



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**PREOPERATİF 24 SAATLİK İDRARDA TANI
TESTLERİ POZİTİF VE NEGATİF
FEOKROMASİTOMALI HASTALARIN
PERİOPERATİF BULGULARININ RETROSPEKTİF
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Eyyüp Mehmet Kılınç

Antalya, 2019



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**PREOPERATİF 24 SAATLİK İDRARDA TANI
TESTLERİ POZİTİF VE NEGATİF
FEOKROMASİTOMALI HASTALARIN
PERİOPERATİF BULGULARININ RETROSPEKTİF
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Eyyüp Mehmet Kılınç

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Güner ÖĞÜNÇ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2019

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince, eğitimime katkıda bulunan; bilgi, deneyim ve görüşlerinden faydalandığım tüm hocalarıma,

Tezimin planlanması ve hazırlanması aşamasındaki katkılarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Güner Ögünç'e,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm Genel Cerrahi Anabilim Dalı Araştırma Görevlilerine,

Asistanlık hayatımın tüm zorluklarına karşı bana karşı anlayışlı olup bu süreci en iyi şekilde geçirmemi sağlayan eşime,

Her zaman varlıklarını hissettiğim ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan babama, anneme ve biricik ablama en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	IV
Şekiller Dizini	V
Tablolar Dizini	VI
1.GİRİŞ,GENEL BİLGİLER VE AMAÇ.....	1
1.1. Tarihçe.....	1
1.2. Embriyoloji.....	2
1.3. Adrenal Bezin Histolojisi.....	5
1.4. Adrenal Bez Anatomisi.....	7
1.5. Adrenal Bezin Fizyolojisi.....	9
1.6. Adrenal Bez Görüntüleme Yöntemleri.....	13
1.7. Adrenal Bez Hastalıkları.....	15
1.8. Feokromasitoma.....	17
1.9. Amaç.....	33
2.GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3. BULGULAR.....	37
4.TARTIŞMA.....	54
5. SONUÇ.....	60
6. ÖZET.....	63
7. ABSTRACT.....	64
8. KAYNAKÇA.....	65
9. EKLER.....	85
Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	85

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	Adreno Kortiko Tropik Hormon
ADH	Anti Diüretik Hormon
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
CVP	Santral Venöz Basınç
DHEAS	Dehidroepiandrosteron sülfat
DM	Diyabetes Mellitus
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
EPO	Eritropoetin
HT	Hipertansiyon
İVC	İnferior Vena Kava
MEN	Multiple Endokrin Neoplazi
NF	Nörofibromatozis
NPY	Nöropeptid Y
PNMT	Phenylethanolamine N-Methyltransferase
POMC	Proopiomelanokortin
PTHrP	Paratiroid Hormone Related Protein
SIRS	Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu
TSH	Tiroid Stimülan Hormon
VİP	Vazoaktif İntestinal Peptid
VHL	Von Hippel-Lindau
VMA	Vanil Mandelik Asit
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Adrenal bez embriyolojik gelişimi.....	4
Şekil 2. Ekstra adrenal ve adrenal kromaffin hücre dağılımı.....	5
Şekil 3. Adrenal bez anatomisi.....	7
Şekil 4. Katekolaminlerin sentez ve yıkılımı.....	12
Şekil 5. Feokromasitoma tanı algoritması.....	22
Şekil 6. Laparoskopik sağ lateral transabdominal adrenalektomi.....	30
Şekil 7. Laparoskopik sol lateral transabdominal adrenalektomi.....	31
Şekil 8. Tanı testi pozitif ve negatif olan hastalarda hipertansiyon, terleme ve karın ağrısı dağılımı.....	44
Şekil 9. İki grup arasında ameliyat öncesi ve sonrası açlık kan şekeri düzeyi farkları.....	46
Şekil 10. İki grup arasında preop tedavi uygulanması arasındaki farklar.....	47
Şekil 11. İki grup arasında intraoperatif fentolamin kullanım sıklığı.....	50
Şekil 12. İki grupta intraoperatif kan basıncı kontrolü için kullanılan ajan sayısı.....	51

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. Feokromasitoma da görülen semptomlar ve görülme sıklıkları.....	18
Tablo 2. Feokromasitoma tanısında kullanılan testler, bu testlerin sensitivite ve spesifiteleri.....	19
Tablo 3. Kliniğimizde adrenalektomi yapılma hastaların operasyon endikasyonları.....	38
Tablo 4. Adrenalektomi yapılan hastaların demografik özellikleri.....	40
Tablo 5. Tanı testi pozitif ve negatif olan hastaların demografik özellikleri.....	40
Tablo 6. Feokromasitomalı hastaların klinik semptom ve bulguları.....	41
Tablo 7. Feokromasitomalı hastaların 24 saatlik idrarda VMA, normetanefrin ve metanefrin ölçümleri.....	42
Tablo 8. Tanı testi pozitif ve tanı testi negatif olan feokromasitomalı hastalarda klinik bulgu ve semptomlar.....	43
Tablo 9. İki grup arasında görüntüleme yöntemlerinde kitlenin boyutlarının dağılımı.....	45
Tablo 10. İki grup arasında ameliyat öncesi ve sonrası açlık kan şekeri düzeyi farkları.....	46
Tablo 11. İki grup arasında preop tedavi uygulanması arasındaki farklar.....	47
Tablo 12. İki gruptaki hastalarda ameliyat yöntemi dağılımı.....	48
Tablo 13. İki grup arasında intraoperatif hipertansiyon görülme arasındaki fark.....	49
Tablo 14. İki grupta perioperatif kan basıncı kontrolü için kullanılan ilaçlar...	50
Tablo 15. İki grup arasında postoperatif hipotansiyon görülme farkı.....	52
Tablo 16. İki grupta patoloji incelemesi sonucu tümör özellikleri.....	52

1. GENEL BİLGİLER VE AMAÇ

1.1. Tarihçe

İlk defa 1563 yılında, Bartolomeo Eusthachia tarafından Opuscula Anatomica isimli eserinde sürrenal bezlerden bahsedilmiştir(1). Sürrenal bezler, ölümden sonra hızlı şekilde otolize olarak, otopside kapsül şeklinde kalmasından dolayı 17-19. yüzyıllarda suprarenal kapsül olarak adlandırılmıştır(2). Bezlerin bugün de kullanımda olan isimlendirilmesi, anatomik olarak bulundukları bölgeye göre yapılmıştır. İlk kez 1805’ te Cuvier, adrenallerin korteks ve medülla olarak anatomik ayrımını tanımlamıştır(3). Thomas Addison 1855’te adrenal yetmezliğin özelliklerini belirtmiştir ve halen bu hastalık onun ismini taşımaktadır(4). 1856’da Brown Sequard, deneysel çalışmaları ile sürrenal bezin hayat için gerekli olduğunu ortaya koymuştur ve fonksiyonlarının araştırılmasına dikkat çekmiştir(5). Feokromasitoma, ilk kez 1886’da Frankel tarafından bildirilmiştir; ancak bu şekilde adlandırılması 1912’de tümör hücrelerinin tipik kromaffin reaksiyonunu belirleyen Pick tarafından yapılmıştır(6). 1895’te George Oliver ve Edward Sharpey Schafer isimli iki İngiliz fizyolojist adrenal medullada adrenalini adını verdikleri, köpeklerde kan basıncını yükselten maddeyi göstermiştir. 1897’de John Abel, adrenal dokuyu saflaştırdıktan sonra aktif bölümüne epinefrin adını vermiştir(7). İlk başarılı adrenalektomi 1889’da Knowsley Thornton tarafından büyük adrenal tümörün çıkarılması ile gerçekleştirilmiştir. Sürrenal kist için ilk ameliyat, 1894 yılında Pawlik tarafından gerçekleştirilmiştir(2). 1901 yılında Frank Stolz tarafından, ilk defa adrenal bezden saflaştırılarak epinefrin oluşturulmuştur(8). Dr. Vazquez ve Donzelot 1926’da yayınladıkları makalede, feokromasitomanın ilk klinik tanısını ortaya koymuştur(9). 1926 yılında adrenal

korteks hormonları, EdwardKendall ve Tadeus Reichstein tarafından, adrenalektomize hayvanlardan elde edilmiş ve bu çalışmaları nedeniyle Nobel ödülü almışlardır(10,11). İlk başarılı feokromasitomaya yönelik adrenalektomiler, 1927'de İsviçre'de Roux ve ABD'de Charles Mayo tarafından gerçekleştirilmiştir(12). 1940'lı yıllarda von Euler ve Holtz tarafından norepinefrinin adrenal bezde ve sinir uçlarında olduğu gösterilmiştir ve 1948'de α adrenerjik ve β adrenerjik reseptörler tanımlanmıştır(13). Parsiyel adrenalektomi ilk defa 1983 yılında Dr. Irvin tarafından bilateral feokromasitoma tedavisinde önerilmiştir(14). 1992 yılında Michael Gagner tarafından ilk laparoskopik adrenalektomi uygulanmıştır ve bu tarihten sonra laparoskopik adrenalektomi, benign adrenal lezyonlar için standart cerrahi yöntemi olmuştur(15). 1996'da Dr. Walz tarafından minimal invaziv yöntemle yapılabilen parsiyel adrenalektomi tanımlanana kadar açık teknik ile yapılabilmekteydi(16). Dr. Walz'ın feokromasitoma için parsiyel adrenalektomide minimal invaziv yöntemi tanımlamasından sonra, özellikle bilateral feokromasitomlarda korteks koruyucu cerrahi tercih edilen bir yöntem olmuştur(17).

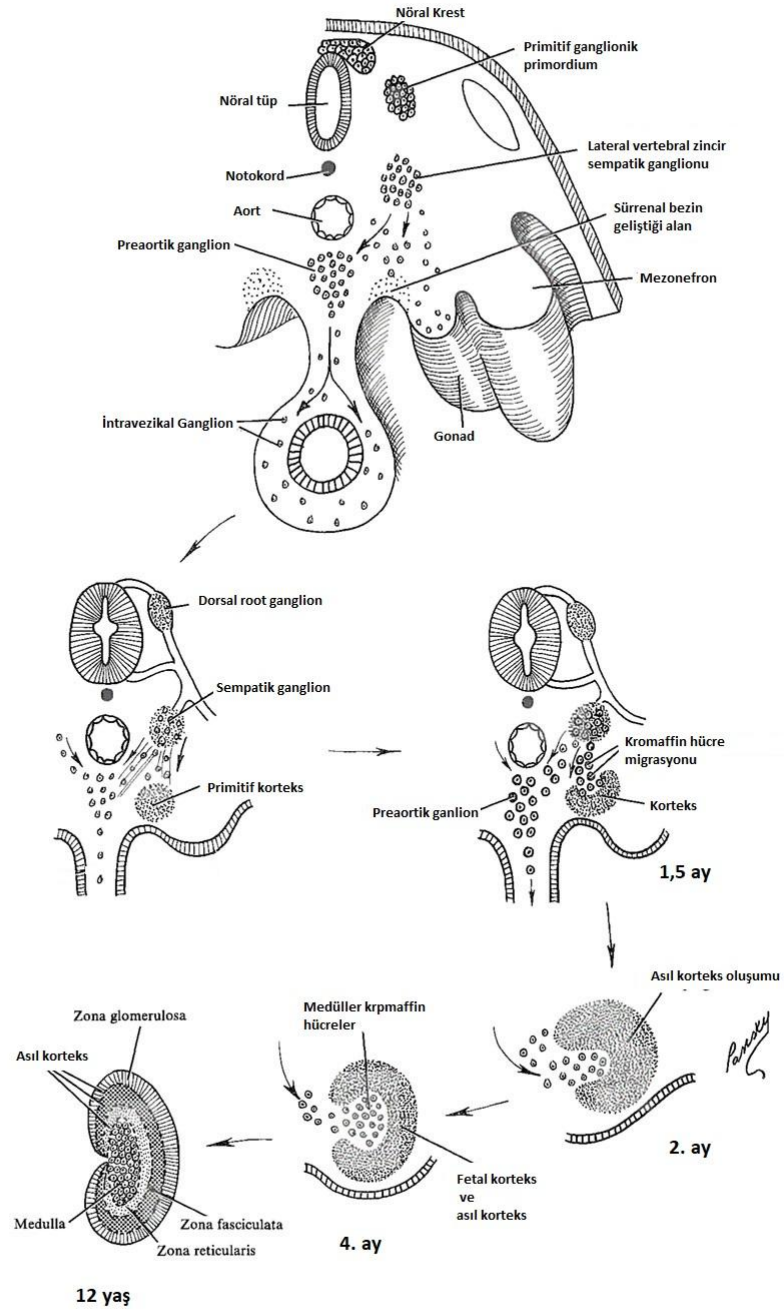
1.2. Embriyoloji

Adrenal bez, embriyolojik olarak iki farklı germ yaprağından köken alır. Korteks oluşumu mezoderm, medulla oluşumu nöroektoderm(nöral krest) kaynaklıdır(4).

Dorsal mezogastrium ve ürogenital kabarıklığın arasındaki çöломik mezotelyumdan, gestasyonun 4-6. haftasında başlayan 1.mezotelyum dalgasıyla primitif fetal korteks, gestasyonun 2. ayında başlayan 2. mezotelyum dalgasıyla asıl asidofilik hücreler oluşur ve bunlar asıl adrenal korteks hücrelerini oluşturur(18). 8.-14. haftalarda fetal korteks bariz şekilde kalınlaşır; dıştaki asıl kortekste ise değişiklik yoktur. Gebeliğin 2. trimesterinde fetal korteks, korteksin

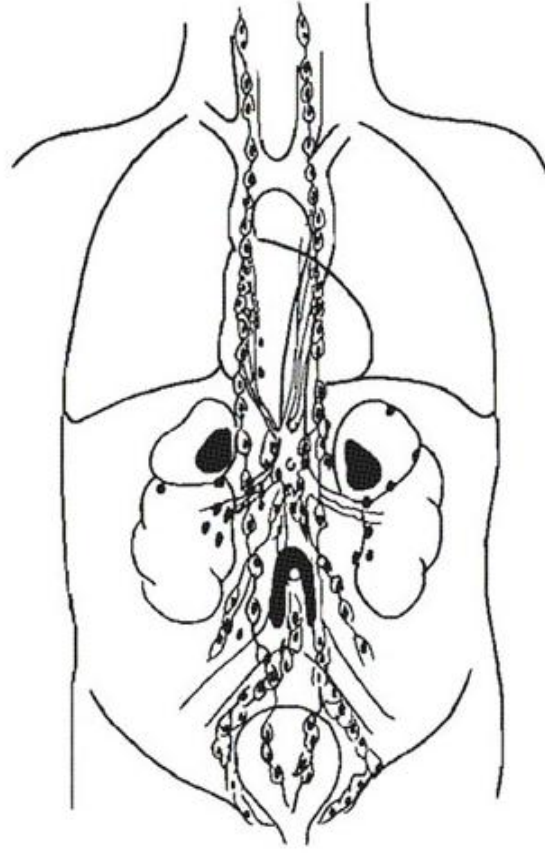
yaklaşık %75-80'ini oluşturur ve intrauterin hayatta fetal adrenal steroid yapımından sorumludur. Fetal korteksin başlıca görevi, androjenlerin sülfat konjugasyonlarının sekresyonudur ki bunlar plasental östrojenlerin ön maddeleridir ve plasentada östrojenlere dönüşürler(19). Çöломik epitelin 2. ayındaki proliferasyonu 6-12. torakal segment boyunca uzanır ve gestasyonun ortasında böbrekten büyüktür(20). Fetal korteks doğumun ilk iki haftasında gerilemeye başlar, doğumdan sonra 2. ayda ¼ oranına geriler ve hayatın 1. yılında neredeyse kaybolur. Çöломik epitelyum proliferasyonu durduğunda, korteks etrafında mezodermal kapsül oluşur ve kapsülün altında yerleşen hücreler zona glomerulozayı oluşturur(4). Yetişkin adrenal kortekste zona fasikülata ve zona retikülaris, doğumdan sonra zona glomerulozadan oluşmaya başlarlar ve yaklaşık olarak 12 yaşında oluşumlarını tamamlarlar(20).

Fetal primitif adrenal korteks hücreleri oluşuktan kısa bir süre sonra nöral krest kökenli hücreler medullaya yerleşip adrenal medullayı oluştururlar(4). Primitif adrenal medulla hücreleri, gestasyonun 2. ayında oluşmaya başlarlar ve daha sonra kromaffin hücrelere farklılaşırlar(21). Bazı primitif adrenal medulla hücreleri sempatik sinirler etrafında ve onlarla ilişkili olarak kalırlar. Bunlar daha sonra ekstra adrenal kromaffin hücreler ve cisimcikleri oluştururlar(4). Şekil 2. Ekstra adrenal kromaffin hücrelerin bulunabildiği alanları göstermekte ve bunlar; İMA kökünün yakınında abdominal preaortik sempatik pleksus olan Zuckerkandl, sempatik paravertebral zincir, baş boyun parasempatik sinirler etrafı, paraaortik alan, mesaneden oluşmaktadır(4). Ekstra adrenal kromaffin hücreler fetal-neonatal hayatta adrenal medulladaki ve sempatik sinir sistemindeki kromaffin hücrelerden daha erken olgunlaşır(gestasyonun 9-11. haftası), bu da fetusta ve neonatal hayatta hipoksi ve hipoglisemiye, artmış katekolamin cevabına neden olur(22). Doğumdan sonra ekstra adrenal kromaffin hücreler azalmaya başlar ve adrenal medulla maturasyonu oluştuğunda kaybolur. Doğumda adrenal bez boyutu böbreğin 1/3'ü kadarken, yetişkinlerde boyutu böbreğin 1/30'u kadardır(4).



Review of Medical Embriology'den alınmıştır.

Şekil 1. Adrenal bez embriyolojik gelişimi.



Review of Medical Embriology'den alınmıştır.

Şekil 2. Ekstra adrenal ve adrenal kromaffin hücre dağılımı.

1.3. Adrenal Bezin Histolojisi

Korteks lipidden zengin olduğu için sarı, medulla ise vaskülarizasyonu fazla olduğu için kırmızımsı kahverengi renktedir. Adrenal medulla ve korteks arasında bağ dokusu yoğunlaşarak medullar kapsülü oluşturur. Adrenal medulla korteks boyunca uzanmaz, sadece merkezde yerleşir. Adrenal bezin %80-90'ını korteks oluştururken, %10-20'sini medulla oluşturur.

Adrenal korteks fonksiyonel olarak 3 bölümden oluşur: Bunlar zona glomerulaza, zona fasikülata ve zona retikularistir.

Zona glomeruloza adrenal korteksin %15'ini oluşturur. Kapsülün hemen altında yer alır. Buradaki hücreler daha derinde yerleşen korteks hücrelerinden daha küçüktür. Prizmatik ya da piramidal hücreler , kapillerlerle çevrili, sıkı, yuvarlakya da yay şeklinde topluluklar oluşturacak biçimde dizilmişlerdir. Esas olarak elektrolit ve su dengesi ile ilişkili mineralokortikoidleri, öncelikle de aldosteronu salgılar. Mineralokortikoidler başlıca böbrek distal tübülleri olmak üzere mide mukozası , tükürük ve ter bezleri üzerine etki göstererek sodyum emilimini uyarırlar.

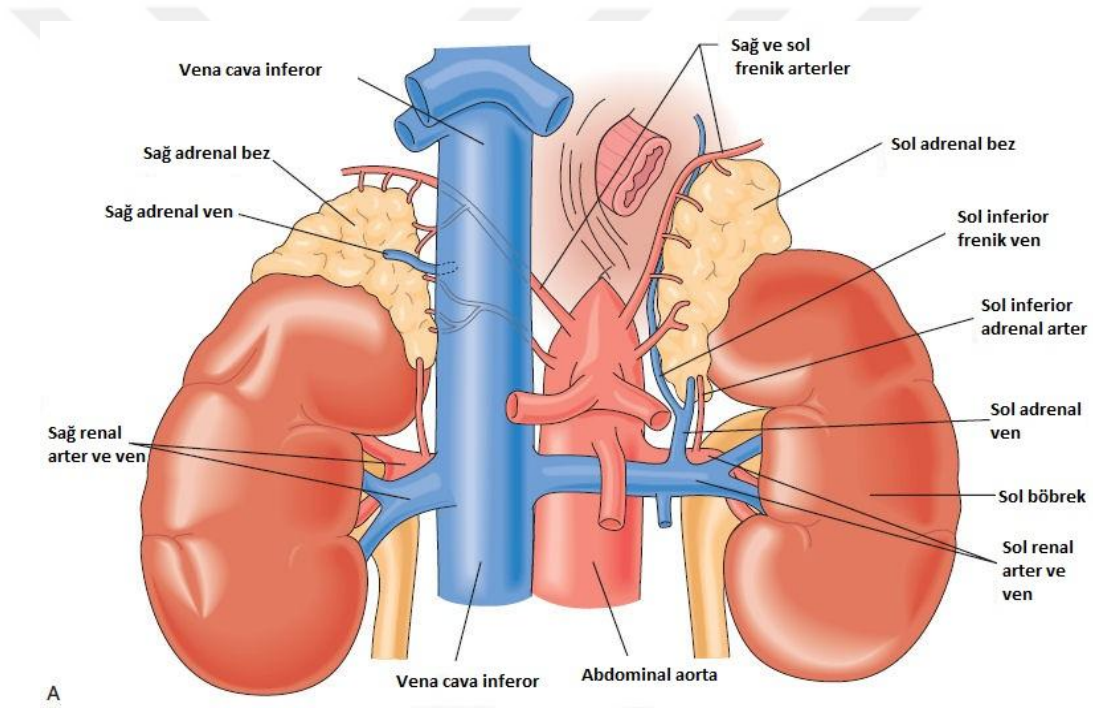
Zona fasikülata korteksin %70' ini oluşturur. Hücrelerin merkezi koyu boyanan çekirdeklere ve ince vakuollerle dolu bir sitoplazmaya sahip olup, sitoplazmaları çekirdeklere göre daha büyüktür.

Zona retikularis, korteksin %5'ini oluşturur. Korteksin en iç tabakasıdır. Medulla ile zona fasikülata arasında yer alır. Anastomoz yapan bir ağ oluşturmuş düzensiz kordonlar şeklinde dizili hücreler içerir. Çeşitli büyüklükte hücreler bulunmaktadır. Zona fasikülata ve retikulariste glukokortikoidler ve seks steroidleri sentezlenerek salgılanır(23).

Santral yerleşimli adrenal medulla, bez hacminin yaklaşık % 10'unu kaplar(24). Meduller parankim hücreleri bir membranla sarılı ve elektron yoğun çok sayıda salgı granülü taşır. Bu granüller iki katekolaminden birini; epinefrin ya da norepinefrin içerir. Medullada epinefrin ve norepinefrin, farklı iki tip hücreden salgılanmaktadır. Dopaminin salgılandığı hücre tipi bilinmemektedir. Adrenal vendeki katekolaminlerin %80'i epinefrindir. Epinefrin salgılayan hücreler daha küçük ve daha az elektron yoğun granüller içerir ve bu granüllerin içeriği granülü tamamen doldurur. Norepinefrin salgılayan hücreler daha fazla elektron yoğun ve daha büyük granüller içerir(25).

