



ENDOKRİN HİPERTANSİYON

Doç. Dr. Kağan Güngör

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Endokrinoloji Bilim Dalı

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

HİPERTANSİYON SIKLIĞI?

- Hipertansiyon prevalansı dünyada %40 olarak bildirilmektedir(1).
- WHO 2021 verilerine göre 18-79 yaş arası popülasyonda dünyada 1.28 milyar hipertansif hasta bulunmaktadır(2)
- 60 yaş üzerinde ise hipertansiyon prevalansı $>0\%60$ (3).

1. Cornelius J Fernandez, Lakshmi Nagendra, Mohammed Alkhalifaha, Joseph M Pappachan. Cardiovascular Risk 2023 Nov;19(2):31-41.

2. World Health Organisation. Hypertension. 2023. Available at:www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension (Date last accessed: 30 May 2023).

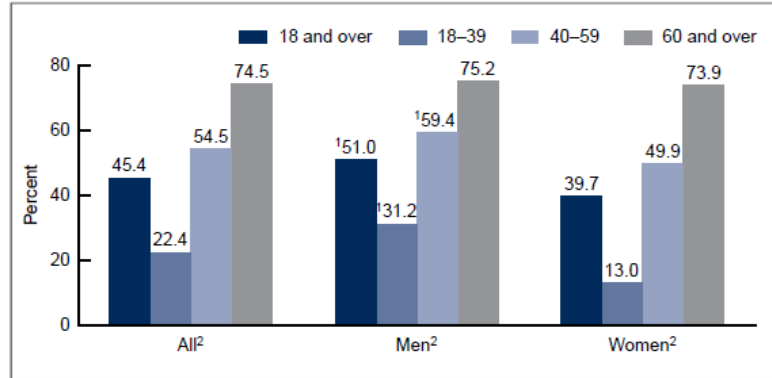
3. 2.NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. Lancet 2017;389:37–55.

Ülkemizde de Hipertansiyon sık ve sıklık yaşla artıyor

NCHS Data Brief ■ No. 364 ■ April 2020

Hypertension Prevalence Among Adults Aged 18 and Over: United States, 2017–2018

Figure 1. Prevalence of hypertension among adults aged 18 and over, by sex and age:
United States, 2017–2018



Türkiye Hipertansiyon verisi

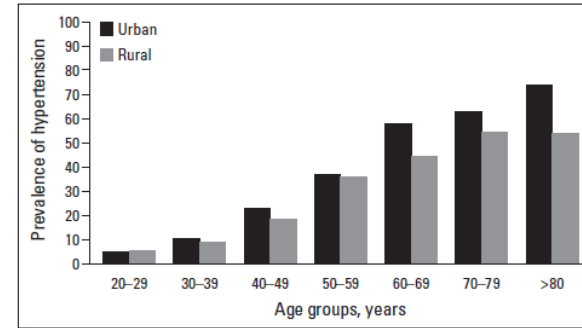


Figure 1. Prevalence of hypertension by age groups in urban and rural areas in Turkey, for men

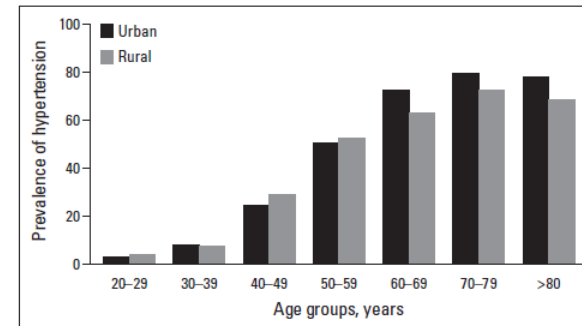


Figure 2. Prevalence of hypertension by age groups in urban and rural areas in Turkey, for women

Sekonder Hipertansiyon

- Primer (Esansiyel, idiopatik) Hipertansiyon % 85-90.
- *Sekonder Hipertansiyon % 10 – 15*
- Kan basıncının geriye döndürülebilir spesifik bir nedenden dolayı yükselmesine SEKONDER HİPERTANSİYON denir.

- European Society of Cardiology. European Heart Journal (2014) 35, 1245–1254 doi:10.1093/eurheartj/eht534
- Cornelius J Fernandez, Lakshmi Nagendra, Mohammed Alkhalifaha, Joseph M Pappachan. Cardiovascular Risk 2023 Nov;19(2):31-41.

Sekonder Hipertansiyon Prevalansı

- Hipertansif çocuklarda %50
- <40 yaş genç erişkinlerde %30
- Dirençli hipertansiyon %30

Fernandez CJ et al. Endocrine Hypertension: The Urgent Need for Greater Global Awareness. touchREV Endocrinol. 2023 Nov;19(2):31-41.

Sekonder Hipertansiyon

Tanısında Güçlükler

- Sıklığının azlığı,
- Tanı koymadaki zorluklar,
- Tanıya ulaşmak için gereken uzun zaman alan tanısal tetkikler,
- Tetkiklerinin pahalı olması

Tanı koymanın yararı

- Ancak 40 yaş altı genç hastaların çoğu sekonder hipertansiyonda spesifik tedaviye çok iyi yanıt verirken,
- 65 yaş üzeri hastalarda hipertansiyon tedavi hedeflerine hastaların %35 inden fazlasında ulaşılamamaktadır.

Sekonder Hipertansiyona neden olabilecek ilaçlar

HİPERTANSİYON TANI ve TEDAVİ KILAVUZU

© Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2022

Tablo 4.2. Sekonder Hipertansiyona Sebep Olabilecek İlaçlar

Oral kontraseptifler	
Steroidler - Glukokortikoidler - Anabolik steroidler	
Analjezik ve anti-inflamatuvar ilaçlar - Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar - COX-2 inhibitörleri - Asetaminofen	
İmmünespresif ilaçlar - Siklosporin - Takrolimus - Sirolimus - Rapamisin	
Sempatomimetikler - Dekonjestanlar (Efedrin, psödoefedrin)	
Kemoterapötikler - Vasküler epitelyal büyüme faktörü inhibitörleri (Bevasizumab, Sorafenib, Sunitinib) - Paklitaksel - Alkilyicici ajanlar (Karboplatin, oksaliplatin, siklofosamid, melfalan)	
Psikiyatri ilaçları - Antidepresanlar * Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (Sertralin, Paroksetin, Fluoksetin, Sitalopram, Essitalopram) * Selektif serotonin- norepinefrin geri alım inhibitörleri (Venlafaksin, duloksetin) * Trisiklik antidepresanlar * Monoamine oksidaz inhibitörleri	- Lityum - Buspiron - Karbamazepin - Klozapin
Rekombinan insan eritropoetini	
Yüksek Aktiviteli Antiretroviral Tedavi (HAART)	
Alkol	
Kafein	
Madde kullanımı - Amfetamin - Kokain - Marihuana - 3,4-metilenedioksi-N-metilamfetamin (MDMA)	
Bitkisel Takviyeler Meyan kökü Efedra Ginseng	
Antiemetik ilaçlar Metoklopramid Proklorperazin Alizaprid	

Dirençli Hipertansiyon nedir?

