



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**FEOKROMASİTOMADA ANESTEZİ YÖNETİMİ;
10 YILLIK DENEYİMLERİMİZ**

Dr. Akif KAYA

Tıpta Uzmanlık Tezi

Diyarbakır-2022

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

FEEKROMASİTOMADA ANESTEZİ YÖNETİMİ;
10 YILLIK DENEYİMİMİZ

Dr. Akif KAYA

Tıpta Uzmanlık Tezi

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Zeynep Baysal YILDIRIM

Diyarbakır-2022

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösteren ve destek olan gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm, güler yüzünü ve samimiyetini bizden esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Zeynep Baysal Yıldırım'a, teşekkürü bir borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum. Yine çalışmamda istatistiksel konularda yardımını esirgemeyen sevgili arkadaşım Arş. Gör. Dr. Mustafa Azizoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım anabilim dalı'mızın değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Gönül Ölmez Kavak'a, Prof.Dr. Haktan Karaman'a, Prof. Dr. Feyzi Çelik'e, Doç. Dr. Ayhan Kaydu'ya, Doç. Dr. Fikret Salık'a, Dr. Öğr. Üyesi Mahir Kuyumcu'ya, Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Andan'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresi boyunca iyi ve kötü günleri paylaştığım beraber çalışmaktan çok büyük keyif aldığım tüm değerli asistan arkadaşlarıma, Ayrıca bölümümüzün teknisyen, hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Evladı olmaktan onur duyduğum, hayatımın her döneminde desteklerini esirgemeyen, güven ve huzur bulduğum annem, babam ve kardeşlerime,

Bu zorlu asistanlık sürecinde hep yanımda hissettiğim sabırla bana destek olan sevgili eşim Cihan Kaya'ya ve hayatımın en tatlı vazgeçilmezleri kızım Aryen ve oğlum Mir Arden'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Akif KAYA

Diyarbakır-2022

ÖZET

Giriş ve Amaç: Feokromasitoma, nöral krestten köken alan adrenal medulladaki kromafin hücrelerden kaynaklanan nadir görülen nöroendokrin tümörlerdendir. Genellikle iyi huylu olmakla birlikte malign potansiyelleri vardır. Feokromasitoma tedavisinin yönetimi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Cerrahi planlanan hastalarda optimal bir preoperatif hazırlık yapılarak postoperatif mortalite ve morbiditenin azaltılması amaçlanmalıdır. Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi ve Üroloji ameliyathanelerinde 2010-2020 yılları arasında Feokromasitoma nedeniyle opere edilen hastalardaki anestezi yönetimi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Ocak 2010 ile Aralık 2020 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ve Üroloji ameliyathanelerinde feokromasitoma nedeniyle opere edilen 39 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar preoperatif dönemde fenoksibenzamin ve doksazosin kullanan hastalar olarak, laparaskopi ve laparotomi uygulanan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Ayrıca 24 saatlik idrarda bakılan katekolamin değerlerine göre ve cinsiyete göre iki gruba ayrılarak gruplar arsında demografik veriler, komorbidite ve kalıtsal hastalıklar, tümör lokalizasyonları, patolojik tanı, 24 saatlik idrarda katekolamin düzeyleri, perioperatif yönetim ve hemodinamik insitabilite değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızın 17'si erkek (%44), 22'sini kadın (%56), hastaların yaş ortalaması 43,08 (SD: 13,60) olarak tespit edildi. 39 kitlenin 27'si sağ taraf, 10'u sol tarafta ve 2 hastada ise bilateral yerleşimli kitle vardı. Ortalama anestezi süresi 191 dakika cerrahi süresi 162 dakika olarak kaydedildi. Hastalarımızın 4 tanesinde MEN 2A tespit edilirken 1 hastamızda MEN 2B ve 2 hastamızda NF-1 tespit edildi. Opere edilen toplam 39 kitlelerin 7'si malign, 32'si benign karakterde idi. Doksazosin kullanan hastalarda hem ameliyat öncesi KTA hem de ameliyat sırasında KTA daha yüksek tespit edildi ($p<0,05$). Laparaskopi grubunda daha kısa hastanede kalış ($p<0,05$), daha az yoğun bakım ihtiyacı ($p<0,05$), daha az kan kaybı ($p<0,05$) ve daha az kan ürünü kullanımı ($p<0,05$) kaydedildi. Erkeklerin ameliyat öncesi sistolik kan basıncı değerleri daha yüksekti ($p<0,05$). Kadınlarda intraoperatif en düşük

sistol, diyastol ve ortalama kan basıncı değerlerinin erkek hastalara göre daha düşük olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Hastalarımızın 15'i (%38) hemodinamik olarak instabildi.

Sonuç: Feokromastomada katekolaminlerin aşırı salınması ciddi ve potansiyel olarak ölümcül hipertansif krize neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Feokromastoma tedavisinde başarılı yönetim; dikkatli preoperatif optimizasyon, titiz intraoperatif planlama ve hemodinamik yönetim gerektirir. Yukarıda tarif edildiği gibi yüksek komplikasyon riski göz önüne alındığında, tüm hastaların ameliyat sonrası dönemde dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekir. İntroperatif hemodinamik insitabiliteye (HDI) karşı dikkatli olunmalı ve gerekli tedbirler alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Feokromasitoma, Alfa reseptör blokajı, Perioperatif yönetim

ABSTRACT

Introduction and Purpose: Pheochromocytoma is among the rare neuroendocrine tumors that originating from the neural crest derived from chromaffin cells in the adrenal medulla. Although they are generally benign, they have malignant potential also. Management of pheochromocytoma treatment needs a multidisciplinary approach. In surgery planned patients, it should be aimed to reduce postoperative mortality and morbidity by making an optimal preoperative preparation. In this study, anesthesia management in patients were examined who were operated due to Pheochromocytoma in the General Surgery and Urology operation rooms of Dicle University Hospital between 2010 and 2020.

Material Method: In this study, 39 patients were included who were operated due to pheochromocytoma in Dicle University Faculty of Medicine, General Surgery and Urology operation rooms between January 2010 and December 2020. The patients were divided into two groups in the preoperative period, as those who used phenoxybenzamine and doxazosin and who underwent laparoscopy and laparotomy. In addition, in the patients divided into two groups of who cared for catecholamine levels in 24-hour urine and the gender, demographic data, comorbidity and hereditary diseases, tumour localizations, pathological diagnosis, catecholamine levels in 24-hour urine, perioperative management and hemodynamic instability were evaluated.

Findings: In our study, 17 (44%) were male, 22 (56%) were female, and the mean age of the patients was recorded as 43.08 (SD: 13.60). Of the 39 masses, 27 were on the right side, 10 on the left side, and 2 patients had bilateral masses. Mean time was recorded as 191 minutes for anaesthesia, 162 minutes for surgery. While MEN 2A was detected in 4 of our patients, MEN 2B was detected in 1 patient and NF-1 was detected in 2 patients. Of the 39 masses which were operated, 7 were malignant and 32 were benign. In patients using doxazosin, both preoperative and intraoperative CAB (Cardiac Apex Beat) were found to be higher ($p<0.05$). In the laparoscopy group, shorter hospital stay ($p<0.05$), less need for intensive care ($p<0.05$), less blood loss ($p<0.05$) and less blood product use ($p<0.05$) were

recorded. Preoperative systolic blood pressure values of men were higher ($p<0.05$). In women, intraoperative lowest systole, diastole and mean blood pressure values were recorded to be lower than in male patients ($p<0.05$). Fifteen (38%) of patients were hemodynamically unstable.

Conclusion: It should be kept in mind that excessive release of catecholamines in pheochromocytoma can cause severe and potentially fatal hypertensive crisis. Successful treatment management of pheochromocytoma requires careful preoperative optimization, meticulous intraoperative planning, and hemodynamic management. In the consideration of high risk of complications as described above, all patients should be carefully monitored in the postoperative period. Care should be taken against intraoperative hemodynamic instability (HDI) and necessary precautions should be taken.

Key Words: Pheochromocytoma, Alpha receptor blockade, Perioperative management

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO DİZİNİ.....	ix
ŞEKİL DİZİNİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Adrenal Bezin Embriyolojisi.....	5
2.2.1. Adrenal Korteksin Erken Dönem Gelişimi	5
2.2.2. Adrenal Medullanın Erken Dönem Gelişimi.....	7
2.2.3. Adrenal Korteks ve Medullanın Geç Dönem Gelişimi	8
2.2.4. Yenidoğan ve Yetişkin Dönemi	9
2.3. Adrenal Bez Histolojisi.....	10
2.3.1. Adrenal Korteks.....	10
2.3.1.1. Zona glomerülosa (ZG).....	10
2.3.1.2. Zona fasikülata (ZF)	10
2.3.1.3. Zona retikülaris (ZR)	11
2.3.2. Adrenal Medulla	11
2.4. Adrenal Bez Anatomisi.....	12
2.4.1. Sol Adrenal Bezin Komşulukları.....	13
2.4.2. Sağ Adrenal Bezin Komşulukları	14
2.4.3. Adrenal Bezin Arterial Beslenmesi	15
2.4.4. Adrenal Bezin Venöz Dolaşımı	15
2.4.5. Adrenal Bezin Lenfatik Drenajı	16
2.4.6. Adrenal Bezin İnnervasyonu	17
2.5. Adrenal Bez Fizyolojisi	18
2.5.1. Adrenal Korteks Fizyolojisi	18
2.5.2. Adrenal Medulla Fizyolojisi.....	21

3. FEOKROMASİTOMA ve ANESTEZİ YÖNETİMİ	23
3.1. Feokromasitoma	23
3.2. Paraganglioma	23
3.1.1. Epidemiyoloji	24
3.1.2. Belirti ve Bulgular	24
3.1.3. Ailesel Feokromasitoma Sendromları ve Genetik	26
3.1.3.1. Nörofibromatozis tip 1 (NF-1)	27
3.1.3.2. Multipl Endokrin Neoplazi tip 2 (MEN TİP-2)	28
3.1.3.3. Von Hippel-Lindau Hastalığı (VHLH).....	28
3.1.3.4. Paraganglioma Sendromu	29
3.1.4. Malign Feokromositoma	29
3.1.5. Biyokimyasal Tanı.....	30
3.1.6. Radyolojik Görüntüleme	32
3.1.6.1 Tümör lokalizasyonu	32
3.1.6.2. Fonksiyonel Görüntüleme (FG)	33
3.1.7. Feokromasitomanın Preoperatif Yönetimi	34
3.1.7.1. Kardiyak Değerlendirme.....	36
3.1.7.2. Antihipertansif İlaçlar	37
3.1.7.2.1. Fenoksibenzamin	39
3.1.7.2.2. Selektif $\alpha 1$ Antagonistleri.....	39
3.1.7.2.3. Kalsiyum Kanal Blokerleri.....	40
3.1.7.2.4. Beta Blokerler	41
3.1.7.2.5. α -Metil Tirozin.....	41
3.1.8. Cerrahi Yaklaşım	42
3.1.8.1. Laparoskopik Adrenalektomi	42
3.1.8.2. Transperitoneal veya Retroperitoneal Yaklaşım	43
3.1.8.3. Robotik Cerrahi	43
3.1.9. İntraoperatif Yönetim.....	44
3.1.9.1. Hastanın Monitorizasyonu ve İntravasküler Erişim Teknikleri.....	44
3.1.9.2. Genel Anestezi	45
3.1.9.2.1. İnhalasyon Ajanları	46

3.1.9.2.2. İntravenöz Anestezik Ajanlar	46
3.1.9.2.3. Nöromüsküler Blokerler	47
3.1.9.3. Rejyonel Anestezi.....	47
3.1.9.4. Hipertansiyon ve Aritmiler	48
3.1.9.4.1. Nitrik Oksit Modülatörleri: Nitroprussid ve Nitrogliserin	48
3.1.9.4.2. β -Adrenerjik Reseptör Antagonistleri	49
3.1.9.4.3. Kalsiyum Kanal Blokerleri.....	49
3.1.9.4.4. Magnezyum	50
3.1.9.4.5. α -Adrenerjik Reseptör Antagonisti	50
3.1.9.5. Hipotansiyon	51
3.1.9.6. Hiperglisemi	51
3.1.9.7. Hipoglisemi	52
3.1.9.8. Bilateral Adrenalektomide Perioperatif Steroid Replasmanı	52
3.1.10. Postoperatif Yönetim	53
3.1.11. Takip ve Kontrol Muayenesi	54
4. MATERYAL VE METOD	56
5. BULGULAR.....	58
5. TARTIŞMA.....	71
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	77
7. KAYNAKÇA.....	79

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Feokromositomada atakları başlatan faktörler. ³⁶	25
Tablo 2: Feokromositomada klinik bulgular. ³⁶	26
Tablo 3: Feokromasitomada sık karşılaşılan gen mutasyonları. ⁴³	27
Tablo 4: Preoperatif değerlendirmede önemli Anestezik hususlar ⁷³	35
Tablo 5: Yeterli α -adrenerjik blokajı değerlendirmek için Roizen kriterleri ⁸⁰	36
Tablo 6: Feokromositoma hastalarında ameliyat öncesi blokaj rejimleri	38
Tablo 7: İntraoperatif Anestezik Hususlar ⁸⁰	44
Tablo 8: Bilateral Adrenalektomi Sonrası Steroid Replasman Tedavisi ⁸⁰	52
Tablo 9: Postoperatif Komplikasyonlar ve tedavisi.....	54
Tablo 10: Hastaların Demografik Özellikleri.....	58
Tablo 11: ASA (American Society of Anesthesiologists) Sınıflaması	59
Tablo 12: Hastaların Anestezi ve Operasyon Süreleri	59
Tablo 13: MEN 2A, 2B ve NF-1 birlikteliği	60
Tablo 14: İntraoperatif ve postoperatif gelişen komplikasyonlar	62
Tablo 15: Nüks Durumu.....	63
Tablo 16: Yaş Korelasyonu	63
Tablo 17: Doksazosin ve Fenoksibenzamin alan hastaların Karakteristik Özellikleri-1	64
Tablo 18: Doksazosin ve Fenoksibenzamin alan hastaların Karakteristik Özellikleri -2	65
Tablo 19: Cerrahi teknik durumuna göre hastaların Karakteristik Özellikleri	66
Tablo 20: İdrar Metabolitlerine göre Karşılaştırma	67
Tablo 21: Cinsiyete göre karşılaştırma	68
Tablo 22: Hastaların preoperatif kan basıncı ve kalp tepe atım değerleri.....	69
Tablo 23: Hastaların intraoperatif kan basıncı ve kalp tepe atımı değerleri	69
Tablo 24: Hemodinamik instabilite	69

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Fetus 7. haftada. Adrenaller seviyesindeki enine kesitler. ¹⁰	7
Şekil 2: Fetal adrenal gelişimi. ¹⁰	9
Şekil 3: Adrenal bezin anatomisi ve komşulukları ²⁰	13
Şekil 4: Adrenal bezin arteriyel ve venöz dolaşımı ¹⁹	16
Şekil 5: Adrenal bezin lenfatik drenajı ¹⁹	17
Şekil 6: Adrenal bezin innervasyonu ¹⁹	18
Şekil 7: Feokromasitomanın salgıladığı hormonlar ve ilişkili semptomlar. ³⁶	24
Şekil 8: Katekolamin sentezi ve metabolizması ²⁵	30
Şekil 9: Yerleşim Yerine Göre Kitlelerin Sınıflandırılması	58
Şekil 10: Komorbid Hastalıklara Ait Frekans Grafiği.....	59
Şekil 11: Preoperatif İdrar Katekolaminleri Düzeyleri	60
Şekil 12: Ameliyattan önce hastaların İlaç Kullanımları.....	61
Şekil 13: İntraoperatif Kan ürünü ve Mayi Kullanımı	61
Şekil 14: Ameliyat Sırasında Uygulanan Anti Hipertansif ve Vazopresör İlaçlar	62
Şekil 15: Kitle Karakteri.....	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
PNMT	: Phenylethanolamine N-methyltransferase
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
ZG	: Zona glomerülosa
ZF	: Zona fasikülata
ZR	: Zona retikülaris
CYP	: Sitokrom P450
POMC	: Pro-opiomelanokortin
DOPA	: 3,4- Dihidroksifenilalanin
MAO	: Monoamin oksidaz
COMT	: Katekol-O-metiltransferaz
MEN	: Multipl endokrin neoplazi
VHL	: Von Hippel-Lindau hastalığı
NF1	: Nörofibromatoz tip1
MIBG	: Meta-iyodobenzilguanidin
TIVA	: Total intravenöz anestezi
ASA	: American Society of Anesthesiologists
KB	: Kan Basıncı
KTA	: Kalp Tepe Atımı
HDI	: Hemodinamik instabilite

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Feokromositoma, adrenal medulladaki nöral krest kökenli kromafin hücrelerden kaynaklanan, tüm hipertansiyon vakalarının %0.1'inden daha azına neden olan bir nöroendokrin tümördür. Genellikle adrenal medullada bulunurlar, ancak kromaffin dokusunun bulunduğu her yerde ortaya çıkabilirler. Feokromositomaların görüldüğü başlıca bölgeler adrenal medulla (%90), sempatik sinir sisteminin paraganglia hücreleri ve Zuckerlandl'ın organıdır. Genellikle tümörler iyi huyludur ancak vakaların %10'unda kötü huylu olabilir. Bu tümörler klinik belirtileri açıklayan katekolaminleri (dopamin, norepinefrin ve epinefrin) salgılayabilirler.¹

Feokromositoma ile başvuran hastalarda hipertansiyon en sık görülen bulgudur. En sık görülen 3 semptom baş ağrısı, aşırı terleme ve çarpıntıdır. Semptomlar, duruş değişiklikleri, egzersiz, anksiyete, travma, ağrı veya bazı ilaçlar tarafından tetiklenebilir.²

Feokromositoma tedavisinin yönetimi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Cerrahi planlanan hastanın ameliyat sırasındaki komplikasyonların uygun preoperatif tıbbi tedavi ile minimumda tutulması gerekir. Yeterli ön tedavi ile perioperatif mortalite %3'ün altına düşmüştür, bu da yeterli preoperatif yönetimin önemini vurgulamaktadır¹.

Feokromositoma cerrahisi, hipertansiyon, taşikardi ve aritmiler, kardiyak iskemi veya miyokardiyal disfonksiyon, hiperglisemi, intravasküler hacim azalması ve laktik asidoz gibi ayırıcı tanı ve klinik özellikleri göz önünde bulundurulduğunda anestezi için büyük bir zorluk teşkil etmektedir. Feokromositoma hastalarında hastane ölümlerinin %25 ila %50'si anestezi indüksiyonu sırasında veya diğer nedenlerle ameliyat prosedürleri sırasında meydana gelmektedir¹.

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Hastanesi genel cerrahi ve üroloji ameliyathanelerinde 2010-2020 yılları arasında Feokromositoma nedeniyle opere edilen hastalardaki anestezi yönetimi incelenecektir. Hastalara uygulanan anestezi

yönetimi, hava yolu yönetimi, peroperatif hazırlık döneminde kullanılan ilaçlar, peroperatif dönem hastaların hemodinamisi ve laboratuvar değerleri, kullanılan ilaçlar, gelişmiş komplikasyonlar, derlenme dönemi, postoperatif morbidite mortalite, kullanılan kan ürünleri, ilaç tedavileri değerlendirilecektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

16. yüzyıldan itibaren artan bilgi birikimi ve kayıtların tutulmasıyla birlikte, antik çağlardan beri böbreküstü bezlerinin varlığına dair sayısız tarihsel referans vardır.³

Profesör RB Greenblatt'a göre, muhtemelen adrenal bezlerin batı dünyasında ilk kaydı İncil'de bulunabilir. Search the Scriptures (1977) adlı çalışmasında İncil'de monozigotik, ikizlerden birinde adrenal hiperplazi semptomları gösteren Esau Jacob ve tamamen normal olan diğer ikizden bahseder. Bu yazar, eski İbranilerin böbrek üstü bezlerini ve rahatsızlıklarını bildiklerini öne sürdü.³

Roma döneminde, Claudius Galen (MS 130-201) tarafından adrenal bezler üzerine daha iyi belgelenmiş açıklamalar bulunur, ancak bunların doğruluğu konusunda bir tartışma vardır. Galen, belirli bir dokuya "gevşek et" olarak atıfta bulunur. Bu varsayım, böbrek dokusuna aksesuar bir doku olarak atıfta bulunmaktadır. Sol böbrek damarına bağlı sol adrenal veni açıkça tanımlar. Bazı tarihçiler Galen'in sol adrenal veni tanımlamasının, onun memelilerdeki adrenal bezleri ilk keşfeden ve tanımlayan kişi olduğunun kanıtı olduğuna inanırken, diğerleri bu iddiayı kabul etmemiştir.³

Adrenalleri açık bir şekilde tanımlayan ilk kişi 1563'te böbrekleri ayrıntılı olarak açıklayan ve adrenallerden yardımcı bir böbrek anlamına gelen 'glandulae renis incumbentes' olarak bahseden çalışmalarını yayınlayan anatomist Batholemeus Eustachius (1520-1574) idi.³

Anatomist Gaspar Bartholin (1586-1629), adrenallerin "kara safra" ile dolu içi boş organlar olduğuna inanarak onları 'Capsulae atrabiliariae' olarak adlandırdı ve Johan Vestling (1598-1649) 1653'te yayınlanan incelemesinde Bartholin'in adrenaller hakkındaki görüşünü destekledi.³

Jean Riolan (1538-1605) 1655'te Onlara Capulae suprarenales adını verdi. Cuvier (1769-1832), bezin dış kısmının morfolojik olarak merkezden farklı olduğunu ilk fark eden kişiydi. Otuz yıl sonra, 1836'da, N. Nagel ilk kez insan adrenal bezlerinin dış kısmı için korteks ve iç kısım için medulla terimlerini kullandı.³

1855'de Thomas Addison'un adrenokortikal yetmezliğin bulgularını tanımlamasıyla birlikte sürrenal beze ve hastalıklarına bilimsel ilgi artmıştır. Sürrenal bezin yaşam için gerekli olduğu, birçok hayvan türlerinde sürrenalektomi yapan Brown-Sequard'ın 1856'daki deneysel çalışmaları ile ortaya konmuştur.³

19. yüzyılın ilk yıllarında bilim adamlarının, adrenallerin morfolojisi hakkında doğru gözlemler yapmalarını sağlayan gelişmiş bir mikroskop vardı. Bu yeni aleti ilk kullananlardan biri olan Alexander Ecker (1816-1887), 1846'da adrenal medullanın parlaklığıyla dikkat çekici olduğuna işaret etmiştir.³

Bununla birlikte, adrenallerin anatomisinin ilk mikroskopik tanımı, 1852'de "Kortikal ve medüller bölümler fizyolojik olarak farklıdır ve farklı işlevlere sahiptir." diyen RA Von Kölliker (1817-1905)'e aittir.³

John Goodsir (1814-1867) 1846'da adrenallerin, timusun ve tiroidin embriyolojik olarak aynı kökene sahip olduğunu ve bu nedenle benzer şekilde işlev görebileceğini bildiren bir makale yayınladı. Goodsir şöyle yazıyor: "Bu bezler, Diğer kısımlar tarafından emilmiş olan ve şimdi bireylerin damarlarında dolaşan maddeyi detaylandırır. Bu fikirde modern endokrinolojinin tohumunu buluyoruz."³

İngiliz fizyologlar George Oliver ve Edward Sharpey Schafer 1895'te köpeklerde yaptıkları çalışmalarda kan basıncını yükselten maddeyi bulmuşlar ve bunun adrenal medullada üretilip salgılandığını göstererek adını adrenalin koymuşlardır. 1897'de Johns Hopkins Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden farmakoloji profesörü John Abel, adrenal medulladaki bu etken maddeyi izole ederek epinefrin adını verdi. 1901'de epinefrin adrenal bezden saflaştırıldı, ardından 1904'de epinefrin ve norepinefrin Almanya'da Frank Stolz tarafından ilk kez sentezlendi.⁴

1932’de Harvey Cushing bilateral adrenal kortikal hiperplazili hastalarda, glikokortikoid fazlalığı sendromunu tanımlamıştır.⁴ 1908-1940 yılları arasındaki araştırmalarda sürrenal korteksin metabolizmada düzenleyici rolü olduğu gösterilmiş ve sürrenal bezlerin glikokortikoid fonksiyonunun yaşam için gerekli olduğu vurgulanmıştır.⁴

1937’de Ingle ve Kendall hipofiz üzerinde sürrenal hormonların negatif feedback etkisini göstermişler. Kısa bir süre sonra adrenokortikotropik hormon (ACTH) tanımlanmış. Kendall ilk defa “Kortizon” terimini kullanmıştır.³

1950’de Deming ve Luetscher insan idrarında sodyumu tutan bir madde bulup aldosteron adını vermişler. Bu madde, 1952’de Simpson ve arkadaşları tarafından izole edilip gösterilmiştir. 1955’de Conn, halsizlik ve hipertansiyonu olan bir hastada, kanda potasyum iyonunun düşük ve sodyum iyonunun yüksek olduğunu tespit etmiştir. Bunun üzerine hastada aldosteron salgılayan tümör olduğu düşünülerek opere edilmiş ve sürrenalde tümör olduğu saptanmıştır. Operasyon sonrası hastanın kliniği tamamen düzelmiştir. Conn, bu sendroma “primer hiperaldosteronizm” adını vermiştir.³

Adrenal cerrahi, 1889’da, Knowsley-Thornton tarafından hirsutizmi olan 36 yaşında kadın hastadan büyük sol adrenal tümörün total çıkarılması ile başlamıştır.⁴

1926’da, İsviçre’de Roux in Lausanne ve Minesota’da Charles Mayo tarafından feokromasitoma başarılı olarak çıkarılmıştır.⁵ Laparoskopik adrenalektomi (LA), ilk olarak 1992 yılında Gagner ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır.⁶

