. Pearce.D. Aldosterone: its receptor, target genes, and actions. *Vitam.Horm.* 2003;66;29-76.
51. Young MJ, Funder JW. Mineralocorticoid receptors and pathophysiological roles for aldosterone in the cardiovascular system. *J hypertns* 2002;20;1465-1468.
52. Shibita S, Nagase M, Yoshida S et al. Podocyte as the Target for Aldosterone: Roles of Oxidative Stress and Sgk1. *Hypertension.*2007;49;355-364.
53. Kiyomoto H, Rafiq K, Mostofa M. Possible Underlying Mechanisms Responsible for Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor–Dependent Renal Injury. *J Pharmacol Sci.* 2008;108;399-405.
54. Özen T, Aydın M. çocukluk çağında Endokrin Hipertansiyon. *OMÜ Tıp Dergisi.*2007;24;71-80
55. Kaya A. Obezite ve hipertansiyon. *Turk J Endocr and Metabolism.* 2003;2;13-21.
56. Keleş T, Özdamar Ü. Dirençli hipertansiyon. *Bidder tıp Bilimleri dergisi.* 2009;1;35-40.
57. Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens.*2001;14;103-115.

58. Bledsoe RK, Madauss KP, Holt JA et al. ALigand-mediated Hydrogen Bond Network Required for the Activation of the Mineralocorticoid Receptor. *The J Biological Chemistry* 2005;2;31283-31293.
59. Viengchareun S, Menuet DL, Martinerie L, Munier M, Pascal-Le Tallec L, Lombes M. The mineralocorticoid receptor: insights into its molecular and (patho)physiological biology. *Nucl Recept Signal* 2007;5;1-16.
60. Yang J, Young MJ. The mineralocorticoid receptor and its coregulators. *J Mol. Endoc* 2009;43;53-64.
61. Graf K, Hucko T, Stawowy P. Cardiac benefits of mineralocorticoid receptor inhibition in renal failure. *Hypertension* 2008;52;209-210.
62. Hellal-Levy C, Fagart J, Souque A, Rafestin-Oblin ME. Mechanistic aspects of mineralocorticoid receptor activation. *Kidney International* 2000a;57;1250–1255.
63. Albrect LA, Nagel M, Bremer AA. Pseudohypoaldosteronism Type 1 due to a Novel Mutation in the Mineralocorticoid Receptor Gene. *Horm Res Paediatr* 2010;73;482-486.
64. Lombes M, Binart N, Delahaye F, Baulieu EE et al. Differential intracellular localization of human mineralocorticosteroid receptor on binding of agonists and antagonists. *Biochemical Journal* 1994;302;191-197.
65. Pascual-Le Tallec, Lombes, M. The mineralocorticoid receptor: a journey exploring its diversity and specificity of action *Mol Endocrinol*. 2005a;19; 2211-2221.
66. Lang F, Capasso G, Schwab M. Renal tubular transport and the genetic basis of hypertensive disease. *Clin Exp Nephrol*:2005;9;91–99
67. Lande MB, Flynn JT. Treatment of hypertension in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2009;24;1939-1949.
68. Hacıhasanoğlu R. Hipertansiyonda tedaviye uyumu etkileyen faktörler. *TAF Prev Med Bull* 2009;8;167-172.
69. Öksüz E. Hipertansiyonda klinik değerlendirme. *Sted* 2004;13;99-104
70. Flynn JT, Tullus K. Severe hypertension in children and adolescent: pathophysiology and treatment. *Pediatr Nephrol*. 2009;24;1101-1112.
71. Geller DS. A mineralokortikoid receptor mutation causing human hypertension. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2001;10;661-665.
72. Adroque H, Sinaiko A. Prevalence of Hypertension in Junior High School-Aged Children: Effect of New Recommendations in the 1996 Updated Task Force Report. *AJH* 2001;14;412-414.
73. Çoskun Y, Bayraktaroğlu Z. Coronary risk factors in Turkish schoolchildren: report of a pilot study *Acta Paediatrica* 1997;86;187-191.
