

## **HİPERALDOSTERONİZMDE TANI VE TEDAVİ NASIL OLMALIDIR?**

**Dilek ARPACI<sup>1</sup>, Hamdi KÜÇÜK<sup>2</sup>, \*Taner BAYRAKTAROĞLU<sup>1</sup>**

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, <sup>2</sup> Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Esenköy – Zonguldak.

\*İletişim: Prof Dr Taner BAYRAKTAROĞLU, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Esenköy-Kozlu/Zonguldak-TÜRKİYE  
GSM: +905056766301 e-mail: [baytaner@yahoo.com](mailto:baytaner@yahoo.com)

**Özet:** Aldosteron fazlalığı sekonder ve endokrin hipertansiyon nedenlerinden birisidir. Mineralokortikoid fazlalığı aldosteron yüksekliği ve aldosteron-dışı nedenlerden oluşmaktadır. Radyolojik görüntülemeler ve testlerle sekonder hiperaldosteronizm tanısında artış olmaktadır. Laboratuvar testlerine yönelirken ilk basamak hiperaldosteronizmin varlığını göstermektir. Primer hiperaldosteronizm, yüksek plazma aldosteron konsantrasyonlarına eşlik eden düşük plazma renin aktivitesi, hipokalemi veya normokaleminin eşlik ettiği hipertansiyonla tanınır. Tanı ve ayırıcı tanı ile cerrahi tedavi edilebilen hipertansiyon kliniği vardır.

**Anahtar Kelimeler:** hipertansiyon, hiperaldosteronizm

### **Abstract:**

Excess of aldosterone is one of the causes of secondary and endocrine hypertension. Mineralocorticoid excess includes increase of aldosterone and reasons without aldosterone. Diagnosis of secondary hyperaldosteronism increases with using radiological images and blood tests. Showing the presence of hyperaldosteronism is the first step at the laboratory tests. Primary hyperaldosteronism is defined as elevated plasma aldosterone concentration accompanied with low plasma renin activity in patient who has hypertension with hypokalemia or normokalemia. Hypertension in primary hyperaldostenonism can be treated with surgery therefore differential diagnosis is important .

Key Words: hypertension, hyperaldosteronism

### **1.Giriş**

Aldosteron, renal distal tubullere etkisi ile ekstrasellüler volüm ve potasyum dengesini kontrol eden bir mineralokortikoiddir. Böbrek dışında kardiyovasküler dokular, kolon ve tükürük bezlerine etkileri bilinmektedir. Aşırı aldosteron üretimi primer veya sekonder bozukluklara bağlı olsa da sıklıkla önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Burada aldosteronun fazlalığına bağlı bilinen klinik özellikler, tanı ve tedavisi gözden geçirilmiştir.

## **2.Hiperaldosteronizm tanısı**

Hipertansif hastaların hepsinde hipertansiyon ve hiperaldosteronizmin sekonder nedenleri araştırılmalıdır. Anamnez ve fiziki muayene çoğunlukla klinisyenin hangi testleri uygulayacağı, ileri araştırmaların neler olacağı konusunda yeterince yardımcı olmaktadır. Ağır-şiddetli hipertansif hastalarda hiperaldosteronizm testlerinin sensitivitesi artmış olsa da bazı hiperaldosteronizimli hastalarda hafif-orta hipertansiyon bulunmaktadır. Daha önceden kan basıncı normal olan hastalarda son zamanlarda ortaya çıkan refrakter ve akselere hipertansiyon önemli bir klinik bulgudur. Hiperaldosteronizm şüphesi üzerine primer ve sekonder hiperaldosteronizme yönelik uygun klinik değerlendirme planlanmalıdır.