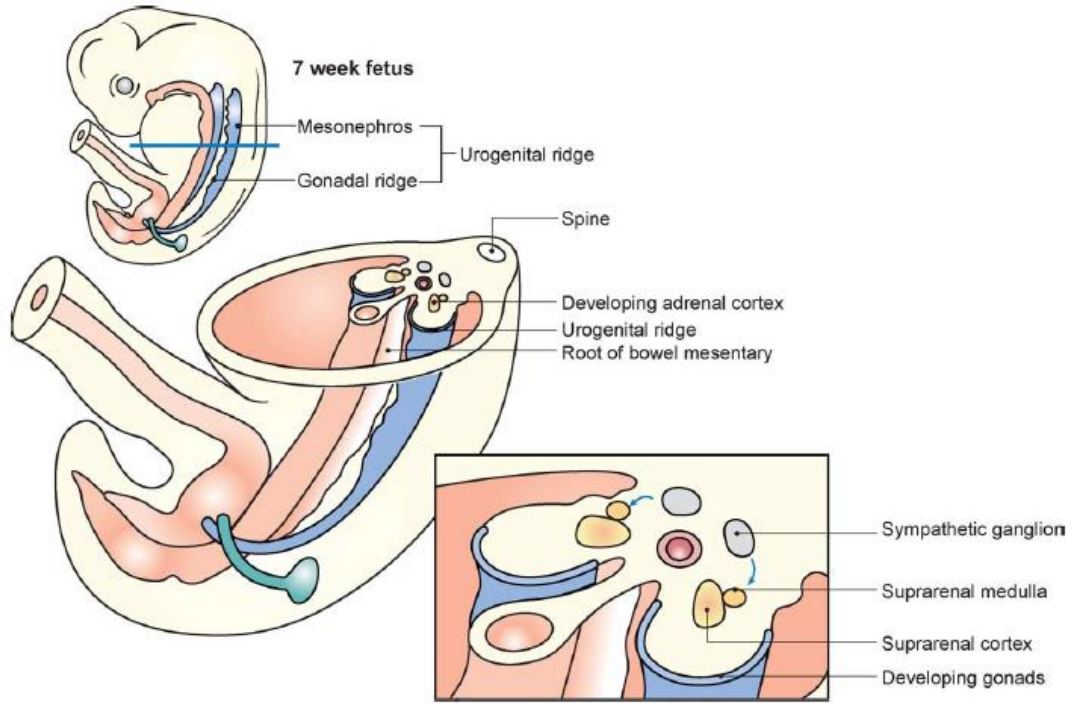
2.2. Adrenal Bezin Embriyolojisi

2.2.1. Adrenal Korteksin Erken Dönem Gelişimi

Adrenal bez fonksiyonel olarak birbirinden farklı iki endokrin birimin tek bir kapsül içine yerleşmesiyle oluşmuştur. Adrenal bezlerin % 90’ını korteks, % 10’unu medulla oluşturur.⁷

Adrenal korteks, mezoderm kaynağıdır. Gebeliğin 4. haftası sonrasında tanımlanabilen ürogenital sırt ve dorsal mezenter arasındaki oluğun tabanında yer alan sölomik epitelin kalınlaşmasından gelişir.⁷ Farelerde postconsepsiyonun 9-10. günlerinde, adrenogonadal primordium (AGP) olarak bilinen ve transkripsiyon faktörü steroidojenik faktör-1 (SF-1) ekspresyonları ile tanımlanan hücre grupları oluşur.⁸ Gebeliğin 33. Gününde bu primordium büyüdükçe, hücreler sölomik epitelden ayrılır ve alttaki mezenşime göç eder. Mezonefroza bitişik hücreler gonadal primordiumu oluşturmak için dorsolateral olarak göç ederken, en yüksek SF-1 seviyelerini eksprese eden daha medial hücreler mezonefrozun kranial ucunda, dorsal aortanın ventrolateralinde adrenal primordiumu oluşturmak için göç eder ve yoğunlaşır.⁹

Adrenal primordiumun hücreleri çoğalmaya devam eder ve gebeliğin 41 ile 44. günü arasında CYP17 ekspresyonu saptanır. Bu sırada bezin vaskülarizasyonu belirginleşir. Gebeliğin 50-52. günlerinde, adrenal kortekste iki ayrı bölge saptanabilir. İç bölge, yüksek düzeyde steroidojenik enzim ekspresyonuna sahip tübüloveziküler mitokondriyal cristalara sahip büyük polihedral eozinofilik hücrelerden oluşan fetal bölge (FZ) olarak adlandırılır. Çok daha düşük steroidojenik enzim ekspresyonu seviyelerine sahip lamelliform mitokondriyal cristalara sahip küçük, sıkıca paketlenmiş bazofilik hücrelerden oluşan daha küçük dış bölge definitive bölge (DZ) olarak adlandırılır. Bezin periferi artık yoğun şekilde vaskülarize olmuştur ve mezenkimal kapsül insan adrenal gelişiminde bu zamanda oluşmakta ve 9. haftada tamamlanmaktadır.⁹



Şekil 1: Fetus 7. haftada. Adrenaller seviyesindeki enine kesitler.¹⁰

2.2.2. Adrenal Medullanın Erken Dönem Gelişimi

Adrenal medulla, ektodermal orijinlidir ve nöral krestten gelişir. Bu hücrelerin bazıları ön sklerotomdan dorsal aorta ulaşmak ve sempatoadrenal hücreleri oluşturmak için ventrale göç eder.¹¹ Bu sempatik primordium, dorsal aort duvarındaki ve mezenşimdeki hücrelerden kemik morfogenetik protein sinyallerine yanıt olarak tirozin hidroksilaz eksprese eden katekolaminerjik nöronal progenitör hücrelerin oluşumuna yol açar.¹²

Bazı hücreler .6. haftada dorsal aorttan göç ederek sinirler ve kan damarları boyunca kraniyal uçtaki adrenal primordiuma geçer ve kromaffin hücreleri fenotipini alır. Başlangıçta, kromaffin hücreleri korteks içinde dağılır ve çoğunlukla noradrenerjiktir. 10. haftada küçük kromaffin hücre adacıkları, PNMT(Phenylethanolamine N-methyltransferase)'yi sentezleyerek noradrenalini adrenaline dönüştürürler ve adrenerjik hale gelirler.¹²

2.2.3. Adrenal Korteks ve Medullanın Geç Dönem Gelişimi

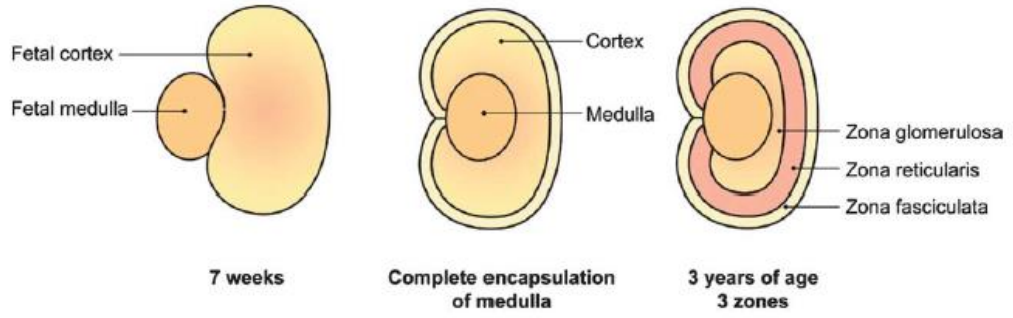
Gebeliğin 9. haftasında insan adrenal bezi, Definitive zon ve Fetal zondan oluşan korteks ve merkezde kromaffin hücre adalarından oluşur. Adrenal bez subkapsüler arteriolar pleksusa kan sağlayan adrenal arterlerle yoğun bir şekilde vaskülarize hale gelir.¹²

Bez hızla büyümeye devam eder, büyük ölçüde gebeliğin ortalarında bezin ağırlığının %80-90'ını oluşturan FZ'nin boyutundaki artışa bağlı olarak bu aşamadan doğuma kadar yaklaşık 8-10 kat büyür. nc bir kortikal bölge 14 hafta sonra belirginleşir. Bu geçiş bölgesi (TZ: Transizyonel Zon) DZ ve FZ arasında yer alır ve histolojik görünümü hem DZ hem de FZ'nin özelliklerini taşıyan hücreleri içerir. Gebeliğin sonlarına doğru definitive zon, zona glomerlozaya (ZG) ve transizyonel zon, zona fasiklataya (ZF) benzemeye başlar.¹²

Fetal adrenal bezden steroid üretimi, intrauterin homeostazın korunmasında ve ekstrauterin yaşama hazırlıkta fetal organ sistemlerinin (adrenal bezin kendisi dahil) olgunlaşmasında önemli rollere sahiptir.⁹

İnsan plasentası strojenleri de novo sentezlemez , ancak fetal zon tarafından üretilen büyük miktarlarda DHEA (dehidroepiandrosteron) ve DHEAS (dehidroepiandrosteron sülfat), plasental aromataz tarafından hamileliği koruyan östrojenlere dönüştürülür.⁹ Transizyonel zonda geçici 3bHSD (3-beta hidroksi steroid dehidrogenaz) ekspresyonu ile 8 ila 9. Gebelik haftasında erken bir kortizol piki meydana gelir. Bunun, fetal hipotalamo hipofizo adrenal aksını negatif olarak düzenleyerek ve böylece bu gelişimsel olay sırasında adrenal androjen üretimini engelleyerek kadın cinsel gelişimini koruduğu düşünülmektedir.⁹

Doğumdan hemen önce, kortizol üretiminde fetal organların olgunlaşması için gerekli olan ikinci bir pik oluşur ve bu en azından kısmen fetal hipofiz bezinden gelen ACTH tarafından düzenlenir. TZ'den gelen kortizol ayrıca kromaffin hücrelerinde PNMT ekspresyonunu indükler, böylece onları adrenerjik olmaya yönlendirir.¹³



Şekil 2: Fetal adrenal gelişimi.¹⁰

2.2.4. Yenidoğan ve Yetişkin Dönemi

Gebelik sırasında FZ'nin boyutundaki hızlı artış nedeniyle, yenidoğan insan adrenal bezinin boyutu, yetişkin bezine kıyasla nispeten çok büyüktür ve termde 3-5 g ağırlığındadır. Doğumdan sonra, FZ, iç bölgesindeki hücrelerin apoptozunu içeren bir süreçle hızla geriler ve yeniden şekillenir. Buna eşlik eden adrenal androjen sekresyonunda bir azalma vardır. Yetişkin korteksi DZ ve TZ'den gelişir, sırasıyla ZG ve ZF'ye dönüşür ve doğumdan sonraki ilk 2 hafta içinde adrenal bezin ağırlığı %50 oranında azalır.¹⁴

Zona retikularis (ZR) morfolojisine sahip hücreler, insanlarda yaklaşık 3 yaşından 6 yaşına kadar ZR oluşana kadar adrenal androjen sentezi saptanabilir ve adrenarş olarak adlandırılan aşama başlar. ZR, ergenliğe kadar kalınlığında artma devam eder.¹⁴

Doğumdan sonra, korteks içindeki kromaffin hücre adacıkları birleşerek medullayı oluşturur.¹⁴ Farelerde medullanın yanında Fetal zona benzer olduğu düşünülen X bölgesi vardır. X bölgesi doğumdan sonra medullaya bitişik asidofilik sitoplazmalı küçük, lipidden fakir hücre kümeleriyle gelişmeye başlar. Sütten kesmeyle birlikte X bölgesinin boyutu korteksin yaklaşık üçte birini işgal edecek kadar büyür. X bölgesi erkeklerde ergenlikte dejenere olurken, kadınlarda ilk gebelikte vakuoler dejenerasyona uğrar veya çiftleşmemiş dişilerde yavaş yavaş dejenere olur.¹⁵

2.3. Adrenal Bez Histolojisi

Böbreklerin süperomedialinde bulunan böbrek üstü bezleri perirenal yağ dokusu içine gömülmüşler ve kalın bir bağ dokusu yapısındaki kapsül ile sarılmışlardır. Kapsülden böbrek üstü bezlerine doğru içinde kan damarları ve sinirleri taşıyan trabeküller uzanır. Korteks ve medulla olmak üzere yapısal ve fonksiyonel olarak birbirinden farklı iki bölümden oluşur.¹⁶

2.3.1. Adrenal Korteks

Steroid salgılayan bölümdür. Kapsülün hemen altında bulunur ve bezin yaklaşık olarak %90'ını oluşturur. Adrenal korteksin zonasyonu, hücrelerin dizilişine göre üç kısımda incelenir.¹⁶

2.3.1.1. Zona glomerülosa (ZG)

Korteks hacminin yaklaşık % 15'ini oluşturur. Zona glomerülosa hücreleri oval kümeler halinde zona fasikülata hücre kordonları ile devamlılık gösteren kıvrımlı sütunlar halinde düzenlenmiştir. Hücreleri küçük, prizmatik yada piramidal şekildedirler. Nükleusları küre şeklinde ve koyu renk boyanırlar. Hücre kümesini fenestralı kapiller sinüzoid ağ çevreler. Hücreleri bol miktarda granülsüz endoplazmik retikulum, golgi aygıtı, büyük mitokondriler, serbest ribozomlar ve az miktarda granüllü endoplazmik retikulum içerirler. Seyrek miktarda lipid damlacıkları içerirler. Zona glomerülozadan sodyum, potasyum ve su dengesini sağlayan mineralokortikoidler salgılanır.¹⁶

2.3.1.2. Zona fasikülata (ZF)

Korteksin %80'ini oluşturur. Hücreleri büyük ve çok sayıda yüzeye sahiptir. Bir yada iki hücre kalınlığında ve sinüzoidal kapillerlerle birbirinden ayrılan uzun düz kordonlar şeklinde sıralanmışlardır. Küre şekilli açık boyanan nükleusları vardır. Zona fasikülata da çift nükleuslu hücrelere sıkça rastlanır. Hücrelerinde iyi gelişmiş granülsüz endoplazmik retikulum, golgi aygıtı ve tübüler kristal mitokondriler

bulunur. Stoplazmanın bazı bölgelerinde hafif bazofilik karekterde çok sayıda granüllü endoplazmik retikulum bulunur. Bununla beraber stoplazma genel olarak asidofiliktir ve çok sayıda yağ damlacıkları içerir. Dehidrasyon sırasında lipiler uzaklaştırıldıktan sonra hücreler vakuollü şekilde görünürler. Zona fasikülatadan CRH-ACTH feedback sistemi tarafından kontrol edilen glukokortikoidler salgılanır.¹⁶

2.3.1.3. Zona retikularis (ZR)

Adrenal korteksin % 5'ini oluşturur. Zona retikularin hücreleri zona fasikülatanın hücrelerine kıyasla belirgin derecede küçük ve nükleusları daha koyu boyanmaktadır. Birbirlerinden fenestralı kapillerler ile ayrılmış kordonlar halinde sıralanırlar. Hücreleri daha az miktarda lipid damlacıkları içerir. Hem açık renkli hemde koyu renkli boyanan hücreleri bulunmaktadır. Koyu boyanan hücreler fazla miktarda büyük lipofuskin pigment granülleri içerir. Zona retikularisin ana sekresyonu zayıf androjenlerden DHEA (Dehidroepiandrosteron) ve zona fasikülatadan az olmak üzere bazı glukokortikoidleri salgılar.¹⁶

2.3.2. Adrenal Medulla

Adrenal bezin merkezinde yer alan medulla bezin %10'unu oluşturur ve katekolaminleri sentezler. Kromaffin hücre adı verilen büyük soluk boyanan epiteloid hücrelerden, destek dokusundan, çok sayıda sinüzoidal kan kapillerlerden ve sinirlerden oluşur. Kromaffin hücreler modifiye nöroendokrin hücrelerdir. Myelinli presinaptik sempatik sinir lifleri direk olarak kromaffin hücrelerde sonlanırlar. Sempatik sinirler tarafından gelen uyarılar kromaffin hücrelere gelerek sekretuar ürünlerinin salınmasını sağlar. Bu yüzden kromaffin hücreler postsinaptik hücreler gibi kabul edilebilir. Kromaffin hücrelerin aksonal uzantıları yoktur.¹⁶

Kromaffin hücreler yuvarlak şekilli birbirleri ile bağlantılar oluşturmuş kısa kordonlar oluştururlar. Ultrastrüktüel olarak kromaffin hücreleri çok sayıda 100-300 nm çapında veziküller, granüllü endoplazmik retikulum ve çok sayıda golgi aygıtı bulundurur. Birbirinden farklı veziküllerden epinefrin ve norepinefrin salgılanır.

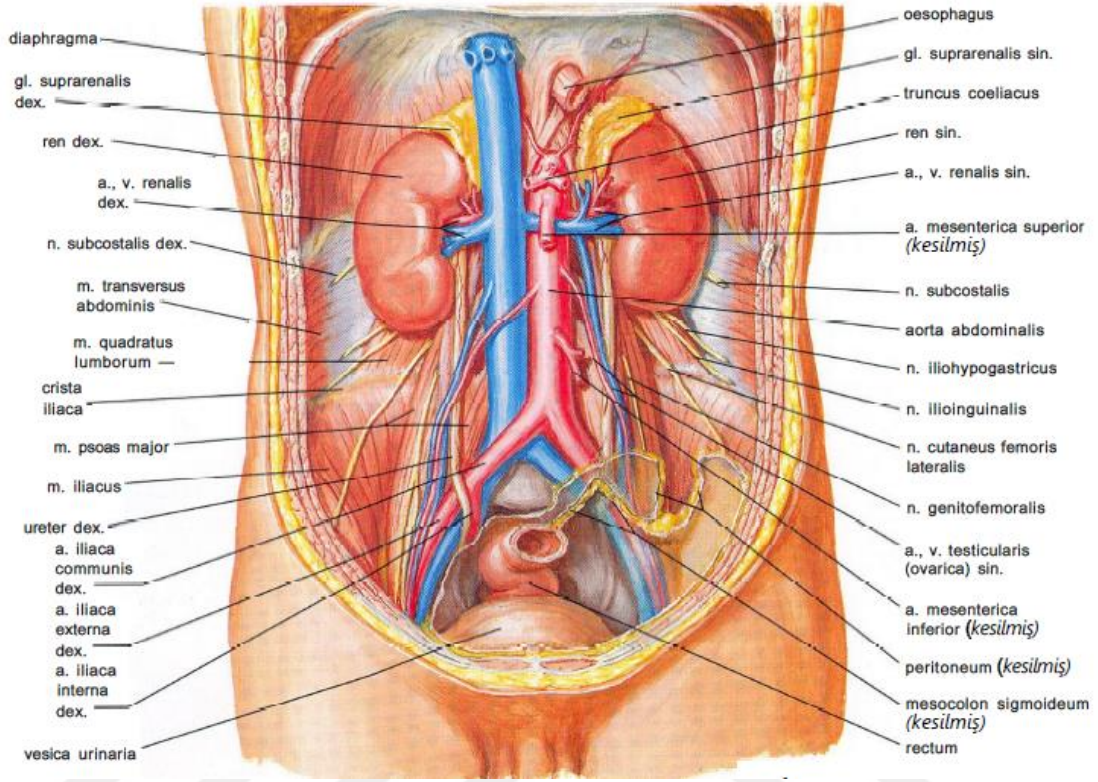
Daha büyük ve yoğun vezikül içeren hücre gruplarından norepinefrin ve nispeten küçük daha az yoğun veziküller içeren hücre gruplarından epinefrin salgılanır. Epinefrin ve norepinefrin medulladaki sekretuar vezikül içeriğinin % 20'sini oluştururlar veziküllerde ayrıca fazla miktarda kromogranin bulunur. Ekzositoz sırasında hormonlarla birlikte salınır. Medullada ayrıca ganglion hücreside bulunmaktadır.¹⁶

2.4. Adrenal Bez Anatomisi

Adrenal bez yaşamın sürdürülmesi için gereklidir. Steroid hormonu üreten korteks ve katekolaminleri sentezleyen medulla olmak üzere iki farklı bölümden oluşur. Bu iki bölüm histolojik, anatomik, embriyolojik ve fizyolojik olarak birbirlerinden farklıdır. Adrenal bezler böbreğin süperomedial kutbunda retroperitoneal olarak yerleşmişlerdir. Adrenal bezler sağda 12. kaburganın önünde, solda 11. ve 12. kaburgaların önünde ve vertebral kolonun lateral kenarında yer alırlar.¹⁷

Adrenal bezler, Gerota (perirenal) fasyası ile çevrelenip, perirenal yağ dokusu içine gömülü bir şekilde bulunurlar. Transvers lameller bir yapı, adrenalleri böbreklerden ayırır. Gerato fasyasının ventral ve posterior yaprağı adrenal bezin etrafını sararak yukarı doğru uzanarak diyafragma tutunur. Adrenal bezler, renal fasyanın diyafragma, geniş renal arter ve venlere tutunması ile anatomik pozisyonlarında tutulurlar. Korteks, adrenal bezin görünen kısmıdır ve koyu sarı rengi, ince taneli yüzeyi ve sıkı kıvrımı ile perirenal yağdan ayırt edilir. Medulla koyu kırmızı renkli ve kırılkan bir yapıya sahiptir. Bazen, bilgisayarlı tomografi (BT) taramasında medullanın anatomik bölümleri ters bir Yşeklinde görünür.¹⁷ Her bir böbrek üstü bezi yaklaşık 3–6 gram ağırlığındadır ve kabaca 5x2,5x0,5 cm boyutlarındadır. Adrenal bezin kütlesi stres ve gebelik dönemlerinde yaklaşık %50 oranında artabilir ve patolojik bezler 700 grama ulaşabilir.¹⁸ Piramit şeklindeki sağ böbrek üstü bezi vena kava inferiorun arkasında ve lateralinde yer alır. Yarım ay şeklindeki sol adrenal bez daha büyük ve daha düzdür. Aortanın hemen lateralinde, pankreasın üst sınırının hemen arkasında ve böbreğin üst kutbunun medialinde yer

alır. Kapsülden bez içine uzanan ve septal yapılar oluşturan konnektif dokuda damarlar bulunur.¹⁹



Şekil 3: Adrenal bezin anatomisi ve komşulukları²⁰

2.4.1. Sol Adrenal Bezin Komşulukları

Sol adrenal bez, sol hemidiyafram, pankreasın kuyruğu, splenik arter ve sol renal ven ile komşudur. Yarımay şeklindeki bu bez, sağ adrenal bezin aksine, sol adrenal bezin ön yüzünün üst yarısı, önde bursa omentalisin peritonu ile kaplıdır. Bu, bezi midenin kardiasından ve dalağın arka kutbundan ayırır.¹⁹

Altta bezin pankreas ve splenik arter ile temas ettiği yerde periton yoktur. Sol adrenal ven bezin hilusundan çıkar. Bezin arka yüzeyindeki çıkıntı arka yüzeyi böbreğe bitişik bir lateral alana ve diyaframın sol crusuna temas eden daha küçük bir medial alana ayırır. Medial sınır dışbükeydir ve inferomediali sol çölyak ganglion ve sol diyafragmatik krus üzerinde yükselen sol alt frenik ve sol gastrik arterlerle komşudur. Sol adrenal bezin ön yüzü midenin arka kısmı, dalağın medial sınırı ve pankreas gövdesiyle komşudur.¹⁹

Hem splenik ven hem de splenik arter sol adrenal bezin altındadır. Sol adrenal bez çölyak trunkusun aortadan çıkış yerinin önünde yer alır ancak aortadan birkaç milimetrelik bir boşlukla ayrılır. Sol adrenal ven yaklaşık 2-3 cm uzunluğundadır, bezin alt kutbundan aşağı doğru geçerek inferior frenik veni alır, ardından sol renal vene girmek için aşağı doğru eğik bir seyir izler. Nadiren, ven sol alt frenik vene boşalır (daha sonra sol renal vene girer) veya aortayı geçerek doğrudan vena cava inferiora girer.¹⁹

2.4.2. Sağ Adrenal Bezin Komşulukları

Sağ adrenal bez, vena cava inferiorun ve sağ hepatik lobun arkasında, diyaframın ve sağ böbreğin üst kutbunun önündedir. Hafifçe laterale bakan ön yüzey, vena cava inferiorun arkasında peritonsuz dar bir dikey medial alana sahiptir. Ön yüzeyin neredeyse tamamı karaciğerin çıplak alanıyla kaplıdır. Lateral üçgen alanın üst kısmı da peritonsuzdur ve karaciğerin çıplak alanının inferomedial açısı ile temas eder. Lateral kısmın alt kısmı, koroner ligamanın alt tabakasından gelen periton ile kaplanabilir, duodenum da bu bölgeden gelen periton ile kaplıdır. Apeksin altında, bezin ön sınırına yakın bir yerde, sağ adrenal venin çıktığı ve vena cava inferior ile birleştiği yerde hilum bulunur. Sağ adrenal bezin ventrolateral bölgesi, karaciğer, böbrek ve kolonun hepatik fleksürü arasında periton ile sarılır. Ventromedial alan vena cava inferiorun arkasındadır, bezi önde epiploik foramenlerden ve arkada duodenum 3. Kısmı ve pankreas başından ayırır. Pankreasın gövdesi adrenal bezi mide ve bursa omentalisten ayırır. Arka yüzey, hafif bir kavis ile üst ve alt alanlara ayrılmıştır. Hafif konveks olan üst alanına diyafragma dayanırken, alt konkav alan, sağ böbreğin üst kutbu ile temas eder.¹⁹

İnce olan medial sınır, sağ çölyak ganglion ve sağ inferior frenik arter ile komşudur. Medial sınır, posteriora doğru uzanarak vena cava inferior ile temas eder ve bazen onun arkasına sıkışabilir.¹⁹

Sağ adrenal bez kısmen peritonla temas ettiği Morrison poşunda yer alabilir. Sağ adrenal ven, bezin anteromedial yüzeyinde hilusu terk eder. Sadece 1 cm kadar

çıkar ve 45 derecelik bir açıyla kısa, neredeyse enine bir yol izleyerek vena kava inferiorun posterior segmentine boşalır.¹⁹

2.4.3. Adrenal Bezin Arterial Beslenmesi

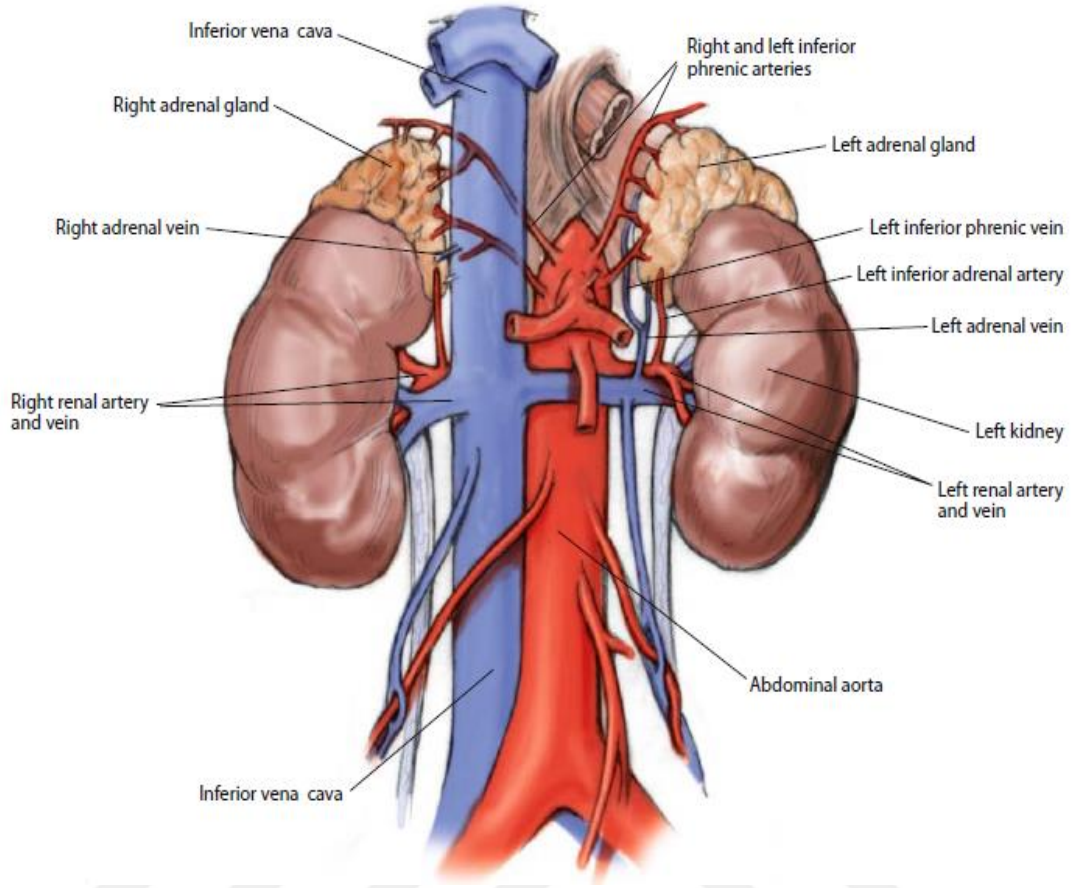
Adrenal bezin arteriyel beslenmesine direk aorttan gelen 12 küçük arter, inferior frenik arter, renal ve interkostal arterler katkıda bulunur. Bu arterler radial tarzda kortekse yayılarak subkapsüler arteriolar plexus oluşturmak için dallanırlar.¹⁹