74. Sarıkan İ. Isparta ili 7-17 yaş arası okul çocuklarında hipertansiyon prevalansı ve risk faktörlerinin araştırılması (tez). Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı. 2007.

75. 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; German Working Group on Pediatric Hypertension. *Journal of Hypertens* 2002;20;1995-2007.
76. Ünsat S. Eskişehir ili okul çağı çocuklarında hipertansiyon prevalansı ve kan basıncı değerlerinin vücut ölçüleriyle korelasyonu (tez). Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. 2002.
77. Dasgupta K, O'Loughlin J, Chen S et al. Emergence of sex differences in prevalence of high systolic blood pressure: analysis of a longitudinal adolescent cohort. *Circulation* 2006;114;2663-2670
78. Benderc J, Bonilla-Felix MA, Portman RJ. Epidemiology of hypertension. In : Avner EA, Harmon WE, Niudet P eds. *Pediatric Nephrology*, 5th ed Philadelphia, PA:Lippincott Williamsand Wilkins.2004:1125-1152.
79. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000;13;3-10.
80. Sorof JM, Lai D, turner J. Overweight, ethnicity and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics*.2004;113;475-482.
81. Anand NK, Tandon L. Prevalence of hypertension in schoolgoing children. *Indian Pediatr*.1996;33;377-381.
82. Paç FA, Gülcan H, Yakıncı C, Karabiber H, Balbay D. The prevalence and etiology of hypertension. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2001;8;107-110.
83. Gupta AK. Influence of family history of morbid cardiovascular events on blood pressure levels of school children. *Indian Pediatr* 1991;28;131-139.
84. Kardia SLR, Haviland MB, Sing CF. Correlates of family history of coronary artery disease in children. *J Clin Epidemiol* 1998;51;473-486.
85. Flynn JT, Alderman MH. Characteristics of children with primary hypertension seen at a referral center. *Pediatr Nephrol* 2005;20;961-966.
86. Bartosh SM, Aronson AJ. Childhood hypertension. An update on etiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Clin North Am* 1999;46;235-252.
87. Litwin M, Niemirska A, Kozłowska JS. Regression of target organ damage in children and adolescents with primary hypertension. *Pediatr Nephrol*.2010;25;2489-2499.
88. Hanna JD, Chan JC and Gill JR. Hypertension and kidney. *J Pediatr* 1991;118;327-340.
89. KherKK. Hypertension. Kher KK, MakkerSP, eds. *Clinical Pediatric Nephrology*. Singapore: McGraw-Hill, Inc.1992:323-376
90. Ogborn MR, Crocker JFS. Investigation of pediatric hypertension: Use of a pilot tailored protocol. *Am J Dis Child* 1987;141;1205-1209.
91. Cura A, Mir S, Kabasakal C, Dönmez O. Çocukluk yaş grubu hipertansiyonlarının toplu sonuçları. *Ege Tıp Dergisi* 2000;39;23-28

92. Lopez-Beltran EA, Blackshear PL, Finkelstein SM, Cohn JN. Noninvasive studies of peripheral vascular compliance using a non occluding photoplethysmographic method. *Med Biol Eng Comput.*1998;36;748-753.
93. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation.* 2002;106;2085-2090.
94. Yılmaz H, Çil H, Demir İ, Basarıcı İ. Koroner Arter Hastalığının ve yaygınlığının bir prediktörü: Aortik Nabız Dalga Hızı. *Turkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2007;19; 128-134.
95. Sorof JM, Cardwell G, Franco K, Portman RJ. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass index in hypertensive children. *Hypertension.* 2002;39;903-908.
96. Brady TM, Fivush B, Flynn Jt. Ability of blood pressure to predict left ventricular hypertrophy in children with primary hypertension. *J Pediatr.*2008;152;73-78.
97. Söber S, Laan M, Annilo T. MicroRNAs miR-124 and miR-135a are potential regulators of the mineralocorticoid receptor gene (NR3C2) expression. *Biochemical and Biophysical research Communications.*2010;391;727-732.