### **2.1.Primer hiperaldosteronizm tanısı**

#### **2.1.1.Tarama Testleri**

Primer hiperaldosteronizm, sekonder hipertansiyonun en yaygın nedenlerinden birisidir. Hipertansif hastalarda prevalansı % 1-14 arasındadır. Hiperaldosteronizmin yüksek sıklıkta olduğu; evre 2 (>160, 179/100-109 mmHg) ve evre 3 (>180/110) hipertansif hastalar, ilaca dirençli hipertansifler, spontan veya diüretikle ortaya çıkan hipokalemi, hipertansiyon ve insidental adrenal adenoma, birinci derece aile bireylerinde 40 yaşından önce hipertansiyon ya da serebrovasküler olay bulunan hipertansifler, hipertansif primer hiperaldosteronizimli hastaların birinci derece yakınları taranmalıdır. Erken yaşta hipertansiyon (<20 yıl), aile hikayesinde erken yaşta beyin kanaması (<40 yıl) mevcutsa glukokortikoidle baskılanan aldosteronizm düşünülmelidir.

#### **2.1.2.Biyokimyasal tarama**

Primer hiperaldosteronizme ait biyokimyasal değerlendirme hormon düzeylerinin ölçümü ile başlar. Geçerli ve duyarlı yöntemlerle plazma aldosteron konsantrasyonları (plazma aldosteron 'concentration', PAC) ve plazma reninaktivitesi (PRA) ölçümü ile plazma aldosteron renin oranı (ARO) hesaplanır.

Normotensif ve esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ARO, 20 'den küçüktür. Oran 20:1'den büyükse primer hiperaldosteronizm düşünülmelidir. Özellikle PAC $\geq$ 15ng/dl durumunda ARO >30

oranı primer hiperaldosteronizm tanısı için % 90 duyarlılıkta ve % 91 özgüllükte tanımlanmıştır. Eğer  $ARO \geq 50$  ise primer hiperaldosteronizm için tanı koydurucudur.

Aldosteron ölçümleri sırasında aldosteron reseptör antagonistleri, spironolakton ve diüretikler altı hafta önce, betablokerler ve dihidropridin grubu kalsiyum kanal blokerleri 5-7 gün önce kesilmelidir. Bu dönemde kan basıncı diltiazem ve alfa blokerlerle kontrol altında tutulur. Renal yetmezlikte yüksek aldosteron renin oranı bulunacağı, sıvı fazlalığının plazma renin aktivitesini baskılayacağı ve hiperkaleminin aldosteron sekresyonunu uyaracağı unutulmamalıdır.

### **2.1.3. Tanıyı doğrulayıcı testler**

Aldosteron renin oranı (ARO) yüksek hastada otonom aldosteron yüksekliğini doğrulamak ya da dışlamak gerekmektedir. Otonom aldosteron salınımı volüm genişletici yöntemlerle gösterilmektedir. Oral sodyum yüklemesi veya salin infuzyonu bu amaçla yapılan testlerdir. Diğer tanı doğrulayıcı tesler ise fludrokortizon ve kaptopril supresyon testleridir.

Oral sodyum yükleme testinde hasta yüksek sodyum içerikli üç günlük diyet (200 mmol/gün) sırasında üçüncü gün toplanmış 24 saatlik idrarda aldosteron, kreatinin ve sodyum bakılır. Aldosteron salgısı idrar sodyum atılımı 200/24 saat üzerine çıktığında 12 den 14 mcg/d 'e artış olması primer hiperaldosteronizm tanısını destekler. Şiddetli kontrolsüz hipertansif hastalar ve hipokalemi belirgin olanlarda uygulanmamalıdır.

Salin baskılama testinde 2-3 litre izotonik salin dört saatte (500ml/saat) infüze edilir. Kardiyak fonksiyonları bozuk ve pulmoner ödem riskli hastalarda yapılmamalıdır. Salin infuzyonu sonuna doğru plazma aldosteron konsantrasyonları  $<5\text{ng/dl}$  altında ölçülür. Eğer PAC  $10\text{ng/dl}$  üzeri ölçülürse otonom aldosteron salgısı açısından tanı koydurucudur.

