

İkincil Hipertansiyon

Doç. Dr. İbrahim Keleş, Dr. Mustafa Tarık Ağaç

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Özet

Hipertansiyon, dünya nüfusunun yaklaşık beşte birini etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bununla birlikte, hipertansif hastaların %30'a yakını hastalıklarından habersiz, %40'ı ise tedavisizdir. Antihipertansif tedavinin iyi bilinen kanıtlanmış faydalarına karşın, hastaların ancak üçte birinde kan basıncı değerleri hedeflenen değerlerin altına çekilebilmektedir. Kan basıncının normal sınırlarda tutulması, vücuttaki birçok sistemin karşılıklı etkileşimi sayesinde sağlanabilmektedir. İkincil hipertansiyon, tüm hipertansif hastaların %5'lik bölümünü oluşturmaktadır. Esansiyel hipertansiyondan farklı olarak kan basıncı yüksekliğinin tanımlanabilir bir nedeni vardır. Spesifik tedavisel yaklaşımlardan fayda gören bu hasta grubunun tanınması, dikkatli bir klinik değerlendirme ile mümkün olmaktadır. Hipertansiyonun ikincil sebebinin ortaya konulması için, bu değerlendirme, ayrıntılı tanılacak yaklaşımların gerekli olduğu hastaları; yaş, hikâye, fizik muayene ve temel laboratuvar testleri ikincil bir sebebi düşündüren hastaları; hipertansiyon başlangıcı ani olan hastaları ve ilaç tedavisine yanıtıza ya da tedaviye yanıtın beklenmedik bir şekilde bozulduğu hastaları içermelidir.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, ikincil sebepler, klinik değerlendirme

Abstract

Hypertension is one of the major public health problem which is estimated to affect one fifth of total world population. Despite being an important health problem, approximately 30% of adults are still unaware of their hypertension, and more than 40% of individuals with hypertension are not on treatment. In contrast to well known benefits of antihypertensive treatment, only up to one thirds of hypertensive patients are being controlled to target blood pressure levels. Control of blood pressure within physiologic limits is highly dependent on complex interaction of different body systems. Secondary hypertension constitutes 5% of all hypertensive cases. In contrast to essential hypertension, an identifiable cause of hypertension is usually evident. Since these patients are known to benefit from specific interventions, careful clinical evaluation is necessary to identify the secondary cause. Additional diagnostic procedures may be indicated to identify causes of hypertension, particularly in patients whose age, history, physical examination, severity of hypertension, or initial laboratory findings suggest such causes; when the onset of hypertension is sudden and when blood pressure responds poorly to drug therapy or blood pressure control is unexpectedly lost.

Keywords: Hypertension, secondary causes, clinical evaluation

Hipertansiyon, birçok nedenle ilişkili olarak ortaya çıkabilen kan basıncı kontrolü bozukluğudur. Kan basıncının normal sınırlarda tutulması böbrek, merkezi sinir sistemi, periferik sinir sistemi, damar endoteli ve endokrin sistemin karmaşık iletişimi sonucunda olabilmektedir (1). Dolayısı ile kan basıncı yüksekliği vücuttaki birçok sistemle ilgili birincil

ya da ikincil anormalliklerin ortak paydası olarak karşımıza çıkabilmektedir.

Kan basıncı yüksekliği; elde edilmesi kolay, sınırları görel olarak iyi belirlenmiş basit bir fizik muayene bulgusudur. Hipertansif sınırın öncesinde ve ötesindeki değerlerin adlandırılmasına ilişkin WHO, JNC 6 (2) ve JNS 7 (3) kılavuzlarında farklı-

İkincil Hipertansiyon

Tablo 1. Karşılaştırmalı kan basıncı sınıflaması (JNC 6 ve JNC 7)³

Kan Basıncı Değerleri (mmHg)	JNC 6	JNC 7
<120/ 80	Optimal	Normal
120-129/80-84	Normal	PREHİPERTANSİYON
130-139/85-89	Sınırdaki	
≥140/90	HİPERTANSİYON	HİPERTANSİYON
140-159/90-99	Evre 1	Evre 1
160-180/100-109	Evre 2	Evre 2
>180/110	Evre 3	