98. A.W.Cowley Jr., The genetic dissection of essential hypertension. *Nat.Rev.Genet.* 2006;7;829-840.
99. A. Lindsey, nagel M, Bremer AA. Pseudohypoaldosteronism type 1 due to a novel mutation in the mineralocorticoid receptor gene. *Horm Res Paediatr.*2010;73;482-486.
100. Pujo L, Fagart J, Garay F et al. Mineralocorticoid receptor mutations are the principal cause of renal type 1 pseudohypoaldosteronism. *Hum Mutat.*2007;28;3-40.
101. Kamide K, Yang J, Kokubo Y et al. A novel missense mutation, F826Y, in the mineralocorticoid receptor gene in Japanese hypertensives: Its implications for clinical phenotypes. *Hypertens Res.* 2005;28;703-708.
102. Geller DS, Farhi A, Pinkerton N. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension in hypertension exacerbated by pregnancy. *Science*2000;289;119-123.
103. Schmider A, Wirsing M, Buscher U et al. Analysis of the S810L point mutation of the mineralocorticoid receptor in the patients with pregnancy-induced hypertension. *Hypertens pregnancy.*2004;23;113-119.
104. Arai K, Tsigos C, Suzuki Y, Irony I, Karl M, Listwak S, Chrousos GP. Physiological and molecular aspects of mineralocorticoid receptor action on pseudohypoaldosteronism: a responsiveness test and therapy. *J Clin Endocrinol Metab.*1994;79;1019-1023.
105. Arai K, Nakagomi Y, Iketani M et al. Functional polymorphisms in the mineralocorticoid receptor and amiloride-sensitive sodium channel genes in a patient with sporadic pseudohypoaldosteronism. *Hum Genet.* 2003;112;91-97.
106. DeRijk RH, Wüst S, Meijer OC et al. A common polymorphism in the mineralocorticoid receptor modulates stress responsiveness. *J.Clin. Endocrinol Metab.*2006;91;5083-5089.

107. Fernandes-Rosa FL, Bueno AC, de Souza RM, et al. Mineralocorticoid receptor p.I180V polymorphism: association with body mass index and LDL-cholesterol levels. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(7);472-427.
108. Ludwig M, Bolkenius U, Wickert L, et al. Common polymorphisms in genes encoding the human mineralocorticoid receptor and the human amiloride-sensitive sodium channel. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998;64;227-230.
109. Fuse H, Kitagawa H, Kato S. Characterization of transactivational property and coactivator mediation of rat mineralocorticoid receptor activation function-1 (AF-1). *Mol Endocrinol* 2000;14;889-899.
110. Kuningas M, de Rijk RH, Westendorp RGJ, et al. Mental performance in old age dependent on cortisol and genetic variance in the mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32;1295-1301.
111. Zennaro MC, Le Menuet D, Viengchareun S, et al. Hibernoma development in transgenic mice identifies brown adipose tissue as a novel target of aldosterone action. *J Clin Invest* 1998;101;1254-1260.
112. Caprio M, Fève B, Claës A, et al. Pivotal role of the mineralocorticoid receptor in corticosteroid-induced adipogenesis. *FASEB J* 2007;21;2185-2194.
113. Van Leeuwen N, Caprio M, Blaya C, et al. The functional c.-2G>C variant of the mineralocorticoid receptor modulates blood pressure, renin, and aldosterone levels. *Hypertension.* 2010;56(5);995-1002.
114. Bogdan R, Pelis RH, Fagerness J. The impact of mineralocorticoid receptor ISO/VAL genotype (rs5522) and stress on reward learning. *Genes, Brain and Behavior.* 2010;9;658-667.
115. Menuet LD, Viengchareun S, Joly MM. Expression and function of the human mineralocorticoid receptor: lessons from transgenic mouse models. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2004;217;127-136.
116. Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, MacGregor GA. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev* 2005;85;679-715.
117. Ingelfinger JR. Monogenic and polygenic genetic contributions to hypertension. *Pediatric hypertension.* 2004;2;225-240.
118. Fiebeler A, Müller DN, Luft FC. Aldosterone, mineralocorticoid receptors, and vascular inflammation. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* 2007;16; 134-142.