### **2.1.4. Etiyolojik Tanı**

Biyokimyasal olarak primer hiperaldosteronizm tanısı konduktan sonra yapılacak testlerle bozukluğa neden etiyoloji ortaya çıkarılmalıdır. Aldosteron salgılayıcı adenom, bilateral adrenal hiperplazi ve glukokortikoid cevaplı aldosteronizm ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Farklı primer aldosteronizm nedenlerini tanısında biyokimyasal özellikleri yardımcı olur. Aldosteron salgılayıcı adenom genç yaşta ( $<50$  yıl) olması, belirgin hipokalemi ( $<3\text{mmol/l}$ ), yüksek plazma aldosteron düzeyi ( $>25\text{ng/dl}$ ), yüksek idrar aldosteron sekresyonu ( $30\text{mcg/24 st}$ ) saptanması ile bilateral adrenal hiperplaziden ayrılabilir. Ancak özgüllüğü düşüktür.

Primer aldosteronizm saptanan hastalara adrenal bez görüntülemesi yapılmalıdır. Adrenal bezlere yönelik en iyi görüntüleme ince kesit (3mm) spiral teknikli bilgisayarlı tomografidir(BT). Özellikle 4 cm'den büyük ortaya çıkan adrenokortikal karsinomu dışlar. Soliter hipodens, genellikle < 2cm boyutunda adenomlar aldosteron salgılayan adenomlardır. Biyokimyasal özellikleri bulunan primer hiperaldosteronizmli hastaların 1/3 - 2/3 kadarında BT'de soliter adenom saptanmaktadır. Radyolojik yapı ile fonksiyonel anormallik paralel değildir.

Fonksiyonsuz insidental adenom 40 yaş altında nadirdir. Radyolojik görünümü bulunan aldosteron salgılayan adenomun ipsilateral ya da karşı taraf adrenal bezdeki adenomdan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Adrenal venöz örnekleme, primer aldosteronizmde aldosteron sekresyonunun hangi tarafta olduğunu, tek taraflı yada iki taraflı hastalık olup olmadığını ayırt etmede altın standart testtir. Sağ adrenal ven, sol adrenal ven ve inferior vena cava kateterlerinden aldosteron ile kortizol ölçümleri yapılır. Test içerisinde ACTH stimülasyonu yapılarak aldosteron seviyelerindeki strese bağlı artış minimize edilir. Örneklemeler sonrası aşırı aldosteron salgısının hangi taraftan olduğu tespit edilir. Kortizol ile düzeltilmiş (sağ ve sol adrenal aldosteron konsantrasyonları/ kortizol konsantrasyonları) aldosteron seviyeleri dilüsyonel etkilenmeyi ortadan kaldırır, aldosteron üretimin baskın olduğu tarafı gösterir. Ayrıca inferior vena cava ile karşılaştırıldığında hangi tarafta aldosteron üretiminin baskılandığını gösterir. Kortizol ile düzeltilmiş aldosteron oranı 4:1 üzerinde ise tek taraflı aşırı üretimi gösterir. Eğer 3:1 altındaki oranlar saptanırsa bilateral adrenal hiperplaziyi gösterir. Bu kriterlerle tek taraflı hastalık % 95 duyarlılıkta ve % 100 özgüllükte saptanır. Adrenal venöz örnekleme 40 yaşından küçük, >1cm tek taraf adenomlu, diğer tarafı normal adrenal glandlı ve biyokimyasal kriterleri bulunan yüksek olasılıklı hastalarda gereksizdir. Tecrübeli anjiyografi yapabilenlerle başarılı bir işlem olarak gerçekleştirilebilir.

Testlerle glukokortikoide cevap veren aldosteronizm düşünülürse Southern blot veya uzun polimeraz zincir reaksiyonu ile gen duplikasyonu taranmalıdır.

## **2.2.Sekonder hiperaldosteronizm tanısı**

Renovasküler hipertansiyon kliniğinden şüphelenildiğinde başlangıçta normal veya yüksek plazma renin aktivitesi ile renovasküler hipertansiyona yönelik testler yapılır. Ani ve düzensiz kan basıncı yükseklikleri, açıklanamayan akut ve ilerleyici böbrek fonksiyon bozukluğu, ACE inhibitörlerle belirginleşen renal fonksiyon bozukluğu, renal boyutlarda asimetri, veya genç hastada fibromusküler displazi şüphesi renovasküler hipertansiyona ait klinik özelliklerdir.

