

Esansiyel Hipertansiyonlu Çocuklarda Renalaz Seviyeleri

Serum Renalaz Levels in Children with Essential Hypertension

Halil İbrahim YAKUT¹, Ali Ata ÇERKEZOĞLU², Umut Selda BAYRAKCI³, İbrahim İlker ÇETİN⁴

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

²Selendi Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Manisa, Türkiye

³Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Sol ventrikül hipertrofisi, ekokardiyografinin yaygın kullanımı nedeniyle hipertansiyona bağlı hedef organ hasarı için en sık çalışılan indekstir. Renalaz, esas olarak böbrekler tarafından üretilen, katekolaminleri azaltarak kan basıncını düzenleyen ve kardiyovasküler fonksiyonlara etki eden bir monoamin oksidazdır. Bu çalışmada esansiyel hipertansiyonlu çocuklarda serum renalaz düzeyi ile hipertansif kardiyak değişiklikler arasındaki ilişki sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 4-18 yaş (ortalama 15.1±1.9 yıl) arasında 60 hipertansif çocuk (kız/erkek 20/40) dahil edildi. Vücut kitle indeksi normal (4-18, ortalama 14.2±1.3 yıl) ve benzer cinsiyete sahip (kadın/erkek 10/10) 20 sağlıklı çocuk kontrol grubunu oluşturdu. Hipertansif çocukların 30'unda (kadın/erkek: 9/21) ekokardiyografide sol ventrikül hipertrofisi görüldü. Geriye kalan 30 hipertansif hastanın (kadın/erkek: 11/19) ekokardiyografik bulguları normaldi. Hipertansif gruplardan biyokimyasal incelemeler ve renalaz düzeyi için venöz kan örneği alındı. İdrar örnekleri ve 24 saatlik idrar örnekleri toplandı. Hipertansif grupların kan basıncını ölçmek için 24 saatlik ambulatuar kan basıncı izleme (ABPM) kullanıldı. Hipertansif grupların kardiyak değerlendirilmesi M-mod ekokardiyografi kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Hipertansif gruplarda vücut kitle indeksi normal kan basıncı olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Hipertansif gruplar karşılaştırıldığında beden kitle indeksi açısından anlamlı fark bulunmadı. Tüm gün sistolik, diyastolik; gece sistolik ve gündüz sistolik kan basıncı yükleri, hipertansif sol ventrikül hipertrofik grupta hipertansif hipertrofik olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). M-mod ekokardiyografide sol ventrikül kitle indeksi, sol ventrikül hipertrofik grupta 39.7 g/m² ve hipertansif hipertrofik olmayan grupta 27.9 g/m² olarak bulundu ($p<0.05$). Kan basıncı yükleri ile sol ventrikül kitle indeksi arasındaki ilişki gruplar arasında karşılaştırıldığında, gündüz sistolik kan basıncı yükü ile artmış sol ventrikül kitle indeksi arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.05$). Renalaz düzeyi, hipertansif gruplarda normotansif gruba göre anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$). Renalaz eksikliği ile artmış sol ventrikül kitle indeksi arasında bir ilişki vardır.

Sonuç: Renalaz eksikliği ile artmış sol ventrikül kitle indeksi arasında bir ilişki vardır. Düşük renalaz düzeylerinin erken belirteç olarak kullanılmasının, sol ventrikül hipertrofisi ve uzun dönem hipertansiyon komplikasyonları açısından risk altındaki hastaları belirlemede yararlı ve değerli bir parametre olabileceğine inanıyoruz.

Anahtar Sözcükler: Çocuklar, Hipertansiyon, Renalaz, Sol ventrikül kitle indeksi



0000-0001-6946-4995 : YAKUT Hİ
0000-0002-7174-5638 : ÇERKEZOĞLU AA
0000-0002-5301-2617 : BAYRAKÇI US
0000-0001-9480-8278 : ÇETİN İİ

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu İlkelerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışma için S.B. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Etik kurul no:2017/074).

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: **YAKUT Hİ :** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **ÇERKEZOĞLU AA:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. **BAYRAKÇI US:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **ÇETİN İİ:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

Atıf yazım şekli / How to cite : Yakut Hİ, Çerkezoğlu AA, Bayrakçı US, Çetin İİ. Esansiyel Hipertansiyonlu Çocuklarda Renalaz Seviyeleri. Türkiye Çocuk Hast Derg 2022;16:519-526.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

H.İbrahim YAKUT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: dibrabihyakut@gmail.com

Geliş tarihi/ Received : 19.10.2021

Kabul tarihi / Accepted : 08.04.2021

Elektronik yayın tarihi : 14.06.2022

Online published

DOI: 10.12956/tchd.1010326

ABSTRACT

Objective: Left ventricular hypertrophy is the most commonly studied index for hypertension related target organ damage due to the wide usage of echocardiography. Renalase is a monoamine oxidase, mainly produced by the kidneys, regulating blood pressure by reducing catecholamines and acting on cardiovascular functions. In this study, the relationship between serum renalase level and hypertensive cardiac changes in children with essential hypertension was compared with the healthy control group.

Material and Methods: A total of 60 hypertensive children (female/male 20/40) aged between 4-18 years (mean 15.1±1.9 years) were included in the study. Twenty healthy children with normal body mass index (4-18, mean 14.2±1.3 years) and similar gender (female/male 10/10) formed the control group. In 30 of hypertensive children (female/male: 9/21), echocardiography showed left ventricular hypertrophy. Echocardiographic findings of 30 remaining hypertensive patients (female/male: 11/19) were normal. A venous blood sample was collected from the hypertensive groups for biochemical examinations and renalase level. Urine samples and 24-hour urine samples were collected. 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was used to measure blood pressure of hypertensive groups. The cardiac evaluation of hypertensive groups was performed using M-mode echocardiography.