1.4. Adrenal Bez Anatomisi

Adrenal bezler suprarenal endokrin organlardır(26,27). Perirenal fasya içinde, lateral retroperitoneal alanda yerleşen bir çift adrenal bez bulunur(27). Diafram krusları ve böbreğin üst polü arasında, T 11-12 vertebra seviyesinde, böbreğin süperomedialinde bulunurlar(26). Sağ böbrek karaciğerden dolayı sol böbrekten daha aşağıda olmasına rağmen, sağ adrenal bez soldan daha yukarıda yerleşmektedir(28). Normal adrenal bez boyutları yaklaşık 5x3x1 cm olup ağırlığı 4-6 gr'dır(26,27). Adrenal bezin asıl kapsülü ve gerato fasyası olmak üzere iki kapsülü bulunur(29).



Sabiston Textbook of Surgery 20th edition'dan alınmıştır.

Şekil 3. Adrenal bez anatomisi.

Sağ adrenal bezin şekli piramidal olup, sağ adrenal ven İVC'nın arka yüzüne açılır. Sol adrenal bez yarım ay şeklindedir ve sol adrenal ven, sol renal vene açılır.

Adrenal bez 3 arterden beslenir. Bunlar sırasıyla; aorta, inferior frenik arter ve renal arterdir. Inferior frenik arterler adrenal bezin medialinden geçerler ve diafragmayı beslemeden önce süperior adrenal arterleri verirler. Aortadan bazen de renal arterden gelen en az bir dal, orta adrenal arteri oluşturur. Bir veya daha fazla dal renal arterden gelerek, inferior adrenal arteri oluşturur. Daha az sıklıkla adrenal bezi besleyen arterler sırasıyla; interkostal arterler, sol overian arter ve sol internal spermatik arterdir(4).

Sol adrenal ven yaklaşık 2 cm, sağ adrenal ven ise yaklaşık 0,5 cm'dir(30). Sol adrenal ven, sol renal vene sıklıkla inferior frenik venin birleşme yerinden katılır. Sol renal venin bezin ön yüzünden çıkıp seyretmesi 1/3'ten az sıklıkla görülürken, sağ adrenal ven genellikle bezin ön yüzünden, bezin 1/3 üst kısmından ve genellikle de apeksinden çıkar. Sağ adrenal ven, İVC'nin posterolateral yüzüne açılır ve genellikle de inferior hepatik venin üstünden İVC'ya katılır(28).

Sağ adrenal bez genellikle 3 lenf nodu bölgesine drene olmaktadır; sağ krus önünde, çöliak trunkusun proksimalinde sağ lateral aortik lenf nodlarına, sağ renal ven ve İVC' nın kesiminin proksimalindeki lenf nodlarına, ductus torasikus veya posterior mediastinel lenf nodlarına. Sol adrenal bez de sıklıkla sol lateral aortik lenf nodlarına, sol adrenal ven proksimalindeki lenf nodlarına ve diafragma lenf nodlarına drene olur. Lenfatik damarları adrenal korteksi delerek bu alanı drene ederken, adrenal medullaya geçmezler. Ductus torasikusta kortikosteroidlerin bulunması bu nedenle normaldir(27).

Sürrenal bezlerin innervasyonunu otonom sinir sistemi sağlar(31). Sürrenal bezlerin sempatik sinirden beslenmesi zengindir. Bunlar omurgada T-3 ve L-3 arasından köken alırlar ve hilustan adrenal medullaya girerler. Bu lifler epinefrin salınımını kontrol ederler. Vagal sinir, parasempatik sinirler olarak çöliyak ganglion aracılığıyla medulladan girer. Adrenal kortekste sadece damarlar etrafında vasomotor sinir beslenmesi vardır(32). Adrenal medulladan dışa doğru uzanan sempatik sinirler, zona glomeruloza ve subkapsüler alana NPY ve VIP

içeren aksanal uzantılar verirler. Görevleri tam olarak bilinmemekle birlikte; steroidogenezin parakrin kontrolü olduğu düşünülmektedir(33,34).

1.5. Adrenal Bezin Fizyolojisi

1.5.1. Adrenal Korteks Fizyolojisi

Steroidogenez, mitokondride kolesterolden pregnenalon yapımı ile başlar. Steroid hormonlar karaciğerde metaboliz olur ve glukronik asit veya sülfatla konjuge olarak, suda eriyebilen formları oluşturarak idrarla atılır(23). Glukokortikoidlerin, mineralokortikoidlerin ve adrenal androjenlerin yapımı üç ana biyosentez mekanizması ile gerçekleşir. Bu yollar adrenal bez içinde bölümlenir ve her bölgenin enzimatik kapasitesini yansıtır. Mineralokortikoidler zona glomerulozadan, glukokortikoidler zona fasikülatadan, adrenal androjenler zona retikularisten sentezlenir.

Glukokortikoidler

Adrenal kortizol yapımı çoğu zaman hipofiz kaynaklı ACTH tarafından diurnal ritimle düzenlenir. Kortizol yapımı vücut büyüklüğüne bağlıdır. Normal bir erişkin günde 10-30 mg kortizol salgılar. Plazmada kortizolun %80'i kortikosteroid bağlayıcı globuline (transkortin) %15'i albumine bağlıdır, %10 kadarı serbesttir ve aktiftir. Plazma transkortin ve albumin düzeyindeki değişiklikler serbest kortizol düzeyini etkilemeden total plazma kortizol düzeyini etkiler. Diğer yandan aşırı kortizol yapımı transkortin ve albuminin bağlanma kapasitelerini aşarak serbest kortizon düzeyinde keskin artışlara yol açar. Kortizolun plazma yarı ömrü 60-90 dakikadır. Kortizol karaciğer inaktif metabolitleri dihidrokortizol ve tetrahidrokortizole dönüştürülür. Bu metabolitle glukronat ile bağlanarak, 17-hidroksisteroidler olarak ölçüldüğü idrar ile atılır. Metabolize edilmemiş kortizolun küçük bir bölümü idrarda serbest kortizol olarak

ölçülebilir. Steroid hormonları etkilerini özel hücre içi sitozolik reseptörlere bağlanarak gösterirler. Aktive olan steroid reseptör kompleksi çekirdeğe girip DNA ya bağlanarak hedef genlerin transkripsiyonunu aktifler(35). Kortizol karaciğerde glikojen yapımını arttırır, kas içine glikoz alımını azaltır. Kaslarda protein sentesinde azalma ve karbonhidrat metabolizmasında artışa neden olur. Yağ dokusunda lipolizi arttırır. Glukokortikoidler yara iyileşmesini kollejen sentezi ve fibroblast aktivitesini inhibe ederek bozar. Kemik dokusunda osteoklast aktivitesini arttırır, parathormonun etkisini artırır , ince barsaklardan kalsiyum emilimini azaltır ve idrar kalsiyum atılımını arttırarak osteopeniye neden olur. Kortizol suyun hücre içine girmesini önleyerek kapillerlerin suya geçirgenliğini azaltarak ve zayıf mineralokortikoid etkisi ile damar içi hacmi korur. TSH sentez ve salınımını, tiroksin bağlayıcı globulin ve periferik dokuda T4' ün T3' e dönüşümünü azaltır. Glukokortikoider hiperinsülinemiye neden olurlar ve belirgin anti-inflamatuar ve immünosüpresif etkileri vardır(23).

Mineralokortikoidler

Aldosteron insanlardaki esas mineralokortikoiddir. Zona glomerulozadan kan dolaşımına hergün 100-150 mg aldosteon salınır, burada transkortin (%20) ve albumine (% 40) bağlanır, geri kalanı serbest olarak dolaşır. Aldosteronun yarı ömrü 15-20 dakikadır, % 90'ı karaciğerden ilk geçişte metabolize edilir. Aldosteron böbrek yolu ile atılmadan önce karaciğerden enzimatik redüksiyon ile metabolize edilir ve glukoronik aside bağlanır. İdrarda serbest aldosteronun yalnızca çok küçük bir kısmı atılır. Aldosteron böbrek distal kıvrımlı tubülde sodyum retansiyonunu, bunun karşılığında potasyum ve hidrojen atılımını uyarak sıvı elektrolit dengesini düzenler. Aldosteron ter bezi, gastrointestinal mukoza ve tükürük bezleri gibi pek çok epitelden sodyum emilimini uyarır. Renin-anjiyotansin sistemi ve plazma potasyum konsantrasyonu aldosteron salgısının temel düzenleyicileridir. ACTH, plazma sodyumu, POMC ve ADH aldosteron salınımında ikinci derecede önemlidir. Renin-anjiyotansin sisteminin aktivasyonu, böbrek kan akımının azalması, sempatik sinir sistemi uyarısı ve plazma sodyumundaki azalmaya bağlı böbrek jukstaglomeruler hücrelerden renin salgılanması ile başlar. Renin salgılanmasıyla anjiyotensinojen anjiyotensin I'e

parçalanır, anjiyotensin-I daha sonra anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından akciğerde aktif anjiyotensin-II'ye çevrilir. Anjiyotensin-II adrenalde aldosteron biyosentezini ve salgısını fosfolipaz C'nin reseptör yardımcı aktivasyonu ile direkt uyarır(36). Anjiyotensin-II aynı zamanda etkin bir vazokonstriktördür. Kanama, dehidratasyon, dik durma veya renal arter stenozu gibi renal arter kan akımını azaltan faktörler renin-anjiyotensin sistemini uyarır. Yüksek aldosteron düzeyi, kan kaybının yerine konması, kan basıncının artması renin ve anjiyotensinin salınımını inhibe eder. Aldosteron salgısı potasyum seviyesindeki değişikliklere karşı çok hassastır. Hipokalemi, birçok başka klinik durumlarda görülebileceği gibi aldosteron cevabını küntleştirir, serum potasyum seviyesinin düzeltilmesi ile bu cevap normalleşir. ACTH aldosteron seviyesinin düzenlenmesinde nispeten küçük role sahiptir. Sodyum alımı, reninin anjiyotensin II'ye duyarlılığının ayarlanması üzerine etkileri aracılığı ile aldosteron salınımını düzenler(36).

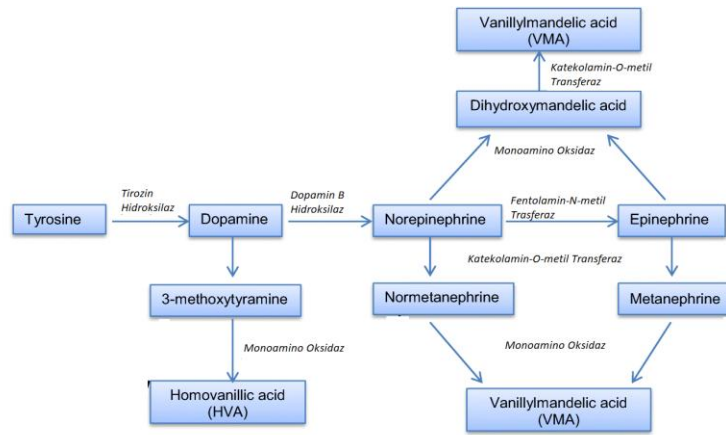
Adrenal Seks Steroidleri

Adrenal seks steroid yapımı hipofiz kaynaklı ACTH tarafından düzenlenir ancak diurnal ritm yoktur(23). Zona retikularis hücrelerinde pregnenolon 17-hidroksipregnenolona, daha sonrada dehidroepiandrosterona (DHEA) çevrilir. DHEA'nun sülfatlı türevi ve 4-androstenendionda adrenal bezde yapılır ama adrenal de yapılan ana C-19 seks steroidi DHEA'dur. DHEA ve androstenedion zayıf androjenlerdir, periferik dokulardaki etkilerini lokal olarak testesterona dönüştürüldükten sonra meydana getirir. Adrenal androjen salgısı gonadotropinler tarafından değil ACTH tarafından uyarılır. Adrenal androjenler erkek seksüel özelliklerin gelişmesini, kadınlarda ise virilizasyonu uyarır. Fetal hayat süresince dolaşımdaki androjenler erkek cinsel organları, vas deferens, epididim, seminal veziküller ve prostatın gelişmesini uyarır. Bu dönemde androjenlerin yokluğu kadın genital organları ile vajinanın gelişmesine yol açar. Normalde over ve testis kadın ve erkekte seks steroidlerinin esas kaynağıdır. Ergenlik döneminde androjenler erkekte fallus ve vücut kıllarının gelişmesine katkıda bulunur. Östrojenler ise kadında meme, uterus ve vagenin gelişmesini uyarır. Adrenal seks

steroidlerinin aşırı yapımı doğum öncesi veya sonrasında cinsel gelişme bozukluklarına yol açar(36).

1.5.2. Adrenal Medulla Fizyolojisi

Adrenal medulla, adrenal bezin %10-20'sini oluşturur. Adrenal medullada iki tip kromaffin hücre bulunur, epinefrin içeren hücreler %85, norepinefrin içeren hücreler %15 oranında bulunur(37). Adrenal medullada fentolamin-n-metil transferaz enzimi ile norepinefrinden epinefrin oluşturulur. Ekstra adrenal kromaffin hücrelerde PNMT enzimi olmadığı için adrenal medulla dışında epinefrin oluşturulamaz(38). Plazmada epinefrinin asıl kaynağı adrenal medullayken, norepinefrinin büyük kısmı sempatik sinir sisteminde sentelenir. Plazma epinefrin ve norepinefrinin yarı ömrü 1-2 dakikadır(39). Katekolaminlerin yapım ve yıkılımı şekil 4.te gösterildiği gibidir(40).



Endocrine Society (2014) Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline'dan alınmıştır.

Şekil 4. Katekolaminlerin sentez ve yıkılımı.

Katekolaminler etkilerini adrenerjik reseptörler üzerinden gösterirler. Gösterdikleri etki α ve β adrenerjik reseptörlerin hangi alt tipine bağlandığına göre değişir. Katekolaminler α -1 reseptörlere bağlandığında vasküler düz kas kasılması, α -2 reseptörüne bağlandığında vasküler düz kasılması yaparken norepinefrin salınmasını azaltır ve kalp hızını yavaşlatır, β -1 reseptöre bağlandığında kalp atımı ve kasılmasını, β 2 reseptöre bağlandığında düz kas gevşemesini ve β -3 reseptöre bağlandığında lipoliz ve enerji açığa çıkartmayı sağlar(41).

1.6. Adrenal Bez Görüntüleme Yöntemleri

Adrenal bezlerdeki yer kaplayan lezyonların tanısında ultrasonografi (USG), BT, MRG, radyonüklid görüntüleme ve pozitron emisyon tomografi (PET) gibi görüntüleme yöntemleri kullanılabilir.

1.6.1. Ultrasonografi

USG tüm organlarda olduğu gibi adrenal bezde de kistik-solid lezyonları ayırmada yararlı olabilir. Ancak solid lezyonların değerlendirilmesinde yeterli değildir. Transabdominal USG ile adrenal bezleri görmek, özellikle sol adrenal bezi görmek her zaman mümkün değildir(42).

1.6.2. Bilgisayarlı Tomografi

BT ile normal veya kalınlaşmış adrenal bezler gösterilebilir. Yer kaplayan lezyonlardaki kalsifikasyon, yağ gibi lezyon karakterizasyonuna yardımcı olan doku komponentleri gösterilebilir. Tümörün şekli ve homojenitesi tümörün

karakteri hakkında ön bilgi verir. Benign adenomlar genellikle oval, homojen ve iyi sınırlı lezyonlardır. Düzensiz şekilli, nekroz alanları, posthemorajik alanlar ve kalsifikasyon içeren, non-homojen lezyonlar malignite lehinedir(43).

Hounsfield Skalası, X-ray attenuasyonunu (ışık zayıflamasını) ölçen semikantitatif bir yöntemdir. Bu skaladaki sayılarda Hounsfield Unit denilir. Su 0 Hounsfield Unit (HU), hava için -1000 HU, yağ doku için -100 HU ve yumuşak dokular 20-70 HU arasındadır(44). Adrenal bezin dansitesi böbrekle aynı olup 40-50 HU' dir(45).

Adenomların yaklaşık %70'i sitoplazma içinde lipid içeren hücrelerden oluşur ve bu özellik diğer adrenal lezyonlardan ayırımlarında önemli rol oynar(44). İntravenöz (İV) kontrast madde verilmeden yapılan BT incelemede lipid yüklü hücreler içermeleri nedeniyle adenomların dansiteleri 10 HU'in altındadır, kontrastsız dansiteleri 10 HU'in altında olan lezyonlarda İV kontrast sonrası dansitelerinin hesaplanması gerekli değildir(46).

Adenomların geriye kalan yaklaşık %30'u lipidden fakirdir, bu durumda lipidden fakir adenomlar ile diğer lezyonları ayırt etmek için lezyonun kontrastlanma ve yıkanma özelliklerinin belirlenmesi gerekir. Yıkanma özelliği için İV kontrastsız taramayı takiben İV kontrast madde enjeksiyonu sonrası 70. saniye ve 10. ve/ve ya 15. dakikalarda görüntüler alınır. Lezyonun ölçülen fazlardaki değerleri kullanılarak yıkanma özelliği belirlenir. 10 . dakikada %50'den, 15. dakikada %60'tan büyük ise lezyon adenom, küçük ise adenom dışı lezyon olarak kabul edilir(43,47).

1.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme adrenal lezyonların değerlendirilmesinde BT kadar etkindir. Genel olarak MR görüntülemeler sırasında adenomlar T-1 ağırlıklı görüntülerde karaciğere göre hipo-veya izointens, T-2 ağırlıklı görüntülerde hiper veya izointens olarak izlenirler(48).

1.6.4. Radyonüklid Görüntüleme

Sintigrafik incelemeler, adrenal kitlelerin tanısında biyokimyasal testler ve radyolojik yöntemleri tamamlayıcı rol oynamaktadır. Metaiodobenzilguanidil (MİBG), adrenal medullada bulunan guanetidin analogu olup feokromasitoma ve paragangliyoma gibi nöral krest tümörleri tarafından tutulmaktadır. I-123 MİBG sintigrafisinin feokromasitoma tanısında duyarlılığı % 83-100, özgüllüğü %85-100 olarak bildirilmektedir(49). Feokromasitoma için oktreotid analogu olan İndium-111 pentetreotit sintigrafisi de kullanılabilir(50). İodokolesterol işaretli analoglar (131I-6-β- iometil-19-norkolesterol [NP-59] ve 75Se-6-β- selenometil kolesterol) steroid hormon salgılayan adrenokortikal lezyonların belirlenmesinde kullanılırlar. Adrenokortikal lezyonun fonsiyonel olup olmadığı ve malign olup olmadığı bu yöntemlerle belirlenebilir(51).

1.6.5. PET Görüntüleme

PET 18-floro-2-deoksi-glukoz'un (18 F-FDG), BT ile kombinasyonu adrenal bezlerin metabolik aktivitesini iyi değerlendirir(52). 18-FDG, D-glukoz analogudur ve kanser hücrelerinde artmış glikolizi yani hücre içine glikoz alımı ve metabolizma artışını yansıtır. Bazen adrenal metastazdan şüphelenilen veya tipik adenom olmayan şüpheli lezyonların değerlendirilmesinde kullanılır(53).

1.7. Adrenal Bez Hastalıkları

Adrenal bez hastalıkları neoplastik olan ve olmayan olarak ikiye ayrılabilir.

Neoplastik olmayan adrenal bez patolojileri; adrenal korteksin adrenal bez dışında da yer alması olarak tanımlanan adrenal heterotopi, adrenal korteks hücrelerinde büyüme ile tanımlı adrenal sitomegali ve adrenal bezde büyüme ile tanımlı adrenal hiperplaziden oluşur(54–56). Adrenal hiperplazi ACTH bağımlı veya bağımsız olabilir. ACTH bağımlı adrenal hiperplaziler adrenal kortikal steroidogenezdeki enzim eksikliklerine bağlı olarak primer olabilir ve bunların en sık karşılaşılanı 21-hidroksilaz eksikliğidir(57–59). Diğer ACTH bağımlı adrenal hiperplaziler ise sekonder nedenlerdir, bunlar pitüiter tümörler, ektopik ACTH salınımı ve ektopik CRH salınımı nedeniyle olabilirler. ACTH bağımsız adrenal hiperplazi nedenleri ise bilateral makronodüler adrenal hiperplazi ve primer pigmente adrenal nodüler hiperplazidir(60–62).

2017 WHO sınıflamasına göre adrenal bez neoplazileri; adrenal kortikal tümörler ile adrenal medulla ve ekstra adrenal paraganlia tümörleri olarak ikiye ayrılmıştır(63).

A) Adrenal korteks tümörleri

Kortikal karsinom

Kortikal adenom

Seks kord stromal tümörler

Adenomatoid tümörler

Mezenkimal ve stromal tümörler

Hematolojik tümörler

Sekonder tümörler

B) Adrenal medulla ve ekstra adrenal paraganglia tümörleri

Feokromasitoma

Baş ve boyun paragangliomaları

Sempatik sistem paragangliomaları

Adrenal bezin nöroblastik tümörleri

Kompozit feokromasitom

Kompozit paraganglioma

1.8. Feokromasitoma

1.8.1. Feokromasitoma Epidemiyolojisi

Feokromasitoma ve paraganglioma nöroektoderm kökenli hücrelerin tümörüdür(64). Feokromasitoma adrenal medulladaki kromaffin hücrelerinden kaynaklanan tümörken, paraganglioma sempatik sinir sisteminde ve baş boyun bölgesindeki parasempatik sinirlerde bulunan kromaffin hücrelerin tümörleridir(64). Feokromasitomaların %30'u herediterdir. Herediter nedenler arasında von Hippel Lindau sendromu, Nörofibromatozis tip 1, MEN-2 ve krebs siklusundaki Süksinat Dehidrogenaz enzim eksikliği ile oluşan bazı sendromlar yer almaktadır(65).

Feokromasitoma insidansı yıllık 2- 8/1.000.000 (yetişkin) kişidir(66). Erkek ve kadında sıklığı eşittir. Her yaşta görülebilir ancak ortalama tanı yaşı 40-50'dir. Feokromositomalar için bilinen yüzde onlar kuralı (%10 bilateral, %10 ekstra-adrenal, %10 malign) sporadik vakalar için geçerlidir(67). Hipertansiyonu olan hastaların %0.2'sinden daha azında görülür(68). Malign-benign ayrımında güvenilir histolojik kriterler yoktur. Maligniteyi belirleyen en önemli bulgu metastaz varlığıdır. Metastaz tümörün rezeksiyonundan yıllar sonra bile oluşabilir. Ayrıca çevre dokuya invazyon ve tümörün büyük olması malignite riskini artırır.

1.8.2. Feokromasitoma Klinik Bulguları

Feokromasitomada klinik bulgular sıklıkla tümörden salgılanan katekolaminlere bağlı olarak görülür. Hipertansif kriz olarak bilinen klasik triadını şiddetli baş ağrısı, çarpıntı ve terleme oluşturur. Hipertansif kriz ilaç kullanımıyla, mekanik nedenlerle veya kendiliğinden gelişebilir(69). Feokromasitoma klinik semptomları ve görülme sıklığı Tablo 1.'de gösterildiği gibidir(70).