Renovasküler hipertansiyon tanısı için iki kriter gereklidir: 1- Yapısal anormallik; anlamlı arteriyel daralmanın gösterilmesi, 2-Fonksiyonel anormallik; etkilenmiş böbrek tarafından aşırı renin sekresyonunun olduğunun gösterilmesi. Yapısal anormalliği göstermek için altın standart işlem renal anjiyografidir. Alternatif olarak bilgisayarlı tomografi ile görüntüleme, Doppler ultrasonografi ve manyetik rezonansla anjiyografi diğer invaziv olmayan yöntemlerdir.

Renal arterlerdeki stenozu dışlayan tek bir test yoktur. Çoğunlukla klinik şüpheye, özel teknik gerektiren testlerin yapılabilirliğine, maliyete, böbrek yetersizliği varlığında en uygun diyagnostik yaklaşımın tercihine ve sonuçların yorumlanmasında klinisyenin tecrübesine bağlıdır.

Renal arterlerdeki stenotik lezyona ait fonksiyonel değerlendirme kaptopril renografi ile yapılır. İşlem için 25 – 50 mg kaptopril radyoizotop enjeksiyonundan bir saat önce verilir. Normalde ACE inhibitörleri anjiotensin-II aracılıklı vazokonstrüksiyonu azaltır, efferent arteriolde relaksasyona ve glomerul filtrasyon hızında artışa neden olur. Stenotik lezyonlu tarafta gecikmiş ekskresyon belirgindir ve renal arterde daralma tespit edilir. Toplum tabanlı çalışmalarda özgüllüğü ve duyarlılığı değişken olması nedeniyle bir tarama testi olarak önerilmemektedir.

### **3.Hiperaldosteronizm Tedavisi**

#### **3.1.Primer hiperaldosteronizm tedavisi**

Primer aldosteronizm tedavisi alttaki etiolojinin tedavisine bağlıdır. Aldosteron üreten adenomda tedavi seçeneği, iyileşme süresi ve maliyeti azaltan laparoskopik cerrahidir. Hipertansiyon ve hipokalemi düzelir. Aldosteron salgılayan adenom ve tek taraflı adrenal hiperplazide tek taraflı adrenalectomi ile % 30 -69 oranında hipertansiyon düzelir. Primer aldosteronizmde adrenalectomi sonrası hipertansiyonun düzelmesi ailede hipertansiyon hikayesi bulunması ve operasyon öncesi iki veya daha fazla antihipertansif kullanımı ile ilişkilidir. Ameliyat öncesi hipertansiyon ve hipokalemi düzeltilmelidir. Bu amaçla mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin kullanılması gerekebilir.

Ameliyat sonrası karşı taraf adrenal bezden aldosteron salgısı baskılanmış olduğundan geçici bir hiporeninemik hipoaldosteronizm görülebilir. Bazı hastalarda ameliyat sonrası tuz kaybı, hiperkalemi ve sodyum kısıtlaması olursa dehidratasyon riskinde artış saptanır. Potasyum ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri cerrahiden sonra kullanılmamalıdır. Cerrahi yeterliliğin göstergesi olarak ameliyat sonrası plazma aldosteron konsantrasyonu ve plazma renin aktivitesi ölçülmelidir. Kan basıncında düzelleme maksimum 1-6 haftada gözlenir. Bilateral adrenal hiperplazi gibi cerrahinin yetersiz kaldığı hiperaldosteronizmlili hastalar medikal tedavi ile takibe alınır.