Results: The body mass index was significantly higher in hypertensive groups than the group with normal blood pressure ($p < 0.05$). In comparison of hypertensive groups, no significant difference was found in terms of body mass index. All day systolic, diastolic; night systolic, diastolic, and daytime systolic blood pressure loads were significantly higher in hypertensive left-ventricular hypertrophic group than hypertensive non-hypertrophic group ($p < 0.05$). Left ventricular mass index in M-mode echocardiography, revealed 39.7 g/m² in the left ventricular hypertrophic group and 27.9 g/m² in the hypertensive non-hypertrophic group ($p < 0.05$). When the relationship between blood pressure loads and left ventricular mass index was compared between the groups, a significant correlation was found between daytime systolic blood pressure load and increased left ventricular mass index ($p < 0.05$). Renalase level was significantly lower in hypertensive groups compared to normotensive group ($p < 0.05$). There is a relationship between renalase deficiency and increased left ventricular mass index.

Conclusion: There is a correlation between renalase deficiency and increased left ventricular mass index. We believe that utilization of low renalase levels as an early marker may be a useful and valuable parameter for determining the patients at risk for left ventricular hypertrophy and long-term complications of hypertension

Key Words: Children, Hypertension, Renalase, Left ventricular mass index

GİRİŞ

Hipertansiyon (HT) ileri yaşlarda ortaya çıkan kalp, beyin ve damar hastalıkları için temel risk faktörüdür ve kökleri çocukluk çağına uzanır. Çocukluk çağında hipertansiyon prevalansı erişkinlere göre daha düşüktür (1). Süt çocuğu ve küçük çocuklarda hipertansiyon varlığı daha çok altta yatan bir hastalığa işaret ederken (sekonder hipertansiyon), primer hipertansiyon prevalansı okul çağı çocukları ve ergenlerde obezite epidemisine bağlı olarak artmaktadır Esansiyel veya primer hipertansiyon kan basıncının belirli bilinen bir neden olmaksızın yükselmesidir (2).

Çocukluk çağında esansiyel/primer hipertansiyona bağlı son organ hasarı bulgularına rastlanmakta, sıklıkla da asemptomatik hipertansif çocuklar hedef organ bulguları nedeniyle başvurmaktadırlar. Hipertansif çocukların %40'ında sol ventrikül hipertrofisi ve erken ateroskleroz bulgusu olan intima-media kalınlaşması mevcuttur (3).

Hipertansiyona bağlı son organ hasarının patogenezinde yer alan biyolojik faktörlerin saptanması, yeni tedaviler geliştirilmesine olanak sağlaması açısından önemlidir. Renalaz esas olarak böbrekler tarafından üretilen ve dolaşımdaki katekolaminleri, özellikle de adrenalini azaltarak etki gösteren yeni keşfedilmiş bir monoamin oksidazdır (4). Renalaz eksikliği dirençli hipertansiyon ve dolaşımdaki yüksek katekolamin düzeylerine bağlı olarak artmış sempatik aktivite ile ilişkilidir. Renalaz katekolaminleri metabolize etmek için nikotin adenin dinükleotid kullanır. Renalaz uygulanması plazma epinefrin,

L-Dopa ve dopamin düzeylerini çeşitli oranlarda azaltmaktadır. Renalaz kan seviyesi üç ana faktör tarafından belirlenmektedir. Bunlar böbrek fonksiyonu, renal perfüzyon ve kan katekolamin düzeyleridir. Son dönem böbrek yetmezliği olanlarda belirgin renalaz eksikliği bulunmaktadır (5).

Renalaz eksikliği, sol ventrikül hipertrofisi ve artmış sol ventrikül kitle indeksi ile ilişkilidir (6). Sol ventrikül hipertrofisi varlığı, hem tedavi hem de izlemi gerektiren bir hasar göstergesidir. Ekokardiyografi ile sol ventrikül kitle indeksi hesaplanarak, sol ventrikül hipertrofisinin niceliksel değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Sol ventrikül kitle indeksi çeşitli ölçümler yapıldıktan sonra bu ölçümlerden Devereux formülü kullanılarak hesaplanır (7).

Bu çalışmadaki amacımız, renalazın esansiyel hipertansiyon ve hipertansif kardiyak değişiklikler ile ilişkisinin değerlendirilerek, renalazın hipertansiyon etiolojisindeki rolünün belirlenmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji EAH pediatrik nefroloji polikliniğinden takipli 4-18 yaş arasında 60 hipertansif çocuk çalışmaya dahil edildi. Benzer yaş ve cinsiyet gibi özelliklere sahip, hipertansif olmayan 20 sağlıklı çocuk, kontrol grubunu oluşturdu. Olguların anamnez, özgeçmiş, soygeçmiş ile ilgili bilgileri, antropometrik ölçümleri, kan basıncı ölçümleri ile laboratuvar bulguları daha önce basılmış ve üzerinde hastanın demografik bilgilerinin de bulunduğu

formlara kaydedildi. Çalışma için S.B. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Etik kurul no:2017/074).