AHA Scientific Statement

Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management A Scientific Statement From the American Heart Association

- 3 antihipertansif ilacın maksimum ya da maksimum tolere edilebilen dozda kullanılmasına rağmen tansiyonun hedef değerin üzerinde olmasıdır.
 1. ACE inhibitörü ya da ARB
 2. Uzun etki süreli kalsiyum kanal blokeri
 3. Diüretik
- 4 ve üzerinde farklı antihipertansif ile kontrol altına alınabilen hipertansiyona da kontrollü dirençli hipertansiyon denmektedir.
- Bu tanının konması için beyaz önlük hipertansiyonun dışlanması da gereklidir.

Endokrin Hipertansiyon nedenleri

Etyoloji	Tahmini prevalans %
Primer aldosteronizm	1,5-12
Hipotiroidi / Hipertiroidi	1-3
Feokromasitoma	< 0.5
Konjenital adrenal hiperplazi	< 0.5
Cushing sendromu	< 0.5
Aşık mineralokortikoid fazlalığı	< 0.5
Hiperparatiroidizm	< 0.5
Sekonder aldosteronizm	< 0.5
Akromegali	< 0.5

Primer Aldosteronizm

- Endokrin hipertansiyonun en sık nedeni
- İlk tanımlandığı yıllarda sıklığı %0.5

Hipertansif Hastalarda Primer Aldosteronizm Prevalansı

Author (Ref.)	Country	No. screened	Prevalence
Gordon <i>et al.</i> (21)	Australia	199	8.5%
Kumar <i>et al.</i> (22)	India	103	8.7%
Kreze <i>et al.</i> (23)	Slovakia	115	13.0%
Lim <i>et al.</i> (24)	United Kingdom	465	9.2%
Loh <i>et al.</i> (25)	Singapore	350	4.6%
Fardella <i>et al.</i> (26)	Chile	305	9.5%
Schwartz <i>et al.</i> (27)	United States	117	12.0%
Rossi <i>et al.</i> (10)	Italy	1,046	6.3%

Table 1. Summary of Studies on Prevalence of Primary Aldosteronism in Primary Care and Referral Centers

Author, Year (ref)	Country	Setting	Design	Period	n	Population	Screening Test	Confirmation Test	Prevalence (%)
Gordon, 1993 (22) ^a	Australia	PC	Prosp	NR	52	HT	ARR	FST	11.5
Loh, 2000 (23) ^a	Singapore	PC	Prosp	1998	350	HT	ARR and PAC	IV SLT	4.6
Mosso, 2003 (24) ^a	Chile	PC	Retro, prosp ^b	1998–2002	609	HT	ARR	FST	6.1
Omura, 2004 (25) ^a	Japan	PC	Prosp	1995–1999	1020	New HT	PAC and PRA	Captopril test	6.0
Schwartz, 2005 (26) ^a	United States	PC	Prosp	2000–2002	118	HT	No screening	Oral SLT	12.7
Westerdahl, 2006 (27)	Sweden	PC	Cross	NR	200	HT	ARR	FST	8.5
Williams, 2006 (28) ^a	United States	PC	Cross	1996–2005	347	HT	ARR and PAC	Oral SLT	3.2
Fogari, 2007 (29)	Italy	PC	Prosp	1999–2002	3000	HT	ARR	IV SLT	5.9
Westerdahl, 2011 (30)	Sweden	PC	Cross	NR	200	New HT	ARR	FST	5.5
Anderson, 1994 (31)	United States	RC	Prosp	1976–1991	4429	HT	IV SLT	Oral SLT	1.4
Gordon, 1994 (32) ^a	Australia	RC	Retro	1992–1993	199	HT	ARR	FST	8.5
Abdelhamid, 1996 (33)	Germany	RC	Prosp	NR	3900	HT	Urinary aldo	IV SLT	6.6
Brown, 1996 (34)	Australia	RC	Prosp	1988–1992	74	HT	ARR	IV SLT and FST	2.7
Rossi, 1998 (21)	Italy	RC	Prosp	NR	320	HT	ARR	IV SLT	5.9
Lim, 2000 (35) ^c	UK	RC	Prosp	1995–1997	465	HT	ARR	FST	8.8
Rossi, 2002 (36)	Italy	RC	Prosp	1997–1999	1046	HT	ARR post-captopril	IV SLT	6.3
Trenkel, 2002 (37)	Germany	RC	Prosp	1997–1999	146	HT	ARR	IV SLT	1.4
Martell, 2003 (38) ^a	Spain	RC	Prosp	2000–2002	50	RHT	No screening	IV SLT	15.9
Stowasser, 2003 (39) ^a	Australia	RC	Prosp	2000–2002	300	HT	ARR	FST	18
Strauch, 2003 (40) ^a	Czech Republic	RC	Retro	1997–2001	402	HT	ARR	IV SLT	19.2
Calhoun, 2004 (41)	United States	RC	Prosp	2000–2002	114	RHT	Urinary aldo and PRA	Oral SLT	29.8
Mulatero, 2004 (20) ^d	Italy	RC	Retro	1994–2002	7343	HT	ARR and PAC	IV SLT	8.0
	United States	RC	Retro	1999	1112	HT	ARR and PAC	Oral SLT	10.8
	Singapore	RC	Retro	1995–2001	3850	HT	ARR and PAC	IV SLT	4.6
	Chile	RC	Retro	2000–2002	914	HT	ARR	FST	7.2
Milliez, 2005 (1) ^a	France	RC	Prosp	1997–1999	5438	HT	ARR and PAC	Captopril test	2.3
Nishizaka, 2005 (42)	United States	RC	Prosp	2000–2004	265	RHT	Urinary aldo	Oral SLT	21.9
Rossi, 2006 (43)	Italy	RC	Prosp	2001–2004	1125	New HT	ARR ^e	Captopril test ^f	11.2
Douma, 2008 (44) ^a	Greece	RC	Retro	1988–2008	1616	RHT	ARR and SAC	IV SLT and FST	11.3
Morillas, 2008 (45)	Spain	RC	Prosp	2005–2006	183	HT	ARR and PAC	IV SLT	6.0
Ribeiro, 2009 (46)	Brazil	RC	Prosp	2007	105	HT	ARR	IV SLT	1.0
Di Murro, 2010 (47) ^a	Italy	RC	Retro	2007–2008	325	New HT	ARR and PAC	IV SLT	13.2
Matrozoza, 2010 (48) ^{a,g}	Bulgaria	RC	Prosp	2005–2008	376	HT	ARR and PAC	Captopril test	6.9
Pedrosa, 2011 (49)	Brazil	RC	Cross	2008–2010	125	RHT	ARR	IV SLT	5.6
Rios, 2011 (50)	Argentina	RC	Prosp	2006–2009	123	HT	ARR	IV SLT	6.5
Sigurjonsdottir, 2012 (51) ^{a,h}	Sweden	RC	Prosp	2000–2003	122	HT	ARR and SA	Oral SLT	13.9
Yin, 2012 (52) ^a	China	RC	Prosp	2007–2010	313	HT	ARR	Captopril and IV SLT	12.5
Sang & Jiang, 2013 (53) ^a	China	RC	Cross	2010–2011	1656	RHT	ARR	IV SLT	7.1
Jansen, 2014 (54) ^a	Netherlands	RC	Prosp	2006–2011	178	RHT	No screening	IV SLT	15.2

Primer aldosteronizm prevalansı

• %5-20

Young WF Jr. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. J Intern Med. 2019;285(2):126–48.

Primer Aldosteronizm Nedir?

