

Mineralokortikoid fazlalığı (primer hiperaldosteronizm)

Dr. Mithat Bahçeci

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Diyarbakır

A-MİNERALOKORTİKOIDHORMONLARIN SENTEZİ, METABOLİZMASI VE ETKİSİ

Sürrenal'den salgılanan ana mineralokortikoid ürünler aldosteron ve 11- deoksikortikosteron (DOC) tur. Kortizol yüksek intrinsik mineralokortikoid aktiviteye sahip olmakla birlikte böbrekteki etkisi lokal yıkım nedeniyle hemen hemen ortadan kaldırılır. Aldosteron esas olarak zona glomerulosa da yapılı ve primer olarak renin-angiotensin sisteminin kontrolü altındadır. Diğer düzenleyiciler arasında Na⁺ ve K⁺ düzeyleri ile ACTH ve dopamin bulunmaktadır. Onsekiz hidrosikortikosteron dışında zona glomerulosadan kaynaklanan aldosteron öncülleri normalde plazmada çok düşük düzeylerde bulunabilir. Zona fasikülata'daki iki major biosentetik yolak ACTH kontrolü altındadır. 17-hidroksi yolağı tarafından oluşturulan ana ürün kortizoldür. 17-doeksi yolağının ana steroid ürünü ise önemli mineraokortikoid aktivitesi bulunan DOC'tur. Kortikosteron ve 18-hidroksidoeksikortikosteron da önemli ölçülerde yapılırlar fakat bu steroidler insanlarda çok az mineralokortikoid aktiviteye sahiptirler.

Aldosteron zona fasikülata da yapılan steroidlerin aksine kortikosteroid bağlayıcı globuline zayıf bir şekilde bağlanır, dolaşımında esas olarak albümine bağlanmaktadır. Serbest aldosteron total plazma konsantrasyonunun yaklaşık %30- 50 kadarını oluşturur, oysa zona fasikülata'da yapılan ürünlerin yalnızca %5-10 kadarı serbest halde bulunmaktadır. Aldosteron göreceli olarak kısa ömürlü olup yarı ömrü yaklaşık 15-20 dakika kadardır. Esas olarak karaciğerde yıkılır ve tetra hidroaldosteron oluşur. Diğer metabolit olan aldosteron-18-glukuronid böbrekte oluşur ve salınan aldosteronun %5-10 kadarından sorumludur. Az miktardaki aldosteron idrara geçer ve kolayca ölçülebilir. Aldosteron salınım hızı Na⁺ alımına bağlı olarak 50-250 mikrogram/gün arasında değişmektedir. DOC yaklaşık aldosteron ile aynı oranda salınmakla birlikte kortizola benzer şekilde yaklaşık tümü CBG'ye bağlanır ancak % 5 kadarı serbest formda bulunur. Karaciğerde tetra hidrodoeksikortikosterona dönüştürülür, glukouronik asitle konjuge edilir ve idrarla atılır. İdrarda serbest olarak DOC hemen hemen saptanamayacak düzeydedir.

Aldosteron ve DOC mineralokortikoid reseptörler için

eşit affiniteye sahiptirler, kabaca eşit konsantrasyonlarda bulunurlar ancak aldosteron çok daha fazla öne sahiptir. Bunun nedeni aldosteronun çok daha fazla serbest halde bulunmasıdır. Kortizol da aldosteronla eşit mineralokortikoid affiniteye sahiptir ve plazmadaki serbest konsantrasyonları aldosterondan 100 kata daha fazladır. Bu nedenle kortizol hipofiz ve kalb gibi pek çok dokuda esas mineralokortikoid reseptörleri işgal eder. Bununla birlikte normal dolaşan düzeylerde tipik hedef dokularda (böbrek, kolon ve tükürük bezleri) lokal olarak kortizona dönüştürüldüğü için (11-beta hidroksisteroid dehidrojenaz aracılığıyla) mineralokortikoid etkiye katkıda bulunmamaktadır. Kortizol bu enzimlerin yetersizliği yada inhibisyonu durumunda dönüşümün azalmasına bağlı olarak mineralokortikoid hipertansiyona yol açabilir.

Mineralokortikoidler hücre membranını geçerler ve sitozoldeki mineraokortikoid reseptörle kombinasyon yaparlar. Aktif steroid-reseptör kompleksi hedef hücrenin nükleusuna hareket eder ve orada mineralokortikoid-reponsif genlerin transkripsiyon hızını etkiler. Bunun ardından spesifik mRNA düzeylerini ve onların protein ürünlerini düzneler. Aldosteronun indüklediği proteinler luminal Na⁺ kanalını düzenleyen, Na⁺un hücre içine girişini kolaylaştıran ve Na⁺-K⁺ ATPaz pompasının komponentleri olan faktörleri içermektedir.

Aldosteronun birincil erken etkisi 1 saatten daha kısa sürede başlar ve bu etki Na⁺ kanalı üzerinedir. Toplayıcı tubülde ve distal bükülmüş tübül parçasında aldosteron apikal membran hedeflenmesini artırır, sentezini artırır ve açık kanalların olasılığını artırır. Son zamanlarda erken yanıtın anahtar bir mediatörü sodyum kanal aktivitesini artıran aldosteron düzenleyici kinaz olarak tanımlanmıştır. Daha sonraki etkileri (hormon uygulanmasından 6-24 saat sonra oluşur) Na⁺-K⁺ ATPaz aktivasyonunu ve hücre morfolojisi ile enerji metabolizmasını içerir. Bu sayılanların bir kısmı değişen intrasellüler sodyum konsantrasyonundan dolayıdır. Direkt olarak sodyum absorpsiyonuna ek olarak aldosteronun indüklediği iyon transportundaki bu değişikliklerin esas etkisi renal tubüldeki karşıt elektiriksel potansiyel farkını artırmaktır. Artan luminal negatiflik K⁺ un tubüler sekresyonunu kuvvetlendirir. Tubuler sodyum, sodyum pompası aracılığıyla extra-

sellüler sıvıyı içeri sokar böylece normal kompozisyon ve völümün devamlılığına yardım eder. Tüm bu olaylar aynı zamanda tükürük, ter ve feçes gibi diğer salgılayıcı sistemlerde de oluşmaktadır ve etkiler bunlarda da ölçülebilir.

MİNERALOKORTİKÖİD FAZLALIĞI (HİPERALDOSTERONİZM)

Hiperaldosteronizm adrenal bezden aşırı aldosteron salınımına bağlı primer olarak oluşabildiği gibi diğer metabolik olayların uyarmasına bağlı sekonder olarak da ortaya çıkabilir.

PRİMER HİPERALDOSTERONİZM

İlk defa Conn tarafından 1955 yılında tanımlanan ve Conn Sendromu olarak da bilinen primer hiperaldosteronizm hipertansiyonun tam olarak tedavi edilebildiği birkaç hastalıktan birisi olup; genellikle tek bir adenoma yada bilateral hiperplaziye, yada bazen olduğu gibi söz konusu iki bozukluğun varyantlarına bağlı olarak adrenal kortexten aşırı ölçüde aldosteronun yapılması ve salınımına bağlı olarak ortaya çıkan bir sendromdur. Primer hiperaldosteronizme yol açan

olaylar ve özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

PREVALANS

Conn hastalığının tanımlandığı yıllarda bu sendromun esansiyel hipertansiyonlu hastaların %20 kadarında olduğunu belirtmekle birlikte günümüzde aldosteron/renin oranının rutine girmesiyle birlikte primer hiperaldosteronizmin seçilmemiş hipertansiyonlu hastaların %1’inden azını oluşturduğu gösterilmiştir. Hastalığın prevalansı seçilmemiş hipertansiyonlu hastaların % 0.5 ile 2 arasında değişmektedir. Bununla birlikte insidentaloma dahil sürrenaldeki patolojik değişiklikler hipertansiyonsuz kişilere bakışla hipertansiyonlu hastaların %1’inden azını oluşturduğu kabul edilmektedir.

ETYOLOJİ

Aldosteronoma primer aldosteronizmin % 60 ile en sık nedenidir. Aldosteronoma tipik olarak küçüktürler (2 cm’den az), kesi yüzeyleri sarı renklidir, hemen her zaman benign dirlir ve sürrenalin 3 tabakasını da içerirler. Primer hiperaldosteronizmin etyolojisi Tablo 2’de sıralanmıştır.

Tablo-1. Çeşitli primer hiperaldosteronizm tiplerinin demografik ve klinik karakteristikleri (Ganguly A. Primary aldosteronism. NEJM. Volume 339:1828-1834, 1998’den alınmıştır)

Demographic	Adenomatous	Hyperplastic Adenomatous	Unilateral as Primary Adrenal Hyperplasia	Bilateral Conn's	Genetic/Idiopathic Aldosteronism
Age	Middle-aged occasionally, young	Older than in adenomatous	As in adenomatous	Middle-aged, occasionally, young	Young condition often appears in childhood
Sex	Prevalent in females	Prevalent in males	No apparent sex difference	No apparent sex difference	No apparent sex difference
Blood pressure	Moderately high to very high; in rare cases, normotensive	Moderately high to very high, similar to that in adenomatous	Similar to that in adenomatous or idiopathic aldosteronism	Similar or that in adenomatous or idiopathic aldosteronism	Slightly to moderately high
Arterio-venous level	Greater degree of hypotension than in idiopathic aldosteronism	Lesser degree of hypotension than in adenomatous	Similar to that in adenomatous or idiopathic aldosteronism	Hypotension often profound	Normotensive
Plasma renin level	Suppressed and very low	Suppressed but less so than in adenomatous	Similar to that in adenomatous or idiopathic aldosteronism	Suppressed, as in adenomatous	Suppressed
Plasma or urinary aldosterone level	Higher than in idiopathic aldosteronism	Lower than in adenomatous	Similar to that in adenomatous or idiopathic aldosteronism	Usually very high	Often slightly elevated
Plasma aldosterone response to posture	Decreased or not increased in 70-80% of cases	Increased in almost all cases	Similar to that in adenomatous	Often unchanged or randomly increased	Decreased
Other findings	Increased urinary 18-corticosteroid and 18-hydroxycorticoid occasionally, high level of cortisol production by the adrenals	Only aldosterone and mineralocorticoids produced in excess	Probably similar to idiopathic aldosteronism	Often other corticosteroids (androgens, estrogens, or cortisol) produced in excess	Aldosterone, as well as 18-unconverted and 18-hydroxycorticoid, produced in excess
Findings on CT scanning	Adenomas in most cases	Adrenal glands bilaterally enlarged, or normal	Normal, or one adrenal gland enlarged	Large tumor (>1 cm)	Data limited
Findings on scintigraphy	Increased uptake of tracer	Enlarged uptake of tracer or no uptake, if suppressed with dexamethasone	Data limited	Often no uptake; occasionally, increased uptake	Data limited
Response to surgery	Blood pressure normal or reduced	Persistent hypertension	Blood pressure often normal or improved	Blood pressure normal, if tumor is resectable	Data limited
Pathological findings	Soft, small adenoma (<2 cm)	Adenoma stain or micronodular hyperplasia	As in idiopathic aldosteronism	Large tumor (>1 cm) with or without local invasion or metastasis	Data limited

Tablo-2. Primer hiperaldosteronizmin nedenleri

Etyolojik neden	
Tahmini prevalans	
Aldosteron salgılayan adenom (ASA)	%60
İdiopatik hiperaldosteronizm (IHA)	%34
Aldosteron üreten karsinom	<%1
Anjiyotensin II'ye yanıt veren adenom	%5
Primer adrenal hiperplazi	<%1
Glukokortikoid ile düzelebilen hiperaldosteronizm	<%1(GSH) (FH1)
Familial hiperaldosteronizm	(FH II)
Bilinmiyor	
Ektopik aldosteron üreten adenom ve karsinom	Çok nadir

Bilateral mikronodüler yada makronodüler adrenal hiperplazi ile ilişkili olan idiyopatik aldosteronizm primer aldosteronizm olgularının % 20- 30'undan sorumludur. Bilateral yada unilateral adrenal hiperplazili hastaların bir subgurubu primer adrenal hiperplazi olarak tanımlanmıştır, ayrıca unilateral adrenal hiperplazi de tanımlanmıştır. Çok nadir olgularda adrenal karsinoma da primer hiperaldosteronizma yol açabilir. Bu malign tümörler daha büyüktürler ve lokal yada uzak metastaz yapabilirler.

Aldosteronomalar kadınlarda erkeklerden daha siktir, çocuklarda ise nadiren görülürler. En sık 30- 50 yaşları arasında ortaya çıkar. İdiopatik aldosteronizm erkeklerde daha siktir, aldosteronomadan daha ileri yaşta görülür ve primer aldosteronizm için değerlendirilen hasta serilerinde aldosteronoma kadar sık görülürler. Aldosteronomalı bazı hastalar tamamen asemptomatik olurken; diğerleri hipertansiyon (baş ağrısı), hipokalemi (poliüri ve noktüri yada kas krampları) yada her ikisine sahip olabilirler. Bazen ağır kas krampları, pareteziler, tetani yada paralizisi derin hipokalemiye bağlı olarak ortaya çıkabilir. Ağır retinopati sık görülmez. Pek çok endokrin tümörün aksine aldosteron üreten tümörler ailesel özellik göstermemekle birlikte ailesel aldosteron üreten adenomalar da bildirilmiştir. Dominant adenomlu hastaların ipsilateral yada kontrateral adrenal glandlarında ilave küçük adenomlar saptanmıştır. Adrenal adenomlar ve hiperplazi iki farklı olgudan ziyade muhtemelen adrenal anomalilerin bir spektrumunu yansıtır. Bu durum şunlardan dolayı kabul edilmektedir; 1-Hem adenomalar hemde hiperplazi stimulator manevralara yanıtı yada yanıtız olabilirler, 2-Adenomatöz ve hiperplastik anomaliler sıklıkla aynı hastada görülürler ve 3-Hiperplazi diffüz olabileceği gibi mikro va makro nodüler yapıda olabilir. Primer aldosteronizmde aldosteron salınımı parsiyel olarak otonomdur ve PRA düşüktür. Aldosteron salınımı volüm genişlemesiyle yada artmış sodyum alımı (sodyum yüklemesi) ile baskılanamaz. Aldosteronomalı hastalarda aldosteron salınımı önemli ölçüde kortikotropin ile düzenlenir ve olgunların çoğunda anjiyotensine yanıtızdır (örneğin dik posture). Kortizolün sirkadyen ritmine paralel bir salınımın gösterir ve geçici olarak glukokortikoidlere yanıt olarak baskılanır.

İdiopatik aldosteronizmlı ve aldosteronomalı olguların % 20'sinde salınım anjiyotensin II ile düzenlenir ve sonuç olarak dik pozisyona normal yanıt verebilir. Sonuç olarak iki tip aldosteronoma bulunmaktadır ve bunların yaklaşık % 80 kadarı kortikotropine yanıtlyken kalan % 20 'si anjiyotensin II'ye duyarlı olarak karşımıza çıkmaktadır.

KLİNİK BULGULAR

Primer aldosteronizmin klasik bulguları hipertansiyon, hipokalemi, aşırı üriner potasyum atılımı, hipernatremi ve metabolik alkalozdur. Hipertansiyon hemodinamik olarak artmış periferik vasküler dirençle karakterizedir. Hafifçe bir volüm genişlemesi vardır ve bu volüm genişlemesi artmış total vücut ve değiştirilebilir sodyum içeriği ile karakterizedir. Aldosteronun pressör etkileri kendisinin renal mineraalkortikoid reseptörü aracılığıyla oluşan sodyum retansiyonuna bağlıdır. İnsan mineralortikoid reseptörü klonlanmış, dizinlenmiş ve expresse edilmiştir. Ayrıca glukokortikoidlere ve mineraalkortikoidlere eşit alıcılık yaptığı gösterilmiştir. Aldosteronun göreceli olarak küçük miktarları kortizolün çok daha yüksek konsantrasyonlardaki etkisini gösterebilmektedir. Kortizol'ü mineralokortikoid etkisi olmayan kortizon'a çeviren 11-beta hidroksisteroid dehidrojenaz enzimi etkisiyle bu sonuç oluşmaktadır. Mineraalkortikoid reseptörler üzerine aşırı olan aldosteron etkisi sodyum reabsorbsiyonunu artırır, yine distal tubulusta potasyum ve hidrojen iyon atılımı da artar ve sonuç olarak bu durum sıklıkla hipokalemi metabolik alkaloz yanında hipertansiyonla sonuçlanır.

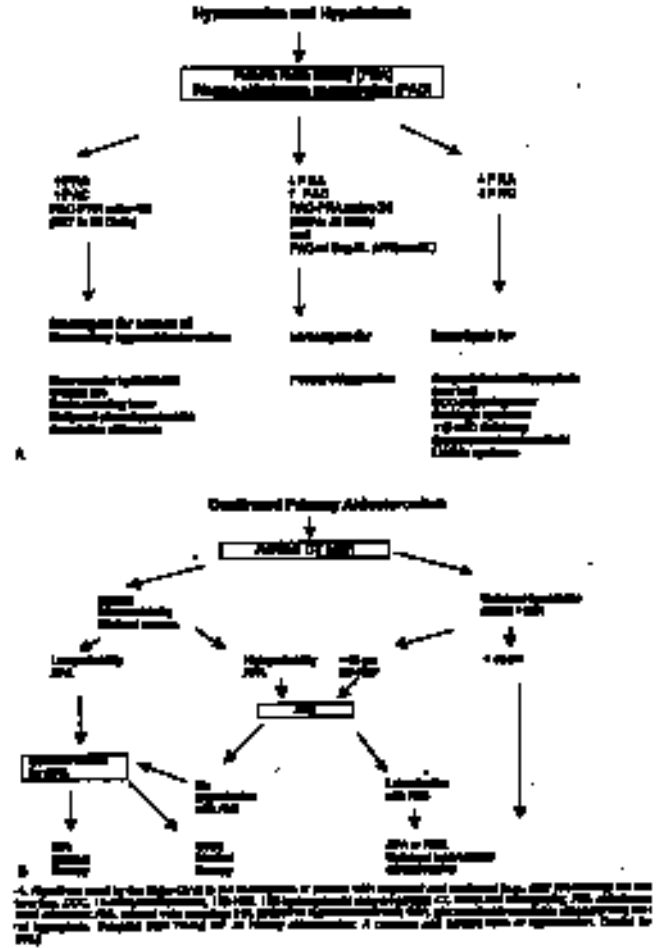
TARAMA

Hipertansiyonlu bir hastada spontan hipokaleminin varlığı aldosteronizmin varlığı için güçlü bir endikatör olsa da hastaların en az % 20'sinin normal potasyum düzeylerine sahip olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca hipertansiyonlu bazı hastalar kullandıkları diüretik tedavi, licorice (meyan kökü) alımı, sekonder hiperaldosteronizm yada mineralokortikoid aşırılığıyla ilişkili diğer hastalıkların bir sonucu olarak bulunabilir. Glukokortikoidle düzelen hiperaldosteronizmlı hastalarda serum potasyum düzeyleri düşük olabilmekle birlikte genellikle normal sınırlar içerisindedir. Tedavi edilmemiş hiperaldosteronizmlı tüm hastalarda plazma renin aktivitesi baskılanmıştır ve esansiyel hiperaldosteronizmlı hastalarda da benzer bir durum söz konusudur. Sekonder hiperaldosteronizmlı hastalarda ise PRA yüksektir. Ayrıca sodyum alımının ölçüsü ve alınan bazı ilaçlarda plazma renin düzeyini değiştirebilir. Böylece ne plazma potasyum düzeyinin ölçümü nede plazma renin düzeyinin belirlenmesi tam olarak yeterli olmadığı gibi aldosteronizm için güvenilir bir tarama yöntemi henüz bulunmamaktadır. Tedavi edilmemiş hipertansiyonlu bir kişide plazma aldosteron

teron düzeyinin plazma renin aktivitesine oranı primer hiperaldosteronizmi hastaların esansiyel hipertansiyonlulardan ayrılmasında çok daha kabul edilebilir bir tarama yöntemidir. Testlerin zamanı (sabahleyin), testten önce hastanın pozisyonu (dik), ve ölçümün ünitesi standardize edilmelidir. Spontan yada diüretik tedaviye bağlı olarak derin hipotasemi bulunan hipertansif hastalar mutlaka değerlendirilmelidir. Tedavi edilmemiş hipertansiyonu bulunan düşük-normal serum potasyum düzeyli hastalarda (yaklaşık 3.5 mmol/l) ve aldosteronizm için yüksek riskli hastalarda (adrenal insidentaloma yada dirençli hipertansiyon) eğer aldosteron/renin oranı 30'un üzerinde ise hasta mutlaka ileri değerlendirmeye alınmalıdır. Genç yada çocuk hipertansiyonlu hastalar aile öyküsü olsun yada olmasın glukokortikoid ile düzeltilebilen hiperaldosteronizm yönünden değerlendirilmelidirler. 25 mg tek doz Captopril uygulamasından 2 saat sonra plazma aldosteron düzeyinin ölçülmesi olası bir tarama testi olarak önerilmiş ancak beklentileri karşılamaktan uzak kalmıştır.

BİYOKİMYASA KLİNİK BULGULAR

Aldosteronizmi düşündüren biokimyasal bulgular arasında spontan hipokalemili metabolik alkaloz ve serum sodyum düzeyinin yüksek-normal değerlerde olması sayılabilir. Fazladan potasyum alımı olmadan hipokaleminin varlığında artmış üriner potasyum atılımı (> 30 mmol/24 saat) kuvvetle hiperaldosteronizmi düşündürür. Hipokalemi aldosteronomalı hastalarda idiopaik aldosteronizmi hastalardan daha daha belirgindir. Hipomagnezemi ve/veya glukoz intoleransı da gözlenebilir. Plazma renin aktivitesi (PRA) tedavi edilmemiş hemen hemen tüm primer aldosteronizmi olgularda baskılanmıştır. Bununla birlikte hipokalemi ve baskılanmış plazma renin düzeyleri primer aldosteronizm tanısı için yeterli değildir. Plazma aldosteron düzeylerinin plazma reninine oranı artan bir şekilde primer aldosteronizm için bir tarama testi olarak kabul edilmektedir. Cutoff değeri >30 olduğunda aldosteronizmi olguların çoğu tanınabilmektedir. Bu ölçüm için gerekli koşullar dikey postür ve örneğin sabah alınmasıdır. Uygulamadan 2 saat sonra ölçümün yapıldığı kaptopril testi de tanıda yardımcı olmaktadır. Aldosteronizmin en tanımlayıcı biyokimyasal tanısı sırasıyla sodyum yükleyen ve azaltan fizyolojik manevralarla ve aldosteronun ve renin salınımının inhibisyonu ve uyarılmasıyla yapılır. Tedavi edilmemiş yada tedavi edilen ancak en az 2 hafta önce ilacı kesilen hipertansiyonlu bir hastada 2-3 gün boyunca yüksek tuz diyeti alınırken varolan yüksek üriner aldosteron atılımı, 2-4 saatlik tuz infüzyonundan sonra yüksek plazma aldosteronu, takiben düşük sodyum alımı ve furosemid alımı ile birlikte düşük plazma renin aktivitesi tanıyı keskinleştirir. Tuz yüklemmeden sonraki 24 saat içinde üriner aldosteron atılımının 14 mikrogramdan az olması pri-



Şekil 1. Primer hiperaldosteronizm algoritmi.

mer aldosteronizm tanısını ortadan kaldırır. Unutulmamalıdır ki yüksek tuz alımı hipokalemiye neden olabilir ve hipokaleminin düzeltilmesi uygun aldosteron yanıtının oluşması için ve oluşabilecek tıbbi sorunların önlenmesi açısından çok önemlidir. Antihipertansif tedavinin kesilemediği ağır hipertansiyonun varlığı durumunda tedavide renin ve aldosteron yanıtlarını etkilemesi en az olası olan antihipertansif ilaçların devamı (örneğin alfa blokerler) uygun olacaktır.

PRİMER HİPERALDOSTERONİZMİN TANISAL PROTOKOLÜ

Primer hiperaldosteronizmin tanısall yaklaşımı geniş bir farklılık göstermektedir. Bazı merkezlerde yalnızca hipokalemi ve hipertansiyonlu hastalar araştırılmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda bu sendromu olan hastaların çoğunun normokalemik olduğu gösterildiğinden bu yaklaşım benimsenirse çok sayıda hastanın atlanacağı açıktır. Diğer bazı merkezlerde tüm hipertansif hastalarda tarama yapılmaktadır. Tanı konulduğu zaman cerrahi girişim gibi kesin tedavi sağlayabilen müdahaleler yapılmadığından yaşam boyu yapıla-

çak antihipertansif tedavi göz önüne alındığında maliyetinin kabul edilebilir olduğu açıktır. Eğer bu yaklaşım çok radikal olarak kabul edilirse diğre bir yöntem kan basıncı zor kontrol altına alınan genç hipertansiflerle hipokalemiklerin birlikte taranmasıdır. Mayo klinikte 1960-1991 yılları arasında yılda ortalama 12 hasta tanınırken tarmanın kolaylaşmasıyla son 8 yılda tanı konulan hasta sayısı 10 kat artmıştır. Mayo klinik'te kullanılan algoritmaların uyarlanmış versiyonları Şekil-1 de gösterilmiştir.

Plazma potasyum düzeylerinin başlangıç tanısı için anahtar olarak kabulü çok doğru değildir, çünkü potasyum düzeyleri eritrosit hemolizi nedeniyle ve turnikeye bağlı kas krampı nedeniyle artabilmektedir. Normokalemi için diğre bir neden de hastanın yeterli ölçüde sodyum almamasıdır. Üriner potasyum atılımı distal tübüldeki sodyum yüküyle ilişkilidir. Eğer 24 saatlik idrardaki sodyum miktarı 100 nmol/l'nin altındaysa araştırmacıların çoğu 5 gün boyunca 6 g/gün sodyum alınmasını ve potasyum ölçümünün bundan sonra yinelenmesini önermektedirler. Normokalemik primer aldosteronizmin kesin prevalansı bilinmemekle birlikte daha önceleri düşünülen yüksek olduğu kabul edilmektedir. Çoğu yazar bu antitenin uygun sodyum alımı koşuluyla nadir olduğunu iddia etmelerine rağmen yapılan çalışmalarda % 7 ile 38 arasındaki primer hiperaldosteronizmlili hastanın potasyum düzeyleri 3.6 mEq/L nin üzerinde bulunmuştur. Aldosteron/PRA oranının taramaya girmesini takiben primer hiperaldosteronizmlili hastaların %60-70 kadarının normokalemik olduğu bildirilmiştir. Plazma sodyum düzeylerinin genellikle referans aralıkların üst bölümünde oldukları yada bazen yüksek buldukları bildirilmiştir.