Ekokardiografi için Philips IE33 cihazında X5-1 probu kullanılarak yapıldı. Uzun eksen görüntülemeye M- mode ekokardiyografi ile elde edilen veriler ekokardiyografi formlarına kaydedildi. Daha sonraki basamakta ekokardiyografik olarak sol ventrikülde hipertansif kardiyak değişikliği olan 30 primer hipertansiyonlu çocuk, ekokardiyografik olarak hipertansif kardiyak değişiklik saptanmayan 30 primer hipertansiyonlu çocuk ve kontrol grubunda yer alan, kan basıncı normal olan 20 sağlıklı çocuk ayrıntılı olarak değerlendirildi. Tüm hastalar HT'un olası sebepleri açısından değerlendirildi. Sekonder HT saptanan olgular ve çalışma sırasında fizik muayenede herhangi bir enfeksiyon bulgusu olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan tüm çocuklar ve aileleri çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra ebeveynlerinden izin alınarak onam formu imzalatıldı. Tüm olguların anamnez, özgeçmiş, soygeçmiş ile ilgili bilgileri, antropometrik ölçümleri, arteriyel KB ölçümleri ile laboratuvar bulguları daha önce basılmış ve üzerinde hastanın demografik bilgilerinin bulunduğu formlara kaydedildi. One Way Anova, independent-t test ve ki-kare testleri kullanılarak verilerin analizleri yapıldı; $p \leq 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Seçilen 80 çocuğun boyu, vücut ağırlığı ölçüldü, boy ve vücut ağırlıklarının persentilleri, vücut yüzey alanları, vücut kitle indeksleri hesaplandı. Kan basınç ölçümleri yapıldı. Boy ve vücut ağırlığı persentilleri için Neyzi ve ark. (8) yapmış olduğu çalışma temel alındı. Vücut yüzey alanı $[4 \times VA(kg) + 7] / [90 + VA(kg)]$, VKİ ise $[VA (kg)] / [Boy(m)^2]$ formülleri ile hesaplandı. Vücut kitle indeksi verilerine göre normotansif grubun %35'i obez, Hipertansif olup Ekoda bulgu olmayan [HTEKO (-)] grubun %46.7'si obez ve Hipertansif olup Ekoda bulgulu [HTEKO (+)] grubun %60'ı obezdi. Hastalarımızın hiçbirinde kronik böbrek yetersizliği yoktu. Kan basınçları, çocuğun nondominant koluna uygun boyutta manşon kullanılarak civalı manometre (ERKA D-83646Bad Tölz-Germany) ile en az 5 dakika oturarak dinlenme periyodu sonunda üç kez ölçüm yapılarak ve bu ölçümlerin ortalamaları alınarak hesaplandı. Sistolik kan basıncı korotkoff seslerinin başlangıcı olarak, diastolik kan basıncı ise 5.korotkoff sesi olarak tanımlandı.

Hipertansif gruplardan biyokimyasal incelemeler için venöz kan örneği toplandı. İdrar incelemeleri için sabah ilk idrar örnekleri ve 24 saatlik idrar örnekleri kullanıldı. Venöz kan örnekleri açken alınmış olup serum üre, kreatinin, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, trigliserid, adrenalin, T4, TSH düzeyleri çalışıldı. Plazma renin ve aldosteron ölçümleri için kan örnekleri alınmadan önce hastalar yaklaşık 30 dakika boyunca oturur pozisyonda bekletilmiş ve EDTA'lı tüpe alınan örnekler IRMA (Immünoradiometric assay) yöntemiyle çalışılmıştır.

Hipertansiyon nedenine yönelik istenen bu kan tetkiklerinin alınması sırasında hastalardan renalaz düzeyi bakılması için 2 cc kan örneği alınıp santrifüj edilerek renalaz düzeyi bakılmak üzere ayrıldı. Renalaz "LifeSpan Biosciences Human Renalase, ABD" kitiyle ELISA (Sandwich ELISA) yöntemi kullanılarak çalışıldı. Normal değerler kitinormal olarak algıladığı 0.78-50 ng/ml olarak belirlendi ve 0.78 ng/ml'nin altındaki değerler normalden düşük olarak kabul edildi. İdrar örneğinden tam idrar analizi yapıldı, idrar mikroskobisi incelendi ve idrarda adrenalin, mikroalbumin düzeyleri çalışıldı. Vanilmandelik asit (VMA) ve 5-Hidroksiindolasetik asit (5- HIAA), üç günlük vanilinden fakir diyet sonrası 24 saatlik idrarda çalışıldı.

Kan basıncı ölçümleri 24 saat boyunca yaşam içi kan basıncı monitörü ile hastalara uygun boyutta manşon takılarak uyanıklık döneminde 20 dakikada bir, uyku döneminde 30 dakikada bir yapıldı. AKBM için, Erkameter 24 ABPM (Bad Tölz, Germany) cihazı kullanıldı. Hasta ve kontrol grubunun uyku-uyanıklık dönemleri kaydedildi. Doğru veya tam olmayan ölçümler çalışmadan çıkarıldı. Çalışma gruplarının ölçümlerinde tüm gün, gece ve gündüz sistolik ve diastolik kan basıncı yükleri değerlendirildi.

Hastalar için 95 persentilin üzerinde ölçülen Kan basıncı(KB) değerlerinin normal KB değerlerine oranı KB yükü olarak tanımlandı. Kan basıncı yükü % 25'in altındaki değerler normal, %25'in üzerindeki değerler yüksek, %50'nin üzerindeki değerler ciddi yüksek olarak tanımlandı (8,9).

