

## Çocukluk Çağında Endokrin Hipertansiyon

Tolga ÖZEN\*, Murat AYDIN\*\*

- ✓ Çocukluk çağında hipertansiyonun endokrinolojik nedenleri nadir görülmektedir. Nadir görülmesine karşın bu nedenler hayatı tehdit edebilen hastalıklar olup araştırılmaları gerekmektedir. Ayrıca son yıllarda obezite insidansındaki artış, hiperaldosteronizm tanı kriterlerinin değiştirilmesi gibi nedenlerden dolayı endokrinolojik nedenlere bağlı hipertansiyon daha sık görülmeye başlanmıştır. Bu derlemede özellikle çocukluk yaş grubunda hipertansiyonun endokrinolojik nedenleri ortaya konmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Hipertansiyon, endokrinoloji, çocuk

✓ **Endocrine Hypertension in Childhood**

Although endocrinological causes of hypertension in childhood are very rare, these causes may be life threatening. Therefore, they should be investigated carefully. Furthermore, endocrinological etiologies of hypertension are diagnosed more frequently than past years because of some modifications in the diagnosis of hyperaldosteronism and increased incidence of obesity in childhood. In this paper endocrinological causes of hypertension in children are reviewed.

**Key words:** Hypertension, endocrine, children

Çocuklarda hipertansiyon yaş ve cinsiyete göre kan basıncı değerlerinin 95. persantilin üzerinde olması olarak tanımlanır<sup>(1)</sup>. Tek ölçüm yanıltıcı olabileceğinden farklı zamanlarda alınan üç ölçümün ortalaması hipertansiyon tanısı için daha değerlidir. Kan basıncı persantillerine göre %90-95 arası yüksek normal kan basıncı, %95-99 arası orta dereceli hipertansiyon, %99 ve üzeri ise ciddi hipertansiyon olarak sınıflandırılmaktadır. Kan basıncını etkileyen bir faktör de boy olduğundan hipertansiyon tanısı cinsiyet, yaş ve boya göre düzenlenmiş tablolar kullanılarak belirlenmektedir<sup>(1)</sup>. Hipertansif acil "urgency" son organ hasarı (göz, böbrek, beyin gibi) olmayan, hipertansif çok acil "emergency" son organ hasarı gelişmiş ciddi hipertansiyonu tanımlamak için kullanılan terimlerdir<sup>(1)</sup>.

Endokrinolojik sebepler çocukluk çağı hipertansiyon olgularında %10'dan daha düşük oranlarda saptanır<sup>(2,3)</sup>. Yenidoğan, süt çocuğu ve okul öncesi yaş gruplarında renovasküler ve renal kaynaklı hipertansiyon ön plandadır. Bu yaş gruplarında endokrinolojik nedenler nadirdir. Yedi yaşından sonra endokrinolojik nedenler daha sık saptanmakla beraber böbrek hastalıklarına bağlı hipertansiyon bu yaş grubunda da ön sıralarda yer alır<sup>(3)</sup>. Yaş gruplarına göre çocukluk çağında hipertansiyona yol açan nedenler tabloda verilmiştir (Tablo I).

Hipertansiyonun endokrinolojik nedenleri arasında böbrek üstü bezi ile ilgili hastalıklar daha sık görülmektedir. Korteks ile ilgili primer hiperaldosteronizm, konjenital adrenal hiperplazinin bazı formları ve medulla kaynaklı feokromasitoma sayılabilir. Böbrek üstü bezi

\*Yrd.Doç.Dr., \*\* Prof.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, SAMSUN

**Tablo I.** Çocuklarda Yaş Gruplarına Göre Hipertansiyon Nedenleri<sup>3</sup>.

<b>Yenidoğan dönemi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Renal arter trombozu</li> <li>- Renal arter stenozu</li> <li>- Renal venöz tromboz</li> <li>- Konjenital renal anormallikler;</li> <li>- Aort koarktasyonu</li> <li>- Bronkopulmoner displazi (az sıklıkta)</li> <li>- Patent duktus arteriozus (az sıklıkta);</li> <li>- İntraventricüler hemoraji (az sıklıkta).</li> </ul>
<b>Yenidoğan - 1 yaş arası</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aort koarktasyonu</li> <li>- Renovasküler hastalıklar</li> <li>- Renal parankimal hastalıklar</li> </ul>
<b>1-6 yaş arası</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Renal parankimal hastalıklar</li> <li>- Renovasküler hastalıklar</li> <li>- Aort koarktasyonu</li> <li>- Esansiyel hipertansiyon</li> <li>- Endokrin sebepler (az sıklıkta)</li> </ul>
<b>6-12 yaş arası</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Renal parankimal hastalıklar</li> <li>- Renovasküler hastalıklar</li> <li>- Esansiyel hipertansiyon</li> <li>- Aort koarktasyonu</li> <li>- Endokrin sebepler</li> <li>- İyatrojenik sebepler (az sıklıkta).</li> </ul>

**Not:** Verilen sıralamalar hastalıkların görülme sıklığına göre düzenlenmiştir.

patolojileri dışında hipertiroidizm, hipotiroidizm, hiperkalsemi, obezite, büyüme hormonu fazlalığı gibi birçok endokrinolojik neden hipertansiyona yol açabilir (Tablo II). Endokrinolojik nedenler çocukluk çağında çok nadir görülmelerine karşın hayatı tehdit eden patolojilerdir ve ciddi morbidite nedenleridir. Bundan dolayı çocukluk yaş grubunda hipertansiyon varlığında endokrinolojik nedenler mutlaka dışlanmalıdır.