Bilateral adrenal hiperplazide en iyi tedavi medikal olarak mineralokortikoid reseptör antagonistleri ile yapılır. Eplerenon ve spironolakton temin edilebilen reseptör antagonistleridir. Spironolakton genellikle günde iki kez 50 – 400 mg arası dozlarda kullanılır. Kan basıncı ve hipokalemi kontrol altına alınır. Jinekomasti (>150 mg/gün 6 ay kullanımda % 52) ve erektil disfonksiyon gibi uzun dönem tedavide erkeklerde ortaya çıkan antiandrojen yan etkileri vardır. Kadınlarda menstrual disfonksiyon ve intermenstruel kanamaya yol açabilir. Diğer belirgin yan etkileri yorgunluk ve gastrointestinal intoleransdır. Eplerenon antagonistik etkilerini tip 1 renal mineralokortikoid reseptörleri üzerinden yapar. Androjen ve progesteron reseptörleri üzerine etkisi yoktur. Yan etkileri azdır. Mineralokortikoid reseptörleri üzerine antagonistik potansiyeli spironolaktonun % 60 kadardır. Spironolakton ile karşılaştırıldığında eplerenonda artan dozlar, bu kullanım amacına yönelik klinik çalışmaların yetersizliği ve maliyet artışı dikkati çekmektedir.

Kan basıncı kontrol edilemezse, yan etkileri nedeniyle spironolakton ve eplerenon kullanılamazsa diğer antihipertansifler gerekebilir. Spironolakton kadar olmasa da triamteren ve amilorid gibi potasyum tutucu diüretikler kullanılabilir. Dihidropridin türü kalsiyum kanal blokerleri kan basıncını düşürmede etkilidir.

Diyette tuz kısıtlaması (<100 mmol/gün), düzenli aerobik egzersiz, ağırlığın kontrolü, iki taraflı adrenal hiperplazide medikal tedavinin başarısını arttırmaktadır.

Glukokortikoide cevaplı aldosteronizm düşük doz deksametazon ile başarılı şekilde tedavi edilir. Bu şekilde ACTH baskılanarak aldosteronun anormal üretimi engellenir. Düşük doz glukokortikoid, kan basıncı kontrolünü sağlar, potasyum normale gelir ve yan etkileri azdır. Tedavinin etkisini değerlendirmede plazma aldosteron konsantrasyonları ve plazma renin aktivitesi ölçümleri yapılmalıdır. Hipertansiyon tedavisi için alternatif olarak eplerenon ve spironolakton kullanılabilir.

### **3.2.Sekonder aldosteronizm tedavisi**

Renal arter stenozu yalnız medikal tedavi veya revaskülarizasyonla kombine olarak yapılır. Tedavinin hedefi kan basıncı kontrolü, renal fonksiyonların korunması ve sekonder kardiyovasküler hastalığın önlenmesidir.

Fibromusküler displazi tedavisi endovasküler girişimle primer anjioplastidir. Aterosklerotik renovasküler hastalıkta özellikle osteal renovasküler stenoz varsa anjioplasti ile stent yerleştirilmesi anjioplastiye tercih edilir.

Başarısız anjioplasti sonrası cerrahi tamir renovasküler hipertansiyonu kontrol altına alır. Agresif medikal tedavi aterosklerotik renovasküler hipertansiyonlu bazı hastaların tedavisinde yeterli olabilir.

Hastalığın fizyopatolojik sürecinde renin anjiotensin aldosteron merkezi bir rol oynadığından renoprotektif etkileri bilinen ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleri medikal tedavi için tercih edilir. Bu grup ajanlar bilateral renal arter stenozlu hastalarda renal fonksiyonlarda ani bozulma yapabilir. Klinisyene bilateral renal arter stenozu olduğunu akla getirmelidir.

#### **4.Tartışma ve Sonuç**

Mineralokortikoid fazlalığı aldosteron yüksekliği ve aldosteron-dışı nedenlerden oluşmaktadır. Radyolojik görüntülemeler ve testlerle sekonder hiperaldosteronizm tanısında artış olmaktadır. Laboratuvar testlerine yönelirken ilk basamak hiperaldosteronizmin varlığını göstermektir. Hiperaldosteronizm yoksa benzer tabloyu oluşturan nedenler dışlanmalıdır. Primer hiperaldosteronizm, yüksek plazma aldosteron konsantrasyonlarına eşlik eden düşük plazma renin aktivitesi, hipokalemi veya normokaleminin eşlik ettiği hipertansiyonla tanınır.

En sık görülen primer aldosteronizm nedenleri aldosteron salgılayan adenom (% 42) ve bilateral idiyopatik hiperaldosteronizmdir (%58). Daha az görülenler glukokortikoide cevaplı aldosteronizm, tek taraflı primer hiperplazi ve adrenokortikal karsinomdur (<%1).

Sekonder hiperaldosteronizm, renin anjiotensin aldosteron sisteminin aktivasyonu sonucu aldosteron salgısı artışıdır. En sık nedeni dolaşımdaki efektif kan hacminin azaltan konjestif kalp yetersizliği ve nefrotik sendromdur. Dekompanse duruma fizyolojik cevap olarak renal barareseptörlerin aktivasyonu sonucu sekonder aldosteronizm ortaya çıkar. Ayrıca diüretikler, ekstrasellüler ve intravasküler volümü azaltarak renal hipoperfüzyon, renin artışı, takiben aşırı aldosteron üretimine neden olurlar. Renal arterler çapında daralma sonrası hipoperfüzyon ve iskemi ortaya çıkar. Çoğunluğunu aterosklerotik renal vasküler lezyonlar ve fibromusküler displazi oluşturmaktadır. Benzer şekilde aort koarktasyonu, nadiren jukstaglomeruler hücre tümörlerirenin sekresyonu sonrası aldosteron artışına neden olurlar. Tedavi öncesi yapısal ve fonksiyonel bozukluklar belirlenmelidir.

Güncel primer hiperaldosteronizm tedavisi tek taraflı veya iki taraflı hastalığın değerlendirilmesine ve alt tiplerin ayrımının yapılmasına bağlıdır. Bilateral idiyopatik hiperaldosteronizm, aldosteron reseptör antagonistleri ile tedavi edilir. Sodyum kanalı ve kalsiyum kanalı blokerlerinin kombinasyonu ile yeterli sonuç elde edilir. Glukokortikoide cevaplı aldosteronizm

düşük doz deksametazona iyi cevap verir. Aldosteron salgılayan adenom ve tek taraflı adrenal hiperplazide laparoskopik adrenalektomi tercih edilir. Bireysel tedavi stratejileri içerisinde adrenalektomiden fayda gören alt grup hastalıklar vardır. Tedavi ile başarılı kan basıncı düşüklüğü sağlansa da hastaların üçte birinde antihipertansif tedaviye devam edilmesi gerekmektedir. Çoğunlukla tedavinin amacı hipertansiyonu düzeltme ve elektrolit bozukluklarını gidermedir.

Günümüzde aldosteronun myokard üzerine, damar endoteli ve böbreklere olan etkileri dikkate alınmaktadır. Reseptör seviyesinde aldosteronun etkileri bloke edilerek ve aldosteron seviyelerini normalize etmeye yönelik hedefler ortaya çıkmıştır. Sonuçta primer aldosteronizme ait spesifik alt tip doğru tanımlanmalı ve seçilmiş optimal tedavi ile başarılı sonuçlar elde edilmelidir.

### **Kaynaklar**

1. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr, Montori VM; Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3266-81.
2. Stowasser M, Taylor PJ, Pimenta E, Ahmed AH, Gordon RD. Laboratory investigation of primary aldosteronism. *Clin Biochem Rev.* 2010;31(2):39-56.
3. Vaidya A, Halperin F, Alexander EK, Dluhy R. Hyperaldosteronism. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, editors. *Endotext [Internet]*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.2013 Aug 1.
4. Torre JJ, Bloomgarden ZT, Dickey RA, Hogan MJ, Janick JJ, Jyothinagaram SG, Siragy HM; AACE Hypertension Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of hypertension. *Endocr Pract.* 2006;12(2):193-222. Erratum in: *Endocr Pract.* 2008;14(6):802-3.
5. Özmen B, Özmen D. Primer Hiperaldosteronizmin Tanı ve Tedavisi. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2007, 27:79-85