Ekokardiyografik değerlendirmede, sol ventrikül diastol sonu çap (SVDSç), interventriküler septum diastolik kalınlığı (IVSd), sol ventrikül arka duvar diastolik kalınlığı (SVADd) değerlerine bakılmış ve bu değerler kullanılarak sol ventrikül kitlesi (SVK) Devereux formülü kullanılarak hesaplanmıştır (10).

$SV \text{ kitlesi} = 1.04 ([SVDSç + SVADd + IVSd]^3 - [SVDSç]^3) - 13.6 \text{ g}$

Sol ventrikül kitlesinin hastanın metre cinsinden boyunun 2 kuvvetine oranlanmasıyla Sol ventrikül kitle indeksi (SVKI) değeri hesaplandı. SVKI, < 38.6 g/m² olan değerler (95 p. den küçük olan değerler) normal olarak kabul edildi. Bu değer üstü ise artmış SVKI olarak kabul edildi (7). Verilerin istatistiksel değerlendirmesi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows sürüm 15.0 kullanılarak yapıldı. Kantitatif veriler tablolarda ortalama, standart deviasyon (SD), median, minimum ve maksimum değerler şeklinde ifade edildi. Kategorik veriler ise "n" (sayı) ve yüzdelerle (%) ifade edildi. Bağımsız grupların ikili karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi ve çoklu grupların karşılaştırılmasında Tek yönlü varyans analizi testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda $p < 0.050$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 60 hipertansif (40 erkek, %66,6; 20 kız, %33,3), 20 sağlıklı çocuk (10 kız, %50; 10 erkek, %50) alındı (Tablo

Tablo I: Grupların demografik, klinik ve ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	HTEKO (-) grup (n=30)	HTEKO (+) grup (n=30)	Normotansif grup (n=20)	p
Yaş (yıl)	14.8 ± 2.29	15.2 ± 1.57	14.1 ± 1.26	0.370
Boy (cm)	163.8 ± 12.5	167.1 ± 10.1	160 ± 6.5	0.070
Erkek Cinsiyet*	19 (63.3)	21 (70)	10 (50)	
Kız cinsiyet*	11 (36.7)	9 (30)	10 (50)	
VKİ (kg/m ²)	26.9 ± 4.9	28.3 ± 5.5	22.4 ± 7.1	
İzlem süresi (ay)	10.8 ± 5.7	19.9 ± 18.2		
Akrabalık*	3 (10)	5 (16.6)		
Kullanılan ilaçlar*				
ADEİ	2 (6.6)	5 (16.6)		
ARB	0 (0)	2 (6.6)		
KKB	11 (36.6)	13 (43.3)		
Çoklu ilaç	1 (3.3)	7 (23.3)		
Klinik SKB (mmHg)	129.1 ± 8.4	131.6 ± 8.7	103 (90-110)	0.420
Klinik DKB (mmHg)	80.3 ± 7.3	83 ± 8.2	68 (60-80)	0.610
SVKI (g/m ²)	27.9 ± 5.	39.7 ± 7.9	0.01	0.010

VKİ: Vücut kitle indeksi; **ADEİ:** Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; **ARB:** Anjiotensin reseptör blokeri; **KKB:** Kalsiyum kanal blokeri; **SVKI:** Sol ventrikül kitle indeksi; **SKB:** Sistolik kan basıncı; **DKB:** Diastolik kan basıncı, *: n(%)

Tablo II: Grupların kan basıncı yüklerinin karşılaştırılması.

	HTEKO (-) grup	HTEKO (+) grup	p
24 saatlik AKBM			
Sistolik KBY*	44.5 ± 19.6	60.8 ± 21.3	0.020*
Diastolik KBY*	19.2 ± 16.2	33.3 ± 25.9	0.030*
Gündüz AKBM			
Sistolik KBY*	42.8 ± 21.1	60.2 ± 24.8	0.030*
Diastolik KBY*	18.8 ± 16.7	31.7 ± 26.8	0.440
Gece AKBM			
Sistolik KBY*	33.6 ± 27.7	59.0 ± 30.0	0.030*
Diastolik KBY*	17.5 ± 15.9	38.3 ± 30.7	0.020*

SD: Standart Deviasyon; **SVKI:** Sol Ventrikül Kitle İndeksi; **HTEKO(-):** Hipertansif olup EKO da SVH olmayan; **HTEKO(+):** Hipertansif olup EKO da SVH olan, **AKBM:** Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu Independent, **KBY:** Kan basıncı yükü Sample T-Tes, *: (%) mmHg

l). Hipertansif hastaların 30'unda (21 erkek, %70; 9 kız, %30) ekokardiyografide Sol ventrikül hipertrofisi (SVH) varken; kalan 30 hipertansif hastanın (19 erkek, %63.3; 11 kız, %36.7) ekokardiyografi bulguları normaldi. Sağlıklı çocukların yaş ortalaması 14.1±1.26 yıldır (Ortanca değer:14; minimum: 11 yıl; maksimum: 17 yıl). Hipertansif olup EKO da SVH olmayan [HTEKO (-)] grubun yaş ortalaması 14.81±2.29 yıl (Ortanca değer:15 yıl; minimum:9.5 yıl; maksimum:17 yıl) ve hipertansif olup EKO da SVH olan [HTEKO (+)] grubun yaş ortalaması 15.26±1.57 yıl (Ortanca değer:15 yıl; minimum:11.5 yıl; maksimum:17.5 yıl)'di. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo I).