Semptom	Görölme sıklığı
Hipertansiyon	%90
Baş ağrısı	%75
Çarpıntı	%60
Terleme	%62
Anksiyete	%35
Kilo kaybı	%30
Titreme	%30
Bulantı	%15
Kızarıklık	%15
Karın ağrısı	%15
Ateş	%2

Surgery of the Adrenal Gland dan alınmıştır.

Tablo 1. Feokromasitoma da görölün semptomlar ve görölme sıklıkları.

Feokromasitomda en sık görölün semptom hipertansiyondur. Hipertansiyon devamlı, aralıklı veya hipertansif krizle ilişkili olabilir. Hipertansiyon hastaların %60'ında devamlıdır ve bunların %27'sinde hipertansif kriz vardır. %30 hastada aralıklı hipertansiyon görölür, bunlarda ataklarda hipertansif kriz oluşur. %10 hastada ise hiç hipertansiyon görölmez(71).

Feokromasitomda ektopik hormon ve sitokin salınımına bağı paraneoplastik sendromlar da görölülebilir. Bunların en sık görölüneni ektopik ACTH salınımına bağı Cushing sendromudur. Diğler paraneoplastik sendromlar; Adrenomodulin salınımına bağı hipotansiyon ve şok, VIP salınımına bağı diyare,

hipokalemi ve aklorhidri, PTHrP salınımına bağlı hiperkalsemi, EPO salınımına bağlı polistemi, IL-6 salınımına bağlı ateş ve SIRS'tır(72).

1.8.3. Feokromasitoma Tanı Testleri

Feokromasitoma için biyokimyasal testler adrenal insidentaloma, ilaca dirençli hipertansiyon ve bazı özel herediter sendromlarda kullanılır. Feokromasitoma tarama testleri, bu testlerin sensitivitesi (hasta dediği hasta) ve spesifitesi (sağlam dediği sağlam) Tablo 2. de gösterildiği gibidir(70).

Tarama testi	Sensitivitesi	Spesifitesi
Plazma serbest metanefrin ve normetanefrin	%99	%89
24 Saatlik üriner fraksiyone metanefrin ve normetanefrin	%97	%69
24 Saatlik üriner katekolaminler	%86	%88
Plazma katekolaminleri	%84	%81
VMA	%64	%95

Surgery of the Adrenal Gland dan alınmıştır.

Tablo 2. Feokromasitoma tanısında kullanılan testler, bu testlerin sensitivite ve spesifiteleri.

Feokromasitoma için en iyi tarama testleri plazma serbest metanefrin, normetanefrin ve üriner fraksiyone metanefrin ,normetanefrin bakılmasıdır. Bu testlerin sensitivitesi diğer testlerden yüksektir(73). Bu testlerin yüksek sensitiviteli olmalarının nedeni katekolamin metabolitlerinin yarı ömrünün daha uzun olması, katekolaminlerin tümörden aralıklı olarak salınması ve katekolaminlerin metanefrine dönüşümünü sağlayan PNMT enziminin kromaffin hücrelerinde yüksek oranda bulunması sayılabilir(74). Bu testlerde yanlış negatiflik ile feokromasitoma tanısı atlanabilir veya sempatik aktivasyonun artması nedeniyle katekolamin salınımının artması sonucu yanlış pozitiflik görülebilir. Bu nedenle plazma ve idrar metanefrinleri hafif yüksek olduğunda dinamik testlere ihtiyaç duyulanabilir. Feokromasitoma taramasında uygulanabilen glukagon stimülasyon testi feokromasitomalı hastada hipertansif krize neden olabileceği için tercih edilmez. Diğer dinamik tarama testi klonidin süpresyon testi olup, klonidin santral etkili α -2 reseptör ajanı olduğundan sempatik sistemde katekolamin salınımını baskılar ancak adrenal katekolamin salınımını baskılamadığı için feokromasitoma taramasında kullanılabilir(75).

Feokromasitomada çok nadir olarak sadece dopamin aşırı üretimi görülebilir. Metanefrinler dopaminin yıkım ürünü olmadığı için bu nadir görülen durumda idrar ve plazma metanefrin düzeyi yükselmez. Dopamin salgılayan tümörlerde tarama testi olarak 24 saatlik üriner dopamin veya plazma dopamin ve metoksitiramin bakılabilir(76,77).

1.8.4. Feokromasitoma Görüntüleme Yöntemleri

Feokromasitoma tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri; BT, MR, I-123/131 MİBG, İndium 111-Octreotid sintigrafisi,18 Fluorine-fluorodeoxyglucose PET ve Ga-68 DOTATATE'dir.

BT'de feokromasitoma yuvarlak, iyi sınırlı, homojen ve genellikle 3 cm den büyük olarak karşımıza çıkmaktadır(78). Feokromasitomanın kontrastsız BT'de dansitesi genellikle 10 HU'ın üstündedir, bu değer feokromasitomayı

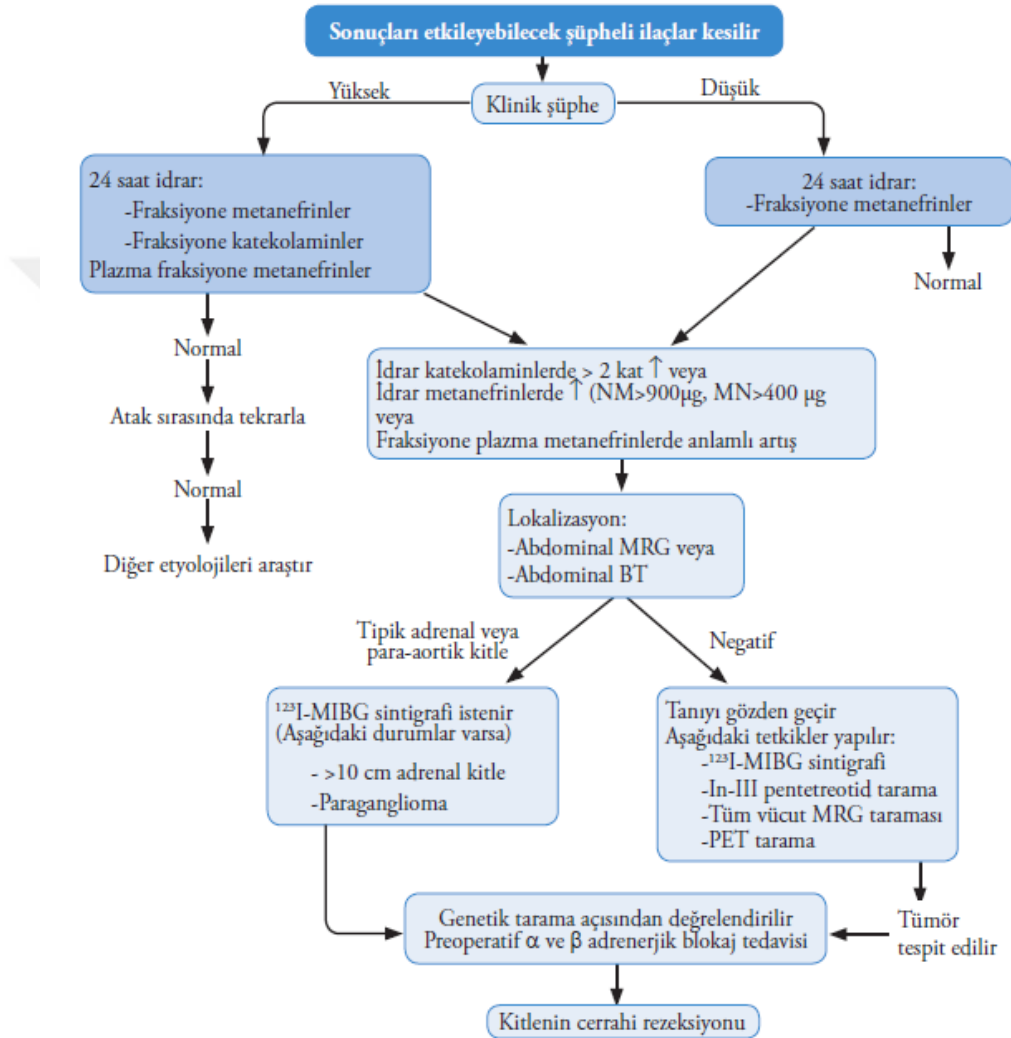
myelolipom ve adenomlardan ayırmayı sağlar(79). Lezyonun dansitesi 10 HU'ın üstündeysen IV kontrast madde verilir ve sonra kitlenin yıkama (kontrast madde tutma) özelliği bakılır. Bu özellik lezyonun adenom veya adenom dışı bir oluşum olup olmadığını belirlememize yardımcı olur(78). Adenom dışı lezyonları ayırt etmede BT'de karakteristik bir bulgu yoktur, eğer feokromasitoma şüphesi varsa fonksiyonel görüntüleme yöntemleri uygulanabilir(80).

Manyetik rezonans görüntüleme yönteminde feokromasitoma tipik olarak T1 görüntülemesinde karaciğere göre izo-hipointens, T2 görüntülemesinde karaciğere göre hiperintens görülür.

Feokromasitoma fonksiyonel görüntülemesinden I-123/131 MİBG, İndium 111-Octreotid sintigrafisi, 18 Fluorine-fluorodeoxyglucose PET ve Ga-68 DOTATATE kullanılır. I-123 MİBG'nin kimyasal yapısı norepinefrine benzer ve bu da MİBG'nin kromaffin hücrelerde tutulmasını sağlar. BT ve MR'ın feokromasitoma için sensitivitesi %80-90'ken I-123 MİBG'nin sensitivitesi %95-100'dür(81).

1.8.5. Feokromasitoma Tanı Algoritması

Feokromasitoma tanı algoritması Şekil 5. te gösterildiği gibidir(82)



Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Klavuzundan alınmıştır.

Şekil 5. Feokromasitoma tanı algoritması.

1.8.6. Feokromasitoma Medikal Tedavisi

Hastaya katekolamin salgılayan feokromasitoma tanısı konulduktan sonra medikal tedavi hedefleri hipertansiyon varsa düzeltilmesi, taşiaritmilerin kontrol altına alınması ve hızlı bir şekilde cerrahi tedaviye hazırlanmasıdır(83). Her ne kadar bu konuyla ilgili kontrollü randomize çalışma olmasada medikal tedavi verilmeden cerrahi tedavi uygulanan hastalarda ameliyat esnasında kontrol edilemeyen hipertansiyon, taşiaritmilerin gelişebileceği ve katekolaminlerin seviyesindeki düşüşe bağlı olarak ameliyat sonrası hipotansiyon olabileceği düşünülmektedir(84). Feokromasitoma medikal tedavisinde selektif olmayan α adrenerjik reseptör blokörü olan fenoksibenzamin ve fentolamin, selektif α -1 reseptör blokörleri, kalsiyum kanal blokörleri, β adrenerjik reseptör blokörleri, katekolamin sentez inhibitörü olan metirozin kullanılmaktadır.

Non-selektif α adrenerjik reseptör blokörü olan fenoksibenzamin α -1 ve α -2 reseptörlere irreversibl olarak bağlanarak 24 saat etki gösterir ancak ilaç tüm ülkelerde bulunmamaktadır(84). Fenoksibenzamin ameliyat öncesi 7-14 kullanılabilir ancak uzun yarı ömründen dolayı ameliyat sonrasında hipotansiyona neden olabileceği için, ameliyattan 24 saat öncesinde kullanılmamasına dikkat edilmelidir(85).

Selektif α -1 adrenerjik reseptör blokörü olan prazosin ve doxazosin, fenoksibenzamine göre daha kısa etkilidirler(86).

Metirozin(α -metil-p-tirozin) katekolamin sentezindeki tirozin hidroksilaz enziminin inhibitörüdür(87). Tek başına tedavide kullanılmaz, genellikle α blokörlerin yanında kullanılır(84). Maliyeti fazladır ve tüm ülkelerde bulunmamaktadır.

Kalsiyum kanal blokörleri, α blokör tedavi ile kontrol edilemeyen hipertansiyon ve taşiaritmi tedavisinde α bloköre ek olarak veya α blokörü tolere edemeyen hastalarda tek başına kullanılabilir(88).

β adrenerjik reseptör blokörleri taşıartiminin tedavisinde diğer ilaçlarla birlikte kullanılabilir veya anestezi esnasında gelişen taşıaritmi tedavisinde tercih edilir(84).

Özellikle hipertansif krizden sonra veya adrenalektomi sonrası damar düz kaslarında katekolamin etkisi ortadan kalktığında, hastada ciddi hipotansiyon gelişmekte ve bunu önlemek için hastaya sıvı replasmanı yapılması gerekmektedir(83).

1.8.7. Feokromasitoma Anestezi Yönetimi

Feokromasitoma tedavisi cerrahi rezeksiyon olup bu nedenle cerrahi uygulanan hastalarda ameliyatın ilk gerçekleştirildiği yıllarda hipertansif kriz, malign artimi, miyokard enfaktüsü ve inme nedeniyle perioperatif mortalitesi %20-50'di(89). Günümüzde ameliyat öncesi medikal tedavi, yeni cerrahi teknikler ve anestezi tekniklerinin gelişimi ile feokromasitoma perioperatif mortalitesi %0-2.9'dur(90).

Anestezi doktoru, sürrenalektomi yapılacak hastanın ameliyat esnasında ve sonrasında hemodinamik durumu kötüleştirebileceğinden dolayı preoperatif testlerinde hastanın hormon aktif olup olmadığına dikkat etmelidir(91). Feokromasitoma nedeniyle ameliyat ediliyorsa ameliyat öncesi medikal tedavi alıp almadığını hatta son aldığı dozun ameliyattan kaç saat önce aldığını kontrol edilmelidir(92). Ameliyat öncesi yapılan EKG ile iskemik değişiklikler, aritmiler ve sol ventrikül hipertrofisi olup olmadığı, EKO ile ameliyat esnasında verilecek sıvının hesaplanabilmesi için kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği açısından değerlendirmesi gerekmektedir.

Anestezi indüksiyonu öncesi yapılacak olan arteriyel ve santral ven kateterizasyonunda anksiyolitik ve narkotik ajanlar kullanılmalıdır. Genel anestezi indüksiyonu esnasında hipnotik ve paralitik ajanların dozu iyi ayarlanmalıdır. Hipnotik ajan olarak feokromasitomalı hastalarda propofol tercih edilmelidir,

Çünkü propofol sempatik aktivasyonu baskılayarak hipertansif cevabın gelişmesini ve sempatik baroreseptörleri baskılayarak taşikardi gelişmesini önlemektedir(93). Laringoskopi veya trakeal entübasyon esnasında oluşabilecek taşiaritmi ve hemodinamik değışiklikleri önlemek için İ.V. lidokain kullanılabilir(94).

Maske ile ventilasyon tamamlandıktan sonra trakeal entübasyon için kas gevşetici ajan uygulanmalı. Kas gevşetici olarak vagolitik özelliğı olan ajanlar seçilmemelidir. Vagolitik ajanlar taşikardi ve hipertansiyonu tetikleyebilir veya histamin salınımına neden olarak katekolamin sekresyonunu arttıırırlar. Bu nedenle kas gevşetici olarak depolarizan olmayan roküronyum ve veküronyum feokromasitomada en sık kullanılan ajanlardır(95).

İndüksiyon esnasında oluşabilecek hipertansiyon ve taşiaritmi için kısa etkili β blokör esmolol, vazodilatatör ajan olarak nitrogliserin, nikardipin veya sodyum nitroprussid hazır bulundurulmalı. Eger bu esnada supraventriküler veya ventriküler taşiaritmi gelişirse amiodoron kullanılabilir(96).

Anestezinin idamesinde uçucu anesteziklerle devam edilmelidir. Halotan, kalbin katekolaminlere duyarlılığını arttırdığı için feokromasitomada kullanımı kontrendikedir(97). Desfluran kısa süreli sempatik aktivasyona neden olduğundan feokromasitomada dikkatli kullanılmalıdır. İsofluranın sempatik sistem aktivasyonu yoktur ancak hava yolu irritasyonuna neden olabilir. Sevofluran feokromasitoma için ideal bir anestezi idame ajanı gibi görülmektedir, halotan gibi aritmojenik etki, desfluran gibi sempatik sistem aktivasyonu yapmamakta ve hava yolu irritasyonu isoflurandan daha azdır(98).

Anestezi indüksiyonu veya laringoskopi esnasında kısa etkili sentetik opioid olan remifentanil kullanımı sempatik aktivasyon inhibisyonu yapar. Remifentanil ameliyat öncesi medikal tedavi uygulanan feokromasitomali hastalarda bradikardi ve hipotansiyona neden olabilir. Bu ajan tümör manipölasyonu esnasında oluşan hipertansiyonun önlenmesinde de tercih edilmelidir(99).

Ameliyat esnasında verilen sıvının yönetimi feokromasitoma cerrahisinde tümörün rezeksiyonu sonrası gelişebilecek hipotansiyonun tedavisinde ayrı bir öneme sahiptir(100). Ameliyat esnasında hastanın sıvı volümü CVP ile korele değildir, sıvı volümünün takibi arteriyel kateterizasyonla veya özefageal dopler ile yapılabilir(101,102).

Ameliyat esnasında oluşan hemodinamik dengesizlik, hipertansiyon ve taşiaritmi iki nedenden dolayı oluşur. Birincisi sempatik sistem aktivasyonu olup bunun nedenleri; nöronal veziküllerden katekolamin salınımının artması, nöronlarda uyarı sıklığının artması ve presinaptik α -2 reseptör desensitizasyonudur. Diğer bir nedense pnömoperitonyum veya tümörün manipasyonu ile katekolamin salınımıdır. Hipertansiyon ve aritmi oluştuğunda pnömoperitonyum sonlandırılır veya tümörün manipülasyonuna ara verilir ve bu esnada vazodilatör tedaviler uygulanır(103,104). Bu amaçla kullanılan ajanlar I.V. esmolol, nikardipin, fenoksibenzamin, sodyum nitroprusid, nitrogliserin ve fentolamindir.

Tümörün rezeksiyonu sonrası hastada hipotansiyon gelişebilir. Bu durumda tüm vazodilatör ilaçlar kesilmeli, I.V.sıvı replasmanına başlanmalıdır. Bu tedavilere rağmen hipotansiyon düzelmiyorsa vazopressin infüzyonuna geçilmelidir(105).

1.8.8. Feokromasitoma Cerrahi Tedavisi

Feokromasitomanın cerrahi tedavisi adrenalektomidir. Adrenalektomi konvansiyonel yöntemlerle veya minimal invaziv yöntemlerle adrenal bezin tamamen rezeksiyonu veya parsiyel rezeksiyon şeklinde uygulanır. Konvansiyonel yöntemler transabdominal(anterior), torakoabdominal ve retroperitoneal(posterior) yöntemlerle yapılabilir. Minimal invaziv yöntemler laparoskopik transperitoneal ve retroperitoneoskopik olarak uygulanabilir.

1889 yılında Knowsley-Thornton'un yaptığı ilk adrenalektomide T şeklinde transperitoneal insizyon kullanmıştır. 1926 yılında Mayo tarafından feokromositoma için yapılan ilk adrenalektomide ise flank insizyonu kullanılmıştır. 1936 yılında da Young tarafından ilk defa posteror yaklaşım tarif edilmiştir(106).

Anterior transperitoneal yaklaşım için bir tane orta hat insizyonu veya transvers olarak bir subkostal insizyon kullanılır . Bu yaklaşım ile tüm peritoneal kavitenin eksplorasyonu mümkün olur ve her iki adrenal beze de rahatça ulaşılabilir . Sağ tarafta disseksiyon; kolonun hepatik fleksurasının mobilizasyonu ve Kocher manevrası ile başlar. KC yukarı doğru çekilerek adrenal beze ulaşılır . Eğer bu manevra ile yeterli görüş sağlanamazsa, KC sağ lobu mobilize edilir ve orta hatta doğru çekilir. Daha sonra adrenal bez tanınır ve adrenal ven ligate edilir, küçük arterleri de içine alan bağlantılar disseke edilip, ligate edildikten sonra da adrenal bez rezeke edilir. Sol tarafta ise ; gastrokolik ligament kesilir ve küçük keseye girilerek görüş sağlanır. Eğer gerekirse splenik fleksura mobilize edilebilir, pankreas ve dalak alt kısmınının altından retroperiton açılarak adrenal beze ulaşılır. Eğer yeterli görüş yok ise, dalak ve pankreas kuyruk kesimi mobilize edilir, orta hatta doğru çekilir. Bu işlemten sonra adrenal ven ligate edilir ve bez rahatça çıkarılır. Bazen böbrek ve adrenal bez kaudal olarak yerleşir ki kolonun mezenter köküne doğru işlem yapılarak adrenal beze ulaşılır. Bazen de adrenal bez öyle yukarıya yerleşir ki gastrohepatik omentum bölündükten sonra midenin aşağı doğru çekilmesi sonrasında adrenal beze ulaşılabilir(107).

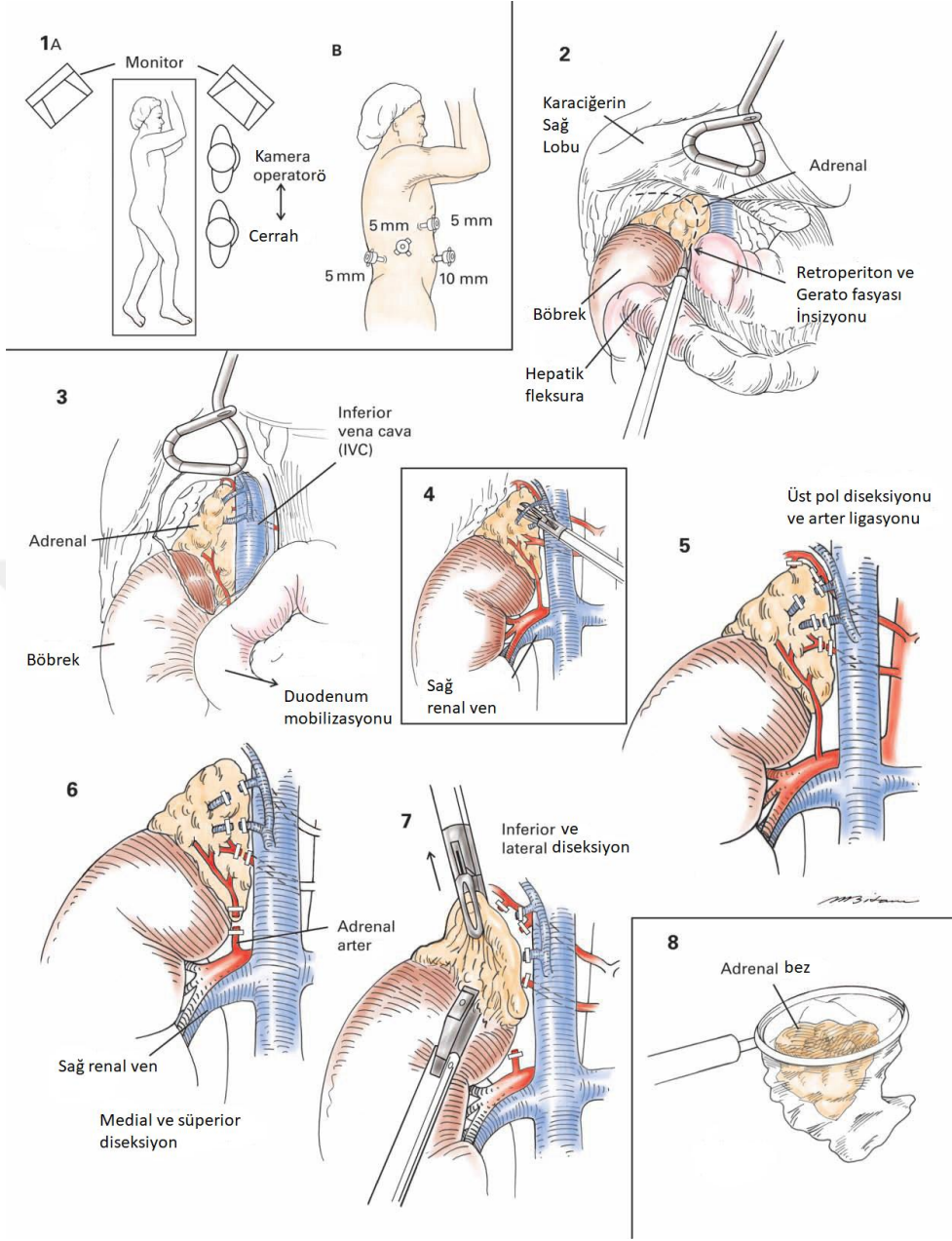
Latereale torakoabdominal adrenalektomi; interkostal, transkostal veya subkostal insizyonlardan birisi kullanılarak yapılır. Retroperitona girildikten sonra, sağ tarafta kolon ve duodenum mediale doğru KC ise yukarıya doğru çekilir. Sol tarafta ise; kolon mediale doğru, pankreas yukarıya doğru çekilerek adrenal beze ulaşılır. Gerekli durumlarda perinefritik yağ dokusu disseke edilerek böbrek üst polü gösterilir (108).