Superior adrenal arter, inferior frenik arterin bir dalıdır ve bezin üst medial kenarında yer alır. Orta adrenal arter direk olarak abdominal aorttan çıkar. İnférieur adrenal arter renal arterden çıkar ve bezin alt medial kenarında yer alır.¹⁹

Bu arterler bezin yüzeyi üzerinde anastomoz yapar ve dallanmamış küçük arterler kapsülden aşağı iner. Sağ adrenal bez, esas olarak üst ve alt adrenal arterler tarafından beslenir. Sol adrenal bez çoğunlukla orta ve alt adrenal arterler tarafından beslenir. Bez içindeki arteriyel ve venöz kılcal damarlar, korteks ve medullanın işlevlerinin bütünleşmesini sağlarlar. Kortizolden zengin atıklar, korteksten medullaya doğru akar ve burada feniletanolamin-N-metil transferazın sentezini ve aktivitesini uyarır ve norepinefrinin epinefrine dönüşümüne yol açar. Ekstra adrenal kromafin dokuları bu mekanizmadan yoksundur, dolayısıyla çoğunlukla norepinefrin salgılar.¹⁹

2.4.4. Adrenal Bezin Venöz Dolaşımı

Karmaşık arteriyel ağına aksine, adrenal bezlerin hilusundan çıkan tek bir merkezi ven vardır. Venöz kan, merkezi medüller sisteme bezin medullasından dökülür ve oradan büyük adrenal veni oluşturur. Birçok aksesuar adrenal ven arterlerin seyrini takip ederek inferior frenik ven, renal ven, posterior gastrik ven ve azigos sistemine dökülür. Bu kollateraller kaval ve portal şant oluşturur.¹⁹

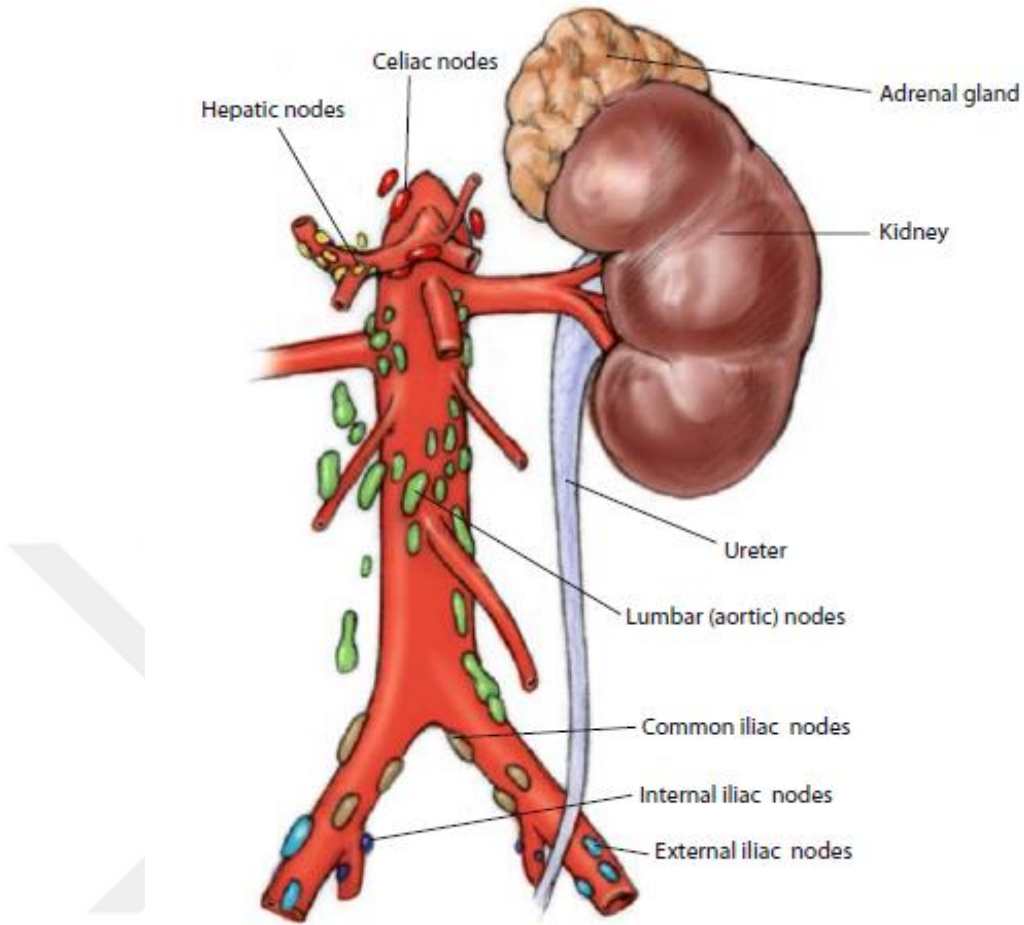


Şekil 4: Adrenal bezin arteriyel ve venöz dolaşımı¹⁹

2.4.5. Adrenal Bezin Lenfatik Drenajı

Adrenal glandların lenfatik drenajı büyük kan damarlarını üç yoldan takip eder. Sağ tarafta ilk yol, diyaframın sağ krusunun önünde ve çölyak gövdesinin proksimalinde sağ yan aort düğümlerinde son bulur. İkinci yol sol renal ven ve vena kava inferioru birleştiği yerin proksimalindeki sağ yan aort düğümlerinde biter. Üçüncü yol, lenfatik damarların diyaframın krusunu geçtikten sonra ductus torasikus veya posterior mediastinal lenf düğümlerinde biter.¹⁹

Sol tarafta, ilk iki yol, çölyak trunkus ve sol adrenal ven proksimalinde sol yan aortik lenf düğümlerinde biter. Üçüncü yol, sağ tarafta olduğu gibi diyaframdan geçerek posterior mediastinal lenf düğümlerine olur. Bu lenfatik drenaj, sadece korteksin lenfatik drenajını alır.¹⁹



Şekil 5: Adrenal bezin lenfatik drenajı¹⁹

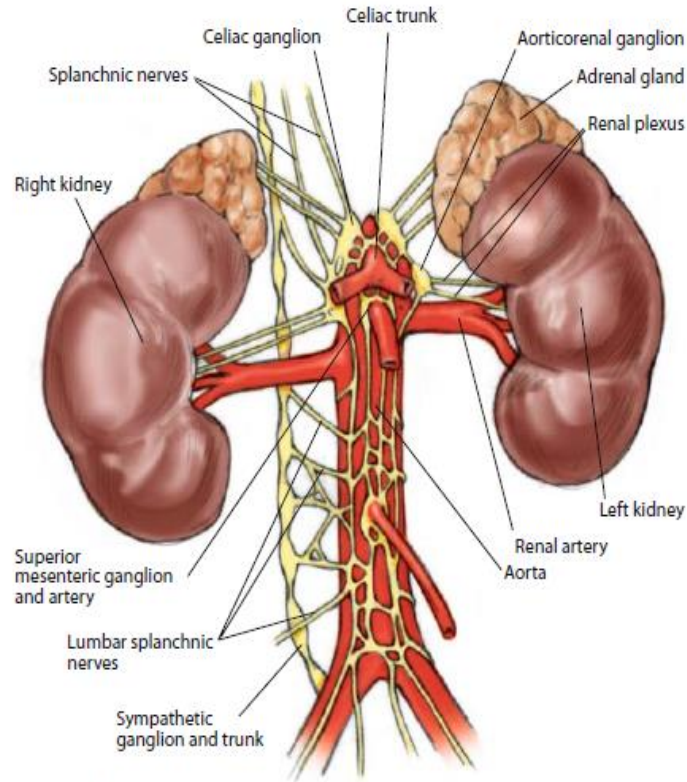
2.4.6. Adrenal Bezin İnnervasyonu

Adrenal medulla nöral sinyalleri endokrin sinyallere çeviren bir transduser görevi görür. Adrenal bezler, hilumdan geçerek medulladaki hücrelerle sinaps oluşturan miyelinli kolinerjik preganglionik sempatik liflerden oluşan belirgin innervasyonlara sahiptir.²¹ Bu lifler medulladaki hücrelerle sinaps oluşturarak burada sonlanırlar. Bu nedenle postganglionik sempatik nöronlara eşdeğerdir.

Adrenal medullayı innerve eden nöronların hücre gövdeleri, T-3 ve L-3 arasındaki intermediolateral hücre kolonundan kaynaklanır. Adrenallere ulaşan innervasyonun büyük bir kısmı aynı taraf büyük torasik splanknik sinirden gelmektedir (T5-9). Ayrıca posterior vagal trunkusun çölyak dalından gelen efferent

parasempatik aksonlarda bulunur. Adrenal korteks ise, sadece vazomotor sinirlerden innervasyon alır.¹⁹

Subkapsüler arteriolar pleksus, sempatik aksonlar tarafından innerve olur. Ek olarak, zona glomeruloza hücreleri ve subkapsüler pleksus vazoaaktif intestinal peptid ve nöropeptid Y içeren aksonlar tarafından da innerve edilirler. Bu aksonlar adrenomedüller hücrelerden dışarıya doğru yayılırlar ve fonksiyonları bilinmemektedir. Ancak steroidogenezin parakrin kontrolü ile ilişkili olabilirler.²²



Şekil 6: Adrenal bezin innervasyonu¹⁹

2.5. Adrenal Bez Fizyolojisi

2.5.1. Adrenal Korteks Fizyolojisi

Adrenal korteks yaşam için gerekli olan hormonların salgılandığı endokrin bir organdır. Adrenal korteksin Zona glomeruloza tabakasından mineralokortikoidler zona fasikolata tabakasından glukokortikoidler ve zona retikularis tabakasından sex

steroidleri üretilir. Glukokortikoidlerden özellikle kortizol ve bir miktar kortikosteron, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında önemli rolleri vardır. Mineralokortikoidlerden aldosteron ve bir miktar deoksikortikosteron, sodyum, potasyum ve su dengesini sağlar. Seks steroidlerinin (testosteron, (DHEA), östrojen, progesteron) sadece küçük bir etkisi vardır ve steroidogenezin yan ürünü olarak kabul görüyorlar.²³

Kolesterol, adrenal steroidogenez için prekürsör görevi görür. Adrenal korteks hücrelerinde bulunan düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörü yoluyla hücre içine alınır. Steroid sentezinde iki farklı enzim görev alır. Bu enzimler, P450 sitokromlar ve kısa zincirli dehidrojenazlardır. Sitokrom P450 enzimleri hücre içinde yerleşimine göre ikiye ayrılırlar. Mitokondrial (tip I) sitokrom P450 enzimleri; CYP11A1, 11- β -hidroksilaz (CYP11B1) ve aldosteron sentaz (CYP11B2)'dir. Mikrozomal (tip II) sitokrom P450 enzimleri, endoplazmik retikulumda bulunurlar bunlar; 17- α -hidroksilaz (CYP17A1), 21-hidroksilaz (CYP21A2) ve P450 aromataz (CYP19A1) enzimleridir.²³

İki farklı tip adrenokortikal steroid vardır. C21 steroidleri; siklopentanoperhidropentren çekirdeğinin 17. ve 19. karbonuna bağlanmış iki karbon yan zincirinden, C19 steroidleri ise C17 pozisyonuna bağlanan keto veya hidroksi grubundan oluşur. C19 steroidlerinin androjen aktivitesi bulunmakta iken C21 steroidlerinin hem glukokortikoid hem de mineralokortikoid aktivitesi vardır. C21 steroidleri etki tiplerine göre glukokortikoidler veya mineralokortikoidler olarak sınıflandırılır.²³

Glukokortikoidlerden kortizol ve kortikosteron, mineralokortikoidlerden ise aldosteron, sex steroidlerinden androjen ve dehidroepiandrosteron (DHEA) fizyolojik olarak önemli miktarda salgılanan hormonlardır. Steroid sentezi mitokondride ve endoplazmik retikulumda meydana gelir. Steroid sentezinde ilk basamak kolesterolün pregnenolone dönüşümüdür. Pregnenolon, daha sonra 3 ana yol ile aldosteron, kortizon ve DHEA' a dönüşür. Kortizon salgılandıktan sonra yüksek afinite ile kortikosteroid bağlayan globuline bağlanır. Mineralokortikoidler genellikle serbest form şeklinde salgılanır, %40 albumin ve %20 transkortin ile

taşınır, Zayıf androjen DHEA başlıca DHEA-S şeklinde salgılanır ve periferik dokularda testosteron ve östrojene dönüşür.²³

Adrenokortikotropik hormon, pro-opiomelanokortin (POMC) adlı preküsörün parçalanması sonucu meydana gelir. ACTH, adrenal kortizol sekresyonunun esas düzenleyicisidir. Etkisini G proteini ile eşleşmiş reseptörüne bağlanarak siklik adenosin monofosfat (cAMP)'ı arttırması ile gerçekleştirir. Ayrıca ACTH, kolesterolün plazma lipoproteinlerinden alınmasını ve adrenal bezlerin büyüklüğünün korunmasını da sağlar. Yüksek konsantrasyonlarda ACTH, melanokortin-1 reseptörüne bağlanarak hiperpigmentasyona neden olur. Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), hipofizde ACTH'yı uyarır. CRH pulsatil olarak salgılandığından ACTH da buna uyumlu olarak sekrete edilir ve böylece kortizolün diüurnal ritmi sağlanmış olur. Hipotalamus-hipofizer-adrenal aksın esas düzenleyicisi kortizoldür. Kortizol, ACTH ve CRH üzerine geri beslenme etkisi yapar.²³

Aldosteron zona glomeruloza tabakasından salgılanır. Aldosteron sentezinin başlıca kontrolü anjiotensin II ve potasyum ile olur. ACTH'nin etkisi çok kısa süreli ve geçicidir. Renal perfüzyon basıncı düştüğünde, juxtaglomerüler hücreler uyarılarak renin salgılanır. Renin, glomerüllerden fazla sodyum süzülmesini inhibe eder. Renin salgılanmasını ayrıca sempatik sinir sistemi ve diyetle düşük potasyum alınması uyarır. Renin, karaciğerde sentezlenen anjiotensinojeni anjiotensin I'e çevirir. Anjiotensin I, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) aracılığı ile anjiotensin II'ye çevrilir. Anjiotensin II, G-protein eşleşmiş reseptörü aracılığı ile aldosteron sentezini başlatır. Aldosteron temel olarak renal distal kıvrımlı tübüllerden sodyum reabsorbsiyonunu ve potasyum ile hidrojen atılımını arttırarak etki eder. Aldosteron daha az miktarda tükrük bezlerinde ve gastrointestinal mukozal hücrelerde sodyum absorbsiyonunu arttırır.²³

Steroid hormonlar başlıca böbrek ve karaciğerden metabolize olurlar. Kortizolün plazma yarılanma süresi 60-100 dakikadır. Aldosteron, DHEA, androstenodion, testosteron ve östradiolün yarılanma ömrü 20 dakikadır. İdrarda kortizol ve kortizon metabolitleri, sülfat veya glukuronid konjugeleri halinde atılır. Kortizol ayrıca 11-β-hidroksisteroid dehidrojenaz enzimi ile kortizona dönüşür.

Kortizon da kortizolun geçtiği yıkım basamaklarından geçerek konjuge hale dönüşerek atılır.^{23,24}

Adrenal androjenler, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve (DHEAS), androstenedion, az miktarda testosteron ve östrojeni kapsar. Plazma albuminine zayıf bağlanırlar. Etkilerini daha potent olan testosteron ve dihidrotestosterona periferik dönüşüm ile gösterirler ancak aynı zamanda zayıf intrinsik androjen aktivitesine sahiptirler. Androjen metabolitleri glukuronoidler veya sülfatlar şeklinde konjuge edilirler ve idrarla atılırlar. Fetal gelişim sürecinde, adrenal androjenler erkek genitalyasının oluşumunu uyarır. Normal erişkin erkeklerde adrenal androjenlerin katkısı minimaldir, ancak bununla birlikte pubertede sekonder seks karakterlerinin gelişiminden sorumludurlar. Adrenal androjenlerin aşırı salınımı erkek çocuklarda erken puberteye, kadın ve kız çocuklarda ise virilizasyon, akne ve hirsutizme neden olur.^{23,24}

2.5.2. Adrenal Medulla Fizyolojisi

Adrenal medulladan, adrenalın ve noradrenalin salgılanır. Adrenal bez dışındaki kromafin hücrelerin son ürünü noradrenalinidir. Adrenal bezde ise noradrenalinin %75'i adrenaline dönüştürülür. Adrenal kökenli feokromositomaların çoğu adrenalın salgılayarak, yüksek döngü hızlı bazı adrenal feokromositomalar sadece noradrenalin salgılayabilir. Buna karşılık ekstra-adrenal feokromositomalar adrenalın salgılayamaz.²⁴

Katekolaminlerin sentezi tirozin aminoasitinden başlar. Tirozin, tirozin hidroksilaz enzimi aracılığı ile 3,4- dihidroksifenilalanin (DOPA)'e hidroksillenir. Bu basamak katekolamin sentezinin hız sınırlayıcı basamağıdır. DOPA, aminoasit dekarboksilaz enzimi ile dopamine; dopamin, dopamin beta hidroksilaz enzimi ile noradrenaline ve noradrenalin phenylethanolamine-N-methyltransferase enzimi ile adrenaline dönüşür. Katekolaminler adrenal bez hücresinin depo veziküllerinden salgılanırken birlikte dopamin β hidroksilaz ve kromogranin sekrete edilir.^{23,24}

Feokromositoma eğer daha çok noradrenalin salgılıyorsa alfa reseptörlerin aracılık ettiği vazokonstriksiyon ve diyastolik hipertansiyon görülür. Adrenalin

ağırlıklı sekresyon varsa beta reseptörlerinin aracılık ettiği sistolik hipertansiyon, taşikardi, terleme ve titreme ön plandadır. DOPA ve dopamin sekrete eden feokromositomalarda hipertansiyon görülmez. Feokromositomalardan çeşitli başka peptid hormonlar da salgılanabilir. Bunlar arasında ACTH, eritropoetin, paratiroid ilişkili protein, kalsitonin geni ilişkili protein, atrial natriüretik peptid, vazoaaktif intestinal peptid, CRH, growth hormon ve somatostatin sayılabilir.²⁴

Dolaşımdaki adrenalin ve noradrenalin başlıca monoamin oksidaz (MAO) ve katekol-O-metiltransferaz (COMT) enzimleri ile parçalanır. Başlangıçta COMT tarafından metanefrin ve normetanefrine dönüşür daha sonra MAO ile 3-metoksi-4-hidroksi mandelik asite metabolize olurlar. İdrarla atılan katekolamin metabolitlerinin yaklaşık %60'ını 3-metoksi- 4- hidroksi mandelik asit oluşturur.²³

3. FEOKROMASİTOMA ve ANESTEZİ YÖNETİMİ

3.1. Feokromasitoma

Feokromositomalar adrenal medulladaki nöral krest kaynaklı kromafin hücrelerinden kaynaklanan, nadir görülen tümörlerdir.²⁵ Feokromasitomalar genellikle bir veya daha fazla katekolamin sentezleyip salgırlar. Adrenalin (epinefrin), noradrenalin (norepinefrin) ve dopamin gibi katekolaminlerin aşırı salgılanması, başta hipertansiyon olmak üzere çok çeşitli klinik semptomlara neden olur.²⁵

Katekolaminlerin aşırı salınması ciddi ve potansiyel olarak ölümcül hipertansif krize neden olabilir. Bununla beraber vakaların % 30'u normotansif veya ortostatik hipotansiyona neden olduğundan feokromasitomalar klinik olarak sessiz seyredebilirler. 24 saatlik ayaktan kan basıncı ölçümü bu vakaların tespit edilmesinde ve tedavi edilmesinde önemlidir.²⁶ Eskiden % 24-50 olan yüksek mortalite oranları günümüzde etkin bir perioperatif tedavi ile % 0-6 gibi düşük değerlere düşmüştür.²⁷

3.2. Paraganglioma

Ekstra-adrenal kromaffin hücrelerden köken alan tümörler paraganglioma olarak adlandırılırlar ve katekolamin sentezleyen tümörlerin yalnızca %20-25'ini oluştururlar.²⁸ Sempatik ganglionlardaki kromaffin hücrelerinden kaynaklanan paragangliomalar çoğunlukla pelvik organlar ve Zuckerkandl organı olmak üzere paraksiyal/prevertebral bölgelerden gelişirken, parasempatik ganglionlardaki kromaffin hücrelerinden kaynaklanan paragangliomaların çoğu baş veya boyundan gelişirler. Vakaların çoğunda bu tümörler sekretuar aktiviteye sahip değildir ve boyun bölgesinde ağrısız bir kitle olarak kendini gösterirler.²⁹

Baş ve boyun paragangliomaları büyük ölçüde glossofaringeal ve vagus sinirleri boyunca oluşur ve çoğunlukla karotis bifurkasyonunda, orta kulak bölgesinde ve juguler fossada gelişirler.^{29,30}

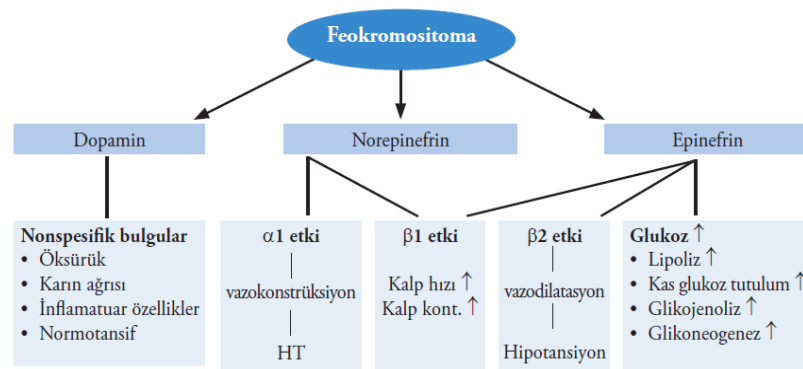
3.1.1. Epidemiyoloji

Feokromasitomanın yıllık insidansı, 1 milyon kişide 2-9,1'dir.³¹ İtalya'da yapılan bir çalışmada adrenal insidentalomalı hastalarda tespit edilen feokromasitoma oranı % 4,2'dir.³² Feokromositoma her yaşta ortaya çıkabilir ancak sıklıkla dördüncü ve beşinci dekatlarda tespit edilir. Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür.^{25,33} Hastaların çoğu sporadiktir ancak hastaların %20-30'unda feokromositoma, otozomal dominant geçişli genetik bir hastalığın parçasıdır; multipl endokrin neoplazi (MEN) tip 2, Von Hippel-Lindau hastalığı (VHL) veya nörofibromatoz tip1 (NF1, Von Recklinghausen hastalığı).³⁴

Hipertansif hastalarda prevalansı %0,1-%0,6 olan nadir bir tümör olmasına rağmen, otopsi çalışmalarında %0.05 gibi bir oranda feokromasitoma tespit edilmiştir. Bu vakaların %50'sinde ölüm nedenine feokromasitomanın katkıda bulunabileceği tahmin edilmektedir. Çünkü bu tümörlerin çoğu yaşam boyunca klinik olarak sessiz kalabilirler.³⁵

3.1.2. Belirti ve Bulgular

Klinik tablo, epinefrin, norepinefrin ve dopamin gibi hormonların salgılanma özelliklerine, çeşitliliğine ve bireylerin katekolamin duyarlılığındaki farklılıklara bağlı olarak çok değişkendir (şekil 7).



Şekil 7: Feokromasitomanın salgıladığı hormonlar ve ilişkili semptomlar.³⁶

Adrenoseptörler, feokromasitoma hastalarının çoğunda fazla miktarda bulunan katekolaminlerin ana hedefleridir. Katekolaminler, dopamin, norepinefrin ve

epinefrin, fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde ve nörolojik, psikiyatrik, endokrin ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rol oynayan bir kimyasal nörotransmitter ve hormon sınıfını oluştururlar.³⁷ Feokromositoma dokusundaki katekolamin konsantrasyonu çok fazladır.³⁸ potansiyel olarak her an patlayabilecek bir yanardağ gibidir. Önemli patlamalar, “feokromasitoma krizi ” adı verilen bir katekolamin fırtınasına neden olur.³⁹

Hastaların az bir kısmında ölümle sonuçlanabilen hipertansiyon, hipotansiyon, hipertermi (>40°C), mental durum bozukluğu ve uç organ disfonksiyonu olarak adlandırılan feokromasitoma krizi görülebilir.⁴⁰ Ek olarak, katekolaminlerin daha düşük ve sürekli salınımları adreno-reseptörlerin sürekli uyarılmasına bağlı olarak çeşitli semptom ve bulgulara neden olur.³⁹ Epizodik semptomlar stres, pozisyon değişikliği, karın manipülasyonu, tümör ağrısı veya ilaç tedavisi ile tetiklenebilir.⁴¹

Tablo 1: Feokromositomada atakları başlatan faktörler.³⁶

Spontan	
Mesane kateterizasyonu veya miksiyon	Mesane paragangliomalarında
Anestezi indüksiyonu	
Operasyon	
Emosyonel stres, anksiyete	
Doğum	
Pozisyonla (tümöre bası etkisi ile)	Eğilmek, egzersiz, yük kaldırma Defekasyon ,Batın palpasyonu
Diyet (tiraminde zengin gıdalar)	Peynir, şarap, bira, et
İlaçlar	Histamin, morfin, saralasin, apresolin, Droperidol, amfetamin, glukagon, Metoklopramid, iyonik kontrastlar Guanetidin, tiramin, kokain, opiatlar Trisiklik antidepresanlar MAO inhibitörleri, Dekongestantlar, β-blokerler

Dolaşımdaki katekolaminlerin aşırı salınmasına bağlı olarak ana belirti ve bulgular baş ağrısı, çarpıntı, terleme, solukluk, bulantı, kabızlık, yüzde kızarma, kilo kaybı, yorgunluk, anksiyete, sürekli veya paroksizmal hipertansiyon, ortostatik

hipotansiyon, ateş ve hiperglisemidir.⁴² Katekolaminlerin salınımına göre hastalar miyokard enfarktüsü, aritmi veya inme ile başvurabilir.³⁹

Tablo 2: Feokromositomada klinik bulgular.³⁶

Kan basıncı değişiklikleri	Sürekli Hipertansiyon (HT) (%50) Paroksizmal HT (%45) (Hipotansiyon ataklarıyla da olabilir) Ortostatik hipotansiyon Fiziksel manevraların HT'a yol açmaları Bazı antihipertansif ilaçlara paradoksal cevap Anesteziye ciddi pressör cevap Normotansiyon (%5-15)
Kardiyak bulgular	Şok (vasküler tonusun kaybı, aritmi, düşük plazma volümü veya kardiyak hasar sonucu olur) Miyokardit Dilate veya hipertrofik kardiyomiyopati Kardiyak aritmi (atrial veya ventriküler) Pulmoner ödem (kardiyak veya non-kardiyak) Akut miyokard infarktüsü Taşikardi, bradikardi
Nörolojik Bulgular	Mental durum değişikliği Strok (serebral infarkt, emboli veya intrakranial hemorajilere bağlı) Fokal nörolojik belirtiler Hipertansif ensefalopati
Diğer bulgular	Yüzde solgunluk, daha nadir olarak kızarma Tremor Hipertansif retinopati Endişeli / panik görünüm Livedo retikularis, Raynaud fenomeni

3.1.3. Ailesel Feokromasitoma Sendromları ve Genetik

Feokromasitoma şimdiye kadar tanımlanmış 20'den fazla gen mutasyonu ile en sık karşılaşılan kalıtsal tümörlerden biri olduğu kabul edilmektedir. Germline

mutasyonları vakaların yaklaşık % 40'ında bulunabilir. Mayo Clinic tarafından yapılan bir meta-analizde, görünüşte sporadik feokromasitomali hastaların yaklaşık % 12'sinin aslında bir duyarlılık geninde mutasyon taşıdığını göstermiştir. Son 20 yılda Feokromasitoma genetik determinizm ile ilgili bilgilerin artmasıyla beraber, feokromasitomanın %10'unun çoğunlukla ailesel hastalıklarla beraber olduğu bilgisi artık terkedilmiştir. Bu önemli genetik determinizm nedeniyle hastaların hormonal ölçümler ve görüntüleme yöntemlerine ek olarak hastalarda genetik test yapılmasını öneriyor.⁴³ Ailesel feokromasitoma ve paragangliomali hastalar sporadik benzerlerine göre genellikle daha genç yaşta, sıklıkla bilateral ve daha gelişmiş hastalıkla başvururlar.⁴⁴

Tablo 3: Feokromasitomada sık karşılaşılan gen mutasyonları.⁴³

Gen	Sıklık	Tanımlanan yaş aralığı	Yerleşim yeri	Multipl Feokromasitoma	Malignleşme
<i>NF1</i>	3%	40-50 YAŞ	FEO	20-40%	nadir
<i>VHL</i>	7%	20-30 YAŞ	FEO/APGL	40-60%	nadir
<i>RET</i>	6%	30-40 YAŞ	FEO	66%	Nadir
<i>SDHA</i>	<5%	35-40 YAŞ	SPGL>APGL	<5%	Nadir
<i>SDHB</i>	10%	30-40 YAŞ	APGL>SPGL	20%	40%
<i>SDHC</i>	1%	35-45 YAŞ	SPGL	30%	Nadir
<i>SDHD</i>	9%	30-40 YAŞ	SPGL	66%	Nadir
<i>SDHAF2</i>	< 1%	30-40 YAŞ	SPGL	75%	Nadir
<i>FH</i>	1%	30-40 YAŞ	APGL	40%	60%
<i>TMEM127</i>	1-2%	35-40 YAŞ	FEO	15-66%	Nadir
<i>MAX</i>	1%	35-40 YAŞ	FEO	50%	Nadir

3.1.3.1. Nörofibromatozis tip 1 (NF-1)

NF-1 geni nörofibromin adı verilen bir proteini kodlar ve bu gendeki mutasyonlar nörofibromatozis tip-1 (NF1) veya otozomal dominant bir patoloji olan von Recklinghausen hastalığına neden olur. Prevalansı 1/3000 olarak tahmin edilmektedir. Tanı genellikle 15 yaşından itibaren konurlur Vakaların büyük çoğunluğu epinefrin salgılayan feokromasitoma, %10'u metastatik ve %20-40'ı bilateralidir. İlginç bir şekilde, bu feokromasitomalar vakaların % 30'unda tesadüfen tespit edilir ve hastaların %20'sinden azında katekolaminerjik semptomlar vardır.⁴⁵ Cafe au lait lekeleri, nörofibromlar, inguinal ve aksiller çillenme, iris harmatomları

(Lisch nodülleri) ve merkezi sinir sistemi gliomları ile fenotipik görünümü ile ayırt edilen ve klinik olarak teşhis konulan bir hastalıktır.⁴⁶

3.1.3.2. Multipl Endokrin Neoplazi tip 2 (MEN TİP-2)

Feokromositoma ile ailesel ilişkisi iyi bilinen, çoklu endokrin neoplazi (MEN) tip 2'dir. Bu hastalarda, bir transmembran reseptör tirozin kinazı kodlayan RET proto-onkogeninde mutasyonlar vardır. Otozomal dominant bir şekilde kalıtılır ve MEN2A ve MEN2B olmak üzere iki ana fenotipe ayrılır.⁴⁷

Hastaların yaklaşık %90'ı MEN2A alt tipine sahiptir. En yaygın mutasyon 634. kodonda bulunur.⁴⁷ MEN2A'lı hastalarda medüller tiroid karsinomu insidansı neredeyse %100, feokromositoma insidansı %50 ve primer hiperparatiroidizm %20 oranında gelişir. MEN2B hastalarında genellikle 918. Kodonda bir mutasyon vardır. MEN2A ile benzer şekilde neredeyse %100 medüller tiroid karsinomu ve %50 oranında feokromositoma bulunur, ancak “marfanoid görünüm”, mukokutanöz nörinomlar (genellikle dilde ve dudaklar), korneal ve intestinal ganglionörinomlar, iskelet deformiteleri, kronik kabızlık ve çocukluk döneminde gözyaşı eksikliği bulunabilir. MEN2 ile ilişkili feokromositoma olan hastalarda, nadiren malign tümörler gelişmesine rağmen, bilateral olma olasılığı daha yüksektir. Ayrıca, norepinefrini epinefrine dönüştüren feniletanolamin N-metiltransferazın (PNMT) daha yüksek ekspresyonu nedeniyle epinefrinde (ve metanefrinde) daha yüksek bir biyokimyasal profile sahiptir ve sonuç olarak daha semptomatik olabilir.⁴⁸

3.1.3.3. Von Hippel-Lindau Hastalığı (VHLH)

Von Hippel-Lindau hastalığı (VHLH), VHL tümör supressör genindeki bir germ hattı mutasyonunun neden olduğu otozomal dominant bir hastalıktır. MEN'ye benzer şekilde, birkaç alt tipi vardır ve sadece VHL tip II hastalarında feokromositoma gelişme riski yüksektir. Feokromositomalar VHL hastalarının yaklaşık %10 ila %20'sinde görülür. Sıklıkla bilateral ve nadiren malign olabilir.⁴⁸ VHLH sıklıkla merkezi sinir sistemi hemanjiyoblastomları, retinal anjiyomlar, berrak hücreli renal karsinom, feokromositoma, pankreas tümörleri, epididimal

kistadenomlar ve böbrek ve pankreas kistleri dahil olmak üzere çeşitli tümörlere yatkınlık ile karakterizedir.⁴⁸ VHLH'de feokromasitoma başlama yaşı yaklaşık 30'dur, ancak 5 yaşına kadar olan hastalar bildirilmiştir. Yüksek oranda de novo mutasyon vardır (yaklaşık %20).⁴⁷

3.1.3.4. Paraganglioma Sendromu

Ailesel paragangliomalar, süksinat dehidrojenaz genindeki mutasyonlar ile karakterize otozomal dominant geçişli bir sendromdur. Etkilenen birkaç farklı alt birim geni vardır ve en yaygın olanı SDHD (%54), ardından SDHB (%40), SDHC (%6) ve daha nadir olarak SHDA ve SDHAF2 alt tipleridir.⁴⁹ Bu hastalarda kafa tabanı, boyun, mediasten, karın ve pelvis olmak üzere vücudun her yerinde paragangliomalar gelişir ve gastrointestinal stromal tümörler ve renal hücreli karsinomlar gelişir. Diyaframın altında yer alan paragangliomalar biyokimyasal olarak daha aktiftirler. Ailesel paraganglioma sendromunda SDHB ile ilişkili tümörler genellikle daha büyüktür ve malignite riski daha yüksektir.⁴⁸

3.1.4. Malign Feokromositoma

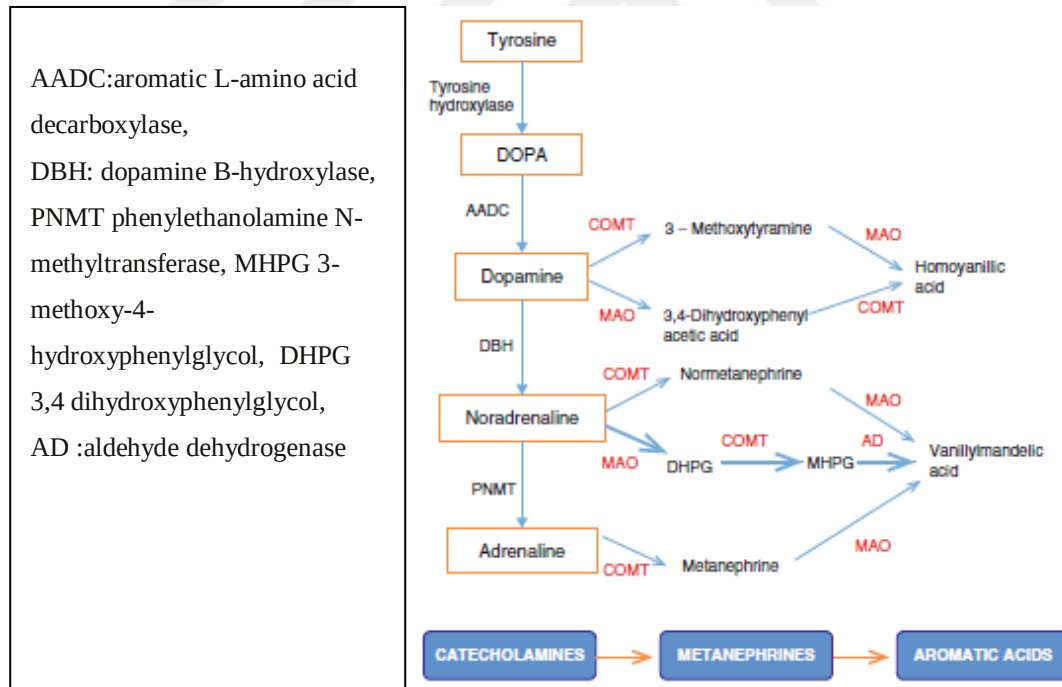
Malign feokromasitoma tanısı, lenf düğümleri, kemikler, karaciğer, akciğer, beyin ve primer tümörden uzak kromaffin dokusu içermeyen diğer bölgelere metastaz ile konulur. Feokromasitomali hastaların %2-13'ünde ve paragangliomali hastaların %2.4-50'sinde malign hastalık bildirilmiştir. Predispozan genetik mutasyonları olan hastaların en az %11'inde metastaz tespit edilmiştir. Feokromasitoma ve paragangliomali hastaların %31'inde primer tümör teşhisi sırasında eşzamanlı metastatik hastalık bildirilmiştir. Metastazı olmayan primer tümör ile başvuran hastalarda malign hastalığı tahmin etmek zordur ve malign potansiyelin güvenilir klinik, moleküler, histopatolojik veya biyokimyasal bir belirteci yoktur. Mitotik aktivite, hücresel atipi ve vasküler invazyon, bu tümörlerin maligniteye yatkınlığını güvenilir bir şekilde öngörmez. Ayrıca, komşu dokulara lokal invazyon derecesi, metastaz gelişimine yönelik daha yüksek bir riske işaret etmez.⁵⁰

Bu nedenle başta benign olarak değerlendirilen bir feokromositoma, cerrahi rezeksiyondan yıllar sonra metastazla karşımıza çıkabilir. Bu özellik, feokromositoma öyküsü olan hastaların ömür boyu takip edilmesini gerektirir. Bazı hastalarda metastaz varlığı primer tümörün bulunmasından önce tespit edilebilirken, bazılarında ilk tanıdan 50 yıl sonra metastaz geliştirebilir.⁵⁰

Malign feokromasitoması olan hastalarda Ölüm, tanıdan sonraki bir yıl içinde gerçekleşebilse de, metastatik hastalık 40 yıldan fazla stabil seyredebilir. Tedavi multidisipliner ve bireyselleştirilmiş bir şekilde olmalıdır.⁵⁰

3.1.5. Biyokimyasal Tanı

Katekolaminler sürekli olarak salgı granüllerinden salınır ve katekol-O-metiltransferaz (COMT) enzimi tarafından inaktive edilir, norepinefrin serbest normetanefrine ve epinefrin serbest metanefrine metabolize olur (şekil 8).⁵¹



Şekil 8: Katekolamin sentezi ve metabolizması²⁵

Serbest normetanefrin ve metanefrin plazmada düşük konsantrasyonlarda bulunur ve yarıömürleri kısadır.⁵² Feokromasitoma düşünülen bir hastada ilk yapılması gereken biyokimyasal tanı testi plazma fraksiyone metanefrinler veya 24

saatlik idrarda fraksiyone metanefrinlerdir. Bu testlerin yüksek olması tanı koydurucudur. Katekolamin salgılamayan küçük tümörler (<1cm) ve sadece dopamin salgılayan istisnai tümörler vardır.⁵³

Plazma metanefrin değerleri idrar metanefrin değerlerinden daha üstündür.⁵³ Ayrıca plazma metanefrin ölçümleri idrar metanefrinlerine göre daha az yanlış pozitif sonuçlar verir.⁵⁴ Plazma metanefrinlerinin duyarlılığı %89,5-%100 arasında ve özgüllük %79,4- %97,6 arasında değişmektedir. İdrar metanefrin ölçümü %85,7 - %97,1 arasında duyarlılık ve %68,6-%95,1 arasında özgüllüğe sahiptir.⁵⁵

Hem plazma serbest hem de idrarda fraksiyone metanefrinler için %19-21 oranında yanlış pozitif sonuçlar olabilir.⁵⁶ Bazı hastalarda, üst sınır ile tanısal seviye arasında yükselmeler ile birlikte, şüpheli test sonuçları olabilir. Bu hastalarda Antidepresanlar, bazı antihipertansifler ve diğer yaygın ilaçlar yanlış pozitif yükselmelere neden olabileceğinden bu ilaçları kullanan hastalar, mümkünse, test tekrarlanmadan önce kesmeli veya başka ilaçlara geçirilmelidir. Kafein gibi çeşitli maddeler katekolaminlerde ve metanefrinlerde yükselmelere neden olabileceğinden testten önce alınmamalıdır.⁴⁷

İdrar valin mandelik asit (VMA) ölçümü en yüksek yanlış negatiflik oranına (%14) sahiptir, tarama testi olarak önerilmez.³⁶ Plazma metanefrin değerinin ve idrar metanefrin değerlerinin normal gelmesi feokromositomayı dışlamaz.⁵⁷ Kan tetkiklerinin alınması, gece boyunca aç bırakıldıktan sonra sabah yaklaşık 15-20 dakikalık iv kateter yerleştirilmesinden sonra sırtüstü pozisyonda yapılmalıdır. Plazma metanefrinlerinin üst referans sınırının 4 katından fazla yükselmesi, %100'e yakın tümör olasılığı ile ilişkilidir.⁵⁷ Nadiren Normal metanefrin seviyesine sahip feokromasitomalar olabilir.⁵⁸ Sadece dopamin salgılayan tümörler nadirdir. Bu nedenle plazma dopamin ve metaboliti 3-metoksitiramin ölçümü, çoğu laboratuvar da her feokromasitoma şüphesi olan hastada rutin olarak önerilmiyor.⁵³ Bu testler özellikle metastatik hastalıkta faydalı olabilir.⁵⁶ Yüksek plazma 3-metoksitiramin düzeylerinin, plazma/idrar dopamin düzeyleri için yapılan testler ile karşılaştırıldığında, malign tümörün çok hassas bir belirteci olduğu öne sürülmüştür.⁵⁹

Kromogranin A (CgA), asidik glikoproteinler olan granin ailesinin bir parçasıdır. İlk keşfedilen kromogranin adrenal medulla katekolamin salgı granüllerindeydi ve CgA olarak adlandırıldı. En büyük CgA miktarları adrenal medullanın nöroendokrin hücrelerinde ve sempatik sinirlerin depo granüllerindedir.⁶⁰ Feokromasitomada tedavi ve takipte CgA'nın plazma seviyesi ölçümü kullanılabilir. Ameliyat öncesi plazma veya idrarda metanefrin ve normetanefrin seviyeleri normal olan hastalarda CgA seviyesi ölçümü yapılabilir.⁶¹

3.1.6. Radyolojik Görüntüleme

Feokromasitoma belirti ve bulguları ile baş vuran hastalarda, katekolaminler ve metanefrin seviyeleri üst referans sınırının dört katından daha yüksek seviyelerde tespit edilirse, bu hastalarda tümör lokalizasyonu ve fonksiyonel görüntüleme çalışmasına başlanmalıdır.⁴⁷

3.1.6.1 Tümör Lokalizasyonu

Daha önce anlatıldığı gibi, feokromositomaların çoğu adrenal bez kaynaklıdır, bazende adrenal dışı olabilir. Bu adrenal dışı feokromositomaların veya paragangliomaların %80-95'i karın ve pelvis içindedir. (karın içinde paraaortik alanlarda %75, idrar kesesinde %10, toraksta%10, baş, boyun ve pelviste %5). Bu nedenle, görüntüleme çalışmasına batın ve pelvis BT ile başlanmalıdır.⁶² BT %88 ile %100 arasında yüksek bir duyarlılığa sahiptir. BT' de feokromositomalar homojen, heterojen, solid, kistik ve kalsifikasyonlar gösterebilir.⁶³ BT taraması sırasında kontrast maddelerin kullanımı, hipertansif bir krize neden olabileceğinden öncesinde α -blokaj sağlanmalıdır. Düşük ozmolar ve noniyonik kontrast maddeler feokromositoma hastalarında güvenle kullanılabilir.⁶⁴ Kontrastsız BT'de dansite 10 Hounsfield ünitesinin üzerindedir. Kontrastlı BT'de tümör çoğunlukla vaskülerdir ve kontrast verildikten sonra gecikmiş bir kontrast arınmasına sahiptir.⁶⁵

MRG, feokromositomaların lokalizasyonunu belirlemede kullanılan başka bir görüntüleme yöntemidir. MRG ve BT feokromasitoması olan hastaları tespit etmede duyarlılık açısından benzerdir.⁴⁷ Feokromositomanın MR görüntülemesi, T1

görüntülemelerde düşük sinyal intensitesi ve T2 ağırlıklı görüntülemelerde yüksek sinyal intensitesi göstermektedir.⁶⁶

MR görüntüleme adrenal dışı hastalığı olanlarda daha değerlidir. Ayrıca gebelerde, çocuklarda, kontrast madde allerjisi olanlarda ve radyasyon sınırlandırması gereken hastalarda tercih edilir.⁴⁷

Ultrasonografinin feokromasitomada faydası sınırlıdır. Bununla birlikte, mesanedeki paragangliomaların yanı sıra metastatik karaciğer lezyonlarının değerlendirilmesinde fayda sağlayabilir. Ultrasonografide, feokromasitoma çeşitli görünümelerde olabilir. Kistik, solid lezyonları ayırmada ve tümörün içindeki nekrotik ve kanamalı oluşumları göstermede faydalı olabilir.⁴⁷

3.1.6.2. Fonksiyonel Görüntüleme (FG)

Ameliyat sonrası hastalarda, biyokimyasal testler ve anatomik görüntülemenin negatif olduğu hastalarda fonksiyonel görüntüleme yapılmalıdır. Adrenalin dışı, metastatik hastalık veya çoklu feokromasitoması olan, norepinefrin salgılayan ve 5 cm'den büyük epinefrin salgılayan feokromasitoması olan tüm hastalarda FG yapılmasını gerekir.⁶⁷

Meta-iyodobenzilguanidin (MIBG), katekolamin üreten hücrelerde biriken ve taşıyıcı molekül aracılığıyla elektron dens katekolamin depolayan granüllere taşınan bir radyofarmasötik ajandır. I^{123} MIBG, feokromositomalar için %85 ile %88 arasında bir duyarlılığa ve %70-100 arasında bir özgüllüğe sahiptir. Paragangliomalar için %56 ile %75 arasında bir duyarlılığa, ve %84-100 arasında bir özgüllüğe sahiptir.⁶⁸⁻⁶⁹

I^{123} -MIBG, foton enerjisi görüntüsünün hassasiyetini büyük ölçüde artırabilen SPECT taramasına izin verdiği için I^{131} -MIBG'ye kıyasla daha iyi görüntüleme sağlar. Bu nedenle I^{123} MIBG, feokromositoma hastalarında fonksiyonel görüntüleme için önerilen ajan olmaya devam etmektedir.⁶⁹

MIBG adrenal feokromasitomaların tanımlanması, metastazların ve I^{131} -MIBG tedavisine uygunluğun değerlendirilmesinde kullanılır. I^{123} -MIBG

görüntülemesi, metastatik feokromositoma veya paragangliomalı hastalarda I¹³¹ MIBG tedavisine yanıt konusunda değerli bilgiler verir. Bunun dışında, 123I MIBG, metastatik feokromositoma veya paraganglioma (örneğin, büyük bir primer tümör, tekrarlayan hastalık ve adrenal dışı veya multifokal hastalık) için yüksek risk taşıyan hastalarda metastazı saptamak için kullanılabilir.²⁵

Ayrıca 18F-florodopamin, 18F-florodihidroksi-fenilalanin (18F-DOPA) veya 18F-floro-deoksi-glikoz (FDG) gibi maddeler kullanılarak PET taraması gibi fonksiyonel görüntüleme çalışmaları yapılabilir. Bu çalışmalar özellikle paragangliomalarda veya SDH ile ilişkili tümörler ve metastatik hastalıklarda kullanılır.⁷⁰ 18F-FDG-PET, özellikle SDH mutasyonları gösteren tümörlere veya hızla büyüyen metastatik tümörlere karşı oldukça hassas olduğundan, diğer lokalizasyon teknikleri negatif olduğunda da kullanılabilir.⁷¹

Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları BT/MRI ve ⁶⁸Ga-DOTA-NOC ile kombine edilmiş ¹¹¹Inpentetreotid sintigrafisi kullanılabilir. Feokromositomalar ve paragangliomalar bir dereceye kadar somatostatin reseptörlerini eksprese ettiğinden, somatostatin reseptör sintigrafik çalışmalarının malign, metastatik ve adrenal dışı lezyonları çok etkili bir şekilde lokalize ettiği ve peptid radyoreseptör tedavisi olasılığını gösterebileceği gösterilmiştir.⁷²

3.1.7. Feokromasitomanın Preoperatif Yönetimi

Feokromositoma cerrahisi, anesteziistler için önemli perioperatif yönetim zorluklarını içerdiğinden ameliyat öncesi detaylı bir preoperatif değerlendirme yapılması çok önemlidir (Tablo 4).⁷³

Hemodinamik açıdan bakıldığında, birkaç klinik durum, özellikle teşhis edilmediğinde daha karmaşık ve yaşamı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilir. İkinci bir durum, %80 ölüm oranıyla yaşamı tehdit edebilen hipertansif krizdir.⁷⁴ Feokromasitomalı hastaların preoperatif değerlendirmesi, tam bir hormonal, radyolojik, anestezi ve kardiyak değerlendirmeyi içermelidir. Ayrıca, genetik testler ve nükleer tıp görüntüleme tekniklerinin yapılması tavsiye edilir.⁷⁵

Bu hastalarda perioperatif yönetimin amacı üç temel başlık altında değerlendirilmelidir;

i) hipertansiyon ve aritmilerin tedavisi,

ii) intravasküler volümün kontrolü

iii) Katekolaminlerin aşırı salınımıyla ilişkili organ disfonksiyonlarının tedavisidir.⁷⁵

Tablo 4: Preoperatif değerlendirmede önemli Anestezik hususlar⁷³

Genel sağlık durumu ve fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesi
Kardiyovasküler sistem disfonksiyonu açısından hastanın yeterli derecede değerlendirilmesi
Antihipertansif tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi
Hastaya güvence vererek kaygısını azaltmak

Scholten ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, perioperatif değerlendirmenin kötü yapıldığı hastalarda cerrahinin, ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanabileceğini göstermiştir.⁷³ Bazı hastaların düşük katekolamin düzeyi ve normal kan basıncı ölçümleri ile başvurabileceklerini bilmek gerekir.⁷⁶⁻⁷⁷

Lafont ve arkadaşları, normotansif feokromositomaların, klinik olarak anlamlı preoperatif hipertansiyonu olanlarla benzer perioperatif hemodinamik instabiliteye sahip olduğunu gösterdi.⁷⁸ Bu nedenle, anestezi öncesi feokromasitomalı her hastayı dikkatli değerlendirmek gerekir. Uygun preoperatif tedavi, perioperatif komplikasyonları büyük ölçüde azaltır.³⁹

Preoperatif yönetimin amacı, dolaşımdaki yüksek katekolamin düzeylerinden kaynaklanan kardiyovasküler komplikasyonları değerlendirmek ve kardiyak disfonksiyonu iyileştirmektir.⁷⁹

İntraoperatif hemodinamik instabiliteyi önlemek için yeterli kan basıncı kontrolünü sağlamak için antihipertansif ilaçları kullanmayı gerektirir. Öngörülemeyen intraoperatif hemodinamik instabiliteyi önlemek için normotansif hastalarda bile antihipertansif ajanların başlatılması önerilir.⁷⁹ Roizen ve ark. 1982'de

yeterli preoperatif alfa blokajının etkinliğini değerlendirmek için bir dizi kriter (Roizen kriterleri olarak adlandırılır) geliştirdiler.⁸⁰

Tablo 5: Yeterli α -adrenerjik blokajı değerlendirmek için Roizen kriterleri⁸⁰

Ameliyattan önce 24 saat boyunca TA <160/90 mmHg olmalıdır.
TA >80/45 mmHg olan ortostatik hipotansiyon olmalıdır
Elektrokardiyogramda en az 1 hafta boyunca ST-T değişiklikleri olmamalıdır
Beş dakika boyunca 1'den fazla ventriküler ekstra sistol olmamalıdır.

Yıllar boyunca, bu kriterler güvenli bir şekilde kullanılmıştır. Literatürde, hastalar tümör rezeksiyonu öncesinde bu kriterleri karşılamadığında daha kötü sonuçlarla karşılaştığını gösteren yayınlar mevcuttur. ayrıca literatür çalışmaları feokromositoma cerrahisinde preoperatif alfa blokajı uygulanmadan önce %13- %45 arasında olan mortalitenin alfa blokaj uygulandıktan sonra %0-3'e düştüğünü gösterdiler.⁷⁴

3.1.7.1. Kardiyak Değerlendirme

Feokromositoma veya paraganglioması olan her hastanın kardiyovasküler sistemin fonksiyonel kapasitesini belirlemek gerekir. Bunun için ayrıntılı bir öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, temel metabolik panel, elektrokardiyogram ve Ekokardiyografi (EKO) yapılmalıdır.⁸¹

Katekolaminlerin aşırı salınımı sonucu oluşan hipertansiyon, damar sertliği, koroner arterlerin vazokonstriksiyonu ve taşiaritmiler gibi kardiyovasküler sistemde klinik olarak önemli değişikliklere neden olabilir.⁸¹ EKG, sol ventrikül hipertrofisi, non spesifik ST-T dalga değişiklikleri, aritmiler ve uzamış QTc gibi patolojik bulguları gösterebilir. Bu anormal EKG bulguları aşırı katekolamin salınımının neden olduğu koroner arter vazokonstriksiyonu ile ilgilidir.⁸² Şiddetli hipertansiyon ve katekolaminlerin aşırı sentezi akut (takotsubo) veya kronik (hipertrofik veya dilate) kardiyomiyopati gelişimine neden olabilir.⁸³

Feokromositoma ile ilişkili Takotsubo kardiyomiyopatisi, normal koroner arterlere rağmen tipik olarak sol ventrikülde bazal veya apikal hipokinezi ile kendini

gösterir.⁸⁴ Patofizyolojisi karmaşıktır ancak hedef bölgesinin neden sol ventrikül (LV) olduğu üzerine birkaç hipotez vardır.⁸⁵

Hayvan modellerinde, kalbin bölümleri arasında β -adrenoreseptör yoğunluğu farklıdır ve apekte β -adrenoreseptör yoğunluğu daha fazladır.⁸⁵ Reseptörlerin bu farklı ekspresyonu, LV'nin dolaşımdaki aşırı katekolaminlere neden daha duyarlı olduğunu açıklamaya yardımcı olabilir.⁸⁶

Diğer bir hipotez ise, yüksek katekolamin konsantrasyonlarının β_2 -adrenoreseptör sinyalini değiştirerek negatif bir inotropik etkiye neden olabilir.⁸⁶ Bu hipotezler, in vitro çalışmalara ve hayvan modellerine dayanmaktadır ve henüz insan modellerinde doğrulanmamıştır. Feokromositomalı hastalarda tanımlanan kardiyomiyopatiden sorumlu diğer mekanizmalar, katekolaminlerin ve miyokardiyal hipoksinin kardiyak etkileridir.^{82,83}

Kalp yetmezliği perioperatif mortalite ve morbidite riskini artırabileceğinden, kardiyomiyopatinin varlığını ve derecesini değerlendirmek için ekokardiyografi yapılmalıdır.⁸⁷ EKO'da, artmış LV boyutları ve hacimleri ve LV diyastolik disfonksiyonu görülebilir. Agarwal ve ark. tarafından 35 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, LVEF ortalaması %54.2 olmasına rağmen, feokromositomalı hastaların %20'sinde LVEF < %45 idi.⁸⁸ Primer kardiyak feokromositomayı ekarte etmek için bir ekokardiyografi yapılmalıdır.⁸⁹ Antihipertansif tedavi başlatıldıktan sonra tedavinin etkinliği ekokardiyografi ile takip edilebilir.⁸⁸

3.1.7.2. Antihipertansif İlaçlar

Feokromositomanın cerrahi rezeksiyon sırasındaki hemodinamik instabilite ile yetersiz preoperatif antihipertansif tedavi ve farkedilemeyen hipovolemi yüksek mortalite ve morbiditeye neden olur.⁹⁰ Bu nedenle, normotansif hastaların yanı sıra sürekli veya paroksizmal hipertansiyonu olan hastalar için preoperatif antihipertansif tedavi önerilir.⁷⁸

Feokromasitomalı hastalarda fikir birliğini sağlayacak, uygun preoperatif yönetim için preoperatif kan basıncı kontrol rejimlerinin etkinliğini karşılaştıracak hiçbir randomize kontrollü çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, en yaygın terapötik yaklaşımlar, α -adrenerjik reseptör antagonistleri, β -adrenerjik reseptör antagonistleri, kalsiyum kanal blokerleri ve bunların kombinasyonlarını içerir.⁹¹

Tablo 6: Feokromositoma hastalarında ameliyat öncesi blokaj rejimleri^{36,39,79}

İlaç	İlaç dozları	Önemli hususlar
Alfa blokaj Fenoksibenzamin	Başlangıç dozu: 10 mg /12 h Maksimum doz: 1 mg/kg/gün	Kan basıncı hedeflerine ulaşılan kadar her 2-3 günde bir tedavi ayarlaması gerekir. yan etkiler yaygındır (postural hipotansiyon ve burun tıkanıklığı) Uzun etki süresi: postoperatif hipotansiyon riski Yüksek maliyet
Doksazosin	Başlangıç dozları: 2 mg/24 h Maksimum dozlar: 4 mg/8 h	Fenoksibenzamininden daha az yan etki Düşük maliyet
Prazosin	Başlangıç dozları: 2 mg/12 h Maksimum dozlar: 5 mg/8 h	Doksazosin ile aynı
Terazosin	Başlangıç dozları: 1 mg/24 h Maksimum dozlar: 4 mg/24h	Doksazosin ile aynı
Alfa blokajına tamamlayıcı ilaçlar		
Kalsiyum kanal blokerleri	Amlodipin: 10–20 mg/24 h Nikardipin: 60-90 mg/24 h Nifedipin 30–90 mg/24 h Verapamil 180–540 mg/24 h	Paroksizmal hipertansiyon ve ortostatik hipotansiyonda katekolaminlerin neden olduğu koroner spazmın önlenmesi için yararlıdır
Metirozin	Dozu: 250–500 mg/6 h	Maksimum etki, başlangıcından 3 gün sonradır. Yüksek maliyet Yan etkiler: gastrointestinal, ekstrapiramidal ve uyuşukluk
Beta blokerler		
propranolol	Başlangıç dozu: 10 mg/8 h Maksimum doz: 25 mg/8 h	Yeterli alfa blokajından sonra başlayın (en az 3-4 günlük alfa blokaj tedavisi sonrası)
Atenolol	Başlangıç dozu: 12.5 mg/8 h Maksimum doz: 25 mg/8 h	Propranolol ile aynı
Metoprolol	Başlangıç dozu: 50 mg/24 h Maksimum doz: 200 mg/24 h	Propranolol ile aynı

3.1.7.2.1. Fenoksibenzamin

Fenoksibenzamin, feokromositoma ve paraganglioma rezeksiyonu yapılan hastalarda perioperatif kan basıncı kontrolü için en yaygın kullanılan ajandır. Endokrin Derneği kılavuzları, perioperatif kan basıncı kontrolü için ilk basamak ajan olarak oral fenoksibenzamin veya diğer α -adrenerjik reseptör antagonistlerini önermektedir.⁷⁹ Fenoksibenzamin, hem $\alpha 1$ hem de $\alpha 2$ adrenerjik reseptörleri yarışmasız ve geri dönüşümsüz bir şekilde bloke eder, Bu nedenle dolaşımdaki yüksek seviyelerdeki katekolaminlerin fizyolojik etkilerini antagonize eder.³⁹ Fenoksibenzamin, selektif $\alpha 1$ antagonistlerine göre daha uzun bir etki süresine sahiptir. Yeterli düzeyde fenoksibenzamin kullanımı vazokonstriksiyonu, intraoperatif hipertansif krizleri azaltır ve postoperatif sonuçların iyileşmesine katkıda bulunur.^{92,93}

Fenoksibenzaminin preoperatif kullanımı genellikle ortostatik hipotansiyon, presinaptik $\alpha 2$ reseptörlerinin inhibisyonuna bağlı refleks taşikardi, burun tıkanıklığı, senkop ve baş dönmesi gibi yan etkilere neden olur. Gözlenen refleks taşikardi preoperatif β -adrenerjik reseptör antagonisti kullanma ihtiyacına neden olabilir. Ayaktan başlanan hastalara günde iki kez 10 mg başlanır. Kan basıncı normale dönene ve hafif ortostatik hipotansiyon oluşana kadar dozu günlük olarak arttırılır. Kan basıncının kontrolü sırtüstü ve ayakta olmak üzere günlük olarak ölçülmelidir. Ayaktan tedavi güvenli ve etkili bir şekilde yapılabilir. Tedaviye, ameliyattan en az 7-14 gün önce başlanmalıdır.⁷⁹

Alfa adrenerjik antagonizmanın yeterliliği ve etkinliği, klinik belirtileri ortaya çıkanana devam edilmelidir.⁷⁹ Ameliyat öncesi yeterli α -adrenerjik blokaj sağlanmamışsa (roizen kriterleri tablo 5) kalsiyum kanal blokerleri, β -adrenerjik antagonistler gibi ek ajanlar eklenebilir ve yeterli kontrol sağlanana kadar vaka ertelenebilir.⁷⁹

3.1.7.2.2. Selektif $\alpha 1$ Antagonistleri

Fenoksibenzamin yerine selektif $\alpha 1$ adrenerjik reseptör antagonistleri kullanılabilir. Genellikle etki süresinin kısa oluşu ve postoperatif hipotansiyon

yapma olasılıklarının düşük olması nedeniyle kullanılırlar. Fenoksibenzamin ile karşılaştırıldığında refleks taşikardi yapma ihtimali düşüktür.⁹² Fenoksibenzamin kullanımı sonrası meydana gelen refleks taşikardi için kullanılan preoperatif β -adrenoseptör antagonistlerine duyulan ihtiyaç daha az orandadır.⁹⁴

Selektif $\alpha 1$ -adrenerjik reseptör antagonistlerinin yan etkisi fenoksibenzaminin yan etkilerinden daha azdır. Cerrahi sırasında tümöre uygulanan manipölasyonlar nedeniyle meydana gelen katekolamin dalgalanmaları nedeniyle ek olarak İntraoperatif α -adrenerjik ve β -adrenerjik reseptör blokajı ihtiyacı olabilir. Yaygın olarak kullanılan spesifik $\alpha 1$ -adrenerjik reseptör antagonistleri; prazosin, terazosin ve doksazosindir. Bunlardan doksazosin, günde bir kez kullanılır ve en uzun etki süresine sahip selektif $\alpha 1$ adrenerjik reseptör antagonistidir. Hem prazosin hem de terazosin daha kısa yarılanma ömrüne sahip oldukları için daha sık aralıklarla kullanılmaları gerekir. Atlanan bir dozun ameliyat süresi için yetersiz α -blokajla sonuçlanabileceği unutulmamalıdır.⁹⁵

Urapidil kullanılan bir başka selektif $\alpha 1$ adrenerjik reseptör antagonistidir.⁹⁵⁻⁹⁶ VanderZee ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, feokromositoma hastasının preoperatif yönetiminde hangi alfa bloke edici ajanın en yararlı olduğuna karar verilirken, mevcut kanıtlara dayanarak, feokromositoma hastalarının ön tedavisi için üstün bir alfa bloker olmadığı sonucuna varmışlardır.⁹⁷

Nonselektif ve selektif adrenerjik reseptör antagonistileri arasında hangisinin daha üstün bir ajan olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur. Preoperatif ve intraoperatif hemodinami, fenoksibenzamin ile daha iyi kontrol edilebilir, ancak postoperatif dönemde hipotansiyon oluşabilir. Yarışmalı selektif $\alpha 1$ -adrenerjik antagonistler ile daha az pre ve postoperatif yan etki olmasına karşın, intraoperatif olarak ek antihipertansif doz ihtiyacı olabilir.⁹⁷

3.1.7.2.3. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Diltiazem veya nikardipin gibi kalsiyum kanal blokerleri, feokromositoma hastalarında perioperatif kan basıncı kontrolünü sağlamak için kullanılan diğer ajanlardır.^{98,99} Bu ajanlar, özellikle normotansif hastalar veya çok hafif

hipertansiyonu olan hastalar için yararlıdır. Genellikle ortostatik hipotansiyon ve taşikardiye neden olmazlar. Ayrıca kalsiyum kanal blokerlerinin kardiyak ve böbrek fonksiyonlarını koruma gibi faydaları bulunmaktadır.⁹⁴ Bu koruma mekanizması, katekolamin kaynaklı koroner vazospazm ve miyokarditin önlenmesini içerir.⁹⁴

Kalsiyum kanal blokerleri, vasküler düz kasta norepinefrin aracılı transmembran kalsiyum akışını inhibe ederek kan basıncını düşürür. Kalsiyum kanal blokerleri, bir grup hastada monoterapi olarak veya kan basıncı iyi kontrol edilmediğinde α -adrenerjik blokerlerle kombinasyon halinde güvenle kullanılabilir.³⁹ Siddiq ve arkadaşları tarafından yapılan bir retrospektif çalışmada, feokromasitoma rezeksiyonu için preoperatif fenoksibenzamin ve nikardipin kullanan hastalar karşılaştırılmış, intraoperatif hemodinamik stabilite ve postoperatif 30 günlük sonuçlar arasında hiçbir fark bulunamamış¹⁰⁰.

3.1.7.2.4. Beta Blokerler

Feokromasitomalı hastalarda preoperatif olarak kullanılacak β -adrenerjik reseptör antagonisti, katekolaminlerin neden olduğu taşikardinin derecesine göre belirlenir. Bu hastalarda β -adrenerjik reseptör antagonisti tek başına kullanılmaz ve hastalarda ancak yeterli alfa reseptör blokajı sağlandıktan sonra kullanılabilirler. Karşılanmayan alfa adrenerjik reseptör stimülasyonu arter basıncında önemli artışlara neden olabileceğinden, yeterli alfa adrenerjik reseptör blokajı sağlanmadan beta adrenerjik reseptör blokeri kullanmak katastrofik bir hipertansif krize neden olabilir.^{39,101}

β 1-adrenoreseptör antagonistleri atenolol veya metoprololün yanı sıra non selektif β -adrenoreseptör antagonisti propranolol kullanılabilir. Dozlar, kalp tepe atımı 60-80 olacak şekilde titre edilmelidir.⁸⁰

3.1.7.2.5. α -Metil Tirozin

Alfa metil-para-tirozin (α -metirozin) de feokromositomanın preoperatif yönetimi için kullanılan bir diğer ajandır. Alfa-Metirozin, katekolamin sentezinde hız

kısıtlayıcı basamağı olan tirozin hidroksilaz enzimini yarışmalı inhibe ederek katekolamin biyosentezini azaltır.¹⁰¹

Katekolamin depolarının önemli ölçüde tükenmesi, tümör manipülasyonu sırasında oluşabilecek hemodinamik instabiliteyi azaltır. Maksimum etki oluşabilmesi için α -metirozine ameliyattan en az 2-3 gün önce başlanmalıdır. Günde dört kez 250 mg ile başlanır ve maksimum toplam 4 g/gün doza ulaşılan kadar kademeli olarak günlük doz artışı yapılır.³⁹ Kan beyin bariyerini kolayca geçerek hem periferik hemde beyinde katekolamin sentezini inhibe eder.³⁹

Yüksek dozlarda kullanıldığı zaman somnolans, anksiyete, galaktore, kristalüri, diyare ve ekstrapiramidal yan etkiler oluşabilir.³⁹ Wachtel ve arkadaşları, preoperatif uygulanan α -metirozin monoterapisinin, feokromositoma rezeksiyonu sırasında intraoperatif hemodinamik stabiliteyi sağladığını göstermişlerdir.¹⁰² Yapılan diğer çalışmalarda ise α -Metirozinin tek başına kullanılmasının hemodinamik stabiliteyi sağlamada yetersiz olduğu gösterilmiştir.¹⁰³ Çoğu çalışmada α -metirozinin bir α -adrenerjik antagonist ile birlikte kullanılması gerektiğini savunur ve genellikle metastatik ve opere edilemeyen tümörleri olan hastalar için kullanımı önerilmiştir.¹⁰¹

3.1.8. Cerrahi Yaklaşım

Gagner tarafından 1992'de ilk laparoskopik adrenalektomi yapıldığından bu yana adrenal bezin iyi huylu ve nonfonksiyonel tümörlerinin eksizyonu için LA giderek artan bir şekilde tercih edilmekte ve altın standart haline gelmiştir.¹⁰⁴ Feokromasitoma cerrahisi, zor ve karmaşık olan anestezi yönetimini etkilediğinden, başarılı cerrahi sonuçlar için cerrahın ve anestezistin işbirliği içinde olması gerekir. Açık cerrahi sadece seçilmiş vakalarda uygulanır.^{105,106}

3.1.8.1. Laparoskopik Adrenalektomi

Laparoskopik adrenalektomi, 15 cm'ye kadar olan feokromositoma tümörlerinin cerrahi tedavisinde standart tedavi olarak kabul edilir.^{79,107,108,109} Açık cerrahi, büyük tümörler, vasküleritesi artmış, komşu organlara invazyon gösteren,

adrenal dışı tümörlerde erişimi zor ve başarısız laparoskopik girişim gibi spesifik endikasyonlarla sınırlıdır.⁷⁹

Laparoskopik adrenalektominin avantajlar arasında daha hafif hemodinamik instabilite, aşırı katekolamin salınımında azalma, daha iyi intraoperatif hemodinamik stabilite, daha hızlı iyileşme ve postoperatif hastanede kalış süresinin daha kısa olması yer almaktadır.^{110,111,112,113}

Laparoskopik adrenalektominin açık cerrahiye göre avantajları olmasına rağmen, pnömoperiton oluşumu sırasında dikkatli olmak gerekir, çünkü pnömoperitonum yüksek düzeylerde katekolamin salınımına ve sonuçta hipertansiyon ve taşikardiye neden olabilir.¹⁰⁹

3.1.8.2. Transperitoneal veya Retroperitoneal Yaklaşım

Laparoskopik adrenalektomi için, daha yaygın olarak transperitoneal yaklaşımın yanı sıra retroperitoneal yaklaşımı içeren iki laparoskopik yaklaşım vardır. Transperitoneal yaklaşım daha çok büyük kitleleri olan hastalarda, bilateral tümörler ve obez hastalarda tercih edilir. Retroperitoneal yaklaşım daha yeni bir yaklaşımdır. Retroperitoneal yaklaşım, daha çok küçük, iyi huylu adrenal tümörlerin yanı sıra adrenal bezlere izole metastazların rezeksiyonu için tercih edilen bir tekniktir.¹¹⁴ Lateral veya pron pozisyonda gerçekleştirilir. Bilateral tümörlerde pron pozisyon tercih edilebilir. Bu pozisyonda hastaya yeniden pozisyon verilmesi gerekmez. Her iki yaklaşımda güvenli kabul edilir, Ancak hangi yaklaşımın seçileceği cerrahın tercihin ve tecrübesine bağlıdır.¹¹⁵

3.1.8.3. Robotik Cerrahi

Robotik cerrahi de feokromasitoma cerrahisinde yapılan bir uygulama ve adrenalektomi için uygun bir teknik olarak kabul edilmektedir.¹¹⁶ Yapılan ilk çalışmalarda, laparoskopik yaklaşıma kıyasla robotik yaklaşım için daha iyi sonuçlar olduğu söylenece, robotik yaklaşımın feokromositoma cerrahisinde laparoskopik adrenalektomiden daha üstün bir yaklaşım olarak belirlemek için daha fazla karşılaştırmalı çalışma yapılması gerekir.¹¹⁷

3.1.9. İntraoperatif Yönetim

İntraoperatif meydana gelen katekolamin dalgalanmaları özellikle laringoskopi, peritoneal insuflasyon, cerrahi stimülasyon ve tümör manipülasyonu, ardından tümör ligasyonunu takiben oluşan hipotansiyonu önlemek gerekir.¹¹⁸

Hemodinamik stabiliteyi koruyan bir anestezi sağlamak, dikkatli bir planlama ve titiz bir teknik uygulama gerektirir. Bu, feokromasitoma hastalarının yaşadığı endişeyi en aza indirmek için yeterli premedikasyon sağlayarak hemen ameliyat öncesi dönemde başlar.¹¹⁸

Feokromositoma cerrahisi sırasında intraoperatif tümör manipülasyonu ve rezeksiyonu, artmış katekolamin salınımı ile sonuçlandığı ve özellikle laparoskopik rezeksiyona kıyasla transabdominal yaklaşımla yapıldığında önemli hemodinamik bozulmalarla ilişkilendirildiği tespit edilmiştir. Gelişebilecek problemler, intraoperatif sorunlar ve endişeleri azaltmak için preoperatif dönem tartışılmalı ve tüm ekip işbirliği içinde olmalıdır.¹¹⁸

Tablo 7: İntraoperatif Anestezik Hususlar⁸⁰

Anksiyeteyi azaltmak için anksiyolitik tedavi mutlaka düşünün
İntraarteriyel kateteri yerleştirin ve monitorize edin
Geniş çaplı intravenöz damar yolu ve santral venöz kateter yerleştirin
Dramatik hemodinamik dalgalanmaları azaltmak için yeterli anestezi derinliğini sağlayın
Cerrahi yaklaşıma dayalı hemodinamik dalgalanmaları tahmin edin ve tedavi edin
Oluşabilecek hiperglisemi ve hipoglisemiyi tedavi etmek için hazırlıklı olun

3.1.9.1. Hastanın Monitorizasyonu ve İntravasküler Erişim Teknikleri

İndüksiyondan önce arteriyel kanülasyon yoluyla invazif kan basıncı izlemesi mutlaka yapılmalı ve feokromasitomalı tüm hastalarda arteriyel kan basıncının atımdan atıma izlenmesi standart olarak yapılmalıdır.⁷⁴ Arter kanülasyonu; sık sık kan alımı, hemodinamik dalgalanmaların daha yakın takibi ve gerekli farmakolojik müdahaleyi kolaylaştırır. Feokromositoma rezeksiyonu sırasında mesane kateterizasyonu yoluyla idrar çıkışının takibi rutin olarak yapılmalıdır.¹¹⁹

Feokromasitomanın intraoperatif tedavisi sırasında santral venöz kateter açılmalı, Vazoaktif ilaçların uygulanması, sıvı yönetimi için yıllardır standart bir şekilde uygulanmaktadır.¹²⁰ Feokromasitoma hastalarında yüksek katekolamin düzeylerine bağlı uzamış periferik vazokonstriksiyon, intravasküler hacim azalmasına neden olur.¹²¹ Ek olarak, özellikle tümör manipülasyonu, tümör ligasyonu veya hızlı sıvı infüzyonu sırasında sağ ve sol taraf kalp dolum basınçları uyumsuz olabilir. Bu uyumsuzluk, sol tarafta santral venöz basınçların yanlış okunmasına neden olur. Pulmoner arter kateterizasyonu ile pulmoner arter oklüzyon basıncına (PAOP) bakılarak doğru bir şekilde ölçüm yapılabilir.¹²¹

Feokromositoma rezeksiyonu uygulanan hastalarda, hipovolemi, sağ ve sol kalp dolum basınçları arasında uyumsuzluk gözlenmiştir. Ayrıca, şiddetli hipertansiyon ve taşikardi, intraoperatif CVP monitörizasyonu sırasında belirgin olmayan sol ventrikül kompliyansını azaltabilir. Bu hemodinamik faktörler, tümörün çıkarılması sırasında vasküler kapasite ile dolaşımdaki kan hacmi arasındaki ilişki nedeniyle, PAOP ve kardiyak output (CO) ölçümünün, özellikle kalp hastalığı varlığında CVP monitörizasyonuna göre daha iyi bir avantaj sağladığı öne sürülmüştür.⁸⁰ Ancak, yüksek riskli majör cerrahi geçiren hastalarda çok merkezli, randomize bir klinik çalışmada, pulmoner arter kateteri tarafından yönlendirilen tedavide, CVP monitorize edilmiş ve monitorize edilmemiş hastalara kıyasla hiçbir fark bulunamamıştır.¹²²

İntravasküler hacim kontrolü, ventriküler dolum (preload), kalp kontraktilitesi ve kapak yeterliliği intraoperatif transözofageal ekokardiyogram (TEE) ile izlenebilir. Ekokardiyografi, intravasküler hacim durumunun anlık izlenmesini ve intraoperatif olarak miyokard iskemisinin teşhisine yardımcı olacak miyokardiyal duvar hareket anormalliklerinin erken saptanmasını sağlar.^{74,123}

3.1.9.2. Genel Anestezi

Feokromositoma rezeksiyonları genellikle genel anestezi altında yapılır ve çeşitli anestezik ajanlarla başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Adrenerjik ve

kardiyovasküler yanıtları inhibe etmek için anestezi ajan seçimi genellikle anestezi derinliğinden daha az önemlidir.^{120,124}

3.1.9.2.1. İnhalasyon Ajanları

Mayo Clinic'te sevofluran, aritmojenik potansiyeli olmaması ve nitroz oksit, desfluran ve izofluran ile karşılaştırıldığında daha iyi hemodinami sağlaması nedeniyle feokromositoma rezeksiyonu uygulanan hastalarda anestezinin idamesi için tercih edilen anestezi inhalasyon ajanıdır.^{125,126} Bununla birlikte, İzofluran, nitroz oksit, ve enfluranın feokromositoma rezeksiyonunda güvenli olduğu bilinmektedir.¹²⁶ Desfluranın, feokromositoma hastalarında hemodinamik düzensizlikleri şiddetlendirebilecek hipertansiyon, taşikardi ve hava yolu irritasyonuna neden olduğu bilinmektedir ve bu nedenle feokromositoma rezeksiyonu için uygun bir volatil ajan değildir.¹²⁷

3.1.9.2.2. İntravenöz Anestezi Ajanlar

Propofol hastalarda güvenli ve yaygın bir şekilde kullanılabilen bir indüksiyon ajanıdır. Etomidat indüksiyonu, indüksiyon sırasındaki üstün hemodinamik profili nedeniyle hipovolemiye bağlı hipotansiyon riski olan hastalarda düşünülebilir. Deksmetomidin ve remifentanil de başarılı bir şekilde kullanılmıştır.¹²⁸ Propofol TCI (hedef kontrollü infüzyon) yoluyla total intravenöz anestezi (TIVA)'da cerrahi anesteziyi sürdürmek için kullanılabilir.⁸⁰

Analjezi tipik olarak fentanil, hidromorfon, remifentanil ve sufentanil gibi opioidlerin kullanımıyla sağlanır. İlaç dozları hastanın toleransına, cerrahi yaklaşıma ve hemodinamiye göre ayarlanır. Morfin histamin salınımına neden olduğu için kaçınmak gerekir.^{120,125,128,129} Katekolamin seviyelerinde artışa neden olan veya sempatik uyarıyı tetikleyen ketamin, efedrin ve meperidin gibi ilaçlardan kaçınmak gerekir. Ayrıca droperidol gibi hipertansiyonu tetikleyen ajanlar kullanılmamalıdır.⁸⁰

3.1.9.2.3. Nöromüsküler Blokerler

Feokromositoma tedavisinde olduğu gibi, sempatik tonusu artıran, katekolamin ve histamin salınımını uyaran ajanlardan kaçınılmalıdır. Veküronyum, roküronyum ve cisatrakuryum, çok az otonomik etkiye sahip oldukları veya histamin salınımı ile ilişkili olmadıkları için feokromositomanın anestezi yönetimi sırasında yaygın olarak kullanılan nöromüsküler bloker ajanlardır.^{126,130,131}

Süksinilkolin feokromositoma hastalarının anestezi yönetiminde güvenle kullanılırken,¹²⁶ uygulanmasıyla ilişkili fasikülasyonlar ve otonom gangliyonların uyarılması, tümörün mekanik uyarılmasına, dolaşımdaki katekolamin konsantrasyonunda artışa ve ardından hipertansiyon, taşikardi ve kardiyak aritmilere neden olabilir.⁷⁴

Atrakuryumun histamin salınımını uyardığı ve şiddetli arteriyel hipertansiyon, ventriküler aritmiler ve plazma katekolamin seviyelerinde yükselme ile ilişkili olduğu görülmüştür. Mivakuryum gibi diğer benzilizokinolinyum bileşikleriyle de benzer etkiler görülmüştür.¹³⁰ Feokromositoma tedavisinde genel olarak pankuronyumdan kaçınılır. Pankuronyum uygulaması sonrası vagolitik bir etki, sonuçta ortaya çıkan taşikardi ve derin bir hipertansif reaksiyon ile ilişkilendirilmiştir. Bu hemodinamik yanıt muhtemelen katekolamin salınımının uyarılmasına ve katekolamin geri alımının inhibisyonuna bağlıdır.¹³²

3.1.9.3. Rejyonel Anestezi

Çoğunlukla olumlu sonuçlara rağmen, güvenli ve hemodinamik olarak stabil bir anestezi sağlamak için nöroaksiyel teknikler uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Uzun süreli periferik vazokonstriksiyon nedeniyle muhtemelen hipovolemik olan feokromositomlu bir hastada spinal anestezi derin hipotansiyona neden olabilir. Nizamoğlu ve ark., laparoskopik adrenaektomi için genel anesteziye ek olarak epidural anestezi uygulanan hastalarda hemodinamik ve hormon düzeylerinin daha stabil olduğunu gözlemlemiştir.¹³³ Bununla birlikte, tümör manipülasyonu sonucu meydana gelen katekolamin salınımına sekonder hipertansiyon, nöroaksiyel teknik sonrası ve ardından gelen sempatolizis ile hafifletilemez.¹³⁴

3.1.9.4. Hipertansiyon ve Aritmiler

Feokromositomanın cerrahi rezeksiyonu sırasında hipertansif yanıtları açıklayan iki neden öne sürülmüştür. İlk olarak, laringoskopi, trakeal entübasyon, cilt insizyonu, insüflasyon ve abdominal eksplorasyon gibi uyaranlar, aşırı katekolamin depoları olan adrenerjik sinir uçlarından katekolamin salınımı sonrası hipertansiyona neden olur. Yeterli düzeyde uygulanan derin anestezi uyaranlara verilen bu yanıtı azaltabilir veya ortadan kaldırabilir.^{91,93,135}

İkinci olarak, tümör manipülasyonuna sekonder katekolamin salınımından daha şiddetli bir hipertansif yanıt ortaya çıkabilir. Bu durum muhtemelen tümör içindeki yüksek katekolamin konsantrasyonlarından kaynaklanmaktadır ve plazma norepinefrin ve epinefrin konsantrasyonlarında önemli artışlarla ilişkilidir. Tümörün dikkatli ve titiz bir şekilde cerrahi rezeksiyonu bu tip hipertansif yanıtı önleyebilir.^{91,93,135}

Feokromositoma rezeksiyonu sırasında İntraoperatif oluşan hipertansiyon en iyi şekilde vazodilatatör ilaçlarla tedavi edilir. Hipertansiyonun perioperatif yönetiminde sodyum nitroprussid, remifentanil ve esmolol gibi birden fazla kısa etkili ajanın kombine kullanımı ve titrasyonu faydalı olabilir.¹²⁸ Magnezyum sülfat etkili bir anti-aritmiktir, bununla beraber magnezyum sülfat, nikardipin ve klevidipinin tümör rezeksiyonu sırasında oluşan hipertansiyonun tedavisinde etkili ajanlar olduğu gösterilmiştir.^{135,136}

3.1.9.4.1. Nitrik Oksit Modülatörleri: Nitroprussid ve Nitrogliserin

Sodyum nitroprussid ve nitrogliserin; Kısa etkili, kolayca titre edilebilir farmakodinamik profilleri nedeniyle, arteriyel kan basıncını kademeli olarak düşürmek için feokromasitoma rezeksiyonu sırasında hipertansif krizin yönetiminde sık kullanılan ajanlardır.¹³⁷ Sodyum nitroprussidin etkisi uygulandıktan sonra hemen başlar ve hem ön yük hem de ard yükte azalma sağlar. Klinik etkisi yaklaşık 1 ila 3 dakika içinde azalır. Yüksek nitroprussid dozlarında siyanür ve tiyosiyanat toksisitesi, daha ciddi komplikasyonlara neden olabilir. İntravenöz uygulanan nitrogliserin, hızlı bir başlangıç süresi ve yaklaşık 3-5 dakikalık yarılanma süresine

sahiptir ve nitroprussid ile benzer bir farmakokinetik profile sahiptir. Nitrogliserin çoğunlukla kapasitans damarlar üzerine etkileri nedeniyle ön yükü art yükten daha fazla etkiler.^{138,139}

3.1.9.4.2. β -Adrenerjik Reseptör Antagonistleri

β -adrenerjik reseptör antagonistleri taşikardi ve taşiaritmilerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Esmolol, olumlu farmakokinetik özellikleri nedeniyle feokromositoma rezeksiyonu sırasında meydana gelen taşiaritmilerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir β -adrenerjik reseptör antagonisttir.⁸⁰

Esmolol, yaklaşık 1-2 dakikada etkisi hızlı başlayan ve 9 dakika kadar bir etki süresine sahip selektif β_1 -antagonistidir. Hem infüzyon hem de aralıklı bolus şeklinde uygulanabilir. Esmolol, özellikle diyastolik kan basıncını etkilemeden sistolik kan basıncını düşürmesi nedeniyle feokromositoma cerrahisinde optimal hemodinamik etkiler sağlar. Esmolol uygulama dozu; 500mcg/kg/dk bolus uygulamasından sonra 50 mcg/kg/dk ile başlanılır daha sonra 50 mcg/kg/dk artışlarla titre edilerek istenilen kalp hızı ve tansiyon değerlerine ulaşmak için maksimum 300 mcg/kg/dk infüzyon şeklinde uygulanabilir.⁸⁰

3.1.9.4.3. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri nitrik oksit modülatörlerine göre ön yükte daha az azalma, ilk titrasyon sırasında daha az hipotansiyon, tedavinin kesilmesinden sonra rebound hipertansiyon olmaması, daha az taşikardi ve siyanür toksisitesi riskinin olmaması gibi bazı avantajları vardır.⁸⁰

Kalsiyum kanal blokerleri gerektiğinde nitrik oksit modülatörlerine alternatif olarak kullanılabilirler.¹³⁵ Nikardipin güçlü bir dihidropiridin kalsiyum kanal blokeridir ve güçlü bir arteriyel vazodilatör etkiye sahiptir.⁹⁹ Nitrik oksit modülatörleri göre dezavantajı, daha uzun etki süresine sahip olamasıdır. İntravenöz nikardipin 1 ila 5 dakika arasında bir başlangıç süresine ve nitrik oksit modülatörleri ile 3-10 dakikaya kıyasla 3 ila 6 saat arasında eliminasyon yarı ömrüne sahiptir.⁸⁰

Clevidipin butirat, çok kısa etki süreli, üçüncü nesil bir dihidropiridin türevi arteriyel vazodilatördür. Klevidipinin yarı ömrü yaklaşık 1 dakikadır ve plazma esterazları tarafından metabolize edilir. Bazı çalışmalarda, hızlı etki başlangıcı ve hızlı metabolizması nedeniyle sıkı hemodinamik kontrol sağlamada etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁰ Farmakokinetiği nedeniyle kalsiyum kanal blokerlerinin "esmolol"ü olarak adlandırılmıştır ve intravenöz infüzyon için ideal bir ajandır.¹³⁵

3.1.9.4.4. Magnezyum

Magnezyum, doğrudan katekolamin reseptörleri üzerine antagonist etki göstererek katekolamin salınımını inhibe eder. Bir endojen kalsiyum antagonisti gibi işlev görerek vazodilatör etki gösterir. Magnezyum, son zamanlarda antiaritmik özellikleri, kalsiyum bloke edici özellikleri ve vazodilatör etkinliği nedeniyle feokromositoma rezeksiyonu sırasında artan sıklıkta kullanılmaya başlandı.¹³⁶

Magnezyum, feokromasitoma ve paragangliomalı hastalarda tümör rezeksiyonu, laringoskopi ve endotrakeal entübasyon sırasında akut miyokard yetmezliği, pediatrik ve obstetrik popülasyonlarda bile katekolamin salınımı sırasında kardiyak aritmilerin yönetiminde etkili olmuştur. Geniş bir kullan alanına sahip olması, düşük maliyeti, yüksek terapötik indeksi ve toksisitesinin geri dönüşümü gibi ek avantajlar vardır.^{136,141,142} Magnezyumun 40-60 mg/kg'lık bir yükleme dozu ve ardından 2g/saat'lik bir infüzyon olarak uygulandığında hemodinamik stabilite sağlamada oldukça etkilidir.¹⁴³

3.1.9.4.5. α -Adrenerjik Reseptör Antagonisti

Fentolamin yarışmalı non-selektif alfa reseptör blokeridir. α 1-reseprörlerini ve zayıf bir şekilde α 2-reseptörlerini bloke eder.¹⁴⁴ Katekolamin kaynaklı vazokonstriksiyonun optimal blokajını sağlar. Feokromasitomaya bağlı hipertansif krizde, intravenöz olarak 1 mg'lık bir başlangıç test dozu olarak ve ardından tekrar 5 mg bolus şeklinde uygulanır. Ayrıca 0,5-1 mg/dk'lık sürekli infüzyon olarak verilebilir.¹⁴⁵ Refleks taşikardi, aynı anda beta bloker alan hastalarda tipik olarak maskelenebilen bir yan etkisidir.¹⁴⁴

3.1.9.5. Hipotansiyon

Hipotansiyonun en önemli nedenleri arasında α -adrenerjik, β -adrenerjik ve kalsiyum kanal blokajı ile preoperatif hazırlığın devam eden etkilerinin neden olduğu uzamış periferik vazokonstriksiyona bağlı yetersiz intravasküler hacimdir. İntraoperatif olarak, tümörün çıkarılmasından kaynaklanan venöz kapasitansta ani artışlar ve kanamadan kaynaklanan hipovolemi, hipotansiyona katkıda bulunabilir. Ameliyat sonrası, dolaşımdaki katekolaminlerde uzun süreli yükselmenin neden olduğu α -adrenerjik ve β -adrenerjik reseptörlerin down regülasyonu, postoperatif hipotansiyonun muhtemelen nedenleridir.¹⁴⁶

Yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı tümör rezeksiyonu öncesi cerrahinin erken dönemlerinde intravenöz sıvı uygulaması bu hastalara büyük fayda sağlar. Hipotansiyonun önlenmesi için katekolamin kullanımıyla karşılaştırıldığında postoperatif mortaliteyi daha fazla azalttığı gösterilmiştir.¹⁴⁶

Vazopresör ajanlar, persistan hipovolemi esnasında zayıf bir etkiye sahiptir ve yeterli sıvı resüsitasyonu olmadan etkisizdirler. Vazopresörler kullanılıyorsa, norepinefrin, fenilefrin, vazopressin ve dopaminin gibi vazopresör ajanların tümü kullanılabilir.¹³⁵

Özellikle vazopressin, tümör rezeksiyonu sonrası kalıcı hipovolemik şokun yönetiminde benzersiz bir etkiye sahiptir. Çünkü vazopressin düz kas üzerindeki V1 reseptörleri üzerinden etki eder. Bu nedenle, feokromositoma hastalarında down regüle olan adrenerjik reseptörlere gerek duymadan vazopressör etki gösterir.⁷⁵ Metilen mavisi, tümör rezeksiyonu sonrası hemodinamik kurtarma tedavisi olarak düşünülebilir.¹³⁵

3.1.9.6. Hiperglisemi

Katekolamin aşırı salınımı, insülin salınımını inhibe etmesi ve α_2 adrenerjik reseptör blokajı yoluyla hiperglisemiye neden olur. Feokromasitoma rezeksiyonunun preoperatif ve intraoperatif yönetiminin herhangi bir noktasında hiperglisemi ile

karşılaşılabılır ve klinik olarak insülin infüzyonu ile tedavi edilmelidir. Çoğu durumda, tümörün çıkarılmasından sonra düzelir.¹³⁵

3.1.9.7. Hipoglisemi

Tümör rezeksiyonu sonrası dolaşımdaki katekolaminlerdeki ani azalma, insülin salınımı üzerindeki inhibitör etki ortadan kalktığı için hiperinsülinemiye ve hipoglisemiye neden olabilir. Bu metabolik düzensizlikler, derlenme sırasında ve ameliyattan hemen sonraki dönemde ortaya çıkabilir. Anesteziden geç derlenme, letarji, uyku hali, halsizlik, terleme, solukluk, ajitasyon, ve nöbet aktivitesinde artma gibi belirti ve bulgular ortaya çıkabilir.¹⁴⁷ β -adrenerjik antagonistler, klinik semptomları maskeleyebilir ve normoglisemiye doğru düzelmeyi engelleyerek hipoglisemiden kaynaklanan komplikasyonları şiddetlendirebilir.⁸⁰ Yapılan bazı çalışmalarda postoperatif glukoz infüzyonu tedavisi gerektiren hipoglisemi oranını %13.3-%15 arasında tespit etmişlerdir.¹⁴⁷

3.1.9.8. Bilateral Adrenalektomide Perioperatif Steroid Replasmanı

Bilateral adrenalektomi yapılan hastalarda cerrahi ekip ve endokrinolog ile iletişime geçerek steroid tedavisine postoperatif dönemde başlanmalıdır (Tablo 7). Cushing Sendromu veya başka bir tıbbi durumlar için steroid almadıkları sürece tek taraflı adrenalektomi hastaları steroid replasmanına ihtiyaç duymazlar.¹⁴⁸

Tablo 8: Bilateral Adrenalektomi Sonrası Steroid Replasman Tedavisi⁸⁰

Postoperatif hemen	Metilprednizolon	Her 8 saatte bir 40 mg IV
Postoperatif 1. Gün	Metilprednizolon	Her 8 saatte bir 20 mg IV
Postoperatif 2. Gün	Metilprednizolon	Her 8 saatte bir 10 mg IV
İdame	Prednizon	Her sabah oral 5 mg, Her akşam oral 2.5 mg
İdame	Fludrokortizon	Her sabah oral 0.1 mg

3.1.10. Postoperatif Yönetim

Ameliyat sonrası ana komplikasyonlar arasında derin hipotansiyon, şiddetli hipertansiyon ve rebound hipoglisemi bulunur (Tablo 8). Ameliyattan sonra katekolamin kesilmesinden kaynaklanan derin hipotansiyon ile birlikte ameliyat öncesi rezidü alfa blokaj etkiler ve periferik vazokonstriksiyon kaybı, derin hipotansiyona ve hatta refrakter şoka neden olabilir.¹⁴⁶ Oluşan bu katekolamine dirençli vazoplejinin tedavisinde vazopressin infüzyonu kullanımı gerekebilir.¹⁴⁹ Refrakter şok için ECMO kullanımı ile ilgili vaka raporları da bildirilmiştir.¹⁵⁰

Derin hipotansiyonun nedenleri arasında cerrahiye bağlı kanama ve hipovolemi de düşünülmelidir. Uygun sıvı replasmanı, kan ve kan ürünleri, gerekirse yeniden ameliyata alma gibi uygun şekilde tedavi edilmelidir. Şu anda hangi hastaların postoperatif hipotansiyona eğilimli olacağını belirlemek için herhangi bir indeks mevcut değildir, ancak yapılan bazı çalışmalar daha yüksek preoperatif adrenerejik aktivite ile postoperatif hipotansiyon arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir.^{118,151}

Persistan hipertansiyon nadir değildir ve hastaların %50 kadarında gözlenebilir.¹⁵² Hipertansiyonun süresi 1 haftadan fazla sürerse rezidü tümör, aşırı hacim yüklenmesi, otonomik reflekslerin geri dönüşü veya renal arterin kazara ligasyonu gibi iyatrojenik nedenler araştırılmalıdır.⁸⁰

Ameliyat sonrası diğer bir önemli komplikasyon hipoglisemidir. Hipoglisemi postop hastaların yaklaşık %4'ünde görülür ve ameliyat sonrası erken dönemde ortaya çıkar. İleri sürülen mekanizma rebound hiperinsülinemi ve artmış periferik glukoz alımıdır. Bu komplikasyon için risk faktörleri arasında epinefrin salgılayan tümörler ve daha uzun ameliyat süreleri bulunur.¹⁴⁷ Plazma glukoz seviyeleri, Endokrin Derneği Uygulama Kılavuzlarına göre ilk 48 saat yakından izlenmelidir.⁷⁹

Akut böbrek hasarı, akciğer ödemi ve yetmezliği, aşırı sıvı yüklenmesi ve tromboembolik olaylar gibi diğer potansiyel komplikasyonları bildirmiştir.¹¹⁸ Aşırı sıvı yüklenmesi için diüretik verilebilir. Hastaya bilateral adrenalectomi veya soliter adrenal bezin çıkarılması durumunda adrenal yetmezlik de gelişebilir.⁸⁰

Laparoskopik cerrahinin yaygın olarak kullanılması, anestezi tekniğindeki gelişmeler ve agresif preoperatif yönetimle birlikte, ameliyat sonrası komplikasyon insidansı azalmıştır.¹⁵³ Bu gelişmelerin bir sonucu olarak, hemodinamik olarak stabil olan hastalar ameliyattan sonra klinikte izlenmektedir.¹⁵⁴ Bununla birlikte, ameliyat sonrası dönemde şiddetli hipertansif ve hipotansif epizodlar dahil olmak üzere kalıcı hemodinamik instabiliteye sahip hastalar postoperatif yoğun bakım ünitelerinde takip edilmelidir.¹⁵³

Tablo 9: Postoperatif Komplikasyonlar ve tedavisi⁸⁰

Komplikasyon	Tedavisi
Hipotansiyon	İntra venöz sıvı tedavisi
	Kan transfüzyonu
	Vazopressörler
	Cerrahi kanama belirtileri varsa yeniden ameliyatı düşünün
	Refrakter şok varlığında ECMO düşün
Hipertansiyon	Sıvı yüklenmesi durumunda diürez
	Rezidüel tümörü düşünün
Hiperglisemi	24-48 saat boyunca kan glikozu takibi

3.1.11. Takip ve Kontrol Muayenesi

Cerrahi rezeksiyondan sonra yetersiz tümör rezeksiyonu, cerrahi sırasında tümör saçılması ve tümörün nüksü nedeniyle %14-30 arasında persistan tümörler görülebilir. Persistan tümörler daha çok büyük tümörlerde ve ailesel hastalığı olanlarda görülür.^{155,156} Şu anda hangi tümörlerin metastatik hale gelebileceğini gösteren klinik, biyokimyasal, genetik veya patolojik belirteçler yoktur, Bu nedenle hastaların yakın takibi yapılması gerekir.^{155,156}

Avrupa Endokrinoloji Derneği, ameliyat sonrası feokromositoma veya paraganglioma hastalarının uzun süreli takibi için tavsiyelerde bulunmuştur.⁶¹ Plazma metanefrin düzeylerinin değerlendirilmesi için ölçümler, yeterli rezeksiyonun sağlandığını değerlendirmek için ameliyattan sonraki 2-6 hafta içinde yapılmalıdır. Postoperatif dönemde herhangi bir zamanda metanefrin seviyeleri yükselirse, görüntülemenin rezeksiyondan 3 ay sonra yapılması önerilir.⁸⁰

Uzun dönem kontrol ve takip için yıllık biyokimyasal testler ve görüntüleme yapılmalıdır.^{61,79} Hastaların çoğu için önerilen takip süresi on yıldır, ancak başvuru sırasında genç yaş, genetik hastalık ve büyük tümörü olan yüksek riskli kabul edilen hastalar için ömür boyu yıllık kontroller önerilir. Ekstra adrenal hastalığı, ailesel feokromositoma veya metastatik feokromositoma olan hastalar için daha sık kontroller gereklidir.⁸⁰



4. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Ocak 2010 ile Aralık 2020 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ve Üroloji ameliyathanelerinde sürrenal kitle nedeni ile ameliyat edilen 174 olgu dosyaları ve sistem kayıtları retrospektif olarak incelendi. Feokromastoma tanısı alan 50 hasta dosyası tarandı. Laboratuar değerlerine göre feokromasitoma ancak patoloji sonuçları doğrulanamayan 3 hasta, dosya eksikleri nedeniyle de 8 hasta çalışma dışı bırakıldı. 39 hasta çalışmaya dahil edildi. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na 22.04.2021 tarihli oturum 347 karar numarası ile onaylanmıştır.

Hastaların demografik verileri, ASA skorları, ameliyat ve cerrahi süreleri, komorbidite ve kalıtsal hastalıkları, tümör lokalizasyonları, patolojik tanı, 24 saatlik idrarda metanefrin, normetanefrin ve vanilmandelinik asit düzeyleri değerlendirildi. Hastaların preoperatif antihipertansif ilaç kullanımı değerlendirildi. Hastaların intraoperatif dönemde antihipertansif ilaç kullanımları, kan ve sıvı replasmanları, vazopressör ilaç kullanımları kaydedildi. İntraoperatif ve postoperatif komplikasyonları, hastanede ve yoğun bakımda kalış süreleri değerlendirildi.

Hastalar preoperatif hazırlık döneminde doksazosin veya fenoksibenzamin kullanımlarına göre iki gruba ayrılarak; yaş, cinsiyet, ASA, eşlik eden kalıtsal hastalıklar, perioperatif KB, KTA değerleri ve idrar katekolaminleri açısından karşılaştırıldı. Ayrıca intraoperatif kan ve kan ürünleri, sıvı replasmanları, operasyon ve anestezi süreleri, intraoperatif antihipertansif ve vazopressör kullanımları, hastane ve yoğun bakım da kalış süreleri açısından karşılaştırıldı.

Hastalar laparoskopik veya laparotomik cerrahi tekniklere göre iki gruba ayrıldı. Gruplar; yaş, cinsiyet, operasyon ve anestezi süresi, kan ve kan ürünleri kullanımı ve sıvı replasmanı, intra ve postoperatif komplikasyonlar, hastane ve yoğun bakım kalış süreleri açısından karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar idrar katekolaminlerine göre Grup I normetanefrin düzeyi yüksek olanlar, Grup II normetanefrin ve metanefrin düzeyi yüksek olanlar şeklinde iki gruba ayrılarak yaş, cinsiyet, eşlik eden kalıtsal

hastalıklar, patolojik tanı, perioperatif KB, KTA, intraoperatif antihipertansif ve vazopressör kullanımları karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar cinsiyete göre iki gruba ayrılarak yaş, eşlik eden kalıtsal hastalıklar, patolojik tanı, perioperatif KB, KTA, intraoperatif antihipertansif ve vazopressör kullanımları karşılaştırıldı.

Hastalar hemodinamik insitabiliteleri perioperatif dönemlerde değerlendirildi. Çalışmamızda hastaların preoperatif bakılan sistolik kan basıncı ile intraoperatif sistolik kan basıncı arasında %30'dan daha fazla artış ve/veya sistolik kan basıncı >200 mm/Hg üzerinde en az bir atağı olan hastalar intsabilite kriterleri olarak kabul edildi. Bu durumlarda hastalarda cerrahi geçici olarak durduruldu ve fentolamin 1-2,5-5 mg iv bolus, sodyum nitroprussid 0.25-5 mcg/kg/dk infüzyon, Esmolol 500 mcg/kg bolus sonrasında 50 mcg/kg/dk lık artışlarla infüzyon şeklinde uygulandı. Tümör cerrahi olarak çıkarıldıktan sonra gelişen hipotansif dönemlerde hastalara noradrenalin 0,5-2 mcg/kg/dk infüzyon, dopamin 5-20 mcg/kg/dk infüzyonu ve sıvı replasmanı yapıldı.

İstatistiksel Analiz: Tüm maddeler için tanımlayıcı istatistikler, sıklık ve diğer özellikleri içeren hasta verileri için istatistiksel analiz yapıldı. Sürekli veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak yazılır. Verilerin normal dağılıma sahip olup olmadığını belirlemek için sürekli değişkenler Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile analiz edildi. Sürekli ve normal dağılan değişkenler Student T-testi kullanılarak karşılaştırıldı. Veriler normal dağılıma uymadığında parametrik olmayan testler seçilmiştir. Kategorik değişkenler gerektiğinde ki-kare testi ve bazı veriler Fisher kesin testi ile değerlendirildi. Veriler arasındaki korelasyon Pearson ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı. Analizler SPSS Statistics for Windows, Version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Tüm p değerleri iki yönlüydü ve $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

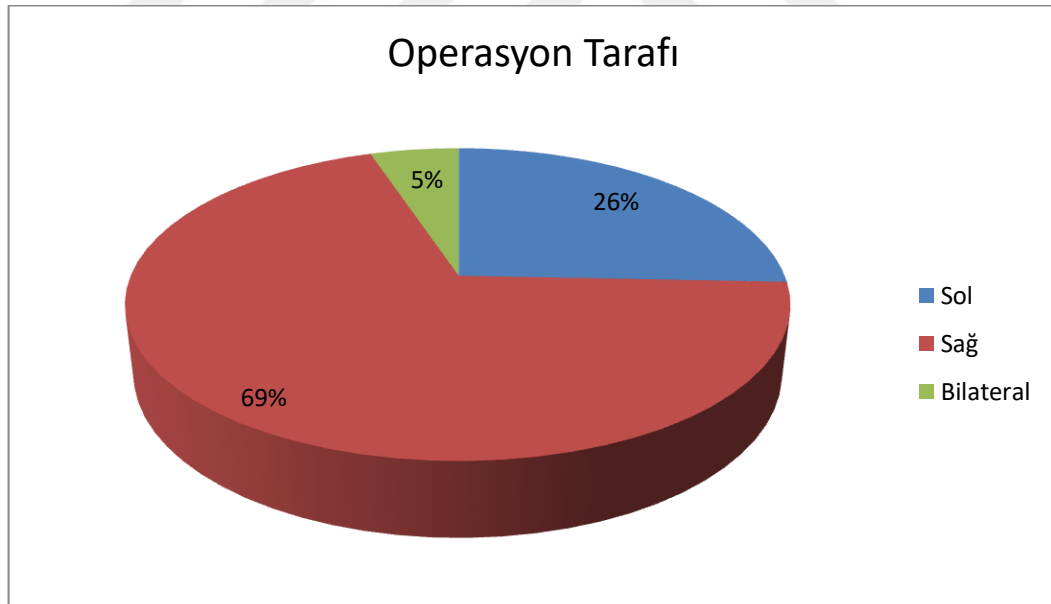
5. BULGULAR

Çalışmamızın 17'si erkek (%44), 22'sini kadın (%56) oluşturmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 43,08 olarak kaydedildi. Hastalarımızda en küçük yaş 17 iken en büyük yaş 75 olarak tespit edildi. Hastaların demografik verileri tablo10'da ayrıntılı bir şekilde verilmiştir.

Tablo 10: Hastaların Demografik Özellikleri

	N	%	Ortalama	Min.	Max.	Standart Sapma
Erkek	17	44	46,06	17	70	13,67
Kadın	22	56	40,77	20	75	13,40
Toplam	39	100	43,08	17	75	13,60

Genel cerrahi ve üroloji kliniklerinde opere edilen toplam 39 kitlenin 27'si sağ tarafta yerleşmişken 10'u sol tarafta ve 2 hastada ise bilateral yerleşimli kitle vardı. Yerleşim durumuna göre kitlelerin özellikleri şekil-9'da gösterilmiştir.



Şekil 9: Yerleşim Yeriine Göre Kitlelerin Sınıflandırılması

ASA sınıflamasına göre hastaların risk durumları değerlendirildiğinde, hastaların yarısından fazlasının ASA II olduğu saptandı (%56). Hastaların ASA sınıflamasına göre durumları tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11: ASA (American Society of Anesthesiologists) Sınıflaması

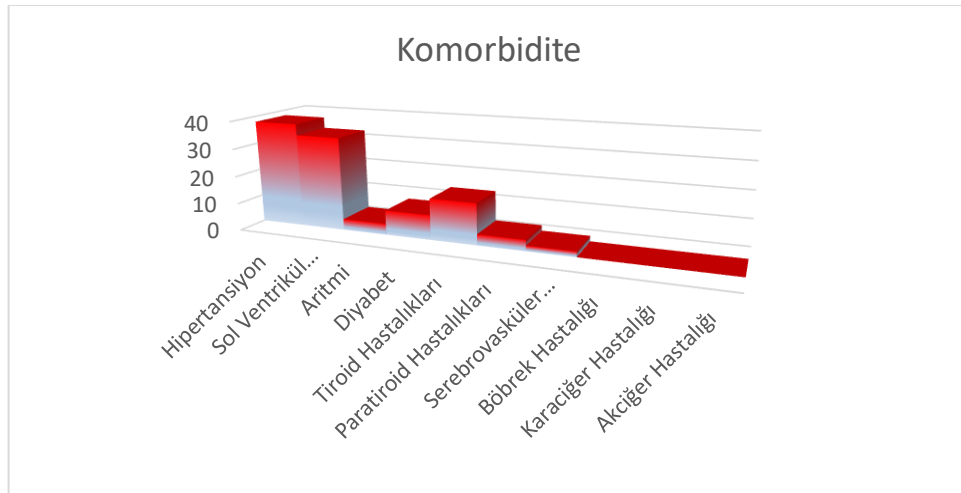
ASA	N	%
ASA II	22	56,4
ASA III	15	38,5
ASA IV	2	5,1
Toplam	39	100,0

Operasyona alınan hastalarda ortalama anestezi süresi 191 dakika olarak kaydedilirken ortalama cerrahi süresi 162 dakika olarak kaydedildi. Minimum anestezi süresi 135 dakika tespit edilirken maksimum anestezi süresi 360 dakika olarak tespit edildi. Hastaların anestezi süreleri ve operasyon sürelerine ilişkin veriler Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12: Hastaların Anestezi ve Operasyon Süreleri

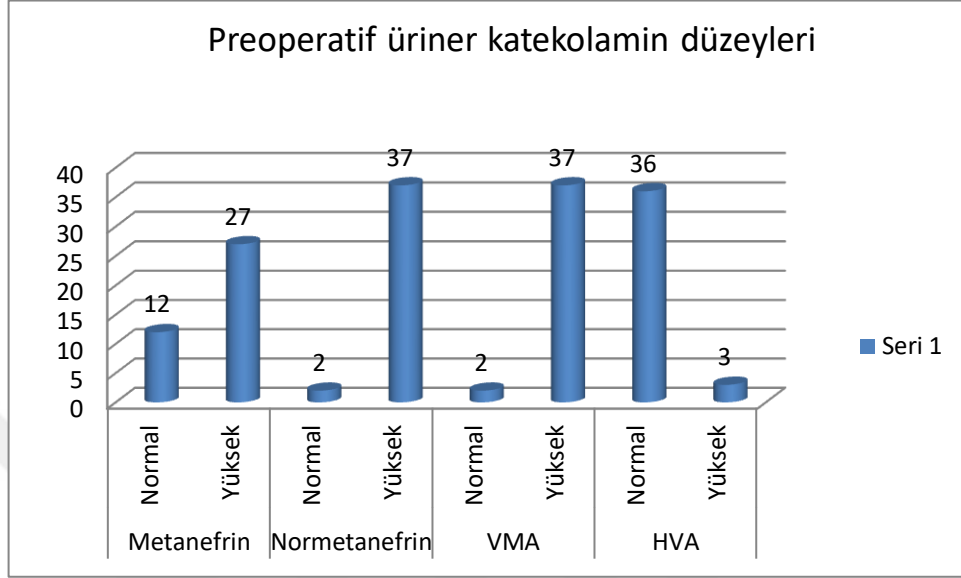
	N	Minimum	Maximum	Ortalama	Standart Sapma
Anestezi Süresi	39	135	360	191,41	61,097
Operasyon Süresi	39	105	330	162,05	59,700

Eşlik eden komorbid hastalıklar grubunda en yüksek insidans hipertansiyonda saptandı. (N=38, %97,4). Böbrek, karaciğer ve akciğer hastalıkları hiçbir hastamızda tespit edilmedi. 4 hastada aritmi, 9 hastada diyabet tespit edildi. Eşlik eden hastalıklara ait frekans grafiği şekil 10’da özetlendi.

**Şekil 10:** Komorbid Hastalıklara Ait Frekans Grafiği

Çalışmamıza dahil edilen hastaların tamamına yakınında preoperatif normetanefrin ve VMA yüksek saptandı (%95). Hastaların 12’sinde metanefrin

düzeyleri normal iken 2 hastamızda normetanefrin düzeyleri normal ve 36 hastamızda HVA düzeyleri normal olarak tespit edildi. Hastaların idrar katekolaminleri düzeyleri şekil 11’de özetlendi.



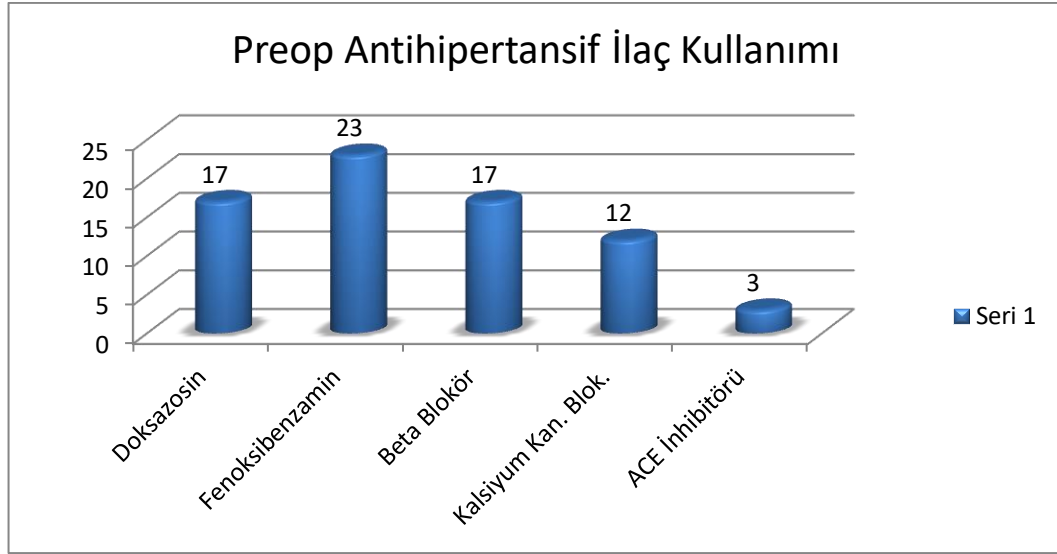
Şekil 11: Preoperatif İdrar Katekolaminleri Düzeyleri

Hastalarımızın 4 tanesinde MEN 2A tespit edilirken 1 hastamızda MEN 2B ve 2 hastamızda NF-1 tespit edildi (tablo 13).

Tablo 13: MEN 2A, 2B ve NF-1 birlikteliği

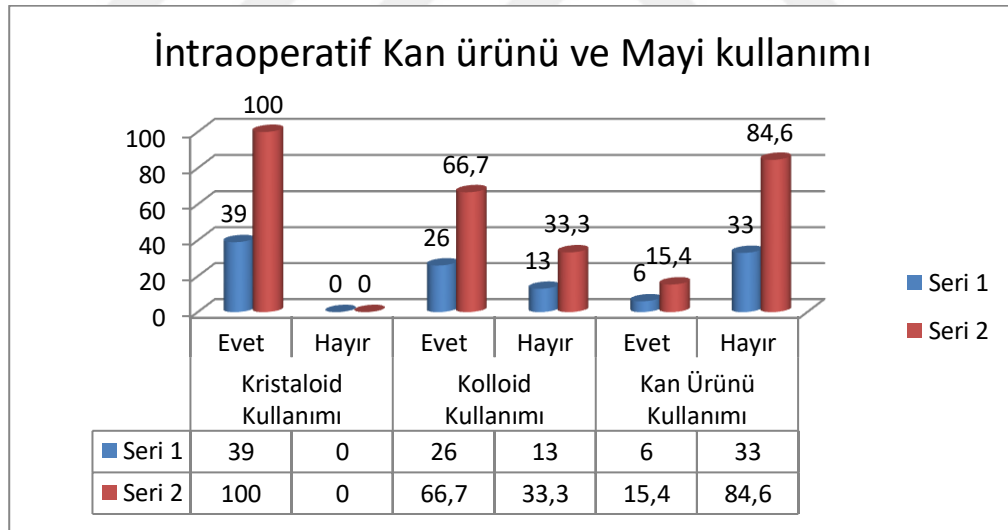
	N	%
MEN 2A	4	10,3
MEN 2B	1	2,6
NF 1	2	5,1

Ameliyattan önce hastaların %43’ü selektif alfa bloker, %59’u non selektif alfa bloker, %43’ü beta bloker, %30’u kalsiyum kanal blokörü kullanmaktaydı. %7’si ise ACE inhibitörü kullandığı saptandı (şekil 12).



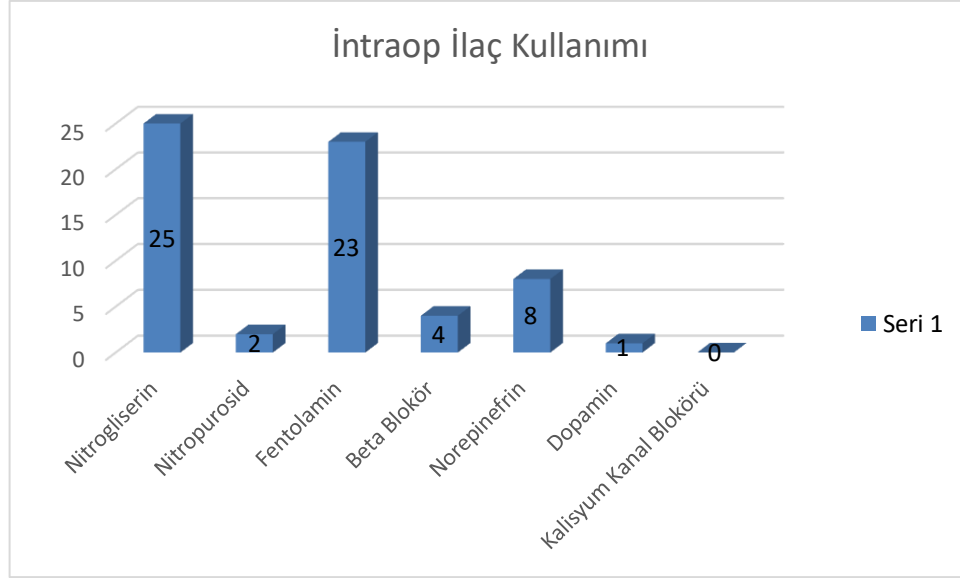
Şekil 12: Ameliyattan önce hastaların İlaç Kullanımları

Hastaların %15,4'üne intraoperatif dönemde kan ürünü kullanılmıştır. Hastaların tamamında kristaloid mayi verilirken %66'sına ise kolloid kullanılmıştır. Hastaların intraoperatif sıvı kullanımlarına ilişkin veriler şekil 13'te özetlendi.



Şekil 13: Intraoperatif Kan ürünü ve Mayi Kullanımı

Intraoperatif dönemde en çok kullanılan antihipertansif ajanın Nitrogliserin olduğu görüldü (n=25). Hastaların %59'una Fentolamin (n=23), 2'sine sodyum nitroprussid ve 4 hastamızda beta bloker kullanılmıştır. Hiçbir hastada kalsiyum kanal blokörü kullanılmadı. Vazopressör ajan olarak 8 hastamızda norepinefrin ve 1 hastamızda dopamin kullanılmış olduğu tespit edilmiştir. (Şekil 14).



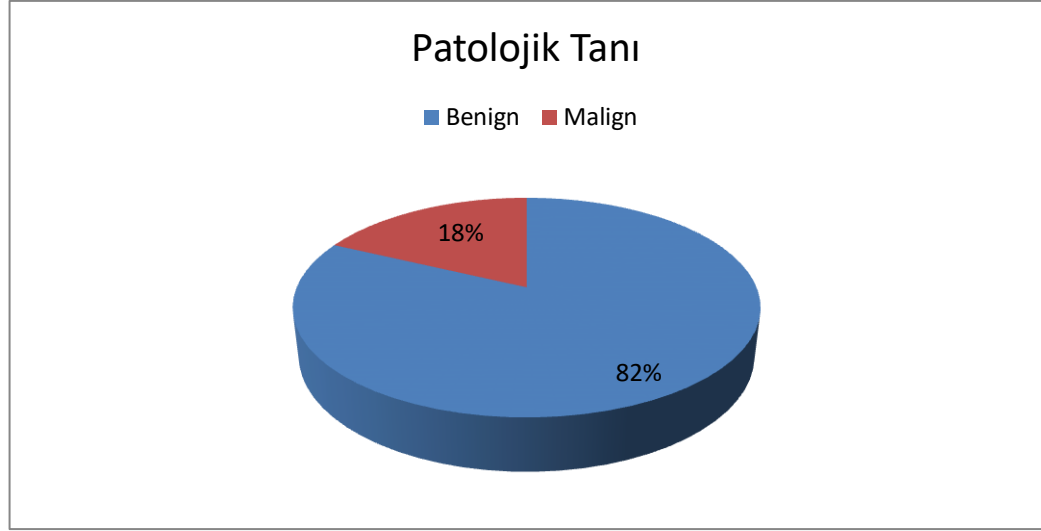
Şekil 14: Ameliyat Sırasında Uygulanan Anti Hipertansif ve Vazopresör ilaçlar

Ameliyat sırasında 4 hastada vasküler travma meydana gelirken bir hastada ise aritmi oldu. Kalan 34 hastada herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Postoperatif dönemde hastaların %15'inde hipertansiyon saptanırken %10'unda ortostatik hipotansiyon saptandı (tablo 14).

Tablo 14: İntraoperatif ve postoperatif gelişen komplikasyonlar

		N	%
İntraoperatif Komplikasyonlar	Vasküler Travma	4	10,3
	Aritmi	1	2,6
	Yok	34	87,2
Postoperatif Komplikasyonlar	Hipertansiyon	6	15,4
	Ortostatik Hipotansiyon	4	10,3
	Aritmi	2	5,1
	SVH	1	2,6
	Yok	26	66,7

Opere edilen toplam 39 kitlelerin 7'si malign, 32'si benign karakterde idi. Patolojik tanılarına göre sınıflama ve yüzdelikleri şekil 14'te verilmiştir.



Şekil 15: Kitle Karakteri

Sadece bir hastamızda Nüks gördük. Nüks olan bu hasta 36 yaşında kadın hasta olup kitle malign karakterli ve sağ tarafta lokalize idi (Tablo 15).

Tablo 15: Nüks Durumu

NÜKS	N	%
Evet	1	2,6
Hayır	38	97,4
Total	39	100,0

Hastanın yaşı ile intraop en yüksek sistolik kan basıncı ve en yüksek ortalama kan basıncı arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon saptandı (sırasıyla $p < 0,05$ $r: 0,391$; $p < 0,05$, $r: 0,358$). (tablo 16).

Tablo 16: Yaş Korelasyonu

		İntraop En Yüksek Sistolik KB	İntraop En Yüksek Diastolik KB	İntraop En Yüksek Ortalama KB	İntraop En Düşük Sistolik KB	İntraop En Düşük Diastolik KB	İntraop En Düşük Ortalama KB
Yaş	r	,391*	,358*	,242	,156	,046	,144
	p	,014	,025	,138	,342	,783	,383
	N	39	39	39	39	39	39

Doksazosin ve Fenoksibenzamin kullanan hastalar karşılaştırıldığında, preoperatif sistolik ve diyastolik kan basınçları ile intraoperatif en yüksek sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0,05$). Fenoksibenzamin kullanan hastaların daha çok ASA II, Doksazosin kullanan

hastaların ise daha çok ASA III skoruyla opere edildikleri saptandı ($p<0,05$). Eşlik eden sendromlar, idrar katekolaminleri durumu açısından istatistiksel fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Doksazosin kullanan hastalarda hem ameliyat öncesi KTA hem de ameliyat sırasında KTA daha yüksek tespit edildi ($p<0,05$). Doksazosin ve fenoksibenzamin kullanan hastaların bu verilere ilişkin sonuçları tablo 14'te özetlendi.

Tablo 17: Doksazosin ve Fenoksibenzamin alan hastaların Karakteristik Özellikleri-1

	Doksazosin(n=16)	Fenoksibenzamin (n=23)	P değeri
Yaş	44,38±14,15	42,17±13,44	P>0,05
Cinsiyet			
Erkek	5	12	P>0,05
Kız	11	11	
ASA sınıflamsı			
ASA II	5	17	P<0,05
ASA III	10	5	
ASA IV	1	1	
Eşlik Eden Sendromlar			
MEN 2A	2	2	P>0,05
MEN 2B	1	0	P>0,05
Nörofibromatozis	1	1	P>0,05
Ameliyat Öncesi KB			
Sistolik KB	132,63±11,06	128,00±7,02	P>0,05
Diastolik KB	81,38±5,48	79,83±8,11	P>0,05
Ortalama KB	95,06±6,5	93,70±8,39	P>0,05
KTA	86,81±8,62	83,39±11,25	P<0,05
İdrar Katekolaminleri			
Metanefrin	12	15	P>0,05
Normetanefrin	15	22	P>0,05
VMA	15	22	P>0,05
HVA	0	3	P>0,05
İntraoperatif KB			
En Yüksek Sistolik KB	176,63±28,66	164,70±20,28	P>0,05
En Yüksek Diastolik KB	105,44±13,38	101,52±10,85	P>0,05
En Yüksek Ortalama KB	118,25±14,11	116,22±11,69	P>0,05
En Yüksek KTA	112,00±9,41	104,22±9,95	P<0,05
En Düşük Sistolik KB	90,38±11,50	91,74±9,95	P>0,05
En Düşük Diastolik KB	59,50±10,00	59,57±8,90	P>0,05
En Düşük Ortalama KB	72,94±12,40	71,61±9,66	P>0,05
En düşük KTA	67,75±4,23	67,48±5,64	P>0,05

Doksazosin kullanılan grupta anlamlı derecede daha yüksek kan ürünü kullanıldığı görüldü ($p<0,05$). Doksazosin ilacını kullanan grubun hastanede kalış süresinin daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$) Doksazosin ve fenoksibenzamin kullanan hastalar arasında intraoperatif kullanılan antihipertansif ilaçlar ve vazopressör ilaçlar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. ($p>0,05$). (Tablo 15).

Tablo 18: Doksazosin ve Fenoksibenzamin alan hastaların Karakteristik Özellikleri -2

	Doksazosin (n=16)	Fenoksibenzamin (n=23)	P değeri
<i>KTA>110</i>	13	12	$P>0,05$
<i>KTA<50</i>	0	0	$P>0,05$
<i>Kristaloid Kullanımı</i>	16	23	$P>0,05$
<i>Kolloid Kullanımı</i>	10	16	$P>0,05$
<i>Kan Ürünü Kullanımı</i>	5	1	$P<0,05$
Operasyon süresi verileri			
<i>Operasyon Süresi</i>	169,69±56,28	156,74±62,64	$P>0,05$
<i>Anestezi Süresi</i>	200,94±56,39	184,78±64,55	$P>0,05$
Kalış Süresi			
<i>Hastanede</i>	6,00±3,26	3,96±1,66	$P<0,05$
<i>Yoğun Bakımda</i>	1,38±2,44	0,74±1,28	$P>0,05$
İntraoperatif İlaç Kullanımı			
<i>Nitrogliserin</i>	11	14	$P>0,05$
<i>Niprus</i>	1	1	$P>0,05$
<i>Fentolamin</i>	11	12	$P>0,05$
<i>Beta Blokör</i>	2	2	$P>0,05$
<i>Norepinefrin</i>	3	5	$P>0,05$
<i>Dopamin</i>	1	0	$P>0,05$
<i>Kalsiyum Kanal Blokörü</i>	0	0	$P>0,05$
Hemodinamik insitabilite			
<i>Stabil</i>	9	15	$P>0,05$
<i>İnstabil</i>	7	8	

Laparoskopi grubunda daha kısa hastanede kalış ($p<0,05$), daha az yoğun bakım ihtiyacı ($p<0,05$), daha az kan kaybı ($p<0,05$) ve daha az kan ürünü kullanımı ($p<0,05$) kaydedildi. Hastalar laparoskopi ve açık cerrahi açısından karşılaştırıldığında operasyon süresi arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. ($p>0,05$). Ayrıca operasyona alınan hastalarda laparoskopik ve açık cerrahi açısından karşılaştırıldığında postop ve intraop komplikasyonlarda anlamlı bir fark tespit edilmedi. ($p>0,05$). Cerrahi teknik durumuna göre hastaların karakteristik Özellikleri tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 19: Cerrahi teknik durumuna göre hastaların Karakteristik Özellikleri

	Laparoskopi(n=28)	Laparotomi (n=11)	P değeri
Yaş	42,11±12,75	45,55±15,94	P>0,05
Cinsiyet			
Erkek	15	2	P<0,05
Kız	13	9	
<i>Kristaloid Kullanımı</i>	28	11	P>0,05
<i>Kolloid Kullanımı</i>	18	8	P>0,05
<i>Kan Ürünü Kullanımı</i>	1	5	P<0,01
Postop Komplikasyon			
Hipertansiyon	5	1	P>0,05
Ortostatik Hipotansiyon	2	3	
Aritmi	1	1	
Serebrovasküler Hastalık	1	0	
Kalış Süresi			
Hastanede	4,00±1,58	6,82±3,6	P<0,05
Yoğun Bakımda	0,64±1,19	1,91±2,809	P<0,05
Operasyon süresi			
Operasyon Süresi	158,39±58,64	171,36±64,230	P>0,05
Anestezi Süresi	186,96±60,89	202,73±63,06	P>0,05
İntraoperatif Komplikasyon			
Vasküler Yaralanma	0	4	P>0,05
Aritmi	1	0	
Hemodinamik insitabilite			
Stabil	20	4	P<0,05
İnstabil	8	7	

Çalışmamızda sadece normetanefrin yüksek olan hastalar grup-1(n=12) ve hem normetanefrin hemde metanefrin yüksek olan hastalar grup-2.(n=27) olarak ayrıldı. Grup-1 ve grup-2 hastalar yaş, cinsiyet ve eşlik eden sendromlar açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. (p>0.05).

Ayrıca bu iki grup arasında preoperatif kan basıncı ve kalp tepe atımı değerleri, intraoperatif en yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, intraoperatif en düşük sistolik ve diyastolik değerleri ile intra operatif en yüksek ve en düşük kalp tepe atımları arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi.(p>0.05). Sadece normetanefrin düzeyi yüksek olan ve hem normetanefrin hem de metanefrin düzeyi yüksek olan hastalar karşılaştırıldığından sadece kan ürünü kullanımı açısından

anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$). Bu verilere ilişkin tablo ayrıntıları tablo 17’de verildi.

Tablo 20: İdrar Metabolitlerine göre Karşılaştırma

	Grup-1 (n=12)	Grup2 (n=27)	P değeri
Yaş	39,58±15,45	44,63±12,68	P>0,05
Cinsiyet			
<i>Erkek</i>	4	13	P>0,05
<i>Kız</i>	8	14	
Eşlik Eden Sendromlar			
<i>MEN 2A</i>	0	4	P>0,05
<i>MEN 2B</i>	0	1	P>0,05
<i>Nörofibromatozis</i>	0	2	P>0,05
Ameliyat Öncesi KB			
<i>Sistolik KB</i>	130,50±6,77	129,63±10,02	P>0,05
<i>Diastolik KB</i>	80,08±5,85	80,63±7,70	P>0,05
<i>Ortalama KB</i>	94,50±4,96	94,15±8,61	P>0,05
<i>KTA</i>	81,67±4,41	86,19±11,81	P>0,05
İntraoperatif KB			
<i>En Yüksek Sistolik KB</i>	174,17±24,66	167,56±24,54	P>0,05
<i>En Yüksek Diastolik KB</i>	107,75±12,27	101,07±11,42	P>0,05
<i>En Yüksek Ortalama KB</i>	121,58±13,19	115,04±12,03	P>0,05
<i>En Yüksek KTA</i>	106,58±8,21	107,78±11,30	P>0,05
<i>En Düşük Sistolik KB</i>	93,00±9,66	90,37±10,91	P>0,05
<i>En Düşük Diastolik KB</i>	60,83±10,83	58,96±8,60	P>0,05
<i>En Düşük Ortalama KB</i>	73,67±11,46	71,48±10,55	P>0,05
<i>En düşük KTA</i>	66,92±4,60	67,89±529	P>0,05
<i>Benign</i>	8	24	P>0,05
<i>Malign</i>	4	3	
İntraoperatif İlaç Kullanımı			
<i>Nitrogliserin</i>	8	17	P>0,05
<i>Niprus</i>	1	1	P>0,05
<i>Fentolamin</i>	8	15	P>0,05
<i>Beta Blokör</i>	0	4	P>0,05
<i>Norepinefrin</i>	2	6	P>0,05
<i>Dopamin</i>	1	0	P>0,05
<i>Kalsiyum Kanal Blokörü</i>	0	0	P>0,05
Hemodinamik insitabilite			
<i>Stabil</i>	6	18	P>0,05
<i>Instabil</i>	6	9	

Erkek ve kadın hastalarda yaş ortalaması açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Eşlik eden sendromlar ($p>0,05$), idrar katekolaminleri ($p>0,05$), ve kitle karakteri ($p>0,05$) açısından fark saptanmadı. Bu veriler ilişkin karakteristik özellikler tablo 18’de özetlendi.

Tablo 21: Cinsiyete göre karşılaştırma

	Erkek (n=17)	Kadın (n=22)	P değeri
Yaş	46,06±13,66	40,77±13,39	P>0,05
Eşlik Eden Sendromlar			
<i>MEN 2A</i>	1	3	P>0,05
<i>MEN 2B</i>	0	1	P>0,05
<i>Nörofibromatozis</i>	1	1	P>0,05
Ameliyat Öncesi KB			
<i>Sistolik KB</i>	133,18±8,85	127,36±8,57	P<0,05
<i>Diastolik KB</i>	82,29±6,78	79,05±7,19	P>0,05
<i>Ortalama KB</i>	95,94±6,47	92,95±8,30	P>0,05
<i>KTA</i>	85,35±11,07	84,36±9,86	P>0,05
İdrar Katekolaminleri			
<i>Metanefrin</i>	13	14	P>0,05
<i>Normetanefrin</i>	17	20	P>0,05
<i>VMA</i>	17	20	P>0,05
<i>HVA</i>	1	2	P>0,05
İntraoperatif KB			
<i>En Yüksek Sistolik KB</i>	176,82±25,25	164,00±22,82	P>0,05
<i>En Yüksek Diastolik KB</i>	106,29±11,78	100,68±11,74	P>0,05
<i>En Yüksek Ortalama KB</i>	120,76±12,56	114,18±12,13	P>0,05
<i>En Yüksek KTA</i>	108,18±9,44	106,82±11,19	P>0,05
<i>En Düşük Sistolik KB</i>	95,59±8,18	87,77±10,58	P<0,05
<i>En Düşük Diastolik KB</i>	63,65±8,01	56,36±9,02	P<0,05
<i>En Düşük Ortalama KB</i>	76,00±8,55	69,18±11,475	P<0,05
<i>En düşük KTA</i>	68,24±3,94	67,09±5,80	P>0,05
<i>Kristaloid Kullanımı</i>	17	22	P>0,05
<i>Kolloid Kullanımı</i>	7	19	P<0,05
<i>Kan Ürünü Kullanımı</i>	1	5	P>0,05
<i>Benign</i>	12	20	P>0,05
<i>Malign</i>	5	2	P>0,05
İntraoperatif İlaç Kullanımı			
<i>Nitrogliserin</i>	12	13	P>0,05
<i>Niprus</i>	0	2	P>0,05
<i>Fentolamin</i>	12	11	P>0,05
<i>Beta Blokör</i>	1	3	P>0,05
<i>Norepinefrin</i>	1	7	P>0,05
<i>Dopamin</i>	0	1	P>0,05
<i>Kalsiyum Kanal Blokörü</i>	0	0	P>0,05

Erkeklerin ameliyat öncesi sistolik kan basıncı değerleri daha yüksekti ($p<0,05$). Kadınlarda en düşük sistolik ($p<0,05$), en düşük diastolik ($p<0,05$) ve en düşük ortalama kan basıncı değerlerinin erkek hastalara göre daha düşük olduğu tespit edildi. ($p<0,05$). Kadın hastalarımızda 22 hastadan 19 tanesinde kolloid kullanımı saptandı. ($p<0,05$). Kadın hastamızdan 5 hastaya kan ürünü replasmanı yapıldığı tespit edilmiştir. (Tablo 18)

Hastalarımızın preoperatif ve intraoperatif kan basıncı değerleri mmhg cinsinden ve kalp tepe atımları tablo 19 ve tablo 20’de kaydedilmiştir.

Tablo 22: Hastaların preopretatif kan basıncı ve kalp tepe atım değerleri

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Preop Sistolik KB	39	110	150	129,90	9,064
Preop Diastolik KB	39	70	100	80,46	7,115
Preop Ortalama KB	39	78	110	94,26	7,615
Preop KTA	39	74	120	84,79	10,278

Tablo 23: Hastaların intraoperatif kan basıncı ve kalp tepe atımı değerleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. sapma
İntraop en yüksek sistolik KB	39	140	230	169,59	24,454
İntraop en yüksek diastolik KB	39	74	130	103,13	11,945
İntraop en yüksek ortalama KB	39	90	145	117,05	12,603
İntraop en düşük sistolik KB	39	70	110	91,18	10,490
İntraop en düşük diastolik KB	39	40	80	59,54	9,242
İntraop en düşük ortalama KB	39	50	95	72,15	10,737
En yüksek KTA	39	90	128	107,41	10,361
En düşük KTA	39	55	80	67,59	5,051

Tablo 24: Hemodinamik instabilite

Hemodinamik İnstabilite	
N	%
Sistolik KB>%30 Artış (1.kriter)	9
Sistolik KB>200 mmHg (2.kriter)	6
Toplam	15
	100

Çalışmamızda preoperatif ölçülen sistolik kan basıncında intraoperatif olarak ölçülen sistolik kan basıncında %30’dan daha fazla artış ve/veya Sistolik kan basıncı >200 mm/Hg üzerinde en az bir atağı olan hastalar instabilite kriterleri olarak kabul edildi.

Buna göre, 9 hastamızda sistolik kan basıncı yüzde 30'dan daha fazla artış olmuştu. 6 hastamızda ise sistolik kan basıncı >200 mmHg üzerinde seyrettiği görüldü. Bu 6 hasta aynı zamanda 1.kriteri de karşıladığı görüldü.



5. TARTIŞMA

Feokromasitoma, adrenal medulladaki katekolamin salgılayan kromaffin hücrelerinden köken alan nöroendokrin bir tümördür. Hipertansif hastaların %0,1-0,6'sında meydana gelen, 100.000 kişide/yılda 0.8 gibi düşük bir insidansa sahiptir.¹

Feokromositoma için uygulanan adrenalektomi, son çalışmalarda sifra yakın bir mortalite ile bildirilmektedir. Etkin preoperatif hazırlık uygulamaları ile, feokromositoma çıkarılması planlanan hastalarda operatif sonuçlara fayda sağladığı görülmüştür. Bu paradigma, hiçbir kontrol grubu olmaksızın, yalnızca standartlaştırılmamış uygulamalara ve etkinlik kriterlerine ilişkin tarihsel çalışmalara dayanmaktadır.¹⁵⁷

Tiberio ve arkadaşları 2008 yılında İtalya'da yaptıkları randomize kontrollü çalışmada 22 hastalık deneyimlerini paylaşmışlardır. 13 hastaya laparoskopi, 9 hastaya ise laparotomi yapılmış olup bu çalışmada yaş ortalaması 51 olarak kaydedilmiştir.¹⁵⁸ Inabnet ve arkadaşları 22 hastalık çalışmalarında, laparoskopi grubunda yaş ortalamasını 51 laparotomi grubunda 45,¹¹⁹ Kim ve arkadaşları 24 hastadan oluşan çalışmalarında laparoskopi grubunda 45, laparotomi grubunda 43,¹⁵⁹ Zhu ve arkadaşları 82 hastadan oluşan çalışmalarında laparoskopi grubunda 48, laparotomi grubunda 45 bulmuşlardır.¹⁶⁰ Bai ve arkadaşları 2019 yılında Çin'de geniş kapsamlı bir çalışma yürütmüşlerdir. Bu çalışmaya %50'si laparoskopik yapılan toplam 128 vaka dahil edilmiştir. Bai ve arkadaşları laparoskopik yapılan grupta yaş ortalamasını 51,9 laparotomi grubunda ise 51,7 olarak saptamışlardır.¹⁶¹ Amerika çıkışlı bir çalışmada ise yaş ortalamasını laparoskopi yapılan grupta 57, laparotomi grubunda ise 46 olarak not etmişlerdir.¹²⁴ Literatür verileri değerlendirildiğinde, laparoskopi yapılan grubun yaş ortalamasının daha yüksek olması dikkate değer bir durumdur. Bizim çalışmamızda yaş ortalaması, literatürün aksine, laparoskopi yapılan grupta laparotomi yapılan gruba göre daha düşük saptanmıştır. Ancak aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Endokrin Derneği'nin 2014 kılavuzuna göre, tam rezeksiyon sağlamak, tümör rüptürünü azaltmak ve lokal tümör nüksünü önlemek için, 6 cm'den büyük Feokromositomalara açık rezeksiyon önerilmektedir.⁷⁹

Feokromasitomalar yıllık insidansı 1 milyon yetişkinde 2 ila 9,1 olan nadir tümörlerdir. Kadın ve erkeklerde eşit olarak görülmektedir.³¹ Hollanda'da yapılan 3 çalışmanın dahil edildiği ulusal bir meta analizde, K:E oranını 1,2:1 olarak bulunmuştur.¹⁶² Familial feokromasitomada K:E oranını 2:1 not eden çalışmalar vardır.¹⁶³ Bilateral olgular kadın ve erkeklerde eşit olarak görülmektedir.¹⁶⁴ Bizim çalışmamız 1.3'lük K:E oranıyla Berends ve arkadaşlarının kohortuyla benzerlik göstermektedir. Kittah ve arkadaşlarının ifade ettiği gibi bizim çalışmamızda da bilateral olgularda cinsiyetler arasında eşit dağıldığını görmekteyiz.

Kitlenin olduğu taraf analiz edildiğinde, Mayo klinik tarafından yapılan bir çalışmada sağ:sol oranı 2:1 olarak not edilirken, bilateral olguların oranı %2,1 olarak saptanmıştır.¹¹² Fu ve arkadaşları bu oranı 1,3 olarak kaydetmişlerdir.¹⁶⁵ Bizim çalışmamızda sağ:sol oranı 2,65 olarak bulunmuştur. Tümör yerleştiği taraflar arasındaki bu denli farklılığın temel sebebi, bu çalışmalardan biri her ne kadar meta-analiz olsa da, çoğu az sayıda hasta sayısını içeriyor olması, çalışmaların yapıldığı merkezlerin farklı ve yaş aralığının farklı oluşundan kaynaklanıyor olabilir. Bu bağlamda daha geniş kohort ve ulusal çalışmalara odaklanmaya ihtiyaç vardır.

Açık cerrahi ve laparoskopi yapılan hastalar cerrahi süresi olarak karşılaştırıldığında; Bai ve ark ve Davies ve ark laparoskopik cerrahinin sırasıyla 4 dk ve 89 dk daha uzun sürdüğünü not etmişlerdir.^{161,166} Bunların aksine, Edwin ve arkadaşları 18 dk, Kim ve arkadaşları 29 dk, Lang ve arkadaşları 68 dk, Tanaka ve arkadaşları 44 dk, laparoskopinin daha kısa sürdüğünü vurgulamışlardır.^{159,167,168,169} Tüm bu çalışmalar içerisinde laparoskopinin 68 dakika daha kısa sürdüğünü ifade eden çalışmanın etki büyüklüğü daha yüksek olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda laparoskopi yapılan cerrahilerin ortalama 13 dakika kadar daha kısa sürdüğü görüldü. Ancak aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İçerisinde bahsi edilen çalışmaların da bulunduğu toplam 14 çalışmayı gözden geçiren, Fu ve arkadaşları tarafından 2020'de yapılan meta-analizde laparoskopik yapılan cerrahilerin 11 dakika daha kısa sürdüğünü ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı kaydedilmiştir.¹⁶⁵ Bu, aslında bize Learning Curve dediğimiz öğrenme eğrisinin cerrahi pratiğinde ne kadar önemli olduğunu vurgulamaktadır.^{170,171,172} Laparoskopinin yaygınlaşması ve son teknolojik

gelişmelerle beraber laparoskopi yapan cerrah sayısı ve etkilerinin artmasıyla beraber laparoskopik cerrahinin daha kısa süreceğini düşünmekteyiz.

Vakaların yaklaşık %10'u, feokromositoma ile ilişkili olduğu bilinen bir dizi kalıtsal duruma sahip hastalardan oluşur. Bunlara çoklu endokrin neoplazi (MEN) IIA ve IIB, nörofibromatoz tip 1 (NF-1), tuberoskleroz, von Hippel-Lindau sendromu, Sturge-Weber sendromu ve basit ailesel feokromositoma dahildir. Ailesel feokromositomaların iki taraflı olma olasılığı daha yüksektir ve bazen parsiyel adrenalectomi ile tedavi edilebilir.⁸⁰ Çalışmamızda hastalarımızın %10,3'ünde MEN2A, %2,6 MEN 2B, %5,1 NF-1 tespit edildi. Bilateral olgularımızın her ikisinde de MEN2A tespit edildi. Çalışmamızda kalıtsal sendromlara eşlik eden feokromastoma insidansının literatürden daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu farklılık kohort heterojenitesinden kaynaklanmış olabilir.

Geleneksel olarak katekolaminler, toplam ve/veya fraksiyone metanefrinler ve vanillilmandelik asitdin (VMA) 24 saatlik idrar ölçümü, feokromositoma tanısı için kullanılmıştır.¹⁷³ Günümüzde tanı, yükselmiş plazma fraksiyone metanefrinler veya yüksek 24 saatlik idrar fraksiyone metanefrinler ile konur.⁷⁹ Ancak 1 cm'den daha küçük feokromositomaların katekolamin salgılamadığı bilgisini akılda tutmak gerekir.⁵⁴ Kan testinden en az 8-12 saat önce yiyecek, kafeinli içecekler, yorucu fiziksel aktivite veya sigara içilmesine izin verilmez. Plazma normetanefrin testine müdahale edebileceğinden, testten 5 gün önce asetaminofen alınmamalıdır.³¹

Hull'un 1986'daki makalesinde cerrahi için yeterli hazırlığı olmayan feokromositoma hastalarında, perioperatif mortalite oranının %30-45 kadar yüksek olduğunu belirtmektedir.¹⁷⁴ Duh, makalesinde adrenerjik reseptör blokajı ve sıvı replasmanı, cerrahi tedavinin gelişimi, lokalizasyon tekniklerindeki yeniliklerin tümünün mortalitede belirgin bir düşüşe katkıda bulunduğunu ayrıca yenilenen operasyonel ve anestezi yaklaşımların da katkısı olduğunu anlatıyor.¹⁷⁵ Adrenerjik reseptör antagonistleri, kalsiyum kanal blokerleri ve metirozin de dahil ameliyat öncesi çeşitli farmakolojik yöntemlerin uygulanması önerilmiştir. Preoperatif adrenerjik reseptör blokajı yaygın olarak kullanılmaktadır ve çoğu çalışma perioperatif komplikasyonlarda önemli bir azalma olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, mevcut retrospektif çalışmaların, prospektif, randomize çalışmalar

olmamasına rağmen, preoperatif adrenerjik reseptör blokajını desteklediği sonucuna varılmıştır.^{175,176}

Ulchaker ve arkadaşları hastaların %30'unun ameliyattan 24 saat önce ilaç almadığını bildirdiler. Preoperatif antihipertansif ilaçlarla tedavi edilmeyen hastalarda intraoperatif ortalama kan basıncı seviyeleri benzerdi.¹⁷⁶ Boutros ve arkadaşları herhangi bir hipotansif ilaç almayan 29 hasta ile alfa blokaj hazırlığı alan 31 hastayı karşılaştırdılar ve perioperatif mortalite veya morbidite açısından hiçbir fark bulamadılar.¹³⁷ Ancak intraoperatif kan basıncı artışı tedavi edilmeyen grupta biraz daha yüksekti.¹⁷⁶ Shao ve arkadaşları, feokromastoma cerrahisinde α 1-blokajı için kullanılan doksazosin ile herhangi bir ilaç almayan bir grup hastayı karşılaştırmışlardır. İntraoperatif kan basıncı ve kalp hızı iki grupta benzerken, doksazosin alan hastalarda intraoperatif kolloid kullanımı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.¹⁷⁷ Çalışmalarında diyastolik kan basıncı, preoperatif α -blokajı yapılmayan hastalarda intraoperatif daha yüksek olma eğilimindeydi, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Her iki grupta da cerrahi sırasında ciddi hipertansiyon/hipotansiyon veya taşikardi/bradikardi saptanmamıştır. Bununla birlikte, preoperatif dönemde α 1-blokajı, kan basıncını korumak için vazoaaktif ilaçların ve intraoperatif verilen kolloid sıvı kullanımını arttırmıştır. Başka bir çalışmada, fenoksibenzamin kullanımı, daha fazla vazopresör kullanımını gerektiren daha uzun süreli intraoperatif hipotansiyona yol açmıştır.⁹¹ Sürekli arter basıncının izlenmesi, hızlı etkili vazoaaktif ajanlar ve cerrahi yaklaşımın iyileştirilmesi, feokromositoma nedeniyle adrenalektomi yapılan hastaların sonuçlarını çarpıcı biçimde iyileştirmiştir.^{177,91}

Takeda ve arkadaşlarının 2021 yılında 68 hastadan oluşan çalışmalarında, preoperatif dönemde bir gruba labetalol diğer gruba doksazosin verilmiştir. Her iki grup homojen oluşturulmuş ve yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, kalp hastalığı açısından fark saptanmamıştır. Labetalol grubunda hem sistolik hem de diastolik kan basınçlarının hafif düzeyde daha yüksek saptanmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.¹⁷⁸

Çalışmamızda, doksazosin ve fenoksibenzamin kullanan hastalar karşılaştırıldığında, preoperatif sistolik ve diyastolik kan basınçları ile intraoperatif

en yüksek sistolik ve diyastolik kan basınları açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi. Ancak doksazosin ile tedavi edilmiş grupta preoperatif ve intraoperatif en yüksek sistolik ve diyastolik kan basınçlarının hafif yüksek olduğunu görmekteyiz. Yeterli sayıda denekle yapılacak daha geniş bir çalışmada anlamlı fark olabileceği düşünmekteyiz.

Fenoksibenzamin kullanan hastaların daha çok ASA II, doksazosin kullanan hastaların ise daha çok ASA III skoruyla opere edildikleri saptandı. Eşlik eden sendromlar ve idrar katekolaminleri durumu açısından istatistiksel fark tespit edilmedi. Doksazosin kullanan hastalarda hem ameliyat öncesi KTA hem de ameliyat sırasında KTA daha yüksek tespit edildi.

Bunlara ek olarak, doksazosin kullanılan grupta anlamlı derecede daha yüksek kan ürünü kullanıldığı görüldü. Doksazosin ilacını kullanan grubun daha uzun hastanede kalış süresi ile ilişkili iken intraoperatif kullanılan antihipertansif ilaçlar ve vazopressör ilaçlar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Bu ilaçların kullanımı herhangi bir idrar metaboliti ile ilişkilendirilmedi.

Feokromasitoma nedeniyle operasyon planlanan hastaların ameliyattan önceki kan basıncı regülasyonları önem arz etmektedir. Preoperatif dönemde bu hastaların bir kısmına labetalol veren yayınlar literatürde mevcuttur.¹⁷⁸ Buna karşın doksazosin veya fenoksibenzamin veren yayınların sayısı daha fazladır. Preoperatif kullanılan ilacın intraoperatif hemodinamik instabiliteyi etkilediği düşünülmektedir. Ameliyat öncesi alfa bloker ile tedavi edilmiş hastalarla yapılan çalışmalar feokromasitoma cerrahisinde, intraoperatif dönemde hemodinamik instabilite (HDI) %22-60 arasında saptanmıştır.^{151,179} HDI, Feokromositoma rezeksiyonunda önemli bir endişe kaynağıdır. Alfa blokerlerin preoperatif kullanımı ve cerrahi sırasında tümör manipülasyonuna dikkat etmek, HDI insidansını azaltmak için önemlidir.^{151,179}

HDI ile ilgili olarak veriler, laparoskopinin açık cerrahiden daha kararlı hemodinamikler sağladığını ortaya koymuştur. Bu aşağıdaki faktörlerle açıklanabilir. İlk olarak, büyütülmüş, net bir laparoskopik alan, cerrahın tümörün ince diseksiyonu yapmasına yardımcı olur. İkincisi, hassas laparoskopik aletler yardımıyla tümörün doğrudan manipülasyonu azaltılır. Üçüncüsü, büyütülmüş laparoskopik alanda,

adrenal ana damar kolayca tespit edilebilir ve erken bağlanabilir, bu da katekolaminlerin kana salınımını azaltır.¹⁶⁵ Endokrin Derneği'nin 2014 kılavuzlarına göre, tam rezeksiyon sağlamak, tümör rüptürünü azaltmak ve lokal tümör nüksünü önlemek için 6 cm'den büyük feokromasitomalar için açık rezeksiyon önerilir.⁷⁹

Gaujoux ve arkadaşları tarafından Fransa'da 149 hastadan oluşan bir çalışma yapmışlardır. %67'si kadınlardan oluşan bu çalışmada HDI %8 olarak not edilmiştir.¹⁸⁰ Hemodinamik instabiliteyi, Namekawa ve arkadaşları %46¹⁴⁶, Kwon ve arkadaşları %62¹⁸¹ Wu ve arkadaşları %43¹⁸², Chung ve arkadaşları %50¹⁸³, Bai ve arkadaşları %26¹⁸⁴, Thompson ve arkadaşları %46 bulmuşlardır.¹⁷⁹ Daha geniş (n=283) ve multisentrik bir çalışma, Vorsellaars ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılmış ve HDI %26 olarak rapor edilmiştir.¹⁸⁵ Türkiye çıkışlı bir çalışmada (n=37) ise HDI %35 olarak kaydedildi.¹⁸⁶ Çalışmamızda ise hastaların %38'inde HDI bulundu. Çalışmamızın bu aşaması Aksakal ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzerlik göstermektedir. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı da benzerlik gösterdiğinin altını çizmek önemlidir. Çalışmamızda hemodinamik olarak instabil olan hastaları preoperatif kullandıkları ilaçlar açısından istatistiksel olarak farklılık arz etmemekteydi. Ancak sayısal veri olarak baktığımızda doksazosin tedavisi alan grupta daha yüksek instabilite frekansı izlendi. Benzer şekilde idrar metabolitleri açısından incelendiğinde anlamlılık yoktu. Ancak izole normetanefrin yüksekliği olan hastaların %50 insidans ile daha fazla HDI insidansına sahip idi. Açık ameliyat yapılan grupta daha yüksek HDI saptandı (%63). Gaujoux ve arkadaşları laparoskopi grubunda %8 HDI bulmuşlardır.¹⁸⁰ Bir meta-analizinde tümör boyutu ve idrar normetanefrin HDI ile ilişkili bulundu. Buna göre tümör boyutundaki her 1 cm artışa karşılık 1,14 kat HDI riski arttığı rapor edildi.¹⁸⁷ Bizim çalışmamızda regresyon analizi sonucunda HDI ile ilişkili bağımsız risk faktörü saptanmadı.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Feokromositoma nadir görülen tümörlerdendir. Feokromasitoma hastalarında en sık bulgu hipertansiyon olup çeşitli klinik semptomlara neden olabilir. Katekolaminlerin aşırı salınması ciddi ve potansiyel olarak ölümcül hipertansif krize neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Feokromasitoma hastaları perioperatif dönemde majör kardiyak komplikasyonlar açısından risk altındadır. Anestezinin başarılı yönetimi; dikkatli preoperatif optimizasyonu, titiz intraoperatif planlamayı ve yakın hemodinamik takibi gerektirir. Yukarıda tarif edildiği gibi yüksek komplikasyon riski göz önüne alındığında, tüm hastaların ameliyat sonrası dönemde dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekir.

Feokromasitoma hastalarına MEN2A ve MEN2B gibi çoklu endokrin bozukluklar eşlik edebileceğinden, bu açıdan da hastaların tetkik edilmesi gerekir. Preoperatif dönemde hastaların kan basınçlarının regülasyonu perioperatif mortalite ve morbidite açısından önemlidir.

İntraoperatif meydana gelen katekolamin dalgalanmalarında özellikle laringoskopi, peritoneal insuflasyon, cerrahi stimülasyon ve tümör manipülasyonu sonrasında meydana gelen hipertansiyon ve ardından tümör ligasyonunu takiben oluşan hipotansiyonu önlemek gerekir. Yapılan çalışmalarda tümör boyutu ve idrar normetanefrin HDI ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda da HDI'nın %38 oranında görülüyor olması ciddi bir problemdir. Bu nedenle introperatif HDI'ye karşı dikkatli olunmalıdır.

Çalışmamızda introperatif sistolik kan basıncı yüksekliği hastanın yaşı ile pozitif yönde korele bulundu. Yaşı ileri olan hastaların ameliyat sırasında unstabil seyretme ihtimali yüksek olacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Doksazosin kullanan grupta intraoperatif daha yüksek kalp tepe atımı kaydedilmiştir. Doksazosin kullanan hastaların taşikardi açısından intraoperatif yakın takibi önerilir. Laparoskopik cerrahi ile tedavi edilen hastalarda yoğun bakım ve hastanede kalış süresinin daha az olduğu, ayrıca kan ve kan ürünü kullanımının daha az olduğu tespit edilmiş olup feokromasitomanın cerrahi tedavisinde laparaskopinin kullanımı önem

arz etmektedir. Kadın hastalarımızda en düşük kan basınçları değerleri erkeklere göre daha düşük bulundu. Bu açıdan, kadın hastalarda introperatif süreçte kan basıncı değerlerinin ağır hipotansif seyredebileceği ihtimalinin daha yüksek olduğu akılda tutulmalıdır.



7. KAYNAKÇA

1. Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005;366(1):665-675.
2. Kinney MAO, Narr BJ, Warner MA. Perioperative management of pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2002;16(3):359-369.
3. Leoutsakos B, Leoutsakos A. The adrenal glands: a brief historical perspective. *Hormones*. 2008;7(4):334-336.
4. Pradeep P V., Dorairajan N, Siddharth D. Vignette Adrenal Gland: Brief Look Into Its History. *Indian J Surg*. 2021;83(3):820-824.
5. Manger WM. An overview of pheochromocytoma: History, current concepts, vagaries, and diagnostic challenges. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1073:1-20.
6. Değer M, İzol V, Akdoğan N, et al. Is Laparoscopic Adrenalectomy Safe in Large Adrenal Masses? *Bull Urooncology*. 2019;18(1):7-11.
7. Else T, Hammer GD. Genetic analysis of adrenal absence: Agenesis and aplasia. *Trends Endocrinol Metab*. 2005;16(10):458-468.
8. Hatano O, Takakusu A, Nomura M, Morohashi KI. Identical origin of adrenal cortex and gonad revealed by expression profiles of Ad4BP/SF-1. *Genes to Cells*. 1996;1(7):663-671.
9. Goto M, Hanley KP, Marcos J, et al. In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development. *J Clin Invest*. 2006;116(4):953-960.
10. