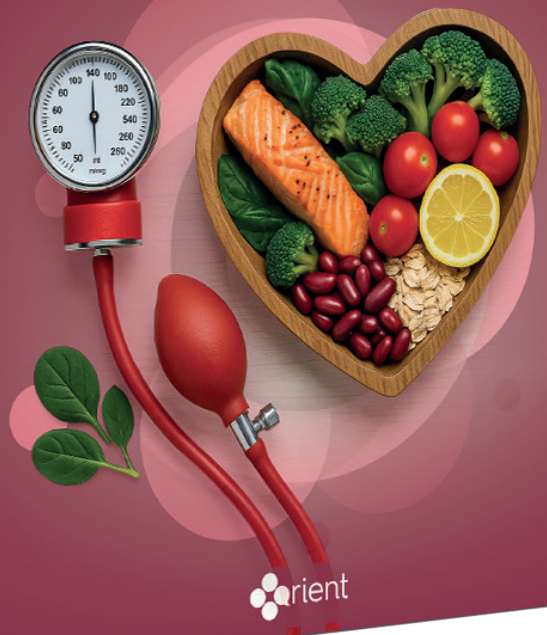
HİPERTANSİYONDA BESLENME VE SAĞLIK ÖNERİLERİ

Editörler
Yusuf Kenan HASPOLAT
Zuhal ARITÜRK
Ayhan KUYDU
Zeynep BAYSAL YILDIRIM



orient

HİPERTANSİYONDA BESLENME VE SAĞLIK ÖNERİLERİ
Yusuf Kenan HASPOLAT - Zuhal ARITÜRK - Ayhan KUYDU - Zeynep BAYSAL YILDIRIM
orient

HİPERTANSİYONDA BESLENME VE SAĞLIK ÖNERİLERİ

Editörler
Yusuf Kenan HASPOLAT
Zuhal ARITÜRK
Ayhan KUYDU
Zeynep BAYSAL YILDIRIM



orient

HİPERTANSİYONDA BESLENME VE SAĞLIK ÖNERİLERİ

Yusuf Kenan HASPOLAT
Zuhal ARITÜRK
Ayhan KUYDU
Zeynep BAYSAL YILDIRIM

© Orient Yayınları. Bu kitabın tüm hakları saklıdır. Yayın Hakları Editörler ve Orient Yayınları'na aittir. Kitabın hiçbir bölümü yayıncının izni olmadan fotokopi ve bilgisayar ortamında yeniden üretilemez, çoğaltılamaz ve yayınlanamaz.

HİPERTANSİYONDA BESLENME VE SAĞLIK ÖNERİLERİ

Editörler
Yusuf Kenan HASPOLAT
Zuhal ARITÜRK
Ayhan KUYDU
Zeynep BAYSAL YILDIRIM

Orient Yayınları: 288
2025

Genel Yayın Yönetmeni: Serhat Buhari BAYTEKİN
Genel Koordinatör: Üzeyir TEKİN
Yayın Yönetmeni: Ayşen ALPASAR
İç ve Kapak Tasarım: Toprak GÜNDOĞDU

Orient Yayınları
Sertifika No: 17590
Cevizlidere Mahallesi, 1245. Sokak, 8/A
Çankaya/ANKARA
www.orientyayinlari.com

KÜTÜPHANE KARTI

HASPOLAT, Yusuf Kenan; ARITÜRK, Zuhal; KUYDU, Ayhan; YILDIRIM BAYSAL, Zeynep
HİPERTANSİYONDA BESLENME VE SAĞLIK ÖNERİLERİ
16x24 cm
328 sayfa, kaynakça var.
e-ISBN: 978-625-5976-26-0
1. Sağlık, 2. Beslenme, 3. Hipertansiyon

Orient Yayınları Kadim Yayın Grubu'nun bir markası olup Enderun Ltd. Şti.'ye aittir.
Makalelerin bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlara aittir.

HİPERTANSİYONDA BESLENME VE SAĞLIK ÖNERİLERİ

Yusuf Kenan HASPOLAT
Zuhal ARITÜRK
Ayhan KUYDU
Zeynep BAYSAL YILDIRIM

Orient

KATKIDA BULUNANLAR

Doç. Dr. Zuhal ARITÜRK ATILGAN Kardiyoloji Uzmanı Aktif International Hospital, Üsküdar, İstanbul	**Prof. Dr. Hakan DÖNERAY** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Erzurum
Doç. Dr. Ayşe ÖZDEN Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Erzurum	**Doç. Dr. Ayhan KAYDU** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Diyarbakır
Dr. Zehra ÖNLÜ KOÇ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır	**Doç. Dr. Emre AYDIN** Dicle Üniversitesi Dahiliye Nefroloji Bilim Dalı
Prof. Dr. Teoman AKÇAY İSTÜN Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Ana Bilim Dalı	**Dr. Yusuf HEKİMOĞLU** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Diyarbakır
Dr. Fatma YILMAZ AYDIN Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Diyarbakır	**Prof. Dr. Gönül ÖLMEZ KAVAK** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Diyarbakır
Prof. Dr. Zeynep BAYSAL YILDIRIM Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Diyarbakır	**Doç. Dr. Filiz UÇAN TÜRKMEN** Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Kilis
Ufuk Bilal KILBAŞ Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Kilis	**Dr. Öğr. Üyesi Veysel BASKIN** Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji, Çorum
Dr. Öğ. Üyesi Emre UYAR Üsküdar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul	**Doç. Dr. Betül UYAR** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı Diyarbakır
Uzm. Dr. Yenal KARAKOÇ Acil Uzmanı Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı	**Doç. Dr. Eren ER** İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği

Uzm. Dr. Gülümay VURAL TOPAKTAŞ İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği	**Doç. Dr. Mehmet TÜRE** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı
Ahmed Fuad BALKAM Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Öğrencisi	**Prof. Dr. Veysi AKPOLAT** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Ana Bilim Dalı Diyarbakır
Uzm. Dr. Osman ÖZDABAKOĞLU Acıbadem Hastanesi Kardiyoloji Bursa	**Dr. Muhammed Erdem AKPOLAT** Sağlık Bakanlığı Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, İstanbul
Prof. Dr. Zerrin ORBAK Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Erzurum	**Doç. Dr. Şeyhmus YİĞİT** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi Anabilim Dalı Diyarbakır
Prof. Dr. Emin ÖZKUL Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi Anabilim Dalı Diyarbakır	**Dr. Ferhat Taner SÖNMEZ** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi Anabilim Dalı Diyarbakır
Dr. Öğr. Üyesi Bircan ÇEKEN TOPTANCI (Biyokimya, PhD) Dicle Üniversitesi Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Y. O. Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Tıbbi Laboratuvar Programı	**Dr. Öğr. Üyesi İsmet Rezani TOPTANCI** Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı Diyarbakır
Prof. Dr. Mehmet Zülküf AKDAĞ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Ana Bilim Dalı, Diyarbakır	**Doç. Dr. Muhammed Akif DENİZ** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı
Dr. Öğ. Üyesi. Muhammed TEKİNHATUN MD Dicle Üniversitesi Hastanesi, Radyoloji Departmanı, Diyarbakır	**Uzm. Dr. Selen EŞKİ** Doğubeyazit Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği Ağrı
Dr. Şeymagül KARACA GATA Kardiyoloji Kliniği Ankara	

İÇİNDEKİLER

HİPERTANSİYONUN BİYOKİMYASAL MEKANİZMALARI: OKSİDATİF STRES, ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE METABOLİK DÜZENLEME 1
BİRCAN ÇEKEN TOPTANCI

ARTERİYEL SERTLİK VE HİPERTANSİYON 21
SELEN EŞK
ŞEYMAGÜL KARACA

ÇOCUKLARDA ENDOKRİN HİPERTANSİYON 36
HAKAN DÖNERAY
AYŞE ÖZDEN

YAŞLILIK VE HİPERTANSİYON 59
ZEHRA ÖNLÜ KOÇ
EMRE AYDIN

OYUN BAĞIMLILIĞI VE HİPERTANSİYON: GÜNCEL BİR İNCELEME 68
TEOMAN AKÇAY

İKLİM, İKLİM DEĞİŞİKLİĞİ HİPERTANSİYON 76
YUSUF HEKİMOĞLU
FATMA YILMAZ AYDIN

BAĞIMLILIK YAPICI MADDELER VE HİPERTANSİYON GELİŞİMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ 84
EMRE UYAR

HİPERTANSİYON VE STRES 88
BETÜL UYAR

AFETLERDE HİPERTANSİYON 94
YENAL KARAKOÇ

DİYABET VE HİPERTANSİYON 109
GÜLÜMAY VURAL TOPAKTAŞ
EREN ER

ÇOCUKLARDA HİPERTANSİYON 123
AHMED FUAD BALKAM
MEHMET TÜRE

HAVA KİRLİLİĞİ VE HİPERTANSİYON 132
VEYSİ AKPOLAT
OSMAN ÖZDABAKOĞLU
MUHAMMED ERDEM AKPOLAT

OBEZİTE, METABOLİK SENDROM VE HİPERTANSİYON 145
ZERRİN ORBAK

HİPERTANSİYON VE OSTEOPOROZ 156
ŞEYHMUS YİĞİT

HİPERTANSİYON VE ARTRİT 163
ŞEYHMUS YİĞİT

HİPERTANSİYON KAYNAKLI ORAL PATOFİZYOLOJİ: FARMAKOLOJİDEN KLİNİK UYGULAMAYA.....169
İSMET REZANİ TOPTANCI

GÜRÜLTÜNÜN HİPERTANSİYON VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR ÜZERİNE ETKİSİ.....179
MEHMET ZÜLKÜF AKDAĞ

RENAL HİPERTANSİYONDA RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME 200
MUHAMMED AKİF DENİZ

HİPERTANSİYONUN KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ VE GÖRÜNTÜLEME İHTİYACI 211
MUHAMMED TEKİNHATUN

HİPERTANSİF ACİLLER VE ANESTEZİ 224
AHYAN KAYDU

HİPERTANSİYON HASTALARINDA ORTOPEDİK CERRAHİ 233
EMİN ÖZKUL
FERHAT TANER SÖNMEZ

UYKU VE KAN BASINCI: HİPERTANSİYON ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ 241
ZUHAL ARITÜRK ATILGAN

YÜKSEK KAN BASINCI VE HİPERTANSİYONUN YÖNETİMİ 248
ZUHAL ARITÜRK ATILGAN

HİPERTANSİYON VE ANTİOKSİDANLAR 262
ZEYNEP BAYSAL YILDIRIM

HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDE VİTAMİNLERİN YERİ 267
FİLİZ UÇAN TÜRKMEN
UFUK BİLAL KILBAŞ

HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR.....285
VEYSEL BASKIN

MELATONİN VE HİPERTANSİYON 297
GÖNÜL ÖLMEZ KAVAK

HİPERTANSİYON VE BİTKİSEL TEDAVİ 302
ZEYNEP BAYSAL YILDIRIM

HİPERTANSİYONU YÖNETMEDE EGZERSİZİN ROLÜ.....310
ZUHAL ARITÜRK ATILGAN

HİPERTANSİYONUN TEDAVİSİ VE ÖNLENMESİNDE DİYET: DASH DİYETİ (DIETARY APPROACHES TO STOP HYPERTENSION) 316
GÖNÜL ÖLMEZ KAVAK