#### **Primer hiperaldosteronizm:**

Böbrek üstü bezinin korteksi birbiri ile ilişkili üç ana tabakadan oluşmaktadır: Zona granuloza mineralokortikoidlerin, zona fasikülata ve zona retikularis ise glukokortikoidler ile seks hormonlarının üretildiği bölgelerdir. Mineralokortikoidlerin tuz ve su dengesinin sağlanmasında önemli rolleri vardır. En önemli mineralokortikoid aldosterondur. Aldosteron pulsatil şekilde salgılanır. Salgılanması Renin-

**Tablo II.** Endokrin Hipertansiyon Nedenleri.

<b>Adrenal bez</b>	Korteks	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Mineralokortikoid fazlalığı</li> <li>- Primer hiperaldosteronizm</li> <li>- Konjenital adrenal hiperplazi (17<math>\alpha</math> hidroksilaz eksikliği, 11<math>\beta</math> hidroksilaz eksikliği)</li> <li>- Görünürde "apparent" mineralokortikoid fazlalığı</li> <li>*Glukokortikoid fazlalığı</li> <li>*Seks hormonları fazlalığı</li> </ul>
	Medülla	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Feokromasitoma</li> <li>*Nöroblastom</li> </ul>
<b>Tiroid</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipertiroidi</li> <li>Hipotiroidi</li> </ul>	
<b>Diğer nedenler</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obezite ve insulin direnci</li> <li>Kalsiyum, parathormon ve D vitamini ile ilgili bozukluklar</li> <li>Büyüme hormonu fazlalığı</li> <li>Turner sendromu</li> </ul>	

Anjiyotensin sistemi tarafından düzenlenir<sup>(4)</sup>. Ayrıca aldosteron salınımı adrenokortikotrop hormon (ACTH), prostoglandinler, endotelin ve serotonin gibi maddelerin etkisiyle artarken, atrial natriüretik faktör, dopamin ve hipopotasemi etkisiyle azalır<sup>(5,6)</sup>. Aldosteron dolaşıma katıldıktan sonra böbrek tübüler hücrelerindeki reseptörlerine bağlanır. Böbreğin apikal yüzünde yer alan açık sodyum kanallarının sayısında artışa yol açar. Glomerüler filtrattan hücre içine sodyum girişi artar. Artan intraselüler sodyum, Na/K ATP'az enzimini aktif hale getirir. Hücre içine potasyum girişi artar. Hücre ve tübüler sıvı arasındaki artmış potansiyel farklılık hücrelerden potasyum atılımına yol açar<sup>(7)</sup>. Aldosteronun bir başka etki mekanizması da epitelyal sodyum kanalları (ENaC) üzerindedir<sup>(7)</sup>. Epitelyal sodyum kanalları sodyum homeostazisinden, bazı nöronlarda ağrı ve mekanik uyarı iletimine kadar değişik fonksiyonları olan iyon kanallarıdır. Distal tübülüs, kortikal toplayıcı kanallar, distal kolon, ter ve tükürük bezlerinin kanallarında yer alırlar. ENaC subunitleri nonepitelyal dokularda da bulunurlar<sup>(8)</sup>. Sonuç olarak aldosteron artı-

şı ile sodyum ve beraberinde su tutulumu olmakta, hipertansiyon gelişmektedir.

Primer hiperaldosteronizm hipertansiyon, hipokalemi, baskılanmış plazma renin aktivitesi (PRA), yüksek aldosteron seviyeleri ile karakterize bir hastalıktır. Aldosteron üreten adenomlar (APA), bilateral idiopatik hiperplazi, unilateral primer adrenal hiperplazi, aldosteron üreten adenokarsinom ve glukokortikoid ile baskılanabilen ailevi hiperaldosteronizm hastalığının etyolojisinde yer alır. Yakın bir geçmişte spontan hipokalemisi olmayan olgularda primer hiperaldosteronizm tanısı düşünülmediği için hastalığın prevalansı %0.5-2 olarak gözükmekteydi<sup>(9)</sup>. Günümüzde plazma aldosteron düzeyi (PAD)/(PRA) oranının tanıda kullanılmaya başlanması ile hipertansif erişkin hastalar %5-13 oranında primer hiperaldosteronizm tanısı almaya başlamışlardır<sup>(10-12)</sup>.

Aldosteronun hipertansiyon dışında hayati organlara direk olarak zararlı etkileri söz konusudur<sup>(13)</sup>. Mineralokortikoid reseptörleri yalnız böbreklerde bulunmamaktadır. Beyin, kalp, kolon gibi organlarda da bulunurlar. Özellikle kalpte, aldosteron bu reseptörler aracılığı ile fibroblast üretimini artırıp kalp kasında fibrozise ve dolayısı ile kalp fonksiyonlarında bozulmaya yol açar<sup>(14)</sup>.

Primer hiperaldosteronizm tanısı, serum potasyum düzeyi, PRA, plazma renin miktarı, PAD, PAD (ng/dl)/PRA(ng/ml/st) oranı, üriner potasyum atılımı ile konulmaktadır<sup>(4)</sup>. Ancak aldosteron ve renin birçok antihipertansif ile etkileşmektedir<sup>(4,15)</sup>. Bu nedenle hipertansiyonu olan, acil tedavi başlanması gereken ve primer hiperaldosteronizm düşünülen hastalarda renin ve aldosteron üzerine etkisi olmayan doksazasin gibi alfa blokörler kullanılmalıdır<sup>(4)</sup>. Primer hiperaldosteronizm tanısında bazı dinamik testlerden de yararlanılmaktadır. Bunların arasında salin infüzyon testi, fludrokortizon baskılama testi, kaptopril testi, furosemid ve postür ile kombine uyarı testi sayılabilir. Erişkinlerde altın standart olarak kabul edilen salin infüzyon testi ve fludrokortizon ile baskılama testleri çocukluk çağında ciddi hi-

pertansif ataklara yol açabildiğinden çok sık kullanılmamaktadır. Ancak kaptopril testi en az bu testler kadar duyarlıdır<sup>(16,17)</sup>. Kaptopril testinde hastadan bazal PAD/PRA oranı hesaplanmak üzere plazma ayrılır, 25 mg (çocuklarda 0,5-1 mg/kg) kaptopril verilir ve iki saat sonunda PAD/PRA oranına tekrar bakılır<sup>(18)</sup>. Primer hiperaldosteronizm varlığında hastanın aldosteron düzeyi baskılanmayacak ve renin artışı olmayacaktır. Test sonunda PAD/PRA oranı 50 üzerinde kalıyorsa spesifitenin %100 olduğu söylenmektedir<sup>(4)</sup>.