1-Mineralokortikoid fazlalığının taranmasında mukozal potansiyel farkın ölçülmesi

Kolon ve rektumda sodyum karşı-akımı aldosteron tarafından uyarılır, böylece hem primer hemde sekonder hiperaldosteronizmde fekal sodyumda azalma potasyumda ise artma ortaya çıkar. Sodyumun reabsorbsiyon hızının artışı rektum ve pelvik kolondaki karşı potansiyel farkın (PD) artışıyla ilişkilidir. Bu durum aldosteron fazlalığı için hızlı bir tarama testi olarak kullanılmışsa da değeri sınırlı bulunmuştur. Daha sonra Skrabal ve arkadaşları oral ve rektal potansiyel farkını (PD) ölçmüşler, daha sonra oral PD'den rektal PD'yi çıkarmışlar ve testin güvenilirliğini sağlamışlardır. Bu yöntem günümüzde daha çok biyokimyasal çalışmaların kolay bulunamadığı durumlar için hızlı bir tarama testi olarak kullanılmaktadır. Lidlle sendromlu hastalarda nazal PD'nin ölçülmesi rektal PD'nin ölçümüne alternatif oluşturabileceği gösterilmiştir.

2-Renin –Anjiotensin- Aldosteron aksının değerlendirilmesi: Plazma ve üriner aldosteron ölçümü

Primer hiperaldosteronizmin ana özelliği göreceli olarak baskılanmış renin-anjiotensin sistemi ile birlikte olan aldosteron fazlalığıdır. Antihipertansif ilaç tedavisi ve hipokaleminin aldosteron salınımını inhibe etmesi dahil çeşitli etkenler bu durumu etkileyerek yanlış tanı konulmasına yol açabilirler.

Plazma potasyum düzeyi 3 mmol/L'nin altında ise aldosteron ölçümünden önce potasyum suplementasyonu yapılmalıdır. Aynısı subtraction PD için de geçerlidir. Aldosteron/PRA oranının kullanılması bu ölçümlerin yapılmasında gerekli olan koşullar bakımından büyük bir özgürlük getirmiştir. Brisbane gurubu Aldosteron/PRA oranını 2-4 saatlik gece yarısı yatar pozisyonundan sonra sabahleyin dik pozisyonda ölçmektedir. Plazma aldosteron ölçümüne bir alternatif de 24 saatlik üriner aldosteron atılımının ölçümüdür. Gerçekte ölçülen şey aldosteronun pH 1 deki asid labil metaboliti olan aldosteron 18 glukuronid'dir. Yine akılda tutulmalıdır ki bu madde salınan aldosteronun yalnızca % 15'ini yansıtır. 3-, 5_-tetrahidroaldosteron (metabolitlerin %15-40) ölçümü daha az kullanışlıdır. Plazma aldosteron ölçümünde olduğu gibi üriner aldosteron atılımı özellikle ağır hipokalemi olan primer hiperaldosteronizmlili hastalarda normal olabilir. Diğre bir neden idrarın tam olarak toplanmamasıdır. Bazı hastalarda intermitten olarak fazla aldosteron salınımı tanımlanmıştır. Yine üriner aldosteron atılımı yaşla birlikte azalmaktadır. Bu nedenle yaşa uyarlanmış referans aralıkları kullanmak yararlıdır.

3-Plazma Renin aktivitesi

Renin-anjiotensin sistemi en yaygın olarak PRA ölçümü ile değerlendirilmektedir. Bu ölçüm daha sonra radioimmunoassay ile belirlenen anjiotensin 1 in vitro olarak üretimine bağlıdır. Bu ölçümün bir index olarak geçerliliği anjiotensinojen adlı renin substratının yeterliliğine bağlıdır. Primer aldosteronizmde sekonder aldosteronizmin aksine PRA genellikle ya çok düşüktür yada saptanamayacak düzeydedir. Ana sorunlardan birisi primer aldosteronizmlili hastaları LREH (düşük reninli esansiyel hipertansiyon) (esansiyel HT'lu hastaların yaklaşık %35'i bu guruba girer) 'ten ayırmaktır. Diğre bir zorluk ta diüretik tedavi (özellikle uzun süreli aldosteron antagonistleriyle tedavi) yada eşlik eden renal hastalıktır. Renin salınımının dik postürle yada völüm yada tuz kaybıyla uyarıldığı varsayılmaktadır. Bu nedenle hastanın postürünün ve mümkünse sodyum alımının bilinmesi PRA'nın doğru yorumlanması için gereklidir. Böylece kan örnekleri aldosteronla aynı zamanda 30 dakikalık yatar pozisyonunda bekledikten sonra saat 08:00 da alınmaktadır.

Normal Subjects		Common Aldosterone-Producing Adenoma		Renin-Angiotensin-Responsive Adenoma		Idiopathic Adrenal Hyperplasia		Primary Adrenal Hyperplasia		Dexamethasone-Suppressible Hyperaldosteronism	
PRA	ALDO	PRA	ALDO	PRA	ALDO	PRA	ALDO	PRA	ALDO	PRA	ALDO
↓	↓	→↓	↓	↓	↓	→↓	→↓	→↓	↓	→↓	→↓
↑	↓	→	→	↑	↓	↑	↓	→	→	→	→
↓	↑	→	→	↓	↑	→↓	↑	→	→	↑	↓
→	→	→	→	→	↑	→	→	→	→	↑	↓

ALDO, plasma aldosteronu; ↓, decrease; →, unchanged; ↑, increase.

Şekil 2. Primer aldosteronizmden şüphelenilen hastalarda renin-anjiyotensin-aldosteron ekseninin dinamik testleri (Endocrinology. Eds.DeGroot LJ and Jameson JL'den alınmıştır)

4-Plazma Renin Konsantrasyonu

Aldosteron-renin profilinin çıkarılmasında PRA'nın yerine kullanılabilir. Bu yöntem alınan örneklerin bir posta aracılığıyla gönderilebilmesi avantajına sahiptir.

5-Aldosteron-Renin Profillemesi

Tanı konulmasındaki zorluklardan dolayı pek çok grup aldosteron/PRA oranının bir tarama testi olarak kullanımına bakmışlardır. Gerçekten de bu yaklaşımla primer hiperaldosteronizmlili olgu sayısı şaşırtıcı biçimde artmıştır. Edward CRW ve ark. 254 ardışık hipertansiyonlu hastanın 13 (%5.1) ünde aldosteron/renin oranında primer aldosteronizm lehine bulgu saptamışlar, bu hastaların 4 tanesinde (%1.6) aldosteron salgılayan adenom bulunmuştur. Hiramatsu ve ark. APA'lı hastalarda aldosteron /PRA (aldosteron pg/ml), PRA (ng/ml/ssat) her zaman 400'ün üzerinde bulurken esansiyel hipertansiyonlularda 200'ün altında bulmuşlardır.

6-Primer aldosteronizmden şüphelenilen hastalarda ilaç tedavisinin renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerine etkileri

Pek çok ilacın renin ve aldosteron salınımını etkileyerek aldosteron/PRA oranını etkilediği bilinmektedir. Spironolakton alan hastalar 6 hafta kadar bu ilaç kesilmeden değerlendirmeye alınamazlar. Beta blokerler, renal yetersizlik ve ileri yaş yalancı pozitif sonuçta yol açarken, diüretikler ve dihidropiridinler yalancı negatifliğe yol açarlar. Pirazosin, hidralazin, betanidin ve ACE inhibitörleri primer hiperaldosteronizmlili hastalarda aldosteron /PRA oranına çok az etki etmeleri nedeniyle kullanılabilirler. İlacın kesilmesini takiben antihipertansif ilaç kullanmak gereği ortaya çıkarsa betanidin 10 mg günde 3 kez kullanılabilir. Diğer adrenerjik nöron blokerlerinde postural hipotansiyon sorun olabilir.

7-Primer aldosteronizmden şüphelenilen hastalarda renin-anjiyotensin-aldosteron ekseninin dinamik testleri

Diğer endokrin olaylarda olduğu gibi tek bir plazma örneğinin yada 24 saatlik idrar örneklerinin tanısal değeri dinamik testlerle kuvvetlendirilebilir. Bu amaçla yapılan testler Şekil 2'de gösterilmiştir

a-Tuz yükleme testi

Bu test diyetel sodyumu artırarak, tuz infüzyonuyla, exojen mineralokortikoid uygulayarak yada bunların kombinasyonuyla yapılabilir. Bu testlerdeki temel düşünce tuz ile oluşan volüm ekspansiyonunun normal kişilerde PRA ve plazma aldosteronunu baskıladığı halde primer hiperaldosteronizmlili hastalarda aynı baskılanmanın oluşmamasıdır. Bu düşünce aldosteron salgılayan adenomlarda (ASA) geçerli olmakla birlikte idiopatik adrenal hiperplazide (IAH) baskılanma oluşabilir. Dolayısıyla bu test yalnızca hiperaldosteronizmin tanısında değil aynı zamanda ASA ile IAH'nin de ayrılmasında da yardımcıdır. 1967'de Biglieri ve arkadaşları 3 günlük deoksikortikosteron asetat (DOCA) uygulanmasının ASA'da üriner aldosteron baskılanmasına yol açmadığı halde IAH'de baskılandığını gösterdiler, ancak sonra yapılan çalışmalarda da IAH'nin de baskılanma yapamayacağını göstermiştir. Yüksek sodyum diyeti ve oral flurokortizon ile tuz yüklemesinin kombinasyonunun primer aldosteronizmin ayrılmasında yararlı olabileceği söylenmekle birlikte adenom ile hiperplazinin ayrımını yapamayabileceği unutulmamalıdır.

Yüksek sodyum diyeti (<200 mEq/gün) uygulanan hastalarda üriner aldosteron atılımının yeterli oranda baskılanmaması primer aldosteronizm için basit bir test olarak kullanılmıştır. Bu testte 3 gün sonra normal kişilerde aldosteron satılımı baskılanır ve 12 g/24 saat'in (33 nmol) altına iner. Buna karşın primeraldosteronizmlili hastalarda bu baskılanma ortaya çıkmaz. Aynı zamanda tuz yüklemeyen sonra üriner ve plazma

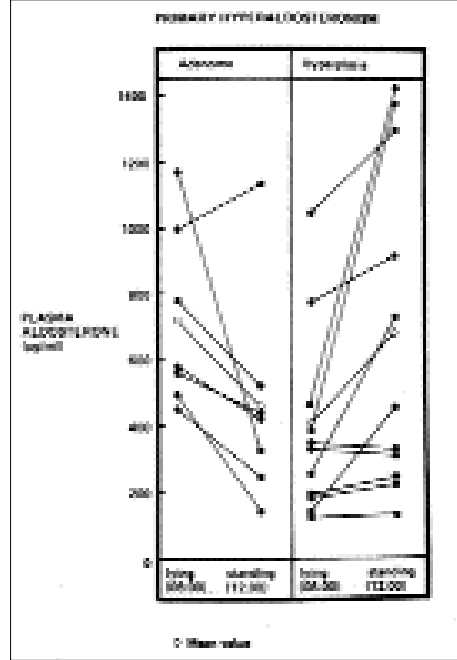
soydyumu ve potasyumunun ölçülmesi de yaralı olmaktadır. Üriner sodyum 200 mEq/1 geçmelidir. Yine primer aldosteronizmlili hastada plazma potasyumu 3.5 mEq/L'nin altına düşecektir.

Alternatif bir yaklaşım da intravenöz tuz infüzyonundan sonra plazma aldosteron düzeyinin ölçülmesidir. Bu test esansiyel hipertansiyonla primer aldosteronizmin ayırımında kullanılır. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda plazma aldosteronu baskılanarak 8 ng/dL'nin altına inerken primer aldosteronizmlili hastalarda oluşmamaktadır. Bu testin normal protokolünde sabah 08:00 da yatarken plazma aldosteronu için kan alınır ve arkasından 1.25-2 litre normal tuzlu serum 90 dakikanın üzerinde verilir ve ardından plazma örneği alınır. Yine kortizol ve 18-hidroksikortikosteron (18-OH-B) düzeyi ölçülür. IAH'li hastalarda aldosteron/kortizol oranı yada 18-OH-B/18-OH-B/ortizol oranı 3'ün altındadır. Buna karşın ASA da oran 3'ün üzerindedir. Bunun nedeni IAH de plazma aldosteronu ve 18-OH-B anjiotensin II'ye daha fazla bağımlıdır ve tuzun yaptığı volüm genişlemesi renin ile AT II'de ASA da IAH'den daha fazla baskı yapmasına yol açar.

b-Postür ve zamanın etkisi

Normal kişilerde dik postürün renin-anjiotensin sistemini uyardığı ve plazma aldosteron düzeyini artırdığı varsayılır. Primer aldosteronizmin ayırıcı tanısında çeşitli yanıt örneklerinin yararlı olduğu bulunmuştur. Bu test normalde dinlenme sonrasında yapılır. Saat 08:00 da bazla plazma alındıktan sonra 2-4 saat ayakta tutulur ve ardından plazma örneği yenilenir. Kan örneklerinde aldosteron, plazma kortizolü ve PRA ölçülür. ASA'da baskılanmış renin-anjiotensin sistemi nedeniyle plazma aldosteronunun değişmeyeceği varsayılmaktadır. Aslında ASA lı hastaların çoğunda aldosteron düzeyi ACTH'ya bağımlılık nedeniyle düşmektedir. ACTH düzeyleri normal sirkadyen ritmin bir parçası olarak düşer ve böylece aldosteron düzeylerinin de düşmesine yol açar. Eğer bununla birlikte hasta teste bağlı aşırı stress gösterirse aksi durumlarda oluşabilir. Bu durumda en iyi plazma kortizolü ölçülerek anlaşılır. Şekil -3 te ASA lı hastalarda zaman ve pozisyona bağlı aldosteron düzeyleri gösterilmiştir.

Şekilden de anlaşılacağı üzere ASA'lı tek bir hastada plazma aldosteron düzeyi sabah 08:00 ve öğlen artış göstermiş bu hastada aynı zamanda kortizol düzeyi de artış göstermiştir ki bu da kişinin aşırı stresste olduğunu gösterir. Test tekrarlandığında hem aldosteron hemde plazma kortizolü düşmektedir. IAH'li hastalarda zona glomerulosa anjiotensin II'ye aşırı duyarlı olduğundan dik postür anjiotensin II'de artışa yol açar ve plazma aldosteronu artar. Benzer değişiklikler ASA'lı ve IAH'li hastalarda 18-hidroksideoksikortikosteron (18-OH-DOC) düzeylerinde de oluşmaktadır.



Şekil 3. Hiperaldosteronizmlili hastalarda postür ve zamanın plazma aldosteron düzeylerine etkisi.

Stress'e ek olarak başka faktörlerde bu testin dikkatli yorumlanmasını gerektirir. Glukokortikoidle düzelebilen hiperaldosteronizmde ASA dakine benzer sonuçlar bulunur. Her iki koşulda da aldosteron salgılayan hücreler ACTH ya aşırı yanıtlıdır. Yine ASA'lı hastaların % 40 kadarının anjiotensin II'ye yanıtlı olduğu gösterilmiştir. Böylece bu hastalarda da ayakta kalmaya yanıt oluşmaktadır.

c-Anjiotensin-Konverting Enzim inhibisyonu

Tuz yüklenmesi yapılmayan normal bireylerde bir ACE inhibitörü olan kaptoprilin uygulanması plazma aldosteron düzeylerini azaltacaktır. Bu azalma primer aldosteronizmlili hastalarda normal olarak oluşacaktır. Bu fark primer aldosteronizmin tanısında bir test olarak patlama yapmıştır. Genelde test yatan hastaya 25 mg kaptoprilin verilmesinden 2 saat sonra plazma aldosteron düzeylerinin belirlenmesi şeklindedir. Primer aldosteronizmlili hastalarda 2 saat sonraki aldosteron düzeyi normal bireylerin aksine 15 ng/ml'nin üzerinde bulunmaktadır. Bu test bazı yazarlarca çok sağlıklı bulunmamıştır. Söz konusu testin spesifitesi %93, prediktif değeri %93 bulunmuştur. Kaptopril öncesi plazma aldosteron/PRA oranı daha yüksek spesifite (%97) ve prediktif değer (%90) göstermiştir.

Kaptopril testi üzerine sodyum alımının etkisi araştırılmış 50 mg kaptopril kullanıldığında sodyum alımının etki yapmadığı bildirilmiştir. Plazma aldosteron (ng/dL) /PRA (ng/ml/saat) oranı 1 saatlik yatıştan 90 dakika sonra saat 09:00 da alınmıştır ve aldosteronizm için oran 20'nin üzeri olarak alındığında sensitivite %95 spesifite %92 bulunmuştur.

d-Anjiotensin II infüzyonu

Hem düşük reninli esansiyel hipertansiyon (LREH) hem de IAH de anjiotensin II infüzyonuna karşı aldosteron yanıtı gösterirler. Başka bir deyişle IAH da plazma aldosteron düzeyi ile anjiotensin II arasında pozitif korelasyon varken ASA da negatif korelasyon bulunmaktadır. Padfield ve arkadaşları IAH'nin LREH de primer aldosteronizmden daha sık olduğunu iddia etmişlerdir.

Hem ASA da hemde glukokortikodla düzeltilebilen hiperaldosteronizmlı hastalarda normalde aldosteron düzeyleri anjiotensin II tarafından etkilenmezler. Ancak son zamanlarda ASA'nın bir alt tipinde bulunan tümör anjiotensin II'ye duyarlıdır. Bu tümörün prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte ASA olgularının %40'ına ulaşabileceği söylenmektedir.

e-Dexametazon baskılanması

Glukokortikoidle baskılanabilen aldosteronizmlı hastalar renin-anjiotensin-aldosteron aksını değerlendiren testlere ASA'lı hastalarla aynı yanıtı verirler. Bu iki olay ancak eksojen glukokortikoide verdikleri yanıtla ayrılabilirler. Gece yarısı 1 g dexametazon yada sabah altıda verilen 0.5 mg dexametazondan sonra dikey postürde sabah aldosteron düzeyi'nin 5 ng/ml'nin altında olması glukokortikoidli hastaları ASA yada IAH'den ayırmada cut off noktası olarak kabul edilmektedir. Dexametazonla baskılanabilen hiperaldosteronizmde uzun dönem dexametazon (2 mg/gün/3 hafta) diğer formların aksine baskılanmış renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin düzelmesine, plazma aldosteron ve potasyumunun normalleşmesine, kan basıncının düşmesine ve zona glomerulosanın anjiotensin II'ye yanıtının düzelmesine yol açar. Dexametazonla düzelebilen hiperaldosteronizmde dexametazon supresyon testinin gerekliliği günümüzde %100 spesifik ve sensitif genetik testlerin gündeme girmesi nedeniyle önlenmiştir.

8-PRİMER ALDOSTERONİZMİN TANISINDA ALDOSTERONDAN DIŞI STEROİDLERİN ÖLÇÜMÜ

a-DOC ve 18-OH-DOC: Plazma DOC düzeyleri ASA'lı hastalarda genelde yüksek IAH, GDH ve anjiotensin II-yanıtlı adenomlarda genelde normaldir. Primer adrenal hiperplazideki düzeyler ASA dakine benzerdir. İzole DOC fazlalığı primer aldosteronizme klinik ve biyokimyasal olarak çok benzer bir klinik tablo oluşturabilir. Bu tür hastaların intermitten primer aldosteronizme sahip oldukları kabul edilmektedir.

b-Kortikosteron (Compound B) ve 18-OH-B : Primer aldosteronizmin tanısında kortikosteron ölçümünün tanısal değeri çok az olmasına rağmen 18-OH-B'nin ölçümü tanısal değere sahiptir. ASA'lı hastalar normal

kişilerden ve IAH'li hastalardan daha yüksek 18-OH-B'ye sahiptirler. Ancak yinede günümüzde ASA ve IAH'nin ayırımında güvenilirlikleri çok fazla kabul edilmemektedir.

c-18-Hidroksikortizol (18-OH-F) ve 18-Oksokortizol (18-oxo-F) : 18-oxo-F ilk kez Ulick ve Chu tarafından tanımlanmış ve primer aldosteronizmlı hastalarda idrarda en bulunan serbest steroid olduğu gösterilmiştir. Hem idrarda hemde plazmadaki düzeyleri ASA'lı hastalarda normal kişilerden ve IAH'li hastalardan yüksektir. GDH'li hastalarda ASA'lılardan bile yüksek düzeylerde bulunur. Normal anjiotensin II'ye yanıtsız ASA hastalarının aksine anjiotensin II'ye yanıtlı ASA hastalarında 18-OH-F düzeyleri yüksek değildir. 18-OH-F ve 18-oxo-F ölçümü arasında yaralılık açısından pek fark yoktur. 18-OH-B düzeylerinin sekonder hiperaldosteronizmde çok yüksek olduğu akıldan çıkarılmamalıdır.

9-ALDOSTERON ÜRETİMİNİN LOKALİZASYONU

a-Adrenal venografi ve adrenal ven örnekleme

Adrenal ven kateterizasyonu teknik olarak zordur. Deneyimli bir radyoloji uzmanı bile sağ adrenal vene giremeyebilir. Ayrıca özellikler adrenal venografi yapıyorsa adrenal ven trombozu, kontrast maddenin adrenele extarvazyonu, adrenal infarktüs gibi komplikasyonların önemli bir insidansı olduğu da bilinmektedir. Bu nedenle günümüzde adrenal venografi hemen hemen kontrendike kabul edilmektedir. Yapıldığı zaman 1 cm'nin üzerindeki tümörlerin tanınmasında yararlı olmakla birlikte BT yada MRG ile de aynı çok iyi sonuçlar alınmaktadır. Bazı yazarlar hala aldosteron üretiminin lokalizasyonu için adrenal ven örnekleme altın standard olarak kabul etmektedirler. Tümörün olduğu tarafta adrenal venden alınan kan örneğinde aldosteron düzeyi çok çok yüksektir, oysa karşı tarafta zona glomeruloza baskılanmıştır ve dolayısıyla bu taraftan alınan adrenal ven örneğinde aldosteron düzeyi periferik kanda saptanana benzer düzeydedir. Kateterin adrenal vende olup olmadığını doğrulamak için hem aldosteronun hemde kortizolün ölçülmesi yararlıdır. Bazı yazarlar testi doğrulamak için ACTH vermektedirler. Sağ adrenal ven kateterizasyonu daha da zordur. Sağ adrenal vene girmek olanaksız olmamakla birlikte sol adrenal vende ve inferyor vena kava'da aldosteron/kortizol oranının ölçümü adrenal adenomanın doğru lokalizasyonu sağlayabilmektedir. Doğrulanmış primer aldosteronizmlı bir olguda BT de tek taraflı hipodens nodül varsa ve hasta 40 yaşın altındaysa Mayo Klinik cerrahi girişimi önerirken 40 yaşın üzerindeyse adrenal ven örnekleme önerilmektedir. Primer adrenal hiperplazili hastalar daha özel tanısal probleme sahiptir. Çünkü BT, MR ve izotop sintigrafi

si yardımcı olmayabilir yada yanıltıcı olabilir. Tek taraflı adrenalektomi küratif olabilir

b-Adrenal sintigrafi

I131 işaretli yada Se75 -6-seleno-metil-norkolesterol adrenallerin görüntülenmesinde ve ASA ile IAH'nin ayrımında kullanılabilir. Dexametazon ön tedavisi ve düzeltilmiş sintigrafi ajanı olan (I131) iodometil-19-norkolesterol (NP-59) (I131) 19-iodo-norkolesterol ile karşılaştırıldığında tanının daha güvenilir olmasını sağlamıştır. Önceden spironolakton tedavisi görmüş olmanın testin etkisini bozacağı akılda tutulmalı ve testten 6 hafta önce ilaç kullanımı durdurulmalıdır. Dexametazonun dozu ACTH'yı baskılamak için kullanılandan biraz daha fazladır. (örn günde 4 kez 1 mg). İyodokolesterol verilmezden önce tiroidin up take'ni önlemek için potasyum iyodid yad Lugol solusyonu verilmelidir. Bazı ASA'lı hastalar iki taraflı tutulum gösterdikleri, bazı IAH'li hastaların ise tek asimetric tutulum gösterdikleri için ek bir ölçüm yararlı olmaktadır. Bu nedenle bazı yazarlar adrenal imaj örneğini erken unilateral yada erken bilateral (<5gün) uptake'i ölçmenin en iyi tanı endikasyonu olduğunu söylemektedirler. Güvenilirlik iyodokolesterol sintigrafisinde %72, BT de %75 Adrenal ven örneklemeinde ise %95 olarak bulunmuştur. Adrenal karsinomlu mineralokortikoid fazlalığında iyodokolesterol uptake'i hem primer tümörde hemde metastazlarda rapor edilmiştir.

c-Adrenallerin BT'si ve MRG'si

Modern BT ile 3 mm lik komşulukta kesitlerin alınması olanaklı olduğundan tümörlerin doğru olarak tanınması olasılığı 7 mm çapına kadar düşmüştür. Yapılan değerlendirmelerde BT'nin sensitivitesi % 82 civarında bulunmuştur. Eğer primer aldosteronizmlili hastada fokal kitle saptanırsa ipsilateral adrenalektomi önerilirken kitle bulunmazsa adrenal ven örnekleme önerilmektedir. MRG'nin sensitivitesi %100, spesifitesi %64 ve tam güvenilirliği % 84 olarak kabul edilmektedir.

TEDAVİ

Tedavi aldosteronizmin nedenine, hastanın medikal durumuna ve istenmeyen ilaç etkileri gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Genelde ASA'lı hastalarda cerrahi tedavi önerilirken primer adrenal hiperplaziler hariç hiperplazili hastalarda cerrahi tedavi konrendikedir. Aldosteronoma için seçkin tedavi tümörün cerrahi yoldan uzaklaştırılmasıdır. Bu girişim genellikle hipertansiyonu ve hipokalemiyi düzeltir. Cerrahi girişimden 3-5 hafta önce spironolakton tedavisi postoperatif hipoadosteronizmi minimize etmek ve vücut potasyum deoplarını düzeltmek için yararlıdır Bir adenomun peoperatif olarak tanısı kesinleşince unilateral extraperitoneal yaklaşım tercih edilir. Eğer cerrahi girişim sıra-

sında adenom tanısına rağmen biletarel hiperplazi görülürse unilateral adenektomi endikedir. Aldosteronmaları rezeke etmek için günümüzde laparoskopik adenektomi daha az komplikasyon oranı ve daha az hastanede kalma süresi nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. İdioatik hiperaldosteronizm tedavide gerekli olan diğer antihipertansiflere ek olarak spironolakton, triamteren yada amilorid gibi ilaçlarla medikal olarak tedavi edilmelidir. Kalsiyum kanal blokerleri ve ACE inhibitörleri kan basıncını kontrolde yararlıdırlar. Aldosteron antagonistleri, aşırı aldosteronun kardiyovasküler sistem üzerine olan istenmeyen etkileri düşündükçe, gittikçe daha çok kullanılmaktadır. Aşırı aldosteron miyokardiyal extersellüler kollajen ve diğer matrix depozisyonları ile ilişkili bulunmuştur. Dolayısıyla bu durum miyokardiyal fibrosis ve sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili kabul edilmektedir.

PRİMER HİPERALDOSTERONİZMİN NADİR FORMLARI

1-GLUKOKORTİOID İLE DÜZELEN HİPERALDOSTERONİZM

Familial hiperaldosteronizm Tip-1 (glukokortikoid ile düzeltilebilen hiperaldosteronizm) otozomal dominant özellikte kalıtım gösteren ve potansiyel olarak kübrabl bir hipertansiyon formudur. Altta yatan genetik defekt bir hibrid/kimerik gendir. Bu gen aldosteron sentetaz enzimini kodlayan bölge ile 11 beta-hidroksilaz gen düzenleyici elemanların birbiriyle karışması sonucu oluşmaktadır. Glukokortikoid ile düzeltilebilen hiperaldosteronizmlili kişilerde diğer adrenal kortikosteroidlerin yanında aldosteron salınımı da anormal steroidojenik varlığından dolayı tam olarak kortikotropin ile düzenlenmektedir. Glukokortikoid ile düzeltilebilen hiperaldosteronizmlili kişilerde serum potasyumu düşük olabilir fakat sıklıkla normaldir. Bu sendromlu ve hipertansiyonlu hastaların çoğu normal potasyum düzeylerine sahip oldukları için bu bozukluğun prevalansı muhtemelen varsayılandan daha yüksektir.

İlamlı dozlardaki glukokortikoidler (0.5 – 2 mg dexametazon /gün) genellikle biyokimyasal anomalileri ve hipertansiyonu normale döndürmektedir. Kimerik gen aldosteron sentezinin 11 beta-hidroksilaz geninin kontrolü altına aldığı için aldosteron sentezi kortikotropin ile kontrol edilir ve genel feed-back mekanizma ile baskılanamaz. Zona fasikülatada yapılan 18-OH-kortizol ve 18-oxokortizol gibi diğer 18-hidroksilasyon steroid ürünleri de aşırı bir şekilde yapılmaktadır. Buna uygun bir şekilde bu sendromda dexametazona temel yanıt kortikotropinin baskılanmasına bağlıdır. Bu hastalarda karektistik olarak erken yaşta belirgin hipertansiyon gelişmektedir. Yine bu hastalar inmeden dolayı yüksek mortaliteye sahiptirler. Glukokortikoid tedavisi ile kan basıncı ve aldosteron ölçümleri

normale gelen hastalarda hibrid kortikosteroidlerin (18-oxokortizol ve 18 hidroksikortizol) ölçümü ile aile taraması gerçekleştirilmeli yada kabul edilen merkezlerden birinde kimerik-gen analizi yapılmalıdır. Tanı konulu konulmaz bu genetik bozukluğu bulunan hastalar için genetik danışma önerilmektedir.

2-ALDOSTERON ÜRETEK ADRENOKORTİKAL KARSİNOM

Aldosteron üreten malign adrenokortikal tümörler hiperkortizolizmin yokluğunda son derec nadirdirler. Primer aldosteronizm olgularının %3ten azından so rumludurlar. Genelde biyokimyasal ve hormonal bulgular ve dinamik testlere oluşan yanıtlaradenomda oluşanlara benzerdirler. Ancak anormalitelerin büyüklüğü daha fazla olmaktadır. Hiperkortizolizme ek olarak hiperandrojenizm yada yada hiperöstrojenizm hastalığın ilerlemesiyle oluşabilmektedir.

3-ANJİOTENSİN –II'YE YANITLI ALDOSTERON ÜRETEK ADENOMA

ASA'nın yeni tanına bir alt tipidir. Olguların %40'ına kadar ulaşabilir. Bu hastalığın klinik önemi biyokimyasal olarak idiyopatik hiperaldosteronizmle karışmasıdır (örneğin ayakta plazma aldosteronunun artması gibi). Bu karışma cerrahi olarak rezeke edilmesi gereken adenomanın tanısının yetersizliğine yol açmaktadır.

4-PRİMER ADRENAL HİPERPLAZİ

Primer adrenal hiperplazinin İdiyopatik sürrenal hiperplaziden ayrılması çok önemlidir. Primer adrenal hiperplazide (PAH) hiperplaz bilateral yada unilateral olabilir. Adenoma için testler endikedir fakat BT bilateral yada unilateral hiperplaziyi gösterir. Bazal plazma aldosteron düzeyleri İAHli hastaların çoğundan daha yüksektir ve tuz infüzyonuyla oluşan azalma yetersizdir. 18-OH-F ve 18-oxo- kortizol düzeyleri İAH'den yükseltir fakat tümürlü hastaların çoğundan daha düşüktür. Spironolakton tedavisi İAH'nin aksine yalnızca potasum düzeylerinin normalleşmesinde değil kan basıncının düşmesinde de sıklıkla etkilidir. Yine İAH'nin aksine tk taraflı, subotal yada bilateal adenalektomi küratif olabilir.

ALDOSTERON DIŞI MİNERALOKORTİKÖİDLER

17-alfa DİDROKSİLİZ YETERSİZLİĞİ

Mineralokortikoid hipertansiyonuna neden olan otozomal resesif bir hastalıktır. İlk kez Biglieri ve arkadaşları tarafından 1966 da tanımlanmıştır. Bozulmuş kortizol biyosentezi ACTH artışıyla sonuçlanır ve OC ve kortikosteron (Compound B)'nin fazla üretilmesine yol açar. Klasik formunda aldosteron salınımı baskılanmakla birlikte yeni varyantlarında aldosteron salınımı yüksek bulunabilir.

17-hidroksilaz ve 17,20 desmolaz aktivitesinin yokluğu sex steroidlerinin oluşumunu yetersiz hale getirerek sekondre sex karakterleirinin yokluğuna (kadınlarda primer amenore, erkeklerde pödohermafroditizm) yol açar. Kadınlarda hipertansiyon, hipokalemi ve primer amenore tanı için çok düşündürücüdür. Erkelrde sex steroidlerinin yokluğu çok küçük testislerle birlikte hipospadiasa yol açar. Plazma steroid profili karakteristiktir.Yüksek DOC, 18-OH-DOC, kortikosteron(B) ve 18-OH-B düzeyleriyle düşük 17-alfa-hidroksiprogesteron, 11-de4oksikortizol, kortizol ve aldosteron düzeyleri saptanır. İdrarda 19-nor-DOC düzeyleri belirgin olarak yükseltir ve bu steroid mineralokortikoid olarak patojenik bir rol oynar.Hiperansiyon, hipokalemi, düşük PRA ve düşük lazma aldosteronunun kombinasyonu konjenital yada edinsel 11 beta hidroksilaz yetersizliği, exojen mineralokortikoid uygulanması, 11 beta-hidroksilaz yetersizliği ve izole DOC yada kortikosteron fazlalığından ayrılmalıdır. Tedavide ACTH'yı dolayısıyla DOC ve kortikosteronu baskılayacak dozda glukokortikoid kullanılır. Bu amaçla dexametazon 0.25- 1.5 mg/gün dozunda kullanılır. Bu dozaj sıklıkla bölünür ve dozun fazla kısmı yatmadan önce verilir (örn. 0.5 mg yatarken, 0.25 mg sabahleyin verilir).BU teavi ike DOC hemen baskılandığı halde renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aylar hatta yıllar sonra normale döner. Dolayısıyla glukokortikoid tedavi mineralokortikoid yetersizliğine yol açtığında akut olarak tedavi edilmelidir. Genellikle sex hormon replasman tedavisi de gerekmektedir. Ancak kadınlarda hormon replsmanı tartışmalıdır. Virilizasyon belirtisi olmayan erkeklerde bilateral orşiektomi, cerrahi vajina oluşturma ve östrojen replasman tedavisi seçilmektedir. Hipertansiyon genellikle glukokortikoid tedavisine yanıt vermekle birlikte yaşlı oturmuş hipertansiyonlu hastalarda kalsiyum kanal blokleri (nifedipin) gibi antihipertansiflerle uygun bir şekilde tedavi edilmelidirler.

11 BETA-HİDROKSİLİZ YETERSİZLİĞİ

17-alfa hidroksilaz yetersizliind olduğu gibi 11 beta hidroksilaz yetersizliği de mineralokortikoid hipertansiyonu nadir bir nedendir. Bu yetersizlik DOC'un kortikosteron (B)'a normal dönüşümünün ve 11-deoksikortizol'ün kortizol'a dönüşümünde yetersizliğe yol açar. Bu ikisnden sonucusu ACTH'nin negatif feedback kontrolünü aktive ederek DOC'un ve adrenal androjenlerin artışı uyarır. 21 alfa hidroksilaz yetersizliğinin aksine 11- beta hidroksilaz yetersizliği tüm olguların sadece %8-16'sını oluşturur. Bu durumun klinik belirtileri hiperandrojenizmle birlikte olan mineralokortikoid fazlalığıdır. 17-alfa hidroksilaz yetersizliğinin aksine tanıdan erken yaşta şüphelenilir. Çünkü dişilerde virilizasyon ve klittoromegali yada erkeklerde psödo prekoks puberte görülür. Ayrımda PRA çok yararlıdır. 11-beta hidroksilaz yetersizliğinde

PRA baskılanmışken, 21 alfa hidroksilaz yetersizliğinde PRA uyarılmıştır. Plazma DOC düzeyleri normalin 150 kat üzerindedir. Tedavide uygun doz glukokortikoid uygulanır. Hastalığın moleküler temeli 11 beta hidroksilaz ve aldosteron sentetazın identifikasyonu ile açığa kavuşmuştur.

GÖRÜNÜRDE MİNERALOKORTİKÖİD FAZLALIĞI

İnsan mineralokortikoid reseptörü klonlandığı ve in vitro expresse edildiği zaman kortizol ve aldosteronun eşit bağlanma affinitesine sahip oldukları görüldü. Bununla birlikte renal tubuler hücrelerdeki 11-beta hidroksisteroid dehidrojenaz (11-beta OHSD) enziminin normalde büyük miktarlardaki kortizolü inaktif kortizona dönüştürdüğü ve böylece mineralokortikoid reseptörleri kortizolün potansiyel mineralokortikoid etkilerinden koruduğu gösterilmiştir. Onbir-beta hidroksisteroid dehidrojenaz (11-beta OHSD) enziminin iki konjenital ve edinsel yetersizliği bulunmakta ve bu eksiklikler mineralokortikoid aşırılık sendromu ile sonuçlanmaktadır; potasyum kaybı, sodyum retansiyonu, ve baskılanmış aldosteron ve renin ile birlikte hipertansiyon ortaya çıkmaktadır. Konjenital form Tip 1 AME'yi oluştururken (11 beta OHSD yetersizliği) Tip 2 AME 5-beta-redüktaz adlı normalde kortizolü inaktif tetrahidrokortizol'a dönüştüren enzimin bir yetersizliği sonucudur. Böylece 11-beta OHSD yetersizliğinde benzer bir şekilde mineralokortikoid reseptörler kortizolün etkilerinden korunamaz. Meyan kökü türevlerinde aktif olarak bulunan Glycyrrhetic asidin renal 11-beta OHSD enzimini inhibe ederek sodyum retansiyonu ve hipertansiyon yaptığı gösterilmiştir.

Tanı

AME'den özellikle hipertansiyon, hipokalemi, düşük PRA ve düşük plazma aldosteronu bulunduğu zaman kuşulanmalıdır. Tanıda anahtar üriner kortizol (tetrahidrokortizol (THF)+allo-THF)'un tetrahidrokortizon E(THE) metabolitlerine oranının ölçülmesidir. Normal kişilerde oran yaklaşık 1 iken AME tip 1'de 7.5'in üzerindedir Alternatif bir yöntem de 11 alfa-H3-kortizol verilmesidir. Normal kişilerde kortizon ve H3-H2O'ya dönüşürken AME'de nerdeyse hiç dönüşüm olmamaktadır.

Tip 1 AME'li hastalarda üriner serbest kortizol normal kortizol düzeylerine ve plazma kortizolünün normal sirkadyen ritmine rağmen artmıştır. Bunun aksine Tip-2 varyantında üriner kortizol normal aralığın alt sınırındadır.

Tedavi

Dexametazonla tedavi glukokortikoid reseptörlere çok yüksek affinite gösterdiği için kortizol üretimini belirgin olarak baskılar. Yetişkinlerde dexametazona ek

olarak ACE inhibitörü ve loop diüretik ile kan basıncı yıllarca normalde tutulabilir. AME'li pek çok hastada aldosteron reseptör antagonisti olan spironolakton ile etkili bir şekilde kan basıncı kontrolü sağlanır. Alternatif bir yaklaşım amilorid ve triamterin gibi renal tübuler iyon transportu inhibitörlerinin kullanılmasıdır. Liddle sendromundan farklı olarak bunalrın hiçbirisi AME'de etkin bulunmamıştır.

GLUKOKORTİKÖİD REZİSTANSI

Glukokortikoide rezistansı olan kişilerin çoğu hipertansiftir ve çoğunlukla androjen yada mineralokortikoid fazlalığı yada her ikisini birden bulundurlar. Bu hastalığın ana bulgusu Cushing sendromunun herhangi bir belirtisi olmadan artmış kortizol sentezi ve düşük doz dexametazonla kortizol salınımının baskılanmasında yetersizliktir. Total ve serbest kortizolün her ikisi de arttığı gibi idrardaki serbest kortizolda yüksektir. ACTH düzeyleri artar ve sonuçta androjen, kortikosteron ve DOC salınımı artar. Glukokortikoid reseptör (GR) steroid binding domain (Val641 mutant) deki bir nokta mutasyonu sonucu oluşmaktadır. Bu mutant reseptörün affinitesi wild tipe göre 3 kata daha azdır. Nadir bir reseptör olarak kabul edilmekle birlikte 420 hastalık retrospektif bir çalışmada 7 hastada (%1.7) oranında bulunmuştur. Glukokortikoid yanıtı için hızlı bir test skin-blanching assay'dir. Glukokortikoid rezistansı yüksek doz dexametazonla doğrulanmalıdır. Tedavide 3 mg/gün dexametazon kullanılması genellikle yeterli olmaktadır. Bu tedavi ile androjen düzeyleri de azalmaktadır.

PSÖDOALDOSTERONİZM (LİDLLE SENDROMU)

1963'te Liddle tarafından tanımlanmıştır. Klinik ve biyokimyasal özellikleri 11-beta HSD yetersizliğine benzemekle birlikte 11-beta HSD yetersizliğinde bulunan üriner THF+allo-THF/THE oranının anormalliği ve triamterene yanıtı olması ile Liddle sendromundan kolayca ayrılır. Amilorid sensitif epitelyal sodyum kanalı (ENaC) alfa, beta ve gama adlı 3 subüniteden oluşur. Liddle sendromunda beta yada gama subünitesindeki C-terminal bölgesinin trunkasyonları yada missense mutasyonları sonucu EnaC'ın aktivitesi güçlenmektedir. Böylece membranda sodyum kanallarının sayısına artış ortaya çıkmaktadır.

Kaynaklar

1. Ganguly A. Primary aldosteronism. NEJM. Volume 339:1828-1834, 1998, December 17, Number 25
2. Willa A Hsueh. In Endocrinology of hypertension. Endocrinology and metabolism. Eds. Philip Felig, Lawrence A Frohman. Mc Graw Hill. 2001. sayfa 553-608
3. Don R B, Schambelan M. Endocrine hypertension. Basic and clinical endocrinology. A Lange Medical Book. 2001, Sayfa 377-398
4. Edwards CRW. Primary Mineralocorticoid excess syndromes. In Endocrinology. Eds DeGroot L, Jameson JL. Vol. 3. Sayfa 1821-1844, 2001