ÇOCUKLARDA ENDOKRİN HİPERTANSİYON

HAKAN DÖNERAY*
AYŞE ÖZDEN**

Çocuklarda kan basıncı ölçümü değerlendirilirken, o toplumdaki sağlıklı çocuklardan cinsiyet, yaş ve boy uzunluğuna göre sistolik ve diyastolik kan basıncı için ayrı ayrı hazırlanan persentil cetvelleri kullanılır. Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin 95. persentilin üstünde olması veya takvim yaşı ≥13 yıl olan çocuklar için sistolik kan basıncının ≥130 mmHg ve diyastolik kan basıncının ≥80 mmHg olması hipertansiyon olarak adlandırılır (1). Çocukluk çağında hipertansiyon oranının son yıllarda arttığı bildirilmektedir ve dünya üzerindeki sıklığı yaklaşık olarak %4'tür (2). Nedeni bilinmeyen hipertansiyon primer hipertansiyon olarak adlandırılırken, bir nedene bağlı gelişen hipertansiyon ise sekonder hipertansiyon olarak adlandırılır. Çocuklarda primer ve sekonder hipertansiyon oranları %50'ye %50'dir (3). Sekonder hipertansiyon nedenleri arasında endokrin bozukluklarla ilişkili hipertansiyonun oranı %6'dır. Bu bozukluklar; 1-Adrenal korteks, 2-Adrenal medulla, 3-Tiroid bozuklukları, 4-Obezite ile ilişkili olabilir (4). Bu yazıda çocukluk çağında hipertansiyona yol açan endokrin bozuklukların klinik ve laboratuvar bulguları yanı sıra tedavi seçenekleri anlatılmaktadır.

* hdoneray@hotmail.com
** ayshedaphne@yahoo.com

I. ADRENAL KORTEKS KAYNAKLI HİPERTANSİYON

1. Primer Mineralokortikoid Fazlalıkları

a. Primer Aldosteronizm:

Primer aldosteronizm (PA) otonom aşırı aldosteron salgılanması ile karakterizedir ve çocukluk çağı hipertansiyon vakalarının yaklaşık %15'inden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (5). PA'lı olguların çoğu sporadiktir olup başlıca nedenler aldosteron salgılayan adenomlar, iki taraflı adrenal hiperplazi ve daha az sıklıkla tek taraflı adrenal hiperplazidir (6). PA'lı çocukların çoğu asemptomatiktir (7). PA'lı hastaların benzer kan basıncına sahip esansiyel hipertansiyonlu bireylere göre kardiyovasküler ve renal komplikasyonlara daha yatkın olduğu bildirilmiştir (7).

Hipokalemiye eşlik eden şiddetli ve dirençli kan basıncı yüksekliği olan veya adrenal bezde lezyon tespit edilen hastaların PA yönü ile değerlendirilmesi gereklidir (5). Plazma aldosteron konsantrasyonunun (PAK) (ng/dl) plazma renin aktivitesine (PRA) (ng/ml/saat) olan oranı PA tanısı için en güvenilir laboratuvar testidir. Bir meta-analizde PAK/PRA oranının PA tanısında tarama testi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (8). Başka herhangi bir yardımcı teste gerek olmaksızın iki farklı ölçümde PAK/PRA oranının >27 ng/dl/ng/ml/saat ve PAK'ın >20 ng/dl bulunması PA tanısını doğrularken, PAK/PRA oranının normal ve PAK <9 ng/dl bulunması PA tanısını dışlatır (9). Gri alanda kalan olgularda, yanlış pozitiflikleri dışlamak için dinamik testlerin yapılması gereklidir. Bu testlerdeki amaç oral/intravenöz salin yüklenmesi, kaptopril veya fludrokortizon verilmesiyle plazma aldosteron konsantrasyonunun baskılanıp baskılanamadığını anlamaktır (9). Bir meta-analizde, salin yükleme ve kaptopril testlerinin PA tanısında yüksek ve benzer doğrulukta olduğu, kaptopril testinin güvenli ve uygulanmasının kolay olması nedeniyle muhtemelen daha uygulanabilir bir alternatif olduğu öne sürülmüştür (10).

PA tanısı konduktan sonra adrenal görüntüleme yapılmalıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT), ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. BT'nin kontrendike olduğu durumlarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmalıdır (11). Yetişkinlerde adrenal görüntüleme ile lezyonun saptanamadığı olgularda selektif adrenal venöz örnekleme yapılmaktadır. Bununla birlikte, bu yönteminin çocuklarda yararlı olmadığı belirtilmektedir (11).

Adrenal bezlerde tek taraflı lezyon saptanan hastalarda laparoskopik adrenalektomi yapılmalıdır (12). Çünkü parsiyel adrenalektomide nüks riski yüksektir. Cerrahi öncesi kan basıncını kontrol etmek ve hipokalemiyi düzeltmek ve cerrahi sonrası hipoaldosteronizmi önlemek için antihipertansif tedavi gereklidir (13).

Adrenal bezlerde iki taraflı lezyon saptanan olgularda spironolakton veya daha az yan etkiye sahip yeni bir selektif mineralokortikoid reseptör antagonisti olan eplerenon kullanılabilir. Eğer mineralokortikoid reseptör antagonisti tolere edilemiyorsa, amilorid gibi bir epitelyal sodyum kanalı (ENaC) blokeri verilebilir. Bunların dışındaki ikinci veya üçüncü basamak tedavilerde kullanılabilecek anti hipertansif ilaçlar kalsiyum kanal blokerleri veya tiazid diüretikleridir (14).

b. Familyal Hiperaldosteronizm:

Familyal hiperaldosteronizm (FH) tüm PA'lı olgularının %1–5'inden sorumludur (5). Günümüze kadar familyal hiperaldosteronizm (FH)'ın otozomal dominant olarak kalıtılan dört tipi tanımlanmıştır. Erken başlangıçlı hipertansiyon ve eşlik eden hedef organ hasarı varlığında olguların FH yönü ile değerlendirilmesi gereklidir (5).

Familyal Hiperaldosteronizm Tip I veya Glikokortikoidlere Yanıtlı Aldosteronizm

CYP11B1 adlı gen tarafından kodlanan 11-beta hidroksilaz enzimi hem kortizol hem aldosteron üretiminde rol alırken, *CYP11B2* adlı gen tarafından kodlanan aldosteron sentaz sadece aldosteron üretiminde rol alır. Aldosteron salgısı normal şartlarda ACTH ile değil, renin-anjiotensin sistemi ile kontrol edilir. Bu iki gen arasında eşit olmayan bir cross-over sonucunda familyal hiperaldosteronizm tip I (FH-I) ya da glikokortikoidlere yanıtlı aldosteronizm (GYA) gelişir. Meydana gelen melez (şimerik) gen hem aldosteron sentaz hem de 11β-hidroksilaz aktivitesine sahip bir enzim üretir (15). Böylece aldosteron normalde bulunduğu zona glomeruloza yerine zona fasciculata'da, renin-anjiotensin sistemi yerine ACTH kontrolünde ve sirkadiyen bir ritimde üretilir (15,16).

20 yaş altı tüm PA'lı hastalarda ve aile öyküsünde 40 yaşından önce PA ya da hemorajik inme bulunan kişilerde FH-I taraması yapılmalıdır (17). FH-I tanısı doğrulanırsa, akrabalar da dâhil olmak üzere semptomu olmayan tüm aile üyelerine şimerik *CYP11B1/B2* gen analizi için genetik tarama önerilmelidir (17). FH-I'li olgularda inme riski yüksektir. Bu yüzden ergenlik döneminde ve her 5 yılda bir beyin manyetik rezonans anjiyografisi ile tarama yapılması önerilmektedir (18).

Birinci basamak tedavide genellikle yatmadan önce düşük dozda verilen uzun etkili bir glukokortikoid (örneğin deksametazon veya prednizon) kullanılır (5). İkinci basamak tedavide mineralokortikoid reseptör antagonisti olarak spironolakton veya eplerenon ya da amilorid verilebilir (5,17,18). Glikokortikoidler büyümeyi olumsuz etkiler ve spironolaktonun antiandrojenik etkisi vardır. Bu yüzden FH-I'li çocuklarda eplerenon kullanımı tercih edilmelidir (17,18). Bu tedavilere ek olarak her yaşta düşük sodyumlu diyet önerilmelidir (5).

Familyal Hiperaldosteronizm Tip II

Familyal hiperaldosteronizm tip II (FH-II), familyal hiperaldosteronizm tipleri içinde en sık görülendir. Glikokortikoid tedavisi ile kan basıncının kontrol edilememesi ve şimerik gen *CYP11B1/B2*'ye yönelik genetik analizin negatif bulunması ile FH-I'den ayırt edilebilir (19). FH-II tanısı için, en az iki aile üyesinde PA varlığı doğrulanmalıdır (19). Buna ek olarak, FH-I ve FH-III tanıları genetik testlerle dışlanmalıdır (17). Hastalığın CLC-2 adlı klor kanalını kodlayan *CLCN2* geninde aktive edici bir mutasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (20). Bu yüzden FH-I ve FH-III tanıları dışlanan erken başlangıçlı PA'lı olgularda *CLCN2* gen analizi yapılmalıdır (20).

Familyal hiperaldosteronizm tip II'li hastaların birinci basamak tedavisinde mineralokortikoid reseptör antagonisti kullanılır (21). Cerrahi müdahale yalnızca tek taraflı aldosteron üretimi varlığında gereklidir (22).

Familyal Hiperaldosteronizm Tip III

Familyal hiperaldosteronizm tip III (FH-III), erken başlangıçlı ve glikokortikoidlere yanıtsız şiddetli hipertansiyon, hipokalemi, iki taraflı adrenal hiperplazi ve çok yüksek düzeylerde hibrit steroidler (18-oksokortizol ve 18-hidroksikortizol) ile karakterize olan ve *KCNJ5* geninde aktive edici mutasyonlardan kaynaklanan genetik bir bozukluktur. Yirmi yaşından önce PA tespit edilen, dirençli hipertansiyon ve hipokalemi saptanan veya aile öyküsünde PA bulunan olgularda genetik tarama önerilmelidir (17).

Hastalığın tedavisinde öncelikle mineralokortikoid reseptör antagonisti kullanılır. Yanıt alınamayan olgularda iki taraflı adrenalektomi yapılabilir (23).

Familyal Hiperaldosteronizm Tip IV

On yaşından önce hipertansiyon tespit edilen çocuklarda PA saptanması halinde familyal hiperaldosteronizm tip IV (FH-IV) düşünülmelidir (17). Hastalığın kalsiyum voltaj kapılı kanal alt birimi alfa1 H'ı kodlayan *CACNA1H* genindeki mutasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (24).

Tedavide öncelikle mineralokortikoid reseptör antagonisti kullanılır. Yanıt alınamayan ve bilateral adrenal hiperplazi tespit edilen olgularda iki taraflı adrenalektomi gerekebilir (18).

c. Aşikâr Mineralokortikoid Fazlalığı Sendromu (11β-Hidroksisteroid Dehidrojenaz Tip 2 Eksikliği):

Aşikar mineralokortikoid fazlalığı sendromu, hipertansiyon varlığında artmış mineralokortikoid etkiyi gösteren hipernatremi, hipokalemi ve metabolik alkaloz gibi biyokimyasal kanıtlara rağmen, baskılanmış renin ve aldosteron düzeyleriyle karakterize genetik bir hastalıktır. Mikrozomal bir enzim olan 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 (11β-HSD2) enzimini kodlayan *HSD11B2* genindeki mutasyonlar bu hastalıktan sorumludur. Bu enzim, özellikle böbreklerde bulunur ve mineralokortikoid resptörleri (MR)'nin bulunduğu dokularda kortizolu onun inaktif formu olan kortizona dönüştürür. Böylece kortizolün MR'yi uyararak bir mineralokortikoid gibi davranması engellenir. Bu enzimdeki bozukluk MR'nin bol miktarda bulunduğu böbrek gibi organlarda kortizolün yüksek düzeylere ulaşmasına neden olur. Kortizol MR'yi uyarır ve bu hastalıkta görülen pseudohiperaldosteronizm tablosu oluşur. Literatürde bu sendromla ilişkili yaklaşık 40 farklı mutasyon tanımlanmıştır (25).

Klinikte büyüme geriliği, hipokalemi ile ilişkili nefrojenik diabetes insipitusa bağlı poliüri ve polidipsi, hiperkalsiüri ve nefrokalsinoz görülebilir.

Kortizolün idrar metabolitleri olan 5β- ve 5α-tetrahidrokortizol düzeylerinin kortizonun idrar metaboliti olan tetrahidrokortizon düzeyine olan oranın artmış bulunması tanı için önemlidir.

Hastalık bebeklik ve ergenlik döneminde sol ventrikül hipertrofisi, inme ve ölüme yol açabileceği için erken tanınması ve tedavisi gereklidir (5).

Hipertansiyon yönetiminde diyetle sodyum alımının kısıtlanması ve potasyum takviyesi önemlidir. Spironolakton hem aldosteronun hem de kortizolün MR'ye bağlanmasını önlediği için tedavide etkilidir. Nefrokalsinozu olan hastalarda, hiperkalsiüriyi azaltmak için klorotiyazid veya hidroklorotiyazid tedaviye eklenebilir (5). Alternatif olarak, deksametazon tek başına veya spironolakton ile birlikte verilebilir. Deksametazon, ACTH'yi baskılayarak endojen kortizol üretimini azaltır ve 11β-HSD2 enzimine bağlanmaz (5,21). Epitelyal sodyum kanalı (ENaC) blokerleri, ACE inhibitörleri veya kalsiyum kanal blokerleri tedavide faydalı olabilir (21). Nakledilen böbrekte 11β-HSD2 aktivitesinin normal olduğu için böbrek nakli sonrası hipertansiyonun gerilediği vakalar bildirilmiştir (26).

d. Liddle Sendromu:

Bu sendrom, böbrek tübülündeki ENaC'ların alfa, beta ve gama alt birimlerini kodlayan *SCNN1A*, *SCNN1B* ve *SCNN1G* genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanır. ENaC'deki bozukluk sodyum geri emiliminde artışa yol açar ve bu da potasyum kaybıyla sonuçlanır (27). Hastalık erken başlangıçlı hipertansiyon, hipokalemi, metabolik alkaloz ve baskılanmış renin ve aldosteron düzeyleriyle karakterizedir.

Epitelyal sodyum kanalı blokerleri bir potasyum tutucu diüretik olarak işlev gördükleri için düşük sodyumlu diyet ile birlikte hipertansiyon ve hipokalemiyi düzeltilebilir. Mineralokortikoid reseptör antagonisti gibi yaygın antihipertansif ilaçlar etkisizdir (27). Böbrek nakli, klinik fenotipi tamamen tersine çevirebilir (25).

e. Gordon Sendromu veya Psödohipoaldosteronizm Tip 2 veya Familyal Hiperkalemik Hipertansiyon:

Gordon sendromu distal nefronda Na/Cl kotransportörünün ekspresyonundan sorumlu WNK proteinlerini kodlayan WNK1 ve WNK4 genlerindeki mutasyondan kaynaklanan bir hastalıktır. Bu genlerdeki bozukluk Na/Cl kotransportörünün aşırı çalışması ile sonuçlanır. Bu durum, sodyum geri emiliminin artmasına ve böbrek dış medullasında yer alan potasyum kanalının (ROMK) ekspresyonunun azalmasına yol açarak hiperkalemiye neden olur. Hastalık hipertansiyon, hiperkalemi, hiperkloremi, metabolik asidoz, ve düşük plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeyleri ile karakterizedir (28).

Hipertansiyon genellikle şiddetlidir ve çoğunlukla ikinci ya da üçüncü dekatta gelişir (23).

Hipertansiyon ve hiperkalemi, düşük sodyumlu diyet ve düşük doz tiyazid diüretiklere yanıt verir (29). Çocuklarda genellikle tansiyon normaldir ve kronik hiper-

kalemiyi iyi tolere edilir. Bu nedenle yalnızca düşük sodyumlu diyet kan basıncını kontrol etmede yeterli olabilir (30).

Hiperkalsiüri varlığında, tiyazid grubu diüretikler tedaviye eklenebilir (29).

f. Geller Sendromu veya Mineralokortikoid Reseptör Aktive Edici Mutasyon Sendromu:

Hastalık mineralokortikoid reseptörünü (MR) kodlayan *NR3C2* genindeki mutasyondan kaynaklanır (31). Şiddetli hipertansiyon, hipokalemi, baskılanmış plazma renin aktivitesi ve düşük serum aldosteron düzeyleri ile karakterizedir. Steroidler normal MR'ye antagonist etki gösterirken, mutant MR'ye agonist etki gösterir. Bu nedenle hamile olmayan kadınlar ve erkeklerde kortizon ve 11-dehidrokortikosteron ve hamilelik sırasında ise progesteron mutant MR'yi aktive eder. Gebelikle ilişkili hipertansiyon bu sendromun karakteristik özelliğidir (32).

Spironolakton, beklenmedik şekilde mutant reseptörü aktive ettiği için kontrendikedir (33). Buna karşılık, amilorid ve non-steroidal seçici bir mineralokortikoid reseptör antagonisti olan finerenon, etkili olabilir (30).

g. Glikokortikoid Direnç Sendromu:

Glukokortikoid direnç sendromu, insan glukokortikoid reseptörünü (h-GR) kodlayan *NR3C1* genindeki mutasyonlardan kaynaklanır (5). Bu bozukluk, artmış ACTH salınımına yol açarak kortizol ve adrenal androjenlerin aşırı salgılanmasına neden olur. Hipertansiyon, kortizol tarafından uyarılan mineralokortikoid reseptör aktivasyonuna bağlı olarak gelişir. Düşük reninli hipertansiyon, beraberinde görülen hipokalemi ve metabolik alkaloz, 11β-HSD2 enzim aktivitesinin azalmasına bağlanmaktadır. Tanı için şu bulgular gereklidir: 1) 24 saatlik idrarda kortizol fazlalığı, 2) deksametazon baskılama testine yanıtsızlık, 3) kortizolün sirkadiyen ritminin korunmuş olması, 4) *NR3C1* geninde mutasyon saptanmasıdır (34).

Tedavide deksametazon gibi glukokortikoidlerin verilerek aşırı ACTH salgısının baskılanabilir. Hipertansiyon için mineralokortikoid reseptör antagonistleri kullanılır (35).

h. Konjenital Adrenal Hiperplazi:

Konjenital adrenal hiperplazi gelişime yol açan enzim eksiklikleri içinde 11β-hidroksilaz (11βOH) eksikliği ve 17α-hidroksilaz (17αOH) eksikliği hipertansiyon ve hipokalemi ile ilişkilidir (30,36).

11βOH eksiliği, *CYP11B1* genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Bu enzimin eksikliği, aldosteron ve kortizol üretiminin engellenmesine, ACTH salgısının artmasına ve steroid öncüllerinin (deoksikortikosteron (DOC) ve 11-deoksikortizol) ve adrenal androjenlerin aşırı üretimine neden olur (36). Hipertansiyon, vakaların %30-60'ında bebeklik, çocukluk veya ergenlik döneminde ortaya çıkabilir (30). Renin üretimi ve aldosteron konsantrasyonları azalmıştır. Ayrıca hastalıkla ilişkili

olan androjen fazlalığı, kızlarda virilizasyona veya her iki cinsiyette de erken ergenliğe yol açabilir (5).

17αOH eksikliği, *CYP17A* genindeki mutasyonlardan kaynaklanır (24,36). Bu eksiklik glukokortikoid ve cinsiyet steroidlerinin yetersizliğine, aynı zamanda kortikosteron ve DOC birikimine neden olur. Hastalarda hipokalemik hipertansiyon, 46,XY bireylerde cinsiyet gelişim bozukluğu (erkeklerde virilizasyon eksikliği), 46,XX bireylerde primer amenore ve her iki cinsiyette hipergonadotropik hipogonadizm görülür.

Tedavide hidrokortizon tedavisi ile ACTH'nin aşırı salgılanması, DOC ve androjen fazlalığı önlenir. Eğer hipertansiyon kontrol altına alınamazsa, mineralokortikoid reseptör antagonisti ek tedavi olarak düşünülebilir (37).

2. Cushing Sendromu

Cushing sendromu (CS), glukokortikoidlerin aşırı ve uzun süreli maruziyeti sonucunda ortaya çıkar. CS'nin en sık nedeni iatrojeniktir. Nadir durumlarda aşırı endojen kortizol salgılanması CS'ye yol açabilir (38). Böyle bir durum ACTH'ya bağlı ya da ACTH'dan bağımsız olabilir. Hipofiz bezindeki bir adenomdan kaynaklanan aşırı ACTH salgılanması sonucu gelişen tablo Cushing hastalığı olarak adlandırılır. Nadiren ektopik olarak ACTH salgılayan tümörlere bağlı olarak CS gelişebilir. ACTH'dan bağımsız CS, adrenal tümörler veya primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık, büyük makronodüler adrenal hiperplazi veya McCune-Albright sendromu gibi adrenal korteksten otonom kortizol salgılanması ile oluşur (39).

Pediatrik CS son derece nadirdir olup yılda bir milyon kişi başına 2 ila 5 yeni vaka görülmektedir (40). Kilo alımı, santral obesite, yüzde kızarıklık ile birlikte boy artışında duraklama oldukça tipktir (5). Hipertansiyon, endojen CS'nin en ayırt edici özelliklerinden biridir ve pediatrik CS'li vakaların yaklaşık %50'sinde görülür (39). Ayrıca, preoperatif hipertansiyon derecesi hiperkortizolizmin şiddeti ile korelasyon göstermektedir (5).

Cushing sendromunda hipertansiyon gelişimi birçok faktöre bağlıdır. Bunlar renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu, katekolaminlere karşı β-adrenerjik reseptör duyarlılığının artması, katekolaminler, vazopressin ve anjiyotensin II gibi vazokonstriktörlere karşı kardiyovasküler yanıtın artması, nitrik oksit sentaz, prostasiklin ve kinin-kallikrein gibi vazodilatör sistemlerin baskılanması, oksijen serbest radikallerine bağlı artmış oksidatif stres, kalp debisinin yanı sıra total periferal ve renovasküler direncin artması, insülin direnci ve uyku apnesidir (29,39).

Hiperkortizolizm, serum kortizole ait normal sirkadiyen ritmin kaybolması, art arda 3 gün toplanan 24 saatlik idrarda serbest kortizol konsantrasyonunun yüksekliği, gece tükürük kortizol düzeyinin yüksek olması ve/veya düşük doz deksametazon supresyon testi (çocuklarda 1 mg veya 15 μg/kg doz deksametazon) sonrası serum kortizol seviyesinin baskılanmaması ile belirlenir (38). Bu testlerin hiçbiri %100 tanısal doğruluğa sahip değildir ve her bir testin kendine özgü sınırlamaları vardır (5).

Hiperkortizolizmin belgelenmesi için altın standart olarak, intravenöz kateter kullanılarak gece yarısı serum kortizol düzeylerinin ölçülmesi önerilmiştir ve 4.4 µg/dl'nin üzerindeki değerlerin CS için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (41). Gece geç saatlerde tükürük kortizolü >0.13 µg/dl'nin, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyine göre daha üstün tanısal performans gösterdiği bildirilmiştir (42). Bununla birlikte, tükürük kortizol testinde önemli değişkenliklerin olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (5).

Tanı konulduktan sonra, ileri değerlendirme hiperkortizolizmin ACTH'ya bağlı mı yoksa ACTH'dan bağımsız mı olduğunu belirlemeye ve kortizol salgılayan lezyonu saptamaya yöneliktir. Ayırıcı tanıya yardımcı olabilecek diğer testler arasında plazma ACTH düzeyinin ölçülmesi, yüksek doz deksametazon supresyon testi (çocuklarda kiloya göre 120 µg/kg doz) ve kortikotropin salgılatıcı hormon stimülasyon testi yer alır (5).

Cushing sendromlu çocuklarda, sabah tek seferlik plazma ACTH düzeyinin ≥29 pg/ml olması, ACTH'ya bağlı hastalığı tanımlamada %70 duyarlılığa sahiptir. Yüksek doz deksametazon supresyon testi sonrası kortizol düzeyinde %20 baskılanma, Cushing hastalığı ile adrenal tümörlü hastaların ayırıcı tanısında sırasıyla %97.5 duyarlılık ve %100 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (5).

Cushing hastalığından şüpheleniliyorsa, kontrastlı ve kontrastsız yüksek çözünürlüklü hipofiz MR görüntülemesi gereklidir. Ancak, bu yöntemle ACTH üreten hipofiz tümörlerinin yalnızca yaklaşık %50'si tespit edilebilmektedir. Eğer ACTH kaynağı MR görüntüleme ile saptanamazsa, cerrahi tedaviyi yönlendirmek amacıyla bilateral inferior petrozal sinüs örneklemesi yapılabilir (37).

Adrenal görüntülemede ise MR'a kıyasla BT tercih edilir. Son olarak, boyun, göğüs, karın ve pelvisin BT veya MR taraması ile birlikte işaretli oktreotid sintigrafisi, florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (PET) ve/veya 68Ga 1,4,7,10-tetraazasiklododekan-1,4,7,10-tetraasetik asit(0)-Tyr(3)-oktreotat (DOTATATE) PET/BT, ektopik ACTH üretim kaynağının tespiti için kullanılabilir (375).

Tedavideki amaç glukokortikoid replasmanına ömür boyu ihtiyaç duyulmadan hiperkortizolizmin nedenini cerrahi olarak ortadan kaldırılmaktır (39). Hipertansiyon genellikle CS'ye ait nedenin düzeltilmesiyle iyileşse de, bazı vakalarda glukokortikoid fazlalığının düzeltilmesinden sonra bile antihipertansif tedavi gerekebilir (43).

Hipertansiyon genellikle ameliyattan bir yıl sonra iyileşir ve preoperatif hipertansiyon süresi ile korelasyon gösterir (32). Pediatrik CS'li hastalardan oluşan bir kohortta, ameliyat sonrası ilk takip yılında hipertansiyon oranlarında iyileşme görülmesine rağmen, hastaların %4-21'i hipertansif kalmaya devam etmiştir (44,45).

Hipertansiyon tedavisi için hem ameliyat öncesinde hem de ameliyat sonrasında antihipertansif ilaçlara ihtiyaç duyulabilir. Yaygın kullanılan diüretikler (tiyazid diüretikleri), adrenerjik blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri genellikle tek başına hipertansiyonu kontrol altına almada yeterli değildir. Furosemid kullanımı kalsiyum atılımını artırarak CS'li hastalarda kalsiyum dengesini bozabildiği için önerilmemektedir (39,43).

Hipertansiyon patogenezinde renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin rolü olduğundan, çocuklarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri olan kaptopril, enalapril ve lisinopril kullanılır. Bu ilaçlar hipertansiyonu iyileştirir ve vakaların yaklaşık %50'sinde kan basıncının normalleşmesini sağlar (39,43).

Mineralokortikoid fazlalığı durumunda ise spironolakton ve metabolitleri kanrenon ile potasyum kanreonat genellikle etkilidir. Eplerenon, daha yüksek ve tekrarlayan dozlarda faydalı olabilir (39,43).

Eğer hiperkortizolizm kaynağı ortadan kaldırılamazsa, ketokonazol, aminoglutetimid, metirapone veya mitotan gibi steroidogenez inhibitörleriyle baskılanması başka bir tedavi yaklaşımı olabilir ve bu durum hipertansiyonun düzelmesine yardımcı olabilir (39,43).

Yarışmalı glukokortikoid reseptör antagonistlerinden biri olan mifepriston pediatrik CS'li hastalarda kullanılmış ve hipertansiyon başarıyla kontrol edilebilmişltir (46).

Son olarak, siklohеptadin ve ritanserin gibi serotonin inhibitörleri, valproik asit, dopamin agonistleri ve somatostatin analogları gibi nöromodülatör ajanların ACTH düzeyini düşürerek hipertansiyonun kontrol altına alınmasında etkili olabildikleri gösterilmiştir (39,43).

II. ADRENAL MEDULLA KAYNAKLI HİPERTANSİYON

Feokromositoma ve paraganglioma pediatrik hipertansiyonun %0,5-2'sinden sorumlu olan ve katekolamin salgılayan nadir tümörlerdir (5). Feokromositoma ve paraganglioma için yaygın kullanılan "10 kuralı"na göre bu tümörlerin %10'unun herediter, %10'unun malign, %10'unun adrenal dışı ve %10'unun bilateral olduğunu söylenebilir. Ancak bu bilgi Sarathi tarafından önerilen "10-90% kuralı" ile değiştirilmiştir (47). Buna göre, feokromositoma ve paragangliomaların %10'u malign, %20'si eşzamanlı bilateral, %30'u adrenal dışı, %40'ı aileseldir. Çocuklukta tanı konulan vakaların %50'sinde 30 yıl içinde nüks görülür. Hastaların %60'ı erkektir ve %70'i sürekli bir hipertansiyona sahiptir.

Feokromositoma ve paraganglioma hem sporadik olarak hem de multiple endokrin neoplazi tip 2, Von Hippel-Lindau hastalığı tip 2 ve nörofibromatozis tip 1 gibi herediter sendromların bir parçası olabilir. Bu sendromlar sırasıyla *RET*, *VHL* ve *NF1* genlerindeki mutasyonlarla ilişkilidir (48).

Feokromositoma tanısını kesinleştiren tek ve özgül bir klinik bulgu yoktur (49). Klinik tablo değişken olmakla birlikte, genellikle katekolamin fazlalığına bağlı bulgular görülür. Bunlar hipertansiyon, baş ağrısı, çarpıntı ve terlemedir (49). Hipertansiyon, genellikle aralıklı değil sürekli olup, pediatrik hastalarda erişkinlere göre daha sık görülür (%60-90'a karşı %50) (50). Nadiren, tümör çevre dokulara baskı yaparak kitleye bağlı belirtiler verebilir. Bazı durumlarda ise belirti olmayabilir ve radyolojik inceleme sırasında ya da ilişkili herediter sendromlardan birinin aile taramasıyla tesadüfen keşfedilebilir.

İlk laboratuvar değerlendirmede, plazma serbest ve fraksiyone ya da 24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrinlerin düzeyleri ölçülmelidir. Bu testlerin, daha önce

kullanılan plazma katekolaminleri veya idrar vanililmandelik asit ölçümlerine göre üstün olduğu kanıtlanmıştır. Çok yakın zamanda yapılan çalışmalarda, spot idrar örneklerinde fraksiyone metanefrinlere kreatinin oranlarının 24 saatlik idrar metanefrinleri ile benzer tanısal güce sahip olduğu gösterilmiştir (51). Yakın tarihli bir meta-analizde feokromositoma ve paraganglioma tanısında plazma serbest metanefrinlerin en güvenilir test olduğu belirtilmiştir (52). Çocuklarda, plazma serbest ve fraksiyone metanefrin düzeylerinin, pediatrik referans aralıkları kullanıldığında %100 duyarlılık ve %95,2 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir. Pediatrik referans seviyelerinin belirlenmesine yönelik çabalara rağmen, yüksek oranda yanlış pozitif sonuçlar hâlâ bir sorun olmaya devam etmektedir. Yanlış negatif sonuçları önlemek amacıyla plazma dopamin veya onun metaboliti olan metoksitiramin düzeyinin ölçümü faydalı olabilir (53). Ayrıca, kromogranin A, kromafin hücrelerde depolanır ve katekolaminlerle birlikte salınır. Hafif yüksek plazma serbest metanefrin konsantrasyonlarında plazma kromogranin A düzeyi tamamlayıcı tanı aracı olarak ve hastalık takibi için kullanılabilir.

Katekolamin fazlalığı doğrulandıktan sonra tümör lokalizasyonu için BT ya da MRG kullanılır. Çocuklarda radyasyon maruziyetini en aza indirmek için MRG tercih edilir. BT ve MRG'nin duyarlılık ve özgüllükleri benzer olmakla birlikte, MRG ekstra-adrenal tümörlerin tespiti ve bölgesel yayılımın değerlendirilmesinde BT'den üstündür (54). Düşük duyarlılık ve özgüllük nedeniyle renal ultrason tercih edilmemektedir (54). Fonksiyonel görüntüleme rutin olarak yapılmaz. Bununla birlikte, yüksek şüphe indeksi olan ancak test sonuçları belirsiz olan vakalarda, çok odaklı tümör varlığında veya metastaza sahip olgularda kullanılabilir. Fonksiyonel görüntüleme seçenekleri arasında katekolamin depolayan dokuları tespit eden ^{123}I-meta-iyodobenzilguanidin veya ^{131}I-meta-iyodobenzilguanidin sintigrafisi ve ^{18}F-fluorodopamin, ^{18}F-FDG ve ^{18}F-fluorodihidroksifenilalanin'in kullanıldığı PET yer alır. ^{123}I-meta-iyodobenzilguanidin sintigrafisinin feokromositoma tespitinde duyarlılık ve özgüllüğü %90'ın üzerindedir ve genellikle ^{131}I-meta-iyodobenzilguanidin sintigrafisine tercih edilir (55). Son zamanlarda, feokromositoma ve paraganliomalarda somatostatin reseptörlerinin aşırı ekspresyonundan yararlanılarak, bu reseptörlere yüksek afiniteye sahip ^{68}Ga-DOTATATE ile PET görüntüleme geliştirilmiştir (54).