Hipertansif olan 60 hastanın 42 (%70)'i en az bir antihipertansif ilaç kullanırken, 18 (%30)'unun herhangi bir antihipertansif ilaç kullanımı yoktu. Antihipertansif ilaç kullanan 42 hastanın 8 (%19)'u anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEİ), 2 (%4.8)'i anjiotensin reseptör blokeri (ARB), 24 (%57.1)'i kalsiyum kanal blokeri (KKB) kullanırken, 8 hasta (%19.1) birden

Tablo III: HTEKO(-) grup ve HTEKO (+) grup ile normotansif grubun renalaz düzeylerinin karşılaştırılması.

	Renalaz (ng/ml)	p
HTEKO(-) grup *	1.77 ± 0.98	0.015 [†]
HTEKO(+) grup*	1.63 ± 1.14	
Normotansif grup*	27 ± 1.57	0.040 [†]
Normotansif grup*	27 ± 1.57	

TSD: Standart Deviasyon; **HTEKO(-):** Hipertansif olup EKO da SVH olmayan; **HTEKO(+):** Hipertansif olup, EKO da SVH olan One Way ANOVA, *: Ortalama±SD, †: Anlamlı fark

fazla antihipertansif ilaç kullanmaktaydı. Hastaların izlem süresi ise ortalama 15 ay olarak bulundu (Tablo I).

Normotansif grubun klinik SKB ortalama 103 (90-110) mmHg, DKB ortalama 68 (60-80) mmHg iken; HTEKO (-) grubun klinik SKB ve DKB sırasıyla 129 (100-140) mmHg, 80 (70-100) mmHg ve HTEKO (+) olan grubun ise SKB ve DKB sırasıyla 131 (110-150) mmHg 83 (70-100) mmHg olarak bulundu. HTEKO (+) ve HTEKO (-) gruplar arasında ise klinik SKB ve DKB açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo I).

Normotansif grupta 3 (%15), HTEKO (-) grupta 12 (%40), HTEKO (+) grupta 15 (%50) olguda hipertansiyon tanılı birinci derece akraba öyküsü vardı (Tablo I).

Normotansif grupta VKİ ortalaması 22.47 (19.14-25.80) kg/m², HTEKO (-) grupta 26.94 (25.08-28.80) kg/m², HTEKO (+) grupta 28.34 (26.27-30.41) kg/m²'di. HTEKO (-) ve HTEKO (+) olan gruplarda VKİ normotansif gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı. HTEKO (-) ve HTEKO (+) olan gruplar arasında ise VKİ açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo I). Vücut kitle indeksi verilerine göre normotansif grubun %35'i obez, HTEKO (-) grubun %46.7'si obez ve HTEKO (+) grubun %60'ı obezdi.

Gruplar arasında trigliserid, LDL, HDL, TSH, T4, üre, kreatinin, idrar adrenalın, kan adrenalın, kan noradrenalın, mikroalbuminüri,

Tablo IV: Grupların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması.

	HTEKO(-) grup (Ortalama±SD)	HTEKO(+) grup (Ortalama±SD)	Normal aralık	p
Üre (mg/dl)	23.5 ± 5.5	23.2 ± 5.7	11-39	0.870
Kreatinin (mg/dl)	0.79 ± 0.13	0.79 ± 0.1	0.5-1.2	0.860
ft4 (ng/dl)	0.87 ± 0.11	0.83 ± 0.09	0.6-1.03	0.120
TSH (uIU/ml)	2.1 ± 0.88	2.4 ± 1.1	0.5-4.3	0.290
Trigliserid (mg/dl)	102 ± 43.5	115.9 ± 46.6	0-150	0.260
LDL (mg/dl)	85.8 ± 23.1	86.5 ± 29.09	< 159	0.920
HDL (mg/dl)	47.3 ± 9.9	51.6 ± 12.03	40-60	0.130
Adrenalin (İdrar) (ug/24 saat)	6.85 ± 4.4	6.68 ± 5.3	0.2-10	0.890
Adrenalin (Plazma) (ng/ml)	56.4 ± 12.1	51.5 ± 7.9	< 90	0.070
Noradrenalin (Plazma) (ng/ml)	157.1 ± 37.2	176.2 ± 54.7	< 500	0.120
Mikroalbumin (24 S. İdrar)(mg/L)	14.7 ± 12.1	13.1 ± 11.8	0-30	0.640
5 HIAA (mg/24 saat)	3.45 ± 1.91	4.83 ± 3.71	1.0-6.3	0.070
VMA (mg/24 saat)	2.96 ± 1.52	3.13 ± 1.56	0-6	0.130

SD: Standart Deviasyon; **ft4:** free tetraiodothyronine; **TSH:** thyroid-stimulating hormone; **VMA:** Vanilmandelik Asit; **5 HIAA:** 5 Hidroksiindolasetik Asit; **LDL:** Low-density lipoprotein; **HDL:** High-density One-Way ANOVA

Tablo V: Renalaz düzeyi ile cinsiyet, obezite, retinopati, SVKI ve laboratuvar bulguları (5-HIAA, adrenalin, noradrenalin, VMA düzeyleri) arasındaki ilişki.