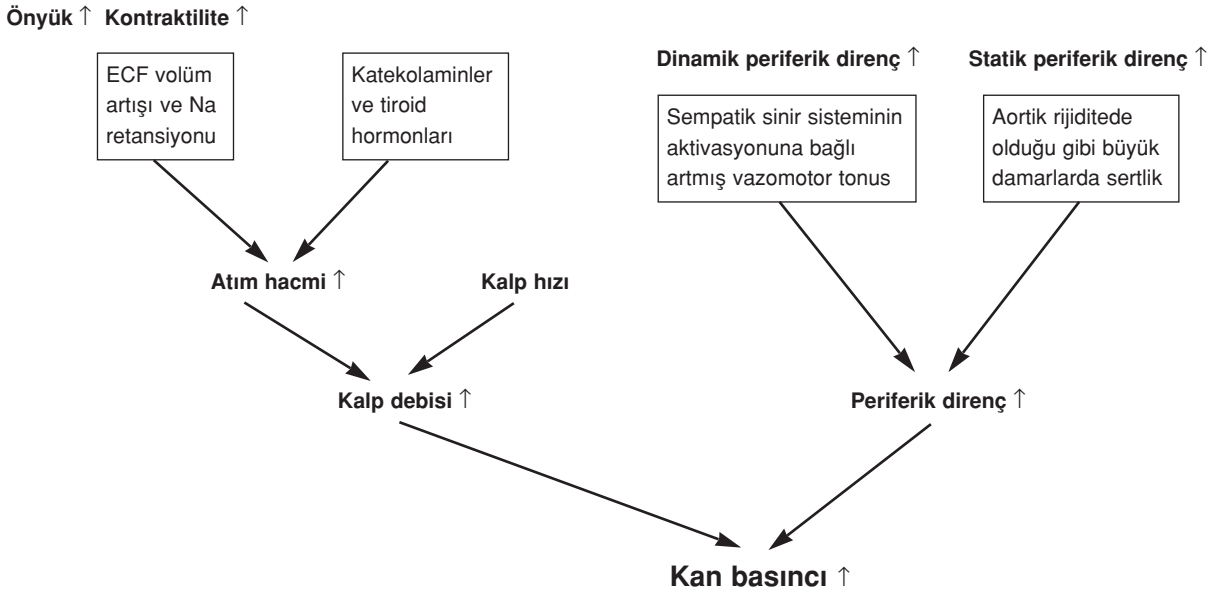
lıklar olmasına karşın, >140/90 değeri halen kabul gören hipertansiyon sınırınıdır (Tablo 1). Bununla birlikte, sınır değerin altındaki kan basıncı değerlerinde dahi kardiyovasküler mortalitenin görece olarak artabildiğinin gözlemlenmesi, yeni sınıflamalara dinamik bir esneklik getirmiştir. Buna göre, hipertansif sınır ya da hedefler hastanın risk yükü ve eşlik eden morbiditesine göre değişebilmektedir. JNC 6 kılavuzunda “normal” ya da “sınırdaki” kabul edilen değerler; yaşam boyu herhangi bir zamanda hipertansiyon gelişimini öngörebildiği için, artık “prehipertansiyon” ya da hipertansiyon öncülü olarak kabul görmektedir (2). Ayrıca geniş çaplı gözlemsel çalışmalarda, iskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık mortalitesinin artmadığı en düşük kan basıncı değerlerinin sistolik 115 mmHg ve diyastolik 75 mmHg olduğu gösterilmiştir. Bundan dolayı, JNC 6 sınıflamasında kullanılan “optimal kan basıncı” ve JNC 7

kılavuzunda belirtilen “normal kan basıncı” terimleri, görece olarak riskin artmadığı 120/80 mmHg’nın altındaki değerler için saklanmıştır (3).