Feokromositoma veya paraganlioma tanısı alan tüm çocuklar, ergenler ve genç yetişkinlerde yaygın yatkınlık genleri için genetik test önerilmektedir (48). Etkilenen bireylerin birinci derece akrabalarının da genetik test yaptırması önemlidir.

Cerrahi rezeksiyon, hem feokromositoma hem de paraganliomalar için tercih edilen tedavidir (54). Tüm adrenal feokromositomalı çocuklarda laparoskopi birincil yaklaşımdır ve ekstra-adrenal paragangliomalı hastalar için de düşünülmelidir. Mümkün olduğu kadar kısmi adrenalektomi birincil cerrahi yaklaşımdır. Preoperatif yönetim, katekolamin salınımından kaynaklanan morbiditeyi önlemek açısından kritik öneme sahiptir. Kan basıncının kontrol altına alınması için alfa-1 reseptör antagonistleri (fenoksibenzamin, doksazosin, prazosin veya terazosin) veya alternatif olarak tirozin hidroksilaz inhibitörü (metirosin) kullanılabilir. Hipertansif krizi ön-

lemek için bir kalsiyum kanal blokeri ve refleks taşikardi ve aritmileri önlemek için bir beta bloker ile birlikte yüksek tuzlu diyet ve normal serum fizyolojik verilerek hidrasyon uygulanabilir. Çocuklarda cerrahi hazırlık süresi yetişkinlere göre daha uzun (2-4 hafta) olabilir (5).

Cerrahi rezeksiyonun dışında pediatrik hastalarda diğer tedavi seçeneklerine dair veri oldukça sınırlıdır. ^{131}I-meta-iyodobenzilguanidin uygulaması, malign hastalığı olan hastalar için bir tedavi seçeneği olabilir. Malign feokromositoma ve paragangliomalarda ^{131}I-meta-iyodobenzilguanidin tedavisini inceleyen ve 17 çalışmadan oluşan bir meta-analizde, hastaların %50'den fazlasında tümör hacmi bakımından hastalığın stabil kaldığı ve hastaların %40'dan fazlasında kısmi hormonal yanıtın elde edilebildiği bulunmuştur (56). Siklofosfamid, vinkristin ve dakarbazin kombinasyonu ile yapılan kemoterapi de malign feokromasitoma ve paragangliomalarda kullanılmış olup, yaklaşık %40 hastada katekolamin fazlalığına bağlı semptomlarda iyileşme sağlanmıştır (57).

III. TİROİD BOZUKLUKLARI İLE İLİŞKİLİ HİPERTANSİYON

1. Hipotiroidizm

Primer hipotiroidizmli hastaların yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş sağlıklı gönüllülerden daha yüksek ortalama 24 saatlik sistolik kan basıncı (SKB)'na, 24 saatlik nabız basıncına ve 24 saatlik SKB değişkenliğine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden primer hipotiroidizm kardiyovasküler sistem ile ilişkili hedef organ hasarına yol açabilir (58). Primer hipertiroidizmin nasıl hipertansiyona yol açtığı hususunda ileri sürülen mekanizmalar arasında 1) periferik damar direncinde artış, 2) arteriyel kan damarlarında sertlik ve karotis intima-media kalınlığında artış, 3) artan noradrenalin, adrenalin, aldosteron, kortizol ve vazopressin düzeyleri, 4) düşük plazma renin aktivitesi, 5) düşük atriyal natriüretik peptid düzeyi, 6) endotel disfonksiyonu, 7) düşük kalp debisine bağlı azalmış nitrik oksit üretimi sayılabilir (58). TSH düzeylerinin yüksek ve tiroid hormonlarının normal olması ile karakterize subklinik hipotiroidizmli olgularda da daha az klinik etkilenme ile benzer bir tablonun oluştuğu bildirilmiştir (59). Subklinik hipotiroidizmli erişkin çalışmalardan üretilen bir meta-analizde TSH düzeylerine göre koroner kalp hastalığı riski 4.5-6.9 mIU/l için 1.00 (95% CI, 0.86-1.18), 7.0-9.9 mIU/l için 1.17 (95% CI, 0.96-1.43) ve 10-19.9 mIU/l için 1.89 (95% CI, 1.28-2.80) bulunmuştur. Mortalite riski ise sırasıyla 1.09 (95% CI, 0.91-1.30), 1.42 (95% CI, 1.03-1.95) ve 1.58 (95% CI, 1.10-2.27) olarak bildirilmiştir (60).

Çocukluk yaş grubunda tiroid fonksiyonunun kan basıncına etkisine dair veriler nadirdir ve genellikle subklinik hipotiroidili çocuklarda yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Ittermann ve arkadaşları, 3-17 yaş arası her iki cinsiyetten çocuk ve ergenlerde serum TSH konsantrasyonları ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında doğrusal bir ilişki bulmuş ve subklinik hipotiroidinin hipertansiyon için bir risk faktörü olduğunu öne sürmüştür (61). Bariz tiroid hastalığı bulunmayan Çinli okul çağı çocuklarında yapılan kesitsel bir çalışmada, ötiroid çocuklara göre

subklinik hipotiroidili çocuklarda sistolik ve diyastolik kan basıncı z-skorlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (62).

Barjaktarovic ve arkadaşları, 6 yaşındaki çocuklarda daha yüksek serbest tiroksin (sT4) seviyelerinin daha düşük sol ventrikül kütlesi ve daha fazla arteriyel sertlikle ilişkili olduğunu bulmuş ve bu durumun muhtemelen daha yüksek kan basıncına yol açabileceğini bildirmiştir. Buna ek olarak, TSH düzeylerinin sol ventrikül kütlesiyle ters, sistolik ve diyastolik kan basınçları ile pozitif ilişkili olduğu tespit edilmiştir (63).

Le ve arkadaşları, 12-18 yaş arası 1167 çocukta normal TSH ve antitiroid peroksidaz antikor düzeylerine sahip bireyleri incelemiş ve TSH düzeyleri ile sistolik kan basıncı arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulmuştur (64). Zhang ve ark.'nın TSH'nın normal aralıkta olduğu bireylerde yaptıkları bir çalışmada, TSH düzeyi ile diyastolik kan basıncı arasında pozitif bir korelasyon saptanırken, TSH düzeyi ile sistolik kan basıncı arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. TSH düzeyindeki her 1 mIU/l'lik artışın diyastolik kan basıncında 1.9 mmHg'lik bir artışa neden olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, farklı TSH düzeylerine sahip gruplar arasında sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı veya hipertansiyon riski açısından fark bulunmamıştır (65).

Ötiroid preadölesanlarda yapılan bir çalışmada, hipertansiyon ile serum TSH ve sT4 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (66). Serum TSH düzeyi 4.5–10 mU/l arasında değişen ve tedavi almayan subklinik hipotiroidili çocuklarda yapılan kesitsel ve kontrollü bir çalışmada, sağlıklı ötiroid çocuklara göre subklinik hipotiroidili çocuklarda iki yıl boyunca sistlik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (67).

Yeterli tiroid hormon replasman tedavisi, kan basıncını önemli ölçüde azaltabilir ve bunun sonucunda hipotiroidi hastalar antihipertansif tedaviye ihtiyaç duymayabilir (59). Bununla birlikte, 39 subklinik hipotiroidili ve 39 sağlıklı çocuğun değerlendirildiği iki yıl süren, açık etiketli ve prospektif bir çalışmada Na-L-tiroksin tedavisinin kan basıncına olan etkisi incelenmiştir. Çalışmanın başlangıcında sistolik ve diyastolik kan basınçlarında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Subklinik hipotiroidili çocuklara iki yıl boyunca Na-L-tiroksin tedavisi verilmiştir. İki yılın sonunda iki grup arasında sistolik ve diyastolik kan basınçlarında anlamlı bir farklılığın olmadığı tespit edilmiştir (68). Bu bulgular çocuklarda hipotiroidizm ile kan basıncı arasındaki ilişkiyi netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

2. Tirotoksikozis

Tirotoksikozda sistolik hipertansiyon sıklığının %20–30 olduğu tahmin edilmektedir (5). Dolaşımda aşırı miktarda bulunan tiroid hormonları renin salınımı arttırır. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu da kan hacminde artışa ve kan basıncında yüksekliğe neden olur. Buna ek olarak, tiroid hormonlarının eritropoietin salgısını arttırması eritrosit sayısında artışa (polistemi) yol açar (69). Bunların dışın-

da, periferik vasküler dirençte meydana gelen azalma kardiyak dolumda (preload) ve kontraktilitede artışa neden olur (69). Bu son durum, diyastolik kan basıncının düşmesine ve geniş nabız basıncına yol açar. Ayrıca, tirotoksikoziste atriyal natriüretik peptid, beyin natriüretik peptid, endotelin-1 ve adrenomedullin düzeyleri de artar. Bu mediyatörlerde kan basıncının yükselmesine katkıda bulunur (69).

Hipertiroidizmli çocuklar ile ilgili veriler sınırlıdır. Buna karşılık, düşük ya da tespit edilemeyen TSH düzeyi ve normal tiroid hormon düzeyleri ile karakterize subklinik hipertiroidimli 25000'den fazla erişkin katılımcıyı içeren bir meta-analizde, kroner kalp hastalığı (KKH) riskinin arttığı bulunmuştur. Serum TSH düzeyi <0.10 mIU/l olan bireylerde KKH kaynaklı ölüm ve atriyal fibrilasyon riskinin en yüksek olduğu bulunmuştur (70).

Hipertiroidizmin başarılı tedavisinin, sistolik kan basıncını normale döndürdüğü ve kardiyovasküler olayların önlenmesine katkı sağladığı gösterilmiştir (71). Ötiroidi durumuna ulaşmanın yanı sıra, taşikardiyi kontrol altına almak ve periferde T4'ün T3'e dönüşümünü engellemek amacıyla non-selektif β-blokörler verilebilir.

IV. ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİ İLE İLİŞKİLİ HİPERTANSİYON

Obezite, bulaşıcı olmayan hastalıklar arasında başlıca morbidite nedenlerinden biridir. 200 ülkeyi kapsayan ve 128.9 milyon çocuğun dâhil edildiği küresel epidemiyolojik veriler, 1975–2016 yılları arasında obezite prevalansının kızlarda %0.7'den %5.6'ya, erkeklerde ise %0.9'dan %7.8'e yükseldiğini göstermektedir. Bu artış, dünya genelinde toplam 124 milyon çocuğun obeziteden etkilendiğini ortaya koymaktadır (72). Çocukluk çağı obezitesindeki artışla birlikte, kardiyovasküler bozukluklar da çocuklarda daha sık görülmeye başlamıştır. Çocuk ve ergenler arasında hipertansiyon prevalansı son 40 yılda üç katına çıkmış ve hipertansiyon sıklığı tüm çocuklarda %3.5'e, obez çocuklarda %25'e ulaşmıştır (1).