	Renalaz düzeyi (ng/ml)		p
	<0.78 (Ortalama±SD)(n=9)	0.78-50 (Ortalama±SD) (n=51)	
Erkek cinsiyet	6 (66.7)	44 (62)	0.250
Kız cinsiyet	3 (33.3)	27 (38)	0.250
Obezite var	6 (66.7)	33 (46.5)	0.250
Obezite yok	3 (33.3)	38 (53.5)	0.250
Retinopati (+)	1 (11.1)	10 (19.6)	0.470
5 HIAA (mg/24 saat)	5.62 ± 5.25	3.88 ± 2.41	0.110
SVKI (g/m ²)	41.14 ± 9.67	32.59 ± 8.33	0.008*
VMA (mg/24 saat)	4.10 ± 1.63	3.27 ± 1.66	0.170
Adrenalin (Plazma) (ng/ml)	52.66 ± 6.91	54.19 ± 11.02	0.690
Noradrenalin (Plazma) (ng/ml)	171.99 ± 27.67	165.76 ± 50.23	0.710

VMA: Vanil mandelik asit, **SD:** Standart Deviasyon, **VMA:** Vanilmandelik Asit; **5 HIAA:** 5 Hidroksiindolasetik Asit (Independent T-test)

5-HIAA, vanil mandelik asit düzeyleri açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı.

Hasta ve Kontrol Gruplarında Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonu Sonuçlarının Karşılaştırılması

HTEKO (-) ve HTEKO (+) gruplara 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu (AKBM) uygulandı; gruplar arasında değerler karşılaştırıldı (Tablo II). AKBM parametrelerinden tüm gün, gündüz ile gece sistolik kan basıncı yükü (SKBY) ve diastolik kan basıncı yükü (DKBY) değerleri karşılaştırıldı. Tüm gün SKBY ve DKBY değerleri HTEKO (-) grupta % 44.5 (%23-95) ile %19.2 (%0-65) ve HTEKO (+) grupta %60.8 (%28-100) ile %33.3 (%5-98) olarak saptandı. HTEKO (+) grupta tüm gün SKBY ve DKBY HTEKO (-) gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0.050). Gündüz SKBY ve DKBY değerleri HTEKO

(-) grupta %42.8 (%7-95) ile %18.8 (%0-63) ve HTEKO (+) grupta %60.2 (%18-100) ile %31.7 (%0-98) olarak saptandı. HTEKO (+) grupta gündüz SKBY, HTEKO (-) gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0.050).

Gece SKBY ve DKBY değerleri HTEKO (-) grupta %33.6 (%0-95) ile %17.5 (%0-69) ve HTEKO (+) grupta %59 (%11-100) ile %38.3 (%0-100) olarak saptandı. HTEKO (+) grupta gece SKBY ve DKBY HTEKO (-) gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0.050) (Tablo II).

HTEKO (-) grup ile HTEKO (+) karşılaştırıldığında; HTEKO (+) grupta, HTEKO (-) gruba göre tüm gün SKBY, gündüz SKBY, gece SKBY, tüm gün DKBY, gece DKBY anlamlı olarak yüksekti (p>0.050).

Çalışma Gruplarının M-Mode Ekokardiyografi Parametrelerinin Karşılaştırılması

M-mode ekokardiyografi (MME) ile yapılan değerlendirmede SVKİ, HTEKO (+) grupta 39.7 ± 7.9 g/m² ve HTEKO (-) grupta 27.9 ± 5.4 g/m² olarak saptandı. SVKİ, HTEKO (+) grupta HTEKO (-) gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı (EK-1).

Tüm gün, gündüz ve gece SKBY ve DKBY yüzdeleri ile SVKİ arasındaki ilişki karşılaştırıldığında gündüz SKBY %50 üzerinde olan olgularda gündüz SKBY % 25 altında olan ve SKBY %25-50 arasında olan olgulara göre SVKİ anlamlı yüksek saptandı (EK-1 ve 2).

Çalışma Gruplarının Kan Renalaz Düzeyi Sonuçlarının Karşılaştırılması

Renalaz düzeyi hipertansif grupta normotansif gruba oranla anlamlı olarak düşük saptandı. HTEKO (-) grup ile HTEKO (+) kendi arasında karşılaştırıldığında; gruplar arasında renalaz düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo III). Renalaz düzeyi 0.78 ng/ml'nin altında olan grubun SVKİ 41.14 g/m² iken; Renalaz düzeyi 0.78-50 ng/ml olan grubun SVKİ 32.59 g/m² olarak bulundu. Düşük renalaz düzeyi ile artmış SVKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Tablo III).

Tablo IV'da HTEKO (-) grup ile HTEKO (+) grupların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılmıştır.

Renalaz düzeyi; cinsiyet, obezite durumu, retinopati varlığı, üriner usg anormallığı ve dopplerde artmış rezistif indeks, 5-HIAA (5-Hidroksi İndol Asetik Asit), adrenalin (plazma), noradrenalin (plazma), VMA parametreleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.050$) (Tablo V).

TARTIŞMA

Hipertansiyon, uygun olarak yapılan üç ayrı ölçümde Kan basıncının yaşa, cinsiyete ve boya göre 95 persantil (p) üzerinde olması olarak tanımlanır (11). Çocukluk çağında HT sıklığı erişkine göre düşüktür; ancak erişkin dönemdeki hipertansiyonun köklerinin çocukluk çağına uzandığını kanıtlayan çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bu da çocukluk çağı KB ölçümlerini ve dolayısıyla çocukluk çağı hipertansiyonunu daha önemli hale getirmektedir (12). Geçmişte hipertansiyonun çocuklarda özellikle küçük yaş grubunda nadir olduğu ve sekonder kökenli olduğu düşünülüyordu. Buna karşın artık yeni yayınlar çocukluk çağı hipertansiyonunda özellikle primer hipertansiyon olarak da bilinen esansiyel hipertansiyonda artan bir prevalans olduğunu desteklemektedir (13). HT prevalansındaki artış; obezitede artma, beslenme alışkanlıklarındaki olumsuz değişiklikler sonucu yüksek kalori alımı, aşırı yağ ve tuz içeren besinlerin fazla tüketilmesi, fiziksel aktivitede azalma ve artan stres faktörlerine bağlanmaktadır. Son 40 yılda obezite prevalansının yaklaşık olarak %40 arttığı