Primer hiperaldosteronizm tespit edildikten sonra etyolojinin aydınlatılması tedavinin planlanması açısından büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla bazı laboratuvar değerlerinden, radyolojik incelemelerden, nükleer tıp teknolojilerinden ve dinamik testlerden yararlanılmaktadır. Kortizol gibi aldosteron da sirkadien bir ritim ile salgılanır. Saat 08.00, 10.00, 12.00 ve 16.00'da PAD'a bakılır. Adenom varlığında sirkadien ritim korunurken, bilateral idiopatik hiperplazide kaybolmuştur<sup>(19-21)</sup>. Plazma 18 hidrosikortikosteron düzeyi, üriner 18 oksokortizol ve 18 hidrosi kortizol atılımı adenom varlığında artmıştır<sup>(22,23)</sup>. Anjiyotensin II'ye alınan aldosteron yanıtı (Anjiyotensin II infüzyonu ya da postür testi 2 saat ayakta durma sonrası) bilateral idiopatik hiperplazide artarken, adenom ve unilateral hiperplazide artış olmaz ve bazen azalır<sup>(22,23)</sup>. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans (MR) primer hiperaldosteronizm tanısı alan hastalarda karsinom ya da adenom araştırmak üzere kullanılmaktadır. Kitlenin boyu 10 mm üzerinde ise her iki yöntem de oldukça duyarlıdır. Bir çalışmada BT sensitivitesi %100 ancak spesifitesinin %58 olduğu, bir başka çalışmada sensitivitenin %62, spesifitenin %77 olduğu belirtilmiştir<sup>(26,27)</sup>. Manyetik rezonans sensitivitesinin %70-100, spesifitesinin ise %64-100 arasında olduğunu gösteren değişik çalışmalar vardır<sup>(27,28)</sup>. Radyonüklid araştırmalar için <sup>67</sup>iodometilnorkolesterol kullanılır. Ajan verilmeden dört gün önce deksametazon tedavisi başlanır. Bu prosedür ile bilateral lezyonla-

rın saptanma oranı %56, ünilateral lezyonların saptanma oranı %69 olarak bulunmuştur<sup>(29)</sup>. Adrenal venlerden kan örnekleme olduğu kadar invazif bir girişimdir. En son yol olarak kullanılır, alınan örnekten kortizol düzeyi de çalışılır. Adrenal venden alınan aldosteron kortizol oranının (A/K)<sub>A</sub> vena kava inferiordan alınan aldosteron/kortizol oranına (A/K)<sub>vkı</sub> kıyaslanması oldukça yararlıdır. [(A/K)<sub>A</sub>/(A/K)<sub>vkı</sub>] oranı 1,1'den daha yüksekse o taraftaki adrenal bezden kaynaklanan bir patoloji olduğu düşünülür<sup>(29,30)</sup>. Etiyolojiye yönelik ayırıcı tanı özellikleri Tablo III'te verilmiştir.

Tedavi hastalığın etiolojisine göre planlanır. Ünilateral hiperplazi ve APA tedavisinde cerrahi tercih edilir. Bilateral İHA tedavisinde medikal tedaviler seçilir. Medikal tedavinin ana unsuru mineralokortikoid reseptör blokörleridir. Kan basıncının düşürülmesi tedavinin başka bir ayağını oluşturur. Mineralokortikoid reseptör blokörlerinden tedavide kullanılan en önemlisi spironolaktondur. Ancak spironolakton selektif bir mineralokortikoid reseptör blokörü değildir. Seks steroidlerinin reseptörlerine de bağlanır ve jinekomasti, impotans ve menstrüel düzensizlik gibi yan etkiler ortaya çıkabilir<sup>(13)</sup>. Son yıllarda selektif bir mi-

neralokortikoid reseptör blokörü olan "epleranone" üzerinde çalışmalar devam etmektedir<sup>(31)</sup>.

### Psödohiperaldosteronizm:

Hipertansiyon, hipopotasemi, düşük renin ve düşük aldosteron düzeyleri ile karakterizedir. Etiyopatogenezinde değişik mekanizmalar rol oynar<sup>(4,32)</sup>. Mineralokortikoid benzeri etki gösteren bazı maddelerin kanda artması (yüksek dozda mineralokortikoid ile tedavi; deoksikortikosteron (DOC), fludrokortizon, 9 α fludrokortizon, yüksek miktarda meyan kökü "licorice" almak, Cushing Sendromu, 11 β hidroksilaz ve 17 α hidroksilaz eksikliği, DOC ve mineralokortikoid üreten tümörler, seks steroidlerinin aşırı artışı) bu mekanizmalardan bazılarıdır. Kortizolü inaktif metaboliti olan kortizona dönüştüren 11 β hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 enziminin bloke edilmesi ya da aşırı saturasyonu bir başka mekanizmadır. Normal şartlarda kortizolün mineralokortikoid reseptörlerine olan affinitesi aldosteron ile eşittir. Ancak böbrek hücrelerinde kortizol çok çabuk inaktif hale geçer ve aldosteron kendi reseptörlerine bağlanır. Meyan kökü ve greyfurt kronik alımı enzimi bloke eder. Cushing Sendromu ya da Hastalığı, kortikosteroid ile tedavi ise enzimin kapasitesinin çok üzerinde