Aşırı visseral yağlanma ve artmış retroperitoneal ve renal sinüs yağ birikimi, böbreğin yağ ile çevrelenmesine yol açabilir.. Bu yağ birikimleri böbreğe fiziksel bir baskı uygular, böbrek tübüler fonksiyonunu değiştirir ve bu da bozulmuş natriürezis, artmış fraksiyonel NaCl geri emilimi, sodyum tutulumu ve nihayetinde kan hacminde genişlemeye yol açar. Bunlara ek olarak, obeziteye bağlı gelişen renal vazodilatasyon da glomerüler hiperfiltrasyona neden olur (73). "Yağlı böbrek"e sahip bireylerde, visseral yağlanma ve vücut kitle indeksi (VKİ) gibi faktörler göz önünde bulundurulduktan sonra bile hipertansiyon riskinin 2 kattan fazla arttığı gösterilmiştir (74).

Obez bireylerde hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının daha aktif olduğu bilinmektedir. Hipertansiyonlu obez çocukların yaşa göre normal kortizol aralığının en yüksek üçte birlik dilimindeki sabah kortizol düzeylerine sahip oldukları bulunmuştur (75).

Obezilerde anjiyotensin dönüştürücü enzim ekspresyonu artarken, periferik kan lökositlerinde anjiyotensinogen ve anjiyotensin tip 1 reseptör mRNA ekspresyonu-

nun azalması renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin uygunsuz bir şekilde aktive olduğunu düşündürmektedir (76). Obez çocuklarda, plazma aldosteron düzeyi, aldosteron-renin oranı ve plazma renin aktivitesi etnik farklılıklar göstermektedir. Obez siyahi çocuklarda plazma renin aktivitesi azalırken, beyaz çocuklarda plazma aldosteron konsantrasyonu artmaktadır (77). Renin-anjiotensin-aldosteron sistemine ait genlerdeki çeşitli polimorfizmlerin bu farklılığa neden olabileceği ileri sürülmüştür (77).

Asya kökenli yetişkinlerde, renin-anjiotensin-aldosteron sistemine ait *NR3C2* genindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin sistolik kan basıncı değerlerindeki uzun vadeli değişiklikleri etkilediği gösterilmiştir. Bununla birlikte, vücut yağ oranının bu ilişki üzerindeki etkisi henüz araştırılmamıştır (78). Bunlara ek olarak, *ACE* (asetil kolin esteraz) genindeki insersiyon/delesyon polimorfizmlerinin, obez çocuk ve yetişkinlerdeki yüksek kan basıncının gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (79).

Adiponektin, visfatin, nesfatin, leptin ve retinol bağlayıcı protein 4 (RBP4) gibi adipokinler, obeziteye bağlı hipertansiyonda güçlü şekilde rol oynamaktadır. Leptin, çocuklardaki yağ kitlesi ile hipertansiyon arasındaki bağlantıyı sağlayan bir aracı gibi işlev görmektedir (80). Adiponektinin anti-inflamatuar etkileri, çocukluk çağı obezitesinde hipertansiyonla ters orantılıdır. Obez çocuk ve ergenlerde visfatin, RBP4 ve nesfatin konsantrasyonları ile yüksek kan basıncı arasında saptanan pozitif korelasyonlar bu moleküllerin pediatrik hipertansiyonda rol oynadığını düşündürmektedir (5).

Obezitede hem antioksidan kapasitede hem de serbest radikal üretiminde değişiklikler tanımlanmıştır. Ambulatuvar kan basıncı izleme çalışmalarında, yüksek ortalama sistolik kan basıncı olan obez çocuklarda daha yüksek 8-izoprostane düzeyleri tespit edilmiştir. Ayrıca, obez hipertansif ergenlerde, obez-normotansif katılımcılara kıyasla süperoksit anyonu ve sülfhidril grupları artmış olduğu bulunmuştur (81). Obez çocuklarda serum total antioksidan kapasitenin sistlik kan basıncı ile negatif korele olduğu saptanmıştır (81).

Obezite kaynaklı arteriyel sertlik, obeziteyle ilişkili hipertansiyona katkıda bulunan yeni, bağımsız ve güçlü bir faktördür. Hem-oksijenaz-1 aktivasyonunun azalması ve insülin sinyalizasyonundaki bozukluk nedeniyle endotelyal düz kas hücrelerinde nitrik oksit biyoyararlanımının azalması, damarlarda akım aracılı vazodilatasyonunun bozulması, ekstraselüler matriksteki değişiklikler ve perivasküler yağ dokusunun parakrin aktivitesindeki değişimler kollajen yapısının ve vasküler elastinin yıkımına yol açarak obezite kaynaklı arteriyel sertliğin patogenezinde rol oynamaktadır (5).

Obeziteye bağlı hipertansiyon birinci basamak tedavisinde sağlıklı vücut ağırlığına ulaşma ve sağlıklı yaşam tarzının benimsenmesi yer alır. Bu hedeflere ulaşmak için birçok strateji benimsenmiş ve gözden geçirilmiştir. Yönetimin temel taşı her zamankinden daha fazla olan yaşam tarzı değişikliğidir. Obeziteye bağlı hipertansiyonun ikinci basamak tedavisinde ilaç tedavisi ve cerrahi gibi alternatif yaklaşımlar bulunur.

Amerikan Pediatri Akademisi (APA) 6 yaşından sonra fazla kilolu çocuklarda kilo korunmasını, obez çocuklarda ise kilo vermeyi önermektedir (82). Çocukluk çağı obezitesinin yönetimi için Endocrine Society'nin güncel klinik uygulama rehberleri de, AAP ve ABD Tarım Bakanlığı tarafından belirlenen beslenme kurallarına uygun diyet alışkanlıklarının benimsenmesini tavsiye etmektedir. 2011 yılında APA, pediatrik hipertansiyon tedavisi için beslenme önerilerini bir Uzman Panel Raporu ile güncellemiştir (83). "DASH beslenme planı" (Dietary Approach to Stop Hypertension), hipertansiyonlu tüm çocuklar için, hastalığın şiddetinden bağımsız olarak önerilen bir diyettir. Bu diyet taze meyve, sebze, az yağlı veya yağsız süt ürünleri, tam tahıllar, balık, tavuk, baklagiller, tohumlar ve kuruyemişler açısından zengindir (83). Ayrıca diyetle yüksek lif alımı teşvik edilmektedir. Günlük önerilen lif miktarı küçük çocuklarda en az (yaş + 5) g/1000 kcal'dir. Bu miktar ergenlerde ise 14 g/1000 kcal'ye kadar çıkmaktadır (83). DASH beslenme planı, diastolik kan basıncı düzeylerinde düşüşe yol açabilir. Bununla birlikte, hastaların diyete uyum oranları düşük kalmaktadır.

Uygun sodyum alımı, özellikle obez bireyler için faydalı olabilecek sağlıklı bir diyet planının önemli bir bileşenidir. Mevcut beslenme rehberlerinde 1-3 yaş sağlıklı çocuklar için günlük maksimum sodyum alımını 1.500 mg olarak belirlerken, ergenlerin günlük 2.300 mg'dan az sodyum tüketmeleri önerilmektedir (84). Hipertansif bireyler ise günlük sodyum alımını 1.500 mg'ın altında tutabilir (84). Ancak, sodyum alımı ile kan basıncı arasındaki ilişkiyi kanıtlamaya yönelik klinik veriler kesin değildir. Ergen kızların on yıl takip edildiği bir çalışmada, kan basıncı ile ilişkili diğer faktörlerin etkisi düzeltilerek istatistiksel analiz yapılmış ve diyetle alınan sodyumun sistolik ve diyastolik kan basıncını etkilemediği gösterilmiştir (85).

Fiziksel aktivite, sağlıklı bir yaşam tarzının hayati bir unsurudur. Yoğun fiziksel aktivitenin haftada en az 5 gün, ideal olarak günde 60 dakika veya en az günde 20 dakika olarak yapılması obezitenin önlenmesi için önerilmektedir (86). Akademik olmayan hareketsiz etkinlikler ise günde 1–2 saatten az olmalıdır (86). Mevcut pediatrik hipertansiyon kılavuzları, yalnızca etkilenen bireyi hedef almak yerine, tüm aileyi bir birim olarak ele alarak düzenli fiziksel aktivite planı stratejisini uygulamaktadır (1). Gerçekçi egzersiz hedefleri de özel öneme sahiptir, çünkü obez ve hipertansif çocuklar genellikle egzersiz yapma yeteneklerini sınırlayan iskelet sistemi ilişkili ek bozukluklara sahiptir. Bu nedenle, uygulanabilir bir fiziksel aktivite programı sağlamak için fizyoterapi danışmanlığı alınmalıdır.

Teknoloji hareketsiz bir yaşam tarzına katkıda bulunurken, aynı zamanda bu duruma karşı fırsatlar da sunmaktadır. Akıllı telefonlar, tabletler veya saatlerde bulunan çok çeşitli uygulamalar, kilo yönetim programlarına yardımcı müdahale araçları olarak artık mevcuttur. Çocukların internet üzerinden sunulan bilgilere aşina olmaları, bu uygulamaları beslenme hedefleri belirlemek için popüler seçenekler haline getirmektedir. Ancak, mobil sağlık tedavi stratejileri — ister birincil ister tamamlayıcı tedavi olarak kullanılsın — şu ana kadar antropometri veya yaşam tarzı üzerinde olumlu bir etki yaratmada başarısız olmuştur (87).

Sağlıklı bir yaşam tarzının çok sayıda faydasına rağmen, bazı bireylerin normal kan basıncına ulaşabilmesi için ilaç tedavisine ihtiyaçları vardır. Mevcut kılavuzlara göre, 1) yaşam tarzı değişikliklerine rağmen hipertansiyonun devam etmesi, 2) hipertansiyonun semptomatik olması, 3) değiştirilebilir bir faktör olmaksızın hipertansiyonun evre 2 düzeyinde olması veya 4) hipertansiyonun herhangi bir evresi ile birlikte kronik böbrek hastalığı ya da diyabetin bulunması bugün için çocuk ve ergenlerde antihipertansif ilaç tedavisinin başlatılması için belirlenmiş endikasyonlardır (1).

ACE inhibitörleri ve (anjiyotensin II reseptör blokerleri gibi renin-anjiotensin-aldosteron sistemini bloke eden ajanlar obeziteye bağlı hipertansiyon tedavisinde en uygun ilaçlardır (1). Kan basıncını kontrol etmenin yanı sıra, bu ilaçlar eşlik eden dislipidemi ve glisemik kontrol üzerinde de olumlu metabolik etkiler gösterir ve obeziteye bağlı renal hiperfiltrasyona karşı böbrekleri koruyabilir (1,5,84).

Uzun etkili kalsiyum kanal blokerleri, çocukluk çağı obezitesine bağlı hipertansiyon tedavisinde alternatif ilaçlardır (1). Bu ilaçlar çocuklar arasında yüksek güvenlik profili ve yeterli tolere edilebilirlik göstermektedir. Ancak, ek bir metabolik fayda sağlamazlar.