gösterilmiştir (12). Akış ve ark. (14) Bursa ilinde, 12-14 yaş arası 2478 okul çocuğunda yaptıkları çalışmada HT sıklığı ile kilo artışı arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir. Çocukluk çağı hipertansiyonu artan prevalansı ilişkili sekelleri nedeniyle önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (14). Hipertansiyon nedeniyle refere edilen çocuklarda yaptığımız çalışmada hipertansif grupta vücut kitle indeksi ve obezite prevalansı normotansif gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0.050$).

Yapılan çalışmalar AKBM'nun tanı için daha hassas bir metot olduğunu ve hedef organ hasarı ile daha yakın ilişkili olduğunu göstermiştir (15,16). Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu ile hastanın kan basıncı doğal ortamında ölçülmektedir. Buna ek olarak AKBM; obezite, diabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı gibi durumlara ilişkili artmış kardiyovasküler riskleri saptamada klinik kan basıncı ölçümlerine üstündür ve bu yüzden gelişebilecek kardiyovasküler hastalıkları önlemek için girişimlere karar verilmesine olanak tanır. Bu nedenle biz çalışmamızda hipertansiyon tanısı için "altın standart" olarak tanımlanmış olan AKBM metodunu kullandık. He ve ark. (17) obez çocuklarda özellikle SKB düzeylerinin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda hipertansif grubun vücut kitle indeksinin normotansif gruba oranla daha yüksek olduğunu gösterdik ($p < 0.050$). Yaptığımız çalışmada gruplar arasında serum lipid düzeyleri yönünden fark bulamadık.

Birçok çalışma relatif ağırlığın, serum lipid düzeyleri ve KB ile yakın ilişkili olduğunu göstermiştir (18). Hiperlipideminin özellikle obezitesi olan primer HT'lilerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir (19). Bizim vakalarımızın belli bir yaş grubunda yoğunlaşması ve obezitesi olan vakaların sayısının gruplar arasında değişkenlik göstermesi lipid parametrelerinde farklılık bulmamızı engellemiş olabilir.

Erişkinlerde hipertansiyonun tanımlanması için KB yükü sınırı %25 olarak kabul edilir; ancak çocuklarda böyle bir KB yükü sınırı yoktur. Çocuklarda yapılan çalışmalarda bu sınır net olarak belirlenmemiş olup %25-40 arasında değişmektedir (15). Biz çalışmamızda KB yükünün sınırını hem SKB hem de DKB için %25 olarak belirledik. HTEKO (+) grubun tüm gün sistolik ve diastolik KB yükü, gece sistolik ve diastolik KB yükü ile gündüz sistolik KB yükünü; HTEKO (-) gruba göre anlamlı olarak yüksek bulduk ($p < 0.05$). Yaptığımız çalışmada SVKİ sınırını 38.6 g/m²'nin altı normal, 38.6-51 g/m² hafif artmış, 51 g/m²'nin üstü ciddi artmış olarak tanımladık. Bu rakamlara göre değerlendirildiğinde SVKİ artışı ile gündüz SKBY artışı arasında anlamlı ilişki bulduk ($p < 0.050$).

Renalaz (RNZ), böbrekte sentezlenen ve dolaşımdaki katekolaminleri metabolize ederek hipertansiyonun önlenmesinde önemli role sahip bir monoamin oksidazdır. Xu ve ark. (20) hayvan modelleri üzerinde yaptığı çalışmada renalaz eksikliğinin hipertansiyon gelişiminde etkisinin olduğu ve artmış kardiyak iskemik hasara yol açtığı gösterilmiştir. Biz çalışmamızda hipertansif grubun renalaz düzeyinin normotansif gruba oranla daha düşük olduğunu gösterdik. Çalışmamızda ayrıca renalaz

düzei normalden düşük olan grupta SVKI' nin, renalazı normal aralıkta olan gruba göre artmış olduğunu gösterdik. Bu durum renalaz eksikliğinin hipertansiyon oluşumunda ve ileri dönemlerde gelişebilecek kardiyak değışiklikler üzerinde rolü olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak söylenebilir ki, renalaz düzey düşüklüğü ile artmış sol ventrikül kitle indeksi arasında bir ilişki vardır. Bu nedenle hipertansiyon gelişimi ve hipertansiyonun uzun dönem komplikasyonları açısından risk altında olan çocuklarda renalaz düzey düşüklüğünün erken bir belirteç olarak kabul edilmesinin erişkin dönemde gelişebilecek komplikasyonları önlemede kullanışlı ve değerli bir parametre olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

- Marc B. Lande. Hypertension in Children: In Nelson Textbook of Pediatrics (eds: Richard B, Kliegman RM, Jenson H, Stanton B), Elsevier, Philadelphia 2017;19:1988-91.
- Awazu M. Epidemiology of hypertension. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, editors. Pediatric Nephrology. Berlin Heidelberg: Springer Verlag 2009;1460-84.
- Daniels SR, Loggie JMH, Khoury P, Kimball TR. Left Ventricular Geometry and Severe Left Ventricular Hypertrophy in Children and Adolescents With Essential Hypertension. Circulation 1998;97:1907-11.
- Taranta-Janusz K, Roszkowska R, Wasilewska A. Renalase levels in children with solitary functioning kidney. Indian Pediatr 2015;52:1047-50.
- Lee HT, Kim JY, Kim M, Wang P, Tang L, Baroni S, ve ark. Renalase protects against ischemic AKI. J Am Soc Nephrol 2013;24:445-55.
- Wu Y, Xu J, Velazquez H, Wang P, Li G, Liu D, ve ark. Renalase deficiency aggravates ischemic myocardial damage. Kidney Int 2011;79:853-60.
- Foster BJ, MacKie AS, Mitsnefes M. A novel method of expressing left ventricular mass relative to body size in children. Circulation 2008;117:2769-75.
- Bilge I. Hipertansiyon. in Pediatri (eds:Neyzi O, Ertuğrul E). Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 2010;4:1453-62.
- Blood A, Devices P. Medical progress clinical and research aspects of ambulatory blood pressure monitoring in children. Pediatrics fazlalığı ve obezite. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003;29:17-20.
- Foppa M, Duncan BB, Rohde L. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? Cardiovasc Ultrasound 2005;3:1-17.
- Alving BM. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Natl Institutes Health 2004;114:555-76.
- Bucher BS, Ferrarini A, Weber N, Bullo M, Bianchetti MG, Simonetti GD. Primary hypertension in childhood. Curr Hypertens Rep 2013;15:444-52.
- Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo MV, Shamsa F. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002. Circulation 2007;116:1488-96.
- Akış N, Pala K, İrgil E, Aydın N, Aksu H, Bursa ili Orhangazi ilçesi 6 merkez ilköğretim okulunda 6- 14 yaş grubu öğrencilerde kilo fazlalığı ve obezite. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003;29:17-20.
- Sorof JM, Cardwell G, Franco K, Portman RJ. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass index in hypertensive children. Hypertension 2002;39:903-8.
- Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, ve ark. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the european society of hypertension. J Hypertension 2009;27:1719-42.
- He Q, Ding ZY, Fong DY T, Karlberg J. Blood pressure is associated with body mass index in both normal and obese children. Hypertension 2000;36:165-70.
- Killeen JD, Vanderburg D, Harlan WR. Application of weight-height ratios and body indices to juvenile populations - the National Health Examination Survey Data. J Chronic Dis 1978;31:529-37.
- Flynn JT, Alderman MH. Characteristics of children with primary hypertension seen at a referral center. Pediatr Nephrol 2005;20:961-6.
- Xu J, Desir GV. Renalase, a new renal hormone: Its role in health and disease. Curr Opin Nephrol Hypertension 2007;16:373-8.

EK -1: Genel sistolik / Genel diyastolik kan basıncı yüklerinin artışı ile SVKİ'nin karşılaştırılması.

	KB yükü Genel Sistolik				KB yükü Genel Diastolik			
	<%25 n (%)	%25-50 n (%)	>%50 n (%)	p	<%25 n (%)	%25-50 n (%)	>%50 n (%)	p
SVKİ (38.6-51g/m ²)	0 (0)	22 (81.5)	21 (63.6)	0.39	26 (70.3)	11 (78.6)	6 (66.7)	0.78
SVKİ (>51g/m ²)	0 (0)	5 (18.5)	12 (36.4)		11 (29.7)	3 (21.4)	3 (33.3)	

SVKİ: Sol Ventrikül Kitle İndeksi, **HTEKO(-):** Hipertansif olup EKO da SVH olmayan, **HTEKO(+):** Hipertansif olup EKO da SVH olan, **KB:** Kan basıncı.

EK-2: Gündüz / Gece sistolik/diyastolik kan basınçları yüklerinin artışı ile SVKİ'nin karşılaştırılması.

	Gnd SKB yükü	Gc SKB yükü	Gnd SKB yükü	Gc SKB yükü	Gnd SKB yükü	Gc SKB yükü	p	Gnd DKB yükü	Gc DKB yükü	Gnd DKB yükü	Gc DKB yükü	Gnd DKB yükü	Gc DKB yükü	p
	<%25 n (%)	<%25 n (%)	%25-50 n(%)	%25-50 n(%)	>%50 n (%)	>%50 n (%)		<%25 n (%)	<%25 n (%)	%25-50 n(%)	%25-50 n(%)	>%50 n (%)	>%50 n (%)	
SVKİ (38.6-51 g/m ²)	5 (62.5)	15 (88.2)	20 (90.9)	12 (66.7)	18 (60)	16 (64)	0.040* (Gndn SKB yükü/ SVKİ için)	27 (73)	25 (69.4)	10 (83.3)	9 (81.8)	6 (54.5)	9 (69.2)	0.290* (Gc DKB yükü/SVKİ için)
SVKİ (>51g/m ²)	3 (37.5)	2 (11.8)	2 (9.1)	6 (33.3)	12 (40)	9 (36)	0.190 (Gc KB yükü SVKİ için)	10 (27)	11 (30.6)	2 (16.7)	2 (18.2)	5 (45.5)	4 (30.8)	0.710 (Gc DKB yükü SVKİ için)

Gnd SKB yükü: Gündüz sistolik KB yükü, **Gc SKB yükü:** Gece Sistolik Kan basıncı yükü, **Gnd DKB yükü:** Gündüz Diyastolik kan basıncı yükü, **Gc DKB yükü:** Gece Diyastolik Kan basıncı yükü, **SVKİ:** Sol Ventrikül Kitle İndeksi.