

TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ENDOKRİN VE METABOLİZMA HASTALIKLARI
POLİKLİNİĞİNDE 2000-2021 YILLARI ARASINDA SAPTANAN
FEOKROMOSİTOMALI HASTALARIN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Ahmet Enes DAMCI

Trabzon-2022

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ENDOKRİN VE METABOLİZMA HASTALIKLARI
POLİKLİNİĞİNDE 2000-2021 YILLARI ARASINDA SAPTANAN
FEOKROMOSİTOMALI HASTALARIN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Ahmet Enes DAMCI

Tez Danışmanı
Dr.Öğrt.Üyesi İrfan NUHOĞLU

Trabzon-2022

ÖNSÖZ

Değerli tavsiyeleri, katkıları ve yönlendirmeleri için tez danışmanı hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi İrfan NUHOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen, yol gösteren değerli hocalarım ve uzmanlarıma,

Asistanlık sürecini birlikte geçirdiğim ve pek çok anıyı paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana her konuda destek olan, bugünlere gelmemde çok büyük role sahip olan annem, babam ve kardeşlerime,

Her anımda olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca da beni hep destekleyen, sevgili eşim Nazlıcan APAYDIN DAMCI'ya,

En içten duygularla sevgilerimi, saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Ahmet Enes DAMCI

Trabzon, 2022

ÖZET

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde 2000-2021 Yılları Arasında Saptanan Feokromositoma Hastalarının Retrospektif Değerlendirilmesi

Amaç: Feokromositoma tanısı alan hastaların demografik özelliklerinin, tanı anı ve takiplerinde laboratuvar değerlerinin, klinik semptomlarının, uygulanan tedavi yöntemlerinin ve tedavi sonrası cevap oranlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2000-2021 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran feokromositoma tanılı 49 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların demografik özellikleri, tanı anı ve takiplerindeki laboratuvar değerleri ve klinik özellikleri, seçilen tedavi yöntemleri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların %67,3' ü kadın, %32,7'si erkek hasta idi. Olguların tanı anındaki yaş ortalaması 46,1 yıl olarak saptandı. Hastaların en sık başvuru çarpıntıydı(%46,9). Hastaların tanı anında özgeçmişinde %81,2' sinde hipertansiyon, %33,3' ünde diabetes mellitus, %4,2' sinde kardiyovasküler hastalık, %4,2' sinde malignite öyküsü vardı. Hastaların %18,'i normotansif olarak değerlendirildi. Hipertansiyonu olan hastalar içerisinde %43,8'lik grupta daha önce hipertansiyon tanısı mevcutken %36,7'lik grupta hipertansiyon teşhisi yeni koyulmuştu. Hipertansiyonu bulunan gruptaki hastaların %52,1 anti-hipertansif tedavi ile kan basınçları kontrol altında bulunmaktaydı. Hipertansiyonu bulunan %47,9 hasta ise ataklar şeklinde ve hipertansif seyretmekteydi. Feokromositoma tanısı alan hastaların tümör boyutu $51,75 \pm 34,2$ mm idi. Hastaların %42,8'si laparoskopik olarak opere edilirken %57,2'sine laparotomi uygulandı. Laparoskopi uygulanan hastalardaki ortalama tümör boyutu 44mm iken laparotomi uygulananlar da bu rakam 57,5mm idi. Tüm tedavi rejimleri sonrasında hastaların %91' inin remisyonda olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda feokromositoma hastalarının özellikleri genel olarak literatürle benzer bulunmuştur. Hastalığın erken tanısı tedavi ve tedaviye yanıt, komorbiditelerin azaltılması açısından önem arz etmektedir. Özellikle genç yaşta başlayan hipertansiyonu olan hastalarda ve dirençli hipertansiyon vakalarında ön tanı olarak feokromositoma mutlaka akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Feokromositoma, sürrenal, katekolamin, alfa blokör, beta blokör, adrenalektomi,



SUMMARY

Retrospective Evaluation of Pheochromocytoma Patients Detected in the Endocrinology and Metabolic Diseases Polyclinic between 2000-2021

Objective: It was aimed to evaluate the demographic characteristics of patients diagnosed with pheochromocytoma, laboratory values at the time of diagnosis and follow-up, clinical symptoms, treatment methods and response rates after treatment.

Materials and Methods: Forty-nine patients diagnosed with pheochromocytoma who applied to the Endocrinology and Metabolism Diseases Polyclinic of Karadeniz Technical University Faculty of Medicine between 2000-2021 were included in the study. Demographic characteristics of the patients, laboratory values and clinical features at the time of diagnosis and follow-up, and the selected treatment methods were analyzed retrospectively.

Findings: 67.3% of the patients were female and 32.7% were male. The mean age of the cases at the time of diagnosis was 46.1 years. The most common presentation of the patients was palpitation (46.9%). At the time of diagnosis, 81.2% of the patients had hypertension, 33.3% had diabetes mellitus, 4.2% had cardiovascular disease, and 4.2% had a history of malignancy. 18% of the patients were evaluated as normotensive. Among the patients with hypertension, 43.8% had a previous diagnosis of hypertension, while the 36.7% group had just been diagnosed with hypertension. Blood pressure was under control with anti-hypertensive treatment in 52.1% of the patients in the hypertension group. On the other hand, 47.9% of the patients with hypertension were in the form of attacks and had a hypertensive course. The tumor size of the patients diagnosed with pheochromocytoma was 51.75 ± 34.2 mm. While 42.8% of the patients were operated laparoscopically, laparotomy was performed in 57.2% of them. While the mean tumor size in patients who underwent laparoscopy was 44mm, this figure was 57.5mm in patients who underwent laparotomy. After all treatment regimens, 91% of the patients were in remission.

Results: In our study, the characteristics of patients with pheochromocytoma were generally found to be similar to those in the literature. Early diagnosis of the disease is important in terms of treatment and response to treatment, and reduction of comorbidities. Pheochromocytoma should be kept in mind as a preliminary diagnosis, especially in patients with hypertension starting at a young age and in cases of resistant hypertension.

Keywords: Pheochromocytoma, adrenal, catecholamine, alpha blocker, beta blocker, adrenalectomy,



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe.....	2
2.2. Embriyoloji	3
2.3. Adrenal Histoloji	6
2.4. Adrenal Fizyoloji	4
2.5. Adrenal Bezin Görüntüleme Yöntemleri	10
2.5. Adrenal Bezin Patolojileri	11
2.7. Feokromositoma	14
3.GEREÇ VE YÖNTEM	24
4.BULGULAR.....	24
TARTIŞMA	36
SONUÇ	42
7. KAYNAKÇA.....	45

KISALTMALAR LİSTESİ

ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACTH	: Adreno Kortiko Tropik Hormon
ADH	: Anti Diüretik Hormon
AKK	: Adrenokortikal Karsinom
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
APA	: Aldosteron Üreten Adenom
BAH	: Bilateral Adrenal Hiperplazi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CS	: Cushing Sendromu
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DST	: Deksametazon supresyon testi
DXM	: Deksametazon
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
F-18 FDG	: 18-Fluorodeoksiglukoz
HT	: Hipertansiyon
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
MEN	: Multiple Endokrin Neoplazi
MIBG	: Metaiyodobenzilguanidin
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NF-1	: Nörofibromatozis Tip 1
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PNMT	: Phenylethanolamine N-Methyltransferase
POMC	: Proopiomelanokortin
RAAS	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

USG: Ultrasonografi

VHL: Von Hippel-Lindau

VMA: Vanil Mandelik Asit

WHO Dünya Sağlık Örgütü



TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1. İnsidental adrenal kitlelerde fonksiyonel değerlendirme.....	11
Tablo 2. İnsidental adrenal kitlelerde semptom ve bulgular	12
Tablo 3. Hiperaldosteronizm araştırılması gereken durumlar.....	13
Tablo 4. Semptomlar ve görülme sıklıkları.....	15
Tablo 5. Ailesel Feokromositomlar ile ilişkili germ hattı mutasyonlarının özellikleri.....	17
Tablo 6. Feokromositoma tanısında kullanılan testlerin sensitivite ve spesifiteleri.	18
Tablo 7. Katekolamin ölçümlerini etkileyebilen ilaçlar.....	19
Tablo 8. Olguların yaşa ve cinsiyete göre dağılımı.....	25
Tablo 9. Feokromositomalı hastalarda tanı anındaki semptomların sıklığı.....	25
Tablo 10. Uygulanan cerrahi yöntem.....	28
Tablo 11. Tanı Anında ve Post-operatif Plazma ve 24 saatlik idrar Hormon Değerleri.....	29
Tablo 12. Pre-operatif idrar katekolaminlerinin metastaz ile ilişkisi.....	29
Tablo 13. Katekolamin salgılayan ve salgılamayan hastaların sayısı.....	31
Tablo 14. Katekolamin salgılayan ve salgılamayan hastaların metastaz sıklığı.....	31
Tablo 15. Katekolamin salgılayan ve salgılamayan hastalarda tümör boyutu.....	31
Tablo 16. 1mg Deksametazon supresyon testine göre subklinik Cushing oranları.....	32
Tablo 17. Ki-67 indeksleri ve metastaz oranları.....	33
Tablo 18. PASS skorları ve metastaz oranları.....	33
Tablo 19. Katekolamin salgılayan ve salgılamayan hastaların MIBG sintigrafipleri..	34

Tablo 20. Feokromositomaları hastaları yıllık takiplerine başvuru durumları.....35



ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1. Iulius Casserius tarafından adrenal bezlerin ilk tasviri (1627)	2
Şekil 2. Adrenal bez embriyolojik gelişimi	4
Şekil 3. Adrenal bez histolojisi	5
Şekil 4. Kolesterolde steroid sentezi	8
Şekil 5. Katekolaminlerin sentez ve yıkımı	9
Şekil 6. Feokromositoma hastalarının komorbid hastalıkları	26
Şekil 7. Kan basıncı seyirlerine göre olgular	26
Şekil 8. Tümör boyutları ve metastaz arasındaki ilişki	28
Şekil 9. 24 saatlik idrarda salgılanan katekolaminler	30
Şekil 10. Pre-operatif hazırlık döneminde kullanılan tedaviler	33
Şekil 11. Teşhis aşamasında kullanılan görüntüleme yöntemleri	34

1.GİRİŞ VE AMAÇ

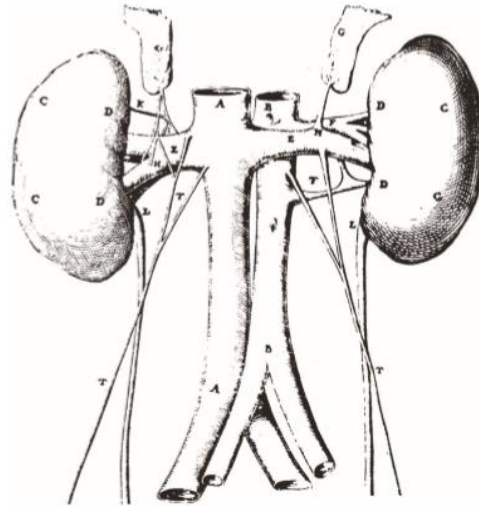
Feokromositomalar nöral krestten köken alan, katekolamin üreten kromaffin hücreli tümörlerdir. Oldukça nadir görülmektedir. Kadın ve erkeklerde görülme sıklığı eşittir. Sıklıkla 3.ve 5.dekatta görülmektedir. [1]. Sporadik veya familyal olarak görülebilir. Tipik klinik belirtileri sürekli veya paroksizmal hipertansiyon, şiddetli baş ağrıları, çarpıntı ve terlemedir. Klinik şüphe durumunda yapılması gereken ilk tetkik 24 saatlik idrarda katekolaminlerin (dopamin, adrenalin, noradrenalin) ve onların metabolitlerinin (metanefrin, normetanefrin) bakılmasıdır [2]. Katekolamin yüksekliği saptanan hastalarda radyoloji tümörün yerleşiminde, lokal invazyon ve/veya metastaz varlığının gösterilmesinde bize yardımcı olmaktadır [1,2]. Feokromositoma tespit edildikten sonra kesin tedavi cerrahidir. İntraoperatif hipertansiyon ataklarının önlenmesi amacıyla operasyon öncesi yapılacak medikal hazırlık önemlidir [3]. Operasyondan 1-2 hafta önce hastalara alfa-adrenerjik reseptör blokörü verilerek hazırlık başlar. Uygun alfa blokaj yapıldıktan sonra tedaviye beta-blokörler eklenerek hazırlık aşaması tamamlanır. Kan basıncı ve ritim kontrolü sağlanan hastalar kesin tedavi amacıyla cerrahiye verilirler [3].

Bu çalışmada 2000-2021 yılları arasında KTÜ Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve yapılan tetkikler sonucunda feokromositoma tanısı alan 49 hastanın; yaş, cinsiyet gibi demografik özelliklerin, cerrahi sonrası tümörün histopatolojik özelliklerinin ve biyokimyasal belirteçlerin prognoza etkisini araştırdık. Çalışmamızdaki amaç, feokromositoma hastalarına ait verileri toplayarak, literatüre dayalı kendi sonuçlarımızı ortaya koymak ve bunları tartışmak olmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

İlk kez Romalı anatomi profesörü Bartholomeus Eustachius (1520-1574) sürrenallerden “Glandulaequae renibusincumbunt” şeklinde söz etmişti. İtalya’da önde gelen anatomistlerinden Iulius Casserius 1627 yılında, bu keşfi doğruladı ve “Corpuscula reni incumbentia sivri renes succenturiati (böbrek üstünde veya böbrek üzerine uzanan korpuskül) olarak adlandırdığı bezin ilk tasvirlerini yayınladı [4]. Organ olarak keşfedilmesinden sonra fonksiyonu hakkında farklı fikirler belirtilmekle birlikte hastalıklarla ilişkisi ancak iki-üç yüzyıl sonra anlaşılabilmiştir[4,5]. İlk kez Thomas Addison (1793-1860) 1855 yılında, daha sonra kendi adı ile anılacak olan ve hastalananların sürrenal bezlerinin harabiyeti sonucu öldüğünü öne sürdüğü bir hastalığı ortaya koydu ve sürrenal bezlerin yaşam için gerekliliğini öne sürdü [6,7]. İlk olarak 1987’de “Feokromositoma” terimi Frankel tarafından bildirilmiştir [8]. 1889’da ilk başarılı adrenaletomi Knowsley-Thornton tarafından yapılmıştır. Feokromositoma nedeniyle adrenaletomi 1926 yılında ABD’de Charles Mayo, İsviçre’de de Roux tarafından yapılmıştır. Feokromositomanın kliniği ve semptomları ise ilk kez 1926 yılında Vaquez ve Donzolet belirtilmiştir.



- | | |
|-----|--|
| A A | Portio trunci Venæ cavæ propè hepar, & illa refecti. |
| B B | Portio trunci Aortæ descendentiæ similiter refecti. |
| C C | Gibba paræ renem. |
| D D | Simæ paræ renem. |
| E E | Venæ emulgentes. |
| F F | Arteriæ emulgentes. |
| G G | Corpuscula reni incumbentia, sive Renes succenturiati. |
| H H | venæ adiposæ, quæ emulgentiæ propago est, in illa corpuscula definit. |
| I I | Arteriola bifida, ex arteria emulgente idem corpusculum dextrû ingrediens. |
| K | Venæ quæ interdum ex rene in prædictum corpusculum mittitur. |
| L L | Uretres. |

Şekil 1. Iulius Casserius tarafından adrenal bezlerin ilk tasviri (1627)

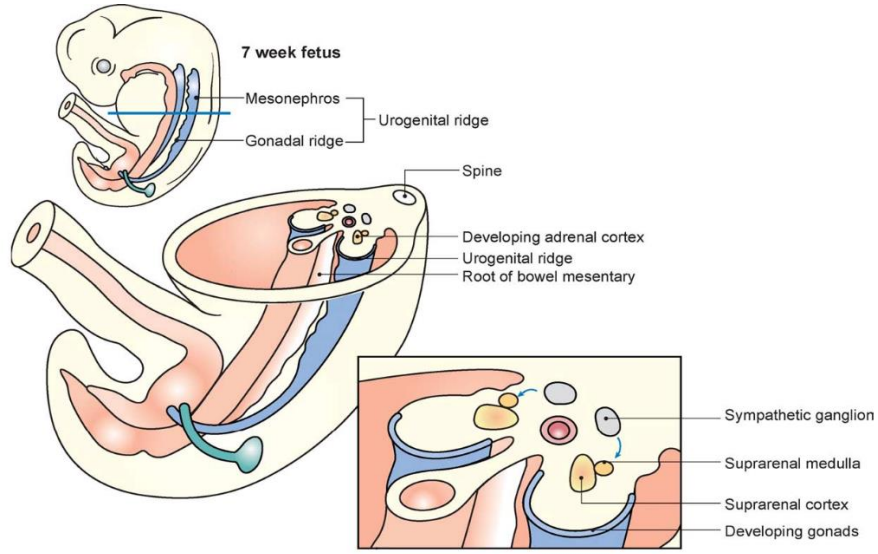
2.2. Embriyoloji

Adrenal bez korteks ve medulla olmak üzere iki ayrı bölümden oluşmaktadır. Hücrelerin yapısı, düzenlenişi, ve fonksiyonu yönünden birbirinden farklı olan medulla ve korteksin embriyolojik gelişimleri de birbirinden farklıdır. Medulla orjin olarak nöroektodermden gelişirken, korteks mezodermden köken almaktadır. [9],[10],[11]

Korteks 4.ve 6.embriyonal haftalar arasında sölom epitelinin mezenter kökü ile gonad taslaklarının arasındaki bölgede çoğalmasıyla oluşmaya başlar. Sölom epitelinde ayrılan mezodermal kökenli hücreler alttaki mezenşim içine doğru ilerleyerek ayrı bir hücre topluluğu oluştururlar. Daha sonra bu hücre grubu asidofilik büyük hücelere farklılaşarak fötal adrenal korteksi oluşturur. Gebeliğin 8.haftasında adrenal korteks, asıl korteks ve fötal korteks olarak 2 yapıdan oluşmaktadır. Fötal korteks gebeliğin 2.trimestrinde adrenal korteksin %80'ini oluşturmakta olup esas görevi gebelik süresince fetal adrenal steroid yapımından sorumludur. Adrenal korteks fetal yaşamda 4.aya kadar vücut ile orantılı şekilde büyür ve 4.ayda böbrek ile aynı boyuttadır. Fetal korteks doğumdan sonraki ilk 14 günde ağırlığının üçte birini kaybederken ilk 4 ayın sonunda ağırlığı yarıya iner. Fötal kortekste gerileme olurken zona fasikülata ve zona glomerüloza gelişmeye devam ederler ve bu sırada zona retikülaris belirlemeye başlar. 2.yaşta fötal korteks hemen hemen kaybolmuştur. Korteks ise yetişkindeki ağırlığına ancak pubertede ulaşabilmektedir [12].

Medulla ise ektodermal kökenli olup sempatik sinir sisteminin bir parçasıdır. Aortun yanından ayrılan sempatik kökenli hücrelerin embriyogenezin 6.haftasında korteksin yanına göç etmesi ile adrenal medullanın temeli atılmış olur. Daha sonra sempatikoblast adı verilen hücreler korteks taslağının içine doğru girerek orada çoğalmaya devam ederler [11]. İntrauterin 3.ayda bu hücreler kromafin hücreler ve sempatik ganglion hücreleri olarak 2 grup hücreye farklılaşıp fetal dönemin 7.ayında adrenal medullayı oluştururlar [13]. Bazı primitif adrenal medulla hücreleri sempatik sinir sistemi etrafında bulunmaya devam eder. Özellikle prevertebral sempatik gangliyonlar, çölyak, mezenterik, renal, hipogastrik pleksuslarda küçük kromaffin hücreler şeklinde yerleşirler. Aort bifürkasyonu üzerindeki diğer bölgelere göre daha büyük hücre topluluğu Zuckerkandl organı olarak adlandırılmaktadır. Ekstra adrenal bölgedeki bu kromaffin hücreler adrenal medulladaki hücelere göre daha erken olgunlaşır ve

fetal hipoksi ve hipoglisemiye karşı aşırı katekolamin yanıtını sağlarlar. Doğumdan sonra adrenal medulla maturasyonu tamamlandığında ise kaybolurlar [11,12].



Şekil 2. Adrenal bez embriyolojik gelişimi

2.3. Adrenal Histoloji

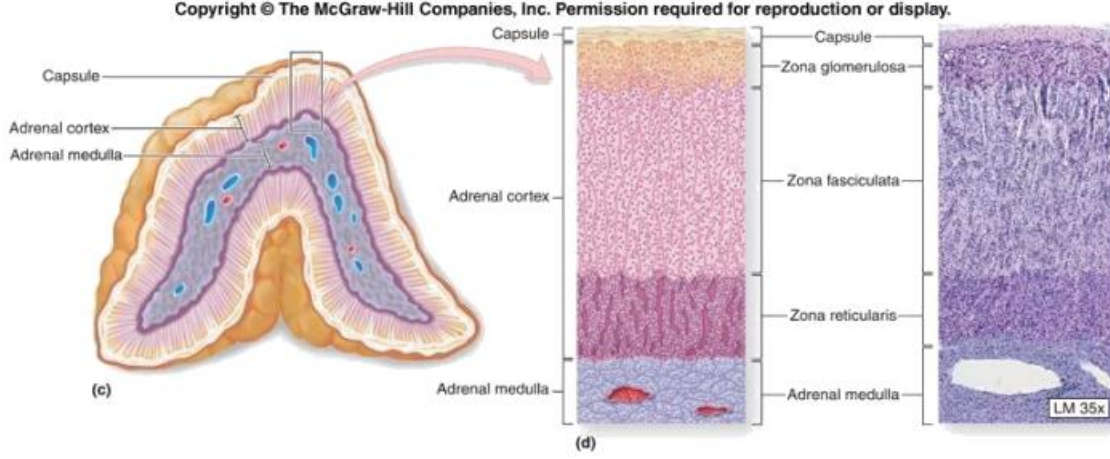
Adrenal bez korteks ve medulla olmak üzere 2 bölümden oluşmaktadır. Korteks organın dış kısmında yer alırken medulla merkeze yerleşmiştir.

Adrenal korteks dıştan içeriye doğru 3 bölümden oluşur;

-Zona glomerüloza

-Zona fasikülata

-Zona retikularis



Şekil 3. Adrenal bez histolojisi

Zona glomeruloza kapsülün hemen altında bulunur. Prizmatik ya da piramit şekilli hücreler, glomerüler tarzda kıvrımlar yapacak şekilde dizilmişlerdir. Hücreler ekzokrin bezlerin asinüslerine benzer bir görüntü oluşturacak şekilde kümeler oluştururlar. Aralarında sinüzoidal tipte kılcal damarlar bulunur. Bezin %15'ini oluşturan bu bölümden esas olarak su ve elektrolit dengesini sağlayan minerelokortikoidler sentezlenir. Başlıca minerelokortikoidler ise aldosterondur [11,21].

Zona fasikülatada hücreler 1-2 sıra halinde yüzeye dik kordonlar oluşturacak şekilde yerleşmişlerdir. Hücreler bol miktarda iri lipit vakuolleri içermektedir. Bu nedenle sitoplazmaları çekirdeklere göre daha büyüktür. Vakuollerin içi kolesterol ve kolesterol esterleri ile doludur. Kolesterol yüklü bu hücelere berrak hücreler de denmektedir. Bu tabaka korteksin %65'ini oluşturmaktadır. Endoplazmik retikulumları gelişmiştir. ACTH uyarısının kontrolü ile glukokortikoidler bu tabakadan sentezlenmektedir [15].

Zona retikularis korteksin en iç katmanıdır. Birbiriyle anastomoz yapmış olan hücre kordonlarından oluşmaktadır. Korteksin %7'sini oluşturmaktadır. Çeşitli büyüklükteki hücrelerden başlıca dehidroepiandrostron (DHEAS) ve androstenedion olmak üzere seks steroidleri sentezlenmektedir [14].

Medulla sürrenal bezin merkezinde yer alır ve bezin %10'unu oluşturmaktadır. Retiküler liflerden zengin bağ dokusu, damar ve sinirden zengin kordonlar oluşturan hücrelerden oluşmaktadır. Çeşitli solüsyonlarla temas ettiğinde granüller kahverengi görünüm aldığından bu hücelere kromaffin hücreler denmektedir. Medullada üretilen katekolaminler

bu granüllerin içerisinde depo edilir. Sempatik nöronlarda da katekolaminler nörotransmitter olarak sentezlendiğinden adrenal medulla modifiye olmuş bir sempatik gangliyon olarak düşünülebilir. Kromaffin hücreler granül içeriklerine göre epinefrin salgılayan ve norepinefrin salgılayan olmak üzere 2'ye ayrılır. Adrenalin üreten hücreler daha az elektron yoğun granüler içerirken noradrenalin üreten hücreler daha iri olup ortası elektron yoğun granüller içermektedir. Adrenal medullada salgılanan katekolaminlerin %80'i epinefrin %20'si ise norepinefrindir [23,21].

2.4. Adrenal Fizyoloji

Sürrenal bez korteks ve medulla olarak 2 ayrı yapıdan oluşur. Bezin merkezinde yer alan ve % 20'sini oluşturan medulla, işlevsel olarak sempatik sinir sistemi ile uyarıya yanıt olarak adrenalin ve noradrenalin hormonlarını salgılar. Bu hormonlar tüm vücutta sempatik sinirlerin doğrudan uyarılmasında ortaya çıkan etkilere neden olur. Adrenal korteks, kortikosteroidler olarak adlandırılan tamamen farklı bir grup hormon salgılar. Bu hormonların hepsi kolesterolden sentezlenir. [17]

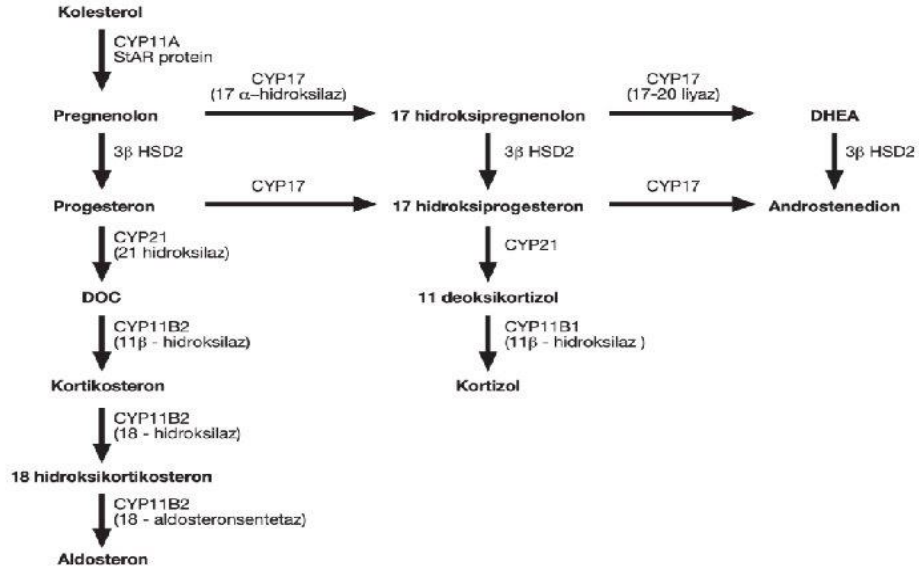
Steroid sentezinde kullanılan kolesterolün yaklaşık yüzde 80 i dolaşımdaki düşük dansiteli lipoproteinlerden (LDL) sağlanır. Kolesterolün adrenal hücrelere girişi hormonal olarak denetlenmektedir. Hücre içerisine giren kolesterol önce mitokondrilerde pregnenolona dönüştürülür. Bu olay steroid sentezinde hız kısıtlayıcı basamaklardan birisidir. Adrenal korteks 3 farklı tabakaya sahiptir. Bunlardan: Zona glomerülozadan minerelokortikoidler, Z.fasikülatadan glukokortikoidler, Z.retiküleristen ise androjenler üretilmektedir [14,15].

Aldosteron vücutta bulunan esas minerelokortikoiddir. Günlük yaklaşık 150mg kadar aldosteron üretilip dolaşıma salınır. %60'ı proteinlere bağlanırken %40 kadarı serbest olarak dolaşımda bulunur. Aldosteron hücre zarında kolayca çözünerek hücre içine girer. Sitoplazmada bulunan minerelokortikoid reseptör proteine bağlanarak çekirdeğe taşınır. Çekirdekte sodyum ve potasyum taşınmasıyla ilgili bir dizi m-RNA oluşturulmasını sağlar. Aldosteron renal tübül hücreleri, ter bezi, gastrointestinal sistem ve tükürük bezleri gibi pek çok epitel hücresinden sodyum geri Emilimini uyarır [14,16]. Bunlar içerisinde sodyum ve potasyum dengesi açısından en önemli etkiyi özellikle toplayıcı kanaldaki esas hücreler üzerinden göstermektedir. Esas hücrelerden sodyumun geri Emilmesini sağlarken eş zamanlı potasyum atılmasını uyarmaktadır. Serum potasyum düzeyi ve Renin-anjiyotensin-aldosteron

sistemi (RAAS) aktivasyonu serum aldosteron düzeyinin temel düzenleyicisidir. Kanama, dehidratasyon gibi renal kan akımının azaldığı durumlarda RAAS aktivitesi ile ve hiperkalemi durumunda serum aldosteron düzeyleri artarak sıvı ve elektrolit dengesini sağlanmaya çalışılır [14,17].

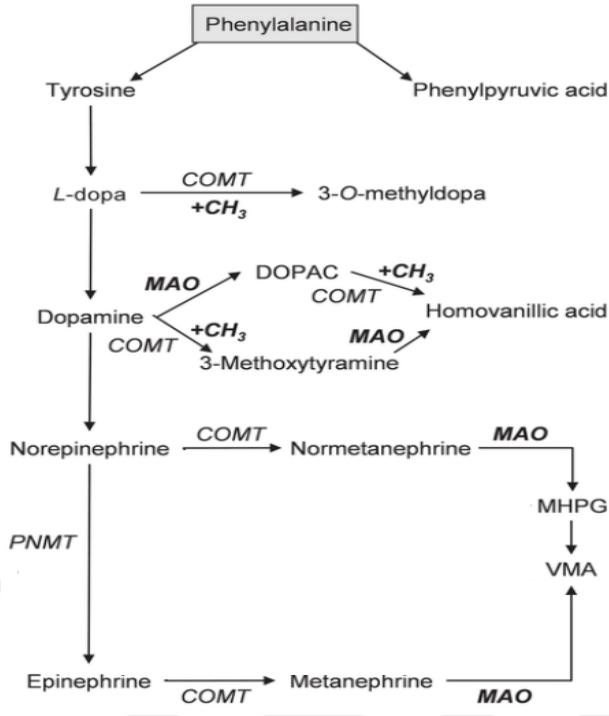
Adrenal kortizol sentezi, stres vs. gibi durumlardan etkilense de çoğunlukla ACTH tarafından diurnal bir ritimle düzenlenir. Vücutta günlük yaklaşık olarak 10-30mg kadar doğal kortizol (hidrokortizon) üretilmektedir. Dolaşımdaki kortizolün %90'ı transkortin ve albümine bağlı olarak bulunur. Bu proteinlerin taşıma kapasitesi dolduğunda plazma serbest kortizol miktarı artar. Kortizol karaciğerde metabolize olarak %85'i idrar ile %15'i safra ile atılır. Metabolize olmayan kortizol ise az miktar da olsa idrarda ölçülebilir [18,16]. Kortizolün metabolik olarak birçok etkisi bulunmaktadır. Özellikle yağ, karbonhidrat ve protein metabolizması üzerine etkileri oldukça önemlidir. Başlıca etkisi karaciğerde glikoneojenezin uyarılmasıdır. Kas dokusunda hücre içine glukoza alımını baskılar ve glikoneojenez için karaciğere gönderilen aminoasit miktarını artırır. Yağ dokusunda lipolizi artırır. Bu şekilde insüline antagonistik etki gösterir. Kortizol lizozomal zarları stabilize ederek, kapiller geçirgenliği azaltarak, immun sistemi ve sitokin salınımını baskılayarak anti-inflamatuvar etki gösterir. Kemik dokuda osteoklastik aktiviteyi artırır ve barsaklardan kalsiyum emilimini azaltarak osteopeniye neden olur. Yara yeri iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri vardır. Kortizol tüm bu etkileri tüm steroid yapılı hormonlarda olduğu gibi hücre çekirdeğine diffüze olarak bir dizi m-RNA oluşturarak sağlar [17].

Adrenal androjenlerin sentezi hipofiz bezinden ACTH salınımı ile sağlanır fakat salgılanmalarında kortizol gibi diurnal bir ritim yoktur. Zona retiküleristen başta dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve az miktarlarda da androstenedion, 11 β -hidroksiandrostenedion ve testosteron da salgılanmaktadır. Adrenal androjenler fetüste vas deferens, epididim, seminal veziküller ve prostatın gelişmesini uyarır. Bu androjenlerin yokluğunda kadın genital organları gelişir. Adrenal seks aşırı yapımı doğum öncesi ve sonrasında cinsel gelişim bozukluklarına yol açar [17,19].



Şekil 4. Kolesterolde steroid sentezi

Adrenal medullaya giden sempatik sinirlerin uyarımı büyük miktarda adrenalin ve noradrenalinin kana salınmasına neden olur ve bu iki hormon kan yoluyla vücudun bütün dokularına taşınır. Ortalama olarak salgılanan katekolaminlerin %80 kadarı adrenalin, %20 kadarı ise noradrenalin [17]. Katekolaminlerin sentezi tirozin aminoasidinin hidroksillenmesiyle başlar. Tirozin hidroksilaz sentezde hız kısıtlayıcı enzimdir. Önce noradrenalin oluşur. Adrenal medullada bulunan kromaffin hücrelerde proepiomelanokortin N-metil transferaz (PNMT) enzimi ile noradrenalin adrenaline dönüşür. Ekstra-adrenal dokuda bu enzim bulunmadığından adrenalin sentezi sadece medullada gerçekleşir. Bu sebeple ekstra-adrenal feokromositomalarda adrenalin salınımı beklenmez [23].



Şekil 5. Katekolamin sentez ve yıkımı

Dolaşımdaki adrenalin ve noradrenalinin farklı organlardaki etkisi, doğrudan sempatik uyarının etkisi ile neredeyse aynıdır; ancak hormonların kandan uzaklaştırılmaları yavaş olduğundan (2-4 dakikalık sürenin üzerinde) etkileri 5-10 kat daha uzun sürer.

Katekolaminlerin etkileri bağlandıkları reseptörlere göre farklılık göstermektedir. [23]

Noradrenalin esas olarak alfa reseptörleri uyarıp beta reseptörleri daha az uyarırken, adrenalin her iki reseptöründe eşit oranda uyarmaktadır. Alfa reseptörlerine bağlanıldığında düz kaslarda vazokonstriksiyon, intestinal gevşeme gerçekleşirken, beta reseptörler üzerinden kalp kasında kasılma, kalp hızında artma, bronkodilatasyon, lipidiz, glikojenimiz gibi etkileri ortaya çıkmaktadır [16,20]. Hipoglisemi durumunda plazma katekolamin düzeyleri 15 kat kadar artarak glikojenoliz ve lipolizi uyararak doğrudan, glukagon salınımı uyararak ise dolaylı olarak hipogliseminin önlenmesine katkıda bulunurlar. Plazmada bulunan adrenalin ve noradrenalinin inaktive eden enzimler katekol O-metiltransferaz (COMT) ve monoaminoksidazdır (MAO).

2.5. Adrenal Bezin Görüntüleme Yöntemleri

Adrenal bezin görüntülenmesinde birçok yöntem mevcuttur. Bunlardan başlıcalarını Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Sintigrafi, PET-Görüntüleme oluşturmaktadır [24].

USG ile adrenal bezleri değerlendirmek mümkündür. Kistik ve solid lezyon ayrımında yardımcı olabilir. Fakat sonografik değerlendirme hastanın durumuna, uygulayacak kişinin deneyimine göre değişeceğinden sensitivite ve spesifitesi BT ve MRG göre düşüktür.

Bilgisayarlı Tomografi adrenal dokusunu ve kitlelerini non-invaziv olarak değerlendirmeye yönelik en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemidir. BT dansite değerlerinin adrenal kitlelerin benign malign ayrımında kullanılabileceği ortaya konmuştur. Benign adenomlar genellikle homojen, oval ve düzgün sınırlı iken malign lezyonlar düzensiz sınırlı, heterojen yapıda kalsifikasyonlar içermektedir. BT ile lezyonların Hounsfield Ünite (HU) değerleri ölçülür ve +1000 ile -1000 değerleri arasında yer alır. Su 0 HU olarak değerlendirilir. Yağ dokusu ve hava negatif değerler ile yumuşak dokular ise pozitif değerler ile temsil edilmektedir. Bilgisayar tomografide dansite sınır değeri 10 HU olarak belirlendiğinde, adrenal lezyonlarda benign-malign ayrımında, özgüllük %98, duyarlılık %71 olarak saptanmıştır. Adenomların yağ içeriği genellikle yüksek olduğundan dansiteleri 10HU değerinin altındadırlar. Fakat adenomların %30'unda yağ içeriği az olabilir ve dansite ölçümü 10HU değerinin üstünde de olabilirler. Bu durumda ise adenomlar ile diğer lezyonların ayrımı açısından lezyonun kontrastlanma ve yıkanma özellikleri değerlendirilir. Burada IV kontrast sonrasında lezyonlardan kontrastın temizlenmesi incelenir. Kontrasttan temizlenme oranı 15. dakikada %60'tan fazla ise lezyon adenom, aksi durumda ise adenom dışı lezyon olarak kabul edilir [24,25,26].

Manyetik Rezonans Görüntüleme tomografi kadar etkin olduğu kabul görmektedir. Özellikle radyasyon maruziyetine maruz kalmaması gereken gebeler ve çocuklarda birinci sırada tercih edilmelidir. MRG'da adenomlar karaciğere göre T1 ağırlıklı kesitlerde hipointens izlenirken, adrenokortikal karsinom, metastazlar ve feokromositoma MRG'da T2A'da karaciğere göre hiperintens izlenirler ve dış fazda sinyal kaybı göstermezler [25].

Sintigrafik yöntemler biyokimyasal olarak feokromositoma tanısı konan ancak abdominal görüntülemeler negatif ise veya malignite, metastatik hastalık veya çoklu tümör şüphesi (büyük kitle, paraganglioma, ailesel feokromositoma gibi) varsa yapılır.

En çok tercih edilen metaiodobenzilguanidin (131I-MIBG ve 123I-MIBG) sintigrafileri ve pozitron emisyon tomografi (PET) yöntemleridir. 123I MIBG sintigrafinin sensitivitesi %83-100 ve spesifitesi %95-100'dür. 131I MIBG sintigrafinin ise sensitivitesi %77-90 ve spesifitesi %95-100'dür. Eğer MIBG negatifse, PET görüntüleme kullanılır. Özellikle 18F-fluorodeoksiglukoz tarama metastatik alanların saptanmasında yardımcı olur. In-III pentetreotid taramanın ise sensitivitesi oldukça düşüktür [27].

2.5. Adrenal Bezin Patolojileri

Adrenal bez patolojileri medulla ve korteksten kaynaklanmaktadır. Otopsi çalışmalarına göre, adrenal kitleler insanlarda tespit edilen en sık tümörlerdendir. Elli yaşın üzerinde %3 otopsi vakasında tespit edilmektedir [28,29,30]. Adrenal insidentaloma, belirgin adrenal hastalık kuşkusu yok iken, çeşitli sebepler ile yapılan batin görüntüleme yöntemleri veya abdominal laparotomi esnasında tesadüfen saptanan adrenal kitlelere denilir. Bu tanıma adrenal dışı malignansisi olan ve onkolojik evreleme ve/veya tarama amacı ile yapılan tetkiklerde saptanan adrenal kitleler dahil değildir [31,32,33]. Adrenal bir kitle tespit edildiğinde ilk yapılması gereken maling-benign ayrımıdır. Farklı bir malingitesi olan kişilerde adrenallerde saptanan lezyonlar %70 oranında metastaz olarak sonuçlanırken, normal popülasyonda adrenal lezyonların %70'i benign olarak saptanmaktadır. [34] Adrenal insidentolama saptandığında maling-benign ayrımı dışından lezyonun fonksiyonel açıdan aktif olup olmadığı değerlendirilmelidir.[32] Fonksiyonel açıdan değerlendirme amacıyla yaptığımız laboratuvar testleri Tablo 1.de gösterilmiştir.

Tablo 1. İnsidental adrenal kitlelerde fonksiyonel değerlendirme.

Adrenal Patoloji	Laboratuvar Testi
Feokromositoma	Serumda fraksiyone metanefrin ölçümü 24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrin ve katekolamin ölçümü
Cushing sendromu	Gece tek doz 1mg deksametazon ile supresyon testi 24 saatlik idrarda serbest kortizol miktarı
Primer hiperaldosteronizm	Plazma aldosteron miktarı Plazma aldosteron/ Renin aktivitesi oranı
Adrenokortikal karsinom	Plazma dihidroepiandesteron sülfat (DHEAS) miktarı

Tablo 2. İnsidental adrenal kitlelerde semptom ve bulgular

Adrenal patoloji	Semptom	Bulgu
Cushing Sendromu	İnce deri, yara iyileşmesinin gecikmesi, kolay kanama, mor stria, proksimal kas güçsüzlüğü, duygusal ve bilişsel değişiklikler, fungal enfeksiyonlar, değişmiş libido kaybı,flushing, insomnia, akne ve hirsutizm olabilir	Santral obesite, pletora ve ay dede yüz, buffalo hörgücü, hirsutizm, hipertansiyon, hiperglisemi
CONN Sendromu (Hiperaldosteronizm)	Kas güçsüzlüğü, kas krampları, baş ağrısı, poliüri, polidipsi	Dirençli hipertansiyon, hipokalemi
Feokromositoma	Çarpıntı, terleme, baş ağrısı, kilo kaybı, karın ağrısı, flushing, titreme,	Hipertansiyon, kardiyak aritmi, miyokard enfarktüsü, inme, kalp yetmezliği
Adrenokortikal karsinom	Kilo kaybı, karın ağrısı, Kitlenin bası bulguları	Hipertansiyon, osteopeni, osteoporoz, açlık hiperglisemisi, lökositoz, lenfopeni
Metastatik lezyonlar	Adrenal dışı kanser öyküsü	Kansere spesifik bulgular

Cushing sendromu, endojen veya ekzojen olarak uzun süreli, fazla miktarda glukokortikoid maruziyetine sekonder gelişen bir tablodur. Normal popülasyonda yıllık insidansı milyonda 2-5 arasında iken insidentolamalarda %15-20 oranında görülmektedir. Kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha sık görülmektedir. Gövdesel obezite, aydede yüzü, stria, kolay morarma, hipertansiyon, yorgunluk, amenore, hirsutismus, osteoporoz gibi belirti ve bulgular bu sendromda sık görülmektedir [35,36,37].

Cushing sendromunda kortizolün diurnal ritmi ve feedback mekanizmaları bozulmuştur. Tarama ve teşhis amacıyla yapılan testler bu parametreler üzerinedir. Taramada testi olarak gece yarısı kortizolu, 24 saatlik idrar kortizolu, , tükürük kortizolu ve 1 mg deksametazon supresyon testi (DST) yapılması önerilir [35,38]. Klinikte sık olarak 1 gecelik 1 mg DST'yi kullanmaktayız. Gece 23:00'da 1 mg kortizol verilerek sabah 08:00-09:00 arasında açlık kortizol düzeyi bakılır. Kortizol düzeyi 1,8 µg/dl değeri altında baskılanır ise Cushing sendromu dışlanır iken baskılanma olmaz ise tanı testlerine geçilir [36,32].

Bir diğer ayırım yapılması gereken nokta ise hiperkortizolizmin ACTH bağımlı mı yoksa ACTH bağımsız mı olduğudur. Bunun için serum ACTH ölçümü yapılır. ACTH düzeyi

<5pg/ml ise ACTH bağımsız CS düşünülmelidir. Eğer değişik zamanlardaki ölçümlerde (en az iki), ACTH düzeyi 15 pg/mL ise, ACTH bağımlı CS düşünülmelidir. Tedavide etiyolojiye yönelik değişmekle birlikte adrenal adenomlarda lezyonun cerrahi olarak çıkarılması önerilmektedir [39].

Primer hiperaldosteronizmde (Conn Sendromu) adrenal bezlerden fazla miktarda aldosteron salınımı mevcuttur. Fazla miktarda salınan aldosteron hipertansiyon ve hipokalemiye neden olmaktadır. İnsidentolamaların %1-3'ü hiperaldosteronizm ile ilişkilendirilmiştir. En sık 3.ve5. dekatlarda görülmekte olup kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha sık izlenmektedir [28,40,41]. Primer hiperaldosteronizm hastalarının %30 kadarında aldosteron salgılayan bir adenom tespit edilirken %60-70 hastada bilateral adrenal hiperplazi mevcuttur. Klinik olarak hastalar karşımıza hipertansiyon, hipokalemi, kas güçsüzlüğü, poliüri, polidipsi, metabolik alkaloz ile gelebilmektedir [40,42]. Tablo 3.'te primer hiperaldosteronizm araştırılması gereken durumlar gösterilmiştir. Teşhiste plazma aldosteron/ plazma renin aktivitesi oranına bakılır. Oran 20/1'in üzerindeyse ileri testler yapılmalıdır [43]. Sorun aldosteron üreten bir adenom ise tedavi cerrahi iken bilateral adrenal hiperplazide minereleokortikosteroid antagonistleri ile medikal tedavi seçilebilmektedir.

Tablo 3. Hiperaldosteronizm araştırılması gereken durumlar

Hipertansiyon ve hipokalemi birlikteliği
Birtanesi diüretik olmak üzere 3'lü antihipertansif ile kontrol edilemeyen hipertansif hastalar
Hipertansiyon ve ailede 40 yaşından önce inme öyküsü olan hastalar
30 yaştan önce hipertansiyon tanısı alan hastalar
Hipertansiyon ve adrenal insidentolama birlikteliği

Adrenokortikal karsinom (AKK), kötü prognozlu nadir bir malignitedir. Prevelansı milyonda 0,7-2 arasındadır. AKK, vakalarının çoğu sporadiktir. Bazen MEN-1, Li-Fraumeni, Lynch sendromu ve Beckwith-Wiedeman sendromları ile birlikte görülebilir. AKK'ların çoğu teşhis edildiğinde, genellikle bölgesel veya metastatik hastalık vardır [44,45]. Cushingoid bulgular, virilizasyon bulguları veya tümörün bası bulguları ile ortaya çıkabilir. Cerrahi, iyileşme olasılığı sunan veya hayatta kalma süresini uzatan en önemli tedavidir. Tümörün derecesine, evresine ve hastayla ilgili diğer faktörlere bağlı olarak çeşitli adjuvan kemoterapiler kullanılır. Tümörün tamamen çıkarıldığı hastalarda bile beş yıllık sağkalım oranı %32–48 arasında bildirilmiştir [44,46].

Myelolipom, insidental adrenal kitleler içerisinde adrenokortikal adenomdan sonra en sık görülen ikinci lezyondur. Bening bir kitle olup içerisinde yağ dokusu ve ekstrasmedüller hematopoetik hücreler bulundurmaktadır. Genelde asemptomatik ve klinik olarak önemsizlerdir. Bazen boyutlarında artış olarak künt karın ağrısına neden olabilirler [47,48].

2.7. Feokromositoma

Feokromositomalar, adrenal medulladan kaynaklanan nadir tümörlerdir. Sporadik veya kalıtsal bir sendromun parçası olarak ortaya çıkabilirler. Popülasyonda 1-2/1.000.000 sıklığında görülür. Buna karşın Von Hippel-Lindau sendromu, Nörofibrinatöz, MEN 2A-B, Sturge-Weber sendromu gibi tablolarda görülme sıklığı %50'ye kadar artmaktadır [49,50]. Kadın ve erkeklerde görülme sıklığı eşittir. En sık 40-50 yaş aralığında görülmektedir. Yerleşik bir mutasyonu veya kalıtsal sendromu olan hastalar, sporadik hastalığı olanlara göre daha genç yaşta ortaya çıkabilirken, epinefrin salgılayan feokromositomalar da daha geç yaşta ortaya çıkma eğilimindedir [51]. Hipertansif olguların %0,2'den azında feokromositoma tespit edilmektedir. Feokromositomaların yaklaşık %10'u iki taraflıdır. Çocuklarda ve ailesel feokromositoması olan hastalarda bilateral olma ihtimali artmıştır. Sadece %10-15'i maligndir. Adrenal bez dışı olan feokromositomaların malign olma olasılığı daha yüksektir (%35-40). Yine kadın cinsiyet, genç yaş ve tanı anında tümör boyutu 5cm'den büyük olanlarda tümörün malign olma olasılığı %10-15 artmıştır. Maligniteyi bize gösteren tek kesin kanıt ise uzak metastazdır. Lokal invazyon, damar ve kapsül invazyonu, artmış mitotik indeks malignite olasılığını artırır fakat kesin olarak göstermemektedir [52,53]. Feokromositomaların çoğu (%85-90) adrenal bezde bulunur Adrenal bez dışında bulunan kromaffin hücrelerden gelişen tümörlere paraganglionoma denir. Sempatik sistemde paravetrebral ve paraaortik eksen boyunca dağılmıştır. Ağırlıklı olarak Zuckerkandl organında bulunurlar (%75). Bunun dışında mediastinal, abdominal ve pelvik lokasyonlarda da görülebilirler.

Semptomlar, katekolaminlerin aşırı üretimine veya kitlesel etkiye bağlıdır. Klasik semptom triadı başağrısı, terleme ve çarpıntıdır. Hipertansiyon paroksizmal (~%30) veya sürekli (~%60) olabilir. Bazı hastalar normotansif (~%15) seyretmektedir. [54], [55] Ağırlıklı olarak dopamin salgılayan tümörleri olan hastalarda baş dönmesi, presenkop ve senkop gibi ortostatik hipotansiyon semptomları daha yaygın olabilir [56]. Daha az sıklıkla hastalarda lökositoz, karın ağrısı, bulantı, kusma gibi gastrointestinal semptomlar görülebilir. İnme, fokal nörolojik defisitler gibi nörolojik bulgular sıklıkla kontrolsüz hipertansiyon ve vazospazm ile ilişkilidir. Kardiyojenik şok, akut akciğer ödemi, miyokard enfarktüsü,

kardiyomiyopati ve aritmiler sıklıkla yüksek miktarda katekolamin salgılayan büyük tümörlerde karşımıza çıkmaktadır [57,58]. Çarpıntı, flushing ve terlemesi olan bir hastada epizodik hematüri atakları aklımıza mesane paragangliomasını getirebilir. Anestezi ve tümör manipülasyonu katekolaminerjik krize yol açtığı iyi bilinen uyaranlardır. Herhangi bir nedenle anestezi alan kişilerde beklenmeyen şekilde gelişen hipertansif ve taşikardik atakta akla feokromositoma getirilmelidir [59]. Bunun dışında glukagon, radyografik kontrast maddeler, tiramin, metoklopramid ve trisiklik antidepresanlar gibi maddelerde feokromositoma krizini tetikleyebilmektedir [51,56]. Feokromositomada artmış hormon miktarları, katekolaminler tarafından salınımı uyarılan veya inhibe edilen diğer hormonların düzeyini etkiler. Bu etkiler ile birlikte doğrudan olmamakla birlikte farklı belirti ve bulgular ortaya çıkar. ACTH salınımının artması ile Cushing Sendromu, Paratiroid hormon ilişkili peptid salgısının artması ile hiperkalsemi, Vazopressin salınımının artması ile Uygunsuz ADH sendromu, VIP salınımı ile diyare, EPO salınımına sekonder polisitemi ve MEN sendromlarından ilişkisiz olarak kalsitonin miktarlarında artış görülebilmektedir. Aşırı katekolamin salınımı insülin salınımı üzerine adrenerjik inhibisyon yaparak aşikar diyabet ve hiperglisemiye neden olabilmektedir [51].

Tablo 4. Semptomlar ve görülme sıklıkları

Semptomlar	Görülme sıklığı
Baş ağrısı	%60-90
Çarpıntı	%50-70
Terleme	%50-70
Flushing	%10-20
Solgunluk	%40-50
Mide bulantısı	%30-50
Kilo kaybı	%45-50
Anksiyete	%20-40
Sürekli Hipertansiyon	%60
Paroksizmal Hipertansiyon	%30
Ortostatik Hipotansiyon	%10-50
Hiperglisemi	%40

Feokromositomalar kalıtsal bir sendromun parçası olabilirler. Genetikteki gelişmelerle birlikte, sporadik feokromositomaların %8-24'ünün germ hattı mutasyonları ve ailesel sendromlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Şimdiye kadar, beş gendeki germ hattı mutasyonlarının ailesel feokromositomalardan sorumlu olduğu tespit edilmiştir. Bunlar Von Hippel-Lindau sendromuna neden olan von Hippel-Lindau geni (VHL), Multiple Endokrin

Neoplazi tip 2'ye yol açan RET geni, Von Recklinghausen hastalığı ile ilişkili Nörofibromatozis Tip 1 geni (NF1) ve mitokondriyal süksinat dehidrojenazın (SDHB ve SDHD) B ve D alt birimlerini kodlayan ve ailevi paragangliomalar ve feokromositomalar ile bağlantılı genlerdir(Tablo 5). Ailesel Paraganglioma, MEN Sendromları, Nörofibromatoz Tip 1 ve Von Hippel-Lindau hastalığı, otozomal dominant şekilde kalıtılan sendromlardır.

MEN 2A diğer adıyla Sipple Sendromu, MEN 2 sendromlarının %90'ını oluşturur. Olguların %98'inde medüller tiroid kanseri, %30-50'sinde feokromositoma, %10'unda primer hiperparatiroidi ve %5'inde kutanöz liken amiloidoz tabloları birlikte görülmektedir.

MEN2B diğer adıyla Gorlin Sendromu MEN 2 sendromlarının %5'ini oluşturur. Olguların %100'ünde medüller tiroid kanseri, %50'sinde feokromositoma, %100'ünde nöromalar, %75'inde ise marfonoid görünüm birlikteliği bulunmaktadır. MEN 2 de feokromositomalar sıklıkla bilateral olup malignite ihtimali düşüktür. Bu sendromun bir parçası olan feokromositomalar sıklıkla epinefrin sentezlemektedir [60,61].

Nörofibromatozis Tip 1 diğer adıyla Von Recklinghausen Hastalığı, MSS'de nörofibromlar, cafe au lait lekeleri, akiller inguinal çillenme, iris hamartomları (Lisch nodülleri), kemik anomalileri ve feokromositomanın birlikte görüldüğü bir tablodur. Bu olgularda feokromositoma sıklıkla tek taraflı olup malignite ihtimali düşüktür. [62]

Von Hippel Lindau Hastalığı, retinal ve MSS'de hemanjioblastomlar, renal berrak hücreli karsinom, feokromositoma, pankreas adacık tümörleri, endolenfatik kese tümörleri ve erkeklerde epidimal kistadenomlar ile seyreden bir tablodur. VHL 2'ye ayrılır. Tip 1'de feokromositoma bulunmaz iken Tip 2 VHL'de feokromositoma bulunmaktadır. Batında ve toraksta multifokal paragangliomalar bulunur. Bu sendromun parçası olan feokromositomalar sıklıkla norepinefrin salgılamaktadır. Patofizyolojide VHL proteinin inaktivasyonu ve HIF artışı sorumludur [63].

Bu dört sendromun aksine süksinat dehidrojenaz geninin B subunitesinde genetik mutasyon olan olgularda malignite oranı çok yüksektir. Bu nedenle bu hastalarda tanı anında metastaz açısından tarama yapılması gerekmektedir. Tanı anında ve post-operatif dönemde metastaz olmasa bile bu olgularda 20 sene sonrasına kadar metastaz olabileceği unutulmamalıdır. Post-operatif dönemde bu olgular yakın takip edilmelidir [64].

Tablo 5. Familial Feokromositomlar ile ilişkili germ hattı mutasyonlarının özellikleri

	MEN2	VHL	NF-1	SDHB	SDHD
Gen mutasyonu	RET geni 10q11.2	3p25.5	17q11.2	1p36.13	11q23
Kalıtım	OD	OD	OD	OD	
Baskın katekolamin salınımı	Epinefrin	Norepinefrin	Epinefrin Norepinefrin	Norepinefrin Dopamin	Norepinefrin Dopamin
Adrenal yerleşim	%50-80 Bilateral	%10-20 Bilateral	Sıklıkla Unilateral	Unilateral	Unilateral
Ekstra adrenal paraganglioma	Nadir	Batın ve toraksta multifokal	Nadir	Batın ve toraksta soliter	Baş ve boyunda multifokal
Malignite riski	<%5	<%10	<%10	%34-70	<%5

Ailesel olgular, otozomal dominant kalıtıldığı için etkilenen hastaların çocuklarında mutasyon görülme şansı %50'dir. Aile öyküsü bulunmayan kişilerde, yakın akrabalarda ani ölüm öyküsü sorgulanmalı ve bu hastalar feokromositoma açısından genetik olarak incelenmelidir. Bunun dışında bilateral feokromositoma, paraganglioması olan, feokromositomanın erken yaşta ortaya çıktığı olgular (<45), genetik hastalık düşündüren retinal anjioma, cafe-au-lait lekeleri gibi bulguları bulunan hastalar da feokromositoma açısından genetik olarak taranmalıdır [65].

Feokromositoma tanısının konması önemlidir. Tanı konmadığında hastaların ölümcül olan feokromositoma krizi ile kaybedilmesi söz konusudur. Günümüzde testler düzgün şekilde uygulandığında feokromositoma tanısı %95 oranında koyulmaktadır. Katekolamin fazlalığının biyokimyasal tanısı, plazma ve idrardaki katekolaminlerin (dopamin, norepinefrin ve epinefrin) veya metabolitlerinin (normetanefrin ve metanefrin) seviyelerinin ölçülmesiyle konulur. High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) veya Tandem Mass Spektroskopi yöntemleri ile yanlış negatiflik ve pozitiflik oranları oldukça azalmıştır. Atlanmış bir tanının olası ölümcül sonuçları nedeni ile pozitif sonuçların yüksek düzeyde güvenilirliğine veya negatif bir sonucun feokromositomayı dışlaması çok önem kazanmaktadır [51].

Serbest metanefrinler plazma veya idrarda değerlendirilebilir. Bazı çalışmalar plazma ölçümlerinin daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu öne sürse de, metanefrinlerin 24 saatlik idrar ile ölçümünün %97'ye varan duyarlılığa ve %91'e varan özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiş ve plazma ölçümlerine alternatif olarak kabul

edilmektedir. 24 saatlik idrar toplama işlemi yapıldığında, toplamının doğruluğunu doğrulamak için her zaman kreatinin ölçülmelidir. Normal kreatinin atılımı hastanın yaşı ve cinsiyetine bağlı olarak değişir. Kabaca 10 ila 25 mg/kg/gün arasındadır [56]. Sadece epizodik olarak salgılanan ve nispeten kısa bir yarı ömre sahip olan katekolaminlerin aksine, bunların O-metillenmiş metabolitleri, tümör hücreleri içinde, depo veziküllerinden sızan katekolaminlerden sürekli olarak üretilir ve nispeten daha uzun plazma yarı ömürlerine sahiptir. Ek olarak, plazma metanefrin sekresyonu, sempatoadrenal uyarıdan çok az etkilenmektedir. Fraksiyone metanefrinlerin ölçümü, katekolaminlere göre daha yüksek sensitiviteye sahiptir. 24 saatlik idrar fraksiyone metanefrin ve katekolamin ölçümlerinin sensitivitesi ve spesifitesi %98'dir. [51], [66] Feokromositoma tanısında kullanılan testlerin sensitivitesi ve spesifiteleri Tablo 6.'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Feokromositoma tanısında kullanılan testlerin sensitivite ve spesifiteleri

	Sensitivite	Spesifite
Plazma serbest metanefrin	%99	%89
Plazma katekolamin	%84	%81
24saatlik idrarda fraksiyone metanefrin	%97	%69
24 saatlik idrarda katekolamin	%86	%88
VMA	%64	%95

Çok sayıda çalışma, hasta oturur pozisyondayken iki kata kadar daha yüksek plazma metanefrin düzeylerini göstermiştir. Bu nedenle referans aralıkları, hastanın kan alma sırasındaki pozisyonuna bağlı olarak değişmektedir. Oturarak örnekleme yanlış pozitif sonuç riskini artırır. İdeal olarak, serbest metanefrinler için kan alınmadan önce hasta en az 30 dakika sırtüstü pozisyonunda olmalıdır. Hangi yöntemle ölçülürse ölçülsün 2-3 kat yükseklikler tanı için oldukça anlamlıdır. Sırtüstü pozisyondayken bir hastadan alınan serbest metanefrinler cut-off seviyesinin >4 katı ise, feokromositoma olasılığı yüksektir ve tümörün lokalizasyonu için görüntüleme testlerine geçilmelidir. Katekolamin üreten tümörler nadiren dopamin salgıladığından, dopamin hipersekresyonu (büyük, adrenal dışı tümörlerden şüphelenilen, genellikle normotansif veya ortostatik hipotansiyon) bulguları olan hastalarda, plazma dopamin ölçümleri, plazma metanefrinlerine ek olarak yapılmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda tanı koymak için ölçümlerin 4-5 katı yüksek olması gerekir. Hipertansif hastalarda

yanlış pozitif sonuç riski yüksektir. İdrar valin mandelik asit (VMA) ölçümü en yüksek yanlış negatiflik oranına (%14) sahip olduğundan rutin tarama testi olarak önerilmez [51,66].

Şüpheli feokromositomanın değerlendirilmesinde klonidin supresyonu ve glukagon provokasyonu gibi provokatif testler zayıf duyarlılıkları nedeniyle çok tercih edilmemektedir. Yetersiz duyarlılık ve özgüllük nedeniyle, kromogranin A'nın ilk tanıda yeri olmadığını söyleyen çalışmalar olsa da bazı yayınlarda antihipertansif ilaçlardan etkilenmemesi, böbrek yetmezliğinde düzeyinin değişmemesi nedeniyle arada kalınan vakalarda ölçülmesi önerilmektedir [65].

Katekolamin ölçümleri birçok ilaçtan etkilenmektedir. Hastaların büyük çoğunluğu hipertansif seyrettiğinde bir antihipertansif tedavi almaktadır. Antihipertansifler içinde selektif α 1-bloker (doksazosin) ve kalsiyum kanal blokerleri ölçümlerle en az etkileşen ajanlardır. Ölçümleri etkileyen ilaçların kesilebilir ise ölçümden 2 hafta önce kesilmesi önerilir [56]. Katekolamin ölçümlerini etkileyen ilaçlar Tablo 7.'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Katekolamin ölçümlerini etkileyebilen ilaçlar

Plazma katekolamin ölçümünü yanlış pozitif yapan ilaçlar	İdrar katekolamin ölçümünü yanlış pozitif yapan ilaçlar
Asetaminofen Fenoksibenzamin Trisiklik Antidepresanlar Beta Blokörler Sempatomimetik ajanlar Levadopa Kafein MAO inhibitörleri	Buspiron Fenoksibenzamin Trisiklik Antidepresanlar Beta Blokörler Sempatomimetik ajanlar MAO inhibitörleri Nikotin

Feokromositoma için biyokimyasal testler ile anlamlı pozitif sonuç alındığında görüntüleme yöntemleri ile tümörün lokalizasyonunun belirlenmesi gerekmektedir. İlk tercih edilecek yöntemler BT ve MRG'dır. Sensiviteleri %90'ın üzerindedir. Feokromositomalar %90 oranında adrenal bezde %98 oranında ise abdomen-pelvis bölgesinde bulunmaktadır. Bu nedenle ilk tercih edilecek yöntem abdomen görüntüleme olmalıdır. Genetik alt yapısı bulunan bireylerde toraks ve boyun görüntülemelerinde eş zamanlı planlanmalıdır [51].

BT’de lezyonun boyutu, dansitesi ve lezyonun kontrastı bırakma derecesi önemlidir. Feokromositomaların dansitesi 10HU üzerindedir. Lezyonun dansitesi 20HU üzerinde ise feokromositoma olma olasılığı çok daha yükselmiştir. Adenomlar ve feokromositomanın ayırımında kullanılan bir diğer parametrede kontrastın temizlenme derecesidir. Bu oran, 15. dakikada %60’tan fazla ise lezyonun feokromositoma olma olasılığı artmıştır. Son yapılan çalışmalarda Kontrastlı BT’de kullanılan düşük osmolar kontrast maddelerin krize neden olmadığı gösterilmiştir. MRG radyasyon ve kontrast madde içermediğinden özellikle gebeler ve çocuklarda güvenle kullanılmaktadır. MRG’da adenomlar T1 ve T2 ağırlıklı kesitlerde karaciğer ile izointens bir görüntü verirken feokromositomalar özellikle T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens bir görüntü vermekte ve bu lezyonlarda sinyal kaybı izlenmemektedir [51,56].

Feokromositoma şüphesi olan hastalarda BT ve MRG ile lokalizasyon sağlanamaz ise fonksiyonel görüntüleme yöntemlerine geçilir. Bunların içerisinde birinci sırada metaiodobenzilguanidin (131I-MIBG ve 123I-MIBG) sintigrafileri ve pozitron emisyon tomografi (PET) yöntemleri gelmektedir. MIBG norepinefrin taşıyıcısı için yüksek afiniteye sahip bir norepinefrin analogudur. 123I MIBG sintigrafinin sensitivitesi %83-100 ve spesifitesi %95-100’dür. 131I MIBG sintigrafinin ise sensitivitesi %77-90 ve spesifitesi %95-100’dür [65]. Tiroid bezide MIBG’yi tutacağından çekim öncesinde tiroid blokajı yapılmalıdır. Trisiklik antidepresanlar, labetolol, KKB’leri gibi ilaçlar MIBG uptakeni bozacağından ilaçlar çekimden 48-72 saat öncesinden kesilmelidir.[51] PET teknolojisi pahalıdır ve genellikle 123I-MIBG sonuçlarının negatif olduğu durumlar için ve ayrıca metastaz bölgelerini belirlemek amacıyla kullanılmalıdır. FDG-PET ve DOTA-PET metastatik olgularda MIBG ve diğer radyolojik yöntemlerden üstündür [2,56].

Feokromositomada asıl tedavi tümörün cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Büyük çoğunluğu benign olduğundan tam rezeksiyon şansı yüksektir. Operasyon sırasında gelişebilecek hiperadrenerjik kriz riskinden dolayı hastaları operasyon öncesinde medikal olarak cerrahiye hazırlamak gerekmektedir [3,51]. Medikal tedavide odak noktası kan basıncı ve kalp atımı hızı olmalıdır. Pre-operatif tedavinin amacı hipertansiyon ve taşikardiyi engelleyip volüm ekspansiyonunu sağlamaktır. Preoperatif dönemde kan basıncı kontrolü ve aritminin önlenmesi için kullanılan en yaygın adrenerjik antagonist fenoksibenzamindir. İrreversible uzun etkili, nonspesifik, oral, adrenerjik bir antagonisttir. Klasik olarak operasyondan 14 gün önce tedaviye başlanır. Fakat yakın zamanda miyokard enfarktüsü, katekolamin ile ilişkili kardiyomiyopati veya vaskülit kanıtı olan hastalarda daha erken başlanması önerilir. 2x10mg dozunda tedaviye başlandıktan sonra kan basıncı takiplerine göre

10-20mg doz artırımları yapılır. Maksimum doz günde 3 defa olmak üzere 1mg/kg'dır [2,28,65]. Hedef kan basıncı oturarak 120-80mmHg'nin altı olmalı ve ayakta ölçülen sistolik kan basıncının 90 mmHg'den düşük olmamasıdır. Fenoksibenzaminin olası yan etkileri arasında ortostatik hipotansiyon, taşikardi, yorgunluk, burun tıkanıklığı, mide bulantısı, karın ağrısı bulunmaktadır. Bu yan etkiler dayanılmaz hale gelirse veya fenoksibenzamin kolayca bulunamıyorsa, alternatif blokerler medikal tedavide kullanılabilir. Selektif α_1 -antagonistleri: Prazosin, Doksazosin, Terazosindir. Fenoksibenzamine göre yan etkileri daha azdır. Refleks taşikardi ve cerrahi sonrası hipotansiyon riskleri daha azdır. Günde tek doz kullanılırlar. Ortostatik hipotansiyon etkilerinden dolayı gece alınması önerilir. Alfa blokaj başlandıktan 2-3 gün sonra katekolaminlere bağlı vazokonstriksiyon ve ortostaz bulgularının engellenmesi amacıyla yüksek tuzlu diyet(> 5000 mg/gün) ve volüm ekspansiyonuna başlanmalıdır. Kalp ve böbrek yetmezliği olan hastalarda volüm ekspansiyonu sırasında dikkatli olunmalıdır [65,51].

Yeterli alfa blokaj sağlandıktan sonra taşikardi, anjina, aşırı katekolamin ile ilişkili semptomların azaltılması amacıyla tedaviye beta-blokörler eklenebilir. Beta blokörler tek başına kullanıldıklarında hipertansif krize yol açabileceklerinden asla tek başlarına kullanılmamalıdır. Beta blokör olarak ilk tercih edilecek ajan propranololdür. 6-8 saatte bir 10-40mg dozlarında verilerek doz titre edilebilir. Astım ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kardiyoselektif beta-blokör olan atenolol ve metoprolol tercih edilebilir [65,51].

Kalsiyum kanal blokörleri, alfa blokörler ile kombine veya onların kullanılmadığı durumlarda tek başlarına pre-operatif hazırlıkta kullanılabilirler. Özellikle koroner vazospazmı önlemede daha başarılıdırlar. Amlodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil kullanılabilecek ajanlardır. Nikardipinin iv infüzyonunun intra-operatif hemodinamik instabilitiyi düzelttiğini gösteren çalışmalar mevcuttur [51,67].

Metirozin, katekolamin sentezinde tirozinin DOPA'ya dönüştürüldüğü hız sınırlayıcı adım olan tirozin hidroksilazın etkisini inhibe eder. Metirozin, tümör yükü fazla olan, metastaz rezeksiyonu ve radyofrekans ablasyonu yapılması beklenen veya diğer ajanların etkisiz olduğu kanıtlanmış hastalarda kullanılmalıdır [51].

Feokromositoma cerrahisi yüksek riskli bir cerrahi olup tecrübeli anestezi ve cerrahi ekibin olduğu bir merkezde yapılmalıdır. Anestezi sırasında özellikle katekolamin salınımını uyurabilecek olan morfin, efedrin, meperidin gibi ajanlardan kaçınılmalıdır. Taşikardi etkisi

olan atropin yapılmamalıdır. İndüksiyon propofol, etomidat ile yapılabilir. Analjezik olarak sentetik opioidler kullanılabilir. Anestezik bir çok gaz kullanılabilir iken halotan ve desflorandan hipertansif ve taşikardi yapıcı etkilerinden dolayı kaçınılmalıdır. Vekuronyum ve rokuronyum nöromüsküler blokaj amacıyla güvenle kullanılabilirler. Atrakuryum ise ventriküler aritmi ve hipertansif etkileri olabileceğinde tercih edilmemelidir [51].

Anestezi, entübasyon ve operasyon sırasında hastalarda hipertansif kriz ortaya çıkabilir. Hipertansif kriz ortaya çıktığında kullanılacak ajanlardan birincisi fentolamindir. Kısa etkili non-selektif alfa-adrenerjik blokör olup kriz anında 1mg yapıldıktan sonra 2-2,5mg iv bolus olarak devam edilir. Kısa etkili olduğundan doz 5 dakikada bir tekrarlanır. Bir başka ajan ise sodyum nitroprusiddir. 500ml %5dekstroz içine 100mg konarak 0,5-5uq/kg/dk iv infüzyonla verilerek kan basıncı kontrol altına alınmaya çalışılır. Hazırlık aşamasında da kullanılabilen nikardipin de kriz anında iv olarak kullanılabilir. Taşikardinin kontrolünde ise kısa etkili beta-blokör olan esmolol tercih edilir. Operasyon sırasında hiperglisemi ve hipoglisemiye saptamak amacıyla yakın kan şekeri takibi yapılmalıdır [2, 56].

Pre-operatif hazırlıklar ve anestezi işlemleri tamamlandıktan sonra hasta cerrahiye hazırdır. Deneyimli bir anestezi uzmanı ve yetenekli bir cerrah tarafından yapıldığında operatif mortalite %1'den azdır. Gözlemsel çalışmalardan elde edilen veriler, laparoskopik prosedürün konvansiyonel laparotomi ile karşılaştırıldığında postoperatif morbiditeyi, hastanede kalış süresini ve masrafları azalttığını açıkça göstermektedir. Laparoskopik adrenalektominin komplikasyon oranı %8'den azdır [51,64]. Ailesel feokromositomada yüksek bilateral adrenal hastalık insidansı nedeniyle, adrenal korteks koruyucu cerrahi uygulanması (kısmi adrenalektomi), korteksi kurtarmak ve kalıcı glukokortikoid eksikliğini önlemek için önerilmektedir. Ancak ailesel feokromositomalarda adrenal bezlerde medulla dokusu kalabileceğinden rekürrens durumu endişe yaratmaktadır. Soliter sporadik feokromositoma rezeksiyonu sonrası hastaların uzun vadeli prognozu mükemmeldir. Ancak hastaların yaklaşık %50'sinde ameliyattan sonra hipertansiyon devam edebilir [65,66]. Bilateral adrenalektomi yapılan hastalar adrenal yetmezlik açısından takip edilmeli ve bu hastalara glukokortikoid ve minerelokortikoid replasmanı yapılmalıdır. Uzun takip süreli hastaların bulunduğu bir çalışmada adrenal dışı yerleşimli feokromositomaların, adrenal yerleşimli feokromositomalara göre nüks oranının 2-3 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Yine ailesel feokromositomalardaki nüks oranı sporadik olan vakalara göre 2-3 kat artmıştır [67].

Operasyon sonrası 2-6 hafta içinde 24 saatlik idrarda katekolamin değerleri bakılmalıdır. Katekolamin düzeylerinin normale dönmesi tümörün başarılı bir şekilde rezeke edildiğini gösterir. Aksi durumda katekolamin yüksekliği devam ediyor ise geride tümör dokusu bırakıldığı veya metastaz varlığı akla getirilmelidir. Operasyon öncesinde yüksek katekolamin seviyeleri olan hastalarda post-operatif takipte katekolamin düzeyleri normale gelmiş ise görüntüleme yöntemlerine gerek yoktur. Katekolamin düzeyleri gerilememiş olgularda veya başlangıçta normal katekolamin seviyeleri olan olgularda post-operatif 3.ayda BT veya MRG ile görüntüleme yapılmalıdır. Tüm hastalar operasyon sonrasında on yıl boyunca yıllık olarak takip edilmelidir. Ailesel ve ekstra-adrenal olan olgular ise ömür boyu yıllık olarak takibe alınmalıdır. [51], [65]

Geleneksel olarak %10 olarak bildirilse de metastatik olguların oranı %3-38 arasında değişmektedir. Malign feokromositoma için küratif tedavi yoktur. Tümörün tamamı ve metastatik dokuların tamamı rezeke edilmelidir. Bu rezeksiyonlar daha sonra verilecek olan kemoterapi, radyoterapi, radyofrekans ablasyonun başarı şansını artırmaktadır. 131I-metayodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafisi pozitif olan hastalarda, 131I-MIBG ile tümör ışınlanması hastaların yaklaşık üçte birinde terapötiktir. Sistemik kemoterapinin de tedavide yeri vardır. En sık kullanılan ajanlar siklofosamid, sisplatin, vinkristin, dakarbazin ve doksorubisindir. Yeni çalışmalarda bir tirozin kinaz inhibitörü olan sunitinibinde faydalı olduğu gösterilmiştir. Tüm bu tedavileri rağmen metastatik olgularda 5yıllık sağkalım oranları %50'nin altındadır [2,54,56].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 2000-2021 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı; Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde takip edilen, 18 yaş üzeri 49 feokromositomali hasta alındı. Hastaların dosya verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların cinsiyeti, feokromositoma tanısı alma yaşı, başvuru şikayetleri, komorbid hastalıkları, takip süresi, tümör boyutu, radyolojik özellikleri, biyokimyasal tetkik sonuçları, operasyon öncesi aldıkları tedaviler, tedavi başarı oranları ve patoloji raporları incelendi.

Çalışmaya, patoloji raporlarında feokromositoma olan hastalar dahil edilmiştir. Hastalarda dışlama kriteri olarak; laboratuvar, patoloji ve radyoloji verilerine ulaşılamayan hastalar kullanılmıştır. Feokromositoma nedeniyle ameliyat edilen veya patoloji sonucu feokromositoma ile uyumlu olan tüm hastaların istenilen verilerine ulaşılmış olup, hiçbir hasta çalışma dışı bırakılmamıştır.

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23,0 istatistik paket programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde; ölçümsel değişkenler için ortalama, standart sapma (ss), minimum (min), maksimum (maks) olarak verilmiştir. Ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları One – Sample Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan ölçümsel verilerin bağımsız gruplar arasındaki karşılaştırmaları Student-T testi, uymayanların ise Mann Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde ise ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Bu çalışmada 2000-2021 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde feokromositoma tanısı ile takip edilen 18 yaş üzeri 49 hasta retrospektif olarak incelendi. 49 hastanın %67,3'ü kadın (33), %32,7'si erkeklerden (16) oluşmaktaydı (Tablo 8). Olguların tanı anındaki yaşları 18 ile 77 arasında olup ortalama tanı yaşı 46,1 yıl, kadınların ortalama yaşı 46,6 yıl iken erkeklerde bu oran 45,2 yıl olarak bulundu.

Tablo 8. Olguların yaşa ve cinsiyete göre dağılımı

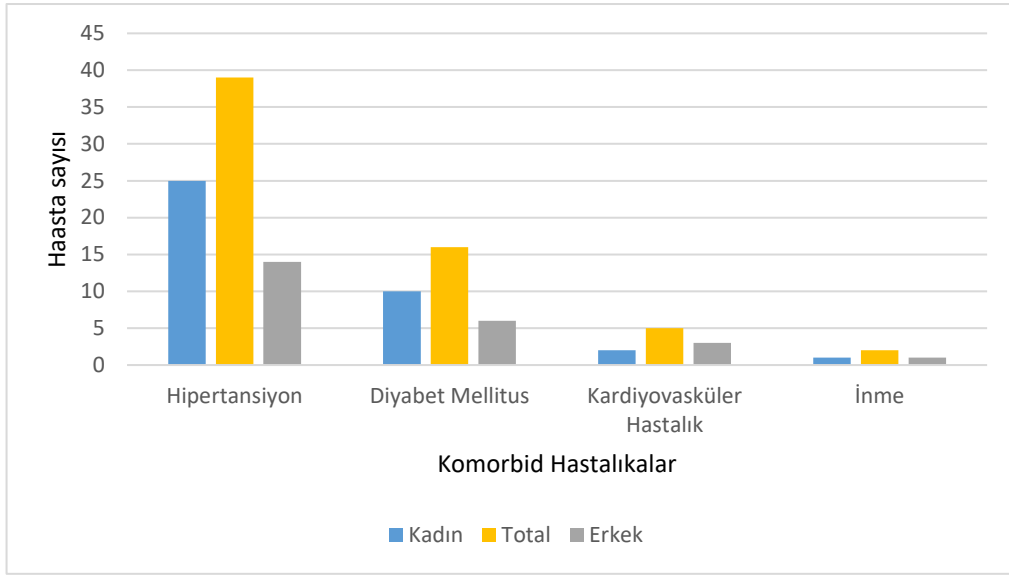
	Min- Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Yaş	18-77	47	46,1 ± 15,9
Cinsiyet	Kadın		33 %67,3
	Erkek		16 %32,7

Hasta grubunda en sık tariflenen semptom çarpıntı yakınması idi ve 23 hastada (%46,9) saptandı. İkinci sıklıkta görülen semptom ise 18 hastada (%36,7) görülen terleme idi. Üçüncü sıklıkta ise 16 hastada (%32,6) görülen baş ağrısı yer almaktaydı. Daha az sıklıkta bulunan semptomlar ise sırasıyla; 13 hastada (%26,5) karın ağrısı, 10 hastada (%20,4) yüzde kızarma, 7 hastada (14,2) kilo kaybı, 4 hastada (%8,1) solukluk, 4 hastada (%8,1) kusma idi (Tablo 9). Başvuru şikâyetleri ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. Çoğu hastada tanı anında birden fazla belirti aynı anda bulunmaktaydı.

Tablo 9. Feokromositomalı hastalarda tanı anındaki semptomların sıklığı

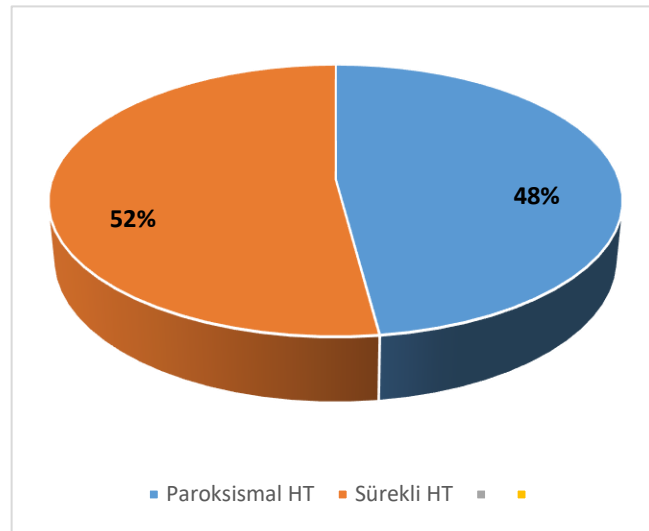
Semptomlar	Görülme sıklığı
Çarpıntı	%46,9
Terleme	%36,7
Baş ağrısı	%32,6
Karın ağrısı	%26,5
Flushing	%20,4
Kilo kaybı	%14,2
Solukluk	%8,1
Mide bulantısı-kusma	%8,1

Çalışma grubumuzdaki hastalarımızın tanı anında %81,2'sinde (39) hipertansiyon, %33,3'ünde (16) diyabet mellitus, %10,4'ünde (5) koroner arter hastalığı, %4,2'sinde (2) serebrovasküler olay, %4,2'sinde (2) kalp yetmezliği öyküleri mevcuttu. İki hastada ise başka bir malignite mevcuttu.



Şekil 6. Feokromositoma hastalarının komorbid hastalıkları

Hastaların %18,'i normotansif olarak bulundu. Hipertansiyonu olan hastalar içerisinde %43,8'lik grupta daha önce hipertansiyon tanısı mevcutken %36,7'lik grupta hipertansiyon teşhisi yeni koyulmuştu. Öncesinde hipertansiyon tanısı almış ve antihipertansif tedavi alan hastaların %52,1'inde kan basınçları kontrol altında bulunmaktaydı. Hipertansiyonu bulunan %47,9 hasta ise ataklar şeklinde ve hipertansif seyretmekteydi. Hipertansiyonu olan hastaların %35,8'i erkek, %64,2'si kadındı. Cinsiyete göre HT görülmesi arasında anlamlı fark saptanmadı(p:0,670).



Şekil 7. Kan basıncı seyirlerine göre olgular

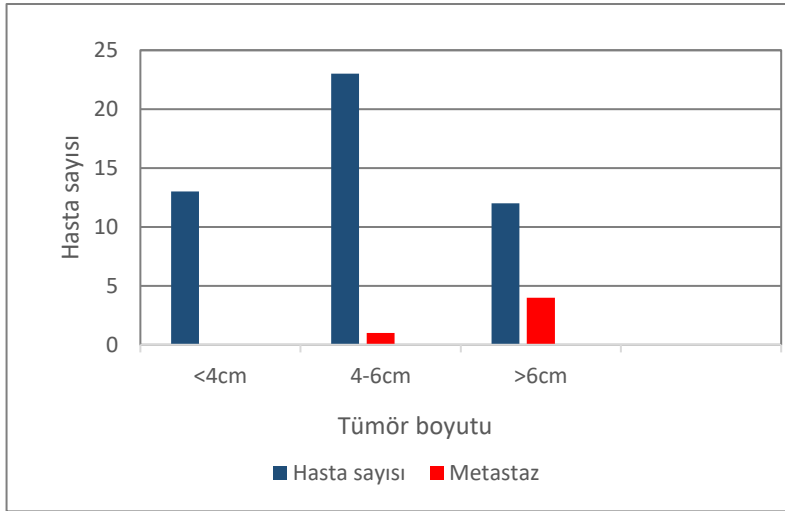
Kadın hastaların ortalama sistolik kan basıncı 128mmHg diyastolik kan basıncı 79,8mmHg olarak, erkek hastaların ortalama sistolik kan basıncı 130,5mmHg, diyastolik kan

basıncı 80,5mmHg olarak saptandı. Ataklar halinde hipertansiyon yaşayan hastalarda bu semptom ile pre-operatif dönemdeki katekolamin düzeyleri ve tümör boyutu arasındaki ilişki incelendi. Hipertansif atak ile katekolamin düzeyi ve tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Hastaların %33,2'ünde diyabet mellitus bulunmaktaydı. Bunların %37,5'i erkek %62,5'i kadındı. Diyabet mellitus bulunan 16 hastadan sadece 1 tanesinde diyabet mellitus tanısı yeni koyulmuşken diğer 15 hastanın bilinen diyabet mellitusu mevcuttu. Yeni tanı diyabet mellitusu olan hastanın yapılan 1mg DST'si baskılı değildi.

Malignite bulunan 2 hastadan birinde eş zamanlı Renal Hücreli Karsinom mevcutken diğer hastada tanıdan 4 sene sonra ortaya çıkan Küçük Hücreli Akciğer Kanseri mevcuttu. Çalışma grubunda bulunan 1 hasta gebeydi. Hasta 16.gebelik haftasında hipertansif seyretmesi üzerine nefroloji bölümünce araştırılmış ve feokromositoma tanısı almıştı. Bu hastaya 18.gebelik haftasında surrenalectomi yapıldı. Herhangi bir komplikasyon gelişmeyen hastanın gebeliği 37.haftada normal doğum ile sonuçlandı. Çalışma grubumuzdaki hastaların 42'sinde biyokimyasal olarak anlamlı katekolamin yüksekliği tespit edildi; 7 hastanın pre-op katekolamin düzeyleri normal olarak bulunmuştu. Plazma ve/veya idrar katekolamin düzeyleri normal saptanan hastalar klinik şüphe ve radyolojik görünümleri feokromositoma ile uyumlu olması nedeniyle opere edilmişti.

Hastaların tamamında radyolojik olarak sürrenal bezde lezyon saptanmıştı. Ortalama tümör boyutu $51,75 \pm 34,2$ mm idi (Kadın hastalarda $46,5 \pm 17,4$ mm, erkek hastalarda $56,4 \pm 46,6$ mm). Cinsiyete göre tümör boyutu analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,830$). Hastalar tümör boyutlarına göre 3 kategoriye ayrıldı. Tümör boyutu %26,5 hastada (13) 4cm'den küçük, %49,6 hastada (23) 4-6cm arasında, %26,5 hastada (13) ise 6cm'den büyük olarak saptandı. Çalışma grubundaki 48 hastadan 5'inde metastatik feokromositoma bulunmaktaydı. Bunlardan 3'ü kadın hasta, 2'si erkek hasta idi. Cinsiyete göre metastaz yapma sıklığı analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,307$). Tümör boyutlarına göre metastaz sıklığı analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,007$). En sık metastaz görülen grup ise 4 hasta ile tümör boyutu 6cm'den büyük olan gruptu. Tümör boyutu 4cm'den az olan grupta ise hiç metastaz saptanmadı(Şekil 7).



Şekil 8. Tümör boyutları ve metastaz arasındaki ilişki

Hastalar tümör yerleşim bölgesine göre 3 kategoriye ayrıldı. Tümör %61,2 hastada (30) sağ sürrenalde, %36,7 hastada (18) sol sürrenalde yerleşimli iken sadece 1 hastamızda bilateral feokromositoma bulunmaktaydı. Çalışmamızda yerleşim bölgesine göre tümör boyutu, radyolojik dansite, kontrast sonrası washout ve metastaz oranları analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 10. Uygulanan cerrahi yöntem

	Hasta Sayısı		Tümör boyutu
	N	%	
Laparotomi	28	57,2	57,5 ± 42,07
Laparoskopi	21	42,8	44 ± 17,6

Çalışma grubumuzdaki 21 hasta (%42,8) laparoskopik olarak opere edilirken 28 hastaya (%57,2) açık laparotomi uygulandı. Laparoskopi uygulanan hastalardaki ortalama tümör boyutu 44mm iken laparotomi uygulananlar da bu ise 57,5mm idi. Tümör boyutu ile yapılan cerrahi şekli arasındaki ilişki analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,296$).

Genetik mutasyon analizi 20 hastaya yapılmıştı ve sadece iki hastada mutasyona rastlanıldı. 25 yaşındaki erkek hastada SDHD c.147 dupA mutasyonu saptandı. Aile öyküsü yoktu. Hastamız 5 metastatik olgudan biriydi. 18 yaşındaki kadın hastanın genetik analizinde ise SDHA patojenik varyant olarak saptandı. Aile öyküsü mevcuttu. Takiplerinde metastaz saptanmadı.

Tablo 11. Tanı Anında ve Post-operatif Plazma ve 24 saatlik idrar Hormon Değerleri

	Tanı anında	Post-operatif
İdrar Metanefrin	924,8 ± 1459,8	89,5 ± 66,5
İdrar Normetanefrin	1806,2 ± 2238,8	730,6 ± 2298,08
İdrar Adrenalin	44,6 ± 72,8	17,3 ± 59,6
İdrar Noradrenalin	196,1 ± 367,9	59,9 ± 76,7
İdrar Dopamin	358,5 ± 230,7	-----
Plazma Metanefrin (pg/ml)	359,3 ± 565,9	-----
Plazma Normetanefrin (pg/ml)	1141,2 ± 1648,7	-----
Plazma Adrenalin(pg/ml)	86,3 ± 87,3	-----
Plazma Noradrenalin (pg/ml)	297,4 ± 259,7	-----

Tanı anında hastaların ortalama plazma metanefrin seviyeleri 359,3 ± 565,9pg/ml, ortalama plazma normetanefrin seviyeleri 1806,2 ± 2238,8pg/ml, ortalama plazma adrenalin seviyesi 86,3 ± 87,3pg/ml, ortalama plazma noradrenalin seviyesi 297,4 ± 259,7pg/ml olarak tespit edildi(Tablo 11). Tümör boyutu ile ortalama plazma metanefrin, normetanefrin, adrenalin, noradrenalin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi(sırasıyla, p:0,441; p:0,998; p:0,965; p:0,983). Tanı anında 24 saatlik idrar katekolamin ve metabolitleri ile tümör boyutu arasındaki ilişki incelendiğinde ise; ortalama idrar metanefrin seviyeleri 924,8 ± 1459,8pg/ml, ortalama idrar normetanefrin seviyeleri 1806,2 ± 2238,8pg/ml, ortalama idrar adrenalin seviyesi 44,6 ± 72,8pg/ml, ortalama idrar noradrenalin seviyesi 196,1 ± 367,9pg/ml, ortalama idrar dopamin seviyesi 358,5 ± 230,7 pg/ml olarak tespit edildi(Tablo 11). Tümör boyutu ile 24 saatlik idrardaki ortalama metanefrin, normetanefrin, adrenalin, noradrenalin ve dopamin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi(sırasıyla, p:0,840; p:0,494; p:0,493; p:0,169 p:0,126).

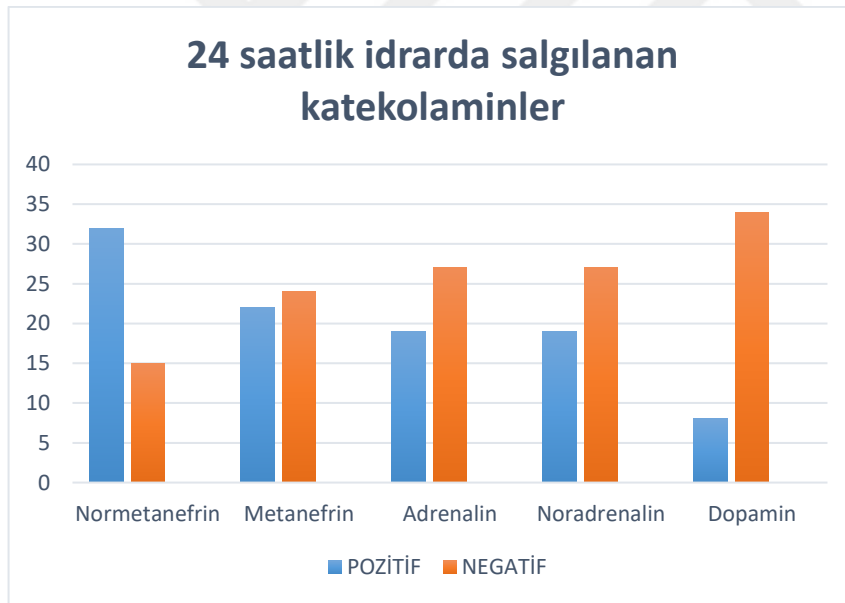
Tablo 12. Pre-operatif idrar katekolaminlerinin metastaz ile ilişkisi

	Metastaz Olan	Metastaz olmayan	p
İdrar Metanefrin	122 ± 79,7	1041,7 ± 1526,4	0,016
İdrar Normetanefrin	725,8 ± 1072,3	1973,8 ± 2323,2	0,044
İdrar Adrenalin	13,54 ± 14,1	49,3 ± 76,7	0,158
İdrar Noradrenalin	63,42 ± 64,4	216,7 ± 390,04	0,378
İdrar Dopamin	256,25 ± 80,8	370,1 ± 239,8	0,431

Çalışma grubundaki hastaların operasyon öncesi 24 saatlik idrardaki katekolamin düzeyleri ile metastatik hastalık olma riski arasındaki ilişki değerlendirildi(Tablo 12). 24 saatlik

idrardaki hem metanefrin hem de normetanefrin düzeyleri arttıkça metastaz olma olasılığı azalmaktaydı ve bu olasılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu(sırasıyla, p:0,016; p:0,044). 24 saatlik idrardaki adrenalin, noradrenalin ve dopamin ile metastaz olma olasılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışma grubundaki hastalar salgıladıkları katekolaminlere göre gruplandırıldı(Şekil 8). 24 saatlik idrardaki hormon düzeyleri incelendiğinde; hastaların %68,1'inde (32 hasta) normetanefrin yüksekliği, %47,8'sinde (22 hasta) metanefrin yüksekliği, %41,3'ünde (19 hasta) adrenalin yüksekliği, %41,3'ünde (19 hasta) noradrenalin yüksekliği, %19'unda (8 hasta) dopamin yüksekliği bulunduğu görüldü. Cinsiyete göre 24 saatlik idrardaki normetanefrin, metanefrin, adrenalin, noradrenalin ve dopamin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(sırasıyla, p:0,742; p:1,00; p:0,641; p:0,854; p:1,00)



Şekil 9. 24 saatlik idrarda salgılanan katekolaminler

Hastaların salgıladıkları katekolamin türü ile metastaz arasındaki ilişki incelendi. Metanefrin, normetanefrin, adrenalin, noradrenalin ve dopamin ile metastaz sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışma grubundaki hastaların salgıladıkları katekolamin türü ile hipertansif atak geçirme durumu ve tümör boyutu arasındaki ilişki incelendiğinde 5 katekolamin ile de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 13. 24 saatlik idrar katekolamin düzeyleri yüksek ve normal olan hasta sayıları

	Katekolamin yüksek	Katekolamin normal
Kadın	28	5
Erkek	14	2
Total	42	7

Hastalar 24 saatlik idrardaki katekolamin düzeylerine göre incelendiğinde; %85,7'sinde (42 hasta) katekolamin düzeyleri yüksek bulunmuşken, %14,3'ünde (7hasta) ise katekolamin düzeyleri tamamen normal tespit edildi. İdrar katekolamin düzeyleri normal olan hastaların 5'i kadın hasta, 2'si erkek hasta idi. Cinsiyet ile idrar katekolamin düzeyinin normal gelmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi(p:1,00)

Tablo 14. Katekolamin salgılayan ve salgılamayan hastaların metastaz sıklığı

	Katekolamin yüksek	Katekolamin normal	p
Metastaz Olan	2	3	
Metastaz Olmayan	39	4	
Total	41	7	0,018

Metastatik hastalık olma riski incelendiğinde; idrar katekolamin düzeyleri normal olan 7 hastanın 3'ünde (%42,9) metastaz görülürken, idrar katekolamin düzeyi yüksek olanlarda metastatik hastalık riski %4,9 (41 hastanın 2'sinde) bulundu(Tablo 14). Katekolamin salgılamayan hastalarda metastatik hastalık olma riski, katekolamin salgılayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı, yüksek bulundu(p:0,018).

Tablo 15. Katekolamin salgılayan ve salgılamayan hastalarda tümör boyutu

	Katekolamin yüksek	Katekolamin normal	p
Tümör boyutu	50,02 ± 36,39	62,143 ± 13,0	0,010
N	42	7	

Tümör boyutu ile katekolamin salgılanma durumu arasından ilişki analiz edildiğinde; katekolamin salgılayan hastalarda ortalama tümör boyutu 50,02 ± 36,39mm iken katekolamin salgılamayan hastalarda ortalama tümör boyutu 62,14 ± 13,10mm olarak saptandı(Tablo 15). Tümör boyutu arttıkça, tümörün katekolamin salgısı yapmama riski artmaktaydı ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu(p:0,010).

Katekolamin salgılamayan 7 hastanın 4'ünde tümör sağ sürrenalde 3'ünde tümör sol sürrenalde tespit edildi. Katekolamin salgılamayan hastalarda radyolojik olarak ortalama tümör dansitesi $42,4 \pm 20,7$ iken katekolamin salgılayan hastalarda ortalama tümör dansitesi $38,2 \pm 10,5$ olarak bulundu. Tümörün yerleşim yeri ve dansitesi ile katekolamin salgısı yapmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi(p:0,809).

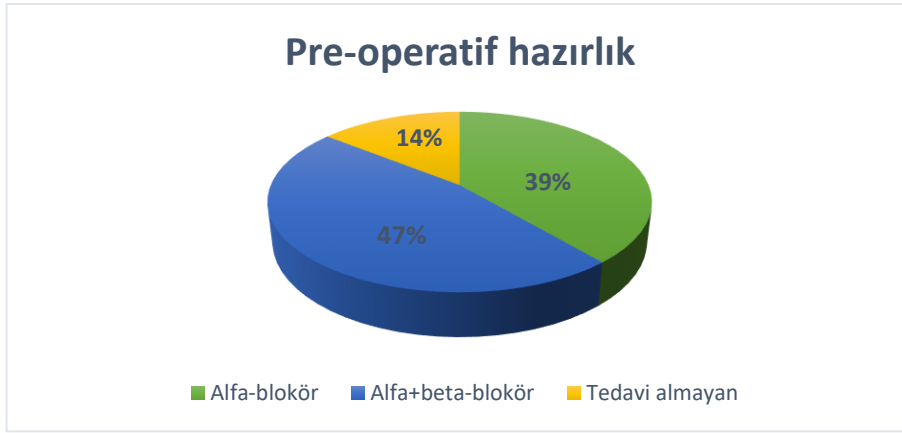
Tansiyon holterde hipertansif atak varlığı ile tümörden salgılanan katekolaminler ve tümör boyutu arasındaki ilişki analiz edildi. Çalışma grubundaki 30 hastanın tansiyon holter sonuçlarına ulaşılabildi. 19 hastada hipertansif atak saptanmadı, 11 hastada ise hipertansif atak ile uyumlu tansiyon holter sonuçları mevcuttu. Gerek salgılanan katekolamin çeşidi gerekse tümör boyutu ile tansiyon holterlerinde hipertansif atak varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 16. 1mg Deksametazon supresyon testine göre subklinik cushing oranları

1mg DST	Hasta Sayısı	
	N	%
<1,8mg/dl	33	75
>1,8mg/dl	11	25

Feokromositoma hastalarının bir kısmında diğer adrenal hormonların da salgılanabileceği düşünüldüğünde kortizol sekresyon durumlarını değerlendirmek için hastaların 44'üne operasyon öncesinde 1mg Deksametazon supresyon testi yapıldığı görüldü(Tablo 17). Cushing tarama testi uygulanmayan 5 hastanın endokrinoloji kliniğimize uğramadan direk cerrahiye giden hasta grubu olduğu düşünüldü. Deksametazon supresyon testinde 1,8mg/dl değeri eşik olarak alındı. 33 hastanın 1mg DST'si 1,8mg/dl'nin altında ve baskılı sonuçlanırken 11 hastanın 1mg DST'si 1,8mg/dl'nin üstünde ve baskılanmamış olarak sonuçlandı. Bu hastalarda subklinik Cushing olabileceği düşünüldü. 1mg DST'si pozitif saptanan hastaların 7'sinde post-operatif dönemde test tekrarlandı ve bu hastaların tamamında 1mg DST'sinin post-op dönemde baskılandığı görüldü.

Hastaların %85,7'sinde (42 hasta) operasyon öncesinde medikal olarak hazırlık yapıldığı görüldü. 19 hasta sadece alfa-blokör ile operasyona hazırlanırken, 23 hasta hem alfa hem de beta-blokör ile operasyona hazırlanmıştı(Şekil 9). Sadece beta-blokör alan hasta yoktu. Pre-operatif hazırlık yapılmayan 7 hastada 5'inin endokrinolojik değerlendirilmesi henüz tamamlanmadan opere olduğu, diğer iki hastanın ise endokrinolojiye hiç başvurusu olmadan operasyon girdiği tespit edildi.



Şekil 10. Pre-operatif hazırlık döneminde kullanılan tedaviler

Tablo 17. Ki-67 indeksleri ve metastaz oranları

	Hasta Sayısı		Metastaz
	N	%	
Ki-67<%3	26	81,2	4
Ki-67>%3	6	18,8	1

Hastaların operasyon sonrasındaki patoloji sonuçları incelendiğinde 32 hastada (%65) ki-67 indekslerinin değerlendirildiği görüldü. 26 hastanın (%81,2) ki-67 indeksi %3'den düşük olarak sonuçlanırken 6 hastada (%18,8) ki-67 indeksi %3'ten büyük olarak bulundu. Ki-67 indeksi yüksekliği ile metastatik hastalık olma riski arasındaki ilişki incelendiğinde her ikisi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı($p=1,00$). Yine Ki-67 indeksleri ile tümör boyutu ve 24 saatlik idrarda katekolamin düzeyleri karşılaştırıldığında, 24 saatlik idrarda katekolamin düzeyleri ve tümör boyutu ile Ki-67 indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

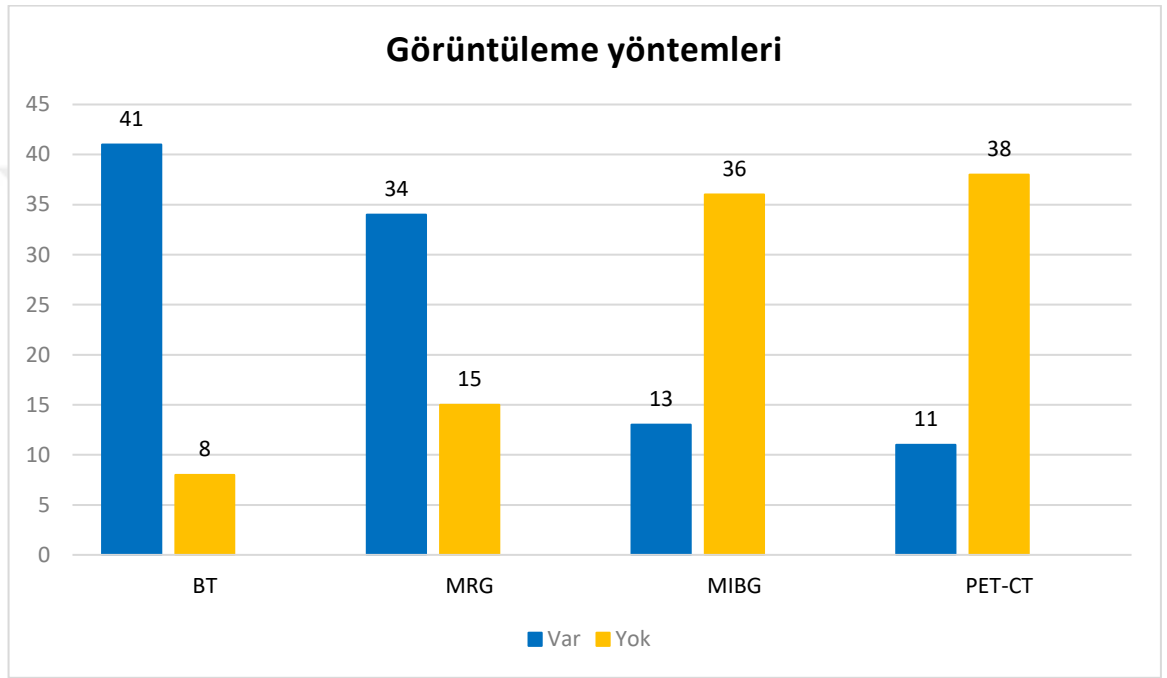
Tablo 18. PASS skorları ve metastaz oranları

PASS skoru	Hasta Sayısı		Metastaz oran
	N	Metastaz olmayan	
4'ten küçük	8	7	1(%12,5)
4'ten büyük	7	5	2(%28,6)

Patoloji sonuçlarında 15 hastanın (%30,6) PASS skorlarının incelendiği görüldü (Tablo 19). Erkek hastalarda ortalama PASS skoru 5,4 olarak hesaplanırken, kadın hastalarda 5 olarak hesaplandı. PASS skoruna göre hastalar skoru 4'ten büyük olan ve küçük olanlar şeklinde 2 gruba ayrıldı. PASS skoru 4'ten küçük olan grupta metastaz oranı %12,5 iken PASS skoru 4'ten

büyük olan grupta oran %28,6 idi. Fakat PASS skorları ile metastaz arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi($p=0,596$). Yine PASS skoru ile 24saatlik idrardaki katekolaminler ve tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Hasta grubunda tanı aşamasında görüntüleme yöntemi olarak tomografi, magnetik rezonans görüntüleme(MRG), MIBG sintigrafisi ve PET-CT kullanılmıştı. 41 hastaya (%83,6) bilgisayarlı tomografi, 34 hastaya (%69,3) MRG, 13 hastaya (%26,5) MIBG sintigrafisi, 11 hastaya (%22,4) ise PET-CT çekilmişti(Şekil 10).



Şekil 11. Teşhis aşamasında kullanılan görüntüleme yöntemleri

MRG çekilen 34 hastada (%97,4) lezyonda belirgin sinyal kaybı izlenmezken sadece 1 hastada(%2,6) lezyonda sinyal kaybı görüldü.

Tablo 19. Katekolamin salgılayan ve salgılamayan hastaların MIBG sintigrafileri

	Katekolamin yüksek	Katekolamin normal	P
MIBG Pozitif	9	1	
MIBG Negatif	1	2	
Total	10	3	0,108

MIBG sintigrafisi 13 hastada tanı aşamasında çekilmişti. Bu hastaların 10'unda (%76,9) MIBG pozitif iken 3 hastada (%23,1) MIBG negatif olarak sonuçlanmıştı. MIBG sintigrafisinin negatif sonucu ile katekolamin salgısı varlığı arasındaki ilişki incelendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi($p:0,108$). MIBG sintigrafisi çekilen hastalarda MIBG sonuçları ile

metastaz arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p:0,423). Fakat yüzdesel olarak incelendiğinde MIBG negatif 3 hastadan 1 tanesinde(%33,3) metastaz mevcutken MIBG pozitif 10 hastadan 1'inde(%10) metastaz mevcuttu.

Tablo 20. Feokromositomaları hastaları yıllık takiplerine başvuru durumları

	1.yıl	3.yıl
Remisyon	41	19
Nüks/Metastaz	4	3
Takipsiz	4	27

Çalışma grubundaki 49 hastanın 45'i operasyondan 1 yıl içinde polikliniği kontrol amaçlı başvururken 4 hasta operasyon sonrası takibe gelmemiştir(Tablo 21). Polikliniğe başvuran 45 hastanın ilk 1 yıl içerisindeki durumları değerlendirildiğinde 41'i (%91) remisyonda, 4hasta (%9) ise metastaz veya nüks ile uyumlu olarak değerlendirildi. 49 hastanın 3 yıllık takipleri değerlendirildiğinden 22 hastanın takiplerine devam ettiği görüldü. 22 hastadan 19'u remisyonda iken 3 hastada nüks/metastaz görülmüştü. 27 hasta ise 3.yılda poliklinik kontrollerine başvurmamıştı.

TARTIŞMA

Feokromositomalar nöral krestten köken alan, katekolamin üreten kromaffin hücreli tümörlerdir. Oldukça nadir görülmektedir. Kadın ve erkeklerde görülme sıklığı eşittir. Sıklıkla 3.ve 5.dekatta görülmektedir [1]. Sporadik veya ailesel olarak görülebilir. Tipik klinik belirtileri sürekli veya paroksizmal hipertansiyon, şiddetli baş ağrıları, çarpıntı ve terlemedir. Klinik şüphe durumunda yapılması gereken ilk tetkik 24 saatlik idrarda katekolaminlerin ve onların metabolitlerinin bakılmasıdır. Katekolamin yüksekliği saptanan hastalarda radyoloji tümörün yerleşiminde, lokal invazyon ve/veya metastaz varlığının gösterilmesinde bize yardımcı olmaktadır [2]. Feokromositoma tespit edildikten sonra kesin tedavi cerrahidir. İntraoperatif hipertansiyon ataklarının önlenmesi amacıyla operasyon öncesi yapılacak medikal hazırlık önemlidir [3]. Operasyondan 1-2 hafta önce hastalara alfa-adrenerjik reseptör blokörü verilerek hazırlık başlar. Uygun alfa blokaj yapıldıktan sonra tedaviye beta-blokörler eklenerek hazırlık aşaması tamamlanır. Kan basıncı ve ritim kontrolü sağlanan hastalar kesin tedavi amacıyla cerrahiye verilirler [3].

Bu çalışmada 2000-2021 yılları arasında KTÜ Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve yapılan tetkikler sonucunda feokromositoma tanısı alan 49 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 49 hastadan 33'ü kadın (%67,3), 16'sı erkek (%32,7) hastaydı. Olguların tanı anındaki yaşları 18 ile 77 arasında olup ortalama tanı yaşı 46,1 yıl(kadınlar: 46,6 erkekler: 45,2) olarak bulundu. Seung Hun Lee ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları 16 feokromositoma hastası içeren bizden daha küçük ölçekli bir çalışmada hastaların 6'sı kadın (%37,5) 10'u erkek (%62,5) hasta ve ortalama tanı yaşını ise bizden farklı olarak 52.1 olarak bildirmişlerdi [68]. Guojun Wu ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı bir çalışmada 114 feokromositomalı hastanın %66,6'sı erkek hasta iken %33,4'ü kadın hasta olarak bildirdiler [69]. Wenming Ma ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları 140 hastalık bir çalışmada hastaların %54,3'ü erkek %45,7'si kadın ve tanı anındaki ortalama yaşları ise 44 olarak bildirilmiştir [70]. Bizim çalışmamızda literatür verilerinden farklı olarak kadın hasta sayısı belirgin olarak erkek hasta sayısından fazla olarak saptandı. Hastaların tanı yaşı ortalaması ise literatür verileri ile benzer bulundu.

Hastalarımızda en sık başvuru şikâyetleri sırasıyla çarpıntı (%46,9), terleme (%36,7) ve baş ağrısı (%32,6) yakınmalarıydı. Aikaterini Geroula ve arkadaşlarının 2019 yılında 245

hastalık çalışmada sırasıyla terleme, çarpını ve başağrısı en sık rastlanılan semptomlar olarak bildirilmişti [71]. Jonathan A Beilan ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınladığı bir 106 hastalık bir çalışmada sırasıyla başağrısı (%48), çarpıntı (%43), terleme (%20) en sık rastlanılan semptomlar olarak bildirilmişti [72]. Mannelli ve arkadaşlarının 1999 yılında yayınladığı 284 feokromositomali hastanın en sık rastlanılan semptomları; %58,1 çarpıntı, %51,9 baş ağrısı,%48,8 terleme olarak bildirilmiştir [73]. Bizim çalışmamızdaki başvuru şikayeti bulguları literatür verileri ile benzerdi.

Çalışma grubumuzda tanı anında 39 hastada (%81,2) hipertansiyon, 16 hastada (%33,3) diyabet mellitus, 5 hastada (%10,4) koroner arter hastalığı, 2 hastada (%4,2) serebrovasküler olay, 2 hastada (%4,2) ise kalp yetmezliği öyküleri mevcuttu. Toplamda 2 hastada başka bir malignite mevcuttu.

Feokromositomda oluşan hipertansiyon aralıklı, devamlı veya ataklar halinde olabilir. Çalışma grubundaki hastalarımızın %18'i normotansifti. Hipertansiyonu olan grupta %52 hastada devamlı hipertansiyon, %48 hastada ise ataklar halinde hipertansiyon mevcuttu. M. Pourian DBM ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada feokromositomada devamlı hipertansiyon sıklığını %20.5-53.9, aralıklı hipertansiyon sıklığını %24.6-49.3, hipertansiyon atağı sıklığını %17.3-%43.1 olarak bildirilmişlerdir [74]. A. Tsirlin ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada %13 hastanın normotansif, %48 hastada ataklar halinde hipertansiyon, %30 hastada sürekli hipertansiyon olduğu bildirilmiştir [51]. Bizim çalışmamızdaki kan basıncının seyri eldeki literatür verilerine benzer olarak bulundu.

Feokromositomalarda artmış katekolamin sentezi hastalarda glukoz entoleransının gelişimine neden olabilir. Feokromositoma operasyonu sonrasında pek çok diyabet hastasında insülin ve oral antidiyabetik ihtiyacının azaldığı gözlemlenmiştir [75]. Hastalarımızın 16'sında diyabet tanısı mevcuttu. Bunlardan bir tanesi yeni diyabet tanısı almıştı. Post-op takip açısından elimizde yeterli veri olmadığından operasyon sonrası glukoz seyri değerlendirilemedi. Çalışmamızda tanı anında kardiyovasküler hastalık oranı %10,4 olarak saptandı. Literatür bilgilerine göre düşük olan bu oranın hasta sayımızın az olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü [56]. Diğer komorbid durumlar literatür bilgisi ile uyumlu şekilde artmış olarak saptandı [51].

Çalışma grubunda bulunan bir hasta gebeydi. Hasta 16.gebelik haftasında hipertansif seyretmesi üzerine nefroloji bölümünce araştırılmış ve feokromositoma tanısı almıştı. Hasta alfa-blokör ve sonrasında beta-blokör tedavi ile tansiyonları kontrol altına alınıp 18. gebelik

haftasında operasyona verildi. Perioperatuar dönemde herhangi bir komplikasyon gelişmeyen hasta gebeliğinin 37. haftasında normal doğum ile sağlıklı bir bebek doğurdu. Literatürde gebelikte feokromositoma tedavisi konusunda farklı görüşler olmasına rağmen, tanı 1. ve 2. trimesterde konulmuş ise, tümörün cerrahi olarak çıkartılması gerektiği savunulmaktadır [65]. Hastamızda literatüre uyumlu bir tedavi algoritması izlenmişti.

Malign feokromositoma tanısı için kesin kriterler olmamakla birlikte tümörün metastaz yapmış olması malign feokromositoma için şuan kabul edilen tek kriterdir. 2017 yılında WHO tarafında tüm feokromositomaların metastaz potansiyeli olabileceği bildirilmiştir [76]. Çalışma grubumuzdaki hastaların %10,2'sinde metastaz saptanmıştı. A. Khorram-Manesh ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı 110 hastalı bir çalışmada 6 hastada (%5) metastatik feokromositoma bildirilmişti [77]. Roeland F. Stolk ve arkadaşlarının 2013 yılında 109 hasta ile yaptıkları çalışmada metastatik feokromositoma hiç bildirilmemişti [78]. Mirko Parasiliti-Caprino ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınladığı 220 hastalı meta-analizde 35 hastada(%15,9) metastaz varlığı bildirilmişti [79]. Literatürde farklı çalışmalarda farklı metastaz oranları görülmekle birlikte çalışma grubumuzda hastaların %10'lar kuralı ile uyumlu bir metastaz oranı olduğu görüldü.

Feokromositoma tanısında 24 saatlik idrarda katekolaminler, total ve fraksiyone metanefrinler ve plazma metanefrinlerinin ölçümü kullanılmaktadır. 24 saatlik idrar ile katekolamin ve metabolitlerinin ölçümünün %97'ye varan duyarlılığa ve %91'e varan özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir [65]. Bunun yanı sıra literatürde birçok katekolamin salgılamayan feokromositoma olgusu bildirilmiştir [57]. Çalışmamızda 24 saatlik idrar katekolamin ve metabolitlerinin 42'hastada (%85,8) yüksek iken, 7 hastada (%14,2) ise normal aralıkta bulundu. Hastalar katekolamin yüksek ve normal olarak 2 gruba ayırdığımızda yüksek grubun daha çok baş ağrısı, terleme, çarpıntı gibi şikâyetler başvurduğunu normal grupta ise karın ağrısı ve kilo kaybı şikayetlerinin ön planda olduğu görüldü. 24 saatlik idrar katekolamin ve metabolitlerinin normal olmasının feokromositomayı ekarte ettirmeyeceği bizim çalışmamızda da gösterilmiş oldu.

Katekolamin salgılamayan 7 hastanın 3'ünde (%42,9) metastaz görülürken, katekolamin salgılayan 41 hastanın 2'sinde (%4,9)'unda metastaz görüldü. Katekolamin salgılamayan tümörlerde metastaz sıklığı salgılayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi(p:0,018). Anna Angelousi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada özellikle SDHB mutasyonunda içeren metastatik hastaların %80'inde katekolamin seviyelerinin normal olduğu

bildirilmiştir [80]. Jean-Philippe Baguet ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı 41 hastalı bir çalışmada hastaların %7'sinde katekolamin seviyeleri normal olarak bildirilmiştir [81]. Mirko Parasiliti-Caprino ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınladığı 220 hastalık meta-analizde katekolamin salgılamayan feokromositoma olgularında anlamlı olarak rekürrens/metastaz sıklığının arttığı bildirilmiştir [79]. Literatür ve çalışmamızdaki sonuçlar uyumlu olup hormonal aktivitenin feokromositomaların seyrinde yol gösterici olabileceği düşünüldü.

Hastaların operasyon öncesi 24 saatlik idrardaki katekolamin düzeyleri ile metastaz arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, idrar metanefrin ve normetanefrin düzeyleri arttıkça, metastatik hastalık olma olasılığı istatistiksel olarak anlamlı oranda azalmaktaydı (sırasıyla, $p:0,016$; $p:0,044$). Benzer şekilde Mirko Parasiliti-Caprino ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınladığı 220 hastalık meta-analizde de metanefrin düzeyleri arttığında rekürrens/metastaz riskinin azaldığı bildirilmiştir [79]. Çalışmamızın aksine bu meta-analizde noradrenalin düzeyi ile rekürrens/metastaz arasında anlamlı ilişki bildirilmedi [79]. 24saatlik idrarda metanefrin ve normetanefrin düzeylerinin feokromositomaların seyrinin değerlendirilmesinde yol gösterici olabileceği düşünüldü.

Çalışma grubumuzdaki hastalar içerisinde tanı anında yüksek olan katekolamin ve metabolitleri sırasıyla normetanefrin (%68,1), metanefrin (%47,8), adrenalin (%41,3), noradrenalin (%41,3) ve dopamin (%18) olarak saptandı.

Hastaların ortalama tümör boyutu 51,75mm idi (kadın hasta: 46,5mm, erkek hasta: 56,44mm). Maria Ariton ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı 7 hastalık bir çalışmada ortalama tümör çapı 65,2mm olarak saptandı [61]. Weigang Wang ve arkadaşlarının yaptığı 51 hastalık bir çalışmada hastaların ortalama tümör boyutu 67mm olarak bildirilmiştir [82]. Run Yu ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı 40 hastalı çalışmada ortalama tümör boyutu 47mm olarak bildirilmiştir [83]. Çalışma grubumuzdaki ortalama tümör boyutu, literatür bilgisi ile uyumlu şekilde bulundu.

Hastalar tümör boyutuna göre 3 gruba ayrıldı; 1.grup tümör çapı <4cm, 2.grup tümör çapı: 4-6cm, 3.grup tümör çapı>6cm. 1.grupta 13 hasta (%26,5); en kalabalık olan 2.grupta 23 hasta (%49,6) ve 3.grupta 13 hasta (%26,5) bulunmaktaydı. Tümör boyutlarına göre metastaz sıklığı analiz edildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,007$). En sık metastaz görülen grup tümör boyutu 6cm'den büyük olanlardı. Tümör boyutu 4cm'den az olan grupta ise hiç metastaz saptanmadı. Mirko Parasiliti-Caprino ve arkadaşlarının 2019 yılında

yayınlağığı 220 hastalık meta-analizde tümör boyutu ile metastaz sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bildirilmemişti [79]. Maskey P. ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınlağığı 12 hastalı bir çalışmada tümör boyutu 5cm'den büyük olanlarda rekürrens/metastaz riskinin anlamlı olarak arttığı bildirilmişti [84]. Literatür verileri tarandığında genel olarak tümör boyutundaki artışın metastaz riskinin artırdığı yönündeki veriler daha fazla görüldü.

Tümör lokalizasyonu %61,2 hastada sağ sürrenalde, %36,7 hastada ise sol sürrenalde iken sadece bir hastada bilateral feokromositoma tespit edildi. Edward Buitenwerf ve arkadaşlarının yaptığı 134 hastalık bir çalışmada feokromositomaların 127'ü unilateral (%96) 7tanesi ise bilateral (%4) olarak bildirilmişti [85]. Jean-Philippe Baguet ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı 41 hastalı bir çalışmada %95 hastada tümör unilatereal %5 hastada ise bilateraldi. Unilateral tümörlerin %61'i sağ sürrenaldeyken %39'u sol sürrenalde olduğu bildirilmiş [81]. Tümör yerleşim yeri açısından çalışmamız literatür ile uyumluydu.

Yapılan genetik incelemede iki hastada (%4) mutasyon saptandı. Bu iki hastadan bir tanesi metastatik feokromositomaydı. 25 yaşındaki erkek hastada SDHD c.147 dupA mutasyonu, 18 yaşındaki kadın hastanın genetik analizinde ise SDHA patojenik varyant olarak saptanmıştı. Roeland F. Stolk ve arkadaşlarının 2013 yılında 109 hasta ile yaptıkları çalışmada 30 hastada (%27) genetik mutasyon saptandığı bildirilmişti [78]. A. Khorram-Manesh ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı 110 hastalı bir çalışmada 30 hastada (%28,8) genetik mutasyon saptanmıştı [77]. Mirko Parasiliti-Caprino ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınlağığı 220 hastalı meta-analizde 112 hastadan genetik test gönderilirken %48 hastada genetik bir mutasyon saptandığı bildirilmişti [79]. Çalışma grubumuz ile literatür arasındaki bu farklılığın hasta sayısının az olması ve genetik bölümünün deneyimine bağılı olduğunu düşündük. Hasta sayımızın az olması nedeniyle bu ilişki açısından istatistiksel analiz yapılamadı.

Ameliyat öncesi dönemde 10-14 günlük medikal tedavi ile ameliyat esnasındaki riskler en aza indirilir. Goldstein ve arkadaşları ameliyat öncesi α -adrenerjik antagonistle medikasyon yapılan hastalarda, ameliyat esnasında görülen komplikasyonlar %3'ün altına indiğini bildirmiştir [86]. Çalışma grubumuzdaki hastaların %86'sı pre-operatif medikasyon almıştır. Geri kalan %14 hasta ise medikal tedavi almamış olup bu grubun çoğunluğunu operasyon öncesinde endokrinoloji kliniğine başvurmayan hastalar oluşturmaktaydı.

Yapılan büyük çaplı çalışmalarda feokromositoma cerrahisinde laparoskopik yöntemin açık cerrahiye göre daha az kan kaybı, daha az katekolamin deşarjı, daha az komplikasyon riski

olduğu gösterilmiş. Çalışma grubumuzdaki 21 hasta (%42,8) laparoskopik olarak opere edilirken 28 hastaya (%57,2) laparotomi uygulanmıştı. Laparoskopi uygulanan hastalardaki ortalama tümör boyutu 44mm iken laparotomi uygulananlar da ise tümör çapı 57,5mm idi. Hirayama ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladığı makalelerinde, laparsokopik adrenalektominin büyük tümörlerde dahil olmak üzere uygun perioperatif hemodinamik kontrol ile güvenli bir şekilde uygulanabileceğini belirtmişlerdir [87]. Edward Buitenwerf ve arkadaşlarının yaptığı 134 hastalı bir çalışmada 113 hastaya laparoskopi 21 hastaya ise laparotomi uygulandığı görüldü [85]. Literatür ile çalışmamız arasındaki bu fark hastanemizde laparoskopik işlemlerin daha geç dönemde başlamasına bağlı olduğu düşünüldü.

Çalışma grubumuzdaki hastalara tanı amacıyla 41 hastaya (%83,6) bilgisayarlı tomografi, 34 hastaya (%69,3) MRG, 13 hastaya (%26,5) MIBG sintigrafisi, 11 hastaya (%22,4) PET-CT çekildi. Mannelli ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı 243 hastalı bir çalışmada görüntüleme yöntemi olarak %79,6 hastada BT, %68,5 hastada MIBG sintigrafisi, %13,7 hastada MRG kullanıldığı bildirilmiştir [73]. Literatüre bakıldığında bizim çalışmamıza benzer şekilde tanı aşamasında görüntüleme yöntemi olarak en sık bilgisayar tomografi kullanıldığı görüldü.

Tanı amacıyla 13 hastaya MIBG sintigrafisi çekilmişti. Bu hastaların 10'unda (%76,9) MIBG pozitif iken, üç hastada (%23,1) MIBG negatif olarak sonuçlanmıştı. Yüzdesel olarak incelendiğinde MIBG negatif 3 hastadan 1 tanesinde (%33,3) metastaz mevcutken MIBG pozitif 10 hastadan 1'inde(%10) metastaz mevcuttu, fakat istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemişti. Mirko Parasiliti-Caprino ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınladığı 220 hastalık meta-analizde 132 hastaya MIBG sintigrafisi yapılmış ve 83.3% hastada pozitif olarak bildirilmiş. MIBG tutulumu ile metastaz arasında anlamlı bir ilişki bildirilmemişti[79]. Literatür ile çalışmamızdaki veriler uyumlu olarak değerlendirildi.

Çalışma grubumuzdaki patoloji sonuçları incelendiğinde 15 hastanın(%30,6) PASS skorlarının incelendiği görüldü. PASS skoru 4'ten küçük olan grupta metastaz oranı %12,5 iken PASS skoru 4'ten büyük olan grupta oran %28,6 idi. Fakat PASS skorları ile metastaz arasındaki ilişki analiz edildiğinde anlamlı fark saptanmadı(p=0,596). Mirko Parasiliti-Caprino ve arkadaşlarının 2019 yılında 220 hastalık bir çalışmasında 177 hastanın patoloji sonuçlarında PASS skoru bakılmış. Bunlarda 94 hastanın PASS skoru>4 iken 83 hastanın PASS skoru<4 olarak bildirilmiştir. PASS skoru yüksek olan hastalarda rekürrens/metastaz oranının anlamlı olarak arttığı bildirilmiş [79]. Çalışmamızda da yüzdesel olarak benzer sonuçlar görülürken p

değeri anlamlı bulunamadı. Bu durumun hasta sayımızın az olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Çalışma grubundaki 49 hastanın 45'i operasyondan 1 yıl içinde polikliniği kontrol amaçlı başvururken 4 hasta operasyon sonrası takibe gelmemiştir. Polikliniğe başvuran 45 hastanın ilk 1 yıl içerisindeki durumları değerlendirildiğinde 41'i (%91) remisyonda, 4 hasta (%9) ise metastaz veya nüks ile uyumlu olarak değerlendirildi. 49 hastanın 3 yıllık takipleri değerlendirildiğinden 22 hastanın takiplerine devam ettiği görüldü. 22 hastadan 19'u remisyonda iken 3 hastada nüks/metastaz görülmüştü. 27 hasta ise 3.yılda poliklinik kontrollerine başvurmamıştı. Feokromositomalarda bilateral adrenalectomi yapılırsa, ömür boyu glikokortikoid ve mineralokortikoid replasman tedavisi gereklidir. Ömür boyu yıllık idrar metanefrinleri ve katekolaminleri ve gerekirse plazma metanefrinleri takip edilmelidir[43]. Literatürde yıllık takip önerilmekte olup çalışma grubumuzdaki hastaların takiplerine düzenli başvurmadağı görüldü.

SONUÇ

1. Bu çalışmada 2000-2021 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği' ne başvuran ve takip edilen 18 yaş üzeri 49 hasta retrospektif olarak incelendi.
2. Hastaların %67,3' ü kadın, %32,7'si erkek idi.
3. Tanı anındaki yaş ortalaması 46,1 yıl olarak saptandı. Geç tanı konulmasının nedeninin, hastaların sağlık kuruluşuna geç başvurması olduğu düşünüldü. Bu nedenle feokromositoma farkındalığını arttırmaya yönelik çalışmalar yapılmalıdır.
4. Bazı hastalarda tanı anında birden fazla semptom aynı anda bulunmakla birlikte vaka grubumuzda en sık başvuru şikayeti hastaların %46,9' unda olan çarpıntı idi.
5. Tanı anında hastaların %81,2' sinde hipertansiyon, %33,3' ünde diabetes mellitus, %10,4' ünde kardiyovasküler hastalık, %4,2 sinde ise malignite öyküsü mevcuttu. Feokromositoma hastalarında artmış komorbidite oranları olması nedeniyle toplumda feokromositoma farkındalığı artırılmalıdır. Hastalığın erken teşhisi komorbid durumların azaltılması açısından önem arz etmektedir.

6. Hipertansiyonu olan hastalar içerisinde %43,8'lik grupta daha önce hipertansiyon tanısı mevcutken %36,7'lik grupta hipertansiyon teşhisi yeni koyulmuştu. Hipertansiyonu bulunan gruptaki hastaların %52,1 anti-hipertansif tedavi ile kan basınçları kontrol altında bulunmaktaydı. Hipertansiyonu bulunan %47,9 hasta ise ataklar şeklinde ve hipertansif seyretmekteydi. Feokromositomada hipertansif ataklar sırasında mortalite riski olduğundan erken tanı çok önemlidir.
7. Hastaların %18,'i normotansif olarak değerlendirildi. Özellikle dopamin salgısının baskın olduğu hastaların normotansif seyredebileceği akılda tutulmalıdır.
8. Dirençli ve ataklar şeklinde hipertansiyonu olan, özellikle genç yaşta hipertansiyon tanısı alan hastalarda feokromositoma ayırıcı tanıda akılda bulundurulmalıdır.
9. Feokromositoma olan hastaların tanı anında tümör boyut ortalaması $51,75 \pm 34,2\text{mm}$ idi.
10. Tümör boyutları arttıkça, özellikle 6cm'nin üzerine çıktığından nüks/metastaz gelime ihtimalinin anlamlı olarak arttığı görüldü. Bu nedenle özellikle tümör boyutu büyük olan feokromositomalı hastalara takiplerin öneminin vurgulanması gerektiği düşünüldü.
11. Tanı anında hastaların ortalama idrar metanefrin seviyeleri $924,8 \pm 1459,8 \text{ pg/ml}$ olarak saptandı. Tanı anındaki idrar metanefrini ile metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı($p:0,016$). Literatürde de benzer sonuçlar olup yüksek metanefrin seviyelerinin hastalığın prognozu ile fikir verebileceği düşünüldü.
12. Hastaların tanı anındaki ortalama idrar normetanefrin seviyeleri $1806,2 \pm 2238,8\text{pg/ml}$ olarak saptandı. 24saatlik idrarda normetanefrin düzeyi ile metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü($p:0,044$). Literatürde ilişki olmadığını söyleyen çalışmalar olmakla birlikte yüksek normetanefrin seviyelerinin hastalığın prognozu ile fikir verebileceği düşünüldü.
13. Katekolamin salgılamayan 7 hasta mevcuttu. Katekolamin negatif olan hastalarda literatür ile uyumlu olarak anlamlı oranda nüks/metastaz sıklığı artmış olarak görüldü. Bu nedenle özellikle katekolamin negatif olan feokromositomalı hastalara takiplerin öneminin vurgulanması gerektiği düşünüldü.

14. Çalışma grubumuzdaki 21 hasta (%42,8) laparoskopik olarak opere edilirken 28 hastaya (%57,2) laparotomi uygulandı. Laparoskopi uygulanan hastalardaki ortalama tümör boyutu 44mm iken laparotomi uygulananlar da bu rakam 57,5mm idi. Literatür verilerine bakıldığında laparoskopik yöntemlerinin günümüzde daha ön plana çıktığı ve daha az komplikasyonlara yol açtığı belirtilmiş. Hastanemizde de özellikle son 5 yıl değerlendirildiğinde literatür ile uyumlu olarak laparoskopik yöntem yaygınlaşmaktadır.
15. PASS skoruna göre hastalar skoru 4'ten büyük olan ve küçük olanlar şeklinde 2 gruba ayrıldı. PASS skoru 4'ten küçük olan grupta metastaz oranı %12,5 iken PASS skoru 4'ten büyük olan grupta oran %28,6 idi. Literatürde PASS skoru yüksek olan hastalarda nüks/metastaz sıklığı artmıştı. Patoloji sonuçlarında PASS skorlamasının yaygınlaşması gerektiği düşünüldü.
16. Hasta grubumuzda operasyon öncesi başlıca uygulanan medikal tedavi rejimleri alfa-blokör, beta-blokör ve kalsiyum kanal blokörleridir. Alfa blokörler ile operasyon öncesi medikal tedavi feokromositoma hastalarında ilk akla gelmesi gereken ilaç grubudur.
17. 1 hastamızın katekolaminleri normal MIBG sintigrafisi normal PET-CT'de artmış FDG tutulumu mevcuttu. Klinik şüphe ve PET-CT'de tutulum olması nedeniyle opere edilmiş ve feokromositoma tanısı alınmıştı. Klinik şüphe yüksek olan hastalarda tanıda PET-CT'nin akılda bulunması gerekmektedir.
18. Tüm tedavi rejimleri sonrasında hastaların %91'inin remisyonda, %9'u nüks/metastaz yaptığı görüldü. Operasyon sonrası kür/remisyon oranlarının yüksek olması feokromositoma tanısının koyulmasının önemini bir kez daha göstermektedir.
19. Hastalığın erken teşhisi; tedavi yanıtının artırılması ve komorbid durumların azaltılması açısından önem arz etmektedir. Hastalar takiplerinde ortaya çıkabilecek nüks açısından yıllık takiplerine başvurmalıdırlar.

7. KAYNAKÇA

- [1] F. A. Farrugia and A. charalampopoulos, "Pheochromocytoma," *Endocr. Regul.*, vol. 53, no. 3, pp. 191–212, 2019, doi: 10.2478/enr-2019-0020.
- [2] N. Reisch, M. Peczkowska, A. Januszewicz, and H. P. H. Neumann, "Pheochromocytoma: Presentation, diagnosis and treatment," *J. Hypertens.*, vol. 24, no. 12, pp. 2331–2339, 2006, doi: 10.1097/01.hjh.0000251887.01885.54.
- [3] F. Fang, L. Ding, Q. He, and M. Liu, "Preoperative Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma," doi: 10.3389/fendo.2020.586795.
- [4] M. Papadakis, A. Manios, G. Schoretsanitis, and C. Trompoukis, "Landmarks in the history of adrenal surgery."
- [5] T. N. Raju, "The Nobel chronicles. 1950: Edward Calvin Kendall (1886-1972); Philip Showalter Hench (1896-1965); and Tadeus Reichstein (1897-1996).," *Lancet*, vol. 353, no. 9161, p. 1370, 1999, doi: 10.1016/S0140-6736(05)74374-9.
- [6] F. Chast, "Histoire de la corticothérapie," *Rev. Med. Interne*, vol. 34, no. 5, pp. 258–263, May 2013, doi: 10.1016/J.REVMED.2012.12.009.
- [7] C. M. Burns, "The History of Cortisone Discovery and Development," *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, vol. 42, no. 1, pp. 1–14, 2016, doi: 10.1016/J.RDC.2015.08.001.
- [8] D. Wiseman, M. El Lakis, and N. Nilubol, "Precision Surgery for Pheochromocytomas and Paragangliomas," *Horm. Metab. Res.*, vol. 51, no. 7, pp. 470–482, 2019, doi: 10.1055/A-0926-3618.
- [9] K. Huber, C. Kalcheim, and K. Unsicker, "The development of the chromaffin cell lineage from the neural crest," *Auton. Neurosci. Basic Clin.*, vol. 151, no. 1, pp. 10–16, Nov. 2009, doi: 10.1016/J.AUTNEU.2009.07.020.
- [10] K.-F. Chung *et al.*, "TRANSLATIONAL AND CLINICAL RESEARCH Isolation of Neural Crest Derived Chromaffin Progenitors from Adult Adrenal Medulla," *Stem Cells*, vol. 27, pp. 2602–2613, 2009, doi: 10.1002/stem.180.
- [11] *Neville AM, O'Hare MJ. The human adrenal cortex. New York. 1982;11. .*
- [12] *T.W. Sadler; Langman's Medical Embryology 12 Edition.2011. .*
- [13] R. E. Coupland, "The Natural History of the Chromaffin Cell-Twenty-five Years on the Beginning," 1989.
- [14] "Junqueira L.C. , Carneiro J. , Kelley R.O. Temel Histoloji eighth edition, Çeviri Editörü: Yener Aytekin, Barı ş Kitabevi 1998, S:86-87, S:387-394.,".
- [15] "Wells SA, Santen RJ. The pituitary and adrenal glands. In: Sabiston DC, editör. Textbook of surgery. Ed.13. WB Saunders Co.1986.,".
- [16] "Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins pathologic basis of disease. In: Saunders WB, editör. Philadelphia. 1989;1248.,".
- [17] *Guyton&Hall, Textbook of Medical Physiology 13. Baskı 2017. .*
- [18] *Temel İç Hastalıkları, Ed:Gürler İliçin, Serhat Ünal, Kadir Bibero ğlu, Sema Akalın, Gültekin Süleymanlar, 1996, Güne ş Kitabevi S:1719- 1760. .*

- [19] “Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: W.B.Saunders; 1998 p:665-728.” .
- [20] *Textbook of Endocrine Surgery 3rd Edition Section 3. No Title.* .
- [21] “Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji, yirminci baskı Nobel tıp kitabevleri 2002 S:344-368.” .
- [22] *Sayek Temel Cerrahi 4. Baskı Bölüm 163 sayfa 1837.* .
- [23] I. J. Kopin, “Catecholamine metabolism (and the biochemical assessment of sympathetic activity),” *Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 6, no. 3, pp. 525–549, 1977, doi: 10.1016/S0300-595X(77)80070-4.
- [24] “Korobkin M, Giordano TJ, Brodeur FJ, Francis IR, Siegelman ES, Quint LE et al. Adrenal adenomas: relationship between histologic lipid and CT and MR findings. *Radiology* 1996; 200: 743-747,” .
- [25] S. Demirel, Ü. Týp, and F. Dergisi, “Oyar, BT Epliðinde Adrenal Yapý,” 2003.
- [26] “Sahdev A., Reznick R.H. Adrenal Imaging Grainger & Allison’s Diagnostic Radiology, Chapter 44,2014; 1008-1033,” .
- [27] “Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneði. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu 2020; s:55-56,” .
- [28] J. M. Lee *et al.*, “Clinical guidelines for the management of adrenal incidentaloma,” *Endocrinol. Metab.*, vol. 32, no. 2, pp. 200–218, Jun. 2017, doi: 10.3803/ENM.2017.32.2.200.
- [29] “Adrenal insidentalomalar.” <http://www.turkjem.org/fulltext/adrenal-insidentalomalar-3052> (accessed Mar. 28, 2022).
- [30] “Fassnacht M, Arlt W, Bancos I et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: G1–G34,” .
- [31] G. Voltan, M. Boscaro, D. Armanini, C. Scaroni, and F. Ceccato, “A multidisciplinary approach to the management of adrenal incidentaloma,” *Expert Rev. Endocrinol. Metab.*, vol. 16, no. 4, pp. 201–212, 2021, doi: 10.1080/17446651.2021.1948327.
- [32] D. S. Jason and S. C. Oltmann, “Evaluation of an Adrenal Incidentaloma,” *Surg. Clin. North Am.*, vol. 99, no. 4, pp. 721–729, Aug. 2019, doi: 10.1016/J.SUC.2019.04.009.
- [33] E. Polska, E. Cyrańska-Chyrek, M. Grzymisławska, and M. Ruchała, “Szkolenie poddyplomowe/poStgraduate education Diagnostic pitfalls of adrenal incidentaloma,” *Endokrynol Pol*, vol. 68, no. 3, pp. 360–368, 2017, doi: 10.5603/EP.2017.0028.
- [34] F. Ekinci *et al.*, “Sürrenal insidentalomalı hastaların değerlendirilmesi Assessment of adrenal incidentaloma patients,” doi: 10.5222/terh.2016.010.
- [35] A. Lacroix, R. A. Feelders, C. A. Stratakis, and L. K. Nieman, “Cushing’s syndrome,” *Lancet*, vol. 386, no. 9996, pp. 913–927, Aug. 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1.
- [36] “Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneði. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu 2020; s:17-35,” .

- [37] A. Ferriere and A. Tabarin, “Cushing’s syndrome: Treatment and new therapeutic approaches,” *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 34, no. 2, Mar. 2020, doi: 10.1016/J.BEEM.2020.101381.
- [38] B. Kobilka, “**基因的改变**NIH Public Access,” *Bone*, vol. 23, no. 1, pp. 1–7, 2012, doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02518.x.Metastatic.
- [39] L. K. Nieman, “Diagnosis of Cushing’s Syndrome in the Modern Era,” *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 47, no. 2, pp. 259–273, Jun. 2018, doi: 10.1016/J.ECL.2018.02.001.
- [40] G. L. Hundemer and A. Vaidya, “Primary Aldosteronism Diagnosis and Management: A Clinical Approach,” *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 48, no. 4, pp. 681–700, Dec. 2019, doi: 10.1016/J.ECL.2019.08.002.
- [41] F. T. Lee and D. Elaraj, “Evaluation and Management of Primary Hyperaldosteronism,” *Surg. Clin. North Am.*, vol. 99, no. 4, pp. 731–745, Aug. 2019, doi: 10.1016/J.SUC.2019.04.010.
- [42] M. C. Zennaro, S. Boulkroun, and F. L. Fernandes-Rosa, “Pathogenesis and treatment of primary aldosteronism,” *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 16, no. 10, pp. 578–589, Oct. 2020, doi: 10.1038/S41574-020-0382-4.
- [43] “Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu 2020; s:41-45,” .
- [44] A. Vaidya, M. Nehs, and K. Kilbridge, “Treatment of Adrenocortical Carcinoma,” *Surg. Pathol. Clin.*, vol. 12, no. 4, pp. 997–1006, Dec. 2019, doi: 10.1016/J.PATH.2019.08.010.
- [45] S. Jasim and M. A. Habra, “Management of Adrenocortical Carcinoma,” *Curr. Oncol. Rep.*, vol. 21, no. 3, Mar. 2019, doi: 10.1007/S11912-019-0773-7.
- [46] T. Else *et al.*, “Adrenocortical Carcinoma,” 2014, doi: 10.1210/er.2013-1029.
- [47] Á. Decmann, P. Perge, M. Tóth, and P. Igaz, “Adrenal myelolipoma: a comprehensive review,” *Endocrine*, vol. 59, no. 1, pp. 7–15, Jan. 2018, doi: 10.1007/S12020-017-1473-4.
- [48] M. Fassnacht *et al.*, “Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors,” 2016, doi: 10.1530/EJE-16-0467.
- [49] P. J. Mazzaglia, “Hereditary pheochromocytoma and paraganglioma,” *J. Surg. Oncol.*, vol. 106, no. 5, pp. 580–585, Oct. 2012, doi: 10.1002/JSO.23157.
- [50] S. A. Westphal, “Diagnosis of a pheochromocytoma,” *Am. J. Med. Sci.*, vol. 329, no. 1, pp. 18–21, 2005, doi: 10.1097/00000441-200501000-00004.
- [51] A. Tsirlin, Y. Oo, R. Sharma, A. Kansara, A. Gliwa, and M. A. Banerji, “Pheochromocytoma: A review,” *Maturitas*, vol. 77, no. 3, pp. 229–238, Mar. 2014, doi: 10.1016/J.MATURITAS.2013.12.009.
- [52] J. Welander, P. Sö Derkvist, and O. Gimm, “Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas,” doi: 10.1530/ERC-11-0170.

- [53] T. Noshiro *et al.*, “Changes in Clinical Features and Long-Term Prognosis in Patients With Pheochromocytoma,” 2000. [Online]. Available: <https://academic.oup.com/ajh/article/13/1/35/150358>.
- [54] J. W. M. Lenders *et al.*, “Genetics, diagnosis, management and future directions of research of phaeochromocytoma and paraganglioma: A position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension,” *J. Hypertens.*, vol. 38, no. 8, pp. 1443–1456, Aug. 2020, doi: 10.1097/HJH.0000000000002438.
- [55] F. Fa *et al.*, “Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature,” *Endocr. Regul.*, vol. 51, no. 3, pp. 168–181, 2017, doi: 10.1515/enr-2017-0018.
- [56] J. W. M. Lenders, G. Eisenhofer, M. Mannelli, and K. Pacak, “Phaeochromocytoma,” *Lancet*, vol. 366, no. 9486, pp. 665–675, Aug. 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)67139-5.
- [57] E. Sbardella and A. B. Grossman, “Pheochromocytoma: An approach to diagnosis,” *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 34, no. 2, Mar. 2020, doi: 10.1016/J.BEEM.2019.101346.
- [58] N. Unger, “Adrenal incidentaloma: Diagnostic and therapeutic concept from an endocrinological perspective,” *Chirurg*, vol. 90, no. 1, pp. 3–8, Jan. 2019, doi: 10.1007/S00104-018-0739-6.
- [59] J. Petrovska, B. Gerasimovska Kitanovska, S. Bogdanovska, S. P. Kuzmanoska, and A. Biljana Gerasimovska, “713 ID Design,” *DOOEL Skopje Open Access Maced. J. Med. Sci.*, vol. 3, no. 4, pp. 713–716, 2015, doi: 10.3889/oamjms.2015.130.
- [60] A. Al-Salameh, C. Baudry, and R. Cohen, “Update on multiple endocrine neoplasia Type 1 and 2,” *Press. Medicale*, vol. 47, no. 9, pp. 722–731, Sep. 2018, doi: 10.1016/J.LPM.2018.03.005.
- [61] J. S. Mathiesen *et al.*, “Multiple endocrine neoplasia type 2: A review,” *Semin. Cancer Biol.*, vol. 79, pp. 163–179, Feb. 2022, doi: 10.1016/J.SEMCANCER.2021.03.035.
- [62] K. I. Ly and J. O. Blakeley, “The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1,” *Med. Clin. North Am.*, vol. 103, no. 6, pp. 1035–1054, Nov. 2019, doi: 10.1016/J.MCNA.2019.07.004.
- [63] I. Ben-Skowronek and S. Kozaczuk, “E-Mail Von Hippel-Lindau Syndrome,” 2015, doi: 10.1159/000431323.
- [64] L. Fishbein, “Pheochromocytoma and Paraganglioma. Genetics, Diagnosis, and Treatment,” *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, vol. 30, no. 1, pp. 135–150, Feb. 2016, doi: 10.1016/J.HOC.2015.09.006.
- [65] “Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu 2020; s:47-64,” .
- [66] A. Jain, R. Baracco, and G. Kapur, “Pheochromocytoma and paraganglioma—an update on diagnosis, evaluation, and management,” *Pediatr. Nephrol.*, vol. 35, no. 4, pp. 581–594, Apr. 2020, doi: 10.1007/S00467-018-4181-2.
- [67] J. Naranjo, S. Dodd, and Y. N. Martin, “Perioperative Management of Pheochromocytoma,” *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 31, no. 4, pp. 1427–1439,

Aug. 2017, doi: 10.1053/J.JVCA.2017.02.023.

- [68] S. H. Lee *et al.*, “Change of skeletal muscle mass in patients with pheochromocytoma,” *J. Bone Miner. Metab.*, vol. 37, no. 4, pp. 694–702, Jul. 2019, doi: 10.1007/S00774-018-0959-3.
- [69] G. Wu *et al.*, “Effect of early adrenal vein ligation on blood pressure and catecholeamine fluctuation during laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma,” *Urology*, vol. 82, no. 3, pp. 606–611, Sep. 2013, doi: 10.1016/J.UROLOGY.2013.05.011.
- [70] W. Ma *et al.*, “Surgical outcomes of a randomized controlled trial compared robotic versus laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma,” *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 46, no. 10, pp. 1843–1847, Oct. 2020, doi: 10.1016/J.EJSO.2020.04.001.
- [71] A. Geroula *et al.*, “Pheochromocytoma and paraganglioma: clinical feature-based disease probability in relation to catecholamine biochemistry and reason for disease suspicion,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 181, pp. 409–420, 2019, doi: 10.1530/EJE-19-0159.
- [72] J. A. Beilan, A. Lawton, J. Hajdenberg, and C. J. Rosser, “Pheochromocytoma of the urinary bladder: A systematic review of the contemporary literature,” *BMC Urol.*, vol. 13, 2013, doi: 10.1186/1471-2490-13-22.
- [73] C. A. P. in I. a Mannelli M, Ianni L, Cilotti A and 1999. multicentric retrospective study. *Eur J Endocrinol* 141, 619–624, “No Title,” .
- [74] “M. Pourian DBM and AS. Does this patient have pheochromocytoma? A systematic review of clinical signs and symptoms. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2016.,” .
- [75] H. Komada *et al.*, “Insulin Secretion and Insulin Sensitivity Before and After Surgical Treatment of Pheochromocytoma or Paraganglioma,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 102, no. 9, pp. 3400–3405, 2017, doi: 10.1210/jc.2017-00357.
- [76] “Tischler AS, de Krijger RR, Gill AJ, et al. Phaeochromocytoma. In: WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th edition, Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J (Eds), International Agency for Research on Cancer, Lyon 2017. p.183.,” .
- [77] A. A. Khorram-Manesh and T. L-e, “Long-term outcome of a large series of patients surgically treated for pheochromocytoma.”
- [78] R. F. Stolk, C. Bakx, J. Mulder, H. J. L. M. Timmers, and J. W. M. Lenders, “Is the excess cardiovascular morbidity in pheochromocytoma related to blood pressure or to catecholamines?,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 98, no. 3, pp. 1100–1106, Mar. 2013, doi: 10.1210/JC.2012-3669.
- [79] M. Parasiliti-Caprino *et al.*, “Predictors of recurrence of pheochromocytoma and paraganglioma: a multicenter study in Piedmont, Italy,” *Hypertens. Res.*, vol. 43, no. 6, pp. 500–510, Jun. 2020, doi: 10.1038/S41440-019-0339-Y.
- [80] A. Angelousi, E. Kassi, G. Zografos, and G. Kaltsas, “Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma,” *Eur. J. Clin. Invest.*, vol. 45, no. 9, pp. 986–997, Sep. 2015, doi: 10.1111/ECI.12495.
- [81] J.-P. Baguet *et al.*, “Circumstances of discovery of phaeochromocytoma: a

- retrospective study of 41 consecutive patients.” [Online]. Available: www.eje.org.
- [82] W. Wang *et al.*, “Effectiveness and safety of laparoscopic adrenalectomy of large pheochromocytoma: A prospective, nonrandomized, controlled study,” *Am. J. Surg.*, vol. 210, no. 2, pp. 230–235, Aug. 2015, doi: 10.1016/J.AMJSURG.2014.11.012.
 - [83] R. Yu, N. N. Nissen, P. Chopra, D. Dhall, E. Phillips, and M. Wei, “Diagnosis and Treatment of Pheochromocytoma in an Academic Hospital from 1997 to 2007,” *Am. J. Med.*, vol. 122, no. 1, pp. 85–95, Jan. 2009, doi: 10.1016/J.AMJMED.2008.08.021.
 - [84] J. Br and P. Maskey, “Phaeochromocytoma in Nepal-A Single Centre Experience.”
 - [85] E. Buitenwerf *et al.*, “Efficacy of α -Blockers on Hemodynamic Control during Pheochromocytoma Resection: A Randomized Controlled Trial,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 105, no. 7, pp. 2381–2391, 2020, doi: 10.1210/clinem/dgz188.
 - [86] “Goldstein RE, O’Neill JA Jr, Holcomb GW 3rd, Morgan WM 3rd, Neblett WW 3rd, Oates JA, Brown N, Nadeau J, Smith B, Page DL, Abumrad NN, Scott HW Jr. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg* 229, 755–766, 1999,” .
 - [87] “Hirayama T, Fujita T, et al. Safety and feasibility of laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma irrespective of tumor size. *The Kitasato Medical Journal* 45, 17–20, 2015,” .