

# Conn's Syndrome Akibat Adenoma Adrenal

## Conn's Syndrome Due to Adrenal Adenoma

Haerani Rasyid<sup>1</sup>, Syakib Bakri<sup>1</sup>, Hasyim Kasim<sup>1</sup>, Andi Rahmat Hidayat<sup>2</sup>, Syarif<sup>3</sup>, Abd Azis<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

<sup>3</sup>Departemen Bedah Urologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

<sup>4</sup>Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Makasar

### Korespondensi:

Haerani Rasyid. Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin/SMF Penyakit Dalam RSP UNHAS Gedung A Lt. 5 Jalan Perintis Kemerdekaan Km. 11 Tamalanrea, Makassar. email: dr.rahmat90@gmail.com

### ABSTRAK

*Conn's syndrome* merupakan sindrom yang ditandai dengan peningkatan kadar aldosteron yang menyebabkan retensi natrium dan peningkatan ekskresi kalium melalui urin. Sindrom ini ditandai dengan trias hipokalemia, hipertensi, dan alkalosis metabolik. Artikel ini membahas mengenai laporan kasus pasien hipertensi tidak terkontrol dengan gejala neuromuskular yang diakibatkan oleh hipokalemia berulang. Setelah dilakukan evaluasi tes pencitraan, ditemukan gambaran tumor adrenal kiri dan kemudian dilakukan tindakan adrenalectomi unilateral. Hasil pemeriksaan histopatologi tumor didapatkan gambaran yang sesuai dengan adenoma adrenal. Setelah tindakan adrenalectomi unilateral, pasien menunjukkan perbaikan klinis dan laboratorium.

**Kata kunci :** *Conn's syndrome, Hipertensi, Hipokalemia*

### ABSTRACT

*Conn's syndrome* is characterized by an increase in aldosterone level causes sodium retention and an increase in urine excretion of potassium. This syndrome is characterized by trias hypokalemia, hypertension, and metabolic alkalosis. This article discussed a case report of a patient with uncontrolled hypertension with neuromuscular symptoms caused by recurrent hypokalemia. After an evaluation of the imaging test, we found a left adrenal tumor then we performed unilateral adrenalectomy surgery. Histopathology examination from the excised tumor revealed the adrenal adenoma. After unilateral adrenalectomy, the patient showed clinical and laboratory improvement.

**Keywords:** *Conn's syndrome, Hypertension, Hypokalemia*

### PENDAHULUAN

*Conn's syndrome* atau dikenal dengan hiperaldosteronisme primer diperkenalkan pertama kali oleh *Jerome W Conn* pada tahun 1955 pada pasien adenoma adrenal yang memproduksi hormon aldosteron berlebih.<sup>1,2</sup> Sindrom ini ditandai dengan trias hipokalemia, hipertensi, dan alkalosis metabolik.<sup>3</sup> *Conn's syndrome* lebih sering ditemukan pada wanita dibandingkan pria (2 : 1), lebih banyak pada usia 30 sampai 50 tahun, serta jarang ditemukan pada anak-anak.<sup>4</sup> Dibutuhkannya pemeriksaan mutakhir menyebabkan diagnosis *Conn's syndrome* sering terabaikan.<sup>3</sup>

Diagnosis *Conn's syndrome* meliputi beberapa tahap, dimulai dari tes penyaringan, konfirmasi, hingga menentukan sub tipe. Dua sub tipe yang paling sering ditemukan yaitu *idiopathic bilateral adrenal hyperplasia* (IHA) (65-75%) dan *aldosterone producing adenoma* (APA) (33%). Sementara itu, pada kasus yang jarang disebabkan

oleh *unilateral adrenal hyperplasia* (UAH), karsinoma adrenal, atau bentuk familial dari sindrom ini.<sup>5,6,7</sup>

Di Indonesia, pelaporan kasus *Conn's syndrome* yang disebabkan oleh adenoma adrenal sepengetahuan penulis hanya terdapat 7 kasus; 6 kasus dilaporkan oleh Siregar, dkk.<sup>8</sup> di Jakarta dan 1 kasus oleh Tjokorda, dkk.<sup>9</sup> di Semarang. Laporan kasus ini dibuat bertujuan untuk menggambarkan laporan kasus tambahan yang berasal dari Makassar dan cara menangani kasus *Conn's syndrome* yang disebabkan oleh adenoma adrenal.

### ILUSTRASI KASUS

Seorang laki-laki berusia 27 tahun masuk rumah sakit dengan keluhan utama kelemahan pada kedua tungkai yang dialami sejak satu minggu sebelum masuk rumah sakit. Pasien dalam keadaan sadar, tidak ada kelemahan pada satu sisi tubuh, sakit kepala, atau kejang sebelumnya. Pasien juga tidak ada keluhan muntah dan

diare. Pasien memiliki riwayat menderita hipertensi sejak tahun 2013, serta rutin mengonsumsi *candesartan* 1 x 16 mg dan *spironolakton* 1 x 25 mg. Pasien juga memiliki riwayat mengalami kelumpuhan pada kedua tungkai enam bulan yang lalu, serta riwayat sering masuk rumah sakit dan dirawat dengan hipokalemia berulang sejak dua tahun terakhir. Pasien rutin mengonsumsi K L-aspartate 300 mg 2 x 1 tablet. Tidak ada riwayat keluarga dengan hipertensi dan stroke pada usia muda, serta hipokalemia berulang pada pasien. Pada pemeriksaan fisis, tampak pasien sakit sedang, gizi cukup, dan sadar. Tekanan darah 180/100 mmHg, nadi 90 kali/menit, dan pernapasan 20 kali/menit. Pada pemeriksaan paru, jantung, dan abdomen tidak ditemukan kelainan, begitu pun pada pemeriksaan neurologi.

Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan leukosit 15.700 u/L; hemoglobin 14,9 g/dL; trombosit 368.000 u/L; gula darah sewaktu (GDS) 117 mg/dl; ureum 41 mg/dl; kreatinin 1,0 mg/dl; SGOT 115; SGPT 43; natrium 146; kalium 1,1; klorida 102; natrium urin 190 mmol/24 jam; kalium urin 27 mmol/24 jam; serta klorida urin 200 mmol/24 jam. Analisis gas darah menunjukkan pH 7,4;  $pO_2$  100,4;  $pCO_2$  40,1; sat.  $O_2$  95,7; dan  $HCO_3$  27,9. Gambaran EKG menunjukkan sinus ritme dengan hipertrofi ventrikel kiri. Pada pemeriksaan MRI abdomen didapatkan gambaran tumor adrenal kiri berukuran 1,7 x 1,5 cm.

Selama perawatan, pasien mendapatkan terapi anti-hipertensi yaitu *spironolakton* yang dosisnya ditingkatkan menjadi 2 x 100 mg, *perindopril*/*amlodipine* 10/10 mg 1 x 1 tablet, dan larutan KCL yang dilanjutkan dengan KSR 2 x 2 tablet. Pasien kemudian dilakukan tindakan adrenaektomi unilateral dan dilanjutkan dengan pemeriksaan histopatologi yang menunjukkan gambaran adenoma adrenal. Sementara itu, didapatkan hasil kadar aldosteron 0,97 ng/dl (pascaoperasi). Dalam masa *follow up* pascaoperasi, tekanan darah pasien cenderung menurun dan terjadi hiperkalemia. Atas dasar itu semua obat-obat dihentikan. Selama masa *follow up* ketika semua obat-obatan dihentikan, tekanan darah dan kadar kalium pasien menjadi normal.

