



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK NEFROLOJİ BİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI HİPERTANSİYONUNDA ETYOLOJİ, RİSK
FAKTÖRLERİ VE HEDEF ORGAN HASARININ BELİRLENMESİ VE
TEDAVİ SEÇENEKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Berfin UYSAL

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

BURSA-2014



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK NEFROLOJİ BİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI HİPERTANSİYONUNDA ETYOLOJİ, RİSK
FAKTÖRLERİ VE HEDEF ORGAN HASARININ BELİRLENMESİ VE
TEDAVİ SEÇENEKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Berfin UYSAL

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Osman Dönmez

BURSA-2014

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet (Summary).....	iii
Giriş.....	1
Genel Bilgiler.....	3
Çocuklarda Normal Kan Basıncı Ölçümleri.....	3
Kan Basıncı Ölçüm Yöntemleri.....	4
Çocuklarda Hipertansiyon Epidemiyolojisi.....	9
Hipertansiyon Patogenezi.....	11
Hipertansiyon Etiyolojisi.....	20
Çocuklarda Hipertansiyonun Değerlendirilmesi.....	24
Hipertansiyonda Hedef Organ Hasarı.....	29
Hipertansiyon Tedavisi.....	32
Gereç ve Yöntem	37
Hipertansiyon Tanısı.....	37
Obezite Değerlendirilmesi.....	38
Biyokimyasal Veriler ve Diğer İncelemeler.....	38
Ekokardiyografik İnceleme.....	38
Göz Muayenesi.....	38
İstatistiksel Yöntem	39
Bulgular	40
Tartışma ve Sonuç	47
Kaynaklar	52
EK-1: Simgeler ve Kısaltmalar	60
EK-2: Şekiller Dizini.....	61
EK-3: Tablolar Dizini	62
Teşekkür	63
Özgeçmiş	64

ÖZET

Çocukluk çağında hipertansiyon, erişkinlerde olduğu gibi önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

Bu çalışmada, 1 Ocak 2012 ile 31 Aralık 2013 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Çocuk Nefroloji Polikliniği'ne başvuran, hipertansiyon tanısı alan ve düzenli takip edilen hastaların demografik özellikleri, hedef organ hasarları, aldıkları tedaviler ve tedaviye yanıtları geriye dönük olarak değerlendirildi ve hipertansiyon etyolojisi araştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen 231 hastanın ortalama yaşı 14.4 ± 4.5 , ortalama tanı yaşı 11.4 ± 4.7 olarak belirlendi. Hastaların %50.6'sı (n=117) primer hipertansiyon, %49.4'ü (n=114) sekonder hipertansiyon tanısı aldı. Primer hipertansiyonlu hastaların 20'sinde aile öyküsü varken, sekonder hipertansiyonlu hastaların sadece 7'sinde aile öyküsü mevcuttu, aradaki fark anlamlı bulundu (p=0.01). Yirmi dört hasta fazla kilolu, 36 hasta obez olarak değerlendirildi. Hastaların %8.7'sinde diyabet, %7.4'ünde kronik böbrek hastalığı mevcuttu. Böbrek nakli yapılmış olan hastaların 20'si hipertansiyon tanısı ile izlenmekte idi. Hedef organ hasarı değerlendirildiğinde; hastaların 47'sinde (%20.3) hipertansif retinopati, 30'unda (%13) sol ventrikül hipertrofisi ve 59'unda (25.5) proteinüri olduğu görüldü. Hastaların insülin direnci veya diyabeti olması ile hedef organ hasarı gelişmesi açısından anlamlı fark bulunmadı. Tedavide, 94 hastaya yaşam tarzı değişikliği, 60 hastaya kalsiyum kanal blokeri, 22 hastaya anjiyotensin converting enzim inhibitörü, 19 hastaya beta bloker ve geri kalan hastalara kombine tedavi düzenlendi. Vakalarımızın %76.2'sinde tedaviye yanıt alındı. Primer hipertansiyon ve sekonder hipertansiyon arasında tedaviye yanıt açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.28).

Sonuç olarak değişen yaşam tarzı ve kötü beslenme alışkanlıkları nedeni ile çocuklarda hipertansiyon görülme sıklığı artmaktadır.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, çocuk, etyoloji, hedef organ hasarı

SUMMARY

ASSESSMENT OF ETIOLOGY, RISK FACTORS, END ORGAN DAMAGE IN CHILDHOOD HYPERTENSION WITH TREATMENT CHOICES

Hypertension in childhood is a serious cause of mortality and morbidity as in adulthood. Demographic profiles, treatment regimens, response to treatment and etiology of hypertension were reviewed in children diagnosed with hypertension in this study.

Children diagnosed with hypertension in outpatient clinics of Pediatric Nephrology Department of Uludag University between January 1, 2012 and December 31, 2013 were reviewed retrospectively in this study.

The mean age of 231 patients diagnosed as hypertensive was 14.4 ± 4.5 with a mean age of 11.4 ± 4.7 at the time of diagnosis 135 of whom were male and 96 of whom were female. One hundred seventeen patients (50.6%) were classified as having primary hypertension and 49.4% of the patients were classified as having secondary hypertension. Twenty patients with primary hypertension had family history whereas 7 patients with secondary hypertension had family history, this difference was statistically significant ($p=0.01$). Twenty four patients were defined as overweight and 36 patients were defined as obese. 8.7% of the patients had diabetes whereas there were 17 children with chronic kidney disease. Twenty patients with renal transplantation patients were found to be hypertensive. Hypertensive retinopathy, left ventricular hypertrophy and proteinuria were found in 47 (20.3%), 30 (13%) and 59 (25.5%) patients respectively. There was no association between end organ damage and younger age at the time of diagnosis. Insulin resistance or diabetes were not detected to be associated with end organ damage. Ninety four patients were advised life style changes, 60 patients were treated by calcium channel blockers, 22 patients by angiotensin converting enzyme inhibitors, 19 patients by beta blockers and

the rest of the patients by combined therapy. Treatment was efficient in 76.2% of the patients. Response to treatment did not differ between primary and secondary hypertension ($p=0.28$).

In conclusion, the incidence of hypertension in children is increasing because of altering life style and nutrition status of children. In this study, the demographic profiles, etiologies, treatment regimens, response to treatment were reviewed in children with hypertension.

Key words: Hypertension, children, etiology, end-organ damage

GİRİŞ

Erişkin çağda hipertansiyon (HT), toplumun büyük bir kısmını etkileyen bir sağlık sorunu olduğu halde, çocukluk çağında gerçek sıklığı bilinmemektedir. Hipertansiyon (HT) ileri yaşlarda ortaya çıkan kalp, beyin ve damar hastalıkları için temel risk etmenidir ve kökleri çocukluk çağına uzanır. Çocukluk çağında hipertansiyon prevalansı erişkine göre daha düşüktür (%1-2). Ancak kan basıncı (KB) ölçüm tekniklerinin rutine girmesi, KB ölçümünün yaygınlaşması, yüksek kalori ve yağ içeren besinlerin fazla tüketilmesi sonucu gelişen obezite, tuz tüketiminin artması, fiziksel aktivitede azalma ve artan stres faktörleri gibi nedenlerden dolayı hipertansiyon sıklığı giderek artmaktadır (1,2). İlk araştırmalar ikincil ve ciddi hipertansif çocukların tedavisine odaklanmışken son yıllarda yeni kan basıncı tanımları ve ölçüm tekniklerinin geliştirilmesi ile hafif ve bulgusu olmayan olguların erken tanısına ve hastalığın önlenmesine yönelik çalışmalar ağırlık kazanmıştır (3).

Çocukluk yaş grubunda hipertansiyon erişkinlere benzer bulgular ve belirtilerle ortaya çıkmaz. Kan basıncının yükseldiğini ölçüm yapmaksızın klinik bulgularla saptamak güçtür. Bu yüzden kan basıncı ölçümü rutin muayenenin bir parçası olmalı ve muayene edilen her çocukta mutlaka bakılmalı ve kan basıncı yükselme riski olan hastalara ise her kontrolde kan basıncı ölçümü yapıp değerlendirilmelidir.

Çocuklarda hipertansiyonun nedenleri yaşa göre değişir. Süt çocukları ve küçük çocuklarda doğuştan böbrek ve kalp damar sistemi ile ilgili sebepler başta gelen nedenler iken daha büyük çocuklarda ise reflü nefropatisi ve kronik glomerulonefritler gibi böbrek parankim hastalıkları ön plandadır. Erken çocukluk çağında hipertansiyon etiyolojisinde daha çok sekonder nedenler görülürken büyük çocuk ve ergen yaş grubunda ise esansiyel (primer) hipertansiyon görülmektedir (4).

Çocukluk çağında KB ölçümü tıpkı boy ve tartıda olduğu gibi persantil eğrileri ile değerlendirilir. 1996'da Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) çocuklarda yapılan bir çalışmada yaş, cins ve boya göre kan basıncının 90

ve 95 persantil değerleri saptanmıştır (5). Bu alışma 2004'te daha da genişletilmiş; 50. ve 99. persantil değerleri de eklenmiştir (6).

Hipertansiyonda hedef organ hasarının belirlenmesi tedavi kararında, prognozun belirlenmesinde ve hipertansiyonun derecesinin belirlenmesinde önemlidir. Yüksek KB'ı, çocuklarda ateroskleroz gelişimi ile ilişkilidir. Otopsi alışmalarında HT ve adölesan dönemde ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiştir (7). Günümüzde ateroskleroz karotis intima media kalınlığı ile ölçülebilmektedir. Hedef organ hasarının diğer belirteçleri sol ventrikül kitlesi, retina bulguları, idrar albumin ekskresyonu ve böbrek hastalığı olanlarda renal fonksiyonlardır. Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonunun (AKBM) hedef organ hasarını n görmede, anlık KB lmnden daha üstün olduğu düşünülmektedir (8).

Çocukluk HT tedavisinde tüm asemptomatik hipertansif çocuklar farmakolojik olmayan yönetimden fayda görebilir (6). Evre-1 HT olup (95-99 persantil + 5 mmHg) hayat tarzı değişikliğine cevap vermeyen ve evre-2 HT (>99 persantil + 5 mmHg) olan çocuklarda farmakolojik tedavi endikasyonu vardır. Ayrıca sekonder HT'u ve hedef organ hasarı olan çocuklar da farmakolojik tedaviye adaydır.

Bu çalışmada, hipertansiyon tanısı ile izlenen hastaların demografik özellikleri, hedef organ hasarları, aldıkları tedaviler ve tedaviye yanıtları değerlendirildi ve hipertansiyon etiyolojisi araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

1.1. Çocuklarda Normal Kan Basıncı Ölçümleri

'The National High Blood Pressure Education Program' (NHBPEP) çalışma grubu tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde 1987'de çocuklarda normal KB tanımı için bir kılavuz geliştirilmiştir (9). Normal anlık KB değerleri 2004 yılında 'Çocuk ve Adölesanlarda Yüksek Kan Basıncının Tanısı, Değerlendirilmesi ve Tedavisi üzerine Dördüncü Raporda' (The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents) güncellenmiştir (6). Çocukluk çağı kan basıncı ölçümleri percentil eğrileri ile değerlendirilir.

NHBPEP çalışma grubunun verileri dünya geneline adapte edilmiş olmasına rağmen, özellikle Avrupa'da çoğu yerel referans değerleri kullanılmaktadır. Altı Avrupa çalışmasından toplanan veriler (Almanya, Fransa, Danimarka ve Hollanda) 95 percentil için ortalama KB değerlerinin Avrupalı çocuklarda SKB için 6 mmHg ve DKB için 3 mmHg daha fazla olduğunu göstermiştir (10).

Çocuklarda hipertansiyonun tanımı; farklı zamanlarda üç kez yapılan kan basıncı ölçümünde, kan basıncı değerinin yaş, boy ve cinsiyete göre 95. percentilde veya üzerinde olması durumudur. Kan basıncı değerleri 95-99 percentil + 5 mmHg olan hastalar evre 1 hipertansiyon olarak adlandırılırken, 99 percentil + 5 mmHg olan hastalar evre 2 hipertansiyon olarak kabul edilir. Sistolik veya diyastolik kan basıncının ya da her ikisinin 90. percentilin üstünde ama 95. percentilden küçük olması ya da kan basıncının 120/80 mmHg' yi geçmesi olarak tanımlanmıştır (Tablo 1).

Tablo-1: Çocuklarda hipertansiyon tanımlaması ve evrelemesi

Normal kan basıncı	< 90P (yaş, cins, boy)
Prehipertansiyon	90P –95P veya > 120/80mmHg (ergenlik)
Hipertansiyon	>95P
Evre 1 Hipertansiyon	95P – 99P + 5 mmHg
Evre 2 Hipertansiyon	> 99P + 5 mmHg

P: Persentil

1.2. Kan Basıncı Ölçüm Yöntemleri

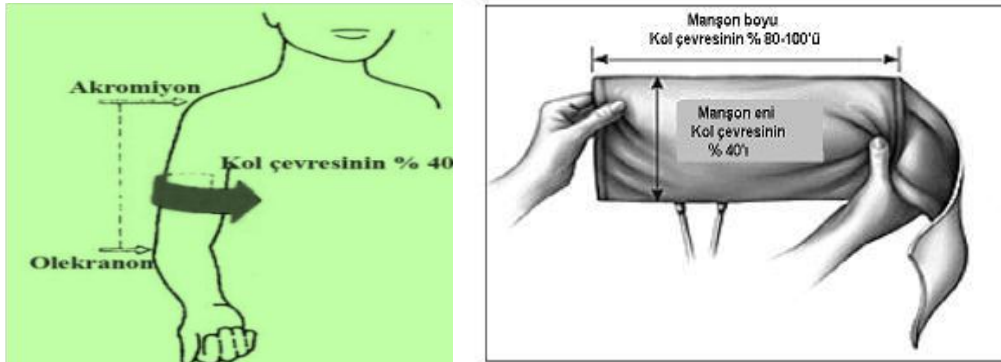
Kan basıncı (KB) ölçüm yöntemleri direkt ve indirekt olmak üzere iki farklı ölçüm yöntemi vardır. En güvenilir sonuç direkt (intraarterial) KB ölçümü olduğu halde invaziv girişim gerektirdiğinden kullanımı kısıtlıdır. Bu nedenle indirekt ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlar palpasyon, oskültasyon, doppler ve ossilometrik yöntemlerdir.

Palpasyon yöntemi; eski bir yöntemdir. Günümüzde kullanılmamaktadır. Oskültasyon tekniği; KB ölçümü en az 5-10 dakika dinlendikten sonra oturur durumda yapılmalıdır. Ölçüm için sağ kol tercih edilmelidir. Sağ kol kalp hizasında olmalıdır. En az iki kez ölçüm yapılmalıdır. Uygun manşon boyutu seçilmelidir. Uygun manşon boyutları tablo 2'de gösterilmiştir. Manşon boyu kol çevresinin en az %80'inden fazlasını kol uzunluğunun (akromiyon-olekranon arası) ise 2/3'ünü sarmalıdır. Manşon eni kol çevresinin %40'ı kadar olmalıdır (Şekil 1). Bu boyutlardan daha küçük manşonlar normalden yüksek, daha büyük manşonlar ise düşük sonuçlar alınmasına yol açar. Manşon şişirilirken radial nabız palpe edilmektedir. Radial nabız kaybolduktan sonra 20 mmHg daha şişirilerek 2-3 mm/sn. hızla basınç azaltılırken stetoskop ile brakial nabız dinlenerek ölçülmektedir. Oskültasyon tekniği kullanılan yöntemlerde sistolik basınç Korotkoff seslerinin ilkinin (K-1) duyulduğu, diyastolik basınçta Korotkoff seslerinin kaybolduğu (K-5) andaki basınç olarak tanımlanmaktadır. Sistolik kan basıncı değeri olarak Korotkoff-1, 12 yaşından küçük çocuklarda Korotkoff-4, 12 yaşından büyük çocuklarda

Korotkoff-5 diyastolik kan basıncı değeri olarak kabul edilmektedir. Beşinci Korotkoff sesi bazen 0 mm Hg değere kadar duyulabilir. Bu durumda stetoskop daha az bastırılarak ölçüm tekrarlanmalı; hala çok düşük değerler alınıyorsa 4. Korotkoff sesi diyastolik basınç olarak kabul edilmelidir (6). Oskültasyon tekniği kullanılırken ölçen kişiye göre farklılıklar olabilmektedir.

Tablo-2: Kan basıncı ölçümünde kullanılacak uygun manşon boyları

Yaş	Manşon genişliği (cm)	Manşon boyu (cm)
Prematüre, yenidoğan	2.5-4.0	5.0-9.0
Süt çocuğu	4.0-6.0	11.5-18.0
Çocuk	7.5-9.0	17.0-19.0
Erişkin	11.5-13.0	22.0-26.0



Şekil- 1: Uygun manşon seçimi

Ossilometrik yöntem; son yıllarda KB ölçümünde ossilometrik yöntemlerden yararlanma olanağı doğmuştur. Bu teknik özellikle ölçüm sırasında uyum sorunu yaşanan küçük çocuklarda ve yenidoğanlarda kullanılmaktadır. Ossilometrik ölçüm tekniklerinde sistolik kan basıncı ve ortalama arter basıncı, manşon şişirildikten sonra arteriyel pulsasyonların yansması ile belirlenir. Bu cihazlarla ortalama arterial basınç saptanır. Bu cihazlarla elde edilen kan basıncı değerleri oskültasyon tekniği ile ölçülen kan

basıncı değerlerine yakındır. Cihazların sık kontrol edilmesi ve kalibrasyonlarının yapılması gereklidir. Bu cihazlar ile ölçüm kullanışlı ancak pahalı ve daha sık bakım ve ayar gerektiren bir yöntemdir. Küçük bebeklerde ve evde stetoskop kullanılmadığı için daha kullanışlıdır (11-13).

Doppler yöntemi; ossilometrik yöntemle benzer. Bu teknik ile ölçülen sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncına oranla daha doğru olarak saptanır. Gerek ossilometrik gerekse doppler tekniği ile elde edilen değerlerin karşılaştırılacağı yaşa, cinsiyet ve boya göre düzenlenmiş standart tablolar tam olarak geliştirilememiştir.