Posterior retroperitoneal yaklaşım ile adrenal beze doğrudan daha kolay ulaşılır ama görüş çok daha kısıtlıdır . 5 cm'den küçük benign tümörler için ideal bir yaklaşım olarak kabul edilmiştir . Orta hatta 5-6 cm'lik insizyon sonrası 10. Kosta hizasında aşağı doğru bir insizyon ve daha sonra da 12. Kosta hizasında laterale devam eden hokey sopasını andırır bir insizyon uygulanır. 12. Kosta hatta gerekirse 11. kosta rezeke edilerek retroperiton boşluğa girilir. Plevra serbestleştirilir ve yukarıya doğru çekilir ve perinefritik yağ dokusundaki diseksiyon , böbrek üst polünün ve onun üstünde de adrenal bezin görülmesine imkan verir . Öncelikle bezin üst kenarından disseksiyona başlanır böylelikle bez aşağı doğru gelir. Daha sonra veni bağlanır ve bez disseke edilerek rezeke edilir(109).

Adrenal bezlerin retroperitoneal oluşu ve bundan dolayı zor ulaşılabilmesinden dolayı birçok teknik tanımlanmıştır. Laparoskopik adrenalektomide ameliyat yöntemleri iki gruba ayrılırlar. Bunlar transabdominal ve retroperitonealdir. Transabdominal lateral adrenalektomi kliniğimizde kullandığımız rutin tekniktir.

Laparoskopik lateral transabdominal adrenalektomide hasta lateral dekübit pozisyona getirilir ve ameliyat masası alt kosta sınırı ile iliak kanat arası mesafeyi genişletmek için orta kısmından açılındırılır. Cerrah ve asistan hasta ile yüz yüze olacak şekilde aynı tarafta dururlar. Genellikle dört adet 10 mm'lik trokar, medialde midklaviküler çizgi, lateral ön aksiler çizgi arasına, biri kostalsınırın iki parmak altında olacak şekilde yerleştirilir. İkinciveya midklaviküler porttan 30 derecelik bir laparoskop ile girilir.

Laparoskopik sağ lateral transabdominal adrenalektomi için en medial porttan yelpaze ekartör karaciğeri ekarte etmek için girilir. Diseksiyon için iki lateral porttan bir atravmatik bir tutucu ve bir L kanca koter girilir. Sağ triangüler ligaman açılır ve karaciğer mediale yönlendirilir. Sağ adrenalektomi sırasında kolonun hepatik fleksurasının serbestlenmesinadiren gerekir. Sağ böbreğin yeri görölerek ve atravmatik bir tutucuyla palpe edilerek tespit edilir. Adrenal gland böbreğin süperomedialinde yerleşiktir. Gerota fasyasıkanca koter ile açılır. Adrenal gland diseksiyonu süperomedialden başlar ve inferiora doğru ilerler, diseksiyon saat yönünde olmalıdır. Çevresel diseksiyonu kolaylaştırmak için periadrenal dokular künt bir tutucu ile yakalanır veya uzaklaştırılır. Sağ adrenal ven İVC bileşkesinde bulunur, klips ile kapatılır ve endoskopik makas ile kesilir. Alternatif olarak venin endoskopik bölünmesi için vasküler staplerde kullanılabilir. Sađda ikinci bir adrenal ven bulunabilir. Genellikle vena kava tarafında iki adet klips bırkılır. Adrenal venin erken ortaya konması mobilizasyonu kolaylaştırmada ve yaralanmasını önlemede faydalı ise de diseksiyonun güvenli olduğu herhengi bir anda da yapılabilir. Adrenal venin erken ligasyonu glandın mobilize edilmesini kolaylaştırsa da devamındaki diseksiyon venöz konjesyon nedeniyle zorlaşır. Adrenal glanda gelen arteriyel dallar küçükse elektrokoterize edilerek veya klipslenerek kesilebilir.

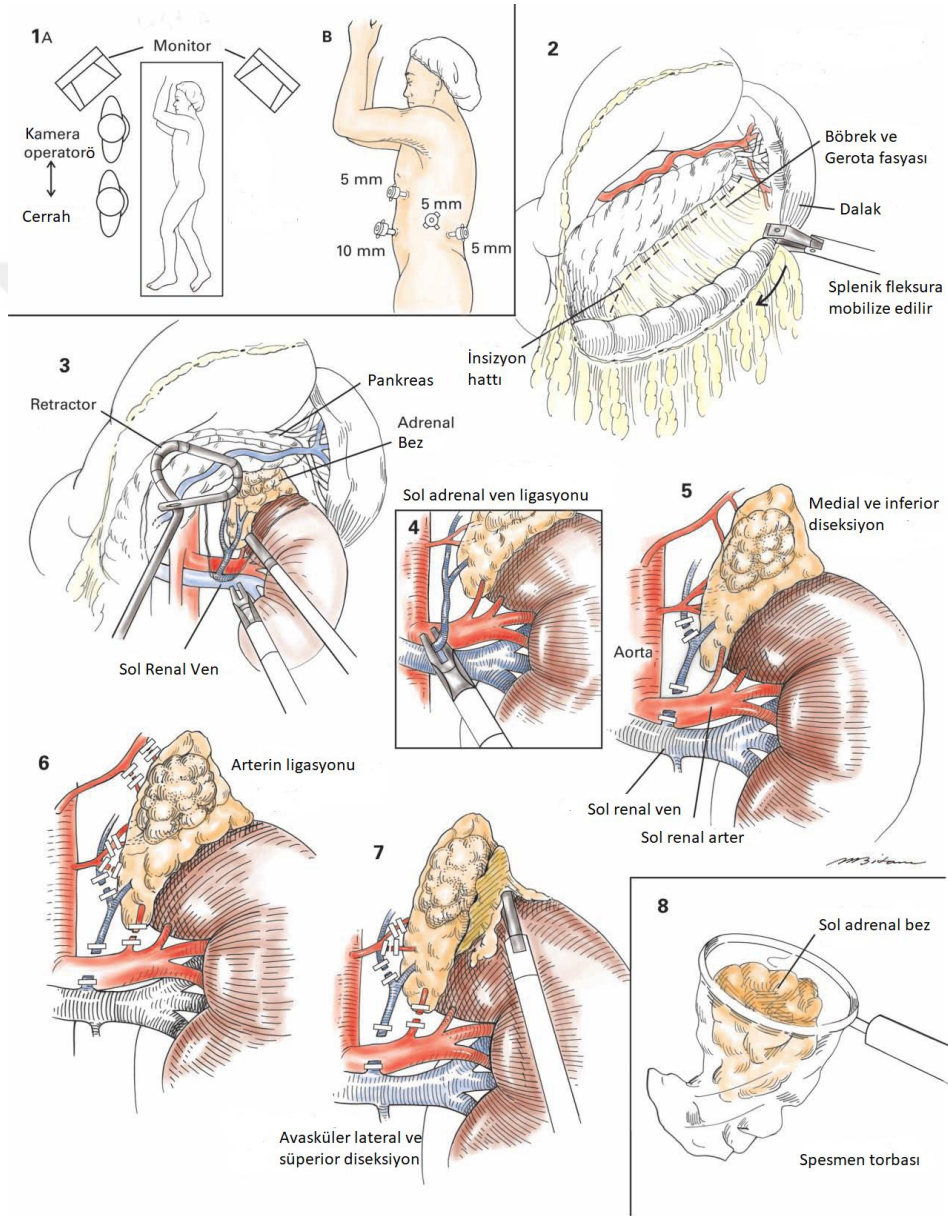


Zollinger's Atlas Of Surgical Operation'dan alınmıştır.

Şekil 6. Laparoskopik sağ lateral transabdominal adrenalectomi

Sol adrenalectomide yelpaze ekartör dalağı ekarte etmede kullanılır. Splenik fleksura öncelikle mobilize edildir, dalağın lateral bağlantıları ve pankreasın kuyruğu çevre dokulardan elektokoter yardımıyla ayrılır. Yerçekimi dalağınve pankreas kuyruğunun mediale düşmesini sağlar. Adrenal vene ek

olarak, medialde sol adrenal vene katılan inferior frenik veninde diseke edilip, çift klipslenip ayrılması gerekir. Sağ adrenal vende olduğu gibi sol taraftaki venlerde vasküler stapler ile kapatılıp kesilebilir. Diseksiyon tamamlandıktan sonra adrenal yatak irriye ve aspire edilir. Dren nadiren gerekli olur. Gland spesmen torbasına yerleştirildikten sonra portların herhengi birindendışarı alınır. (110)



Zollinger's Atlas Of Surgical Operation'dan alınmıştır.

Şekil 7. Laparoskopik sol lateral transabdominal adrenalectomi

Lateral posterior adrenalektomi; Hasta lateral pozisyonda yatırılarak ameliyat masası fleksiyone pozisyona getirilir. Cerrah hastanın posteriorunda pozisyon alır. İlk trokar 11. Kotuna altından girilir. Retroperitonda olduğu teyit edildikten sonra balonlu trokar yerleştirilerek bu bölgenin diseksiyonu sağlanır. Bu porttan kamera girilerek diğer iki port bu portun her iki tarafından direkt görüş altında girilir. Retro peritonda yeterli alan açıldıktan sonra ilk adım böbreğin bulunmasıdır. Böbrek bulunduktan sonra süperiora doğru ilerlenerek adrenal kitleye ulaşılır. Kitle serbestlendikçe adrenal ven görülür ve klipslenir. Rezeke edilen kitle spesmen torbası içinde dışarıya alınır(111).

Posterior Retroperitoneal Adrenalektomi de ise hasta masaya yüzüstü pozisyonda yatırılır. Ameliyat masası hastanın bel hizasında fleksiyon pozisyonuna alınır(Jack-Knife pozisyonu). Cerrah kitlenin olduğu tarafta pozisyon alır. İlk trokar 12. kotun 2.5 cm lateralinde yerleştirilir. Posterior pararenal fossa işaret parmağı ile açılmaya çalışılır. Retroperitonda balon trokar ile yeterli alan oluşturulduktan sonra diğer trokarlar kamera ile bakılarak yerleştirilir. Lateral yaklaşımda olduğu gibi böbrek takip edilerek süperior pol komşuluğundaki adrenal kitleye ulaşılır. Adrenal kitle serbestlenir, son olarak medial kısmı serbestlenir . Adrenal ven bulunur ve klipslenir. Kitle rezeke edilerek spesmen torbası yardımı ile dışarı alınır(112).

1.8.9. Feokromasitoma Takibi

Ameliyat sonrasındaki dönemde, 2-6. haftalar arasında 24 saatlik idrarda metanefrin ve normetanefrin ölçülür. Ölçümler normal çıkarsa tümörün tam olarak çıkarıldığı anlaşılır. Aksi halde; rezidü tümör, ikinci odak veya metastaz olduğu düşünülür. Ömür boyu idrar ve plazma metanefrinleriyle hasta takip edilmelidir. Bening feokromasitomalarda yaşam beklentisi normal sağlıklı insanlar gibidir. Malign feokromasitoma da ise 5 yıllık yaşam beklentisi %30-60'tır(82).

1.9. Amaç

Feokromasitoma semptomatik veya asemptomatik olabilir. Feokromasitomadan şüphelenilen semptomatik hastalarda adrenal görüntümle ve laboratuvar tetkiklerle tanıya kolayca ulaşılabilir. Ancak asemptomatik hastalar genellikle başka bir nedenle yapılan görüntüleme yöntemlerinde insidental olarak saptanırlar. İnsidental olarak saptanan feokromasitomaların anamnezlerinde hastalar feokromasitomaya özgü bulguları çoğu zaman tarif ederler ancak bir grup hasta vardır ki bunlar tamamen asemptomatikler ve tanıları ancak laboratuvar testlerle veya görüntüleme yöntemleriyle feokromasitomadan şüphelenilerek konulur.

Feokromasitoma da aralıklı katekolamin salınımı olduğu için her zaman laboratuvar testlerde katekolamin veya metanefrinlerin yüksekliği olmayabilir. Hatta bu tümörlerin çoğu 3-5 cm boyutunda tanı aldıkları için daha küçük boyutlu tümörler daha sıklıkla asemptomatik olabilirler.

Kliniğimizde, patoloji inceleme sonucu feokromasitoma olan bazı hastalarda ameliyat öncesi 24 saatlik idrarda metanefrinlerin ve VMA düzeyleri yüksekken, bir kısım hastada 24 saatlik idrarda metanefrinlerin ve VMA düzeyleri normal bulunmuştur. Bunun nedeni tümörden aralıklı katekolamin salınımı olabilir.

Cerrahlar ve anestezi doktorları adrenalectomi olacak bir hastanın özellikle feokromasitoma olup olmadığını ameliyatta karşılaşılabilecekleri problemler nedeniyle bilmek isterler. Ameliyat öncesi dönemde semptomatik veya asemptomatik olan ve 24 saatlik idrarda metanefrinlerin ve VMA düzeyleri yüksek bulunan hastalarda tanı kolaylıkla konulabilir ve ameliyat esnasında karşılaşılabilecek problemlerin çözümü için hazırlıklı olunabilir. Ancak ameliyat öncesi asemptomatik olup, 24 saatlik idrarda metanefrinlerin ve VMA düzeyleri normal olan feokromasitomalı hastalarla da karşılaşılabileceği unutulmamalıdır. Bu son bahsettiğimiz gruptaki hastalarda eğer radyolojik olarak

feokromasitomadan şüphelenilmediyse genellikle ameliyat öncesi dönemde feokromasitoma tanısından uzaklaşılır ancak hem kitlenin boyutu hemde görüntüleme yöntemlerinde adenom dışı bir lezyon olması nedeniyle cerrahi rezeksiyon kararı verilir. Böyle bir hastada feokromasitoma için yapılan ameliyat öncesi hazırlıklar yapılmaz ve genellikle anestezi indüksiyonu veya entübasyonla hemodinamik dengesizlikler başlar ve bu esnada hastanın feokromasitoma olma ihtimali hem cerrah hem anestezi doktoru tarafından tekrar düşünülür. Gerek 2 haftaya kadar uzayabilen ameliyat öncesi α blokör kullanımı gerekse de anestezi esnasında oluşabilecek hemodinamik dengesizlik için IV α blokör veya vazodilatatör ajan hazırlığı olmadan hastanın ameliyata alınması ciddi sorunlar oluşturabilmektedir.

Çalışmamızın amacı patoloji inceleme sonucu kesin tanısı feokromasitoma olan ancak; ameliyat öncesi asemptomatik olup laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleriyle feokromasitoma tanısı konulamayan hastalarda perioperatif yönetim ve cerrahi komplikasyonların, ameliyat öncesi feokromasitoma olduğu bilinen hastalardaki perioperatif yönetim ve cerrahi komplikasyonlar açısından farkı olup olmadığını ortaya koymaktır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2010 ile Mart 2019 yılları arasında, Akdeniz Üniversitesi Genel Cerrahi kliniğinde adrenal kitle nedeniyle ameliyat edilen 241 olgunun verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalarla ilgili veriler hasta dosyalarındaki bilgilerden ve hastane bilgisayar sistemindeki verilerden sağlanmıştır. Dosyalarda ve hastane bilgi sisteminde kayıtlı bulunmayan eksik bilgiler, ilgili ana bilim dallarına başvurularak patoloji ve radyoloji raporlarından sağlanmıştır.

Hastalarda cinsiyet farkı gözetilmemiştir. Tüm yaş gruplarındaki histopatolojik bulgular kayıt altına alınmış, ancak çocuk hastalar(<18 yaş) istatistiksel hesaplamalara dahil edilmemiştir. Çalışmaya, patoloji raporlarında feokromasitoma olan hastalar dahil edilmiştir. Hastalarda dışlama kriteri olarak; laboratuvar, patoloji ve radyoloji verilerine ulaşılamayan hastalar kullanılmıştır. Feokromasitoma nedeniyle ameliyat edilen veya patoloji sonucu feokromasitoma ile uyumlu olan tüm hastaların istenilen verilerine ulaşılmış olup, hiçbir hasta çalışma dışı bırakılmamıştır.

Hastaların radyolojik tetkikleri olan USG, MRG ve BT görüntüleme sonuçları ile patoloji raporları kayıt edilmiştir. Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet, hipertansiyon varlığı, hipertansif atak varlığı, ilk başvuru şikayetleri, ameliyat öncesi kan şekeri, ameliyat öncesi α -1 bloker kullanım durumu, hangi tarafa cerrahi tedavinin uygulandığı, cerrahi tedavi şekli, biyokimyasal tetkikleri (idrar metanefrinleri ve VMA değerleri), ameliyat esnasında tümörün çıkartılmadan önce ve çıkartıldıktan sonra hastanın sistolik ve diastolik kan basıncı, kan basıncını düşürmek için hastaya uygulanan ilaçlar ve patoloji sonucu malignite

potansiyeli olan feokromasitomalı hastaların uzun dönem takip sonuçları kayıt edilmiştir.

Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle hastalardan onam alınmasına gerek duyulmamıştır; ancak hastane verilerini ve hastane arşivini kullanmak için başhekimlikten ve etik kuruldan onay alınmıştır. Verilerin toplanması ve çalışmanın sürdürülmesinde bütçeye ihtiyaç duyulmamıştır ve kırtasiye masrafları araştırmacılar tarafından sağlanmıştır. Çalışmada sözleşmeli bir araştırma kuruluşu yoktur.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

3. BULGULAR

Hastalarla ilgili veri analizinde laboratuvar bulgularla histolojik bulguları karşılaştırdık. Hastaların operasyon öncesi, öncelikle hangi klinik durumlar düşünülerek operasyon endikasyonu koyulduğunu ortaya koyduk. Ayrıca hastaları alt gruplara ayırarak alt grup (aşikar Cushing's sendromu, Conn sendromu, Feokromasitoma, metastaz, insidentoloma grubu gibi) analizleri yaptık. Önce çalışmamızla ilgili 242 hastayı analiz ettik, daha sonra bu hastalar içinde feokromasitoma patolojik tanılı hastaları araştırdık.

Toplam 242 hastanın %26.4'ü (242 hastanın 64'ü) Cushing sendromu, %8.3'ü (242 hastanın 2'si) Conn sendromu, %5.4'ü (242 hastanın 13'ü) Feokromasitoma, %5'i (242 hastanın 12'si) metastaz, %53.3'ü (242 hastanın 129'u) insidentaloma olarak bulunurken, 4 hastada bilinen sendromu nedeniyle tarama yapılırken sürrenal kitleye rastlanmıştır. İnsidentaloma nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan hastaların, tüm adrenalektomi uygulanan hastalar içindeki sıklıkları; %18.5'i (129 hastanın 45'i) Subklinik Cushing sendromu, %2.8'i (129 hastanın 7'si) Conn sendromu, %2.5'i (129 hastanın 6'sı) malignite şüphesi, %2.8'i (129 hastanın 7'si) tarama testi sonucunda feokromasitoma, %22.3'ü (129 hastanın 54'ü) hormon inaktif ancak; kitle 4 cm'den büyük olduğu için, %3.6'sı (129 hastanın 9'u) hormon inaktif ancak; kitle 4 cm'den küçük ve dansitesi 10 HU'den fazla olduğu için, %0.8'i (129 hastanın 4'ü) hormon inaktif ancak; kitle 4 cm'den küçük ama büyüme hızlı olduğu için opere edilmiş. Bilinen sendromu olan hastaların 1'inde VHL, 1'inde NF-1, 1'inde Carney sendromu, 1'inde MEN-1 bulunmaktaydı ve NF-1 ile VHL sendromu olan hastalarda adrenal bez patoloji sonucu feokromasitomaydı. (Tablo 3)

AMELİYAT OLMA NEDENLERİ	SIKLIK	YÜZDE
Cushing Sendromu	64	%26.4
Conn Sendromu	20	%8.3
Feokromasitoma	13	%5.4
Metastaz	12	%5
Hereditör Sendrom Taraması	4	%1.6
İnsidentaloma	129	%53.3
Subklinik Cushing Sendromu	45	%18.5
Conn Sendromu	7	%2.8
Malignite şüphesi	6	%2.5
Feokromasitoma	7	%2.8
Non fonksiyonel, >4 cm	54	%22.3
Non fonksiyonel, <4 cm, >10 HU	9	%3.6
Takiplerde hızlı büyüme	2	%0.8
TOPLAM	242	%100

Tablo 3. Kliniğimizde adrenalectomi yapılan hastaların operasyon endikasyonları

Tüm adrenalectomi yapılan hastaların %11.1 (242 hastanın 27'si)'inde patolojik inceleme sonucu feokromasitoma saptanmıştır. Feokromasitomalı hastalarda; yaş, cinsiyet, görüntüleme yöntemlerinde kitlenin özelliği, hipertansiyon varlığı, hipertansif atak varlığı, ilk başvuru şikayetleri, ameliyat öncesi ve sonrası kan şekeri, ameliyat öncesi α -1 bloker kullanım durumu, hangi tarafa cerrahi tedavinin uygulandığı, cerrahi tedavi şekli, biyokimyasal tetkikleri (idrar metanefrinleri ve VMA değerleri), ameliyat esnasında tümörün çıkartılmadan önce ve çıkartıldıktan sonra hastanın sistolik ve diastolik kan basıncı, kan basıncını düşürmek için hastaya uygulanan ilaç veya ilaçlar ve

patoloji sonucu malignite potansiyeli olan feokromasitomalı hastaların uzun dönem takip sonuçları incelendi.