- Primer aldosteronizm;
 - Renin aktivitesi (renin anjiotensin aldosteron)
 - Potasyum düzeyi
 - Volüm statusünden bağımsız
 - Tuz yüklemesi ile baskılanmayan
 - **OTONOMİK aldosteron salgısı** ile karakterizedir.

Primer Ve Sekonder Aldosteronizm Farklar

PRİMER ALDOSTERONİZM

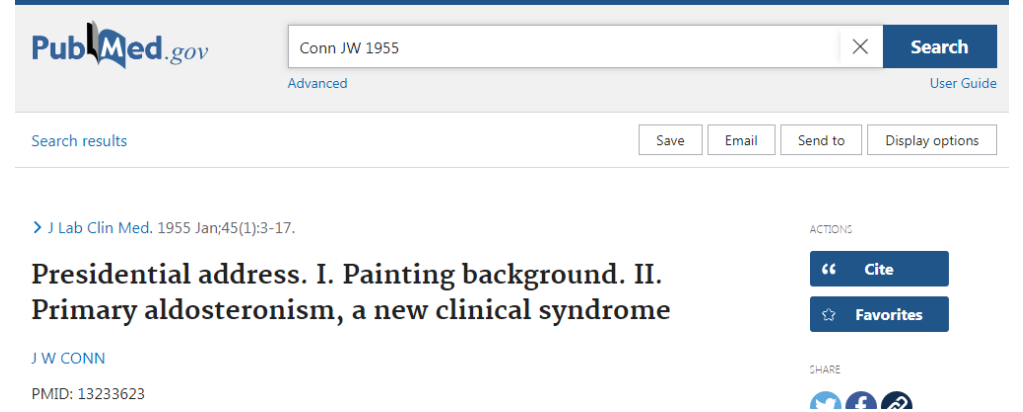
- Aldosteron **OTONOM** artar
- **RENİN BASKILANIR**
- En sık nedenler sırası ile
 - İdiopatik hiperaldosteronizm ve bilateral hiperplazi
 - Aldosteron salgılayan adenom
 - Adrenokortikal karsinom
 - Familyal hiperaldosteronizm nadir

SEKONDER ALDOSTERONİZM

- Aldosteron artar
- **RENİN ARTAR**
- Nedenleri
 - Azalmış renal perfüzyon renal arter stenozu ve nefroskleroz
 - Hipervolemi ve ödem; siroz, kky ve nefrotik sendrom
 - Gebelik östrojen bağımlı artan renin

Conn Sendromu 1955

- Primer aldosteronizm Conn 1955 de ilk tanımlanan hasta
- ✓ 7 yıldır kas spazmları, güçsüzlük, paralizi olan genç bir kadında
- ✓ HT, hipokalemi, alkaloz
- ✓ İdrar aldosteron düzeyini yüksek
- ✓ Tek taraflı adenom



The screenshot shows a PubMed search result for the query "Conn JW 1955". The search bar at the top contains the text "Conn JW 1955" and a "Search" button. Below the search bar, the results are displayed for the article "Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome" by J W Conn, published in J Lab Clin Med in 1955. The article title is bolded, and the author's name "J W CONN" and the PMID "13233623" are listed below it. On the right side of the article entry, there are buttons for "Cite", "Favorites", and "Share".

Plasma Renin Activity in Primary Aldosteronism

Importance in Differential Diagnosis
and in Research of Essential Hypertension

Jerome W. Conn, MD, Ann Arbor, Mich

um (this is established early in essentially all patients with primary aldosteronism by virtue of "renal escape,"⁴) associated with a minimal daily negative potassium balance. Such an equilibrium could maintain normokalemia for many years. However, to establish this new equilibrium, a mild but sustained increase in extracellular fluid volume, including intravascular volume, occurs.⁴ Under these circumstances, plasma renin activity is suppressed. Though difficult, technically, the capacity is now available to study groups of patients with essential hypertension with respect both to their plasma renin activity and to their aldosterone secretion rates. Such studies are under way in our

ton and Jeffries" too, have made it clear that by "naked-eye appearance" the so-called incidental cortical adenoma is indistinguishable from that which occurs in primary aldosteronism.

The possibility that 20% of patients with so-called essential hypertension may be curable by surgical removal of an aldosterone-secreting adrenocortical tumor is surprisingly and, perhaps unreasonably, high. But the possibility is far from having been excluded. If, as we have suggested above, primary aldosteronism can exist for many years before potassium deficiency manifests itself in the form of hypokalemia, the possibility is indeed a very strong one. It is clear that a useful tool

Surgically Curable HTN ??

Tarama Testi Aldosteron/ Renin Oranı

- 1981'de Hiramatsu ve arkadaşları Aldosteron: Renin oranını tanısal tarama testi olarak tanımlamıştır.
- Bu test en güvenilir tanısal tarama testi olarak kabul edilir.
- Sabah 08⁰⁰-10⁰⁰ saatleri arasında ambulatuar hastada hasta 5-15 dakikadır oturur pozisyonda iken rastgele alınan plazma aldosteron ve plazma renin aktivitesi değerleri alınır.
- **PAK/PRA oranı tarama testi olarak kullanılır.**

Primer Aldosteronizm Tarama Testi

- Aldosteron ng/dL
- Plazma renin aktivitesi ng/mL/saat
- Aldosteron: plazma renin aktivitesi oran >30
- Aldosteron > 15 ng/dL

ALD/PRA ORANI	KLİNİK TANI
<20	NORMOTANSİF YA DA ESANSİYEL HİPERTANSİYON
>20	PRİMER HİPERALDOSTERONİZM %95 SENSİTİF %75 SPESİFİK
≥ 30	PRİMER HİPERALDOSTERONİZM %90 SENSİTİF %91 SPESİFİK
≥ 50	PRİMER HİPERALDOSTERONİZM ÇOK YÜKSEK OLASILIKLI TANIDIR

Hipokalemi Tanı İçin Şart Mıdır?

- Hipokalemi primer aldosteronizmin **olmazsa olmazı olarak kabul edilmemektedir.**
- Primer aldosteronizmde hipokalemi sıklığı %9-37
- Primer aldosteronizm
 - Aldosteron salgılayan adenoma bağlı ise vakaların %50 sinde hipokalemi
 - İdiopatik aldosteronizm vakalarının %17 sinde hipokalemi görülmektedir

Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF, Jr. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: **an Endocrine Society clinical practice guideline.** J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(5):1889–1916.

Doğrulama testi gerekmeyen durumlar

- $ALD/PRA \geq 50$ Primer aldosteronizm çok yüksek olasılıklı tanıdır.

CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE VOLUME 88 • NUMBER 4 APRIL 2021

- $ALD/PRA > 100$ ise konfirme edici test gerekmebilir.

Rossi GP. Endocrinol Metab Clin North Am 2011 Jun;40(2):313-32, vii-viii.

- Spontan hipokalemi varlığında, PRA çok düşük düzeylerdeyse ve bu sırada Aldosterone >20 ng/dL ise doğrulama gerekmebilir.

Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF, Jr. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: *an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(5):1889–1916.

Aldosteron / PRA Oranı

YANLIŞ NEGATİF

- Hipopotasemi
- Oral tuz kısıtlanması
- Renovasküler hipertansiyon
- Gebelik
- İlaçlar
 - Diüretikler
 - Dihidropiridin Ca kanal antagonistleri
 - ACE inhibitörleri
 - ARB

YANLIŞ POZİTİF

- Bozulmuş renal fonksiyon
- İleri yaş
- Ailesel hiperkalemik Hipertansiyon
- Oral kontraseptif kullanımı (direkt renin)*
- Luteal faz (direkt renin)*
- İlaçlar
 - Beta blokerler
 - Alfa metil Dopa
 - Clonidine
 - NSAID

Primer Aldosteronizm

Testler Öncesi Uyarı ve Öneriler

- Testler öncesi hipokalemi varsa düzeltilmeli ($K^+ > 4$ olmalı)
- Tuz kısıtlanmamalı
- Testleri sırasında RAS etkileyecek ilaçlar (ACE, ARB, Beta blokerler, dihidropiridin kalsiyum antagonistleri, diüretikler sprinolakton epleneron)
- Diüretikler 4-6 hafta, diğerleri 2 hafta önceden kesilmelidir.

ENDOKRİN HİPERTANSİYON

<u><i>Antihipertansif sınıfı</i></u>	PRA	Aldosteron seviyeleri
<i>Diüretikler</i>	↓	↑
<i>Anjiyotensin reseptör blokerleri</i>	↑	↓
<i>β blokerler</i>	↓	↓
<i>α blokerler</i>	<i>Etkisiz</i>	<i>Etkisiz</i>
<i>Direk vasodilatörler</i>	<i>Etkisiz</i>	<i>Etkisiz</i>
<i>Santral sempatik agonistler</i>	<i>Etkisiz</i>	<i>Etkisiz</i>
<i>Dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri</i>	↑ veya <i>Etkisiz</i>	↓
<i>Non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri</i>	↑ veya <i>Etkisiz</i>	<i>Etkisiz</i>

Tanısal Testler Yapılırken Tercih Edilebilecek Antihipertansifler

- Verapamil
- Hidralazin (refleks taşikardi oluşturmaması için yavaş salınımlı uzun etkili verapamille birlikte)
- Alfa blokerler; prazosin, doksazosin, terazosin

ACE ve ARB Kesilmeden Tarama Testi Yapılabilir Mi?

<i>Anjiyotensin reseptör blokerleri</i>	PRA ↑	ALDOSTERON ↓
---	-------	--------------

- PRA <1 ve Aldosteron >10 ise tarama testlerinden sonra tanısal doğrulama testlerine geçilebileceği bildirilmektedir.

Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF, Jr. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: *an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(5):1889–1916.

Doğrulama Testleri

Doğrulama Testi Yaparken Testi Etkileyecek Tüm İlaçlar **KESİLMELİ**

- Oral sodyum yükleme testi
- İntravenöz salin süpresyon testi
- Kaptopril baskılama testi
- Fludrokortizon süpresyon testi

Confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism: A systematic review and meta-analysis

Sicen Wu^{1,2,*} | Jun Yang^{3,*} | Jinbo Hu² | Ying Song² | Wenwen He² | Shumin Yang² |
Rong Luo¹ | Qifu Li² 

- ❖ 1980-2018 arası 26 makalenin metanalizinde
- ❖ Toplamda 3686 hasta
- ❖ Kaptopril testi: SAUC: 0.92 sensitivite 0.92 spesifite: 0.84
- ❖ Salin infüzyon testi: SAUC: 0.92 sensitivite 0.85 spesifite: 0.87
- ❖ FST veri az sensitivite 0.87 spesifite: 0.95
- ❖ **ÖZET TESTLER ARASINDA FARK YOK**

Primer Aldosteronizm Yüksek Riskli Gruplar

YÜKSEK RİSKLİ GRUPLAR

- | YÜKSEK RİSKLİ GRUPLAR | SIKLIK % |
|---|-------------------|
| • GENEL OLARAK TÜM HİPERTANSİFLERDE | • 6.1 |
| • JNC 6 EVRE 1 HİPERTANSİYON (140-159/90-99) | • 2 |
| • JNC 6 EVRE 2 HİPERTANSİYON (160-179/100-109) | • 8 |
| • JNC 6 EVRE 3 HİPERTANSİYON (>180/>110) | • 13 |
| • DİRENÇLİ HİPERTANSİYON | • 17-23 |
| • HİPERTANSİF HASTADA SPONTAN YA DA DİÜRETİKLE HİPOKALEMİ | • SIK RAKAM??? |
| • HİPERTANSİYON VE ADRENAL İNSİDENTALOMA | • MEDYAN 2 (1-10) |
| • HİPERTANSİYON VE UYKU APNE | • 34 |

Primer Aldosteronizm Kimlerde Aranmalı?

ENDO SOCIETY 2016 GUIDELINE

- Farklı günlerde ve toplamda 3 kere TA:150/100 mmHg nın üzerindeyse
- Hipertansif hastalarda
 - Biri diüretik olmak üzere toplamda 3 konvansiyonel antihipertansif kullanmasına rağmen TA: 140/90 mmHg nın üzerindeyse
 - Dört ve üzerinde antihipertansif kullanımı ile TA:140/90 mmHg nın altında ve kontrol altına alınabiliyorsa
 - Hipertansiyonun yanında spontan ya da diüretikle ortaya çıkan hipopotasemi
 - Hipertansiyon ve adrenal insidentaloma
 - Hipertansiyon ve uyku apnesi
 - 40 yaş öncesi ortaya çıkan hipertansiyon, ailede erken yaş başlangıçlı hipertansiyon ve kardiyovasküler olay hikayesi
 - Birinci derece akrabalarında primer hiperaldosteronizm olan bir kişide ortaya çıkan hipertansiyon

Primer Aldosteronizmin Nedenleri

Sporadik % 92-95

- Bilateral adrenal hiperplazi (BAH) %60
- Aldosteron üreten adenom (APA) %30
- Unilateral adrenal hiperplazi (UAH) %2
- Adrenokortikal kanser (ACC) <% 1
- Ektopik (adenom/karsinom) <% 0.1

Familyal % 5-8

- FHA-Tip I-GRA <% 1
- FHA-Tip II <% 6
- FHA-Tip III <% 1
- FHA-Tip IV <% 0.1

- Adenomlar tek, multipl ve bilatarel olabilirler
- Aynı bezde hem adenom hem de hiperplazi olabilir
- Bir tarafta adenom, diğer tarafta hiperplazi olabilir
- Hiperplazi düffüz, mikro veya makronodular bulunabilir

Primer Aldosteronizmde Kardiyovasküler Olaylar Artar

Evidence for an Increased Rate of Cardiovascular Events in Patients With Primary Aldosteronism

Paul Milliez, MD,* Xavier Girerd, MD, PHD,† Pierre-François Plouin, MD,‡ Jacques Blacher, MD, PHD,§ Michel E. Safar, MD,§ Jean-Jacques Mourad, MD, PHD||

Paris and Bobigny, France

OBJECTIVES	The aim of this report was to show that the rate of cardiovascular events is increased in patients with either subtype of primary aldosteronism (PA).
BACKGROUND	Primary aldosteronism involves hypertension (HTN), hypokalemia, and low plasma renin. The two major PA subtypes are unilateral aldosterone-producing adenoma (APA) and bilateral adrenal hyperplasia.
METHODS	During a three-year period, the diagnosis of PA was made in 124 of 5,500 patients referred for comprehensive evaluation and management. Adenomas were diagnosed in 65 patients and idiopathic hyperaldosteronism in 59 patients. During the same period, clinical characteristics and cardiovascular events of this group were compared with those of 465 patients with essential hypertension (EHT) randomly matched for age, gender, and systolic and diastolic blood pressure.
RESULTS	A history of stroke was found in 12.9% of patients with PA and 3.4% of patients with EHT (odds ratio [OR] = 4.2; 95% confidence interval [CI] 2.0 to 8.6). Non-fatal myocardial infarction was diagnosed in 4.0% of patients with PA and in 0.6% of patients with EHT (OR = 6.5; 95% CI 1.5 to 27.4). A history of atrial fibrillation was diagnosed in 7.3% of patients with PA and 0.6% of patients with EHT (OR = 12.1; 95% CI 3.2 to 45.2). The occurrence of cardiovascular complications was comparable in both subtypes of PA.
CONCLUSIONS	Patients presenting with PA experienced more cardiovascular events than did EHT patients independent of blood pressure. The presence of PA should be detected, not only to determine the cause of HTN, but also to prevent such complications. (J Am Coll Cardiol 2005;45: 1243–8) © 2005 by the American College of Cardiology Foundation

Primer Aldosteronizm / Esansiyel Hipertansiyon Karşılaştırması

- Olgu kontrollü retrospektif bir çalışma
- 124 hasta alınmış; 65 aldosteron salgılayan adenom ve 59 idiopatik hiperaldosteronizme karşı kontrol grubu 465 esansiyel hipertansiyon
- İnme (% 12.9 vs 3.4) **OR:4.2**
- Nonfatal Miyokard infarktüsü (%4.0 vs % 0.6) **OR: 6.5**
- Atriyal Fibrilasyon (% 7.3 vs %0.6) **OR:12.1**

Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis

Silvia Monticone, Fabrizio D'Ascenzo*, Claudio Moretti, Tracy Ann Williams, Franco Veglio, Fiorenzo Gaita, Paolo Mulatero*

- 31 çalışma, 3838 PA, 9284 esansiyel HT,
- Ortalama takip süresi: 8.8 yıl

PA vs Esansiyel HT	OR
İnme	2.58
Koroner arter hastalığı	1.77
Kalp Yetmezliği	2.05
Atrial Fibrilasyon	3.52
DM	1.33
Metabolik sendrom	1.53
Sol ventrikül hipertrofisi	2.29

Neden Tanı Konmalı ve Tedavi Edilmeli?

- Primer aldosteronizm kan basıncından bağımsız kardiyovasküler risk faktörüdür.
- Primer aldosteronizm
 - Vasküler inflamasyon
 - Fibrozis
 - Endotelyal disfonksiyon
 - Oksidatif strese neden oluyor
- Primer aldosteronizm
 - Septum ve arka duvarda belirgin yeniden yapılanmaya (remodeling) ve
 - Sistolik /diyastolik fonksiyonda bozulmaya neden olur.

Aldosteron Salgılayan Adenomun Tipik Radyolojik Özellikleri

- Spiral teknik ile çekilen BT de 3 mm lik kesitler alınarak yapılan görüntülemelerde
- Genellikle <2 cm boyutlu
- Lipitten zengin dansitesi <10 Hounsfield ünitesi
- Kontrast maddenin 10-15 dakika sonra >%50 wash out göstermesi tipik
- >4 cm lezyonlar adrenal karsinomları düşündürür.

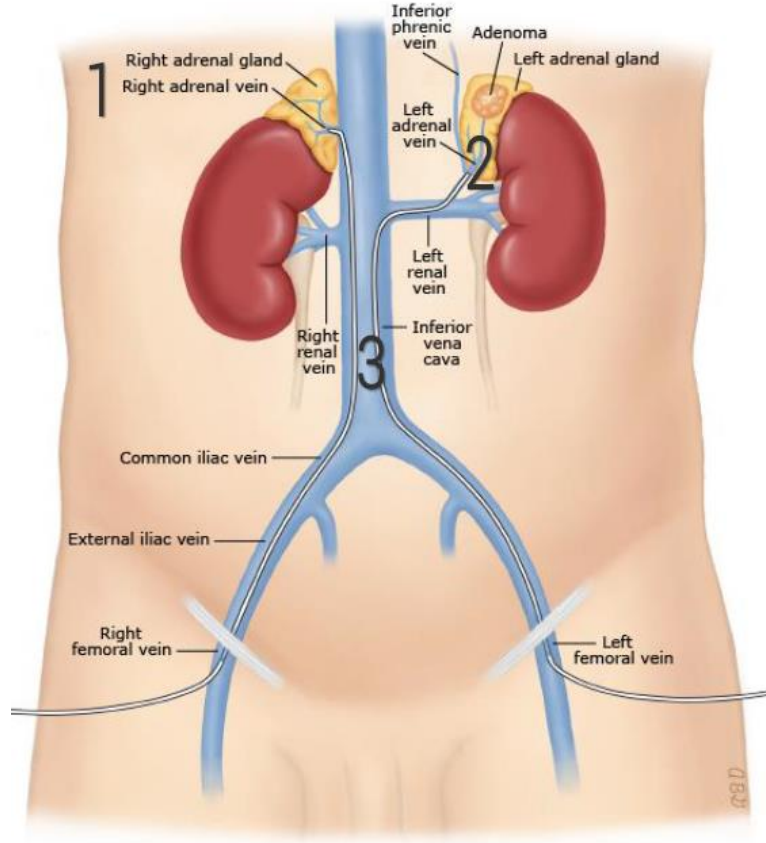
Görüntüleme

- ✓ Normal
- ✓ APA (>1 cm)
- ✓ Tek taraflı bacakta kalınlaşma
- ✓ Tek taraflı mikroadenom
- ✓ Bilat. mikro- makroadenomlar, hiperplazi

Adrenal Venöz Örneklenme

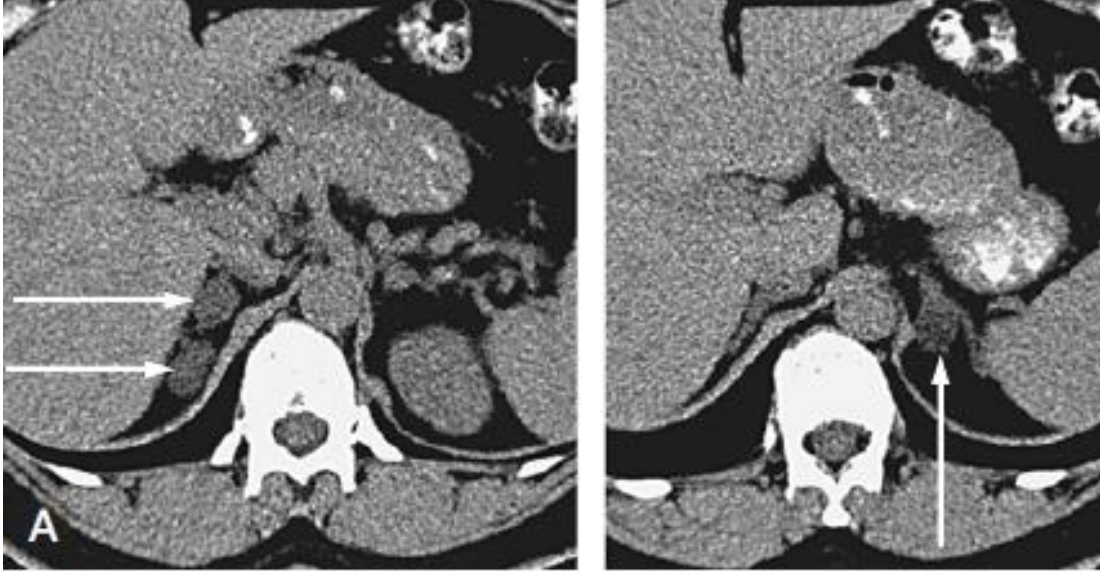
- Adrenal nonfonksiyone insidentalomalar özellikle 35 yaş üzerinde hiç de nadir değildir.
- Aldosteron salgılayan adenomu radyolojik olarak ayırabilmek mümkün değildir.
- Tanısı konan doğrulanan hastalardan sadece 1/3 ü tek taraflı tipik adenom
- Adrenal venöz örneklenme aldosteron salgılayan adrenali tespit etmek için altın standart yöntemdir.