1.2.1. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü

Ambulatuvar KB monitörizasyonunun (AKBM) anlık KB izlemine göre daha güvenilir ve daha çok veri elde edilebilir bir yöntem olup zaman içinde çok sayıda ölçüm sağlayabilmektedir. Ayrıca düzenli aktiviteler sırasında KB ölçümü ile gündüz ve gece KB hesaplamasına imkan verebilir, beyaz önlük etkisini saptayabilir (poliklinikte anlık KB değerlerinin 24 saatlik ya da gündüz KB değerlerinden daha yüksek olması) ya da maskeli HT'ü saptayabilir (poliklinik ölçümün 24 saatlik ya da gündüz AKB değerlerinden daha düşük olması) ve diüurnal KB paterni hakkında bilgi sağlayabilir. Çocuklarda AKBM'nun faydası ve tolere edilebilirliği bildirilmiştir (14). Artan yaş ve yüksek ortalama KB, AKB ölçümlerinin başarı oranını arttıran faktörlerdir (15,16).

ABD, İspanya, Almanya ve Tayvan'da yapılan çalışmalarda çocuklar için yaş ve cinsiyete göre AKBM normal değerleri bildirilmiştir (17-20). Bunlar arasında Soergel ve ark. tarafından yayınlanan veriler yaygın olarak kullanılmaktadır (21). Bu çalışmada boyları 115-185 cm arasında olan çocuk ve adölesanların 24 saatlik gündüz ve gece (uyku-uyanıklık) ortalama kan basıncı değerleri boya göre persentillendirilerek verilmiştir. Wühl ve ark. ise normal dağılım göstermeyen bu verilerin standart deviasyon skorlarını ve bunların normal sınırlarını belirlemiştir (22). Ambulatuvar kan basıncı izlemi ile 24 saatlik veriler elde edildikten sonra Task Force çalışma grubunun değerlerine göre çocuğun yaşı, cinsiyeti ve boyu dikkate alınarak, yorumlanması gerekir (Tablo 3).

Tablo-3: Ambulatuvar kan basıncı izlemi normal değerleri

ERKEK ÇOCUKLAR	Sistolik kan basıncı				Diyastolik kan basıncı			
	Gündüz		Gece		Gündüz		Gece	
	BOY	90P	95P	90P	95P	90P	95P	90P
120	120.6	123.5	103.7	106.4	79.1	81.2	61.9	64.1
125	121.0	124.0	104.9	107.8	79.3	81.3	62.2	64.3
130	121.6	124.6	106.3	109.5	79.3	81.4	62.4	64.5
135	122.2	125.2	107.7	111.3	79.3	81.3	62.7	64.8
140	123.0	126.0	109.3	113.1	79.2	81.2	62.9	65.0
145	124.0	127.0	110.7	114.7	79.1	81.1	63.1	65.2
150	125.4	128.5	111.9	115.9	79.1	81.0	63.3	65.4
155	127.2	130.2	113.1	117.0	79.2	81.1	63.4	65.6
160	129.2	132.3	114.3	118.0	79.3	81.3	63.6	65.7
165	131.3	134.5	115.5	119.1	79.7	81.7	63.7	65.8
170	133.5	136.7	116.8	120.2	80.1	82.2	63.8	65.9
175	135.6	138.8	118.1	121.2	80.6	82.8	63.8	65.9
180	137.7	140.9	119.2	122.1	81.1	83.4	63.8	65.8
185	139.8	143.0	120.3	123.0	81.7	84.1	63.8	65.8

KIZ ÇOCUKLAR	Gündüz				Gece			
	Gündüz		Gece		Gündüz		Gece	
	BOY	90P	95P	90P	95P	90P	95P	90P
120	118.5	121.1	105.7	109.0	79.7	81.8	64.0	66.4
125	119.5	122.1	106.4	109.8	79.7	81.8	63.8	66.2
130	120.4	123.1	107.2	110.6	79.7	81.8	63.6	66.0
135	121.4	124.1	107.9	111.3	79.7	81.8	63.4	65.8
140	122.3	125.1	108.4	111.9	79.8	81.8	63.2	65.7
145	123.4	126.3	109.1	112.5	79.8	81.8	63.0	65.6
150	124.6	127.5	109.9	113.1	79.9	81.9	63.0	65.5
155	125.7	128.5	110.6	113.8	79.9	81.9	62.9	65.5
160	126.6	129.3	111.1	114.0	79.9	81.9	62.8	65.4
165	127.2	129.8	111.2	114.0	79.9	81.9	62.7	65.2
170	127.5	130.0	111.2	114.0	79.9	81.8	62.5	65.0
175	127.6	129.9	111.2	114.0	79.8	81.7	62.3	64.7

Luber ve arkadaşları tarafından ayakta kan basıncı izlemi yapılan hastaların tanımlanması için sınıflama oluşturulmuştur (23,24) (Tablo 4).

Tablo-4: Ambulatuvar kan basıncı değerlendirilmesinde sınıflama

SINIFLAMA	Tek ölçüm KB	Ortalama sistolik KB	KB yükü
Normal	<95P	<95P	<25
Beyaz önlük hipertansiyonu	>95P	<95P	<25
Maskeli hipertansiyon	<95P	>95P	>25
Ambulatuvar hipertansiyon	>95P	>95P	25-50
Ağır hipertansiyon	>95P	>95P	>50

P: Persentil; **KB:** Kan basıncı

1.2.2. Ev kan basıncı ölçümü

Ambulatuvar KB ölçümü kullanışlı olmakla birlikte pahalıdır ve tüm pediatristler için ulaşılabilir değildir. Çocuklarda ev KB ölçümü kullanışlıdır. Yunanistan'daki araştırmacılar Omron 705 IT ossilometrik cihazın (Omron Healthcare Europe BV, Hoofddorp, The Netherlands) çocuklarda kullanımının geçerliliğini gösterdikten sonra çocuklar için referans değerler vermişlerdir (25,26). Brezilya'dan yapılan bir çalışmada hipertansif çocuklarda maskeli HT ve beyaz önlük HT tanısını koymada ev ölçümü ve AKB ölçümlerinin karşılaştırılabilir olduğu bildirilmiştir (24). Ancak çocuk ve adölesanlarda ev KB standartları için yaygın farklılıklar vardır. HT'ü saptamada ev KB ölçümünün klinik KB ölçümüne üstün olduğu, fakat ne klinik ne de ev KB ölçümünün AKBM kadar sensitivite ve spesifiteye sahip olmadığı bildirilmiştir (27). Ev KB ölçümünün klinik KB ölçümü ile karşılaştırıldığında daha spesifik olması nedeni ile çocuklarda HT taraması yerine tanısı için daha uygun görünmektedir. Ancak klinisyenler tarafından cihazların uygun validasyon ve düzenli kalibrasyonları ev KB ölçümü için gereklidir.

Son zamanlarda 613 yetişkini içeren bir çalışmada ev KB ölçümünün beyaz önlük ve maskeli HT'nu tanımlamada AKBM'na alternatif olabileceği bildirilmiştir (28).

Yüz dokuz çocuk ve adölesanda klinik, ambulator ve ev KB ölçümlerini karşılaştıran bir çalışmada AKBM'nun 7 günlük ev KB ölçümü ile klinik ölçümüne göre daha korele olduğu bulunmuştur (29). Bir başka çalışmada KB yüksekliği nedeni ile incelenen 81 çocukta subklinik hedef organ hasarının varlığını öngörmeye klinik KB ölçümüne göre AKBM ve 6 günlük ev KB ölçümünün daha üstün olduğu bulunmuştur (30).

Yanlış manşon seçimi, özellikle obez hastalarda ev KB ölçümünün en sık hata nedenidir. Bu nedenle cihaz üreticileri ve bu cihazların validasyon merkezleri arasında yakın bir iletişim gereklidir (31).

Klinik, ev ve AKBM'nin etkinliğini karşılaştıran bir meta-analizde ne klinik ne de ev ölçümlerinin bir tanısal test olarak önerilecek kadar yeterli sensitiviteye ve spesifiteye sahip olmadığı belirtilmiştir. Klinik veya ev KB ölçümlerine dayalı tedavi kararları aşırı tanı ile sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle ilaç tedavisine başlamadan önce AKBM uygulanması daha uygun bir tedavi hedefi sağlayabileceği vurgulanmıştır (32).

1.3. Çocuklarda Hipertansiyon Epidemiyolojisi

1.3.1. Çocuklarda hipertansiyon prevalansı

Tanım olarak çocukların %5'i HT kategorisine girecektir. Ancak KB persentillerinin oluşturulduğu ölçümler her bir çocuk için elde edilen tek bir ölçümden kaynaklanmaktadır. Tekrarlayan ölçümler ile çocuk ve adölesanların yaklaşık %1'inde HT saptanmaktadır (33). Son yıllarda ABD'de yapılan HT prevalans çalışmalarında obeziyete paralel olarak %5'e kadar bir artış saptanmaktadır (34-36). Diğer ülkelerdeki HT prevalansı ise %1-22 arasında bildirilmiştir (37-42). Ülkemizde bölgesel olarak yapılmış çalışmalarda prevalans %0.6 (Sivas), %4.4 (Malatya), %17.8 (Aydın), %2.02 (Mardin), %13.4 (Aydın), %5.4 (Bursa), %7.2 (Gemlik), %2 (Van) olarak

raporlanmıştır (43-50). HT'ü olan çocukların çoğunda HT hafiftir ve sıklıkla sekonder HT'a sahiptirler. Küçük bir grupta ise daha yüksek KB değerleri ölçülür ve sıklıkla sekonder HT'a sahiptirler. Daha küçük çocuklarda sıklıkla sekonder HT görülürken, adölesanlarda primer (esansiyel) HT daha yaygındır. Sekonder HT prevalansı çocuklarda %28 olarak hesaplanırken erişkinlerde %5'tir (51,52).

1.3.2. Beyaz önlük hipertansiyonu

Poliklinik ya da klinikte yapılan anlık KB ölçümü yüksek saptanırken AKBM'nin normal olduğu durumdur (53). Dördüncü raporda klinisyen ofisindeki KB ölçümü >95 persentil iken klinik dışı bir ortamda KB'nın <90 persentil olması olarak tanımlanmıştır. Tıbbi ortamlardaki basınç yanıtını gösterir. Yetişkinlerde beyaz önlük HT'ü varlığında kardiyovasküler hastalık riski normotansiflere göre artmıştır (54). Çocuklarda ise artmış sol ventrikül kitle indeksi ile birlikteliği bildirilmişse de çocuklardaki önemi ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (55).

1.3.3. Maskeli hipertansiyon

Normal poliklinik KB ölçümü varlığında yüksek AKBM değerlerinin olması Maskeli HT (MH) olarak tanımlanır ve yetişkinlerde kardiyovasküler komplikasyonlar için bir risk faktörüdür (56). Normotansiflere göre daha yaygın hedef organ hasarı ile ilişkilidir (57). Çocuk popülasyondaki sıklığı %7.6-26 arasında bildirilmektedir (58-61). Normotansiflere göre MH'ü olan çocukların daha fazla vücut kitle indeksine (VKİ), HT'lu ebeveynlere ve daha fazla sol ventrikül hipertrofisine sahip oldukları raporlanmıştır (60,61).

1.4. Hipertansiyon Patogenezi

Hipertansiyonun fizyopatolojisini, hipertansiyonun belirleyicileri olan kalp debisi ve periferik damar direnci üzerinden değerlendirmek gerekir Kalp debisi kalp hızı ve kalp atım hacmi ile ilişkilidir. Kalp atım hacmi miyokontraktilite ve kalbe gelen kan (preload) ile belirlenir. Periferik damar direnci ise damar elastisitesi, miyokontraktilite ve kalpten pompalanan kan (afterload) ile ilişkilidir. Son yapılan çalışmalar hücresel ve moleküler düzeyde faktörlerin kan basıncı üzerinde etkili olduğunu göstermişlerdir. Endotelium, intima, vasküler düz kas, ekstraselüler matriks, sinyal iletimini etkileyen vazomotor sistem, hormonal, genetik, nöronal ve büyüme faktörleri hipertansiyon ile ilişkili faktörlerdir (26).

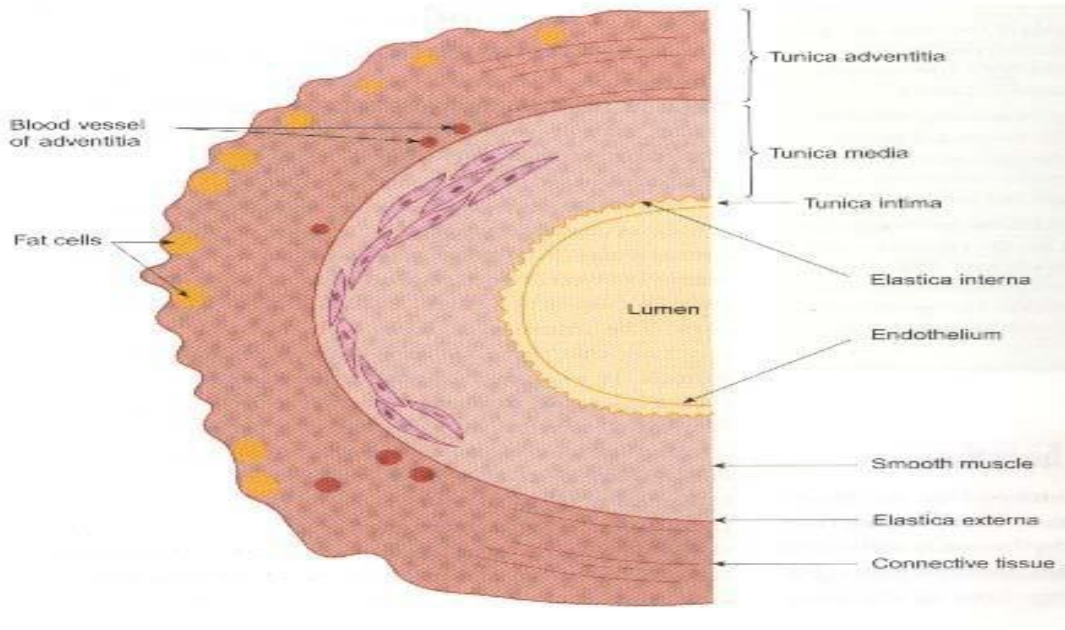
1.4.1. Kan basıncının düzenlenmesinde rol oynayan mekanizmalar

Kan basıncının kontrolü böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, vasküler endotel ve adrenal bez arasındaki karmaşık etkileşimle sağlanır. Sistemik kan basıncını belirleyen ve birbiriyle etkileşen birçok faktör olması nedeniyle hipertansiyon; tek bir patofizyolojik mekanizmanın olmadığı multifaktöryel bir hastalıktır. Kan basıncı düzenlenmesinde kardiak debi, sistemik vasküler direnç, sempatik sinir sistemi, kalp tepe atımı, renin-angiotensinojen sistemi, aldesteron, dopamin, atrial natriüretik peptid, entotelin-1, nitrik oksit, adenosin ve tiroid hormonları rol alan mekanizmalardır. Kan basıncı kontrolünde genetik faktörler, renal sodyum retansiyonu, sosyoekonomik durum, çevresel faktörler, obezite ve insülin direnci, diyetin sodyumdan zengin potasyumdan fakir olması, kişinin yaşam tarzı etkili faktörlerdir (26).

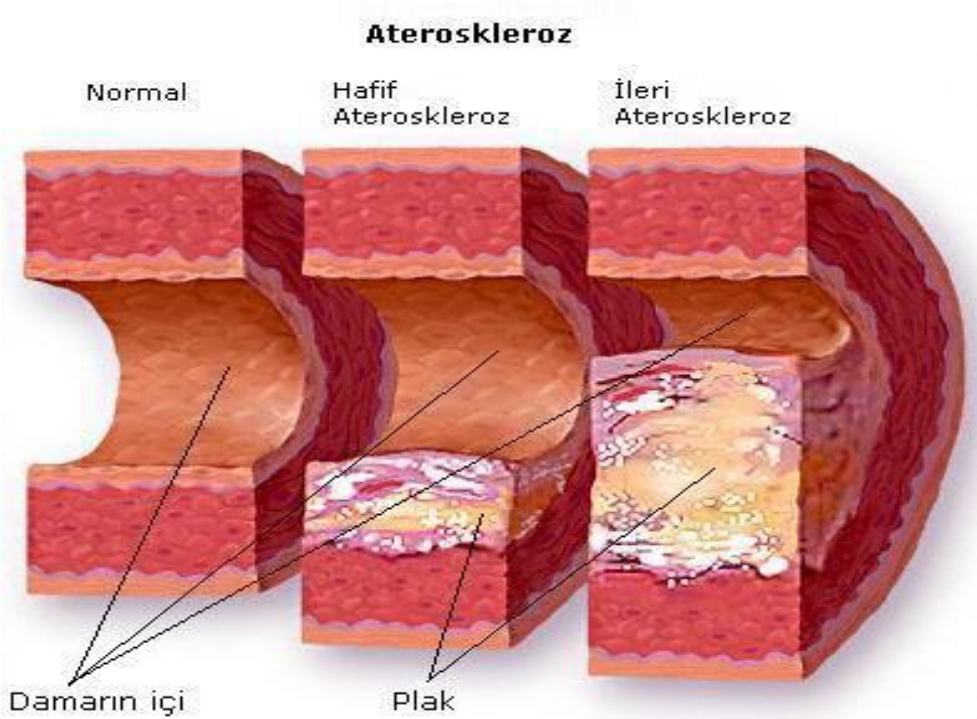
1.4.2. Sistemik vasküler direnç ve vasküler duvar değişiklikleri

Damar yüzey alanındaki azalma periferik vasküler direncin artışına yol açar periferik vasküler direnç ve hipertansiyon gelişiminde küçük damarlar, periferik arteriollerin önemli rolü vardır Kan basıncı yüksekliğinde medial tabakada artış vardır (Şekil 2 ve 3). Hipertansiyonun erken evrelerinde damar medial tabakasında yapısal değişiklikler başlar damar lümeninde matriks depolanması, düz kas hücrelerinde hipertrofi ve hiperplaziye bağlı olarak daralma görülür daha geç aşamalarda internal elastik laminada yeni intima tabaka oluşumu görülür. Sonrasında endotel hücrelerde yangı ve aterom plak gelişimi başlar. Son olarak periferik kan damarlarında doku kaybı ve yapı değişiklikleri ortaya çıkar.

Büyük damarlarda media tabakasında elastin ve kollagen miktarı artarken, düz kas hücre sayısı (atrofi, nekroz, apoptozis) azalır. Bu durum damar elastisitesinde azalma ve sertlik (stiffnes) artışına yol açar. Sonuç olarak hipertansiyonda periferik arteriollerde direnç, medial tabakada ve media lümen oranında artış vardır. Hipertansiyonda vasküler yapıdaki bu değişiklikler kasılmada artış ve gevşemede azalmaya neden olur. Gevşemedeki bu bozukluk endotelden vazodilatatör maddelerin (nitrik oksit, prostasiklinler) salınımında azalmaya ve vazokonsriktör maddelerin (endotelin-1) salınımında artışa yol açar (62).