Feokromasitomalı hastaların 13'ü klinik şüphe nedeniyle feokromasitoma araştırılmasında, 2'si bilinen hereditör sendromlu hastaların taraması esnasında, geri kalan 12 hastanın; 5'inde insidentaloma fonksiyonel testleri uygulanmasıyla, 2'sinde görüntüleme yöntemlerinde feokromasitoma şüphesiyle tanı konulurken, 5 hastanın laboratuvar testlerinde ve görüntüleme yöntemlerinde feokromasitoma şüphesi oluşmamış ve patolojik inceleme sonucunda feokromasitoma oldukları anlaşılmıştır.

Feokromasitomalı 27 hasta olmasına rağmen bir hastada bilateral feokromasitoma tespit edildiği ve bu hastanın patoloji sonucunda bir taraf malignite potansiyeli olan feokromasitoma, diğer tarafın feokromasitoma olarak tanımlandığı ayrıca intraoperatif adrenal bezlerin rezeksiyonları esnasındaki hemodinamik takipleri ve kullanılan antihipertansif ilaçlar ayrı ayrı tespit edilebildiği için 28 feokromasitoma üzerinden analizler yapılmıştır.

Feokromasitomali 28 hastanın %60,7'si (28 hastanın 17'si) kadın, %39,3 (28 hastanın 11'i) erkekti.(Tablo 4)

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Yaş	26,0 - 81,0	43,5	45,6 ± 11,9
Cinsiyet	Erkek		11 39,3%
	Kadın		17 60,7%

Tablo 4. Adrenalektomi yapılan hastaların demografik özellikleri.

Tanı konulup ameliyat edilen en küçük yaştaki hasta 26 yaşındayken; en yaşlı hasta 81 yaşındaydı. Ortalama yaş 45,6 olarak bulundu. Kadınlar arasında ortalama yaş 43.6 iken, erkekler arasında ortalama yaş 48.2'di.

Feokromasitomali hastalar tanı testi pozitif ve tanı testi negatif olarak gruplara ayrıldığında gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından fark görülmemiştir.(Tablo 5)

		Tanı Testi (+)		Tanı Testi (-)		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş		45.6 ± 12.6	44.0	45.4 ± 10.2	43.0	0.972 ^t
Cinsiyet	Erkek	8 38.1%		3 42.9%		0.823 ^{x²}
	Kadın	13 61.9%		4 57.1%		

^t t test / ^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

Tablo 5. Tanı testi pozitif ve negatif olan hastaların demografik özellikleri.

Klinik semptom ve bulgular genellikle; devamlı hipertansiyon, hipertansif kriz, aralıklı hipertansiyon, çarpıntı, terleme, karın ağrısı, yan ağrısı, sırt ağrısı, baş ağrısı ve halsizlik olarak görülmüştür. İlk tanı anında hastaların; %53,6'sında (28 hastanın 15'ünde) devamlı hipertansiyon, %60,7'sinde (28 hastanın 17'sinde) hipertansif kriz öyküsü, %3,6'sında(28 hastanın 1'inde) aralıklı hipertansiyon, %17,9'unda (28 hastanın 5'inde) çarpıntı, %32,1'inde (28 hastanın 9'unda) terleme, %25'inde (28 hastanın 7'sinde) karın ağrısı, %17,9'unda (28 hastanın

5'inde) yan ağrısı, %7,1'inde (28 hastanın 2'sinde) sırt ağrısı, %17,9'unda (28 hastanın 5'inde) baş ağrısı, %10,7'sinde (28 hastanın 3'ünde) halsizlik şikayeti bulunmaktaydı.(Tablo 6)

		Ort.±s.s./n-%	
Sürekli HT	Var	15	53,6%
	Yok	13	46,4%
Hipertansif Kriz	Var	17	60,7%
	Yok	11	39,3%
Aralıklı HT	Var	1	3,6%
	Yok	27	96,4%
Çarpıntı	Var	5	17,9%
	Yok	23	82,1%
Terleme	Var	9	32,1%
	Yok	19	67,9%
Karın Ağrısı	Var	7	25,0%
	Yok	21	75,0%
Yan Ağrısı	Var	5	17,9%
	Yok	23	82,1%
Sırt Ağrısı	Var	2	7,1%
	Yok	26	92,9%
Baş Ağrısı	Var	5	17,9%
	Yok	23	82,1%
Halsizlik	Var	3	10,7%
	Yok	25	89,3%

Tablo 6. Feokromasitomali hastaların klinik semptom ve bulguları.

Feokromasitoma tanı testi olarak, 24 saatlik idrarda VMA, normetanefrin ve metanefrin bakılmıştır. 7 hastada 3 testte pozitifken, 6 hastada 2 test pozitif, 8 hastada 1 test pozitif ve 7 hastada tüm testler negatifti. Pozitif çıkan 24 saatlik idrar VMA, normetanefrin ve metanefrin pozitiflik oranları birbirine benzerdi. (Tablo 7)

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
VMA	Pozitif			15 53,6%
	Negatif			13 46,4%
NM	Pozitif			14 50,0%
	Negatif			14 50,0%
M	Pozitif			13 46,4%
	Negatif			15 53,6%
Pozitif Test	Hepsi			7 25,0%
	Negatif			
	1 Test			8 28,6%
	2 Test			6 21,4%
	3 Test			7 25,0%

Tablo 7. Feokromasitomali hastaların 24 saatlik idrarda VMA, normetanefrin ve metanefrin ölçümleri.

Feokromasitoma tanı testleri pozitif olarak değerlendirilen hastaların semptomlarına bakıldığında en sık semptom %76,2 (21 hastanın 16'sında) hipertansif krizken diğerlerinin sıklığı; %71,4 (21 hastanın 15'inde) devamlı hipertansiyon, %42,9 (21 hastanın 9'unda) terleme, %23,8 (21 hastanın 5'inde) baş ağrısı, %19 (21 hastanın 4'ünde) çarıntı, %14,3 (21 hastanın 3'ünde) karın ağrısı, %14,3 (21 hastanın 3'ünde) halsizlik, %14,3 (21 hastanın 3'ünde) yan ağrısı, %4,8 (21 hastanın 1'inde) sırt ağrısı, %4,7'sinde (21 hastanın 1'inde) aralıklı hipertansiyon idi.

Feokromasitoma tanı testleri negatif olarak değerlendirilen 7 hastanın 2'sinde görüntüleme yöntemlerinde feokromasitoma şüphesi vardı ve bu

hastaların ameliyat öncesi ve ameliyathane hazırlıkları bu şüphe bilinerek yapıldı. Feokromasitoma tanı testleri negatif olan 7 hastada en sık görülen semptom %57,1 ile karın ağrısı olup, onu sırasıyla azalan oranlarada yan ağrısı, sırt ağrısı, çarpıntı ve hipertansif kriz takip etmektedir. Bu grupta hiç görülmeyen semptomlar sürekli hipertansiyon, aralıklı hipertansiyon, terleme, baş ağrısı ve halsizlikti. Feokromasitoma tanı testleri negatif olan hiçbir hastada devamlı hipertansiyon yoktu ve yalnızca 1 hastada hipertansif atağının olduğunu ve bu esnada terleme ve çarpıntı hissetmediğini belirtti. (Tablo 8)

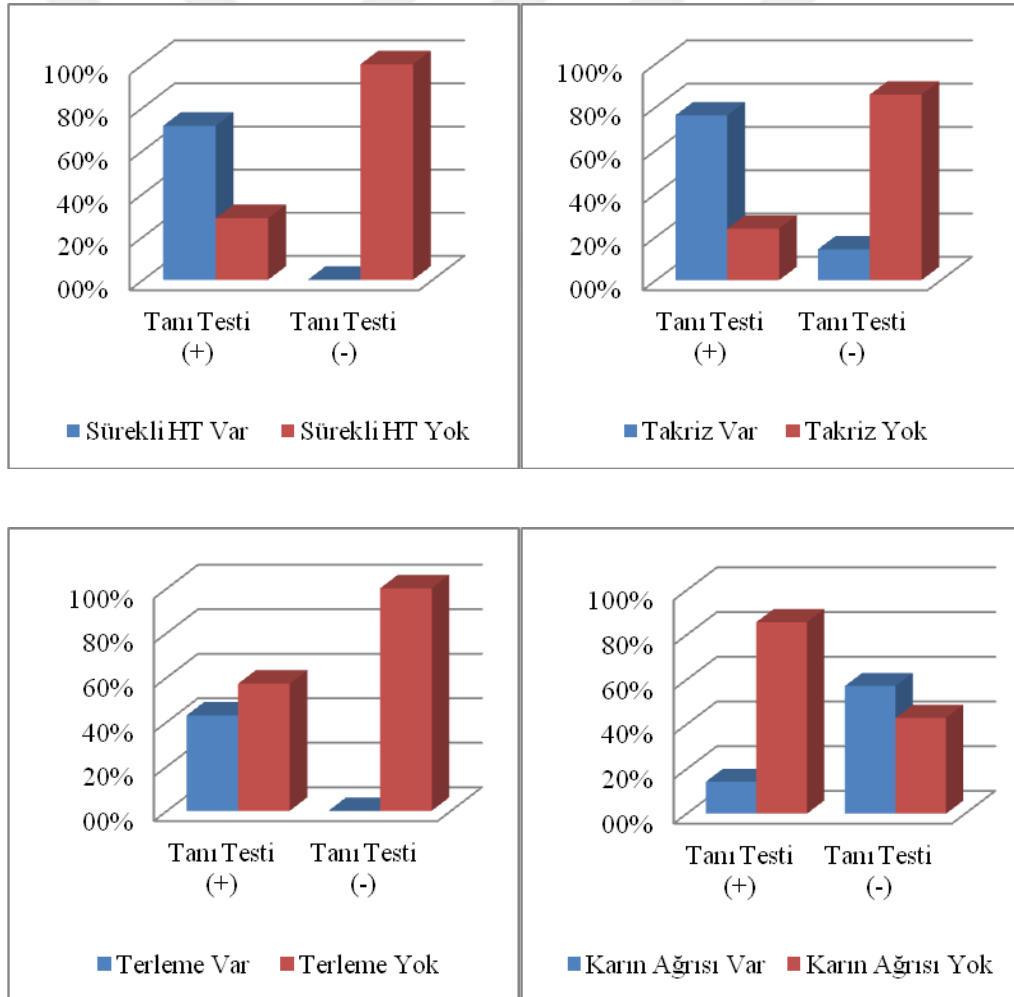
		Tanı Testi (+)		Tanı Testi (-)		p
		n	%	n	%	
Şikayet						
Sürekli HT	Var	15	71,4%	0	0,0%	0,001 ^{x²}
	Yok	6	28,6%	7	100,0%	
Hipertansif Kriz	Var	16	76,2%	1	14,3%	0,004 ^{x²}
	Yok	5	23,8%	6	85,7%	
Aralıklı HT	Var	1	4,8%	0	0,0%	1,000 ^{x²}
	Yok	20	95,2%	7	100,0%	
Çarpıntı	Var	4	19,0%	1	14,3%	1,000 ^{x²}
	Yok	17	81,0%	6	85,7%	
Terleme	Var	9	42,9%	0	0,0%	0,035 ^{x²}
	Yok	12	57,1%	7	100,0%	
Karın Ağrısı	Var	3	14,3%	4	57,1%	0,043 ^{x²}
	Yok	18	85,7%	3	42,9%	
Yan Ağrısı	Var	3	14,3%	2	28,6%	0,574 ^{x²}
	Yok	18	85,7%	5	71,4%	
Sırt Ağrısı	Var	1	4,8%	1	14,3%	0,397 ^{x²}
	Yok	20	95,2%	6	85,7%	
Baş Ağrısı	Var	5	23,8%	0	0,0%	0,290 ^{x²}
	Yok	16	76,2%	7	100,0%	
Halsizlik	Var	3	14,3%	0	0,0%	0,551 ^{x²}
	Yok	18	85,7%	7	100,0%	

^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

Tablo 8. Tanı testi pozitif ve tanı testi negatif olan feokromasitomalı hastalarda klinik bulgu ve semptomlar.

Tanı testi (+) olan grupta sürekli HT oranı tanı testi (-) olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Tanı testi (+) olan grupta takriz (Hipertansif Kriz)

oranı tanı (-) olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Tanı testi (+) ve tanı testi (-) olan grupta aralıklı hipertansiyon oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Tanı testi (+) ve tanı testi (-) olan grupta çarpıntı oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Tanı testi (+) olan grupta terleme oranı tanı (-) olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Tanı testi (-) olan grupta karın ağrısı oranı tanı testi (+) olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Tanı testi (+) ve tanı testi (-) olan grupta yan ağrısı oranı farkı anlamlı değildi. Tanı testi (+) ve tanı testi (-) olan grupta sırt ağrısı oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi. Tanı testi (+) ve tanı testi (-) olan grupta baş ağrısı oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi. Tanı testi (+) ve tanı testi (-) olan grupta halsizlik oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi. (Şekil 8)



Şekil 8. Tanı testi pozitif ve negatif olan hastalarda hipertansiyon, terleme ve karın ağrısı dağılımı.

Görüntüleme yöntemi olarak 1 hastaya USG, 26 hastaya BT, 2 hastaya BT'ye ek olarak MR ve karsinom şüphesi nedeniyle 2 hastaya da PET-CT yapılmıştır. 27 hastada 23 feokromasitoma düşünülen adrenal kitle saptanmıştır, 5 hastanınsa patoloji sonucuyla feokromasitoma olduğu anlaşılmıştır. 28 kitlenin 16'sı sağ, 12'si sol taraf yerleşimliydi. Feokromasitoma tanı testleri negatif olan hastaların 5'i sol taraf, 2'si sağ taraf yerleşimliydi. En büyük tümör boyutu 190 mm, en küçük tümör boyutu 26 mm'di. Ortalama tümör boyutu 55.5 mm bulundu. Sağ tarafta yerleşen tümörlerde ortalama boyut 59.75 mm iken; sol tarafta yerleşen tümörlerde ortalama boyut 49.8 mm'di. Görüntüleme yöntemlerinde 7 tümörün boyutu 60 mm'den büyüktü.

Feokromasitoma tanı testi pozitif olan hastalarda görüntüleme yöntemlerindeki ortalama tümör çapı 57,5 mm iken; %33,3'ü 4 cm'den küçük, %38,1'i 4-6 cm, %28,6'sı 6 cm'den büyüktü. Feokromasitoma tanı testi negatif olanlarda ortalama tümör çapı 49,6 mm iken; %42,9'u 4 cm'den küçük, %42,9'u 4-6 cm, %14,9'u 6 cm'den büyüktü. (Tablo 9)

	Tanı Testi (+)		Tanı Testi (-)		p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Preop Boyut	57,5 ± 35,9	45,0	49,6 ± 24,0	45,0	0,633 ^m
	<40 mm	7 33,3%	3 42,9%		
Görüntüleme Boyut	40-60 mm	8 38,1%	3 42,9%		0,801 ^{x²}
	>60 mm	6 28,6%	1 14,3%		

Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test (Fischertest)

Tablo 9. İki grup arasında görüntüleme yöntemlerinde kitlenin boyutlarının dağılımı

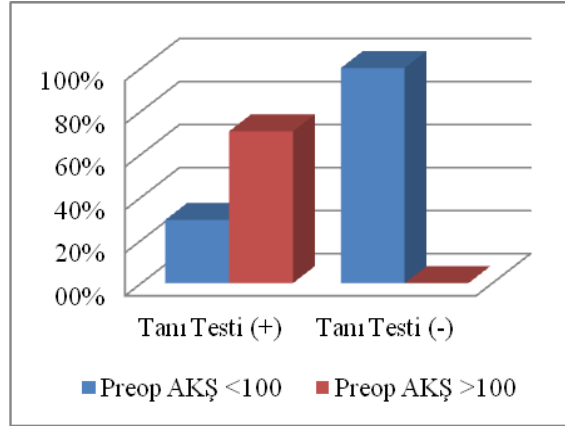
Tanı testi (+) ve tanı testi (-) olan grupta preop boyut anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Tanı testi (+) ve tanı testi (-) olan grupta görüntüleme boyut anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Feokromasitomali 28 hastanın ameliyat öncesi ve sonrası kan şekeri ölçümlerine bakılarak, kan şekeri düzeyindeki değişimler araştırılmıştır. 28 hastanın 12'sinde ameliyat öncesi AKŞ 100mg/dl'nin üstünde bulunmuş olup diğer 16 hastanın 4'ünde DM bulunduğu ve uzun dönem takipleri olmadığı için bu analize alınmamışlardır. Ameliyat öncesi AKŞ 100mg/dl'nin altında olan 12 hastanın 7'sini feokromasitoma tanı testleri negatif olan hastalar oluşturmaktaydı. Feokromasitoma tanı testi pozitif olan; ameliyat öncesi AKŞ 100mg/dl'nin üstünde olan 12 hastanın ameliyat sonrası AKŞ 100mg/dl'nin altındaydı, 4 hastada DM olduğu için analiz edilmedi, feokromasitoma tanı testi pozitif olan 4 hastanın da ameliyat öncesi ve sonrası AKŞ 100mg/dl'nin altındaydı.(Tablo 10)

		Tanı Testi (+)		Tanı Testi (-)		p
		n	%	n	%	
Preop AKŞ	<100	5	29,4%	7	100,0%	0,007 ^{x²}
	>100	12	70,6%	0	0,0%	
	DM Var	4		0		
	Ölçülmedi					
Postop AKŞ	<100	17	100,0%	7	100,0%	1,000 ^{x²}
	DM Var	4	19,0%	0	0,0%	
	Ölçülmedi					

^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

Tablo 10. İki grup arasında ameliyat öncesi ve sonrası açlık kan şekeri düzeyi farkları



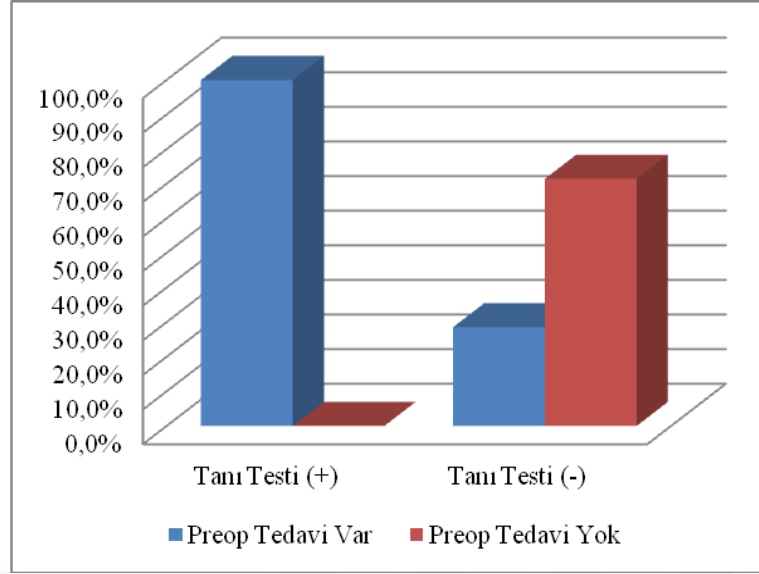
Şekil 9. İki grup arasında ameliyat öncesi ve sonrası açlık kan şekeri düzeyi farkları

Tanı testi (+) olan grupta preop AKŞ > 100 olan hasta oranı tanı (-) olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Tanı testi (+) ve tanı testi (-) olan grupta postop AKŞ > 100 olan hasta oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Şekil 9)

Feokromasitoma laboratuvar testleri pozitif olan 20 hastaya ve feokromasitoma laboratuvar testleri negatif olup da görüntüleme yöntemlerinde feokromasitoma şüphesi olan 2 hastaya ameliyattan 2 hafta önce α -1 blokör tedavi başlandı. Klinik olarak feokromasitoma bulgusu olmayan, laboratuvar testleri negatif olan ve görüntüleme testlerinde feokromasitoma şüphesi bulunmayan 5 hastaya ameliyat öncesi α -1 blokör tedavisi verilmemiştir. (Tablo 11)

		Tanı Testi (+)		Tanı Testi (-)		p
		Ort.±s.s./n-%	Medya n	Ort.±s.s./n-%	Medya n	
Preop Tedavi	Var	21	100,0 %	2	28,6 %	0,00 ^x 0 ^z
	Yok	0	0,0%	5	71,4 %	

Tablo 11. İki grup arasında preop tedavi uygulanması arasındaki farklar.



Şekil 10. İki grup arasında preop tedavi uygulanması arasındaki farklar.

Tanı testi (+) olan grupta preop tedavi oranı tanı (-) olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. (Şekil 10)

Cerrahi tedavide; 21 hastada ameliyat laparoskopik olarak tamamlandı, 4 hastada laparoskopiden konvansiyonel yönetime geçildi, 3 hastada konvansiyonel yöntem tercih edildi. Ameliyat laparoskopik olarak tamamlanan 21 hastanın 18'inde tümör 60mm'den küçükken, 3'ünde tümör 60 mm'den büyüktü. Laparoskopiden konvansiyonel yönetime geçilen 4 hastadan 2'sinde tümör boyutu 60mm'den büyüktü. Laparoskopiden konvansiyonel yönetime geçme nedenleri; 1 hastada hipertansiyonun kontrol altına alınamaması, 1 hastada kitlenin çok büyük olması ve 2 hastada da çevre dokulardan, laparoskopi yöntemiyle diseksiyonla tümörün ayrılmasında zorluk olmasıydı. Konvansiyonel yöntem tercih edilen hasta sayısı 3'tü ve bu hastaların 2'sinde tümör boyutu 60mm'den büyüktü. (Tablo 12)

Tanı Testi (+)		Tanı Testi (-)		p
n	%	n	%	

Operasyon	LLA	4	19,0%	4	57,1%	0,147	χ^2
	LRA	11	52,4%	2	28,6%	0,260	χ^2
	KLA	2	9,5%	0	0,0%	1,000	χ^2
	KRA	1	4,8%	0	0,0%	1,000	χ^2
	LKLA	0	0,0%	1	14,3%	1,000	χ^2
	LKRA	3	14,3%	0	0,0%	0,551	χ^2

Tablo 12. İki gruptaki hastalarda ameliyat yöntemi dağılımı.

Tanı testi (+) ve tanı testi (-) olan grupta operasyon tipi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Ameliyat esnasında 28 hastanın sadece 2'sinde intraoperatif hipertansiyon görülmedi, bu iki hastada feokromasitoma tanı testi negatif olan hastalar arasındadır. 26 hastada intraoperatif hipertansiyon görüldü ve hipertansiyona adrenal ven kliplenene kadar bir veya daha fazla antihipertansif ve vazodilatör ajanlarla müdahale edildi. Bir hastada VT görüldü ve amiodoron uygulandı. Feokromasitoma tanı testi negatif olan 7 hastadan sadece 1'inde hipertansiyon tedavisi için fentolamin uygulandı, bu hastada adrenal ven kliplendikten sonra hipertansiyonun devam etmesi nedeniyle diseksiyonda zorlanıldı ve laparoskopik yöntemden konvansiyonel yöntemle geçildi, konvansiyonel yöntemde inferior frenik venin kliplerin üstünden adrenal vene açıldığı görüldü ve bu nedenle adrenal ven kliplendikten sonra hipertansiyonun devam ettiği düşünüldü. Diğer 5 hastanın 2'sinde intraoperatif hipertansiyon görülmedi ve 3 hastada sadece gliseril trinitrat ile adrenal ven kliplenene kadar hipertansiyon kontrol altına alınabildi. (Tablo 13)

		Tanı Testi (+)		Tanı Testi (-)		p
		n	%	n	%	
Intra Operatif	Var	21	100,0%	5	71,4%	0,056 χ^2
Hipertansiyon	Yok	0	0,0%	2	28,6%	

Tablo 13. İki grup arasında intraoperatif hipertansiyon görülme arasındaki fark

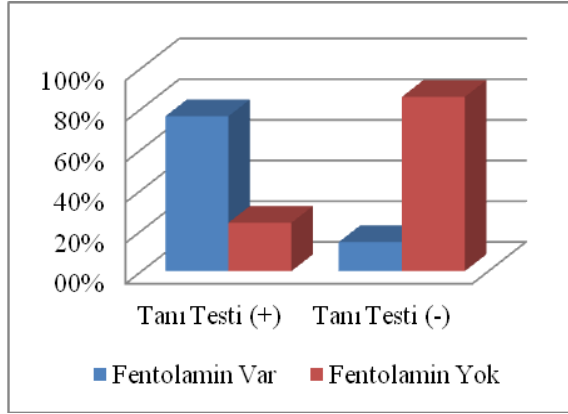
Tanı testi (+) ve tanı testi (-) olan grupta intraoperatif HT oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Feokromasitoma tanı testi pozitif olan 21 hastanın 16'sında, adrenal ven kliplenene kadar hipertansiyonun kontrolü için ilk ajan olarak fentolamin kullanıldı. Fentolaminin yanında bazı hastalarda diğer antihipertansif ve vazodilatör ilaçlarda hipertansiyonun kontrolü için tercih edildi. 4 hastada sadece fentolaminle hipertansiyon kontrol altına alınırken, 8 hastada hipertansiyonun kontrolü için fentolaminin yanında ikinci ajana ihtiyaç duyuldu, 4 hastada ise fentolaminin yanında iki ajan daha kullanılarak hipertansiyon kontrol altına alındı. (Tablo 14)

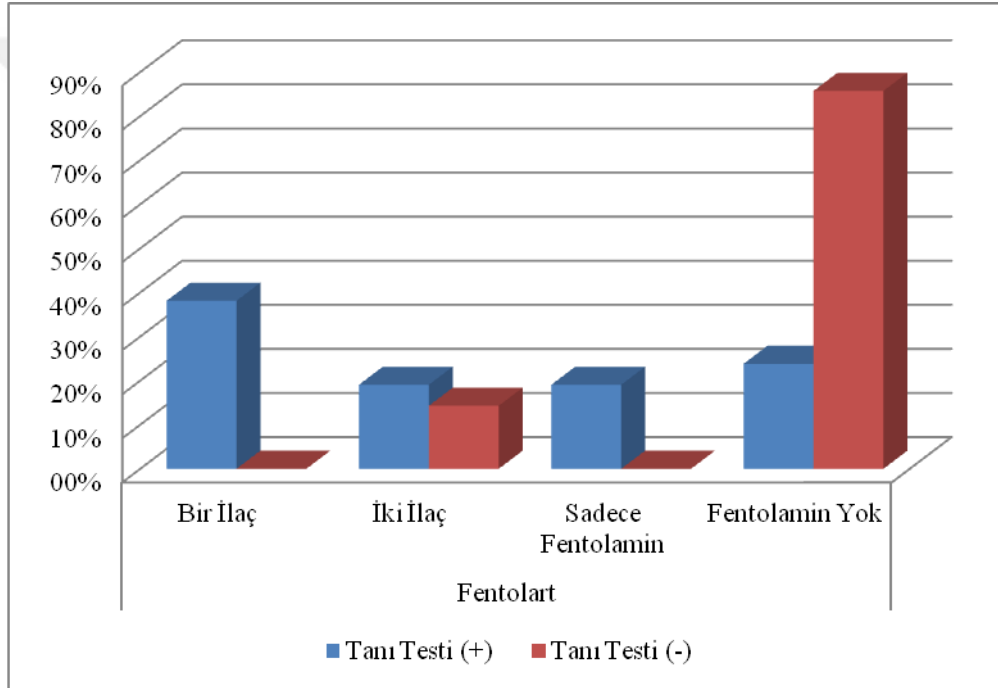
		Tanı Testi (+)		Tanı Testi (-)		p
		n	%	n	%	
Fentolamin	Var	16	76,2%	1	14,3%	0,004 ^{x²}
	Yok	5	23,8%	6	85,7%	
Gliseriltrinitrat	Var	11	52,4%	5	71,4%	0,378 ^{x²}
	Yok	10	47,6%	2	28,6%	
Remifentanil	Var	12	57,1%	2	28,6%	0,190 ^{x²}
	Yok	9	42,9%	5	71,4%	
Beta Bloker	Var	3	14,3%	1	14,3%	1,000 ^{x²}
	Yok	18	85,7%	6	85,7%	
Fentolamine Yanında Ek Antihipertansif	Bir ilaç	8	38,1%	0	0,0%	0,014 ^{x²}
	İki ilaç	4	19,0%	1	14,3%	
	Sadece Fentolamin	4	19,0%	0	0,0%	
	Fentolamin Yok	5	23,8%	6	85,7%	

^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

Tablo 14. İki grupta perioperatif kan basıncı kontrolü için kullanılan ilaçlar



Şekil 11. İki grup arasında intraoperatif fentolamin kullanım sıklığı



Şekil 12. İki grupta intraoperatif kan basıncı kontrolü için kullanılan ajan sayısı

Tanı testi (+) olan grupta fentolamin oranı tanı (-) olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. (Şekil 11)

Tanı testi (+) ve tanı testi (-) olan grupta gliseriltrinitrat kullanım oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Tanı testi (+) ve tanı testi (-) olan grupta remifentanyl kullanım oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Tanı testi (+) ve tanı testi (-) olan grupta beta bloker kullanım oranı

anlamli ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Tanı testi (+) olan grupta fentolamine ek başka bir antihipertansif veya vazodilatör kullanım oranı tanı testi (-) olan gruptan anlamli olarak daha yüksekti. (Şekil 12)

İntraoperatif iyi sıvı replasmanına rağmen postoperatif hipotansiyon 4 hastada görüldü ve bunların 1'inde hipotansiyonun kontrolü için sadece gliseril trinitrat kullanılmışken diğer 3 hastada antihipertansif ajan olarak fentolamin tercih edilmiştir. Gliseril trinitrat kullanılan hasta tanı testi negatif olan 7 hastadan biriyken , diğer 3 hasta tanı testi pozitif 20 hasta arasındaydı. (Tablo 15)

		Tanı Testi (+)		Tanı Testi (-)		p
		n	%	n	%	
Postoperatif	Var	3	14,3%	1	14,3%	1,000 ^{x²}
Hipotansiyon	Yok	18	85,7%	6	85,7%	

^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

Tablo 15. İki grup arasında postoperatif hipotansiyon görülme farkı

Tanı testi (+) ve tanı testi (-) olan grupta postoperatif hipotansiyon oranı anlamli ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Patoloji spesmenleri incelendiğinde tanı testi pozitif olan hastalarda 4 cm'den küçük tümörler %23,8 oranındayken, tanı testi pozitif olanlarda 4 cm'den küçük tümörler %42,9'unu oluşturuyordu. Patolojik yapılar incelendiğinde tanı testi pozitif olanların %76,2'si solid yapıdayken, tanı testi negatif olanların %42,9'u solid yapıdaydı. 28 feokromasitoma spesmeninden 11'inde malignite potansiyeli içeren feokromasitoma olarak raporlandığı görüldü ve bunların 1'inde feokromasitoma tanı testleri negatifti. Malignite potansiyeli içeren tümörlerde ortalama boyut 53,1 mm iken; malignite potansiyeli içermeyen tümörlerde ortalama boyut 55,3 mm idi. 28 tümörden 9'u kistik yapı içeriyordu ve bunların 3'ünde malignite potansiyeli görüldü. (Tablo 16)

		Tanı Testi (+)		Tanı Testi (-)		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Patolojik Boyut		55.8 ± 23.6	51.0	52.7 ± 30.5	50.0	0.785 ^t
Patolojik Boyut	<40 Mm	5	23.8%	3	42.9%	0.627 ^{x²}
	40-60 Mm	8	38.1%	2	28.6%	
	>60 Mm	8	38.1%	2	28.6%	
Patolojyapı	Solid	16	76.2%	3	42.9%	0.102 ^{x²}
	Kistik	5	23.8%	4	57.1%	
Malign	Var	10	47.6%	1	14.3%	0.118 ^{x²}
Feokromasitom	Yok	11	52.4%	6	85.7%	

^t t test / ^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

Tablo 16. İki grupta patoloji incelemesi sonucu tümör özellikleri

Tanı testi (+) ve tanı testi (-) olan grupta patolojik boyut, patolojik boyut dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Tanı testi (+) ve tanı testi (-) olan grupta patolojik yapı dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Tanı testi (+) ve tanı testi (-) olan grupta Malignite şüpheli feokromasitoma oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

4.TARTIŞMA

Günümüzde görüntüleme yöntemlerini sık kullanımıyla asemptomatik feokromasitoma insidansı artmıştır. Mayo klinikte 1978 ile 1995 yılları arasında tanı konulan 150 feokromasitomanın 15'i asemptomatikken; yayınlanan başka çalışmalarda 1990 ile 2002 yılları arasında 41 feokromasitomanın 21'i diğer bir çalışmada ise 1995 ile 2002 yılları arasında 33 hastanın 19'u asemptomatik olarak saptanmış(113–115).

İnsidental olarak saptanan feokromasitoma, yaş ilerledikçe sıklığı artmakla birlikte, tüm insidentalomaların % 2-10'unu oluşturmaktadır(116). İtalyan cerrah Mantero ve arkadaşlarının yayınladığı 1004 hasta sayılı adrenal insidentalomada feokromasitoma oranı %11 olarak belirtilmiştir(117). Bizim çalışmamızda adrenal insidentaloması olan 129 hastanın 12'sinde feokromasitoma saptanmış olup bu oran %9.3 olmaktadır.

Feokromasitoma herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir, sıklıkla 4.ve 5. dekadlarda karşımıza çıkar. Birçok çalışmada kadın ve erkeklerde görülme oranı eşittir(118–120). Bizim çalışmamızda feokromasitomanın görüldüğü yaş ortalaması ise 45,6 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda kadınlarda %60,7 oranıyla feokromasitoma daha fazla görülmüştür.

Feokromasitoma tanı testi olarak 24 saatlik idrarda katekolaminler, total ve fraksiyone metanefrinler, VMA ve plazma metanefrinlerinin ölçümü kullanılmaktadır(121). Tanı sıklıkla 24 saatlik idrarda metanefrinlerin veya plazma metanefrinlerinin artışı ile konulur(122,123). Katekolamin salgılamayan bazı küçük tümörler ve sadece dopamin salgılayan tümörler feokromasitoma

tanısı konulan hastaların çok az bir kısmını oluştururlar(124–126). Plazma fraksiyone metanefrin analizi %96-100 sensitiviteye sahipken, spesifitesi %85-89'dur. 24 saatlik fraksiyone metanefrin ölçümünün sensitivitesi %77-90 ken, spesifitesi %93-98'dir(127–129). Ancak günümüze kadar birçok vaka bildirimiyle biyokimyasal negatif feokromasitoma olguları literatürde yer almaktadır(130–138). Çalışmamızda 24 saatlik idrarda VMA,normetanefrin ve metanefrin bakılmıştır.7 hastada 3 testte pozitifken, 6 hastada 2 test pozitif, 8 hastada 1 test pozitif ve 7 hastada tüm testler negatifti. Pozitif çıkan 24 saatlik idrar VMA, normetanefrin ve metanefrin pozitiflik oranları birbirine benzerdi.

Feokromasitomda oluşan hipertansiyon aralıklı, devamlı veya ataklar halinde olabilir. Devamlı hipertansiyon sıklığı %20.5-53.9, aralıklı hipertansiyon %24.6-49.3, hipertansiyon atağı %17.3-%43.1 olarak bildirilmiştir(139). Feokromasitomada klasik semptomlar dolaşıma aralıklı katekolamin salınımına bağlı olarak baş ağrısı, çarpıntı ve terlemedir. Bu triad feokromasitoma için %90 özgülüğe sahipken hastaların yalnızca %10-36,5 inde bu triad görülür(140–144). Mannelli ve arkadaşlarının 1999 yılında yayınladığı 1978 ile 1997 yılları arasında 284 feokromasitomalı hastanın başvuru semptomları; %58,1 çarpıntı, %51,9 baş ağrısı,%48,8 terleme, %35,3 anksiyete, %25,6 titreme, %22,4 bulantı, %16 dispne, %16,5 karın ağrısı, %11,9 parestezi, %11,8 göğüs ağrısı, %10,6 diyare veya kabızlık, %5,1 halsizlik, %2 ateş olduğu bildirilmiştir(144). Bizim çalışmamızda ilk tanı anında hastaların %53,6'sında devamlı hipertansiyon, %60,7'sinde hipertansif kriz, %3,6'sında aralıklı hipertansiyon, %17,9'unda çarpıntı, %32,1'inde terleme, %25'inde karın ağrısı, %17,9'unda yan ağrısı, %7,1'inde sırt ağrısı, %17,9'unda baş ağrısı, %10,7'sinde halsizlik şikayeti bulunmaktaydı. İlk başvurudaki şikayetlere bakıldığında; devamlı hipertansiyon ve hipertansif kriz sıklığı literatürle benzer oranda görülmüşken, aralıklı hipertansiyon, karın ağrısı, yan ağrısı, sırt ağrısı ve halsizlik literatürdeki oranlardan daha fazla görülmüştür. Çarpıntı, terleme, baş ağrısı ise literatürdeki oranlardan daha az sıklıkla görülmüştür.

Hastalarımızı tanı testi pozitif ve tanı testi negatif olarak iki gruba ayırdığımızda en sık karşılaşılan semptomalar; tanı testi pozitif olanlarda %76,2 hipertansif kriz,%71,4 devamlı hipertansiyon, %42,9 terleme, %23,8 baş ağrısı, %19 çarpıntı, %14,3 karın ağrısı, %14,3 halsizlik, %14,3 yan ağrısı, %4,8 sırt ağrısıydı. Tanı testi negatif olanlarda en sık semptom %57,1 karın ağrısı olup, onu sırasıyla azalan oranlarada yan ağrısı,sırt ağrısı, çarpıntı ve hipertansif kriz takip etmektedir. Bu grupta hiç görülmeyen semptomlar sürekli hipertansiyon,aralıklı hipertansiyon, terleme, baş ağrısı ve halsizlikti. Feokromasitoma tanı testleri negatif olan hiçbir hastada devamlı hipertansiyon yoktu ve yalnızca 1 hastada hipertansif atağının olduğunu ve bu esnada terleme veya çarpıntı hissetmediğini belirtti.

Feokromasitomaların tanı anındaki görüntüleme yöntemlerindeki çapları 4-6 cm arasında değişmektedir ve ortalama 5,5 cm olduğu bildirilmiştir(145–150). Bizim çalışmamızda en büyük tümör boyutu 190 mm, en küçük tümör boyutu 26 mm'di. Ortalama tümör boyutu 55.5 mm bulundu.

Tanı testi pozitif olan hastalarda görüntüleme yöntemlerindeki ortalama tümör çapı 57,5 mm iken; %33,3'ü 4 cm'den küçük, %38,1'i 4-6 cm, %28,6'sı 6 cm'den büyüktü. Feokromasitoma tanı testi negatif olanlarda ortalama tümör çapı 49,6 mm iken; %42,9'u 4 cm'den küçük, %42,9'u 4-6 cm, %14,9'u 6 cm'den büyüktü.

Feokromasitomda %20-40 oranında bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet görülür(151–154). Birçok çalışmada diyabeti olan feokromasitomalı hastalarda ameliyat sonrası kullanılan antidiyabetik ajan sayısı ve dozunda azalma olduğu gösterilmiştir(151,155–161). Bizim çalışmamızda 28 hastanın 12'sinde ameliyat öncesi AKŞ 100mg/dl'nin üstünde bulunmuş olup diğer 16 hastanın 4'ünde DM olduğu ve uzun dönem takipleri olmadığı için bu analize alınmamıştır. Ameliyat öncesi AKŞ 100mg/dl'nin altında olan 12 hastanın 7'sini feokromasitoma tanı testleri negatif olan hastalar oluşturmaktaydı. Ameliyat öncesi AKŞ 100 mg/dl'nin üstünde olan 12 hastanın hepsinde ameliyat sonrası AKŞ 100 mg/dl'nin altındaydı.

Feokromasitomanın patofizyolojisinde düşük kan volümü, hipertansiyon ve yüksek kan konsantrasyonu vardır. Ameliyat öncesi hipertansiyonun kontrolü ve kan damarı kapasitesinin düzenlenmesi güvenli cerrahi için son derece önemlidir(162). Ameliyat öncesi hazırlık döneminde hipertansiyonun kontrolü için çeşitli medikal ajanlar kullanılmaktadır, bunlar; α -adrenerjik antagonistler, kalsiyum kanal blokerleri, β blokerler ve tirozin hidroksilaz inhibitörleridir(163). Bu medikal ajanların preoperatif dönemde kullanımlarında, birbirlerine üstünlükleri açısından randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır(164). Ameliyat öncesi 10-14 günlük medikasyon ile ameliyat esnasındaki riskler en aza indirilir(163). Goldstein ve arkadaşları ameliyat öncesi α adrenerjik antagonistle medikasyon yapılan hastalarda, ameliyat esnasında görülen komplikasyonlar %3'ün altına indiğini bildirmiştir(165). Çalışmamızda tanı testi pozitif olan 20 hastaya ve tanı testi negatif negatif olup görüntüleme yöntemlerinde feokromasitoma şüphesi olan 2 hastaya ameliyattan 2 hafta önce α -1 blokör tedavi başlandı. Klinik olarak feokromasitoma bulgusu olmayan, laboratuvar testleri negatif olan ve görüntüleme testlerinde feokromasitoma şüphesi oluşturmayan 5 hastaya ameliyat öncesi α -1 blokör tedavisi verilmemiştir. Ameliyat öncesi α -1 blokör tedavi verilenlerde ameliyat esnasında tüm hastalarda hipertansiyon görülürken, α -1 blokör tedavi verilmeyenlerin %40'ında intraoperatif hipertansiyon görülmemiştir. Ancak bu sonuçlar hastanın ameliyat öncesi medikasyon uygulanmamasıyla değil, tanı testi negatif olması veya hormon salgılamamasıyla alakalı gibi görülmektedir. Premedikasyon verilen hastaların %13'ünde postoperatif hipotansiyon görülürken premedikasyon yapılmayan hastaların %20'sinde postoperatif hipotansiyonla karşılaşıldı.

Hirayama ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladığı makalelerinde, laparskopik adrenalektominin büyük tümörlerde dahil olmak üzere uygun perioperatif hemodinamik kontrol ile güvenli bir şekilde uygulanabileceğini belirtmişlerdir(166). Hirayama'nın belirttiği feokromasitoma tedavisinde laparoskopik adrenalektominin güvenilirliği diğer çalışmalarda da gösterilmiştir(167–172). Literatürde feokromasitoma için laparoskopik adrenalektomiden konvansiyonel yöntemle geçilme oranı %1,1-3 olarak belirtilmiştir(168,173–175). Çalışmamızda 21 hastada ameliyat laparoskopik

olarak tamamlandı, 4 hastada ise laparoskopiden konvansiyonel yöntemle geçildi, kalan 3 hastada konvansiyonel yöntem tercih edildi. Bizim hastalarımızda laparoskopiden konvansiyonel yöntemle geçilme oranı %16 olarak bulundu ve tanı testi negatif olanlar ile pozitif olanlar arasında konvansiyonel yöntemle geçişte anlamlı fark yoktu.

Ameliyat esnasında oluşan şiddetli hipertansiyon ve aritminin iki farklı mekanizması bulunmaktadır; birincisi sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve diğeri tümörden katekolamin salınımıdır(103). Ameliyat öncesi ve ameliyat esnasında hipertansif krizin oluşabileceği üç dönem bildirilmiştir, bunlar; endotrakeal entübasyon, pnömoperitoneum ve tümörün manipülasyonu esnasındadır(52,170,176–178). Feokromasitoma nedeniyle opere edilen hastalarda ameliyat esnasında oluşan hipertansiyonun kontrolü için nitrogliserin, β adrenerjik antagonist, kalsiyum kanal blokörleri ve α adrenerjik antagonistler ile bazı anestezi vazodilatör ajanlar kullanılmaktadır(179). Bazı klinikler intraoperatif hipertansiyonun ilk tedavisinde kalsiyum kanal blokerleri ve aritmilerin ilk tedavisinde β blokör tercih etmektedirler(180). Diğer bir yaklaşım ise kan basıncı yüksekliğine öncelikle sodyum nitroprusid ile müdahale edip ihtiyaç duyulduğunda bolus olarak α adrenerjik antagonist olan fentolamin uygulanmasıdır(181). Çalışmamızda 28 hastanın sadece 2'sinde intraoperatif hipertansiyon görülmüdü, bu iki hastada feokromasitoma tanı testi negatif olan hastalar arasındadır. 26 hastada intraoperatif hipertansiyon görüldü ve hipertansiyona adrenal ven kliplenene kadar bir veya daha fazla antihipertansif ve vazodilatör ajanlarla müdahale edildi. Tanı testi pozitif olanlarda en sık kullanılan ajan fentolaminken, tanı testi negatif olanlarda en sık kullanılan ajan gliseriltrinitrat oldu. Tanı testi pozitif olanlarda adrenal ven kliplenene kadar oluşan hipertansiyonun kontrolünde, tanı testi negatif olanlara göre anlamlı olarak daha fazla ajan kullanıldı. Tanı testi negatif olan bir hastada fentolamine ihtiyaç duyuldu, bunun nedeni adrenal ven kliplendikten sonra tümör manipülasyonu ile hipertansiyonun şiddetlenmesi ve adrenal vene açılan inferior frenik venin kliplenmesi için tümör manipülasyonuna ihtiyaç duyulması nedeniyle fentolamin uygulandı.