ADRENAL VENÖZ ÖRNEKLEME



- 1 Sağ adrenal ven
- 2 Sol adrenal ven
- 3 Vena cava inferior
- Sağ adrenal venin kataterizasyonu zordur.
- 47 çalışmanın 384 hastanın bulunduğu bir çalışmada kataterizasyon başarısı %74'dür.
- Deneyimli merkezler %96 başarı ile kataterizasyon bildirilmektedir.

Bilateral Adrenal Adenom



- İntermittan hormon salgısının sonuçlarını etkilememesi için ACTH infüzyonu sırasında örnekleme yapılır
- Adrenal ven : inferior vena kava kortizol oranının >5 olması başarılı kateterizasyon
- A/K oranları karşılaştırıldığında sağ ve sol >4 kat fark olması tek taraflı adrenal hastalık

Vein	Aldosterone (A)(ng/dL)	Cortisol (C)(μ g/dL)	A/C Ratio	Aldosterone Ratio*
R adrenal vein	29,338	668	43.9	62.7
L adrenal vein	363	540	0.7	
Inferior vena cava	259	31	8.4	

Adrenal Venöz Örneklemeninin Değerlendirilmesi

- Tek taraflı otonomik aldosteron salgısı olduğunda karşı taraftaki adrenalde aldosteron salgılayan zona glomerulosa süprese olur. Bu nedenle de sağlıklı adrenalde aldosteron salgısı düşüktür.
- Sentetik ACTH adenomun aldosteron salgısını selektif uyarmaktadır.
- Sağ : Sol A/K oran >4 kat fark tek taraflı hastalık
- Sağ : Sol A/K oran <3 kat fark bilateral hastalık
- Sağ : Sol A/K oran 3-4 kat fark gri alan

Avs Başarısız Olduğunda Ne Yapılabilir ?

- POSTÜR STİMULASYONU TESTİ;
 - Aldosteron salgılayan adenomlar ayakta durma ile uyarılan Angiotensin 2 den etkilenmezken İdiopatik adrenal hiperplazide Angiotensin 2 ile uyarılır.
 - 4 saat ayakta durduktan sonra idiyopatik adrenal hiperplazi olgularının %70'inde aldosteron düzeylerinde %50 ve üzerinde artış izlenir.
 - Postür stimulasyon testinin sensitivitesi cerrahi doğrulanmış aldosteron salgılayan adenomu olan 246 hastanın olduğu bir çalışmada %85 olarak saptanmıştır.

Aldosteron Salgılayan Adenom Tanısına Yardımcı Biyokimyasal Bulgular

- Aşağıdaki dört bulgu Aldosteron salgılayan adenom lehine
 1. Yaş <50
 2. Ciddi hipokalemi ($K < 3$ mmol/L)
 3. Aldosteron > 25 ng/dL
 4. Yüksek idrar Aldosteron atılımı (> 30 μ gr/24 saat)
- Tek taraflı tipik adenom ve hipertansiyonu olan hastada potasyum düzeyinin $K < 3.5$ ve hesaplanan GFR > 100 olması Aldosteron salgılayan adenom için %100 spesifik

Kime Genetik Test Önerelim ?

- Primer aldosteronizm ailevi varlığı,
- 20 yaşından önce tanı alan doğrulanmış aldosteronizm
- 40 yaş öncesi inme hikayesi olan aldosteronizm olguları

Cerrahi Tedavi

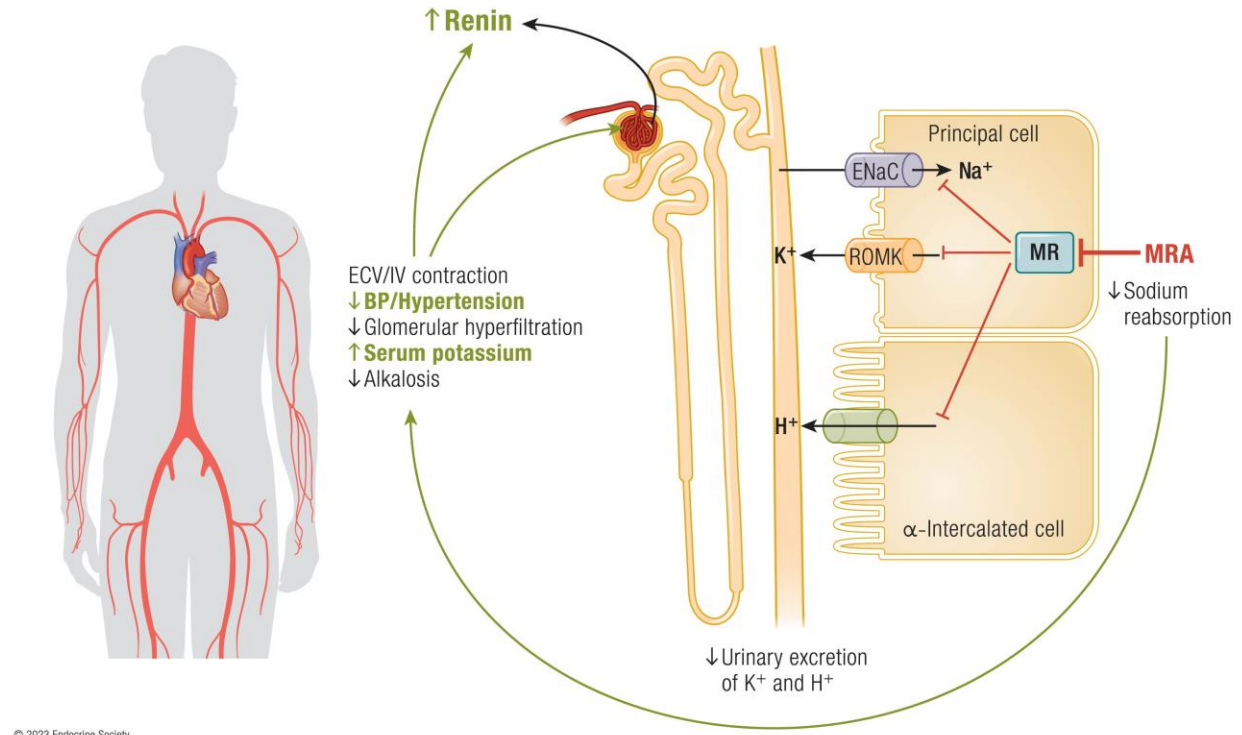
- Yaşı <35 tek taraflı tipik adenomu saptanan, adenom tanısını destekleyen güçlü biyokimyasal bulguları olan hastalarda adrenal venöz örnekleme yapılmadan cerrahi yapılabilir. Ancak bu yaklaşım 2016 ENDO guideline'ında düşük kanıt düzeyi ile önerilmektedir.
- Tek taraflı aldosteron salgılayan adenom ya da hiperplazide cerrahi tedavinin başarı oranı %30-70 arasında bildirilmektedir.
- 20 çalışmanın sonuçlarının derlendiği 694 hasta içeren bir metaanalizde 5 yıl sonunda halen normotansif olan hasta oranı %70 olarak bildirilmektedir.