**Tablo III.** Primer Hiperaldosteronizmde Etiyolojik Ayırıcı Tanı<sup>8</sup>.

	APA	Bilateral İHA	Unilateral hiperplazi	Karsinom	GBH
<b>Kan basıncı</b>	Orta ve ciddi HT	Orta ve ciddi HT	Orta ve ciddi HT	Orta ve ciddi HT	Hafif HT
<b>Serum K</b>	Orta düşük	Hafif düşük	Hafif orta düşük	Derin hipokalemi	Normal
<b>İdrar K</b>	Hafif orta artmış	Hafif artmış	Hafif orta artmış	Çok artmış	Hafif artmış
<b>Plazma renin</b>	Baskılanmış çok düşük	Orta-derece baskılanmış	Orta-aşırı baskılanmış	Orta-aşırı baskılanmış	Orta derecede baskılanmış
<b>Plazma aldosteron</b>	Orta yüksek	Daha düşük APA	Orta yüksek	Aşırı yüksek	Hafif artış
<b>Postural teste cevap</b>	Azalma artış yok	Daima artış	Azalma artış yok	Değişken	Azalmış
<b>Diğer özellikler</b>	18oksokortizol 18 hidroksi-kortizol artmış			Diğer steroidler artar (androjen östrojen kortizol)	18oksokortizol 18 hidroksi-kortizol artmış
<b>BT</b>	Adenom	Bilateral hiperplazi	Unilateral hiperplazi	Geniş tümör	Bilgi yok

**K:** Potasyum, **APA:** Aldosteron üreten adenom, **İHA:** idiyopatik hiperaldosteronizm, **GBH:** glukokortikoid ile baskılanabilen hiperaldosteronizm, **HT:** Hipertansiyon, **BT:** Bilgisayarlı tomografi.

steroid varlığı nedeni ile psödohiperaldosteronizme yol açar<sup>(32)</sup>.

Görünürde (apparent) mineralokortikoid salınımı (AME) tip1, 11  $\beta$  hidrosisteroid dehidrogenaz enzimini kodlayan gende bir mutasyon sonucu oluşur ve enzim inaktif hale gelir. Ciddi hipertansiyon, hipokalemik alkalozis, düşük doğum ağırlığı, polidipsi, poliüri, karaciğer yetmezliği görülür. Otozomal resesif geçer, geni 16. kromozom üzerinde yer alır. Bilinen tüm mutasyonlar 3, 4, 5. eksonlar üzerindedir ve gen ekspresyonunu azaltır. Plazma kortizol düzeyi normaldir (Enzim böbrek, barsak ve tükürük bezlerinde esas olarak bulunur). Üriner kortizol atılımı artmış kortizon metabolitleri azalmıştır. Tanı için idrarda kortizol/kortizon oranı ve tetrahidrokortizol/terahidro kortizon oranları yeterlidir. Tedavisinde mineralokortikoid reseptör blokörleri kullanılabilir. Böbrek transplantasyonu bir başka seçenektir<sup>(32,33)</sup>.

Meyan kökü deriveleri "Glisirritik asit, glisiretinik asit ve karbenoksalon" tatlandırıcılar, tatlandırıcı çeşniler, nefes ferahlatıcılar, likörler, çiğneme tütünleri, laksatifler, kozmetik ve herbal ürünlerde bulunurlar<sup>(32)</sup>. 11  $\beta$  hidrosisteroid dehidrogenaz tip 2'yi inhibe ederek ya da direk mineralokortikoid reseptörüne bağlanarak psödohiperaldosteronizme yol açarlar<sup>(34)</sup>. Karbenoksalon 18 beta glisiretinik asitin sodyum hemisüksinatıdır. Gastrit ve gastrik ülser tedavisinde kullanılır<sup>(35)</sup>. İlaç kesildikten bir hafta sonra semptomlar geriler. İlaç aynı zamanda DOC ve diğer steroidlerin mineralokortikoid etkisini artırır<sup>(36)</sup>.

Deoksikortikosteron hem zona granuloza hem de zona fasikülatada sentezlenebilir. Salgılanması ACTH ile regüle edilen mineralokortikoiddir. Aldosteron ile mineralokortikoid reseptör affinitesi eşittir<sup>(32)</sup>. Konjenital adrenal hiperplazilerden 11  $\beta$  hidrosilaz ve 17  $\alpha$  hidrosilaz eksikliği, adrenal ve ektopik DOC üreten adenom ya da karsinom, Cushing Sendromu'nda DOC serum düzeyi artmakta ve psödohiperaldosteronizm ortaya çıkmaktadır. Tedavisinde kortizol eksikliğini ve ACTH yüksek-

liğini düzeltmek birinci amaçtır. Bu amaçla konjenital adrenal hiperplazilerde hidrokortizon verilir. Adenom var ise cerrahi ile çıkarılmalıdır. Adenom saptanan hastalarda çoğu zaman metastaz söz konusudur ve aldosteron fazlalığı da olaya eşlik edebilir. Bu durumda spironolakton tedavide kullanılır<sup>(32,37)</sup>.

Psödohiperaldosteronizme yol açan bir diğer mekanizma mineralokortikoid reseptörlerini aktive edici mutasyonlardır. Mineralokortikoid reseptörü 4. kromozomun uzun kolunun 31. pozisyonunda kodlanmıştır (4q31). Mutasyona uğrayan bölge 810. kodondaki serin bölgesidir. Bu bölge ligand bağlayan bölgedir<sup>(38)</sup>. Taşıyıcılarda da PAD ve PRA düşük bulunur.