Hipertansiyon kolayca tanısı konulabilen bir hastalık olmasına karşın, ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Belirtilen sınırlar kullanıldığında tüm dünyada 1 milyardan fazla insanın hipertansif olduğu, yıllık 7 milyondan fazla ölümün hipertansiyona bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Hipertansiyon, hastalığa özel hastane ziyaretlerinin en sık sebebidir. Yıllar içerisinde iyileşmeler olsa da, hipertansiyonun tanınması, tedavisi ve kontrolüne ilişkin kazanımlarımız halen daha kabul edilebilir sınırların altında gözükmektedir. Halen daha hipertansif hastaların %30’u hastalıklarından habersiz, %40’ı tedavisizdir. Daha da üzücü bir tablo, hastalığın kontrolü ile ilişkilidir. Antihipertansif tedavinin bilinen kanıtlanmış faydalanımlarına karşın, tedavi altındaki hastaların

Tablo 2. İkincil hipertansiyonda çeşitli tanıların kısmi oranları

Tanılar	Birinci Basamakta Görülenler		Sevk Edilenler
	Rudnick ve ark. (%)	Sinclair ve ark. (%)	Anderson ve ark. (%)
Esansiyel hipertansiyon	94	92.1	89
Kronik böbrek yetersizliği	5	5.6	1.8
Renovasküler hastalık	0.2	0.7	3.3
Aort koarktasyonu	0.2		
Primer hiperaldosteronizm		0.3	1.5
Cushing sendromu	0.2	0.1	0.6
Oral kontraseptif kullanımı	0.2	1	
Feokromositoma		0.1	0.3



Şekil 1- İkincil hipertansiyonda kan basıncının hemodinamik belirleyicileri.

ancak üçte birinde kan basıncı değerleri hedeflenen değerin altına çekilebilmiştir (3).

İkincil hipertansiyon, tüm hipertansif hastaların yaklaşık %5'lik bölümünü oluşturmaktadır. Esansiyel hipertansiyondan farklı olarak kan basıncı yüksekliğinin tanımlanabilir bir nedeni vardır ve bu hastalar spesifik tedavisel yaklaşımlardan fayda görmektedirler. İkincil hipertansiyonun tüm hipertansif vakalarındaki kısmi sıklığı, taranan popülasyonlara göre değişebilmektedir. Birinci basamak şartlarında görülen hastalarda bu oran %3-5 arasında iken (4,5), ikincil hipertansiyon şüphesiyle sevk edilen hastalarda bu oran %10'a kadar çıkabilmektedir (6) (Tablo 2).

İkincil hipertansiyonun patofizyolojisi ve nedenleri:

Birçok sistemik hastalık ve/veya eksojen ilaç alımı kan basıncında artışla ilişkilendirilmiştir. Bu özel durumların listesi Tablo 3 ve 4'te belirtilmiştir.

İkincil hipertansiyonun tanımlanabilen nedeni ne olursa olsun, ortak patofizyolojik süreç, kan basıncı ve kan basıncının hemodinamik belirleyicilerinin değişimi ile ilişkilidir (Şekil 1). Kalp debisinde artış, başlangıçta kan basıncında artış ve pe-

riferik dirençte düşüşle ilişkilidir. Hiperdinamik dolaşımı olan hastalar hariç, zamanla kalp debisindeki artış normale dönerken, periferik dirençte ikincil bir artış meydana gelir. Periferik dirençteki bu artışın damarlarda meydana getirdiği hipertrofi ve yeniden şekillenme, sebep ortadan kalksa bile yüksek kan basıncını idame ettirebilir.

Klinik değerlendirme

Hipertansif bir hastanın klinik değerlendirmesi; ayrıntılı bir fizik muayene, rutin laboratuvar testleri ve gerekli olduğu durumlarda ayrıntılı tanısal testleri içermelidir. Öncelikli klinik değerlendirmenin amacı; hastanın kardiyovasküler risk profilini ortaya koymak, varsa hedef organ hasarını tanımlamak ve hipertansiyonun ikincil tanımlanabilen nedenlerini ortaya koymaktır. Genel olarak, klinik muayene ve rutin laboratuvar testleri tanımlanabilir ikincil bir sebebi kuvvetle telkin etmediği ya da kan basıncı kontrolünde zorluk yaşanmadığı sürece, ayrıntılı laboratuvar testleri gerekli değildir. Ayrıntılı tanısal yaklaşımların gerekli olduğu hasta grupları; 1) yaş, hikâye, fizik muayene, hipertansiyonun şiddeti ve temel laboratuvar testleri ikincil bir sebebi düşündüren hastalar, 2) ilaç tedavisine yanıtız has-

Tablo 3. İkincil hipertansiyonun nedenleri

Böbrek Hastalıkları

- Parankimal böbrek hastalıkları
 - Akut glomerülonefrit
 - Kronik nefrit
 - Polikistik böbrek hastalığı
 - Diyabetik nefropati
- Renovasküler hastalık
 - Renal arter darlığı
 - İntrarenal vaskülit
- Renin salgılayan tümörler
- Liddle sendromu
- Obstrüktif üropati

Endokrin Sistem Hastalıkları

- Pitiutary bez hastalıkları
 - Akromegali
- Tiroid bezi hastalıkları
 - Hipotiroidizm
 - Hipertiroidizm
- Paratiroid bez hastalıkları
 - Hiperparatiroidizm
- Adrenal bez hastalıkları
 - Kortikal hastalıklar
 - Cushing sendromu
 - Primer hiperaldesteronizm
 - Konjenital adrenal hiperplazi
 - Mineralokortikoid fazlalığı
 - Medüller hastalıklar
 - Feokromositoma

Eksojen hormon ya da ilaç alımı (Tablo 4)

Aort koarktasyonu

Gebellekle ilişkili hipertansiyon

Uyku apnesi sendromu

Akut stres; cerrahi

İntravasküler volüm artışı

Diğer nedenler

talar, 3) daha öncesinde kontrol altında iken kan basıncı değerlerinin belirlenemeyen bir nedenle arttığı hastalar, 4) hipertansiyon başlangıcının ani olduğu hastaları içermelidir (Tablo 5). Yukarıdaki sebeplerden dolayı ikincil hipertansiyondan şüphelenilen hastalarda, hastalığa özel tarama ve tanısal testler gerçekleştirilmelidir (Tablo 6).

Tablo 4. Kan basıncı yükselmesi ile ilişkili bazı ilaçlar ve maddeler

- Estrojenler (Estrojenik aktivitesi fazla olan oral kontraseptifler)
- Mineralokortikoidler
- Glukokortikoidler
- Anabolik steroidler
- Sempatomimetik ilaçlar
- NSAID'ler
- Siklosporin
- Eritropoetin
- MAO inhibitörleri
- Bazı antidepresan ilaçlar
- Sibutramin
- Buspiron
- Kokain ve kokain yoksunluğu
- Alkol ve alkol yoksunluğu
- Nikotin ve nikotin yoksunluğu
- Narkotik madde yoksunluğu
- Meyankökü alımı
- Tiramin içeren gıdalar (sıklıkla MAO ile birlikte)
- Ağır metaller (kurşun, cıva, talyum ve lityum gibi)

İkincil hipertansiyon nedenlerine genel bakış

Parankimal böbrek hastalıkları

Parankimal böbrek hastalıkları, erişkinlerde gözlenen ikincil hipertansiyonun en sık nedenidir. Vakaların %2-5'ini oluşturmaktadır. Bu vakalarda gözlenen artmış kan basıncının nedeni, azalmış böbrek fonksiyonları nedeniyle intravasküler volümü idame ettirecek miktarda su ve tuzun atılmamasıdır. Ek bazı nöro-hümorale faktörler de patofizyolojik süreçte rol oynamaktadır. Böbrek yetersizliği nedeniyle hemodiyaliz programında olan hastalarda kan basıncı ile intravasküler volüm arasındaki ilişki gösterilmiştir. Diyaliz öncesi dönemde yüksek seyreden kan basıncı değerleri diyalizi takiben 24 saat boyunca düşük seyretmekte, bir sonraki gün yükselme eğilimi göstermektedir (7). Böbrek fonksiyonlarının korunduğu hastalarda ise artmış renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi kan basıncı yüksekliği ile ilişkilendirilmiştir.

Tablo 5. İkincil hipertansiyonu düşündüreren bulgular

- Hipertansiyonun 25 yaşından önce ya da 55 yaşından sonra başlaması
- Ciddi hipertansiyon; başlangıçta kan basıncı düzeyi >180/110 mmHg
- Ani başlangıçlı hipertansiyon
- Tedaviye yanıtız hipertansiyon
- Daha önceden etkili olan ilaç tedavisine yanıtın bozulması
- Çarpıntı, solukluk, terleme ve titremeye birlikte nöbet halinde gelen hipertansiyon atakları
- İlk değerlendirmede sistemik yakınmaların varlığı
- Alt ekstremitelerde düşük kan basınçları ve periferik nabızlarda asimetri
- Renal arter üzerinde duyulan abdominal üfürüm (özellikle diyastolik bileşeni var ise)
- Bilateral abdominal kitle
- Hedef organ hasarının varlığı
 - Evre 2 ya da daha yüksek derecede hipertansif retinopati
 - Sol ventrikül hipertrofisi
 - Serum kreatinin düzeyinin >1.5 mg/dl olması
- Laboratuvar testlerinde bozukluk (Hiperglisemi, hipokalemi, hiperkalsemi)
- ACEİ ya da ARB kullanımını takiben gelişen akut böbrek yetersizliği

Renovasküler hipertansiyon

Renovasküler hastalık, erişkinlerde gözlenen ikincil hipertansiyon vakalarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır (8). Tüm hipertansiyon vakalarının %1-2'sinden sorumludur. Yaygın aterosklerotik damar hastalığı olduğu bilinen hipertansif hastalarda renal arter darlığının görülme sıklığı daha da fazladır. Koroner anjiyografiye giden hipertansif hastalarda yapılan incelemelerde, aortografide renal arter darlığı saptama sıklığı %20'ye yakın bulunmuştur (9). Renovasküler hastalıkta yüksek kan basıncı, böbrek kan akımında oluşan azalmadan ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin ikincil aktivasyonundan kaynaklanmaktadır. Renovasküler hipertansiyonu olan hastalarda renal arterin darlığı sıklıkla ateroskleroza ya da fibromusküler displaziye bağlıdır. Ateroskleroz renal arter darlıklarının %90'ında etiyolojik sebeptir. Sıklıkla renal arterin proksimalini etkilemekte ve yaşlı erkeklerde daha sık gözlenmektedir. Fibromusküler displazi renal arter darlıklarının kalan %10'luk kısmını oluşturmaktadır. Genç bayanlarda daha sık görülmekte ve sıklıkla renal arterin distal kısmını etkilemektedir.

Renovasküler hipertansiyona sıklıkla eşlik eden biyokimyasal anormallik, yüksek serum aldoosteron düzeyi ve plazma renin aktivitesidir. Bununla birlikte, normal bir plazma renin aktivitesi, renovasküler tanısını dışlamamaktadır. Renal arter stenozunun kesin tanısı için altın standart, renal anjiyografidir. Kaptopril renal sintigrafi, duplex Doppler USG ve MR anjiyografi, kontrast madde gerektirmediği için öncelikle tercih edilmesi gereken non-invazif tarama testleridir.

Renal arter darlığının doğal gidişi, kan basıncı kontrolü ve böbrek fonksiyonlarının korunmasına bağlıdır. Bazı vakalar uzun yıllar boyunca stabil seyredebilse de, cerrahi ya da perkütan renal arter anjiyoplastisi ve stent yerleştirilmesi böbrek fonksiyonlarının korunması ve hipertansiyonun kontrolü için gerekmektedir (10).

Obstrüktif üropati

Normal bir mesanede 300 ml'nin üzerinde volüm artışı meydana geldiğinde, sempatik sinir sisteminin artmış aktivasyonu nedeniyle kan basıncında ciddi yükselmeler gözlenebilmektedir. Sıklıkla prostat büyümesi ve spinal kord zedelenmelerinde gözlenen bu durumda, mesane hacminin

Tablo 6. İkincil hipertansiyon düşünülen hastalarda tarama ve tanısal testler³

Hastalık	Test
Kronik böbrek hastalığı	GFR ölçümü
Aort koarktasyonu	CT anjiyografi
Cushing sendromu ve diğer glukokortikoid fazlalığı durumları ve kronik steroid kullanımı	Klinik hikâye ve deksametazon süpresyon testi
İlaç ya da madde kullanımı ile ilişkili hipertansiyon	Hikâye
Feokromositoma	24 saatlik idrarda metanefrin ve normetanefrin
Primer aldosteronizm ve diğer mineralokortikoid fazlalığı durumları	24 saatlik idrarda aldosteron ve diğer mineralokortikoid seviyeleri
Renovasküler hipertansiyon	Doppler USG ve MR anjiyografi
Uyku apnesi sendromu	Uyku testi ve O ₂ satürasyonu monitörizasyonu
Paratiroid ve tiroid hastalıkları	TSH ve PTH ölçümü

düşük seviyede tutulması, kan basıncı değerlerini olumlu etkilemektedir. Medikal tedavide tercih edilmesi gereken ilaç grubu alfa-blokerlerdir (11).

Liddle sendromu

İzole genetik bir bozukluğun tanımlandığı hipertansiyonun örneğini teşkil etmektedir. Böbreğin toplayıcı sisteminde amiloride duyarlı sodyum kanalı geninde bir mutasyona bağlı gelişen bir hastalıktır. Defektif sodyum kanalı, kontrol edilemeyen sodyum geri emilimine ve potasyum sekresyonuna yol açmaktadır. Hipertansiyonun sebebi, sodyum retansiyonu ve volüm artışıdır. Medikal tedavisinde tercih edilmesi gereken ilaç, sodyum kanal blokeri olan amiloriddir.

Endokrin hastalıklar

Endokrin sistemin aşırı hormon salgılamasıyla giden birçok hastalığında hemodinamik yanıt olarak ikincil hipertansiyon meydana gelebilmektedir. Bu hastalıkların birçoğunda patofizyolojik süreç, artmış su ve tuz tutulumu ve/veya periferik dirençte artıştır.

Akromegali, hipofiz kaynaklı büyüme hormonunun aşırı salgılamasına bağlı bir hastalıktır. En sık gözlenen kardiyovasküler yansıması, ikincil kan basıncı yükselmesidir. Sık gözlenen biyokimyasal anormallik IGF-I yüksekliği olup, 24 saatlik GH sekresyonu ile koroledir. Oral glukoz yük-

me testine rağmen süprese olmayan GH seviyeleri tanısaldır.

Hipotiroidi, sıklıkla diyastolik hipertansiyona sebep olmaktadır (12). Hipotiroidide görülen hipertansiyonun patofizyolojik sebebi açık değildir. *Hipertiroidide* ise kan basıncı yüksekliğinin muhtemel nedeni, kalp debisinde artış ve tiroid hormonlarının direkt kardiyak uyarıcı etkileridir (13). Tiroid disfonksiyonu düşünülen hastalarda temel tarama testi TSH, tiroid hormon profilidir.

Hiperparatiroidi, paratiroid hormon fazlalığına bağlı bir hastalıktır. Biyokimyasal anormallik hiperkalsemidir. Hiperparatiroidi ve hipertansiyonun patofizyolojik birlikteliğinin kesin mekanizması bilinmese de, olası nedenlerden biri hücre içi kalsiyum artışı olabilir (14).

Cushing sendromu, eksojen ya da endojen glukokortikoid fazlalığına bağlı sistemik bir hastalıktır. Hipertansiyon vakalarının %80'inde gözlenmektedir. Hipertansiyonun muhtemel mekanizması, sodyum tutulması ve hücreler arası sıvı hacminin artmasıdır. 24 saatlik idrarda serbest kortizol, plazmada ACTH ölçümü ve deksametazon süpresyon testi hormonal aksın bozulma yerini saptamaya yarar.

Primer hiperaldosteronizm, yüksek plazma aldosteron düzeyi ve düşük plazma renin aktivitesi ile karakterize, mineralokortikoid fazlalığına bağlı ikincil hipertansiyon nedenidir (15). Primer hipe-

aldosteronizmin en sık nedeni, aldosteron sentezleyen adenomdur. Yakın bir zaman önce hipertansiyon tanısı konulmuş bir hastada, provoke olmayan kalıcı hipokalemi, idrarda potasyum ve klor atılımının artması, primer hiperaldosteronizmi düşündürür. Tuz yüklemesi sonrası 24 saatlik idrarda aldosteron seviyesinin ölçümü ile primer hiperaldosteronizmi vakaların büyük bir kısmı tanılabilmektedir. Biyokimyasal tanısı konulan hastalarda adrenal BT ile tümör lokalizasyonu belirlenebilmektedir. Cerrahi tedavi sonrası sıklıkla hipertansiyon ve biyokimyasal anormallik düzelebilmektedir. Bilateral adrenal hastalığı olanlarda ve cerrahi açıdan uygun olmayan hastalarda medikal tedavi düşünülmelidir.

Feokromositoma, ataklar halinde gelen kan basıncı yüksekliği, baş ağrısı, aşırı terleme, çarpıntıdan yakınan hastalarda ön planda düşünülmelidir. Paroksizmal ataklar feokromositomanın temel işareti olmasına rağmen, hastaların büyük bir kısmında hipertansiyon sürekli dir. Feokromositomada hipertansiyonun nedeni, artmış katekolamin salgısına bağlı periferik direnç artışıdır. Klinik açıdan şüphelenilen hastalarda, plazmada epinefrin ve norepinefrin seviyelerinin tayini ve 24 saatlik idrarda metanefrin ve normetanefrin düzeylerinin ölçümü başlangıç tarama testi olarak kullanılır (16,17).

Uyku apnesi sendromu

Uyku apnesi sendromu erişkin popülasyonun %2-4'ünde gözlenmektedir. Uyku apnesi sendromu olan hastaların yaklaşık yarısına hipertansiyon eşlik etmektedir (18). Vücut kitle indeksi artmış olan tüm hipertansif hastalarda uyku apnesi sendromu sorgulanmalıdır. Hastanın hikâyesinde uyku apnesini düşündüren bulgular; horlama, uyku esnasında düzensiz soluklama, uyku esnasında apne, rahatsız uyku hali, sabah bitkinliği ve gün içerisinde uykululuk halidir. Klinik açıdan şüphelenilen hastalarda, uyku çalışması ile tanı konulabilir. Devamlı pozitif hava yolu basıncı (CPAP) tedavisi, kan basıncı yükselmesini ve kardiyovasküler komplikasyonları iyileştirmektedir (19).

Kaynaklar

1. Beevers G, Lip GYH, E O'Brien. *ABC of hypertension: The pathophysiology of Hypertension. BMJ 2001;322:912-6.*
2. JNC 6. *National High Blood Pressure Education Program. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997;157:2413-46. PR.*
3. JNC 7. *National High Blood Pressure Education Program. Seventh report of the Joint Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003;42:1206-52.*
4. Rudnick JV, Sackett DL, Hirst S, Holmes C. *Hypertension in family practise. Can Med Assoc J 1977;3:492.*
5. Sinclair AM, Isles CG, Brown I. *Secondary hypertension in blood pressure clinic. Arch Intern Med 1987;147:1289.*
6. Anderson GH, Balekemann N, Streeten DHP. *The effect of age on the prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. J Hypertens 1994; 12:609.*
7. Henrich WL. *Hemodynamic instability during hemodialysis. Kidney Int 1986;30:605-12.*
8. Safian DR, Textor SC. *Renal artery stenosis. N Engl J Med 2001;344:431-42.*
9. Ribal CS, Textor SC, Bren JF. *Incidental renal artery stenosis among a prospective cohort of hypertensive patients undergoing coronary angiography. Mayo Clin Proc 2002; 77:307-8.*
10. Textor SC. *Managing renal arterial disease and hypertension. Curr Opin Cardiol 2003;18:260-7.*
11. Kirby RS. *Doxazosin in benign prostatic hyperplasia: effects on blood pressure and urinary flow in normotensive and hypertensive men. Urology 1995;46:182-6.*
12. Saito I, Kunihiko I. *Hypothyroidism as a cause of hypertension. Hypertens 1983;5:112.*
13. Woeber KA. *Thyrotoxicosis and heart. N Eng J Med 1992; 327:94-8.*
14. Fardella C, Rodriguez-Portales JA. *Intracellular calcium and blood pressure: comparison between primary hyperparathyroidism and essential hypertension. J Endocrinol Invest 1995;18:827-32.*
15. Mosso L, Carvajal C, Gonzales A. *Primary Aldosteronizm and Hypertensive disease. Hypertension 2003;42: 161-5.*
16. Westphal SA. *Diagnosis of a pheochromocytoma. Am J Med Sci 2005;329:18-21.*
17. Manger WM, Eisenhofer G. *Pheochromocytoma: diagnosis and management update. Curr Hypertens Rep 2004;6:477-84.*
18. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. *Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. JAMA 2000;283:1829-36.*
19. Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. *Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. J Am Coll Cardiol 1999;34:1744-9.*