Cerrahi Tedaviye Yanıtsızlık Ya Da Kısmi Yanıt

- Ailede esansiyel hipertansiyon varlığı
- Hipertansiyon süresinin uzunluğu
- İleri yaş
- Tedaviye yanıtsızlık ya da kısmi yanıt esansiyel hipertansiyon ortaya çıkışı ile açıklanmaktadır.
- Ailede hipertansiyon anamnezi olmaması, hipertansiyon süresinin 5yıldan az olması preoperatif 2 ve daha az ilaç kullanıyor olmak preoperatif yüksek PAK/PRA oranı, idrarda yüksek aldosteron atılımı ve preoperatif spiranolaktona iyi yanıt ise cerrahi başarıyı öngören parametrelerdir

Medikal Tedavi

Biomarkers to guide medical therapy in primary aldosteronism



© 2023 Endocrine Society

Medikal Tedavi

Mineralokortikoid Reseptör (MR) Antagonistleri

SPİRANOLAKTON

- Non selektif MR antagonisti
- MR affinitesi eplenerone göre daha güçlü
- 25-50-100 mg tabletleri var
- 25 mg spiranolakton= 50 mg eplenerone
- Tedaviye 12,5-25 mg/gün başlanır
- 400 mg/gün dozuna çıkılabilir
- Yan etkileri daha çok
- Ucuz

EPLENERON

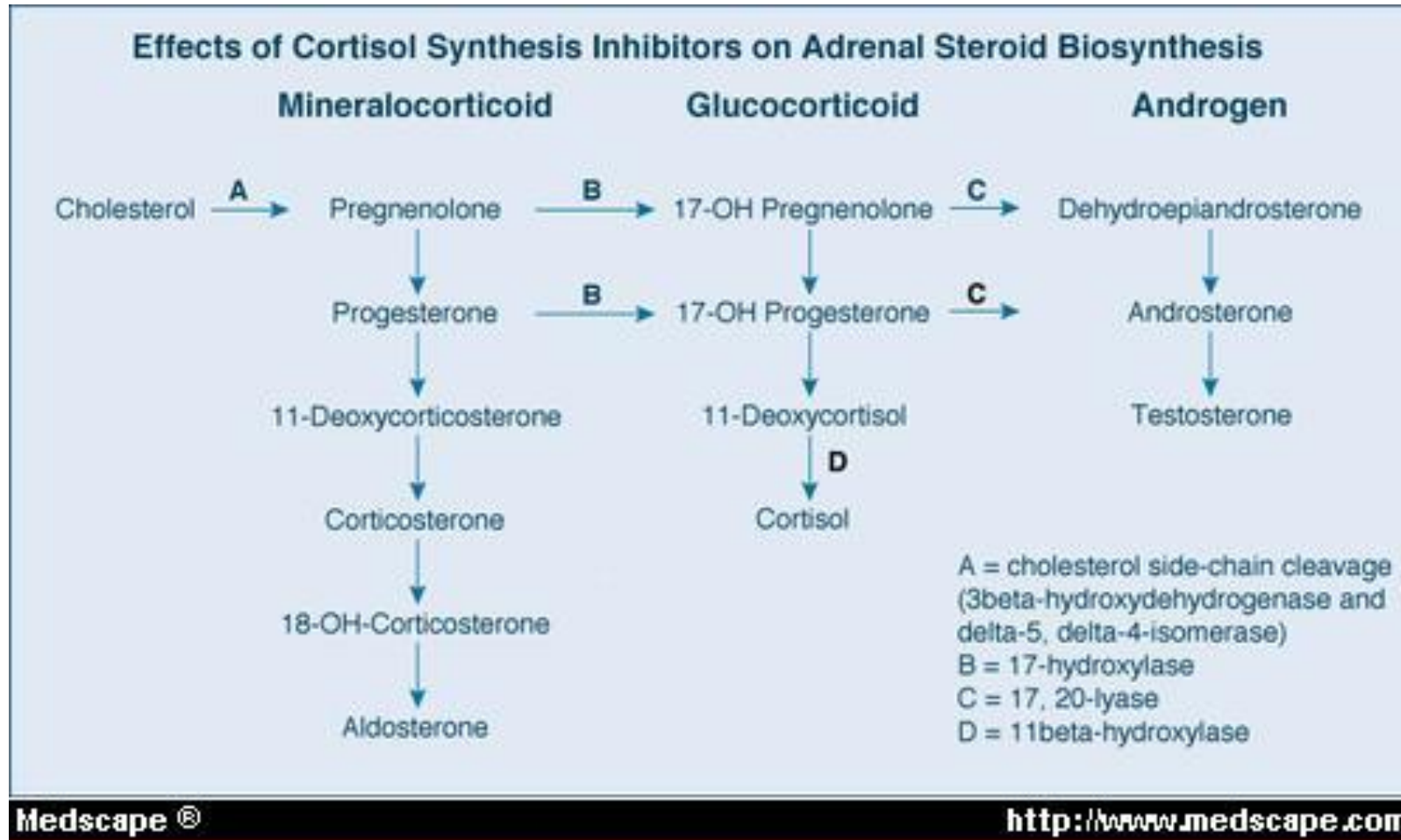
- Yarışmalı ve selektif MR antagonisti
- MR affinitesi spiranolaktona göre daha zayıf
- 25-50 mg tabletleri var
- 25 mg spiranolakton= 50 mg eplenerone
- Tedaviye 25 mg dozu ile başlanır
- Sabah akşam kullanılır
- Maksimum dozu 300 mg/gün
- Yan etkiler daha az
- Daha pahalı

Konjenital Adrenal Hiperplazi Hiperdeoksikortikosteronizm

- Hipertansiyon ve hipokalemi
- Genç çocuklukta başlayan bulgular
- Aldosteron ve PRA düşük
 - 11 β -hidroksilaz eksikliği
 - 17 α -hidroksilaz eksikliği
 - Deoksikortikosteron üreten tümörler

Endokrin Hipertansiyon

Hiperdeoksikortikosteronizm



Feokromositoma Paraganglioma FPGL

- FPGL prevalansı 1.5-1.6 /10 000
- Hipertansiyon hastalarında prevalans 20-60 /10 000
- Adrenal kitle ile gelenlerde 500/ 10 000
- K=E
- Ortalama tanı yaşı:40

Klasik triad

ATAK

- Epizodik baş ağrısı
 - Terleme
 - Çarpıntı
-
- Hastaların %35 inde paroksismal hipertansiyon
 - Her 10 hastanın biri asemptomatik

FPGL Tanı Olasılığı Skorlama

FPGL Klinik Bulgu	Puan
Solukluk	+1
Çarpıntı	+1
Kalp hızı >85	+1
Tremor	+1
Bulantı	+1
BKI >30 kg/m ²	-1
BKI < 25 kg/m ²	+1

Skor ≥ 3 olması PPGL sıklığının 5.8 kat arttırıyor

1. Geroula A. Pheochromocytoma and paraganglioma: Clinical feature-based disease probability in relation to catecholamine biochemistry and reason for disease suspicion. *Eur J Endocrinol.* 2019;181:409–20. DOI: 10.1530/EJE-19-0159.

FPGL kimlerde taranmalı ?

HİPERTANSİYON TANI ve TEDAVİ KILAVUZU

© Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2022

1. Hipertansiyonun yanında başağrısı, aşırı terleme, çarpıntı gibi semptomlar tanımlayanlar
2. Antihipertansif tedaviye dirençli olgular
3. Malign hipertansiyonlu hastalar
4. Beta blokerler ile paradoksik hipertansif yanıt gösterenler
5. Cerrahi girişimler sırasında hipertansiyon saptananlar
6. MEN sendromlular veya ailevi feokromasitomalılar
7. Nörofibromatozis veya Von Hippel Lindau saptananlar
8. Ortostatik hipotansiyonu olanlar
9. Adrenal insidentalomalar
10. Hipertansiyon / hipotansiyon atakları olanlar
11. 40 yaş altı olup sekonder hipertansiyon araştırılması gereken hastalar

FPGL için tetkik isteme endikasyonları

- FPGL kliniğinin spontan ya da tetikleyici nedenle görülmesi
- Takatsubo kardiyomiyopatisi dahil olmak üzere kardiyovasküler olayların FPGL kliniği ile birlikte görülmesi
- Hipertansif olsun olmasın adrenal insidentalomanın dansitesinin $\geq 10\text{HU}$ olması
- $\text{BKI} < 25 \text{ kg/m}^2$ olan diyabetikte katekolamin fazlalığı semptomları
- FPGL predispozan germline mutasyon olan gen taşıyanlarda
- Genetik ya da sendromik özellikleri olan ve FPGL germline mutasyon taşıyıcı kişilerde
- Ailesinde FPGL saptanan kişilerde

FPGL Tanı Testleri

- İdrar fraksiyone metanefrinleri (metanefrin ve normetanefrin)
- Plazmada fraksiyone metanefrinleri (metanefrin ve normetanefrin)
- Plazma buz içinde tüpe alınmalı buzda taşınmalı soğuk zincir bozulmamalı
- Her iki testinde sensitivite ve spesifiteleri yüksek

Geroula A. Pheochromocytoma and paraganglioma: Clinical feature-based disease probability in relation to catecholamine biochemistry and reason for disease suspicion. *Eur J Endocrinol.* 2019;181:409–20. DOI: 10.1530/EJE-19-0159.

William F. Young Jr et al. Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement *Endocrine Reviews*, April 2017, 38(2):103–122

Tedavi

Cerrahi

Cushing sendromu

- Cushing sendromu iyatrojenik olarak daha sık
- Endojen Cushing insidansı yıl başına 1 milyon kişide birden az
- Endojen Cushing prevalansı milyonda 40
- 20-50 yaş arası sık
- K/E oranı 5/1
- Hipertansif popülasyonda %0.5
- Dirençli hipertansiyon olan popülasyonda < %1
- ACTH bağımsız nedenler (adrenal, ektopik) % 15
- Tüm Cushing hastalarının %75-80 inde hipertansiyon var

Cushing Sendromu

Semptomları

- Kilo alma %91
- Mensturyel düzensizlik %84
- Hirsutizm %81
- Psikiyatrik bozukluk %62
- Sırt ağrısı %43
- Kas zayıflığı %29
- Kırık %19
- Saç dökülmesi%13

Bulguları

- Obezite %97
- Pletora %94
- Aydede yüz %88
- **Hipertansiyon %75**
- Kolay oluşan çürükler 562
- Stria %56
- Proximal kas zayıflığı %56
- Bilekte ödem %50
- Hiperpigmentasyon %4







Cushing sendromunda hipertansiyon mekanizması

- DOC üretiminin artması
- Endojen vasokonstrüktör olan epinefrin ve anjiotensin II duyarlılığın artması
- Hepatik anjiotensinojen üretiminin artmasına bağlı RAS aktivasyonu
- Artan kortizolün mineralokortikoid etkilerinin ortaya çıkması

Cushing tedavi

- Cerrahi
- Medikal
 - Pasireotide, kabergolin
 - Metyrapon
 - Ketokanazol
 - Levoketokanazol
 - Etomidat
 - Mitotan
 - Oslidrostat
- Radyoterapi
- Bilateral adrenalektomi

Akromegali

- Prevalansı milyonda 40-70
- Akromegali hastalarının %20-40'ında hipertansiyon
- Mekanizma su tutulması ve ekstraselüler volüm genişlemesi



1977



1981



1983



1988

Akromegali taraması

- *Uyku apnesi ve dirençli hipertansiyon !!!!!!!*
- Tip 2 diyabetes mellitus
- Erken başlangıçlı ve progresif hızlı ilerleyen arthroz
- Karpal tünel sendromu
- Hiperhidrosis
- Hipertansiyon

+ AKRAL BÜYÜME

Tarama testi IGF-I

Hipotiroidizm



- Aşıkâr hipotiroidi % 0.3-0.4
- Subklinik hipotiroidi % 4.3-8.5
- Sistemik vasküler direncin artması ve ekstraselüler volümün genişlemesi
- Düşük nabız basıncı ve kardiyak output
- Diyastolik hipertansiyon
- Diyastolik hipertansiyonu olanların %1 inde hipotiroidiye bağılı hipertansiyon
- ST4 ve TSH bak
- Levotiroksin ile aşıkâr hipotiroidin düzeltilmesi hastaların 2/3 ünde tansiyonu düşürür
1/3 ünde ise normalize eder

Hipertiroidi



Bulging,
reddened
eyes

© Healthwise, Incorporated

- Prevalansı %0.5-1
- Prevalans ileri yaşlarda %2
- Kadınlarda sık
- Metabolik aktivitenin artması
- Katekolaminlere duyarlılık artışı
- Taşikardi
- Yüksek kardiyak output
- Artmış atım volümü
- Azalmış periferik vasküler direnç
- **ARTMIŞ SİSTOLİK BASINÇ**

BETA BLOKERLER KULLANILABİLİR
ASIL TEDAVİSİ HİPERTİROİDİNİN KALICI OLARAK DÜZELTİLMESİ

Hiperparatiroidi

- Prevalansı kadınlarda %0.2 iken erkeklerde %0.09
- Primer hiperparatiroidilerin % 10-60 ında hipertansiyon
- Hipertansiyonda primer hiperparatiroidi verisi yok kısıtlı
- Hipertansiyonun mekanizması açıklanmamış
- Hiperkalsemiye bağlı renal yetersizliğin hipertansiyonda rolü olabilir
- Poliüri
- Polidipsi
- Böbrek taşı
- Osteoporoz
- Kabızlık
- Peptik ülser

Hiperkalsemi + hipertansiyon !!!!!!!!

MESAJ

- Endokrin hipertansiyon sanıldığı kadar nadir değil
- Dikkatli bir klinisyen tanıyı koyabilir
- Tanının konması kalıcı tedavi sağlayabiliyor hatta hayat kurtarıyor
- **Dirençli Hipertansiyona!!!!!!!**
- **<40 yaş altı Hipertansiyona !!!!!!!!!!!!!**
- Altta yatan nedenin tedavisi hipertansiyonun medikal tedavisine göre renal, kardiyovasküler ve serebrovasküler olayları daha çok azaltıyor hatta ÖNLÜYOR.