Şekil-2: Normal vasküler duvar yapısı

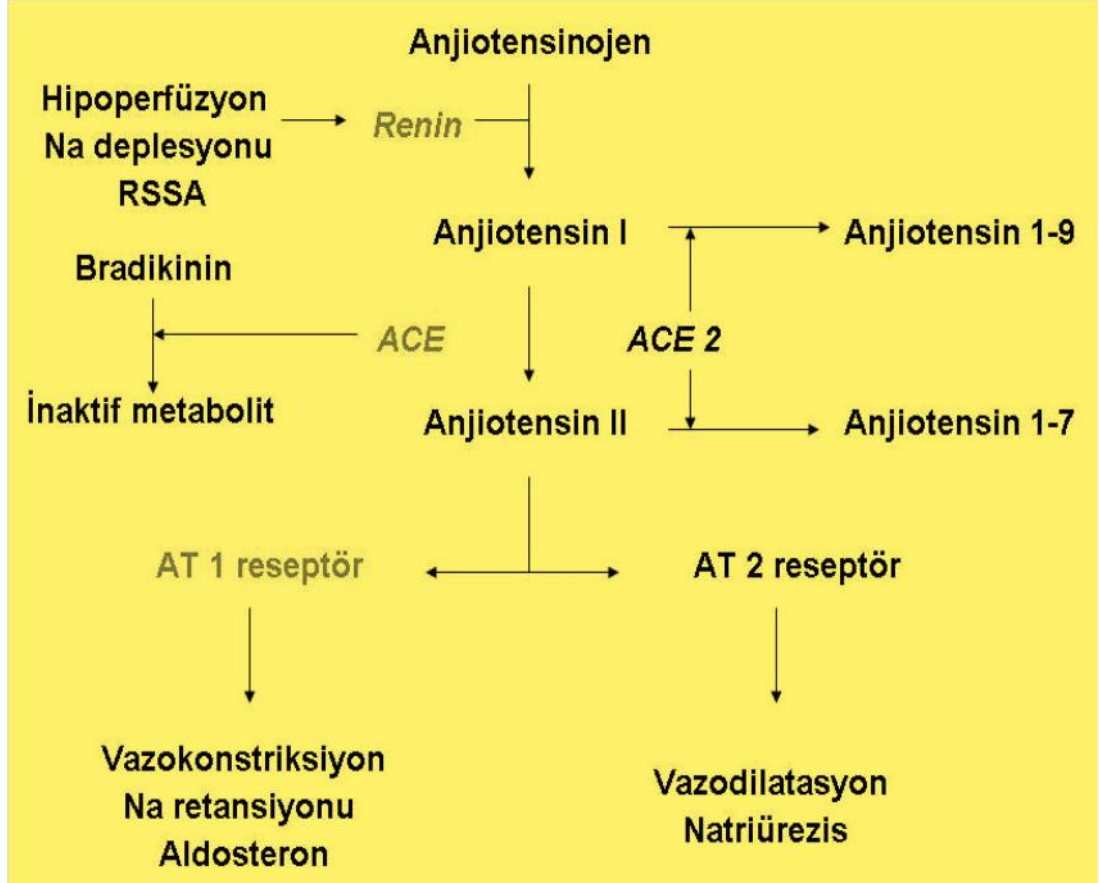


Şekil-3: Hipertansiyonda vasküler yapı değişiklikleri

1.4.3. Renin anjiotensin sistemi

Renin-anjiotensin sistemi (RAS) kan basıncını etkileyen major hormonal sistemdir. Renin RAS'ın ilk aktif molekülü olup afferent renal arteriolün jukstaglomerüler hücrelerinde üretilir. Hücre nükleusunda preprorenin transkripsiyonunu takiben prorenin endoplazmik retikulumda işlenir ve sonra Golgi cisimciği tarafından sekretuar granüller içine paketlenir ki burada aktif renine dönüştürülür. Renal kaynaklı renin, karaciğer kaynaklı anjiotensinojeni dekapeptid anjiotensin I'e (Ang I) dönüştürür. Bu da akciğerde 'Angiotensin-converting enzyme' (ACE) ile RAS'ın majör aktif komponenti olan ANG II'ye dönüşür (Şekil 4). ACE ayrıca güçlü bir vazodilatatör olan bradikininini de inaktif metabolitlerine çevirir. ACE plazmada, interstisyumda ve intrasellüler alanda bulunmaktadır. ACE'nin homoloğu olan ACE 2 ise Ang I'i anjiotensin 1-9'a ve Ang II'yi anjiotensin 1-7'ye hidrolize eder. Anjiotensin 1-9'un etkisi tam olarak bilinmese de Anjiotensin 1-7 vazodilatatör etkiye sahiptir. Azalmış ACE 2 aktivitesi primer HT patogenezinin ANG II'nin bozulmuş yıkımı ve vazodilatatör ürünlerin azalması ile katkıda bulunabilir.

ANG II potent bir vazokonstriktördür ve kan basıncını artırır. Ayrıca adrenal bez zona glomerulozasından aldosteron salınımı artırarak aldosteron aracılı su ve Na retansiyonu ile kan basıncını daha da artırır. Ek olarak sempatik sinir sistem aktivitesi ve susamayı da kontrol eder. ANG II etkilerini plazma membran reseptörleri anjiotensin II reseptör 1 ve 2 (AT1 ve



Şekil- 4: Renin- anjiotensin sistemi

1.4.4. Aldosteron

Aldosteron, CYP11B2 genince kodlanan mitokondrial enzim olan CYP11B2 (aldosteron sentaz) tarafından deoksiortikoserondan sentezlenir. Anjiotensin II-III aldosteron sentezini uyarır. Diyetle sodyum kısıtlaması aldosteron sentezini artırır. Aldosteron böbrekteki distal kıvrımlı tübüllerde ve toplayıcı tübüllerdeki mineralokortikoid reseptöre bağlanır ve sodyum ve su tutulumunu, potasyum atılımını sağlar. Sempatik sistem aktivasyonu ile miyokardial ve vasküler fibrozise yol açar (2).

1.4.5. Dopamin

Dopamin, kalp, ven ve arterleri direkt olarak etkileyerek kan basıncını etkileyen bir nörotransmitter dopamin miyokardial β adrenerjik uyarı ile kalp debisini arttırarak damar düz kas tonusu üzerinde önemli etkiye sahiptir.

1.4.6. Atrial Natriüretik Faktör

Atrial Natriüretik Peptid (ANP) primer olarak kardiyak miyositlerde olmak üzere, beyin, damarlar ve böbreklerde sentezlenir. Güçlü bir diüretik, natriüretik ve vazorelaksan özelliklere sahiptir. Böbrekte afferent arteriollerde vazodilatasyon ve efferent arteriollerde vazokonstriktör ile glomerüler filtrasyon değerini (GFR) arttırır, tübüler Na reabsorpsiyonunu inhibe ederek natriürezisi ve renin, aldosteron sentezini uyarır. Toplam sistemik hemodinamik etkisi hem önyükü hem sonyükü azaltmaktır (63).

1.4.7. Endotelin-1

Endotelin-1 (ET-1) güçlü bir vazokonstriktör peptiddir. Endotelial ET-1 sentezi vazoaktif hormonlar, büyüme faktörleri, hipoksi, gerilme stresi, lipoproteinler, serbest radikaller, endotoksinler ve siklosporinle uyarılır. Nitrik oksid, ANP, heparin ve prostaglandinler ile inhibe olur. Renal kan akımı ve GFR'yi azaltır, renin salınımını engellerken, Na reabsorpsiyonunu engelleyerek aldosteron salınımını uyarır.

1.4.8. Nitrik oksit ve adenozin

Nitrik oksid (NO) endotel kaynaklı bir gaz olup, L-Arjinin aminoasidinden endotel kaynaklı NO sentaz enzimi ile sentezlenir. Yarı ömrü <4 saniye olan oldukça labil bir biyolojik üründür. Böbrekten ekskrete edilmeden önce hızlıca nitrit ya da nitrate okside olur. Bir vazodilatatördür. NO ile endotel kaynaklı vazokonstriktörler ve sempatik sinir sistemi arasındaki denge fizyolojik kan damar tonusunu düzenler (64).

Adenozin, böbrekte Adenozin 5'-monofosfatın (AMP) 5'-nükleotidaz ile hidrolizi sonucu meydana gelir. Diürez, natriürez ve vazodilatasyona neden olur (65).

Dopamin, ANP, ET-1, NO ve adenozin moleküllerinin ya da reseptörlerinin bazı mutasyonları esansiyel HT'da tuz duyarlılığı ile ilişkili bulunmuştur (66,67).

1.4.9. Diğer düzenleyici hormonlar

Tiroid hormonu sistemik damar direncini azaltır, ancak RAS sistemini aktive ederek intravasküler hacim, kardiyak çıkış ve kardiyak kontraktiletiyi artırır. Hipertiroidili hastaların tipik özellikleri normal ya da düşük serum katekolaminlere rağmen artmış kalp hızı, nabız basıncı ve kardiyak çıkıştır (68).

1.4.10. Genetik faktörler

Hipertansiyonlu olguların %30-50'sinde genetik yatkınlık olduğu gösterilmiştir Anne veya babadan biri hipertansif ise çocuklarında gelişme riskinin iki kat arttığı saptanmıştır (69). Hipertansif hastalarda genetik etmenler iki grupta incelenmektedir. Bunlar monogenik veya poligenik formlardır. Monogenik formlar daha ender izlenirken temelde sorun kan basıncını düzenleyen sistemlerin genlerindeki nokta mutasyonla oluşan genotip değişiklikleridir. Monogenik HT, distal ve toplayıcı tüplerde yer alan epitelyal sodyum kanalı genindeki mutasyon nedeniyle ortaya çıkan aşırı sodyum emilimi sonucu oluşur. Bu durum azalmış plazma renin aktivitesi, sodyum birikimi, hipokalemi ve alkalozis ile karakterizedir. Bu grup HT'da aşırı aldosteron üretimi veya baskılanmış aldosteron üretimi eşlik edebilir. Başlıca Gordon ve Liddle sendromu (psödohipoaldosteronizm tip II) olmak üzere iki tipi vardır. Familial hiperaldosteronizm tip 1-2, konjenital adrenal hiperplazi, 11 β hidrosisteroid dehidrogenaz eksikliği, glukokortikoid direnci gibi hipertansiyon nedenlerinden de monogenik mutasyonlar sorumludur. Monogenik formlar daha nadir görülmekle birlikte monogenik HT, çocukluk çağı ve adolosanlarda ayırıcı tanısı içinde yer almalıdır (70-72).

Monogenik HT sendromlarının başlıcaları tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo-5: Monogenik mineralokortikoid hipertansiyon sendromları

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

1.4.11. Obezite, hipertansiyon ve insülin direnci

Obezite günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli sağlık problemi haline gelmiştir. Çocukluk çağı obezite sıklığı artış göstermektedir. Artan obezite ile çocukluk çağı hipertansiyonu görülme sıklığı da artmıştır. Obezite vücut kitle indeksine (VKİ) göre ifade edilir ve çocuklarda cins ve yaşa göre 95 persentilin üzerinde VKİ olanlar obez olarak tanımlanır. Türkiye’de çocuk ve adölesanlarda obezite oranı son 20 yıl içinde %5’ten %10’a yükselmiştir (73). Obezitede hipertansiyon oranı obez olmayanlara göre 3.2 kat artmaktadır.

Vücut kitle indeksi 28 kg/m²’den yüksek olduğunda hipertansiyon görülme riski 3-4 kat artmaktadır (74). Vücut kitle indeksi artışı diyastolik kan basıncının kontrolünde güçlük oluşturur. VKİ >25 ise diyastolik kan basıncı kontrolü, VKİ >30 ise sistolik kan basıncı kontrolünün zor olduğu Framingham çalışmasından elde edilen bir veridir (75,76).

Obezite ve beraberinde hiperinsülinizm varlığı kardiyak output, periferik direnç ve sempatik aktivite artışına neden olur. Bu durum artmış anjiyotensin 2, aldosteron, insulin direnci, hiperinsülinizm ve adipositlerden salınan mediatörlerle ilişkilidir. İnsülin düzeyi artışı ile ortaya çıkan tuz duyarlılığındaki

artış da fizyopatolojiye katkıda bulunur. Kiloda her %10'luk artış kan basıncında 6.5 mmHg artışa yol açar (76).

Obezite hipertansiyonunda iki hormonal mekanizması vardır. Birincisi, hiperinsülinemi, insülin direnci ve leptin yüksekliği sonucunda periferik yağ kitlesinde artış olur. Hiperinsülinemi, bir yandan sempatik sinir sistem aktivasyonu ve vasküler düz kas proliferasyonu aracılığı ile total periferik direnci, öte yandan da renal sempatik sistem aktivite ve aldosteron artışı üzerinden sodyum geri emilimini ve böylece plazma hacmini arttırmaktadır (2). Leptin yağ dokudan salınan ve enerji harcanmasında düzenleyici olan bir peptittir. Obez hipertansif olgularda leptin seviyeleri ile bağıntılı olarak kan basıncında ve kalp hızında artış söz konusudur. Leptinin ek olarak intraglomerular etkileri mevcuttur. Glomerular endotel hücrelerinden transforming büyüme faktörü β (TGF- β) ve tip-4 kollajen üretimini, mezangial hücrelerden tip-1 kollajen sentezini uyarır. Bunlarda ekstraselüler matriks depolanması ile glomerüloskleroza ve sekonder fokal segmental glomerüloskleroza (FSGS) yol açabilmektedir (73).

Obezite artmış yağ dokusu direkt olarak böbreğe basıya yol açarak hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur. Bası ile interstisyel basınç artışı, medüller kan akımında azalma, tübüler kompresyon sodyum emiliminde artışa yol açar. Zamanla hiperfiltrasyon zedelenmesi, glomerular transforming büyüme faktörü- β ; glomerüloskleroz, nefron kaybı ve sodyum birikimine yol açar (73).

1.4.12. Hipertansiyon ve ürik asit

Uzun zamandır çocuk ve erişkinlerde serum ürik asit yüksekliği ile kan basıncı yüksekliği ilişkisi bilinmektedir (2). Ürik asit yüksekliğinin kan basıncı yüksekliğine yol açtığı, böbrekte mikrovasküler değişiklikler yaptığı ve jukstaglomerular aparattan renin salınımına yol açtığı çalışmalarda gösterilmiştir. Ürik asit endotel disfonksiyonuna neden olarak, endotelden nitrik oksit üretimini azaltarak hipertansiyona neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda ürik asit seviyeleri yüksek olan hipertansiyonlu bireylerde

allopurinol verilerek ürik asit seviyesinin düşürülmesi ile kan basıncının da düşürüldüğü gösterilmiştir (2, 77).

1.4.13. Diyet ve çevresel faktörler

Sodyum tüketimi ile ilgili popülasyon çalışmaları düşük sodyum (Na) alımının düşük kan basıncı ile birlikte olduğunu göstermiştir (78). ABD’de önerilen düşük Na ve doymuş yağ asidi ile yüksek K ve kalsiyum içerikli DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diyeti ile özellikle obez tuz duyarlı hipertansiflerde kan basıncı düşüklüğü görülürken (79, 80), obez olmayan ve daha az tuz duyarlı hipertansiflerde etkisinin daha az olduğu görülmüştür.

Diğer bir çevresel faktör ise strestir. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu yolu ile kan basıncını arttırabilmektedir (81).

1.5. Hipertansiyon Etiyolojisi

Çocuklarda hipertansiyonun nedenleri yaşa göre değişir. Süt çocukları ve küçük çocuklarda doğuştan böbrek ve kalp damar sistemi ile ilgili sebepler HT’nun başta gelen nedenidir. Daha büyük çocuklarda ise reflü nefropatisi ve kronik glomerulonefritler gibi böbrek parankim hastalıkları ön plandadır. Erken çocukluk çağında hipertansiyon etiyolojisinde daha çok sekonder nedenler görülürken büyük çocuk ve ergen yaş grubunda ise esansiyel (primer) hipertansiyon görülmektedir. Yaş gruplarına göre en sık görülen nedenler görülme sırasına göre tablo 6’da belirtilmiştir (77).

Tablo-6: Yaş gruplarına göre hipertansiyon nedenleri

<1 ay	6 yaş- 10 yaş
Renal arter stenozu	Renal parenkimal hastalık
Aort koarktasyonu	Renovasküler hastalık
Konjenital renal hastalıklar	Esansiyel hipertansiyon
Bronkopulmoner displazi	
1 ay- 6 yaş	10-18 yaş
Renal parenkimal hastalık	Esansiyel hipertansiyon
Aort koarktasyonu	Renal parenkimal hastalık
Renovasküler hastalık	Renovasküler hastalık

Polonya’da 636 çocuk HT hastasında yapılan bir incelemede %55’inin sekonder HT’a sahip olduğu, bunların %68’inin renal hastalıklara, %11’inin endokrin nedenlere ve %10’unun renovasküler hastalıklara bağlı olduğu saptanmıştır (82). Yaşı <15 olan hemen tüm çocuklarda (%98) sekonder bir neden bulunurken, adölesanların %75’inde primer HT bulunmuştur.

Başka bir gözlemsel seride 132 çocuğun %67’sinde renal ya da renovasküler hastalıklar, %23’ünde primer HT ve %10’da böbrek dışı nedenler saptanmıştır (83). Bu hastalardaki en sık renal neden glomerülonefritler ve reflü nefropatisidir.

1.5.1. Renovasküler hastalıklarda hipertansiyon

HT tanılı çocukların %5-10’unda renovasküler HT bulunur. Nedenleri fibromusküler displazi, nörofibromatozis tip 1, tuberoz skleroz, Williams sendromu, Marfan sendromu, vaskülitler, ekstrensek kompresyon, radyasyon, umbilikal arter kateterizasyonu, travma, konjenital Rubella sendromu, transplant renal arter stenozudur. Renovasküler HT’luların %11-60’ı, farklı penetrasyonlu olup otozomal dominant geçiş gösterirler (84). En sık neden olan fibromusküler displazi non-inflamatuvar, non-aterosklerotik sürece bağlı renal arter daralmasıdır.

Renal arter stenozu %50'ye ulaştığında renal perfüzyon basıncı etkilenmeye başlar. Renal kan akımı azalmadan ve arteryel basınç artmadan önce lümenin en az %70'i daralmalıdır. Renal perfüzyon basıncının azalması ile o taraf böbreği korumak için aktive olan RAS, stenozlu böbreği HT'dan korurken diğer böbrekte vasküler, glomerüler ve tübülointerstisyel hasar meydana getirir. Ayrıca RAS oksidatif stresi ve ateroskleroza da arttırır. Bu nedenle geç evrede stenoz ya da iskemik böbrek uzaklaştırılrsa bile HT devam edebilir.

1.5.2. Akut böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalığında hipertansiyon

Renal parankimal hastalıklardan kaynaklanan HT bir çok nedene bağlıdır. Böbrekteki akut ve ciddi bir hasar hem su ve tuz ekskresyonunu bozar hem renal kan akımını azaltır. Su ve tuz ekskresyonunun azalması hacim artışına ve kardiyak çıkış artışına yol açar. Hem hacim artışı hem renin-anjiyotensin-aldosteron aksının aktivasyonu HT'na yol açar.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında (ODPBH) kist genişlemesi renal kan akımını azaltarak iskemiye neden olur ve belirgin bir renin artışı meydana gelir.

Kronik böbrek hastalığında (KBH) hem kardiyak çıkışı hem PVR'ı etkileyen bir çok faktör kan basıncını arttırır. KBH'da adrenerjik sistemin anormal aktivasyonu ve baroreseptör disfonksiyonu, yeterli ekskrete edilemeyen NO sentaz inhibitörlerinin birikimine ve endotelial disfonksiyona neden olur. Kinin ve prostaglandin gibi vazodilatatör üretiminde azalma ve ET-1 gibi vazokonstriktör üretiminde artış meydana gelir. KBH'da anormal paratiroid/kalsiyum homeostazı da miyokard ve platelet içinde intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunu arttırarak HT'na yol açabilir. KBH'da azalmış Na ve su ekskresyonu ile intravasküler hacim artarken, uyarılmış RAS ile PVR ve Na retansiyonu daha da artar. Ayrıca artmış olan sempatik tonus da kardiyak çıkış ve PVR artışına katkıda bulunur. Zamanla aortta sertlik meydana gelir. Tüm bu değişiklerin mekanizması açık değildir.

NAPRTCS 2011 verilerine göre anti-hipertansif ilaç kullanımı periton diyaliz hastalarında %50-63 ve hemodiyaliz hastalarında %54-68 oranında olup majör neden sıvı fazlalığıdır (85).

1.5.3. Post-transplant hipertansiyon

Transplant sırasında anti-hipertansif kullanımı kadavra donör alıcılarında %83 ve canlı donör alıcılarında %78 olup, post-transplant 5. yılda bu oran sırasıyla %70 ve %58'e düşer (86). HT'na katkıda bulunan faktörler persistan doğal böbrek HT'nu, pre-transplant kronik vasküler değişiklikler, özellikle glukokortikoid ve kalsinörin inhibitörleri gibi immünosupresif ilaçların etkisi, transplant renal arter stenozu ve kronik allograft disfonksiyonudur.

1.5.4. Aort koarktasyonunda hipertansiyon

Burada HT üç durumda meydana gelir; ya cerrahi öncesi, ya cerrahiden hemen sonra ya da yıllar sonra gelişir. Cerrahi öncesi sempatik sinir ve RAS aktivasyonu HT gelişimine katkıda bulunur. Özellikle primer cerrahiden hemen sonra gelişen HT'na da neden olmaktadır. Ancak işlemin balon anjiyoplasti ile yer değiştirmesi ile bu komplikasyon azalmıştır. Geç dönemde gelişen HT'nun ise bozulmuş baroreseptör disfonksiyonuna ve koarktasyon alanı aşağısındaki damarlarda kalınlaşmaya bağlı olduğu öne sürülmüştür (87).

1.6. Çocuklarda Hipertansiyonun Değerlendirilmesi

Kan basıncı yüksek saptanan bir çocuğun değerlendirilmesindeki amaç; varlığını doğrulamak (gerekirse AKBM), nedenini belirlemek, eşlik eden hastalık olup olmadığını araştırmak, hedef organ hasarını değerlendirmek son olarak tedavi yaklaşımını ve prognozu etkileyecek diğer kardiyak risk faktörleri ve klinik durumu belirlemektir.

Kan basıncında sadece hafif yükselmeler saptanan çocuk ve ergenlerde ilave incelemeler yapılmadan önce hipertansiyonun devamlılığı kesinleştirilmelidir. Hipertansiyonu değerlendirmenin kapsamı çocuğun yaşı, hipertansiyonun ağırlığı, hedef organ hasarının boyutu ve risk faktörlerinin varlığı ile ilişkilidir. 95 persentilin üzerinde sürekli hipertansiyonu olan tüm olguların tam olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.

1.6.1. Hipertansiyonun başlangıç tarama testleri

HT'na yönelik öykü ve fizik incelemede ilk değerlendirmede yaş, HT süresi ve ciddiyeti değerlendirilmelidir. Öykü de baş ağrısı, görme bulanıklığı, konvulzyon, göğüs ağrısı ve sık epiktaksis genellikle akut başlangıçlı HT ile ilişkilidir. Epizodik semptomlar ve HT, feokromositoma ve otonom sinir disfonksiyonu ile ilgili olabilir. Reçeteli ya da reçetesiz ilaç kullanım öyküsünün sorgulanması da akut ya da epizodik, geçici HT etyolojisi için yardımcı olabilir. Buna ek olarak adölesanlar yüksek kafeinli içecekler, sigara ve madde kullanımı için de sorgulanabilir. Huzursuz uyku, uyku apnesi, irritabilite, anoreksi, okul performans düşüklüğü kronik HT'nun sinsi bulguları olabilir. Aile öyküsünde HT, miyokard infarktüsü ya da inme olması primer HT'lu çocuklar için oldukça önemlidir. Primer HT'lu çocukların çoğu yakın akrabaları ile benzer hastalıklara sahip olacaktır (88).

Fizik incelemede hastaların ağırlık, boy ve VKİ değerlendirilmelidir. Alta yatan kronik renal hastalığa bağlı HT zayıf büyüme ya da büyüme geriliği yapabilir. Yaş ve cinsiyete göre VKİ >95 persentil olan obez hastalar da kronik HT olma eğilimindedir. Plevral effüzyon, periferik ödem, döküntü,

eklem şişliği ya da duyarlılığı altta yatan renal ya da sistemik bir hastalığın başlangıç ya da akut alevlenme bulguları olabilir. Fizik incelemede genetik hastalıkların spesifik bulguları olabilir. Örneğin, Williams Sendromunda şeytan yüzü (elfin face), nörofibromatozis tip 1'de cafe-au-lait lekeleri ve küçük deri nörofibromları, Cushing sendromunda aydede yüzü, strialar, konjenital adrenal hiperplazi ya da Denys-Drash Sendromu ile ilişkili ambigius genitale gibi. Nadiren ciddi HT'lu hastalar 7. kranial sinir Bell paralizi (unilateral fasiyal paralizi) ile de klinik verebilirler (89). Abdomenin dikkatli oskültasyonu renovasküler hastalıkları destekleyebilecek bir üfürüm açığa çıkarabilir. Aort koarktasyonu ya da orta aortik sendromlu hastalarda femoral nabızlar azalmış olabilir.

Anamnez ve fizik inceleme bulgularına göre ilk değerlendirmesi yapılan HT hastasında epizodik ya da devamlı, akut ya da kronik, evre 1 ya da 2 HT olmasına bakılmaksızın ileri inceleme ve tarama testlerinin yapılması faydalıdır. Anamnez ve fizik inceleme bulgularına göre yönlendirilen ilk tarama testleri en az invazif ve kar-zarar dengesi korunmuş tetkikler olmalıdır. Hastalara HT'nun nadir endokrin testlerinin başlangıçta taranması gerekmebilir ve tarama testleri tam kan sayımı, idrar analizi, serum elektrolitleri, kreatinin ve üreyi içermelidir (6). Primer HT'dan şüphelenilen adölesanlarda ve endokrin anormallik şüphesi olmayanlarda serum elektrolitleri kullanışlı olmayabilir. Ancak metabolik alkaloz ile hipopotasemi varlığı primer ya da sekonder hiperaldosteronizm ya da Liddle Sendromu gibi tedavi edilebilir bir hastalığı gösterebilir. Metabolik asidozla birlikte hiperpotasemi varlığı kronik renal hastalığı destekleyebilir ki artmış serum kreatinin varlığı ile desteklenebilir. Schwartz formülü ya da saatlik idrar örneği ile kreatinin klerensi hesaplanabilir. Çocuklarda HT'nun en sık nedeni renal hastalıklar olduğu ve tedavi verilmeyen hastalarda böbreğin hasar için de bir hedef organ olması nedeni ile idrar analizi önemli bir tarama testidir. Proteinüri olsun ya da olmasın hematüri ve eritrosit silendir varlığı glomerüler hastalığı destekler. İzole hematüri üriner yolda bir dilatasyon ya da travma ile ilişkili olabilir. Proteinüri fokal segmental glomeülosklerozis ya da membranoproliferatif glomerülonefrit gibi glomerüler hastalıklar kadar reflü

nefropatisi, obstrüktif üropati ya da interstisyel nefrit gibi glomerül dışı durumlarda da görülebilir. Proteinüri HT'dan kaynaklanan hedef organ hasarının bir bulgusu olabilir, fakat özellikle adölesanlarda benign bir durum olan ortostatik proteinürinin ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Herhangi bir HT çocuğun ilk değerlendirmesinde renal ultrasonografi (US) basit ve invazif bir testtir (6). Primer HT düşünülen adölesanlarda çok fazla bilgi sağlamasa da daha önce saptanmamış konjenital anomalilerin dışlanmasına yardımcı olur. Renal US her bir böbreğin ve alt üriner yolun boyut ve yapısı hakkında bilgi verir. Konjenital obstrüktif üropati ya da vezikoüreteral reflü ile ilişkili olarak hidronefroz ve/veya hidroüreterle görülebilir.

B-mode US ile renkli doppler analizi renovasküler HT tanısına yardımcı olmak için ana renal damarlar içindeki açıklık ve akım hakkında bilgi verir. Tetkik duyarlılığı ve kesinliği için aortadan renal hiluma kadar tüm arterler incelenmelidir. Hem anterior hem oblik olarak elde edilen görüntüler ana renal arterin orta ve distal segmentlerindeki fibromusküler displazi tanısını doğrular. Bazı çocuklardaki sınırlı yağ kitlesi teknik kaliteyi düzeltken yüksek frekanslı 'transducer' kullanımına izin verirken, obez hastalarda teknik sıkıntı olabilir. Renkli doppler görüntüleme büyük renal arter ve ven boyunca akım açıklığı kadar global perfüzyonu da gösterebilir. Stenotik alandaki türbülans pik sistolik ve end diastolik kan akım hızını değiştirir ve spektral doppler dalga formu ile saptanabilen tipik bir akım paterni oluşturur. Doppler akım çalışmasının duyarlılığı aksesuar renal arterlerde, intrarenal arterlerde ya da hafif stenotik arterlerdeki stenozun saptanmasında sınırlıdır (90). Pozitif Doppler çalışma sonucu ileri değerlendirme için yardımcıdır, fakat negatif çalışma belirgin renovasküler hastalığı dışlamaz.

1.6.2. Hipertansiyona yönelik spesifik değerlendirme

Tarama sonrası HT'un spesifik değerlendirmesi ilk değerlendirme sonuçlarına göre yapılır. Eğer ilk tarama testleri normal ya da sadece obezite, uyku sorunları var ya da aile öyküsü primer HT için pozitif ise primer

HT tanısına yönelik detaylı araştırma yapılmalıdır. Primer HT büyük oranda diğer tanıların ekarte edilmesi ile konur ve küçük çocuklarda yaygın değildir. Bu nedenle özellikle <10 yaş çocuklarda renovasküler hastalıkların ekarte edilmesi önerilir.

Primer HT'nun spesifik değerlendirmesi hiperlipidemi ve insülin direnci gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin ve böbrek ya da kalp gibi organlara hedef organ hasarının varlığını saptamaya yöneliktir (6). Başlangıçta primer HT'na göre sekonder HT olan çocuklarda serum ürik asit düzeyinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (91). Yüksek serum ürik asit seviyelerinin, HT'lu çocuklarda sellüler yol aktivasyonu ile renovasküler tonusu, fibrozisi ve geri dönüşsüz ateroskleroz arttırdığı öne sürülmüştür (92). Sekonder HT olan çocuklarda AKBM sonuçlarında gündüz diyastolik kan basıncı yükünün, gece sistolik kan basıncı yükünün daha fazla olduğu ve nokturnal dipping'in körleştiği görülmüştür (92).

Primer HT'u olan adölesanlarda hedef organ hasarı tanı sırasında mevcut olabilir. Sol ventrikül hipertrofinin taranmasında en iyi yol ekokardiyografidir (6).

Eğer öykü, fizik inceleme ve tarama testleri renal vasküler hastalığı destekler ise ileri değerlendirme bu hastalıklara göre yapılır.

Tanı için üst merkezlere gönderilen çocukların ortalama %10 kadarında renovasküler hastalık bulunur. Renovasküler HT'lu çocuklar sıklıkla asemptomatiktir, ancak HT'ları ciddi ve medikasyonla zor kontrol altına alınırlar (93). ACE inhibitörleri (ACEİ) ve anjiyotensin-reseptör blokerleri (ARB) en iyi kontrolü sağlayabilir, fakat uzamış kullanımda etkilenen böbrekteki stenoz alanında azalmış kan akımı nedeni ile fonksiyon kaybına yol açabilir. Bilateral renal arter stenozlu hastalar ACEİ ya da ARB tedavilerinin başlangıcında akut renal yetmezlik riski taşır. Dietilentriamin pentaasetik asit (DTPA) ya da merkaptosülsinik asit (MAG3) ya da dimerkaptosülsinik asit (DMSA) ile radyonüklid görüntüleme sırasında kaptopril gibi ACEİ'ne bir çocuğun yanıtı renal arter stenozunun değerlendirmesinde kullanılabilir ve bu kaptoprilli renal sintigrafi olarak tanımlanır (93). Deneyimli pediatrik girişimsel radyolojistin olduğu merkezlerde renal arter stenozu düşünülen çocukların

değerlendirilmesinde, renal arteriogram balon anjioplasti ile birleştirildiğinde hem tanısal hem potansiyel olarak terapötik olduğu için, kaptoprilli renal sintigrafi kabul edilir bir basamak olmayabilir. Özellikle neonatal periyotta umbilikal arter kateteri kullanımından kaynaklanan emboli ile ilişkili segmental hipoperfüzyon ya da infarktüs alanlarını tanımlamada DTPA ya da MAG3 ile renal perfüzyon sintigrafisi kullanışlı olabilir. İntravenöz uygulanan MAG3 başlangıçta glomerüllerden filtre olur, daha sonra proksimal tübüler sekresyon sırasında böbrek içine alınır, böylece MAG3 renal plazma akımı kadar tübüler fonksiyon için de kullanılabilir.

Renal arter stenozunun tanısında altın standart 'digital subtraction angiography (DSA) ile birlikte ya da olmaksızın selektif renal arteriografidir. Renal arteriografi terapötik transluminal balon anjioplasti ya da köprü stent yerleştirme işlemlerini aynı uygulama sırasında gerçekleştirebilir. Renal arteriografinin dezavantajları invazif olması, nefrotoksik radyokontrast ajanlara maruziyet ve genelde küçük ya da koopere olmayan çocuklar için genel anestezi gerektirmesidir. Deneyimli ellerde intimal yırtık ya da hasar, renal arter trombozu ya da dal embolisi gibi ciddi komplikasyon insidansı çok düşüktür.

Renovasküler hastalık değerlendirmesinde bilgisayarlı tomografik anjiografi (BTA) ve manyetik rezonans anjiografi (MRA) renal arteriograma %80-90 kesinlikle alternatiftir (94). Ancak fibromusküler displazi gibi aksesuar renal arter ya da renal arterin daha distal kısımlarının stenozu bu tekniklerle gözden kaçabilir. BTA, işlem için sadece periferik giriş gerektirir, ancak iyonizan radyasyon ve nefrotoksik iyodize radyokontrast ajan maruziyeti vardır. MRA minimal invazif olması ve iyonizan radyasyondan kaçınması bir avantajdır ancak gadolinium kontrast kullanır ki renal fonksiyonları %30'un altında olan kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda nefrojenik sistemik fibrozis riski taşır (95).

Periferik venlerden ya da selektif renal venlerden elde edilen örneklerden plazma renin aktivitesi ölçümü renovasküler hastalık değerlendirmesinde ek faydalı bilgiler sağlayabilir (96). Inferior vena cava'dan renal venin üzerinde ve altından alınan örneklerden renin konsantrasyonu

çalışılır. Eğer selektif renal ven renin konsantrasyonu kontralateral böbrekteki konsantrasyondan en az 1.5 kat büyük ise, sonuç bu böbrekte renin aracılı HT için tanısaldır (96). Periferik ven renin konsantrasyonlarının artışı renovasküler ya da renal parankimal HT'ü destekler. Ne yazık ki normal seviyeler renovasküler HT'nu ekarte ettirmez. Hipokalemi ve artmış plazma ve idrar aldosteron varlığında plazma renin seviyesi düşük ise HT nedeni olarak primer aldosteronizm ya da konjenital adrenal hiperplazi formlarından birini destekler.

Renal parankimal hastalıklara yönelik spesifik değerlendirmede serum C3 (kompleman 3), C4 (kompleman 4), ANA (anti-nükleer antikor), anti-dsDNA (anti-double stranded DNA), ANCA (anti-nükleer sitoplazmik antikor), anti-GBM (anti-glomerüler bazal membran) antikor ve renal biyopsi yapılabilirken, renal konjenital anomalilerde ise renal skar varlığını araştırmak için DMSA, vezikoüreteral reflü varlığını değerlendirmek için voiding sistoüretrografi (VCUG) yapılabilir.

Eğer başlangıç değerlendirme renal hastalığı dışlamış, fakat nadir endokrin nedenleri destekliyorsa değerlendirme için pediatrik endokrinoloji yardımı da alınarak devam edilebilir.

1.7. Hipertansiyonda Hedef Organ Hasarı

Hipertansiyonda hedef organ hasarının belirlenmesi tedavi kararında, prognozun belirlenmesinde ve hipertansiyonun derecesinin belirlenmesinde önemlidir. Ağır ve tedavisiz hipertansiyon olgularının %75'inde en az bir hedef organ etkilenmesi mevcuttur. Hipertansiyonun hedef organ hasarı çocukluk yaşlarında ortaya çıkmaktadır. Çocukluk çağı hipertansiyonu erişkin dönemdeki kardiyovasküler sistem hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği ve serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Hipertansiyonun başlıca kalp, böbrek, göz üzerine etkilidir. Sol ventrikül kas kalınlık artışı, retinal hasar, böbrekten albumin atılımı hipertansiyonun hedef organ hasarlarıdır. Yapılan çalışmalarda 24 saatlik kan basıncı izleminin hedef organ hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Non-dipper kan basıncının hedef

organ hasarı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Hipertansiyonda hedef organ hasarının belirlenmesinde ekokardiyografi ve retinal inceleme önerilmektedir. Son zamanlarda karotid intima-media kalınlığı ve mikroalbuminüri hipertansiyonda damar hasarı göstergeleri olarak kabul edilmektedir.

1.7.1. Kardiyovasküler sistem etkilenmesi

Çocukluk döneminde sol ventrikül hipertrofisinin erişkin dönemdeki kardiyovasküler hastalıklar yakın ilişkilidir. Ani ölüm, koroner arter hastalığı, inme ve konjestif kalp yetmezliği neden olmaktadır. Sol ventrikül kitlesi en iyi yöntem ekokardiyografi ile ölçümler ve devereux formülü ile hesaplanmaktadır. Sol ventrikül kitle indeksi 51 g/m^2 üzerinde olduğunda kardiyovasküler hastalık riski dört kat artmaktadır. Tüm hipertansiyonlu çocuklara sol ventrikül kitle indeksinin belirlenmesi için ekokardiyografi yapılmalıdır. Sol ventrikül hipertrofisi varlığı sol ventrikül kitle indeksi hesaplanarak bulunur. Çocuklar için sol ventrikül kitle indeksinin 95 persentili 38 g/m^2 olarak kabul edilir. Sol ventrikül hipertrofisi 38-51 arası değerler orta, hafif 51 üzeri değerler ağır olarak derecelendirilir.

1.7.2. Hipertansiyonun kan damarları üzerine etkisi

Hipertansiyonda kardiyovasküler hasarda temel patoloji, endotelial hasarlanma ile olan arteriosklerosis gelişimidir. Arterioskleroz, büyük ve orta boy elastik arterlerde diffüz kalınlaşma ve katılık olarak tanımlanmaktadır. Arter duvarının hem intima hem de media tabakasında oluşan patolojik değişiklikler, arter duvar kalınlığında artışa neden olur. Ateroskleroz ise arteriosklerosisin bir formu olup, büyük ve orta boy arterlerin intima tabakasında fokal lezyonlar ile karakterizedir. Hipertansiyon hem arterioskleroz hem de ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür. Hipertansiyon nedeniyle arter duvarında oluşan hemodinamik hasar ve inflamatuvar yanıtın artışı bu patolojilerin oluşumuna neden olur. Arteriyel katılık, hipertansif hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların ve

kardiyovasküler hasarının güçlü bir belirteçidir. Arteriyel katılık (stiffness), damar duvarındaki elastik doku kaybına bağlı olarak gelişen kan akımındaki sürekliliğin azalmasıdır Arter duvarında oluşan hasar (ateroskleroz ve veya arterioskleroz), arteriyel duvardaki elastin/kollajen oranının azalmasına ve arteriyel katılığın (stiffness) artmasına neden olur (97). Arteriyel katılığı ölçmek için kullanılan parametrelerden biri artırma (augmentasyon) indeksidir (sAix). Bu indeks, nabız basıncıyla bölünmüş yansıyan dalga formlarına bağlı olan ilave basınç yükünün oranı olarak tanımlanır (23).

Karotid intima-media kalınlığı: Karotid intima-media kalınlığı ölçümünün ateroskleroz ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Vücut kitle indeksi artışı gibi karotid intima-media kalınlık artışı da hipertansiyonlu hastalarda kardiyovasküler risk faktörüdür. Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonunda, gündüz yüksek sistolik kan basıncı ortalaması ve sistolik kan basıncı yükünün karotid intima-media kalınlığı ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Maskeli hipertansiyon ile yapılan çalışmada maskeli hipertansiyon saptanan bireylerin karotid intima-media kalınlığının normal populasyondan yüksek olduğu saptanmıştır (2).

Göz: Retinal değişiklikler hipertansiyonun damar hasarı göstergelerinden biridir. Görme kaybına neden olduğundan önemlidir. Hipertansif retinopatinin belirlenmesinde fundoskopik muayene yapılmalıdır. Retinal hasar hafif değişikliklerde ağır hasara kadar dört derecede üzerinden değerlendirilir. Evre 1 retinopatide retina arteriollerinde minimal daralma, evre-2 retinopatide hafif daralma ve fokal arterioller daralma görülürken, evre-3'de retina yüzeyinde hemorajiler ve yumuşak sert eksudalar, evre-4'de ise optik disk ödemi, koroidin infarktları (elshning spotları), arteriolar makroanevrizma, iskemik optik nöropati görülür. Erişkinlerde kardiyovasküler mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir. Hipertansif çocuklarda retinal hasar sıklığı %30-%50 belirtilmiştir. 1. ve 2. derece retinal değişiklikler hafif hipertansiyonda görülürken, 3. ve 4. derece retinal değişiklikler ağır hipertansif krizlerde görülür ve görme kaybıyla sonuçlanır (2).

Mikroalbuminüri: Hipertansiyon böbreğin arteriyol ve arterleri etkiler. Başlangıçta arteriyoller etkilenirken zamanla kortekse yerleşmiş olan

glomerüllerde hyalinizasyon, tubulüs atrofisi, stromada artış görülür ve nefron kaybına neden olur. Renal arteriyol ve küçük arterlerde, aterosklerotik kalınlaşmalar, lümen tıkanması ve nefrosklerozis oluşur. Böbrek kan akımının azalması sonucu, glomerular filtrasyon hızının azalması kanda üre ve kreatinin artışı, zamanla böbrek yetersizliği ortaya çıkar. Hipertansiyonda böbrek hasarının en erken göstergesi mikroalbuminüridir (98).

1.8. Hipertansiyon Tedavisi

NHBPEP (National High Blood Pressure Education Program Working Group) çalışma grubunun, en son yayınlayıp hala yürürlükte tuttuğu önerileri, prehipertansiyon ve evre I hipertansiyon aşamalarında bulunan her çocuğa ilaç dışı önlemler ile yaşam şekli değişiminin uygulanması olmaktadır (6).

Çocukluk çağında ilaçların çocuğun büyüme gelişmesi üzerine uzun dönem yan etkileri hakkında verilerin yetersiz olması nedeniyle ilaç kullanımına başlamadan önce yaşam tarzının değiştirilmesinin önemini arttırmaktadır.

İlaç tedavisine başlamadan önce aşağıdaki kriterlerden biri olmalıdır (6).

- Evre 1 HT (95-99 persentil + 5 mmHg) olup hayat stil değişikliğine cevapsız ve evre 2 HT (>99 persentil + 5 mmHg) olanlar
- Baş ağrısı, mental işlevler ya da bilinçle ilgili değişiklik, atılmış ürinyasyon ya da irritabilite gibi semptomatik HT'u olanlar
- Sekonder HT
- Sol ventrikül hipertrofisi ya da ventriküler kitle artışı, retinal damar değişiklikleri gibi hedef organ hasarı olanlar
- Eşlik eden diyabet; HT'u ve diyabeti olan tüm çocuklarda albuminüri durumundan bağımsız olarak farmakolojik tedavi göz önünde tutulmalıdır.
- Yüksek serum kolesterolü, bilinen kalp hastalığı, ciddi obezite gibi ek kardiyovasküler risk varlığı.

Asemptomatik çocuklarda önerilen hedef kan basıncı (6):

- Eğer eşlik eden bir hastalık yoksa 95 persentilden daha az olmalıdır
- Eğer eşlik eden kardiovasküler risk faktörleri, diabet ya da hedef organ hasarı varsa 90 persentilden daha az olmalıdır. Belirgin proteinüri ya da progresif renal yetersizlik varsa da kan basıncı 90 persentilin altında olmalıdır.

Kan basıncının agresif ve hemen kontrolü gereken durumlar; hedef organ hasar bulgusunu ensefalopati, nöbet, Bell paralizisi, serebrovasküler olay, konjestif kalp yetmezliği ya da hipertansif retinopati formunda gösteren çocuklardır.

1.8.1. Yaşam şekli değişikliği

Hasta ve ailenin eğitimi: Sıklıkla yaşam boyu izlem ve tedavi gerekeceğinden hasta ve aile bilgilendirilmeli, yaşam tarzının değiştirilmesi ve tedaviye uyum açısından uyarılmalıdır Kan basıncı kontrolü yetersiz olan hastaların yaklaşık %50'sinin uyum problemleri yaşadıkları da belirtilmektedir (99).

İlaçlara göre daha ucuz olan ve sağlıklı yaşam önerileri olarak sunulan kilo verme, düzenli egzersiz, yağdan fakir, tuzsuz, minerallerden zengin diyet alınması ve sigara - alkol kullanımının kesilmesi gibi önlemler, kan basıncını düşürücü etki de yapabildiği için hekimler için de çekici olmaktadır (100).

Egzersiz: Yaşam şeklinin değiştirilmesi düzenli egzersiz programları hem obezite, hiperlipidemi ve insülin direncini azaltmasında hem de kan basıncı üzerine olumlu etkileri elde edilmiş olacaktır. Statik egzersizler kan basıncında ani yükselmelere yol açtığından kontrol edilmeden önerilmez. Egzersiz için zorlayıcı olunmamalı bunun yerine ailenin katılımı sağlanarak hayat tarzı değişikliği sağlanmalıdır (101). Amerikan Pediatri Akademisi prehipertansif ve KB'ı 95-98 persentil arasında olan hastalar için yarışma gerektiren spor dallarının kısıtlanmamasını ancak 2 ayda bir kontrollerini önermektedir. Ağır hipertansiyonu olan hastalarda ise KB kontrol altına

alınıncaya ve hedef organ hasarının olmadığı gösterilinceye kadar yarışmalı ve ağırlık kaldırma gibi statik egzersizlerde kısıtlama önerilmektedir (102).

Vücut yağ miktarının yüksekliği çocukluk çağından başlayarak yüksek kan basıncı için en önemli hazırlayıcı etmendir. Vücut kitle indeksinin 27 ya da daha fazla olması ile yüksek kan basıncı arasında ilişki vardır. Şişman hipertansiflerde hiperlipidemi, insülin direnci, sol ventrikül hipertrofisi, diyabet sıklığı fazladır. Beş kilogramlık zayıflama, hipertansif hastaların çoğunda anlamlı kan basıncı düşmesine yol açar. Kilo kaybı ile antihipertansif ilaçların sayısı ve dozu azaltılabilir (99).

Günümüzde NHBPEP çalışma grubu tuz kısıtlaması üzerinde özellikle durmakta ve tuz alımının, 4-8 yaş grubu için 1.2 g/gün (50 mEq/gün), daha büyük çocuklarda ise 1,5 g/gün düzeylerinde sınırlı tutulmasını öngörmektedir. Bu miktar tuz günlük yaşantıda alınan normal düzeyden çok aşağıda olduğu için, tuz kısıtlı beslenmeye başlamanın ileride yararlı olabileceği düşünülmektedir. Tuz aynı zamanda iştah ile de yakın ilgili olduğu için, tuz ve yağdan kısıtlı beslenmenin kan basıncının düşmesine kilo verme ile birlikte yarar sağlayacağına inanılmaktadır (100, 102).

1.8.2. İlaç tedavisi

Food and Drug Administration (FDA) onaylı pediatriye kullanılan anti-hipertansif ilaçlardan bazıları; amlodipin, benazepril, betaksolol, bisoprolol/hidroklorotiazid, karvedilol, enalapril, eplerenon, esmolol, felodipin, fosinopril, irbesartan, lisinopril, losartan, metoprolol, timolol'dür (103). Çocuğun yaş ve vücut ölçülerine bağlı olarak ilaçların bioyararlanımında büyük değişiklikler vardır. Küçük çocuklar için likid preparatların olmaması hala bir sorundur. Bu tür preparatların stabilitesi ve farmakokinetik etkilerinin tam olarak bilinmemesi de diğer bir sorundur. Ayrıca anti-hipertansif ajanların lineer büyüme ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi de açık değildir.

Genel olarak daha az ilaç, daha az yan etki daha iyi uyuma yol açar. Uzamış salınımlı ya da uzun etkili tek ilaç ya da kombine ilaçlar özellikle adolesanlarda uyumu arttırabilir. Ancak iyi tasarlanmış çalışmalarda bile

hedef kan basıncına çocukların %45-63'ünde ulaşılabilmektedir (104). Kural olarak bir ilaçla en düşük dozda başlanılmalıdır. Kan basıncı yakın olarak evde, okulda ya da poliklinikte izlenmelidir. Eğer çocuk asemptomatik ve kan basıncı ortalama dozda bir ajan kullandıktan sonra 2-3 gün içinde düzelmezse 3 genel yaklaşım söz konusudur;

1. Maksimum tolere edilebilen doza giderek artan dozlarla çıkılabilir (adım-adım ya da basamak tedavisi).

2. Başlangıç ajanı başka bir sınıf anti-hipertansif ile değiştirilebilir (ardışık monoterapi), hasta tüm çocukların herhangi bir bireysel ajana cevap verip vermeyeceğini tahmin etmenin imkansız olduğu varsayımına dayanır.

3. Başka bir ajan eklenebilir (tedaviye ek).

Herhangi bir endikasyon için anti-hipertansif seçiminde diğer medikal durumların varlığı da her zaman göz önüne alınmalıdır. Örneğin gut, diyabet ya da hiperlipidemili bireylerde tiazid diüretiklerden kaçınılmalıdır, bronkospazm, astım ya da periferik vasküler hastalığı olanlarda beta blokerler relatif olarak kontraendikedir, kardiyovasküler hastalığı olanlarda kalsiyum kanal blokerlerinden, gebelerde ACEİ'den kaçınılmalıdır.

Hangi sınıf ilacın ve bu sınıftaki ilaçlardan hangisinin seçileceğine 3 temel basamakta karar verilebilir

- Basamak 1: HT patofizyolojisinin hipotezinin formüle edilmesi ile patofizyolojik mekanizmalara zıt ya da etkisiz hale getirecek etki mekanizması olan bir ya da daha fazla ajan seçimi amaçlanacaktır.
- Basamak 2: Önerilen ajan ile negatif olarak etkileşen diyabet ya da diğer metabolik hastalıklar, kalp hastalığı, pulmoner ya da böbrek hastalığı gibi eşlik eden morbid durumların tanımlanması.
- Basamak 3: Spesifik anti-hipertansif ajanlar ile ilişkili olarak yan etkilerin monitörize edilmesidir.

Kullanılabilecek ilaçların örnek listesi tablo 7'de verilmiştir (105,106). Hipertansiyona eşlik eden sorunları olan çocukların ilaç seçiminde erişkin hastalara önerildiği gibi, çocuğa avantaj sağlayacak özelliği olan ilaç grupları seçilmelidir. Proteinürik böbrek hastalarında ACEİ ile angiotensin reseptör blokerlerinin kullanılması veya migren baş ağrısı olan çocuklarda ise ilaç

olarak beta blokerlerin, kalsiyum kanal blokerlerinin öncelikle kullanılması önerilmektedir. Basamak yaklaşımında ise, ikinci ilacın seçiminde etki mekanizmaları birbirine tamamlayıcı olabilecek gruplardan olmasına dikkat edilmesi önerilmektedir.

Tablo-7: Çocuklarda hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar

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

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 1 Ocak 2012 ile 31 Aralık 2013 tarihleri arasında, Task Force çalışma grubunun yaş, cins, boya göre belirlediği normallere göre kan basıncı 95 persentilin üzerinde saptanarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) Çocuk Nefroloji bölümünde takip edilen ve yaşları 1-21 arasında olan 231 çocuk (112 kız, 119 erkek) dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm çocukların fizik bakı, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri dosyalarından incelenerek kayıt edildi.

Çalışmaya alınma ölçütleri; 0-18 yaş arası, Uludağ Üniversitesi Çocuk Nefroloji Polikliniğinde takibi yapılan hastalar kabul edildi.

Çalışmadan dışlanma ölçütleri; akut böbrek zedelenmesi zemininde hipertansiyon gelişen hastalar ve acil hipertansif krizde olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma Helsinki bildirgesi kararlarına, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu (25.11.2014 tarih ve 2014-22/24 nolu karar), Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak düzenlendi.

1.9. Hipertansiyon Tanısı

Hastaların kan basınçları manuel olarak oskültasyon yöntemi yapıldı. Beş dakika istirahat sonrası yapılan üç farklı ölçüm sonrası ortalama değerleri alındı. Yaş boy ve cinsiyetine göre kan basıncı 95 persentil ve üzeri değerler hipertansiyon olarak kabul edildi. Hastalar, ulusal sağlık ve beslenme muayene izlem (NHANES) grubu tarafından tanımlanan hipertansiyon evrelerine göre sınıflandırıldı; prehipertansif; kan basıncının 90-95 p arası, evre 1; 95-99. persentil değerinden 5 mmHg fazla olması, evre 2; kan basıncının 99 persentilden 5 mmHg daha fazla olması olarak tanımlandı (6).

1.10. Obezite Değerlendirilmesi

Vücut Kitle İndeksi (VKİ) için Ağırlık/Boy² formülasyonu kullanıldı, cinsiyete ve yaşa göre VKİ persantili >95 p'in üzerinde olan hastalar obez olarak değerlendirildi.

1.11. Biyokimyasal Veriler ve Diğer İncelemeler

Uludağ Üniversitesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı'nda HT tanısı ile izlenen hastalara etiyolojiye yönelik plazma renin aktivitesi, aldosteron, Renal Doppler Ultrasonografik inceleme, kreatinin klerensi, serum elektrolitleri, açlık kan şekeri, lipit profili, ürik asit, hedef organ hasarı için TİT ve 24 saatlik idrarda protein, Çocuk Kardiyolojisi ve Göz konsültasyonları istenmektedir. Bunlara ek olarak diyabeti olan hastalarda tubül fonksiyonlarını değerlendirmek için 24 saatlik idrar mikroalbumin düzeyleri de çalışılmıştır.

1.12. Ekokardiyografik İnceleme

Ekokardiyografik değerlendirme standart kesitlerde sırtüstü veya sol dekubitis pozisyonunda 3- ve 8- MHz transduser kullanılarak Vivid-6 GE ® ve HP/SONOS 5500® cihazları ile aynı pediatrik kardiyolog tarafından yapıldı. Ayrıca tüm hastalarda renkli Doppler, CW ve PW Doppler teknikleri kullanıldı. Sol ventrikül diyastol sonu çapı, ejeksiyon fraksiyonu (EF), kısalma fraksiyonu, septum kalınlığı M-mod ile parasternal uzun eksen kesitte değerlendirildi. Tüm ekokardiyografik değerlendirmeler "American Society of Echocardiography" kılavuz bilgilerine göre yapıldı.

1.13. Göz Muayenesi

Göz dibi değerlendirilmesi; karanlık bir odada, sikloplejik damla ile pupil dilatasyonu yapıldıktan sonra hastanın kliniğinden haberi olmayan göz hastalıkları uzmanları tarafından direkt oftalmoskop ile değerlendirildi. Retinal

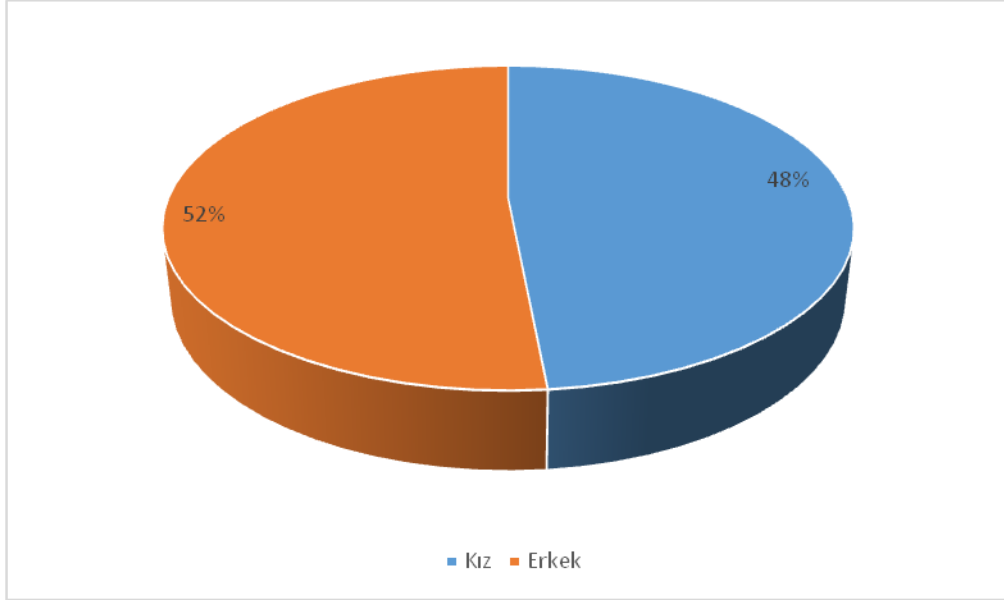
lezyonlar Keith ve ark. tarafından 1939 yılında tanımlanan Keith-Wagener-Barker evrelemesine göre sınıflandı (107). Hipertansif retinopatiye ait fundoskopik muayene bulgularının olması hipertansif retinopati varlığı olarak kabul edildi.

1.14. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel değerlendirmeler, SPSS 21.0 kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama, standart sapma, frekans tabloları tanımlandı. Normal dağılım gösteren değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız gruplarda t testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma biçiminde gösterildi. İleri istatistiksel analizde oranlar arası farkın anlamlılığı testi (Kikare; Fisher Exact test) kullanılmıştır, tüm istatistiksel değerlendirmelerde $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Değişkenler arasındaki ilişki, nicel verilerin dağılım yapısına göre Kruskal Wallis Varyans Analizi ve Pearson, Spearman korelasyon analiziyle incelendi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 231 hasta (112 kız, 119 erkek) alındı (Şekil 5). Olguların yaşları 1-21 arası değişmekte olup yaş ortalaması 14.46 ± 4.50 yıl idi. Tanı yaşı ortalaması ise 11.63 ± 4.56 bulundu. Olguların ortalama vücut ağırlığı 54.12 ± 18.90 kg, ortalama boyu 139.83 ± 17.12 cm, ortalama vücut kitle indeksi 21.60 ± 4.94 saptandı. Hastaların demografik özellikleri tablo 8'de gösterildi.



Şekil-5. Olguların cinsiyete göre dağılımı

Hastaların %11.6'sında (27 olgu) aile öyküsü mevcuttu. Tüm olguların 141'i asemptomatik saptanırken en sık başvuru yakınmaları 42 olguda baş ağrısı, 18 olguda burun kanaması idi. Bu bulguları baş dönmesi, göz kararması ve kulakta çınlama takip ediyordu. Olguların başvuru yakınmaları tablo 9'da verilmiştir.

Tablo-8: Olguların demografik özellikleri

Erkek	119 (%51.51)
Kız	112 (%48.48)
Ağırlık (kg)	54.12±18.90
Boy (cm)	139.83±17.12
VKİ (kg/m ²)	21.60±4.94
Yaş	14.46±4.50
Tanı yaşı	11.63±4.56

VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo-9: Hastaların başvuru yakınmaları

Başvuru yakınması	n (%)
Aktif yakınma yok	141 (61.03)
Baş ağrısı	42 (18.18)
Burun kanaması	18 (7.79)
Baş dönmesi	13 (5.62)
Göz kararması	10 (4.32)
Kulak çınlaması	7 (3.03)

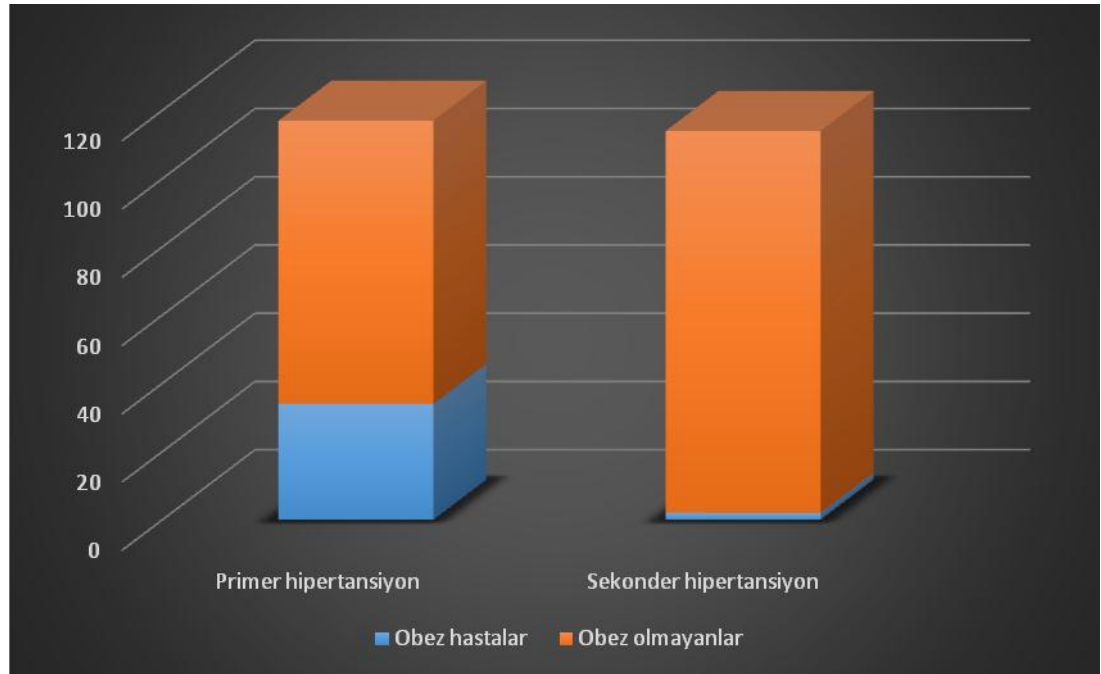
Yirmi dört hasta fazla kilolu (vücut kitle indeksi VKİ>85.persantil), 36 hasta obez (VKİ>95.p) olarak değerlendirildi. Obezite ile ailede hipertansiyon öyküsü arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Obez hastaların 35'inde insülin direnci bulunmuşken sadece 1 obez hastada insülin direnci yoktu.

Hastaların %49.4'ünde sekonder hipertansiyon saptanırken %50.6'sında primer hipertansiyon mevcut idi. Yaşı küçük olanlarda sekonder hipertansiyon görülme sıklığının daha fazla olduğu bulundu (Tablo 10). En sık sekonder hipertansiyon nedeni tüm yaş gruplarında renal parenkimal hastalık (56 hasta) iken aort koarktasyonu 8 hastada saptandı. Renal arter stenozu 4 hastada tespit edilirken konjenital renal anomaliler ise 24 hastada bulundu.

Tablo-10: Yaş ile hipertansiyon etiyojisi arasındaki ilişki

	<i>n</i>	<i>Yaş ortalaması</i>	<i>p</i>
Primer	117	13.03±3.99	0.03
Sekonder	114	10.21±4.67	

Obez olan 36 hastanın 34'ünde primer hipertansiyon saptanmışken obez olmayan 195 hastanın 83'ünde primer hipertansiyon bulundu ve aradaki fark anlamlı bulundu (Şekil 6).



P<0.0001

Şekil-6: Obezite ile hipertansiyon etiyojisi arasındaki ilişki

İnsülin direnci hastaların %15.6'sında saptanırken, diyabet %8.7'sinde saptandı.

Kronik böbrek hastalığı tanısı almış hastaların 17'si, böbrek nakli yapılmış olan hastaların 20'si hipertansiyon tanısı ile izlenmekte idi.

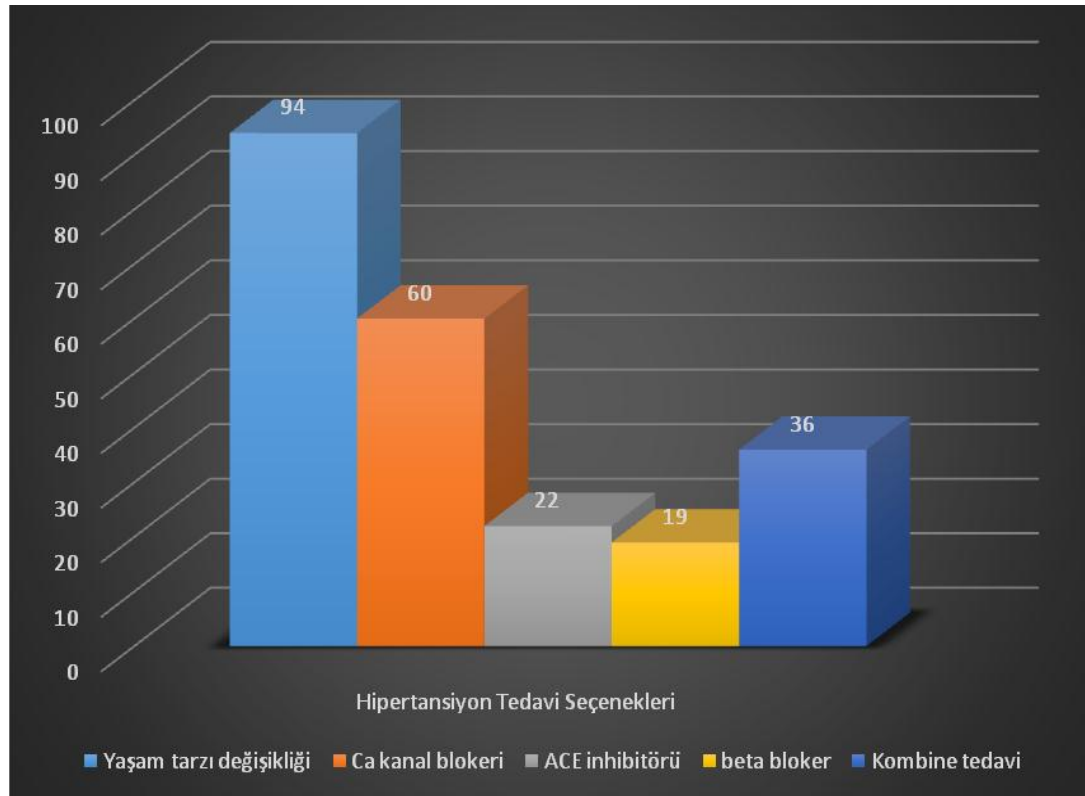
Hastaların %13.9'unun ürik asit düzeyi yüksek idi.

Hedef organ hasarı saptanan 136 hastanın 47'sinde (%20.3) hipertansif retinopati, 30'unda (%13) sol ventrikül hipertrofisi ve 59'unda (%25.5) proteinüri tespit edildi (Tablo 11).

Tablo-11: Hipertansiyonu olan hastalarda hedef organ hasarı

<i>Hedef organ hasarı</i>	<i>n (%)</i>
Yok	95 (41.12)
Retinopati	47 (20.34)
Kardiyak	30 (12.98)
Proteinüri	59 (25.54)

Tedavide, 94 hastaya yaşam tarzı değişikliği, 60 hastaya kalsiyum kanal blokeri, 22 hastaya anjiotensin converting enzim inhibitörü, 19 hastaya beta bloker ve geri kalan hastalara kombine tedavi düzenlendi (Şekil 7). Vakalarımızın %76.6'sında (177 hasta) tedaviye yanıt alındı.



Şekil-7: Hastalara uygulanan tedavi seçenekleri

Hastalara verilen kombine ilaç tedavisi tablo 12'de gösterildi.

Primer hipertansiyon ve sekonder hipertansiyon arasında tedaviye yanıt açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13).

Tablo-12: Olgularda kullanılan kombine ilaç tedavileri

Kombine tedavi	Hasta sayısı (n)	%
Ca kanal blokörü + ACEi	13	5.6
ACEi + β - Blokör	4	1.7
Ca kanal blokörü + β - Blokör	7	3.0
ACEi + ARB	2	0.8
ACEi + Diüretik	4	1.7
3'lü tedavi	5	2.1
4'lü tedavi	1	0.4

ACEi: Anjiyotensin-converting enzyme inhibitörü

ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokörü, **Ca:** Kalsiyum

Tablo-13: Tedaviye yanıtın etiyolojiye göre değerlendirilmesi

	Tedaviye yanıt	
	Var	Yok
Primer Hipertansiyon	93	24
Sekonder Hipertansiyon	84	30
Toplam	177	54

$p=0.17$

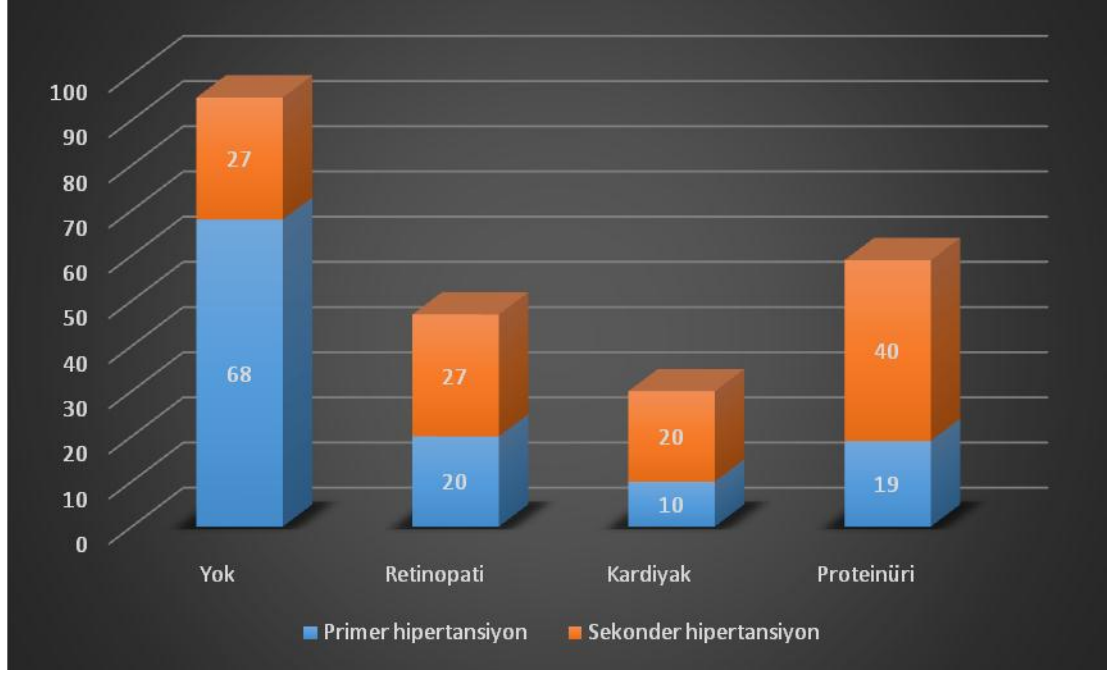
Primer hipertansiyonlu hastaların 20'sinde aile öyküsü varken, sekonder hipertansiyonlu hastaların sadece 7'sinde aile öyküsü mevcuttu, aradaki fark anlamlı bulundu (Tablo 14)

Tablo-14: Aile öyküsü ile hipertansiyon etiyolojisi arasındaki ilişki

	Aile öyküsü	
	Var	Yok
Primer Hipertansiyon	20	97
Sekonder Hipertansiyon	7	107
Toplam	27	204

$p=0.08$

Hedef organ hasarının sekonder hipertansiyonu olanlarda anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu saptandı (Şekil 8).



$p= 0.008$

Şekil-8: Hedef organ hasarının karşılaştırılması

Tanı yaşının küçük olmasının hedef organ hasarını etkilemediği görüldü (Tablo 15).

Tablo-15: Tanı yaşı ile hedef organ hasarı arasındaki ilişki

Hedef organ hasarı	n	Tanı yaşı	<i>p</i>
Yok	95	12.65±4.02	0.25
Var	136	13.70±4.76	

Hastaların insülin direnci veya diyabeti olması ile hedef organ hasarı gelişmesi açısından anlamlı fark bulunmazken özellikle kronik renal yetersizliği olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla hedef organ hasarı olduğu görüldü (Tablo 16).

Tablo-16: Hedef organ hasarı ile ek hastalık arasındaki ilişki

		Hedef Organ Hasarı		<i>p</i>
		Var	Yok	
KRY	Var	16	1	0.001
	Yok	120	94	
İnsülin Direnci	Var	20	16	0.32
	Yok	116	79	
Diyabet	Var	12	8	0.34
	Yok	124	87	

KRY: Kronik Renal Yetersizlik

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çocukluk çağında hipertansiyon ve hipertansiyonun yüksek kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkisi son yıllarda ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiş ve giderek önem kazanmıştır. Lo ve arkadaşlarının yaşları 3-7 yaş arasında değişen 200.000 sağlıklı çocukla yapmış olduğu kohort çalışmasında, olguların %12.7'sinde prehipertansiyon, %5.4'ünde hipertansiyon bulunmuştur (108). Bu yaş grubunda sistemik kan basıncı ölçümleri hipertansif ve hipertansiyona sekonder hedef organ hasarı olan çocukları belirlemek açısından çok önemlidir (109). Çocukluk çağı hipertansiyonu erişkin yaş grubundaki son dönem böbrek yetmezliğinin %50'sinde etiyolojik faktör olarak bulunmuştur (110). Son yıllarda çocukluk çağında artan hipertansiyon prevalansı ve erişkin hipertansiyonunun çocukluk döneminde başladığının bilinmesinden dolayı kan basıncı değerlendirilmesi ile ilgili çalışmalar artmıştır. Bugün hipertansiyonun komplikasyonlarının çocukluk yaşlarında ortaya çıktığı kabul edilmekte ancak ne sıklıkla hangi olguda tutulum başladığı bilinmemektedir. Bu çalışmada çocukluk çağı hipertansiyon hastalarının demografik özellikleri, hastalık etiyolojileri, hedef organ hasarlarının varlığı, tedavi seçimleri ve tedaviye yanıtları değerlendirildi.

Genellikle çocuklardaki sistemik HT'un çoğunun sekonder olduğu kabul edilmektedir ancak son yıllarda özellikle obezitenin ve beslenme alışkanlıklarının değişmesinden dolayı primer hipertansiyon sıklığı artmıştır (111). Çok merkezli yapılan bir çalışmada yaşları 1-16 arasında olan 351 çocuk değerlendirilmiş ve 6 yaşın altında olan olgularda sekonder HT oranı %83 iken tüm olgular içerisinde bu oran %50 bulunmuştur (112). Aynı çalışmada <6 yaşın altında olan hipertansif hastalarda obezite görülme sıklığı daha az saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde yaş azaldıkça sekonder hipertansiyon görülme sıklığının arttığı saptandı. Bu nedenle özellikle yaşı küçük olan hipertansif çocuklarda daha ayrıntılı bir araştırma yapılması gerektiği sonucuna varılabilir.

Çeşitli çalışmalarda esansiyel hipertansiyon oranını Lieberman ve ark. %21 (113), Uhari ve ark. %20 (114), Gill ve ark. %2 (115), Loirat ve ark. %12 (116) olarak vermektedir. Primer hipertansiyon sıklığı çalışmamızda %50.6 olarak bulundu. Çalışmamızda değerlendirilen hastalar polikliniğimize hipertansiyon nedeni ile yönlendirilen seçilmiş hastalar olduğu için bu oran gerçek bir prevalans göstergesi değildir. Ayrıca bu çalışmaya kronik renal yetersizliği olan ve böbrek nakli yapılmış hastalar da dahil edildiğinden gerçekte primer hipertansiyon sıklığının daha yüksek olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda sekonder hipertansiyonu olan hastaların %73.6'sında renal kökenli hipertansiyonu olduğu bulunurken, %3.5'unda renal arter stenozu saptandı. Uhari ve ark. çalışmalarında renovasküler hipertansiyon sıklığını çalışmamıza benzer şekilde %3 bulmuşlardır (114). Aort koarktasyonu ise sekonder hipertansiyon nedenleri arasında %7 oranında görüldü. Çalışmada renal nedenlerin bu kadar yüksek olmasının nedeni kardiyolojik nedenli hipertansiyon hastalarının daha çok çocuk kardiyoloji polikliniğine üfürüm nedeni ile yönlendirilmiş olmasına bağlandı.

Hipertansiyon patogenezindeki genetik faktörlerin %30-50 oranında etkili olduğu çalışmalarda bildirilmektedir (117). Hipertansiyonun multifaktöriyel olarak kalıtıldığına inanılır. Yapılan çalışmalarda hipertansif olguların çoğunda aile öyküsünün olması, çift yumurta ikizlerinden ziyade tek yumurta ikizlerinde daha sık birlikteliğin görülmesi, parental hipertansiyonlu olgu gruplarında, adapte çocuklara göre biyolojik çocuklarda daha sık hipertansiyon görülmesi, hipertansiyon patogenezindeki genetik faktörlerin rolünü açık olarak ortaya koymaktadır. Çalışmamızda olguların %11.7'sinde aile öyküsü mevcut idi. Primer hipertansiyonu olanlarda ise aile öyküsü anlamlı bir şekilde daha yüksek oranda bulundu. Bu nedenle bu çalışma, beslenme alışkanlıklarının değiştiği günümüzde hipertansiyonu olan ebeveynlerin çocuklarının daha yakın takip edilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Çocuklarda hipertansiyon çoğu zaman asemptomatiktir. Bu nedenle 2011'de yayınlanan bir kılavuzda 3 yaşından itibaren her çocukta yıllık kan

basıncı takibi önerilmektedir. Yapılan bir araştırmada özellikle obez çocuklarda kan basıncı izleminin daha fazla yapıldığı gösterilmiştir (118). Bu çalışmada 10 yıllık izlemde toplam 93534 çocuk hastanın hipertansiyon açısından taranıp taranmadığı incelenmiş ve hastaların %35'inde kan basıncı ölçüldüğü tespit edilirken obez hastalarda bu oranın %84'e ulaştığı saptanmıştır. Bizim olgularımızın %61'inde başvuru yakınması yoktu ve rutin muayenede hipertansiyon saptandı. Bu nedenle çocuklarda şikayete bakılmaksızın kan basıncı ölçümünün her muayenede uygun bir şekilde yapılmasının şart olduğu düşünülmektedir.

Hipertansiyonun kalp, böbrek ve göz üzerindeki etkileri çok iyi bilinmektedir. Erişkin hipertansif hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda sol ventrikül hipertrofisi prevalansı %33-81 arasında bildirilmiştir (119). Prehipertansiyon ve hipertansiyonu olan çocukların yaklaşık %40'ında sol ventrikül yapısında bozukluk olduğu gösterilmiştir (120). Hatta bazı çalışmalarda beyaz önlük hipertansiyonunun bile çocuklarda kardiyak değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (121). Bir başka çalışmada primer hipertansiyonlu çocuklarda sol ventrikül hipertrofisi %30, sekonder hipertansiyonda ise %15 oranında bildirilmiştir (122). Bizim çalışmamızda sol ventrikül hipertrofisi görülme sıklığı %12.98 olarak bulunmuştur ve sekonder hipertansiyonda kardiyak etkilenmenin daha fazla olduğu saptandı. Sekonder hipertansiyonda kardiyak etkilenme oranının yüksek olması bu olgular içinde kronik renal yetersizliği olan hastaların da bulunmasına bağlandı. Çünkü kronik renal yetersizliği olan hastalarda hipertansiyondan bağımsız olarak kardiyak etkilenmenin daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkinlerde son dönem böbrek yetmezliğinin en sık ikinci nedeni hipertansiyondur. Yapılan çalışmalarda primer hipertansiyonlu çocuklarda idrar mikroalbumin düzeyleri normal popülasyona göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (123). Esansiyel hipertansiyonda mikroalbuminüri mekanizması, hiperfiltrasyon, glomerular bazal membran anormallikleri, endotel disfonksiyonu ve nefrosklerozdur (124). Kardiyovasküler hastalık ve erken ölümle güçlü bağıntılı olan mikroalbuminüri yaygın endotel hasarının bir göstergesi olarak kabul

edilmektedir (125). Bizim çalışmamızda idrarda proteinüri bakıldı ve görülme oranı tüm hastalar içinde %25.5 olarak bulunurken sekonder hipertansiyonda primer hipertansiyona göre proteinüri belirgin daha yüksek saptandı. Kronik renal yetersizliği olan hastalar dışında tüm hastaların böbrek fonksiyonları normal idi.

Çalışmamızda hipertansif retinopati sıklığı %20.34 bulunmuştur. Literatürde 800 hipertansif hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %78'inde erken retinal değişikliklerin olduğu gösterilmiştir (126). Mitchell ve ark. ise yaptıkları çalışmada vücut ağırlığı ve yaştan bağımsız olarak, sistolik kan basıncındaki her 10 mmHg yükselmenin retina damarlarında 2.08 µm daralmaya yol açtığını bildirmişlerdir (4,127).

Çocuklarda yaşam şekli değişikliğine cevap vermeyen persistan hipertansiyonda ilaç tedavisi önerilmektedir. Amaç kan basıncını yaş ve cinsiyete göre 90 persentilin altındaki değerlerde tutmaya çalışmaktır. Hazırlayıcı faktörler ortadan kaldırılmalıdır. Obezite kan basıncını yükselten risk faktörlerinden olduğu için obez çocuklarda uygun diyet tedavisi ile vücut ağırlığının düşürülmesi fizik aktivitenin artırılması ile kan basıncında düşme sağlandığı belirtilmektedir. Diyet tedavisine yanıt alınamayan ve hedef organ tutulumu olan olgularda farmakolojik tedavi verilmelidir (128-130). Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri, ARBler, β-Blokerler, kalsiyum kanal blokörleri ve diüretikler gibi 5 grup ilaçtan biri ile monoterapi şeklinde tedaviye başlanması önerilmektedir (6). Yoon ve ark. yaptığı çalışmada 12-18 yaş aralığında olan hastalarda en çok kullanılan ilaç grubunun ACEi olduğu belirtilirken olguların yaklaşık dörtte birinde kombine tedavi kullanılmıştır (131). Aynı çalışmada adölesanlarda ikinci sıklıkta monoterapi olarak kullanılan ilaç grubunun ise diüretikler olduğu saptanmıştır. Olgularımızın 94'üne ilaç tedavisi başlanmayıp sadece yaşam tarzı değişikliği yapılarak izlendi. Bu hastaların 84'ünde (%89.3) cevap alınırken 10 hastada monoterapi şeklinde kalsiyum kanal blokörü başlanarak hipertansiyon kontrol altına alındı. Diğer çalışmalara oranla yaşam tarzı değişikliği ile hipertansiyona cevap alınma oranlarının daha yüksek olmasının nedeni,

hastaların sık aralıklarla kontrol edilmesine ve bu şekilde hasta uyumunun artırılmasına bağlandı.

Çalışmamızda hipertansiyonlu olgularımızın %25.9'unda kalsiyum kanal blokörü, %9.5'una ACEi, %8.2'sine β -Blokler şeklinde monoterapi başlandı. Tedaviye cevap verme açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Diüretikler monoterapi olarak hiçbir hastada kullanılmaz iken kombine olarak toplam 10 hastada kullanıldı. Kombine ilaç tedavisinden en sık kalsiyum kanal blokörü ve ACEi ikili olarak kullanıldı. Bouissou ve ark. yaşları 1.5 ile 18 arasında sekonder hipertansiyonlu 25 çocuğu 14.8 ay izleyerek, bu çocukların hemen hepsinde tek ilaçla etkili bir şekilde kan basıncı kontrolü sağlandığını sadece %13 olguda ikinci bir ilaç eklenmesi gerektiğini belirtmişlerdir (132). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da hastaların sadece %15.5'ine kombine ilaç tedavisine geçildi.

Sonuç olarak, çocukluk çağında hipertansiyon, erişkin dönemde morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olup, erken tanınıp tedavi edilmesi gereken çok önemli bir sağlık sorunudur. Beslenme alışkanlıklarının değiştiği günümüzde, primer hipertansiyon sıklığı giderek artmakta olup özellikle yaşı küçük olan hipertansif çocuklarda sekonder hipertansiyon nedenleri açısından daha ayrıntılı bir araştırma yapılması gerekmektedir. Hipertansiyon, çocuklarda çoğu zaman asemptomatik olduğu için şikayete bakılmaksızın her çocukta kan basıncı ölçümü her muayenede uygun bir şekilde yapılmalıdır. Tanı, takip ve tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde, hedef organ hasarının belirlenmesi çok önemlidir. Hastalarda yaşam tarzı değişikliği yapılarak ve sık aralıklarla takip edilerek kan basıncı kontrol altına alınabilir. Yaşam tarzı değişikliğine cevap vermeyen, sekonder hipertansiyonu olan ve hedef organ hasarı saptanan olgularda monoterapi şeklinde ilaç tedavisi başlanması düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Chioloro A, Bovet P, Paradis G et al. Has blood pressure increased in children in response to the obesity epidemic? *Pediatrics* 2007;119:544–553.
2. Awazu M. Hypertension. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. (Eds). *Pediatric Nephrology*, six edition. Berlin Heidelberg, Springer Springer Verlag. 2009;1457-541.
3. Vogt BA. Hypertension in children and adolescents: definition, pathophysiology, risk factors, and long term sequelae. *Curr Ther Res Clin Exp* 2001; 62: 283-97.
4. Brewer ED. Evaluation of hypertension in childhood disease. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P(eds). *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Philadelphia. Lippincott Williams&Willkins, 2004:1179-97.
5. National High Blood Pressure Education Program 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: 649-58.
6. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-73.
7. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338:1650–6.
8. Lurbe E, Sorof JM, Daniels SR. Clinical and research aspects of ambulatory blood pressure monitoring in children. *J Pediatr* 2004;144:7–16.
9. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children–1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatrics* 1987;79:1–25.
10. De Man SA, Andre JL, Bachmann H, et al. Blood pressure in childhood: pooled findings of six European studies. *J Hypertens* 1991;9:109–14.
11. Daniels SR. The diagnosis of hypertension in children: an update. *Pediatr Rev* 1997; 18: 131-5.
12. Goonasekera CDA, Dillon MJ. Measurement and interpretation of blood pressure. *Arch Dis Child* 2000;82: 261-5.
13. Morgenstern B. Blood pressure, hypertension, and ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents. *AJH* 2002; 15: 64-6.
14. Portman RJ, Yetman RJ, West MS. Efficacy of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in children. *J Pediatr* 1991;118:842–9.
15. Lurbe E, Cremades B, Rodriguez C et al. Factors related to quality of ambulatory blood pressure monitoring in a pediatric population. *Am J Hypertens* 1999;12:929–33.
16. Bald M, Kubel S, Rascher W. Validity and reliability of 24 h blood pressure monitoring in children and adolescents using a portable, oscillometric device. *J Hum Hypertens* 1994;8:363–6.

17. Harshfield GA, Alpert BS, Pulliam DA, et al. Ambulatory blood pressure recordings in children and adolescents. *Pediatrics* 1994;94:180–4.
18. Lurbe E, Redon J, Liao Y, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive children. *J Hypertens* 1994;12:1417–23.
19. Reichert H, Lindinger A, Frey O, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in healthy schoolchildren. *Pediatr Nephrol* 1995;9:282–6.
20. Weng KP, Hsieh KS, Huang SH, Lin CC. Oscillometric ambulatory blood pressure values in healthy children. *Acta Paediatr Taiwan* 2002;43:15–20.
21. Soergel M, Kirschstein M, Busch C, et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and 107 adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr* 1997;130:178–84.
22. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F; German Working Group on Pediatric Hypertension. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *Journal of Hypertension* 2002; 20:1995-2007.
23. Urbina E, Alpert B, Flynn J, et al. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in You Committee. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in You Committee of the council on cardiovascular disease in the young and the council for high blood pressure research. *Hypertension* 2008;52:433-51.
24. Lurbe E, Sorof JM, Daniels SR. Clinical and research aspects of ambulatory blood pressure monitoring in children. *J Pediatr* 2004;144:7-16.
25. Stergiou GS, Yiannes NG, Rarra VC. Validation of the Omron 705 IT oscillometric device for home blood pressure measurement in children and adolescents: the Arsakion School Study. *Blood Press Monit* 2006;11:229–34.
26. Stergiou GS, Yiannes NG, Rarra VC, Panagiotakos DB. Home blood pressure normalcy in children and adolescents: the Arsakeion School study. *J Hypertens* 2007;25:1375–9.
27. Yarows SA, Julius S, Pickering TG. Home Blood Pressure Monitoring. *Arch Intern Med* 2000;160:1251-7.
28. Nasothimiou EG, Tzamouranis D, Rarra V, Roussias LG, Stergiou GS. Diagnostic accuracy of home vs. ambulatory blood pressure monitoring in untreated and treated hypertension. *Hypertens Res* 2012;35:750-5.
29. Salgado CM, Jardim PC, Viana JK, Jardim TS, Velasquez PP. Home blood pressure in children and adolescents: a comparison with office and ambulatory blood pressure measurements. *Acta Paediatr* 2011;1651-2227.
30. Stergiou GS, Giovas PP, Kollias A, et al. Relationship of home blood pressure with target-organ damage in children and adolescents. *Hypertens Res* 2011;34(5):640-4.
31. Palatini P, Frick GN. Techniques for self-measurement of blood pressure: limitations and needs for future research. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012;14(3):139-43.
32. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ* 2011;342.

33. Sinaiko AR, Gomez-Marin O, Prineas RJ. Prevalence of “significant” hypertension in junior high school-aged children: the Children and Adolescent Blood Pressure Program. *J Pediatr* 1989;114:664–9.
34. Adroque HE, Sinaiko AR. Prevalence of hypertension in junior high school-aged children: effect of new recommendations in the 1996 Updated Task Force Report. *Am J Hypertens* 2001;14:412–4.
35. Sorof JM, Lai D, Turner J, et al. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics* 2004;113:475–82.
36. McNiece KL, Poffenbarger TS, Turner JL, et al. Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents. *J Pediatr* 2007;150:640–4.
37. Saleh EA, Mahfouz AA, Tayel KY, et al. Hypertension and its determinants among primary-school children in Kuwait: an epidemiological study. *East Mediterr Health J* 2000;6:333–7.
38. Antal M, Regoly-Merei A, Nagy K et al. Representative study for the evaluation of age- and gender-specific anthropometric parameters and blood pressure in an adolescent Hungarian population. *Ann Nutr Metab* 2004;48:307–13.
39. Paradis G, Lambert M, O’Loughlin J, et al. Blood pressure and adiposity in children and adolescents. *Circulation* 2004;110: 1832–8.
40. Genovesi S, Giussani M, Pieruzzi F, et al. Results of blood pressure screening in a population of school-aged children in the province of Milan: role of overweight. *J Hypertens* 2005;23:493–7.
41. Chiolero A, Madeleine G, Gabriel A, et al. Prevalence of elevated blood pressure and association with overweight in children of a rapidly developing country. *J Hum Hypertens* 2007;21:120–7.
42. Kardas P, Kufelnicka M, Herczynski D. Prevalence of arterial hypertension in children aged 9–14 years, residents of the city of Lodz. *Kardiol Pol* 2005;62:211–6.
43. Nur N, Çetinkaya S, Yilmaz A, et al. Prevalence of Hypertension among High School Students in a Middle Anatolian Province of Turkey. *J Health Popul Nutr* 2008;26(1):88-94
44. Paç FA, Gülcan H, Yakıncı C, Karabiber H, Balbay D. The Prevalence and Etiology of Childhood Hypertension. *Journal of Inonu University Medical Faculty*, 2001;8(3):12-8.
45. Akis N, Pala K, Irgil E, Utku AM, Bingol S. Prevalence and risk factors of hypertension among schoolchildren aged 12-14 years in Bursa, Turkey. *Saudi Medical Journal* 2007;28(8): 1263-8.
46. Irgil E, Erkenci Y, Aytakin N, Aytakin H. Prevalence of hypertension among schoolchildren aged 13-18 years in Gemlik, Turkey. *European Journal of Public Health*. 1998;8(2):176-8.
47. Akgun C, Dogan M, Akbayram S, et al. The incidence of asymptomatic hypertension in school children *J Nihon Med Sch* 2010;77:160-5.
48. Discigil G, Aydogdu A, Basak O, Gemalmaz A, Gürel FS. Prevalence of hypertension and related factors in primary school students in Aydın. *Turkish Journal of Family Practice* 2008; 12: 70-4
49. Battaloglu IB. Hypertension and Obesity in Primary School. *Journal of Clinical and Analytical Medicine* 2012. 11: 80-6.

50. Discigil G, Aydogdu A, Basak O, Gemalmaz A, Gurel SF. Prevalence and Predictors of Hypertension in Primary School Students: A population based study in Aydin, Turkey. *TJFMPC* 2007;2:17-22.
51. Feld LG, Springate JE. Hypertension in children. *Curr Probl Pediatr* 1988;18:317-73.
52. Rames LK, Clarke WR, Connor WE, et al. Normal blood pressure and the evaluation of sustained blood pressure elevation in childhood: the Muscatine study. *Pediatrics* 1978;61:245-51.
53. Pickering TG. White coat hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996;5:192-8.
54. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21:821-48.
55. Kavey RE, Kveselis DA, Atallah N, Smith FC. White coat hypertension in childhood: evidence for end-organ effect. *J Pediatr* 2007;150:491-7.
56. Pickering TG, Davidson K, Schwartz W, Gerin JE. Masked hypertension. *Hypertension* 2002;40:795-6.
57. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation* 2001;104:1385-92.
58. Stabouli S, Kotsis V, Toumanidis S, et al. White-coat and masked hypertension in children: association with target-organ damage. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1151-5.
59. McNiece KL, Gupta-Malhotra M, Samuels J, et al. Left ventricular hypertrophy in hypertensive adolescents: analysis of risk by 2004 National High Blood Pressure Education Program Working Group staging criteria. *Hypertension* 2007;50:392-5.
60. Matsuoka S, Awazu M. Masked hypertension in children and young adults. *Pediatr Nephrol* 2004;19:651-4.
61. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, et al. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension* 2005;45:493-8.
62. Petersson MJ, Rundqvist B, Johansson M, et al. Increased cardiac sympathetic drive in renovascular hypertension. *J Hypertens* 2002;20(6):1181-7.
63. Volpe M, Mele AF, Indolfi C, et al. Hemodynamic and hormonal effects of atrial natriuretic factor in patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:787-93.
64. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989;2:997-1000.
65. Chen YF, Li PL, Zou AP. Oxidative stress enhances the production and actions of adenosine in the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;281:1808-16.
66. Krushkal J, Ferrell R, Mockrin SC, et al. Genome-wide linkage analyses of systolic blood pressure using highly discordant siblings. *Circulation* 1999;99:1407-10.
67. Wu Q, Xu-Cai YO, Chen S, Wang WC. New insights into the natriuretic peptide system. *Kidney Int* 2008; 101:1605-12.

68. Levey GS, Klein I. Catecholamine-thyroid hormone interactions and the cardiovascular manifestations of hyperthyroidism. *Am J Med* 1990;88:642–6.
69. Ellervik C, Tarnow L, Pedersen EB. Genetics and hypertension. *Ugeskrift for Laeger* 2009; 171(24):2012-5.
70. Alejandro MA, Carlos F. Genetics of hypertensive syndrome. *Hormone Research* 2009;71:253-9.
71. Harrap SB. Where are all the blood-pressure genes? *Lancet* 2003;361:2149-51.
72. Vehaskari VM. Heritable forms of hypertension. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1929-37.
73. Falkner B, Gidding SS, Ramirez-Garnica G, et al. New relationship of body mass index and blood pressure in primary care pediatric patients. *J Pediatr* 2006;148:195-200.
74. Manzoli L, Ripari P, Rotolo S, et al. Prevalence of obesity, overweight and hypertension in children and adolescents from Abruzzo, Italy. *Ann Ig* 2005;17:419-31.
75. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al. *Pediatric Nephrology*, sixth edition, part 61. Yamaguchi I Flynn JT. Pathophysiology of hypertension. Avner 2008;61:1485-518.
76. Özdamar Ü. Dirençli hipertansiyon. *Bidder Tıp Bilimleri Dergisi* 2009;1:35-40.
77. Lurbe E, Alcon J, Redon J. Hypertension. In: Geary DF, Schaefer F. *Comprehensive pediatric nephrology*, 1st edition. Inc. affiliate of Elsevier Inc, 2008;637-93.
78. Weinberger MH, Miller JZ, Luft FC, et al. Sodium and blood pressure: an overview. In *Children's Blood Pressure: Report of the 88th Ross Conference on Pediatric Research*. Columbus, OH, Ross Laboratories, 1985, pp 77–85.
79. Rocchini AP, Key J, Bondie D, et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med* 1989;321:580–5.
80. Treiber FA, McCaffrey F, Musante L, et al. Ethnicity, family history of hypertension and patterns of hemodynamic reactivity in boys. *Psychosom Med* 1993;55:70–7.
81. Pickering TG. The effects of environmental and lifestyle factors on blood pressure and the intermediary role of the sympathetic nervous system. *J Hum Hypertens* 1997;11:9–18.
82. Wszyńska T, Cichocka E, Wieteska-Klimczak A, et al. A single pediatric center experience with 1025 children with hypertension. *Acta Paediatr* 1992; 81:244-6.
83. Arar MY, Hogg RJ, Arant BS Jr, Seikaly MG. Etiology of sustained hypertension in children in the southwestern United States. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:186-9.
84. Bofinger A, Hawley C, Fisher P, et al. Polymorphisms of the renin-angiotensin system in patients with multifocal renal arterial fibromuscular dysplasia. *J Hum Hypertens* 2001;15:185–90.
85. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) 2011 annual report. Available: <http://www.naprtcs.org>. Last accessed 01 December 2014.

86. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) 2010 annual transplant report. Available: <http://www.naprtcs.org>. Last accessed 01 December 2014.
87. Roegel JC, Heinrich E, De Jong W, et al. Vascular and neuroendocrine components in altered blood pressure regulation after surgical repair of coarctation of the aorta. *J Hum Hypertens* 1998;12:517–25.
88. Flynn JT. Hypertension in adolescents. *Adolesc Med* 2005;16:11–29.
89. Lewis VE, Peat DS, Tizard EJ. Hypertension and facial palsy in middle aortic syndrome. *Arch Dis Child* 2001;85:241–2.
90. Reidy JF. New diagnostic techniques for imaging the renal arteries. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:635–9.
91. Feig DI, Mazzali M, Kang D-H, et al. Serum uric acid: a risk factor and a target for treatment? *J Am Soc Nephrol* 2006;17:69–73.
92. Flynn JT. Differentiation between primary and secondary hypertension in children using ambulatory blood pressure monitoring. *Pediatrics* 2002;110:89–93.
93. Tullus K, Brennan E, Hamilton G, et al. Renovascular hypertension in children. *Lancet* 2008;371:1453–63.
94. Rountas C, Vlychou M, Vassiou K et al. Imaging modalities for renal artery stenosis in suspected renovascular hypertension: prospective intraindividual comparison of color Doppler US, CT angiography, GD-enhanced MR angiography, and digital subtraction angiography. *Ren Fail* 2007;29:295–302.
95. Ledneva E, Karie S, Launay-Vacher V et al. Renal safety of gadolinium-based contrast media in patients with chronic renal insufficiency. *Radiology* 2009;250:618–28.
96. Goonasekera CDA, Shah V, Wade AM, et al. The usefulness of renal vein renin studies in hypertensive children: a 25-year experience. *Pediatr Nephrol* 2002;17:943–9.
97. Güneş M, Kavukçu S. Çocuklarda kan basıncı ölçümü ve hipertansiyon tanımı. *Klin Pediatri* 2004;13:50-6.
98. Daniels S. Sequelae of hypertension in children and adolescents. In: Portman RJ, Sorof JM, Ingelfinger JR (Eds). *Pediatric Hypertension* Totowa New Jersey: Humana Press Inc; 2004.p.3- 21.
99. Hacıhasanoğlu R. Hipertansiyonda tedaviye uyumu etkileyen faktörler. *TAF Med Bull* 2009;8:167-72.
100. Kabasakal C. Çocukluk çağında primer hipertansiyon tedavisi *Güncel pediatri* 2007;5(1):99-102.
101. Tuncel DA. Tek Taraflı Multikistik Displastik Böbrek Hastalığı Olan Çocuklarda Hipertansiyon Sıklığı Ve Buna Etkili Faktörler, Uzmanlık Tezi Adana –2010.
102. Lande MB, Flynn JT. Treatment of hypertension in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1939-49.
103. US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Available: <http://www.fda.gov/cder/pediatric/exgrant.htm>. Last accessed 05 December 2014.
104. Silverstein DM, Champoux E, Aviles DH, Vehaskari VM. Treatment of primary and secondary hypertension in children. *Pediatr Nephrol* 2006;21:820–7.
105. Feld LG, Corey H. Hypertension in childhood. *Pediatr Rev* 2007;28:283-98.

106. Flynn JT, Tullus K. Severe hypertension in children and adolescent: pathophysiology and treatment. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1101-12.
107. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: Their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1974; 268: 336-45.
108. Lo JC, Sinaiko A, Chandra M, et al. Prehypertension and hypertension in community-based pediatric practice. *Pediatrics* 2013;131:415-24.
109. Munoz S, Munoz H, Zambrano F. Blood pressure in a school-age population: Distribution, correlations and prevalence of elevated values. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 623-32.
110. Bernstein D. Systemic hypertension Ed: Kleigman RM, Jenson HB, Behrman RE, Stanton B, Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition Ch445 p.1988 1995, Saunders, Philadelphia, USA, 2007
111. Rocchini AP. Childhood hypertension: etiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Clin North Am* 1984; 31(6): 1259-73.
112. Flynn J, Zhang Y, Solar-Yohay S, Shi V. Clinical and demographic characteristics of children with hypertension. *Hypertension* 2012;60:1047-54.
113. Lieberman E. Clinical assessment of the hypertensive patient. Kotchen TA, Kotchen JM eds, *High Blood Pressure in the Young*. Boston: Jhon Wright, PSG Inc, 1983: 237-248.
114. Uhari M, Koskimies O. A survey of 164 Finnish children and adolescents with hypertension. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 193-8.
115. Gill DG, da Costa BM, Cameron JS, et al. Analysis of 100 children with severe and persistent hypertension. *Arch Dis Child* 1976;51:591-6.
116. Loirat C, Pillion G, Blum C. Hypertension in children: Present data and problems. *Adv Nephrol* 1982; 11: 65-71.
117. Coy V. Genetics of essential hypertension *J Am Acad Nurse Pract.* 2005;17(6):219-24.
118. Shapiro DJ, Hersh AL, Cabana MD, Sutherland SM, Patel AI. Hypertension screening during ambulatory pediatric visits in the United States, 2000-2009. *Pediatrics.* 2012;130:604-10.
119. Pewsner D, Jüni P, Egger M, et al. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *BMJ* 2007;335(7622):711-9.
120. Litwin M, Niemirska A, Sladowska J, et al. Left ventricular hypertrophy and arterial wall thickening in children with essential hypertension. *Pediatr Nephrol* 2006;21:811-9.
121. Kavey RE, Kveselis DA, Atallah N, Smith FC. White coat hypertension in childhood: evidence for end-organ effect. *J Pediatr* 2007;150:491-7.
122. Ogborn MR, Crocker JFS. Investigation of pediatric hypertension: Use of a pilot tailored protocol. *Am J Dis Child* 1987; 141: 1205-9.
123. Seeman T, Pohl M, Palyzova D, John U. Microalbuminuria in children with primary and white-coat hypertension. *Pediatr Nephrol* 2012;27(3):461-7.
124. Redon J, Pascual JM. Development of microalbuminuria in essential hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2006;8:171-7.
125. Şen S, Çeçen Ş, Sevinir Ş, Çiftçi Ş. Esansiyel hipertansiyonda erken renal etkilenme göstergeleri *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1999;3:147-51.

126. Cuspidi C, Salerno M, Salerno DE, et al. High prevalence of retinal vascular changes in never-treated essential hypertensives: an inter- and intra observer reproducibility study with non-mydratic retinography. *Blood Press* 2004;13(1):25-30.
127. Mitchell P, Cheung N, de Haseth K, et al. Blood pressure and retinal arteriolar narrowing in children. *Hypertension* 2007; 49:1156-62.
128. Yetman RJ, Bonila MA, Portman RJ. Primary hypertension in children and adolescents. Holliday MA, Barratt TM, Avner ED, eds. *Pediatric Nephrology*. Third edition. Baltimore, Philadelphia, London, Sidney, Tokyo: Willams & Wilkins, 1994: 1117-1145.
129. Gillman MW, Ellison RC. Childhood prevention of essential hypertension. *Pediatr Clin North Am* 1993; 40(1): 179-194.
130. Sinaiko AR : Pharmacologic management of childhood hypertension. *Pediatr Clin North Am* 1993; 40(1): 195-212.
131. Yoon EY, Cohn L, Rocchini A, et al. Antihypertensive prescribing patterns for adolescents with primary hypertension. *Pediatrics* 2012;129:1-8.
132. Bouissou F, Meguira B, Rostin M, et al. Long term therapy by captopril in children with renal hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1986; 8: 841-5.

EKLER

EK-1: Simgeler ve Kısaltmalar

ACE	Anjiyotensin konverting enzim
ACEi	Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü
AKBM	Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu
ANJ	Anjiyotensinojen
ANF	Atriyal natriüretik faktör
AT	Anjiyotensin
ARB	Anjiyotensin reseptör blokeri
DKB	Diastolik kan basıncı
ET	Endotelin
HT	Hipertansiyon
KB	Kan basıncı
MH	Maskeli hipertansiyon
NHBPEP	National High Blood Pressure Education Program
NO	Nitrik oksit
PVR	Pulmoner Vasküler Rezistans
RAS	Renin anjiyotensin sistemi
SKB	Sistolik kan basıncı
VKİ	Vücut kitle indeksi

EK-2: Şekiller Dizini

Şekil No		Sayfa No
Şekil-1:	Uygun manşon seçimi	5
Şekil-2:	Normal vasküler duvar yapısı	13
Şekil-3:	Hipertansiyonda vasküler yapı değişiklikleri	13
Şekil-4:	Renin- anjiotensin sistemi	15
Şekil-5:	Olguların cinsiyete göre dağılımı	40
Şekil-6:	Obezite ile hipertansiyon etiyolojisi arasındaki ilişki	42
Şekil-7:	Hastalara uygulanan tedavi seçenekleri	43
Şekil-8:	Hedef organ hasarının karşılaştırılması	45

EK-3: Tablolar Dizini

Tablo No		Sayfa No
Tablo-1:	Çocuklarda hipertansiyon tanımlaması ve evrelemesi	4
Tablo -2:	Kan basıncı ölçümünde kullanılacak uygun manşon boyları	5
Tablo -3:	Ambulatuvar kan basıncı izlemi normal değerleri	7
Tablo -4:	Ambulatuvar kan basıncı değerlendirilmesinde sınıflama	8
Tablo -5:	Monogenik mineralokortikoid hipertansiyon sendromları	18
Tablo -6:	Yaş gruplarına göre hipertansiyon nedenleri	21
Tablo -7:	Çocuklarda hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar	36
Tablo -8:	Olguların demografik özellikleri	41
Tablo -9:	Hastaların başvuru yakınmaları	41
Tablo-10:	Yaş ile hipertansiyon etiyolojisi arasındaki ilişki	42
Tablo-11:	Hipertansiyonu olan hastalarda hedef organ hasarı	43
Tablo-12:	Olgularda kullanılan kombine ilaç tedavileri	44
Tablo-13:	Tedaviye yanıtın etiyolojiye göre değerlendirilmesi	44
Tablo-14:	Aile öyküsü ile hipertansiyon etiyolojisi arasındaki ilişki	44
Tablo-15:	Tanı yaşı ile hedef organ hasarı arasındaki ilişki	45
Tablo-16:	Hedef organ hasarı ile ek hastalık arasındaki ilişki	46

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda; yan dal uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren desteği ve yardımlarıyla her daim yanımda olduğunu bana hissettiren, engin tecrübeleri ve derin bilgisi ile yan dal eğitimimi aydınlatırken sabır ve hoşgörüsünü esirgemeyen, yanında çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum saygı değer hocam Prof. Dr. Osman Dönmez'e; Çocuk Anabilim Dalı'ndaki tüm saygıdeğer hocalarıma, yan dal eğitimim süresince beraber çalıştığım arkadaşım Uzm.Dr. Okan Akacı'ya, tüm yan dal ve tıpta uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma, Çocuk Anabilim Dalı'nın emektar tüm personel ve hemşirelerine, beraber çalışmaktan çok zevk aldığım periton diyaliz hemşirelerimiz Mercan Çelenk, Nuray Ciğerdelen ve Ayfer Meydan'a, çocuk nefroloji hemşiremiz Ayten Ortakaya'ya, hemodiyaliz hemşiremiz Kadriye Çiçek'e, personelimiz Muhammed Dirlik'e, beni sevgi ile büyüten, bugünlere getiren canım annem ve babama, tıbbın kutsal yolunda yürürken beni hep cesaretlendiren kardeşim İbrahim Kaya'ya, beni hiçbir zaman kırmayan sevgili kayınvalidem ve kayınpederime, eli hep omzumda, gözü hep gözümde olan, yüreğini hep içimde hissettiğim sevgili eşim, hayat arkadaşım Uzm.Dr. Fahrettin Uysal'a ve yaşama sevinçlerim, doktor anne babanın çocuğu olmanın zorlukları ile büyüyen canım ikizlerim Duru ve Rüzgar'a çok teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Berfin UYSAL

ÖZGEÇMİŞ

06.05.1980 tarihinde Samsun'da doğdum. Mustafa Necati İlkokulu'nda okuduktan sonra 1999 yılında orta ve lise öğretimimi Beşiktaş Anadolu Lisesi'nde tamamladım. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nden 2004 yılında mezun oldum. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlığımı İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastahanesi'nde 2010 yılında tamamlayarak 2011 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı'nda Pediatrik Nefroloji yan dal araştırma görevliliğine başladım. Halen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda çalışmaktayım.