Adrenal ven kliplendikten sonra hipotansiyon gelişim nedenleri; endojen katekolamin salınımının azalması, kronik α adrenerjik reseptör down regülasyonu, α blokör medikasyon uygulanması ve azalmış damar içi volümüdür(103,182,183). İntraoperatif hipotansiyon literatürde %20-70 oranında bildirilmiştir(184). Çalışmamızda intraoperatif hipotansiyon %14,3 oranında bulunmuş olup tanı testi pozitif ve negatif olan arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Feokromasitomaların boyutu genellikle 3-5 cm arasında değişmekle beraber 10 mm'den küçük, 100 mm'den büyük olabilirler. Daha önceden 1 cm'den küçük feokromasitomalara hiperplastik medüller nodül deniliyordu ancak son çalışmalar bu terimin kullanılmasının doğru olmadığını gösterdi(185). Malign feokromasitoma için kesin kriterler olmamakla birlikte metastaz yapmış olmak malign feokromasitoma için şuan kabul edilen tek kriterdir. 2017 yılında WHO tarafında tüm feokromasitomaların metastaz potansiyeli olabileceği bildirilmiştir(186). Kistik yapıdaki feokromasitoma birçok yayında feokromasitomanın nadir bir türü olduğu, daha sık aseptomatik ve normal plazma ve idrar katekolaminlerine neden olduğu bildirilmiştir(187–192). Çalışmamızda 28 feokromasitoma spesmeninden 11'inde malignite potansiyeli içeren feokromasitoma olarak raporlandığı görüldü ve bunların 1'inde feokromasitoma tanı testleri negatifti. Malignite potansiyeli içeren tümörlerde ortalama boyut 53.1 mm iken; malignite potansiyeli içermeyen tümörlerde ortalama boyut 55.3 mm idi. 28 tümörden 9'u kistik yapı içeriyordu ve bunların 3'ünde malignite potansiyeli görüldü. Tanı testi pozitif olanların %47,6'sında, tanı testi negatif olanların %14,3'ünde malignite şüpheli feokromasitoma görüldü. Tanı testi pozitif olanlarda kistik yapı %23,8 olarak görülürken, tanı testi negatif olanlarda %57.1 oranında kistik yapı görüldü. Tanı testi pozitif olanlarla, tanı testi negatif olanlar arasında patolojik yapı ve malignite şüpheli feokromasitoma olması arasında anlamlı fark yoktu.

5. SONUÇ

Tanı testi negatif feokromasitomalı hastalarda karın ağrısı semptomu daha sık görülmüş ve tanı testi pozitif olanlarda en sık görülen semptomlar olan; devamlı hipertansiyon, terleme, çarpıntı ve baş ağrısı tanı testi negatif olan hastalarda hiç görülmemiştir.

Tanı testi pozitif olanlarda görüntüleme yöntemleriyle tümörün ortalama boyutu 57,5 mm iken, tanı testi negatif olanlarda tümörün ortalama boyutu 49,6 mm'di. Tanı testi pozitif olanlarda 4 cm'den küçük tümörler %33 oranında görülürken, tanı testi negatif olanlarda 4 cm'den küçük tümörler %43 oranında görülmektedir. Genel olarak semptomatik olup feokromasitoma tanısı konulan hastalarda tümör boyutu 5-6 cm olduğu düşünüldüğünde, tanı testi negatif olanlarda tümör boyutunun daha küçük olduğu görülmüştür.

Tanı testi pozitif olan hastaların %70'inde ameliyat öncesi dönemde bozulmuş glikoz toleransı varken, tanı testi negatif olan hiçbir hastada ameliyat öncesi dönemde bozulmuş glikoz toleransı yoktu. Tanı testi pozitif olup bozulmuş glikoz toleransı olan hastaların hepsinde ameliyat sonrası açlık kan şekeri 100 mg/dl'nin altındaydı. Bu veri bize tanı testi negatif olan hastalarda, feokromasitomanın henüz glikoz hemostazını bozmadığını düşündürdü.

Tanı testi pozitif olan tüm hastalarda ameliyat esnasında hipertansiyon görülürken, tanı testi negatif olan hastaların %71'inde ameliyat esnasında hipertansiyon görülmüştür. Bu veriler bize tanı testi negatif olan bazı feokromasitomalar içinde sadece dopamin salgılayan tümörlerin olabileceği veya bu tümörlerin henüz katekolamin salgılamadığını düşündürmektedir.

28 tane yapılan adrenalektominin 21'inin laparoskopik yöntemle tamamlandığı, 4 tanesinin laparoskopiden konvansiyonel yöntemle geçildiği hastalarada; tanı testi negatif ve tanı testi pozitif olanlar içinde laparoskopiden konvansiyonel yöntemle geçişte anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak tanı testi negatif olan ve konvansiyonel yöntemle geçilen bir hastada laparoskopi esnasında sol sürrenal ven kliplendikten sonrada hipertansiyonun devam ettiği görülmüştür. Bu hastada sol sürrenal vene açılan sol inferior frenik ven aranmış, ancak tümörün büyüklüğü ve sol inferior frenik venin ortaya konulabilmesi için sürrenal bez manipülasyonuna ihtiyaç olduğundan, bu esnada da hipertansiyonun kontrol altına alınamamasından dolayı konvansiyonel yöntemle geçilmiştir. Bu tecrübe bize sol adrenalektomide sol inferior frenik venin tanımlanmasının adrenal venin tanımlanması kadar gerekli olduğunu göstermiştir.

Hatanemizde feokromasitoma nedeniyle opere edilen hastalarda, ameliyat esnasında oluşan hipertansiyonun tedavisinde ilk seçenek fentolamin olurken, hipertansiyon kontrol altına alınamazsa fentolamine ek olarak gliseriltrinitrat ve remifentanil kullanılmıştır. Ameliyat esnasında oluşan taşikardinin düzeltilmesi için ilk seçenek β bloker olmuştur. Tanı testi pozitif olan tüm hastalarda fentolamin kullanılmış ve bu hastaların yarısında hipertansiyon sadece fentolaminle kontrol altına alınabilmiştir. Tanı testi negatif olan hastalar içinde yalnızca birinde fentolamin ihtiyacı duyulmuş ve bu hastada daha önce tanımladığımız sol inferior frenik venin sol adrenal vene açıldığı hastaydı. Diğer tanı testi negatif olan hastalarda remifentanil veya gliseriltrinitrat ile hipertansiyon kontrol altına alınmış ve remifentanil kullanma ihtiyacı oluşmamıştır. Bu veriler bize tanı testi negatif olan hastalarda ameliyat esnasında oluşan hipertansiyonun kontrolünde fentolamin ihtiyacının tanı testi pozitif olan hastalara göre çok az olduğunu düşündürmüştür.

Tümörün patoloji tarafından incelenmesi sonucunda tanı testi negatif olanlarda kistik yapının daha fazla olduğu ve malignite potansiyeli içeren feokromasitomanın daha az olduğu görülmüş ancak hasta sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkmamıştır.

Literatürde biyokimyasal tanı testleri negatif olan feokromasitomalar sadece vaka sunumu olarak bildirilmiştir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalar sadece 24 saatlik idrarda VMA, normetanefrin ve metanefrin bakılan hastalar olup hiçbir hastada plazma metanefrin düzeyi çalışmaya dahil edilmemiştir. Bizim çalışmamız tanı testi negatif olan feokromasitomalı hastaların daha çok asemptomatik olduğu, glikoz hemostazının katekolamin salınımıyla bozulmadığı, ameliyat esnasında hipertansiyonun daha az görüldüğü, ameliyat esnasında oluşan hipertansiyonun tedavisinde fentolamin ihtiyacının daha az olduğu, tümörün daha çok kistik yapıda olduğu ve malignite potansiyelinin tanı testi pozitif olanlara göre daha fazla olduğunu göstermiştir.

Tanı testi negatif olan tüm hastalarımız insidentalomalı hastalardır. İnsidentalomalı hastaların hepsine tümörün fonksiyonel olup olmadığını kararlaştırmak için biyokimyasal tarama testleri yapılır. Fonksiyonel olan veya 4 cm'den büyük veya 10 HU'ten yüksek dansitedeki lezyonlar birçok merkezde cerrahi olarak tedavi edilir. Genel olarak feokromasitomalı hastalarda BT'de tümörün dansitesi 10 HU'den yüksektir ve genellikle tümör boyutu 5-6 cm'dir. Bu radyolojik veriler birçok merkez için adrenalectomi yapılması için yeterlidir ancak altta yatan feokromasitoma cerrahi ve anestezi hekimini ameliyatın yönetimi açısından her zaman kaygılandırır. İnsidentalomalı hastalarda feokromasitoma klinik bulguları yoksa ve 24 saatlik idrarda VMA, normetanefrin ve metanefrin negatifse görüntüleme yöntemlerine adrenal MR'ın eklenmesi bize feokromasitoma açısından ek bilgi verebilir. Feokromasitomalı tüm hastalarda 24 saatlik idrarda tarama testleri pozitif olmayabilir, klinik şüphe halinde bu hastalardan plazma metanefrin düzeyleri ölçülebilir. Tanı testi negatif olan feokromasitomalı hastaların cerrahi tedavisinin yönetiminin ve ameliyat esnasında oluşabilecek hemodinamik sorunların çözümünün, tanı testi pozitif olan hastalardan daha az komplike olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın tek merkezli oluşu nedeniyle, hasta sayımız çoğu istatistiksel analiz için yeterli değildi. Daha fazla sayıda hasta ile, tanı testi negatif olan feokromasitomalı hastaların araştırılmasının, literatüre daha değerli katkılar sunacağını düşünmekteyiz.

6. ÖZET

Feokromasitoma cerrahi tedavisi hem anestezi hekimini hemde cerrahı daima endişendirmektedir. Semptomatik olan veya ameliyat öncesi dönemde laboratuvar veya görüntüleme yöntemleriyle feokromasitoma tanısı konulan hastalar için ameliyat esnasında gelişebilecek hemodinamik dengesizlikler için önceden tedavi önlemleri alınabilmekte ve hazırlıklar yapılabilmektedir. Ancak tanı testi ve görüntüleme yöntemleriyle ameliyat öncesi dönemde tanı konulamayan feokromasitomalı hastalarla da karşılaşabileceğimiz unutulmamalıdır.

Çalışmamızda ameliyat öncesi laboratuvar testler ve görüntüleme yöntemleriyle feokromasitoma tanısı konulamayan hastaların perioperatif bulgularını, intraoperatif hemodinamik dengesizliklerinin tedavi yöntemlerini ve bu hastalarda cerrahi komplikasyonları araştırdık. Bulgularımızı ameliyat öncesi feokromasitoma tanılı hastaların perioperatif bulgularıyla karşılaştırdık.

Tanı testi negatif olan feokromasitomalı hastaların hiçbirinde ameliyat öncesi bozulmuş glikoz toleransı olmadığını gördük. Tanı testi pozitif tüm feokromasitomalı hastalarda ameliyat esnasında hipertansif kriz görülürken, tanı testi negatif olan hastaların bir kısmında ameliyat esnasında hipertansif kriz görülmedi. Ameliyat esnasında oluşan hemodinamik dengesizliğin tedavisinde tanı testi pozitif olan hastalara göre daha az antihipertansif ajan kullanımı olduğu görüldü. Tanı testi negatif olan hastalarda ameliyat esnasında fentolamin kullanılmadan diğer antihipertansif ajanlarla cerrahi rezeksiyonun güvenle tamamlanabildiği sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: feokromasitoma, fentolamin, hipertansif kriz.

7. ABSTRACT

Surgical treatment of pheochromocytoma always concerns both the anesthesiologist and the surgeon. Pre-treatment measures can be taken and preparations can be applied to the patients who are symptomatic or who have been diagnosed with pheochromocytoma in the preoperative period by laboratory or imaging methods for the hemodynamic imbalances that may develop during the operation. However, it should not be forgotten that we may encounter patients with pheochromocytoma which cannot be diagnosed in the preoperative period with diagnostic test and imaging methods.

In our study, we investigated the perioperative findings, intraoperative hemodynamic imbalance treatment methods and surgical complications of patients who could not be diagnosed with pheochromocytoma with preoperative laboratory tests and imaging methods. We compared data of patients with pheochromocytoma who were diagnosed preoperatively and perioperatively.

We found that none of the patients with pheochromocytoma who had negative diagnostic tests had no impaired glucose tolerance before surgery. While all patients with a diagnosis test positive pheochromocytoma had a hypertensive crisis during surgery, some patients with negative diagnostic tests did not have hypertensive crisis during surgery. Less antihypertensive agent was used than the patients who had positive diagnostic tests in the treatment of hemodynamic instability during the operation. It was concluded that surgical resection with other antihypertensive agents could be used safely without using phentolamine during surgery.

Key words: pheochromocytoma, phentolamine, hypertensive crisis.

8. KAYNAKÇA

1. Eustachius B Opuscula, Anatomica de Renum structura E et AV, V.V. Lucchino; 1564. Cited by: Hiatt, J.R., Hiatt NTC of ADAJ, Surg. 174:280 1997. No Title.
2. Welbourn R B AT history of endocrine surgery. NYP, 1990:147-210. No Title.
3. Cuvier G L C, Lecons d'anatomie comparee, Paris: Baudonin 1800-1805. Cited by:, Mihai, R., Farndon JRSE and A of the AG, In: Clark, O. H.; Duh Q eds. T of ESPWB, 1997:447-459 S. No Title.
4. Mihai R; Farndon J R SE and A of the AGIC, O. H.; Duh Q eds. T of ESPWBS-, 459. No Title.
5. Aminoff MJ (2011). B-SA improbable genius who, transformed medicine, chapter 6 pages 92. No Title.
6. Cuvier G L C, Lecons d'anatomie comparee, Paris: Baudonin 1800-1805. Cited by:, Mihai, R., Farndon, J.R: Surgical Embryology and Anatomy of the Adrenal Glands. In: Clark O, H.; Duh Q eds. T of ESPWBS 1997:447-459. No Title.
7. Addison T O the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules, London: Samuel Highley, 1855. Cited by: Mihai.R., Farndon JRSE and, Anatomy of the adrenal Glands. In: Clark, O. H.; Duh Q eds. T of ES, 1997:447-459 PWBS. No Title.
8. 37:4149-54. SFU adrenalin und alkylaminoacetobrenzcatechin. BDCG 1904; No Title.

9. Vaquez, H. and Donzelot EL crises d'hypertension artérielle paroxystique. P, méd. 1926; 34: 1329 Engel, A. and von Euler USD value of increased, (See urinary output of nor-adrenaline and adrenaline in pheochromocytoma., 387 also;) Lancet. 1950; 259: No Title.
10. Kendall EC, Mason HL, Myers CS, Allers WD (1936) A physiologic and chemical investigation of the suprarenal cortex. J Biol Chem 114:57–58.
11. Reichstein T (1936) Constituents of the adrenal cortex. Helv Chim Acta 19:402–412.
12. Surg WRE surgical history of phaeochromocytoma. BJ, 1987;74:594–6. No Title.
13. Receptors. ARPA study of the adrenotropic, Amer. J. Physiol. 153:586-600 1948. No Title.
14. Irvin GL, Fishman LM SJF pheochromocytoma. S, 1983;94:938–40. No Title.
15. Gagner M, Lacroix A, Prinz RA, Bolte E, Albala D PCE experience with laparoscopic approach for adrenalectomy. SD 1993;114(6):1120-4; discussion 1124-5. No Title.
16. Walz MK, Reitgen K HRP retroperitoneo-scopy as a new, Surg minimally invasive approach for adrenalectomy: results in 37 patients. WJ, 1996;20:769–74. No Title.
17. Neumann HPH, Reincke M, Bender BU, Elsner R JGP, For adrenocortical function after laparoscopic bilateral adrenal sparing surgery, 1999;84:2608–1 hereditary pheochromocytoma. JCEM. No Title.
18. 6th ST 1990. L medical embryology., Edition. No Title.
19. Neville AM OMTHACNY 1982. No Title.
20. Orth DN, Kovacs WJ. The adrenal cortex. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds) WT of E 9th, 1998 EW. SCP. No Title.

21. Anderson, D. J. (1993a) Molecular control of cell fate in the neural crest: the sympathoadrenal lineage. *Annual Review of Neuroscience* 16 129–58. No Title.
22. 146(7):840–855 PM (1983) F catecholamines. *AJOG*. No Title.
23. Textbook of Endocrine Surgery 3rd Edition Section 3. No Title.
24. Welch T J, Sheedy II P F. The Adrenal Glands. In: Haaga J R LC, 4th GRC (eds). C and M imaging of the WBV 2., ed. Missouri: Mosby 2003:1511-36. No Title.
25. Junqueira L.C. , Carneiro J. , Kelley R.O. Temel Histoloji eighth edition Ç, Editörü: Yener Aytekin, Barış Kitabevi 1998, S:86-87 S-394. No Title.
26. Mihai R FJ (1997) S embryology and anatomy of the adrenal glands. I, Clark OH DQ (eds) T of endocrine surgery. WBSC, Philadelphia pp 298–305. No Title.
27. Avisse C, Marcus C PM et al (2000) S anatomy and embryology of the adrenal, 80(1):403–415 glands. *SCNA*. No Title.
28. 154(Suppl DW (1961) S anatomy of the adrenal glands. *AS*, 298–305. No Title.
29. Davies J (1990) Anatomy microscopic structure and development of human adrenal gland., In: Scott HW (ed) Surgery of the adrenal glands. JB Lippincott, Philadelphia pp 17–39. No Title.
30. McPartland RP: Metabolic and Pharmacologik Actions of Glucocorticoids. Amsterdam, Elsevier, 1986.
31. Frank H. Netter, MD ; Atlas of Human Anatomy, 5th Edition.
32. Sabiston Textbook of Surgery 20 th edition chapter 39.
33. Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Scherbaum WA et al (1990) Effects of the splachnic nerve stimulation on the adrenal crotex may be mediated by

- chromaffin cells in a paracrine manner. *Endocrinology* 127(2):900–906.
34. Holzwarth MA, Cunningham LA, Kleitman N (1987) The role of the adrenal nerves in the regulation of the adrenocortical functions. *Ann N Y Acad Sci* 512:449–464.
 35. Horisberger J, Rossier B. Aldosterone regulation of gene transcription leading to control of ion transport. *Hypertension*. 1992;12:211.
 36. Sayek Temel Cerrahi 4. Baskı Bölüm 163 sayfa 1837.
 37. Greenspan FS, Gardner DG. *Basic and Clinical Endocrinology*. New York, McGraw-Hill, 2001.
 38. Kopin I. Catecholamine metabolism and the biochemical assessment of sympathetic activity. *Clin Endocrinol Metab* 1977;6:525.
 39. Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM, et al. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med* 1999;340:1872.
 40. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr, Endocrine Society (2014) Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline.
 41. Westfall TC, Westfall DP. Adrenergic agonists and antagonists. In: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
 42. Dietrich CF, Wehrmann T, Hoffmann C et al: Detection of the adrenal glands by endoscopic or transabdominal ultrasound. *Endoscopy*, 1997; 29(9): 859–64.
 43. Ilias I, Sahdev A, Reznek R et al: The optimal imaging of adrenal tumors: a comparison of different methods. *Endocr Relat Cancer*, 2007; 14: 587–99.

44. Weir J, Abrahams P: W step – Tomografia Komputerowa. Atlas Obrazowy Anatomii Człowieka. Polish edition, Urban & Partner, Wrocław, 2005; IX–XI [in Polish.
45. Demetrius Pertsemlidis, William B. Inabnet III MG, ed. *Endocrine Surgery, Second Edition*. CRC Press; 2016.
46. Lucyna P, Andrzej C, Artur JS, Jarosław BC. Adrenal incidentaloma imaging – the first steps in therapeutic management . *Pol J Radiol*, 2013; 78(4): 47-55.
47. Stajgis M, Guzikowska-Ruszkowska I, Horst-Sikorska W et al: CT diagnostic imaging of adrenal adenomas. *Pol J Radiol*, 2005; 70(2): 62–68.
48. Israel GM, Korobkin M, Wang C, et al. Comparison of unenhanced CT and chemical shift MRI in evaluating lipid-rich adrenal adenomas. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:215.
49. Fottner C, Helisch A, Anlauf M, et al. 6-18F-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography issuperior to 123I-meta-iodo-benzyl-guanidine scintigraphy inthe detection of extra-adrenal and hereditary pheochromocytomas and paragangliomas: corr.
50. Hoefnagel CA. Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: Role in the management of neural crest tumors. *Eur J Nucl Med* 1994; 21:561- 81.
51. Sahdev A., Reznick R.H. Adrenal Imaging Grainger & Allison's Diagnostic Radiology, Chapter 44,2014; 1008-1033.
52. Gust L, Taieb D, Beliard A, et al. Pre-operative 18F-FDG uptakeis strongly correlated with malignancy Weiss score, and molec-ular markers of aggressiveness in adrenal cortical tumors.*World J Surg* 2012;36:1406-10.
53. Yoon M, Kim S, Retroperitoneal Pleomorphic Liposarkoma Mimicking Adrenal Cancer in F-18 FDG PET / CT. 16 April 2010, *Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Sep;44(3):230-1.

54. Claahsen-van der Grinten HL, Kuthio K, Otten BJ et al. An adrenal rest tumor in the perirenal region in a patient with congenital adrenal hyperplasia due to congenital 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Eur J Endocrinol* 2008;159:489–91.
55. Carney JA, Ho J, Kitsuda K et al. Massive neonatal adrenal enlargement due to cytomegaly, persistence of the transient cortex, and hyperplasia of the permanent cortex: Findings in Cushing syndrome associated with hemihypertrophy. *Am J Surg Pathol* 2012;36:
56. Tawevisit M, Atikankul T, Thorner PS. Histologic changes in the adrenal gland reflect fetal distress in hydrops fetalis. *Pediatr Dev Pathol* 2014;17:190–7.
57. Auchus RJ. The classic and nonclassic congenital adrenal hyperplasias. *Endocr Pract* 2015;21:383–9.
58. Concolino P, Mello E, Zuppi C et al. Molecular diagnosis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: An update of new CYP2A2 mutations. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1057–62.
59. Yoo Y, Chang MS, Lee J et al. Genotype-phenotype correlation in 27 pediatric patients in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in a single center. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2013;18:128–34.
60. Fragosol MCBV, Alencar GA, Lerario AM et al. Genetics of primary macronodular adrenal hyperplasia. *J Endocrinol* 2015;224:R31–43.
61. Louiset E, Duparc C, Young J et al. Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2013;369:2115–25.
62. Carney JA, Libé R, Bertherat J et al. Primary pigmented nodular adrenocortical disease: The original 4 cases revisited after 30 years for follow-up, new investigations, and molecular genetic findings. *Am J Surg Pathol* 2014;38:1266–73.

63. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs 4th Edition 2017.
64. Kloeppel G, Lloyd RV, Osamura R, Rosai J, editors. Pathology and genetics of tumors of endocrine organs. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017.
65. Boedeker CC, Hensen EF, Neumann HP, Maier W, van Nederveen FH, Suárez C, Kunst HP, Rodrigo JP, Takes RP, Pellitteri PK, Rinaldo A, Ferlito A. Genetics of hereditary head and neck paragangliomas. Head Neck. 2014;36(6):907–16.
66. Goldfien A. Adrenal medulla: In: Greenspan FS, Gardner DG, eds. Basic & Clinical Endocrinology, 6th ed. New York: McGraw Hill; 2001:399-421.
67. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Harsoulis. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. Endocr Relat Cancer 2007;14:935-56.
68. Young WF Jr. Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism. Rev Endocr Metab Disord 2007; 8:309.
69. Baguet JP, Hammer L, Mazzuco TL, Chabre O, Mallion JM, Sturm N, Chaffanjon P. Circumstances of discovery of pheochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. 2004;150(5):681–6.
70. Bergamini AV• C, Lombardi RB• CP. *Surgery of the Adrenal Gland.*; 2013.
71. Landsberg L, Young JB. Catecholamines and the adrenal medulla. In: Foster DW, Wilson JD, editors. Williams textbook of endocrinology. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1985. p. 891–965.
72. Landsberg L. Catecholamines. Philadelphia: Wolters-Kluwer; 2017.
73. Grossman A, Pacak K, Sawka A et al (2006) Biochemical diagnosis and localization of pheochromocytoma: can we reach a consensus? Ann N Y Acad Sci 1073:332–347.

74. Mannelli M, Colagrande S, Valeri A et al (2010) Incidental and metastatic adrenal masses. *Semin Oncol* 37:649–661.
75. Bravo EL, Tarazi RC, Fouad FM, Vidt DG, Gifford RW Jr. Clonidine-suppression test: a useful aid in the diagnosis of pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 1981;305(11):623–6.
76. Peitzsch M, Prejbisz A, Kroiss M, Beuschlein F, Arlt W, Januszewicz A, et al. Analysis of plasma 3-methoxytyramine, normetanephrine and metanephrine by ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry: utility for diagnosis of dopamine-prod.
77. Rao D, Peitzsch M, Prejbisz A, Hanus K, Fassnacht M, Beuschlein F, et al. Plasma methoxytyramine: clinical utility with metanephrines for diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(2):103–13.
78. Adam SZ, Nikolaidis P, Horowitz JM, Gabriel H, Hammond NA, Patel T, et al. Chemical shift MR imaging of the adrenal gland: principles, pitfalls, and applications. *Radiographics Rev Publ Radiol Soc North Am Inc*. 2016;36(2):414–32.
79. Blake MA, Kalra MK, Maher MM, Sahani DV, Sweeney AT, Mueller PR, et al. Pheochromocytoma: an imaging chameleon. *Radiographics Rev Publ Radiol Soc North Am Inc*. 2004;24(Suppl 1):S87–99.
80. Goenka AH, Shah SN, Remer EM, Berber E. Adrenal imaging: a primer for oncosurgeons. *J Surg Oncol*. 2012;106(5):543–8.
81. Pacak K, Eisenhofer G, Goldstein DS (2004) Functional imaging of endocrine tumors: role of positron emission tomography. *Endocr Rev* 25:568–580.
82. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Klavuzu.*; 2018.
83. Challis BG, Casey RT, Simpson HL, Gurnell M. Is there an optimal

- preoperative management strategy for pheochromocytoma/paraganglioma? Clin Endocrinol. 2017;86(2):163–7.
84. Lentschener C, Gaujoux S, Tesniere A, Dousset B. Point of controversy: perioperative care of patients undergoing pheochromocytoma removal-time for a reappraisal? Eur J Endocrinol. 2011;165(3):365–73.
 85. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr, Endocrine S. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(6):1915–42.
 86. Prys-Roberts C, Farndon JR. Efficacy and safety of doxazosin for perioperative management of patients with pheochromocytoma. World J Surg. 2002;26(8):1037–42.
 87. Kiernan CM, Du L, Chen X, Broome JT, Shi C, Peters MF, Solorzano CC. Predictors of hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma. Ann Surg Oncol. 2014;21(12):3865– 71.
 88. Gunawardane PT, Grossman A. Pheochromocytoma and Paraganglioma. Adv Exp Med Biol. 2016.
 89. Apgar V, Papper EM. Pheochromocytoma. Anesthetic management during surgical treatment. AMA Arch Surg. 1951.
 90. Lebuffe G, Dosseh ED, Tek G, Tytgat H, Moreno S, Tavernier B, et al. The effect of calcium channel blockers on outcome following the surgical treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. Anaesthesia. 2005;60(5):439–44.
 91. Chang RY, Lang BH, Wong KP, Lo CY. High pre-operative urinary norepinephrine is an independent determinant of peri-operative hemodynamic instability in unilateral pheochromocytoma/ paraganglioma removal. World J Surg. 2014;38(9):2317–23.
 92. Namekawa T, Utsumi T, Kawamura K, Kamiya N, Imamoto T, Takiguchi

- T, et al. Clinical predictors of prolonged postresection hypotension after laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Surgery*. 2016;159(3):763–70.
93. Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology*. 1992;76(5):725–33.
 94. Usubiaga JE, Wikinski JA, Usubiaga LE. Use of lidocaine and procaine in patients with pheochromocytoma. *Anesth Analg*. 1969;48(3):443–53.
 95. Stoner TR Jr, Urbach KF. Cardiac arrhythmias associated with succinylcholine in a patient with pheochromocytoma. *Anesthesiology*. 1968;29(6):1228–9.
 96. *Lewis landsberg- Pheochromocytomas, Paragangliomas and Disorders of the Sympathoadrenal System.*; 2018.
 97. Ramakrishna H. Pheochromocytoma resection: current concepts in anesthetic management. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2015;31(3):317–23.
 98. Ebert TJ, Muzi M. Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane. *Anesthesiology*. 1993;79(3):444–53.
 99. Breslin DS, Farling PA, Mirakhur RK. The use of remifentanyl in the anaesthetic management of patients undergoing adrenalectomy: a report of three cases. *Anaesthesia*.
 100. Wilson JN, Grow JB, Demong CV, Prevedel AE, Owens JC. Central venous pressure in optimal blood volume maintenance. *Arch Surg* (Chicago, Ill: 1960).
 101. Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med*. 2013;41(7):1774– 81.

102. Legrand G, Ruscio L, Benhamou D, Pelletier-Fleury N. Goal-directed fluid therapy guided by cardiac monitoring during high-risk abdominal surgery in adult patients: cost-effectiveness analysis of esophageal Doppler and arterial pulse pressure waveform anal.
103. Kinney MA, Narr BJ, Warner MA. Perioperative management of pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002;16(3):359–69.
104. Subramaniam R. Pheochromocytoma – current concepts in diagnosis and management. *Trends Anaesth Crit Care.* 2011;1(2):104–10.
105. Roth JV. Use of vasopressin bolus and infusion to treat catecholamine-resistant hypotension during pheochromocytoma resection. *Anesthesiology.* 2007;106(4):883–4.
106. Prinz R A; Falimirski M E, Operative Approaches to the Adrenal Gland. In: Clark, O. H.; Duh, Q. eds. *Textbook of Endocrine Surgery.* Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997:529-534.
107. Prinz R A, Mobilization of the Right Lobe of the Liver for Right Adrenalectomy. *Am. J. Surg.* 159:336, 1990.
108. Novick A C, Surgery for primary hyperaldosteronism. *Urol. Clin. North Am.* 16:535, 1989.
109. Sand J, Saaristo J, Nordback I, Auvinen O. Posterior Approach for Adrenal Surgery: Experiences with 59 Patients. *Ann Chir Gynaecol* 1997;86:234-7.
110. Schwartz Principles of Surgery. 10 edition:1591–1592.
111. Mastery of Surgery 5. Baskı bölüm 39 sayfa 458-462.
112. Sayek Temel Cerrahi 4. Baskı Bölüm 180 sayfa 1990-1999.
113. Kudva YC, Young WF Jr, Thompson GB, et al. Adrenal incidentaloma: An important component of the clinical presentation spectrum of benign sporadic adrenal pheochromocytoma. *The Endocrinologist* 1999; 9:77.

114. Baguet JP, Hammer L, Mazzuco TL, et al. Circumstances of discovery of pheochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocrinol* 2004; 150:681.
115. Motta-Ramirez GA, Remer EM, Herts BR, et al. Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185:684.
116. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M, Tsagarakis S, Dekkers OM. 2016. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European.
117. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 85, 637–644, 2000.
118. Guerrero MA, Schreinemakers JM, Vriens MR, et al. Clinical spectrum of pheochromocytoma. *J Am Coll Surg* 2009; 209:727.
119. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et. al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study group on adrenal tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:637–44.
120. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass (—incidentaloma). *Ann Intern Med*. 2003;138:424-429.
121. Mittendorf EA, Evans DB, Lee JE, Perrier ND. Pheochromocytoma: advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 21, 509–525, 2007.
122. McHenry CR. Pheochromocytoma: A clinical enigma. *Endocr Pract* 2016.
123. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 366, 665–675, 2005.

124. van Berkel A, Lenders JW, Timmers HJ. Diagnosis of endocrine disease: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 170, R109–R119, 2014.
125. Pacak K, Wimalawansa SJ. Pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocri Pract* 21, 406–412, 2015.
126. Megias MC, Puyol DR, Rodriguez LF, Martinez GLS, Miguel PM. Pheochromocytoma-paraganglioma: Biochemical and genetic diagnosis. [Feocromocitoma-paraganglioma: del diagnostico bioquimico al genetico.] *Nefrologia (Madr.)* 36, 481–488, 2016.
127. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002;287(11):1427–34.
128. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive results. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2656–66.
129. SawkaAM, Jaeschke R, Singh RJ, Young JrWF. Acomparision of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 200.
130. Xu HWBSZ. Undiagnosed giant cystic pheochromocytoma: A case report. *Oncol. Lett.*:1444–1446.
131. Petramala L, Galassi M, D’Ermo G, Olmati F, Alfieri N, Tonnarini G, vd. Nonfunctioning adrenal pheochromocytoma incidentally discovered associated with renal oncocyoma. *J Onco-Nephrol* 2017; 1(1) 62-65.
132. Nora Sundahl SVS and NB. A rare case of clinically and biochemically silent giant right pheochromocytoma : case report and review of literature. *ACTA Chir. BELGICA*. 116(4). p.239-242 2016.
133. Chen Y-Y. Pheochromocytoma Presenting with Normal Urinary Catecholamines and Metabolites: A Case Report. *Formos J Endocrin*

Metab Vol. 1 No. 1 33-37 2009.

134. S. Poudyal, M. Pradhan, S. Chapagain, B. R. Luitel, P. R. Chalise, U. K. Sharma and PRG. Marker-Negative Pheochromocytoma Associated with Inferior Vena Cava Thrombosis. *Case Rep. Urol.*
135. Dimitra Zianni, Marinella Tzanela, Serafim Klimopoulos NCT. Symptomatic pheochromocytoma with normal urinary catecholamine metabolites. *Hormones* 2004.
136. Namita Gupta, Kaitlin Brau, Aaron Sasson WG. Biochemically silent pheochromocytoma presenting with hypertensive crisis during surgery. *AACE Clin. Case Rep* 2016.
137. Michael Bozin, Alastair Lamb LJP. Pheochromocytoma with Negative Metanephrines: A Rarity and the Significance of Dopamine Secreting Tumors. *Urol Case Rep.*
138. Kota Sunil Kumar, Kota Siva Krishna, Panda Sandip and MKD. Pheochromocytoma: An Uncommon Presentation of an Asymptomatic and Biochemically Silent Adrenal Incidentaloma. *Malays J Med Sci.*
139. M. Pourian DBM and AS. Does this patient have pheochromocytoma? A systematic review of clinical signs and symptoms. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2016.
140. Modigliani E, Vasen HM, Raue K, et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study—The Euromen Study Group. *J Intern Med* 1995; 238:363–367.
141. Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M, et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA* 2004; 292:943–951.
142. Dluhy RG. Pheochromocytoma: death of an axiom. *N Engl J Med* 2002; 346:1486–1488.

143. Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A, et al. Frequent incidental discovery of pheochromocytoma: data from a German cohort of 201 pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 2009; 161:355–361 Read More: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.12.9126>.
144. Mannelli M, Ianni L, Cilotti A, Conti A. Pheochromocytoma in Italy: a multicentric retrospective study. *Eur J Endocrinol* 141, 619–624, 1999.
145. Jacques AE, Sahdev A, Sandrasagara M, Goldstein R, Berney D, Rockall AG, Chew S, Reznik RH. Adrenal pheochromocytoma: Correlation of MRI appearances with histology and function. *Eur Radiol*. 2008;18:2885–2892. doi: 10.1007/s00330-008-1073-z.
146. Motta-Ramirez GA, Remer EM, Herts BR, Gill IS, Hamrahian AH. Comparison of CT Findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *Am J Roentgenol*. 2005;185:684–688. doi: 10.2214/ajr.185.3.01850684.
147. Čtvrtlík F, Heřman M, Študent V, Tichá V, Minařík J. Differential diagnosis of incidentally detected adrenal masses revealed on routine abdominal CT. *Eur J Radiol*. 2009;69:243–252. doi: 10.1016/j.ejrad.2007.11.041.
148. Patel J, Davenport MS, Cohan RH, Caoili EM. Can established CT attenuation and washout criteria for adrenal adenoma accurately exclude pheochromocytoma? *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201:122–127. doi: 10.2214/AJR.12.9620.
149. Schieda N, Alrashed A, Flood TA, Samji K, Shabana W, McInnes MD. Comparison of quantitative MRI and CT washout analysis for differentiation of adrenal pheochromocytoma from adrenal adenoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;206:1141–1148. doi: 10.2214/AJR.15.1531.
150. Zhang GM, Shi B, Sun H, Jin ZY, Xue HD. Differentiating pheochromocytoma from lipid-poor adrenocortical adenoma by CT texture analysis: Feasibility study. *Abdom Radiol*. 2017;42:2305–2313. doi:

10.1007/s00261-017-1118-3.

151. B. Mesmar, S. Poola-Kella, R. Malek The physiology behind diabetes mellitus in patients with pheochromocytoma: a review of the literature *Endocr Pract*, 23 (8) (Aug 2017), pp. 999-1005.
152. Sacca L, Morrone G, Cicala M. Influence of epinephrine, norepinephrine and isoproterenol on glucose metabolism in normal man. *J Clin Endo Metab* 1980;50:680-4.
153. H. Komada, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity before and after surgical treatment of pheochromocytoma or paraganglioma *J Clin Endocrinol Metab*, 102 (9) (Sep 1 2017), pp. 3400-3405.
154. Werbel SS, Ober KP. Pheochromocytoma: update on diagnosis, localization and management.
155. H. Hirai, S. Midorikawa, S. Suzuki, H. Sasano, T. Watanabe, H. Satoh Somatostatin-secreting pheochromocytoma mimicking insulin-dependent diabetes mellitus *Intern Med*, 55 (20) (2016), pp. 2985-2991.
156. E.J. Gallagher, R. Courgi, S. Heiba, R. Tamler Resolution of insulin-requiring diabetes in a liver transplant recipient after treatment of a pheochromocytoma: case report and review of literature *Minerva Endocrinol*, 36 (4) (Dec 2011), pp. 341-345.
157. K. Murao, et al. A case of pheochromocytoma complicated with slowly progressive type 1 diabetes mellitus and chronic thyroiditis *Endocrine*, 32 (3) (Dec 2007), pp. 350-353.
158. Close R, Rofougaran, A. Mooraki, B. Bastani Insulin-requiring diabetes mellitus, hyperlipidemia, and anginal chest pains as prominent features of pheochromocytoma *Am J Nephrol*, 17 (5) (1997), pp. 474-476.
159. H. Isotani, Y. Fujimura, K. Furukawa, K. Morita Diabetic ketoacidosis associated with the pheochromocytoma of youth *Diabetes Res Clin Pract*, 34 (1) (Sep 1996), pp. 57-60.

160. E.R. Edelman, C.A. Stuenkel, J.D. Rutherford, G.H. Williams Diabetic ketoacidosis associated with pheochromocytoma *Cleve Clin J Med*, 59 (4) (Jul-Aug 1992), pp. 423-427.
161. P.D. White, W.A. Lishman, M.A. Wyke Pheochromocytoma as a cause of reversible dementia *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 49 (12) (Dec 1986), pp. 1449-1451.
162. Li J, Yang CH. Improvement of preoperative management in patients with adrenal pheochromocytoma. *Int J Clin Exp Med* 7, 5541–5546, 2014.
163. Pacak K. Approach to the patient: preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(11):4069–79.
164. Tauzin-Fin P, Sesay M, Gosse P, Ballanger P. Effects of perioperative alpha1 block on haemodynamic control during laparoscopic surgery for phaeochromocytoma. *Br J Anaesth* 2004;92(4):512–7.
165. 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.
166. 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.
167. Jaroszewski DE, Tessier DJ, Schlinkert RT, Grant CS, Thompson GB, van Heerden JA, Farley DR, Smith SL, Hinder RA. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Mayo Clinic Proc* 78, 1501–1504, 2003.
168. Cheah WK, Clark OH, Horn JK, Siperstein AE, Duh QY. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *World J Surgery* 26, 1048–1051, 2002.

169. Kalady MF, McKinlay R, Olson JA Jr, Pinheiro J, Lagoo S, Park A, Eubanks WS. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Surg Endosc* 18, 621–625, 2004.
170. Kercher KW, Novitsky YW, Park A, Matthews BD, Litwin DE, Heniford BT. Laparoscopic curative resection of pheochromocytomas. *Ann Surg* 241, 916–928, 2005.
171. Mezzadri NA, Catalina Mandry A, Sinagra DL, Eduardo Falco J, Fernandez Vila JM. [Laparoscopic approach in the treatment of malignant adrenal tumours.] *Cir Esp* 87, 306–311, 2010.
172. Sommerey S, Foroghi Y, Chiapponi C, Baumbach SF, Hallfeldt KK, Ladurner R, Gallwas JK. Laparoscopic adrenalectomy--10-year experience at a teaching hospital. *Langenbecks Arch Surg* 400, 341–347, 2015.
173. Shen WT, Kebebew E, Clark OH, et al. Reasons for conversion from laparoscopic to open or hand-assisted adrenalectomy: review of 261 laparoscopic adrenalectomies from 1993 to 2003. *World J Surg.* 2004;28:1176–9.
174. Michał Natkaniec, corresponding Michał Pędziwiatr, Mateusz Wierdak MB. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma is more difficult compared to other adrenal tumors. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*.
175. Conzo G, Pasquali D, Della Pietra C, et al. Laparoscopic adrenal surgery: ten-year experience in a single institution. *BMC Sugery*. 2013;(13 Suppl 2):S5.
176. Bruynzeel H, Feelders RA, Groenland TH, van den Meiracker AH, van Eijck CH, Lange JF, de Herder WW, Kazemier G. Risk factors for hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 95, 678–685, 2010.
177. Weingarten TN, Cata JP, O'Hara JF, Prybilla DJ, Pike TL, Thompson GB, Grant CS, Warner DO, Bravo E, Sprung J. Comparison of two preoperative

medical management strategies for laparoscopic resection of pheochromocytoma. *Urology* 76, 508.e6–508. e11, 2010.

178. Brunaud L, Boutami M, Nguyen-Th i PL, Finnerty B, Germain A, Weryha G, Fahey TJ 3rd, Mirallie E, Bresler L, Zarnegar R. Both preoperative alpha and calcium channel blockade impact intraoperative hemodynamic stability similarly in the management of pheochr.
179. Erdogan MA, Ucar M, Ozkan AS, et al. Perioperative management of severe hypertension during laparoscopic surgery for pheochromocytoma. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2016;44:47–9.
180. Stojiljkovic L. Pheochromocytomas, Paragangliomas and Disorders of the Sympathoadrenal System, Contemporary Endocrinology. *Springer Int. Publ. AG, part Springer Nat.* 2018 143.
181. Schwartz JJ, Akhtar S, Rosenbaum SH. Endocrine function. In: Clinical Anesthesia, Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, et al (Eds), Wolters Kluwer, Philadelphia 2013.
182. Joris JL, Hamoir EE, Hartstein GM, et al. Hemodynamic changes and catecholamine release during laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Anesth Analg* 1999; 88:16.
183. Flávio Rocha M, Faramarzi-Roques R, Tauzin-Fin P, et al. Laparoscopic surgery for pheochromocytoma. *Eur Urol* 2004; 45:226.
184. Agrawal R, Mishra SK, Bhatia E, Mishra A, Chand G, Agarwal G, et al. Prospective study to compare peri-operative hemodynamic alterations following preparation for pheochromocytoma surgery by phenoxybenzamine or prazosin. *World J Surg.* 2014;38:716–23.
185. Korpershoek E, Petri BJ, Post E, van Eijck CH, Oldenburg RA, Belt EJ, de Herder WW, de Krijger RR, Dinjens WN. Adrenal medullary hyperplasia is a precursor lesion for pheochromocytoma in MEN2 syndrome. *Neoplasia* (New York, N.Y.). 2014;16(10):868–73.

186. Tischler AS, de Krijger RR, Gill AJ, et al. Pheochromocytoma. 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.
187. Andreoni C., Krebs R., Bruna P., Goldman S., Katert C., Alves M. Cystic pheochromocytoma is a distinctive subgroup with special clinical, imaging and histological features that might mislead diagnosis. *BJU Int.* 2007;101:345–350.
188. Wang H.L., Sun B.Z., Xu Z.J., Lei F.U., Wang X.S. Undiagnosed giant cystic pheochromocytoma: a case report. *Oncol. Lett.* 2015;10:1444–1446.
189. Gupta A., Bains L., Agarwal M.K., Gupta R. Giant cystic pheochromocytoma: a silent entity. *Urol. Ann.* 2016;8(3):384–386.
190. Sarveswaran V., Kumar S., Kumar A., Vamseedharan M. A giant cystic pheochromocytoma mimicking liver abscess an unusual presentation—a case report. *Clin. Case Rep.* 2015;3(1):64–68.
191. Olson J.A., Jr. Adrenal glands. In: Mulholland M.W., Lillemoe K.D., editors. 4th edition. vo. 79. Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp. 1334–1354. (Greenfield's Surgery: Scientific Principles & Practice).
192. Soufi M., Lahlou M., Benamr S., Massrouri R., Mdaghri J., Essadel A. Giant malignant cystic pheochromocytoma: a case report. *Indian J. Surg.* 2012;74(6):504–506.

9. EKLER

EK 1: Etik Kurul Onayı

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
2019

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI		Prof.Dr.Güner ÖĞÜNÇ
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Preoperatif Hormon İnaktif ve Hormon Aktif Feokromasitomalı Hastaların Perioperatif Bulgularının Retrospektif Karşılaştırılması
DESTEKLEYİCİ		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 119	Tarih: 06.02.2019
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Prof.Dr. Arda TAŞATLARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Dr.Öğr.Üyesi M. Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr.Dilara İNAN
Üye

Prof.Dr.Veli YAZISIZ
Üye

Prof.Dr.Bülge KARSLI
Üye

Prof.Dr.Oğuz DURSUN
Üye

Doç.Dr.Gülşüm Özge BAYSAL
Üye

Doç.Dr.Dijle KILIMEN KORGUN
Üye

Doç.Dr.Banu NUR
Üye (İzinli)

Dr.Öğr.Üyesi Mehmet TÜRKAY
Üye (İzinli)

Dr.Ünal HÜLÜR
Üye (İzinli)

Turgut ALTUN
Üye

Av.Mustafa AÇIKEL
Üye