Oral kontraseptifler uzun dönem kullandıkları takdirde hipertansiyona yol açarlar. Hem sistolik hem diastolik basınç artar. Bu sentetik steroidlerin mineralokortikoid reseptörleri ile çapraz reaksiyona girdiği ya da 11  $\beta$  hidrosisteroid dehidrogenaz üzerine etki ettiği düşünülmektedir aynı zamanda karaciğerde anjiyotensinojen yapımını uyandır<sup>(32)</sup>.

Liddle Sendromu otozomal dominant geçen bir psödohiperaldosteronizm nedenidir<sup>(39)</sup>. Epitelyal sodyum kanallarının sürekli aktif kalmasını sağlayan gen mutasyonu sonucu oluşur<sup>(40,41)</sup>. Düşük PRA, hipokalemi, metabolik alkaloz, idrar aldosteron/K oranının çok azalması ile karakterizedir<sup>(39)</sup>. Spironolaktonun hiçbir etkisi yoktur. Tuz kısıtlaması durumu bir miktar düzeltebilir. Amilorid ve triamteren oldukça yararlıdır. Vazodilatatör ve beta blokörler son organ hasarı önlenmesinde faydalıdır<sup>(32)</sup>.

### **Feokromasitoma**

Adrenal medulladan kaynaklanır. Hayatı tehdit eden krizlere yol açar. Hipertansif hastalarda %0,1-0,5 oranında saptanmaktadır. Feokromasitoma sporadik olabildiği gibi multipl endokrin neoplazi sendromlarının (MEN2A, MEN2B), tip 2 Von Hippel Lindau hastalığı ya da tip 1 nörofibromatozis parçası da olabilir. Adrenal tümörlerin çoğu tek taraflıdır, %10 bilateral, %10 adrenal dışında, %10'u malign ve %20'si ailevidir<sup>(42)</sup>.

Çarpıntı, baş ağrısı, terleme, anksiyete, tremor, bulantı, dispne, baş dönmesi, karın ağrısı, parestezi, göğüs ağrısı, ishal ya da konstipasyon, ateş ve halsizlik klinik olarak görülen semptomlardır. Semptomlar atak halinde gelir. Ataklar sırasında hipertansiyon karşılaşılan en önemli bulgudur<sup>(43)</sup>.

Plazma epinefrin ve norepinefrin düzeyleri, metanefrin ve normetanefrin düzeyleri feokromasitoma tanısı için en spesifik ve duyarlı yöntemlerdir. Tanıda alternatif olarak idrar metanefrin, normetanefrin düzeyleri ya da idrar katekolamin düzeyleri ölçümü kullanılabilir. Tanı için kullanılan en önemli yöntemlerden biri klonidin baskılama testidir. Uyarı testleri çok nadiren kullanılır, çocuk hastalarda kullanılmamaktadır. Bilgisayarlı tomografi, nükleer tıp incelemeleri diğer tanı yöntemleridir. Total plazma katekolamin düzeylerinin 2000 pg/ml üzerinde olması feokromasitoma için tanı koydurucu iken 500 pg/ml altındaki değerler tanıdan uzaklaştırır. Klonidin ile baskılama testi plazma katekolamin düzeyi 1000 ve 2000 pg/ml arasında olan hastalara uygulanır. Klonidin verildikten sonra normal cevap katekolamin seviyesinde en az %50'lik bir düşüş veya düzeyin 500 pg/ml altına inmesidir. Yanlış negatiflik tarama testlerinin en büyük sorunudur; yanlış negatiflik oranı en düşük testler %7 ile plazma katekolamin ölçümü ve idrar metanefrin, normetanefrin ölçümüdür. İdrar epinefrin, norepinefrin ölçümünün %14, idrar vanilmandelikasit (VMA) ölçümünün ise %41'lik yanlış negatiflik oranı söz konusudur. Dolayısı ile idrar VMA düzeyinin tarama testi olarak kullanılması sakıncalıdır<sup>(44)</sup>.

Feokromasitoma tedavisi hipertansif atakların önlenmesi ve operasyon sonrası hipotansiyonun önlenmesine yöneliktir. Kan basıncını kontrol etmek için alfa blokörler (nonselektif: fenoksibenzamin, selektif prazosin, terazosin, doksazosin) kullanılır. Nonspesifik alfa blokör ajanlar kullanıldığında ortostatik hipotansiyon, refleks taşikardi gibi bulgular ortaya çıkmaktadır. Kalsiyum kanal blokörleri de kan basıncı kontrolü için kullanılabilir. Kalsiyum

kanal blokörleri aynı zamanda katekolaminlere bağlı koroner vazospazmı ve myokardit tablosunu engeller. Bu grup ilaçlar fenoksibenzamin ile beraber kullanılabilir. Feokromasitomalı hastaların cerrahi sırasında ve cerrahi sonrasında çok yüksek miktarda sıvı gereksinimleri olmaktadır. Hastalar hipotansiyon açısından çok yakından takip edilmelidir. Kriz tedavisi sırasında semptomlar miyokard enfarktüsünü taklit edebilir. Kriz tedavisinde sodyum nitroprusid kullanılabilir<sup>(42,44)</sup>.

#### **Tiroid fonksiyonları ve hipertansiyon:**

Hipertansiyon hem hipertiroidizm hem de hipotiroidizm ile beraber görülebilmektedir. Hayvan modellerinde triiodotironin (T3) direk pozitif inotropik etkisi gösterilmiştir. Bu etkiyi ağır myozin zincirlerinin hızlı alfa izoformlarının sentezini arttırarak ve cAMP düzeylerini arttırarak göstermektedir<sup>(45-49)</sup>. Aynı zamanda T3 beta adrenerjik reseptörlerin duyarlılığını ve sayısını arttırır. Ayrıca T3 damarlardaki düz kaslar üzerine etki ederek ve bölgesel ısı artışı sağlayarak arterioller üzerinde vazodilatatör etki oluşturur<sup>(50,51)</sup>.

Tiroid hormonları kardiyovasküler sistemi etkileyen diğer hormonal sistemlerle de ilişki içindedir. Tiroid hormonları anjiyotensinojen ve atrial natriüretik faktör yapımını arttırırken vazopressin düzeyini azaltmaktadır<sup>(52,55)</sup>. Tiroid hormonlarının sodyum dengesi ve böbrek üzerine etkileri çok karmaşıktır. Tiroid hormon eksikliği glomerül filtrasyon hızında azalmaya ve renal kan akımının azalmasına yol açar. Hipertiroidizm tablosunda ise renin salınımında artış olur ve tuz tutulumu artar<sup>(56,57)</sup>. Hipotiroidizm tablosunda; plazma katekolamin düzeyleri normalin üst sınırında iken L-tiroksin tedavisi ile düzeyler hızla azalmıştır, ortalama aldosteron ve kortizol seviyeleri tedavi sonrasında göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur<sup>(58)</sup>.

#### **Hiperkalsemi:**

Kalsiyum infüzyonu yapılan hastalarda kan basıncının yükseldiği gösterilmiştir. Bu durumun artmış vasküler dirence bağlı olduğu düşünülmektedir. Akut hiperkalsemi duru-

munda hipertansiyon görülmektedir. Bu etki kalsiyumun direk düz kas üzerine etkisine ve hiperkalseminin tetiklediği katekolamin fazlalığına bağlanmaktadır. Hiperkalseminin renal vasküler direnç üzerine uyarıcı etkisi, periferik vasküler direnç üzerine olan etkisinden daha fazladır<sup>(59)</sup>. Hiperparatiroidizm durumunda kalsiyum artmakta ve hipertansiyon görülebilmektedir, oysa parathormonun reseptörleri aracılığı ile kan basıncını azaltıcı etkisi mevcuttur<sup>(60)</sup>. Verapamil ve prazosin hiperkalsemiye bağlı hipertansiyonda kan basıncını kontrol etmek için kullanılabilirler<sup>(59,60)</sup>.

#### **Obezite ve insülin direnci:**

Obezite günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin önemli sağlık problemlerinden biri haline gelmiştir. Çocukluk çağı obezite prevalansı çok hızlı bir artış göstermektedir. Portekiz'de yapılmış bir çalışmada 7-9 yaşları arasındaki çocuklarda fazla kilolu ve obez çocuk prevalansının toplam %31.5'e yükseldiği gösterilmiştir<sup>(61)</sup>. Vücut kitle indeksi 28 mg/m<sup>2</sup>'den yüksek olduğunda hipertansiyon görülme riski 3-4 kat artmaktadır<sup>(62)</sup>.

Obezlerde hipertansiyonun daha sık görülmesi değişik mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Bu mekanizmalar arasında genetik ve metabolik mekanizmalar ön sıralarda yer almaktadır<sup>(63)</sup>. Önemli mekanizmalardan biri insülin direncidir. Hiperinsülinemi değişik yollarla kan basıncını yükseltebilir. İnsülin renal sodyum geri emiliminin artmasına, sempatik sinir sistemi aktivasyonuna, nitrik oksidin vazodilatör etkisinin azalmasına neden olmaktadır<sup>(64)</sup>. Nöroendokrin mekanizmalarında etkili olduğu özellikle leptinin sempatik sinir sistemi üzerinde uyarıcı etkisinin bulunduğu düşünülmektedir<sup>(63)</sup>. Böbrek fonksiyonları da obezite ile etkilenmekte ve hipertansiyon gelişimine katkıda bulunmaktadır. Obezlerde mikroalbuminuri daha sık saptanmaktadır. Kilo alımı sırasında ilk olarak artmış renin-angiotensin sistem aktivasyonuna bağlı olarak

renal sodyum geri emilimi artmaktadır. Böbrek dokusunun içindeki ve etrafındaki birikmiş yağ dokusunun yapmış olduğu mekanik bası hipertansiyon gelişiminde rol oynamaktadır<sup>(63)</sup>.

#### **Büyüme hormonu fazlalığı:**

Çocukluk çağında çok nadir görülen bir durumdur. Ancak büyüme hormonu fazlalığı olan erişkinlerde orta dereceli ve komplikasyona yol açmayan hipertansiyon görülmektedir. Büyüme hormonu plazma volümünü arttırarak, atrial natriüretik faktör üretimini azaltarak, insülin direncine yol açarak, sempatik sinir sistemini uyararak, kardiyak hiperkineziye yol açarak ve kalp kası hipertrofisine yol açarak hipertansiyona yol açmaktadır<sup>(65)</sup>.

#### **Turner Sendromu:**

Turner sendromu yaklaşık olarak 2000 canlı doğan kız bebekten birinde görülmektedir. Turner sendromlu adolesanlarda hipertansiyon görülme riski 3-4 kat daha fazladır. Turner sendromlularda %30'unda hipertansiyon görülmektedir. Normotansif olanlarda ise sirkadien ritim bozulmuş ve gece kan basıncı düşüşleri kaybolmuştur. Renal patolojiler ve aort koarktasyonu bu hastalarda görülen hipertansiyonun 1/3'ünden sorumludur. Geri kalan vakalarda tam etyoloji saptanamamakla beraber östrojen tedavisi ve küçük damar patolojilerinin yol açtığı renovasküler hastalıklar hipertansiyon gelişiminden sorumlu tutulmaktadır<sup>(66-70)</sup>.

**Geliş Tarihi** : 22.03.2007

**Yayına kabul tarihi** : 06.11.2007

**Yazışma adresi** :

Yrd.Doç.Dr. Tolga ÖZGEN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Kurupelit / SAMSUN

Tel. : 0362 312 19 19 / 2652

Faks : 0362 457 60 41

e-posta: drtolgaozgen@yahoo.com

**KAYNAKLAR**

1. National High Blood Pressure Education Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 Task Force Report on high blood pressure in children and adolescents: A working group report from the national high blood pressure education program. *Pediatrics* 1996; 98: 649-658.
2. Kendirci M. Çocuklarda Endokrin Hipertansiyon. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S.(Eds) *Pediatric Endocrinoloji. Birinci Basım Pediatrik Endocrinoloji ve Oksoloji Yayınları* 2003; 699-711.
3. Salgado CM, Carvalhaes JTA. Arterial hypertension in childhood. *Jornal de Pediatria*. 2003; 79: 115-124.
4. Nadar S, Gregory YH Lip D, et al. Primary hyperaldosteronism. *Annals of Clinical Biochemistry* 2003; 40: 439-452.
5. Mulrow PJ. Angiotensin II and aldosterone regulation. *Regul Pept*. 1999; 80: 27-32.
6. Mulrow PJ. Renin-angiotensin system in the adrenal. *Horm Metab Res*. 1998; 30: 346-349.
7. Eaton DC, Malik B, Saxena NC, et al. Mechanisms of aldosterone's action on epithelial Na + transport. *J Membr Biol*. 2001; 184: 313-319.
8. Schild L, Kellenberger S. Structure function relationships of ENaC and its role in sodium handling. *Adv Exp Med Biol*. 2001; 502: 305-314.
9. Andersen GS, Toftdahl DB, Lund JO, et al. The incidence rate of pheochromocytoma and Conn's syndrome in Denmark, 1977-1981. *J Hum Hypertens* 1988; 2: 187-189.
10. Lim PO, Dow E, Brennan G, et al. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J Hum Hypertens*. 2000; 14: 311-315.
11. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, et al. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1994; 21: 315-318.
12. Lim PO and MacDonald TM. Primary aldosteronism, diagnosed by the aldosterone to renin ratio, is a common cause of hypertension. *Clinical Endocrinology* 2003; 59: 427-430.
13. Young WF jr. Minireview: Primary Aldosteronism- Changing Concepts in Diagnosis and Treatment. *Endocrinology* 2003; 144: 2208-2213.
14. Brilla CG, Pick R, Tan LB, et al. Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circ Res* 1990; 67: 1355-1364.
15. Letizia C, De Ciocchis A, Cerci S, et al. Amlodipine in ambulatory hypertensive patients: humoral and haemodynamic effects. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1993; 13:151-159.
16. Racine MC, Douville P, Lebel M. Functional tests for primary aldosteronism: value of captopril suppression. *Curr Hypertens Rep*. 2002; 4: 245-249.
17. Agharazii M, Douville P, Grose JH, et al. Captopril suppression versus salt loading in confirming primary aldosteronism. *Hypertension*. 2001; 37: 1440-1443.
18. Lyons DF, Kem DC, Brown RD, et al. Single dose captopril as a diagnostic test for primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983; 57: 892-896.
19. Kem DC, Weinberger MH, Gomez-Sanchez C, et al. Circadian rhythm of plasma aldosterone concentration in patients with primary aldosteronism. *J Clin Invest*. 1973; 52: 2272-2277.
20. Ganguly A, Melada GA, Luetscher JA, et al. Control of plasma aldosterone in primary aldosteronism: distinction between adenoma and hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973; 37: 765-775.
21. Vetter H, Berger M, Armbruster H, et al. Episodic secretion of aldosterone in primary aldosteronism: relationship to cortisol. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1974; 3: 41-48.
22. Biglieri EG, Schambelan M. The significance of elevated levels of plasma 18-hydroxycorticosterone in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979; 49: 87-91.
23. Fraser R, Connell JM, Budd PS, et al. The origin and significance of 18-hydroxycortisol: studies in hyperaldosteronism and in bovine adrenocortical cells in vitro. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1991; 39: 839-850.
24. Biglieri EG, Irony I, Kater CE. Identification and implications of new types of mineralocorticoid hypertension. *J Steroid Biochem*. 1989; 32: 199-204.
25. Bravo EL. Primary aldosteronism: new approaches



- to diagnosis and management. *Cleve Clin J Med*. 1993; 60: 379-386.
26. McAlister FA, Lewanczuk RZ. Primary hyperaldosteronism and adrenal incidentaloma: an argument for physiologic testing before adrenalectomy. *Can J Surg*. 1998; 41: 299-305.
27. Rossi GP, Chiesura-Corona M, Tregnaghi A, et al. Imaging of aldosterone-secreting adenomas: a prospective comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging in 27 patients with suspected primary aldosteronism. *J Hum Hypertens*. 1993; 7: 357-363.
28. Sohaib SA, Peppercorn PD, Allan C, et al. Primary hyperaldosteronism (Conn syndrome): MR imaging findings. *Radiology*. 2000; 214: 527-531.
29. Gleason PE, Weinberger MH, Pratt JH, et al. Evaluation of diagnostic tests in the differential diagnosis of primary aldosteronism: unilateral adenoma versus bilateral micronodular hyperplasia. *J Urol*. 1993; 150: 1365-1368.
30. Rossi GP, Sacchetto A, Chiesura-Corona M, et al. Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal computed tomography and magnetic resonance findings: results in 104 consecutive cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 1083-1090.
31. Zillich AJ, Carter BL. Eplerenone—a novel selective aldosterone blocker. *Ann Pharmacother*. 2002; 36: 1567-1576.
32. Armanini D, Calo L, Semplicini A. Pseudohyperaldosteronism: pathogenetic mechanisms. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2003; 40: 295-335.
33. Palermo M, Delitala G, Mantero F, et al. Congenital deficiency of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase (apparent mineralocorticoid excess syndrome): diagnostic value of urinary free cortisol and cortisone. *J Endocrinol Invest*. 2001; 24: 17-23
34. Conn JW, Rovner DR, Cohen EL. Licorice-induced pseudoaldosteronism. Hypertension, hypokalemia, aldosteronopenia, and suppressed plasma renin activity. *JAMA*. 1968; 205: 492-496.
35. Armanini D, Scali M, Zennaro MC, et al. The pathogenesis of pseudohyperaldosteronism from carbenoxolone. *J Endocrinol Invest*. 1989; 12: 337-341.
36. Morris DJ, Souness GW. The 11 beta-OHSD inhibitor, carbenoxolone, enhances Na retention by aldosterone and 11-deoxycorticosterone. *Am J Physiol*. 1990; 258: 756-759.
37. Irony I, Biglieri EG, Perloff D, Rubinoff H. Pathophysiology of deoxycorticosterone-secreting adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987; 65: 836-840.
38. Geller DS, Farhi A, Pinkerton N, et al. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. *Science*. 2000; 289: 119-123.
39. Liddle GW, Bledsoe T, Coppage WS Jr. A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion. *Trans Assoc Am Physicians*. 1963; 76: 199-213.
40. Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, et al. Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the b subunit of the epithelial sodium channel. *Cell*. 1994; 79: 407-414.
41. Tamura H, Schild L, Enomoto N, et al. Liddle disease caused by a missense mutation of b subunit of the epithelial sodium channel gene. *J Clin Invest*. 1996; 97: 1780-1784.
42. Opocher G, Schiavi F, Conton P, et al. Clinical and genetic aspects of pheochromocytoma. *Horm Res*. 2003; 59: 56-61.
43. Mannelli M, Ianni L, Cilotti A, et al. Pheochromocytoma in Italy: a multicentric retrospective study. *Eur J Endocrinol* 1999; 141: 619-624.
44. Bravo EL. Pheochromocytoma: current perspectives in the pathogenesis, diagnosis, and management. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004; 48: 746-750.
45. Dilmann WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. *Am J Med* 1990; 88: 626-630.
46. Morkin E. Regulation of myosin heavy chain genes in the heart. *Circulation* 1993; 87: 1451-1460.
47. Stiles GL, Lefkowitz RJ. Thyroid hormone modulation of agonist-beta adrenergic receptor interactions in the rat heart. *Life Sci* 1981; 28: 2529-2536.
48. Kiss E, Jakab G, Kranias EG, et al. Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban protein expression. Regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> transport and myocardial relaxation. *Circ Res* 1994; 75: 245-251.
49. Kamitani T, Ikeda U, Muto S, et al. Regulation of Na,K-ATPase gene expression by thyroid hormone in rat cardiocytes. *Circ Res* 1992; 71: 1457-1464.

50. Haber RS, Loeb JN. Effect of 3,5,3-triiodothyronine treatment on potassium efflux from isolated rat diaphragm: role of increased permeability in the thermogenic response. *Endocrinology* 1982; 111: 1217-1223.
51. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001; 344: 501-509.
52. Levey GS. Catecholamine sensitivity, thyroid hormone and the heart: a reevaluation. *Am J Med* 1971; 50: 413-420.
53. Polikar R, Burger AG, Sherner U, Nicod P. The thyroid and the heart: a reevaluation. *Circulation*. 1993; 87: 1435-1441.
54. Dzau VJ, Herrmann HC. Hormonal control of angiotensinogen production. *Life Sci*. 1982; 30: 577-584.
55. Zamir N, Slover M, Ohman KP. Thyroid hormone restores atrial stretch-induced secretion of atrial natriuretic peptide in hypophysectomized rats. *Horm Metab Res* 1993; 25: 152-155.
56. Allon M, Harrow A, Pasque CB, et al. Renal sodium and water handling in hypothyroid patients: the role of renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 205-210.
57. Montenegro J, Gonzalez O, Saracho R, et al. Changes in renal function in primary hypothyroidism. *Am J Kidney Dis*. 1996; 27: 195-198.
58. Fommei E, Iervasi G. The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 1996-2000.
59. Eiam-Ong S, Eiam-Ong S, Punsin P, et al. Acute hypercalcemia-induced hypertension: the roles of calcium channel and alpha-1 adrenergic receptor. *J Med Assoc Thai*. 2004; 87: 410-418.
60. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease—a review. *Eur Heart J*. 2004; 25: 1776-1787.
61. Padez C, Fernandes T, Mourao I et al. Prevalence of overweight and obesity in 7-9-year-old Portuguese children: trends in body mass index from 1970-2002. *Am J Hum Biol*. 2004; 16: 670-678.
62. Willett WC, Stampfer M, Manson J, et al. New weight guidelines for Americans: justified or injudicious? *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 1102-1103.
63. Sharma AM. Second International Symposium on Obesity and Hypertension: Genetic and Molecular Mechanisms, 25-27 October 2001, Berlin, Germany. *International Journal of Obesity* 2002; 26: 1283-1288.
64. Ten S and Maclaren N. Insulin Resistance Syndrome in Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2526-2539.
65. Bondanelli M, Ambrosio MR, and Uberti EC. Pathogenesis and Prevalence of Hypertension in Acromegaly. *Pituitary* 2001; 4: 239-249.
66. Nielsen J, Wohlert M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Hum Genet*. 1991; 87: 81-83.
67. Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Wilhelmsen L. Cardiac malformations and hypertension, but not metabolic risk factors, are common in Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 4166-4170.
68. Nathwani NC, Unwin R, Brook CG, et al.. Blood pressure and Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000; 52: 363-370.
69. Nathwani NC, Unwin R, Brook CG, et al. The influence of renal and cardiovascular abnormalities on blood pressure in Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000; 52: 371-377.
70. Elsheikh M, Bird R, Casadei B, et al. The effect of hormone replacement therapy on cardiovascular hemodynamics in women with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 614-618.