## DISKUSI

Pasien laki-laki usia 27 tahun, masuk rumah sakit dengan keluhan kelemahan pada kedua tungkai. Pasien dengan hipertensi tidak terkontrol dan kejadian hipokalemia berulang sejak dua tahun terakhir. Pada pemeriksaan fisis didapatkan tekanan darah 180/100 mmHg, sementara pada pemeriksaan laboratorium didapatkan hipokalemia (1,1 mmol/l) dan alkalosis metabolik. Pada pemeriksaan MRI abdomen didapatkan

tumor adrenal ukuran 1,7 x 1,5 cm dan dari pemeriksaan histopatologi didapatkan gambaran adenoma adrenal. Sehingga, berdasarkan trias yang didapatkan pada pasien ini yaitu hipokalemia, hipertensi, dan alkalosis metabolik, maka diagnosis kerja pada pasien ini adalah *Conn's syndrome*.

Hipokalemia dapat disebabkan oleh asupan kalium yang tidak adekuat, pergeseran kalium dari ekstra ke intrasel, atau kehilangan kalium dari saluran cerna maupun ginjal.<sup>10,11</sup> Setelah menyingkirkan penyebab hipokalemia seperti asupan yang rendah, kehilangan dari traktus gastrointestinal, dan penggunaan obat-obatan pada pasien ini, kemudian dilakukan pengukuran kadar kalium urin. Hasil pengukuran kalium urin tersebut didapatkan kadar 27 mmol/24 jam (>15 mmol/24 jam) sehingga dipikirkan hipokalemia pada pasien ini disebabkan oleh kehilangan kalium dari ginjal.<sup>12</sup> Penyebab kehilangan kalium dari ginjal itu sendiri dapat berupa *Liddle syndrome*, *Conn's syndrome*, *Gitelman syndrome*, dan *Barter syndrome*.

*Gitelman syndrome* merupakan kelainan autosomal resesif, ditandai dengan hipokalemia berulang, alkalosis metabolik, hipomagnesia, dan hipokalsiuria. Namun, pada sindrom ini didapatkan aktivitas renin yang tinggi serta tidak ditemukan hipertensi.<sup>13,14</sup> *Barter syndrome* merupakan kelainan autosomal resesif yang ditandai dengan hipokalemia berulang, alkalosis metabolik, kadar magnesium normal, dan hiperkalsiuria. Namun, sama halnya dengan *Gitelman syndrome*, pada sindrom ini juga ditemukan aktivitas renin yang tinggi serta tidak ditemukan hipertensi.<sup>14</sup> Sementara itu, *Liddle syndrome* merupakan kelainan autosomal dominan yang ditandai dengan hipertensi, hipokalemia, alkalosis metabolik, namun pada sindrom ini didapatkan kadar aldosteron yang normal atau rendah.<sup>15</sup>

*Conn's syndrome* ditandai dengan peningkatan kadar aldosteron, kadar renin yang rendah, hipertensi, hipokalemia, dan alkalosis metabolik.<sup>3,5-7</sup> Untuk menegakkan diagnosis selanjutnya, maka pada pasien ini dilakukan pemeriksaan MRI abdomen dan didapatkan tumor adrenal kiri dengan ukuran 1,7 x 1,5 cm, serta dilakukan pemeriksaan kadar aldosteron dan didapatkan nilai <0,97 ng/dl. Kadar aldosteron yang tersupresi pada pasien ini dipikirkan akibat pemeriksaan yang dilakukan setelah tindakan operasi dan tidak dilakukan penghentian obat anti-hipertensi sebelumnya. Berdasarkan hasil pemeriksaan hasil histopatologi jaringan tumor, didapatkan gambaran *adrenocortical adenoma*.

Aldosteron berinteraksi dengan reseptor mineralokortikoid (MR) pada duktus kolektivus menyebabkan peningkatan eksresi kalium melalui urin.<sup>3,16</sup>

Hipokalemia menyebabkan hiperpolarisasi membran sel, menyebabkan membran potensial istirahat menjadi lebih negatif.<sup>17</sup> Hal ini yang menyebabkan gejala neuromuskular pada pasien ini.

Hipertensi pada pasien ini terkait efek aldosteron pada MR yang menyebabkan peningkatan reabsorpsi natrium dan air pada tubulus kolektivus sehingga menyebabkan peningkatan volume intravaskular.<sup>18</sup> Peningkatan volume intravaskular menyebabkan supresi kadar renin sehingga pada sindrom ini didapatkan kadar renin yang rendah.<sup>3</sup>

Sementara itu, alkalosis metabolik pada pasien ini terkait dengan kondisi hipokalemia yang menyebabkan peningkatan ekskresi ion  $H^+$  di tubulus proksimal melalui pompa  $NH_3^+$ . Hal tersebut mengakibatkan reabsorpsi bikarbonat meningkat. Hipokalemia bersama dengan hiperaldosteron juga akan merangsang pompa H-K-ATPase di tubulus distal yang mengakibatkan peningkatan ekskresi ion  $H^+$ .<sup>3,19</sup>

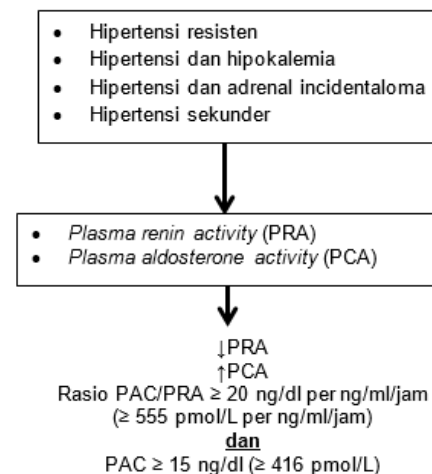
Konsensus yang dibuat oleh ahli endokrinologi pada tahun 2016 sebagaimana dituliskan oleh Funder, dkk.<sup>20</sup> merekomendasikan tes penyaringan *Conn's syndrome* pada mereka yang memenuhi satu atau lebih kriteria. Kriteria tersebut yaitu: 1) hipertensi (tekanan darah  $>140/90$ ) yang resisten terhadap tiga macam obat (termasuk diuretik) atau terkontrol (tekanan darah  $<140/90$ ) dengan empat atau lebih obat; 2) hipertensi dengan hipokalemia spontan atau yang diinduksi diuretik; 3) hipertensi dengan adrenal insidentaloma; 4) hipertensi dengan riwayat keluarga menderita hipertensi pada onset muda atau penyakit serebrovaskular di usia muda ( $<40$  tahun); dan 5) hipertensi pada pasien dengan riwayat keluarga menderita *Conn's syndrome*.<sup>20</sup> Pada pasien ini, tes penyaringan dilakukan atas indikasi hipertensi usia muda dan hipokalemia berulang.

Apabila seorang pasien dicurigai dengan *Conn's syndrome*, maka dilanjutkan dengan pemeriksaan serum aldosteron (PAC) dan *plasma renin activity* (PRA) secara bersamaan untuk mengukur *aldosterone-renin ratio* (ARR) (Gambar 1).<sup>3,22</sup> Nilai ARR  $>20$  memiliki nilai diagnostik yang bermakna untuk kejadian hiperaldosteronisme.<sup>21,22</sup> Keterbatasan pada kasus ini adalah pada pasien tidak dilakukan pemeriksaan ARR karena modalitas pemeriksaan PRA yang tidak tersedia. Namun demikian, pada pasien ini dilakukan pemeriksaan PAC dan didapatkan hasil  $<0,91$  ng/dl. Nilai PAC  $>15$  ng/dl memiliki nilai diagnostik yang bermakna, namun beberapa faktor dapat memengaruhi hasil dari pemeriksaan tersebut.

Penggunaan obat anti hipertensi seperti antagonis MR, *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEI),

dan *angiotensin receptor blocker* (ARB) menyebabkan supresi kadar aldosteron, meningkatkan kadar renin, dan menyebabkan nilai ARR menjadi lebih rendah (negatif palsu). Oleh sebab itu, pemeriksaan PAC sebaiknya dilakukan setelah menghentikan minimal 2-4 minggu penggunaan obat-obat tersebut.<sup>21,23</sup> Nilai PAC yang tersupresi pada pasien ini dapat disebabkan oleh pemeriksaan yang dilakukan setelah pasien menjalani adrenalectomi dan tidak dilakukan penghentian obat hipertensi sebelum dilakukan pemeriksaan PAC.

Setelah dilakukan konfirmasi terhadap sekresi aldosteron autonom yang berlebihan, selanjutnya dilakukan pemeriksaan untuk menentukan subtype dari *Conn's syndrome* (Tabel 1). Seperti telah disebutkan sebelumnya, bentuk paling umum *Conn's syndrome* adalah APA dan IHA, yaitu sekitar 90% dari semua kasus. Sementara UAH, karsinoma adrenal, dan bentuk familial merupakan subtype yang jarang ditemukan.<sup>24</sup>



Gambar 1. Pemeriksaan penyaringan *Conn's syndrome*<sup>22</sup>

Tabel 1. Subtipe *Conn's syndrome*<sup>24</sup>

Subtipe <i>Conn's syndrome</i>
Aldosterone-producing adenoma (APA)
Primary (unilateral) adrenal hyperplasia (UAH)
Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma (APAC)
Bilateral idiopathic hyperplasia (IHA)
Familial hyperaldosteronism:
Familial hyperaldosteronism type-1 (Glucocorticoid-remediable aldosteronism/GRA)
Familial hyperaldosteronism type-II
Familial hyperaldosteronism type-III

Perubahan morfologi kelenjar adrenal pada *Conn's syndrome* meliputi adenoma tunggal atau multipel, hipertrofi mikronoduler (<1 cm) atau makronoduler (>1 cm) pada zona glomerulosa (ZG) (APA), dan hiperplasia sel ZG pada satu (UAH) atau kedua adrenal (IAH). Sel-sel yang mengalami hiperplasia ini akan mensekresikan aldosteron yang berlebih.<sup>25</sup>

*Aldosterone producing adenoma* terjadi akibat transformasi neoplasma jinak dari sel ZG yang memproduksi aldosteron. Terlepas dari mekanisme molekularnya, diagnosis APA menjadi sangat penting untuk diketahui karena adrenalectomi unilateral dapat menyembuhkan penyakit ini.<sup>26</sup> Pada pasien ini didapatkan gambaran makroskopik berupa tumor adrenal dengan ukuran 2 x 2 cm dengan gambaran mikroskopik (histopatologi) sesuai dengan gambaran *adrenocortical adenoma* (APA).

Ahli endokrin dalam suatu konsensus (2016) merekomendasikan hal-hal berikut dalam menentukan sub tipe *Conn's syndrome*. Pertama, direkomendasikan semua pasien dilakukan pemeriksaan CT adrenal sebagai pemeriksaan awal untuk menyingkirkan besar massa yang mewakili karsinoma adrenal dan membantu ahli radiologi melakukan intervensi atau bedah letak anatomi secara benar. Kedua, direkomendasikan ketika pembedahan layak dan diinginkan oleh pasien, seorang ahli radiologi harus melakukan pemeriksaan sampel vena adrenal (SVA) untuk membuat perbedaan antara penyakit adrenal unilateral atau bilateral. Pasien usia muda (<35 tahun) dengan hipokalemia, hiperaldosteron dengan lesi adrenal unilateral yang sesuai dengan adenoma adrenal tidak perlu untuk dilakukan SVA. Ketiga, pada pasien dengan onset <20 tahun dan pada mereka dengan riwayat keluarga *Conn's syndrome* atau stroke pada usia muda, disarankan melakukan pemeriksaan genetik untuk mendeteksi FFH tipe 1 (GRA) dan pemeriksaan untuk mendeteksi mutasi pada gen KCNJ5 pada pasien usia yang sangat muda untuk mendeteksi FFH tipe 3.<sup>20</sup> Oleh karena pada kasus ini pasien berusia muda, dengan manifestasi klinis hiperaldosteronisme yang jelas, serta ditemukan gambaran tumor adrenal kiri makronoduler sesuai gambaran adenoma dengan adrenal kanan yang normal, maka tidak dilanjutkan dengan pemeriksaan SVA.

Pengobatan *Conn's syndrome* ditujukan untuk pencegahan morbiditas dan mortalitas akibat hipertensi, hipokalemia, dan kerusakan organ terkait aldosteron secara langsung. Penurunan tekanan darah seharusnya bukan satu-satunya tujuan dalam pengelolaan pasien, karena MR juga ditemukan di berbagai jaringan termasuk miokardium, otak, dan pembuluh darah. Strategi pengobatan yang optimal tergantung pada sub tipe.

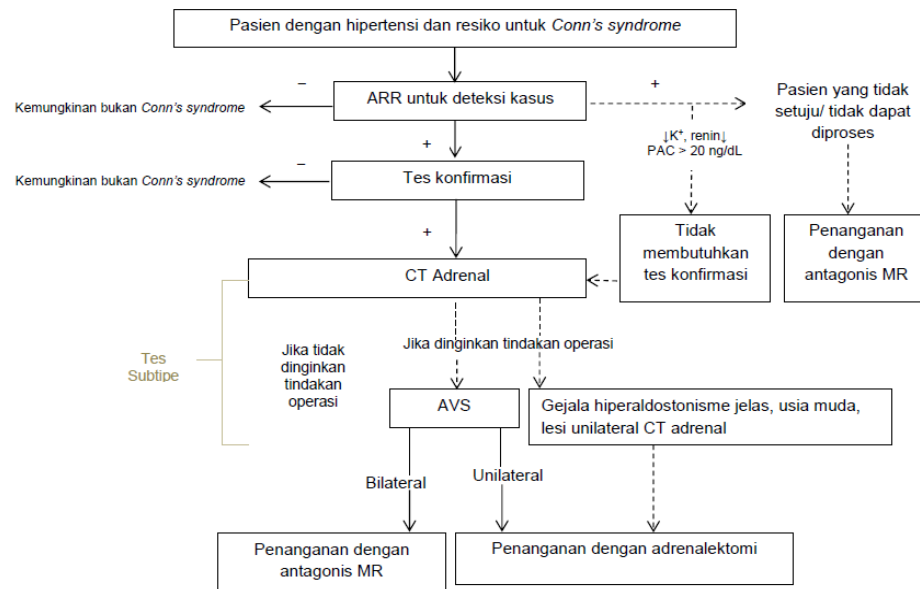
Prinsip umumnya adalah bahwa pasien dengan penyakit adrenal unilateral (APA, UAH, APAC) diterapi dengan adrenalectomi unilateral. Jika pasien tidak mau atau tidak dapat menerima operasi, pengobatan dengan antagonis aldosteron menjadi pilihan. Untuk pasien dengan penyakit adrenal bilateral (IHA dan GRA) antagonis aldosteron adalah pilihan lini pertama (Gambar 2).<sup>20,27</sup> Pada pasien ini terkonfirmasi dengan tumor adrenal kiri, sehingga terapi pilihan utama pada pasien ini adalah tindakan adrenalectomi.