Pediatrik hipertansiyon kılavuzları, çocukluk çağı anti-hipertansif tedavisinde tiyazid diüretiklerin kullanımını bir seçenek olarak sunmaktadır. Ancak, etki mekanizmaları bu ilaçları daha az ideal bir seçenek haline getirir. Çünkü bu ilaçlar ile damar içi hacmin azalması, kalp debisini etkileyerek sempatik sinir sisteminin daha fazla aktive olmasına yol açmaktadır. Benzer şekilde, β-blokerler de obez hipertansif çocuklar ve ergenlerde ilk basamak tedavi olarak tercih edilmemelidir. Bunun nedeni, bu ilaçların kilo alımına yol açması ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeylerini azaltırken, trigliserid düzeylerini artırarak olumsuz bir lipid profiline yol açmalarıdır (1,5).

Obeziteye bağlı hipertansiyonun farmakoterapisinde anti-obezite ilaçları, yalnızca yaşam tarzı değişikliğine rağmen kilo kontrolünde başarısız olanlara ve 16 yaşından büyük obez bireylerde düşünülmelidir (86). On iki yaşından büyük obez çocuklar için onaylanan ilk anti-obezite ajanı, intestinal lipaz inhibitörü olan orlistattır (86). Etkisini, bağırsakta diyetle alınan yağın emilimini engelleyerek gösterir ve bu da vücut kütle indeksinde azalmaya neden olur. Bununla birlikte, ciddi gastrointestinal yan etkiler gözlemlenmiştir. Orlistat tedavisinin obez ergenlerin vücut kütle indeksinde 0.7–2.12 kg/m^2 arasında azalma sağladığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, kan basıncı üzerindeki etkileri tüm çalışmalarda tutarlı değildir (88).

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analoğu olan liraglutid, yetişkinlerde kilo yönetimi programlarında kullanılmıştır ve son zamanlarda obez çocuklarda da etkili olduğu gösterilmiştir (89). Bununla birlikte, tip 2 diyabetli ergenlerde yapılan 52 haftalık bir çalışmada, vücut kütle indeksinde anlamlı bir azalma olmasına rağmen, kan basıncında herhangi bir fark gözlenmemiştir (90).

Metformin, 10 yaşından büyük çocuklarda obezite tedavisi için ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmamış bir ilaçtır. Çocuklarda ≥6 aylık metformin tedavisinin etkinliğini araştıran bir derlemede, ilk 6 ayda vücut kütle indeksinde

durağanlık ya da azalma (–2.4 ila +0.02 kg/m^2 arası) bildirilmiş, ancak bu etkinin daha uzun sürede devam etmediği bulunmuştur. Ayrıca, metforminin vücut ağırlığı üzerindeki etkileri çalışmalara göre büyük farklılık gösterdiği saptanmıştır (91).

Farmakolojik tedavinin dışında Endocrine Society'nin klinik uygulama kılavuzları, belirli kriterleri karşılayan obez ergenler için bariatrik cerrahiyi bir tedavi seçeneği olarak önermektedir (86). Ergenlerle ilgili veriler, cerrahiden sonraki 2 yıl içinde vücut ağırlığında %49,2'lik bir kayıp olduğunu ve eşlik eden hastalıklarda iyileşme veya tamamen düzelme görüldüğünü bildirmektedir (92). Roux-en-Y gastrik bypass işleminden bir yıl sonra vücut kitle indeksinde %31'lik bir azalma görülmektedir. Bu yüzden Roux-en-Y gastrik bypass diğer cerrahi yöntemlere göre daha çok tercih edilmektedir (93). Ergenlerde bariatrik cerrahiden 5 yıl sonra elde edilen veriler, obeziteyle ilişkili hipertansiyonun başlangıçta düzeldiğini ancak yüksek bir olasılıkla yeniden ortaya çıkabileceğini göstermektedir (94).

SONUÇ

Çocukluk çağında hipertansiyon giderek daha yaygın hale gelmektedir. Endokrin nedenler, hormonal değişiklikler ya da obezite yoluyla kan basıncının yükselmesine ve bunun sonucu olarak kardiyovasküler bozuklukların gelişimine neden olmaktadır. Obezite, çocukluk çağındaki hipertansiyonun en yaygın endokrin nedenidir. Obezite dışında kalan endokrin hipertansiyon nedenleri ise nadir görülür, genellikle şiddetli hipertansiyon ya da genetik bir defekt ile ilişkilidir ve spesifik tedavi yaklaşımlarını gerektirir.

Çocukluk çağı hipertansiyonda rol oynayan endokrin nedenleri ve bunların tanısını ve yönetimini anlamak, uzun vadeli kardiyovasküler komplikasyonları önlemek açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2017;140(3):e20171904.
2. Song P, Zhang Y, Yu J, Zha M, Zhu Y, Rahimi K, et al. Global prevalence of hypertension in children: a systematic review and meta-analysis. JAMA Pediatr 2019;173(12):1154-1163.
3. Gupta-Malhotra M, Banker A, Shete S, Hashmi SS, Tyson JE, Barratt MS, et al. Essential hypertension vs. secondary hypertension among children. Am J Hypertens 2015;28(1):73-80.
4. Fernandes-Rosa FL, Boulkroun S, Fedlaoui B, Hureaux M, Travers-Allard S, Drossart T, et al. New advances in endocrine hypertension: from genes to biomarkers. Kidney Int 2023;103(3):485-500.
5. Kotanidou EP, Giza S, Tsinopoulou VR, Vogiatzi M, Galli-Tsinopoulou A. Diagnosis and management of endocrine hypertension in children and adolescents. Curr Pharm Des 2020;26(43):5591-5608.

6. Thomas RM, Ruel E, Shantavasinkul PC, Corsino L. Endocrine hypertension: An overview on the current etiopathogenesis and management options. World J Hypertens 2015; 5(2): 14-27.
7. Gaddam K, Corros C, Pimenta E, et al. Rapid reversal of left ven- tricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study. Hypertension 2010; 55(5): 1137-42.
8. Li X, Goswami R, Yang S, Li Q. Aldosterone/direct renin concen- tration ratio as a screening test for primary aldosteronism: A meta-- analysis. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2016; 17(3): 1470320316657450.
9. Reznik Y, Amar L, Tabarin A. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 3: Confirmatory testing. Ann Endocri- nol (Paris) 2016; 77(3): 202-7.
10. Wu S, Yang J, Hu J, et al. Confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism: A systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf) 2019; 90(5): 641-8.
11. Bardet S, Chamontin B, Douillard C, et al. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 4: Subtype diagnosis. Ann Endocrinol (Paris) 2016; 77(3): 208-13.
12. ElHaddad A, Castellani C, Sorantin E, et al. Minimally Invasive Surgery for Pediatric Adrenal Masses-Report on Four Cases. Euro- pean J Pediatr Surg Rep 2019; 7(1): e75-8.
13. Steichen O, Amar L, Chaffanjon P, Kraimps JL, Ménégaux F, Zinzindohoue F. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldos- teronism, part 6: Adrenal surgery. Ann Endocrinol (Paris) 2016; 77(3): 220-5.
14. Pechère-Bertschi A, Herpin D, Lefebvre H. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 7: Medical treatment of primary aldosteronism. Ann Endocrinol (Paris) 2016; 77(3): 226-34.
15. Dluhy RG, Anderson B, Harlin B, Ingelfinger J, Lifton R. Gluco- corticoid-remediable aldosteronism is associated with severe hy- pertension in early childhood. J Pediatr 2001; 138(5): 715-20.
16. Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism: learning from the study of familial varieties. J Hypertens 2000; 18(9): 1165-76.
17. Zennaro MC, Jeunemaitre X. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 5: Genetic diagnosis of primary aldos- teronism. Ann Endocrinol (Paris) 2016; 77(3): 214-9.
18. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of pri- mary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101(5): 1889-916.
19. Mulatero P, Williams TA, Monticone S, Veglio F. Is familial hy- peraldosteronism underdiagnosed in hypertensive children? Hyper- tension 2011; 57(6): 1053-5.
20. Perez-Rivas LG, Williams TA, Reincke M. Inherited Forms of Pri- mary Hyperaldosteronism: New Genes, New Phenotypes and Pro- position of A New Classification. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2019; 127(2-03): 93-9.
21. Hassan-Smith Z, Stewart PM. Inherited forms of mineralocorti- coid hypertension. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2011; 18(3): 177-85.
22. Quack I, Vonend O, Rump LC. Familial hyperaldosteronism I-III. Horm Metab Res 2010; 42(6): 424-8.

23. Monticone S, Tetti M, Burrello J, et al. Familial hyperaldosteron- ism type III. J Hum Hypertens 2017; 31(12): 776-81.
24. Monticone S, Buffolo F, Tetti M, Veglio F, Pasini B, Mulatero P. Genetics in Endocrinology: The expanding genetic hori- zon of primary aldosteronism. Eur J Endocrinol 2018; 178(3): R101-11.
25. Kamboj M, Gupta V, Torres A, Patel DR. Endocrine causes of sys- temic hypertension in children and adolescents: a clinical review. Pediatric Health Med Ther 2011; 2: 39-47.
26. Khattab AM, Shackleton CH, Hughes BA, Bodalia JB, New MI. Remission of hypertension and electrolyte abnormalities follow- ing renal transplantation in a patient with apparent mineralocorti- coid excess well documented throughout childhood. J Pediatr Endocrinol Metab 2014; 27(1-2): 17-21.
27. Tetti M, Monticone S, Burrello J, et al. Liddle Syndrome: Review of the Literature and Description of a New Case. Int J Mol Sci 2018; 19(3): E812.
28. Gordon RD, Geddes RA, Pawsey CG, O'Halloran MW. Hyperten- sion and severe hyperkalaemia associated with suppression of renin and aldosterone and completely reversed by dietary sodium restriction. Australas Ann Med 1970; 19(4): 287-94.
29. Bhavani N. Pediatric endocrine hypertension. Indian J Endocrinol Metab 2011; 15 (Suppl. 4): S361-6.
30. Zennaro MC, Boulkroun S, Fernandes-Rosa F. Inherited forms of mineralocorticoid hypertension. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2015; 29(4): 633-45.
31. Geller DS, Rodriguez-Soriano J, Vallo Boado A, et al. Mutations in the mineralocorticoid receptor gene cause autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type I. Nat Genet 1998; 19(3): 279-81.
32. Rafestin-Oblin ME, Souque A, Bocchi B, Pinon G, Fagart J, Van- dewalle A. The severe form of hypertension caused by the activat- ing S810L mutation in the mineralocorticoid receptor is cortisone related. Endocrinology 2003; 144(2): 528-33.
33. Palermo M, Quinkler M, Stewart PM. Apparent mineralocorticoid excess syndrome: an overview. Arq Bras Endocrinol Metabol 2004; 48(5): 687-96.
34. Nicolaides NC, Charmandari E. Chrousos syndrome: from molecu- lar pathogenesis to therapeutic management. Eur J Clin Invest 2015; 45(5): 504-14.
35. Bouligand J, Delemer B, Hecart AC, et al. Familial glucocorticoid receptor haploinsufficiency by non-sense mediated mRNA decay, adrenal hyperplasia and apparent mineralocorticoid excess. PLoS One 2010; 5(10): e13563.
36. Hinz L, Pacaud D, Kline G. Congenital adrenal hyperplasia caus- ing hypertension: an illustrative review. J Hum Hypertens 2018; 32(2): 150-7.
37. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperpla- sia. Lancet 2017; 390(10108): 2194-210.
38. Stratakis CA. Cushing syndrome in pediatrics. Endocrinol Metab Clin North Am 2012; 41(4): 793-803.
39. Magiakou MA, Smyrnaki P, Chrousos GP. Hypertension in Cush- ing's syndrome. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2006; 20(3): 467-82.
40. Garnier S, Réguerre Y, Orbach D, Brugières L, Kalfa N. [Pedia- tric pheochromocytoma and paraganglioma: an update]. Bull Can- cer 2014; 101(10): 966-75.

41. Shaikh ST, Karmarkar VS, Deopujari CE. Pediatric Cushing's Dis- ease: Dichotomy in Lateralization between Imaging and Inferior Petrosal Sinus Sampling with Review of Literature. J Pediatr Neu- rosci 2017; 12(4): 349-52.
42. Carroll T, Raff H, Findling JW. Late-night salivary cortisol for the diagnosis of Cushing syndrome: a meta-analysis. Endocr Pract 2009; 15(4): 335-42.
43. Cicala MV, Mantero F. Hypertension in Cushing's syndrome: from pathogenesis to treatment. Neuroendocrinology 2010; 92 (Suppl. 1): 44-9.
44. Keil MF. Quality of life and other outcomes in children treated for Cushing syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(7): 2667-78.
45. Magiakou MA, Mastorakos G, Zachman K, Chrousos GP. Blood pressure in children and adolescents with Cushing's syndrome be- fore and after surgical care. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(6): 1734-8.
46. Banerjee RR, Marina N, Katznelson L, Feldman BJ. Mifepristone Treatment of Cushing's Syndrome in a Pediatric Patient. Pedi- atrics 2015; 136(5): e1377-81.
47. Sarathi V. Characteristics of Pediatric Pheochromocytoma/para- ganglioma. Indian J Endocrinol Metab 2017; 21(3): 470-4.
48. Dias Pereira B, Nunes da Silva T, Bernardo AT, et al. A clinical roadmap to investigate the genetic basis of pediatric pheochromo- cytoma: which genes should physicians think about? Int J Endocri- nol 2018; 2018: 8470642.
49. Pourian M, Mostafazadeh DB, Soltani A. Does this patient have pheochromocytoma? A systematic review of clinical signs and symptoms. J Diabetes Metab Disord 2016; 15: 11.
50. Barontini M, Levin G, Sanso G. Characteristics of pheochromocy- toma in a 4- to 20-year-old population. Ann N Y Acad Sci 2006; 1073: 30-7.
51. Boyle JG, Davidson DF, Perry CG, Connell JM. Comparison of di- agnostic accuracy of urinary free metanephrines, vanillyl mandel- ic Acid, and catecholamines and plasma catecholamines for diag- nosis of pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(12): 4602-8.
52. Chen Y, Xiao H, Zhou X, et al. Accuracy of plasma free me- tanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma and paragan- glioma: a systematic review and meta-analysis. Endocr Pract 2017; 23(10): 1169-77.
53. Eisenhofer G, Lenders JW, Siegert G, et al. Plasma methoxytyra- mine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. Eur J Cancer 2012; 48(11): 1739-49.
54. Bholah R, Bunchman TE. Review of Pediatric Pheochromocyto- ma and Paraganglioma. Front Pediatr 2017; 5: 155.
55. Jacobson AF, Deng H, Lombard J, Lessig HJ, Black RR. 123I-me- ta-iodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblas- toma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(6): 2596-606.
56. van Hulsteijn LT, Niemeijer ND, Dekkers OM, Corssmit EP. (131)I-MIBG therapy for malignant paraganglioma and phaeochro- mocytoma: systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf) 2014; 80(4): 487-501.

57. Niemeijer ND, Alblas G, van Hulsteijn LT, Dekkers OM, Corss- mit EP. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and da- carbazine for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf) 2014; 81(5): 642-51.

58. Kotsis V, Alevizaki M, Stabouli S, et al. Hypertension and hy- pothyroidism: results from an ambulatory blood pressure monitor- ing study. J Hypertens 2007; 25(5): 993-9.

59. Stabouli S, Papakatsika S, Kotsis V. Hypothyroidism and hyper- tension. Expert Rev Cardiovasc Ther 2010; 8(11): 1559-65.

60. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Thyroid Studies Col- laboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. JAMA 2010; 304(12): 1365-74.

61. Ittermann T, Thamm M, Wallaschofski H, Rettig R, Völzke H. Serum thyroid-stimulating hormone levels are associated with blood pressure in children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(3): 828-34.

62. Chen H, Xi Q, Zhang H, et al. Investigation of thyroid function and blood pressure in school-aged subjects without overt thyroid disease. Endocrine 2012; 41(1): 122-9.

63. Barjaktarovic M, Korevaar TIM, Gaillard R, et al. Childhood thy- roid function, body composition and cardiovascular function. Eur J Endocrinol 2017; 177(4): 319-27.

64. Le TN, Celi FS, Wickham EP III. Thyrotropin Levels Are Associ- ated with Cardiometabolic Risk Factors in Euthyroid Adolescents. Thyroid 2016; 26(10): 1441-9.

65. Zhang J, Jiang R, Li L, et al. Serum thyrotropin is positively corre- lated with the metabolic syndrome components of obesity and dys- lipidemia in chinese adolescents. Int J Endocrinol 2014; 2014: 289503.

66. Park BH, Baik SJ, Lee HA, Hong YS, Kim HS, Park H. The asso- ciation of thyroid hormones and blood pressure in euthyroid pread- olescents. J Pediatr Endocrinol Metab 2016; 29(4): 459-64.

67. Cerbone M, Capalbo D, Wasniewska M, et al. Cardiovascular risk factors in children with long-standing untreated idiopathic subclini- cal hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(8): 2697-703.

68. Cerbone M, Capalbo D, Wasniewska M, et al. Effects of L-thy- roxine treatment on early markers of atherosclerotic disease in chil- dren with subclinical hypothyroidism. Eur J Endocrinol 2016; 175(1): 11-9.

69. Chopra S, Cherian D, Jacob JJ. The thyroid hormone, parathyroid hormone and vitamin D associated hypertension. Indian J Endocri- nol Metab 2011; 15 (Suppl. 4): S354-60.

70. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, et al. Thyroid Studies Collabo- ration. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. Arch Intern Med 2012; 172(10): 799-809.

71. Iglesias P, Acosta M, Sánchez R, Fernández-Reyes MJ, Mon C, Díez JJ. Ambulatory blood pressure monitoring in patients with hyperthyroidism before and after control of thyroid function. Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 63(1): 66-72.

72. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, et al. NCD Risk Fac- tor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass in- dex, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. Lancet 2017; 390(10113): 2627-42.

73. Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, Wang Z, Hall JE. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. Int J Nephrol Renovasc Dis 2014; 7: 75-88.

74. Foster MC, Hwang SJ, Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. Hypertension 2011; 58(5): 784-90.

75. Prodam F, Ricotti R, Agarla V, et al. High-end normal adrenocorti- cotropic hormone and cortisol levels are associated with specific cardiovascular risk factors in pediatric obesity: a cross-sectional study. BMC Med 2013; 11: 44.

76. Litwin M, Michałkiewicz J, Trojanek J, Niemirska A, Wierzbicka A, Szalecki M. Altered genes profile of renin-angiotensin system, immune system, and adipokines receptors in leukocytes of chil- dren with primary hypertension. Hypertension 2013; 61(2): 431-6.

77. Lemes VAF, Neves AL, Guazzelli IC, et al. Angiotensin convert- ing enzyme insertion/ deletion polymorphism is associated with in- creased adiposity and blood pressure in obese children and adoles- cents. Gene 2013; 532(2): 197-202.

78. He WJ, Li C, Rao DC, et al. Associations of renin-angiotensin-al- dosterone system genes with blood pressure changes and hyperten- sion incidence. Am J Hypertens 2015; 28(11): 1310-5.

79. Sun C, Ponsonby AL, Carlin JB, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and the ACE gene insertion/deletion polymorphism: evi- dence of gene-environment interaction effects on adult blood pres- sure and hypertension status in adulthood. J Hypertens 2018; 36(11): 2168-76.

80. von Schnurbein J, Manzoor J, Brandt S, et al. Leptin Is Not Essen- tial for Obesity-Associated Hypertension. Obes Facts 2019; 12(4): 460-75.

81. Paripović D, Kotur-Stevuljević J, Vukašinović A, Ilisić T, Miloševski-Lomić G, Peco-Antić A. The influence of oxidative stress on cardiac remodeling in obese adolescents. Scand J Clin Lab Invest 2018; 78(7-8): 595-600.

82. Barlow SE. Expert Committee. Expert committee recommenda- tions regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. Pedi- atrics 2007; 120 (Suppl. 4): S164-92.

83. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adoles- cents: summary report. Pediatrics 2011; 128 (Suppl. 5): S213-56.

84. Brady TM. Obesity-related hypertension in children. Front Pediatr 2017; 5: 197.

85. Buendia JR, Bradlee ML, Daniels SR, Singer MR, Moore LL. Lon- gitudinal effects of dietary sodium and potassium on blood pres- sure in adolescent girls. JAMA Pediatr 2015; 169(6): 560-8.

86. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102(3): 709-57.

87. Turner T, Spruijt-Metz D, Wen CKF, Hingle MD. Prevention and treatment of pediatric obesity using mobile and wireless technolo- gies: a systematic review. Pediatr Obes 2015; 10(6): 403-9.

88. Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Reiner Ž, et al. Effect of orlis- tat on plasma lipids and body weight: A systematic review and me- ta-analysis of 33 randomized controlled trials. Pharmacol Res 2017; 122: 53-65.

89. Mastrandrea LD, Witten L, Carlsson Petri KC, Hale PM, Hedman HK, Riesenberg RA. Liraglutide effects in a paediatric (7-11 y) population with obesity: A randomized, double-blind, placebo-con- trolled, short-term trial to assess safety, tolerability, pharmacoki- netics, and pharmacodynamics. Pediatr Obes 2019; 14(5): e12495.

90. Tamborlane WV, Barrientos-Pérez M, Fainberg U, et al. Ellipse Trial Investigators. Liraglutide in children and adolescents with type 2 diabetes. N Engl J Med 2019; 381(7): 637-46.

91. Lentferink YE, Knibbe CAJ, van der Vorst MMJ. Efficacy of Met- formin Treatment with Respect to Weight Reduction in Children and Adults with Obesity: A Systematic Review. Drugs 2018; 78(18): 1887-901.

92. Schmitt F, Riquin E, Beaumesnil M, et al. Laparoscopic ad- justable gastric banding in adolescents: Results at two years includ- ing psychosocial aspects. J Pediatr Surg 2016; 51(3): 403-8.

93. Inge TH, Coley RY, Bazzano LA, et al. PCORnet Bariatric Study Collaborative. Comparative effectiveness of bariatric procedures among adolescents: the PCORnet bariatric study. Surg Obes Relat Dis 2018; 14(9): 1374-86.

94. Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, et al. Teen–LABS Consorti- um. Five-year outcomes of gastric bypass in adolescents as com- pared with adults. N Engl J Med 2019; 380(22): 2136-45.