Spironolakton merupakan pengobatan lini pertama, dan merupakan pengobatan yang diberikan pada pasien ini sebelum dilakukan tindakan operatif. Spironolakton merupakan antagonis kompetitif terhadap MR dan reseptor androgen, serta agonis lemah dari reseptor progesteron. Dosis yang dianjurkan yaitu 25-50 mg per hari. Kadar kalium dan kreatinin harus sering dimonitor selama 4-6 minggu pertama pengobatan. Selain itu, modalitas terapi lain yang dapat digunakan adalah eplerenon dan amiloride.<sup>27</sup>

Adrenalectomi unilateral merupakan pilihan terapi pada hipersekreksi aldosteron unilateral (APA atau UAH). Adrenalectomi merupakan pendekatan operasi yang saat ini banyak digunakan. Pembedahan biasanya melibatkan pengangkatan seluruh kelenjar adrenal karena APA umumnya kecil dan multipel.<sup>21,28</sup>

Adrenalectomi dapat memperbaiki hipertensi dan hipokalemia, bahkan dapat menyembuhkan hipertensi pada 30-60% pasien. Faktor yang berhubungan dengan hipertensi persisten pascaoperasi meliputi adanya hipertensi primer yang bersamaan, lama hipertensi, penggunaan lebih dari dua obat hipertensi sebelum operasi, usia tua, keluarga dengan hipertensi, dan kreatinin serum yang meningkat. Tekanan darah umumnya membaik atau menjadi normal dalam jangka waktu 1-6 bulan pascaoperasi.<sup>24,29,30</sup>

Pada kasus ini, berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisis dan penunjang, pasien didiagnosis dengan *Conn's syndrome* dengan sub tipe APA. Selama perawatan pasien mendapatkan terapi antagonis MR yaitu spironolakton 100 mg 2 x 1 tablet dan golongan ACEI/CCB yaitu perindopril/amlodipine 10/10 mg 1 x 1 tablet, suplementasi kalium, dan dilanjutkan dengan tindakan adrenalectomi unilateral. Tiga minggu pascaoperasi didapatkan keluaran yang baik pada pasien ini, yaitu tekanan darah dan kadar kalium pasien menjadi normal tanpa penggunaan obat anti-hipertensi dan suplementasi kalium.



Gambar 2. Diagnosis dan tata laksana *Conn's syndrome*<sup>20</sup>

## SIMPULAN

Kasus laki-laki usia 27 tahun dengan diagnosis *Conn's syndrome* yang disebabkan oleh adenoma adrenal berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis, laboratorium, dan radiologik memberikan respons klinis dan laboratorium yang membaik setelah dilakukan tindakan adrenalectomi unilateral.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adi S, Pranoto A. Gangguan korteks adrenal. Dalam: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF, editors. Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid II. Jakarta: Interna Publishing; 2014. hal.2484-513.
- Kountiadis P, Petroglou D, Kolettas V, Karvounis H. Primary aldosteronism of late onset. Hippokratia. 2014;18(2):180-2.
- Nainggolan G. Hiperaldosteronisme primer. Dalam: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF, editors. Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid II. Jakarta: Interna Publishing; 2014. hal.2203-5.
- Williams GH, Dluhy RG. Disorders of the adrenal cortex. In: Fauci AS, Braunwald E, Jameson JL, editors. Harrison's endocrinology. 2nd edition chapter 5. New York: McGraw-Hill Professional Publishing. p.99-132.
- Buffolo F, Monticone S, Williams TA, Rossato D, Burrello J, Tetti M, et al. Subtype diagnosis of primary aldosteronism: is adrenal vein sampling always necessary? Int J Mol Sci. 2017;18(4):848-54.
- Kim K, Lee JH, Kim SC, Cha DR, Kang YS. A case of primary aldosteronism combined with acquired nephrogenic diabetes insipidus. Kidney Res Clin Pract. 2014;33(4):229-33.
- Butt W, Butt M, Gauhar M, Khawaja A, Afzal A, Ahmed A, et al. Conn's syndrome: a diagnostic dilemma. Internet J Surg. 2009;24(1):1-4.
- Siregar P. Sixteen years experiences in six cases of Conn syndrome in Jakarta. Acta Med Indonesiana. 2012;44(2):150-3.
- Pemayun TGD, Naibaho R, Wiyati MW, Santosa A, Amarwati S. Primary hyperaldosteronism due to adrenocortical adenoma: a case report. Acta Med Indonesiana 2017; 49(3): 249-54.
- Kai K, Tominaga N, Uchida D, Fukai N, Matsuura Y, Uda S, et al. Aldosterone response in severe hypokalemia and volume depletion: A case report and review of the recent research. Case

Rep Nephrol. 2016;2016:2036503.

- Viera AJ, Wouk N. Potassium disorder: Hypokalemia and hyperkalemia. Am Fam Physician. 2015; 92(6): 487-95.
- Singer GG, Brenner BM. Fluid and electrolyte disturbances. In: Fauci AS, editor. Harrison's principle of internal medicine. 18<sup>th</sup> edition. New York: McGrawHill; 2008. p.282-5.
- Blanchard A, Bockenhauer D, Bolignano D, Calò LA, Cosyns E, Devuyst O, et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. Kidney Int. 2017;91(1):24-33.
- Fremont OT, Chan JC. Understanding Bartter syndrome and Gitelman syndrome. World J Pediatr. 2012; 8(1):25-30.
- Patel P, Kuriacose R. Liddle's syndrome: A case report. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2015;26(4):769-72.
- Viella LA, Almeida MQ. Diagnosis and management of primary aldosteronism. Arch Endocrinol Metab. 2017;61(3):305-12.
- Cheng CJ, Kuo E, Huang CL. Extracellular potassium hemostasis: Insight from hypokalemic periodic paralysis. Semin Nephrol. 2013;33(3):237-47.
- Acelajado MC, Calhoun DA. Aldosteronism and resistant hypertension. Int J Hypertens. 2011;2011:837817.
- Galla JH. Metabolic alkalosis. J Am Soc Nephrol. 2000;11(2):369-75.
- Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(5):1889-916.
- Wu VC, Chao CT, Kuo CC, Lin YH, Chueh SJ, Wu KD. Diagnosis and management of primary aldosteronism. Acta Nephrol. 2012; 26(3):111-20.
- Young WF. Minireview: Primary aldosteronism-changing concept in diagnosis and treatment. Endocrinology. 2005;144(6):2208-13.
- Jansen PM, Born BJ, Frenkel WJ, de Bruijne EL, Deinum J, Kerstens MN, et al. Test characteristic of the aldosterone to renin ratio as ascreening test for primary aldosteronism. J hypertens. 2014;32(1):115-26.
- Chao CT, Wu VC, Kuo CC, Lin YH, Chang CC, Chueh SJ, et al. Diagnosis and management of primary aldosteronism: an update review. Ann Med. 2013;45:375-83.
- Hyla-Klekot L, Kokot F. Primary aldosteronism: A new insight into pathogenesis, diagnosis and treatment in hypertensive patients. Pol Arch Med Wewn. 2013;123(10):547-51.
- Sanchez CE, Sanchez EP. Aldosterone producing adenoma. Hypertension. 2010;55:1306-7.

27. Dick SM, Queiroz M, Bernadi BL, Dall'Agnol A, Brondani LA, Silveiro SP. Update in diagnosis and management of primary aldosteronism. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(3):360–72.
28. Aronova A, Fahey TJ, Zarnegar R. Management of hypertension in primary aldosteronism. *World J Cardiol*. 2014;6(5):227–33.
29. Chuang TH, Wang CH, Tseng BY, Hsu YH, Tsai JP, Hsu BG, et al. Conn's Syndrome with an unusual presentation of rhabdomyolysis secondary to severe hypokalemia. *Tzu Chi Med J*. 2008;20(4):327–31.
30. Amar L, Plouin F, Steichen O. Aldosterone-producing adenoma and other surgically correctable forms of primary aldosteronism. *Orp J Rare Dis*. 2010;5(9):1–12.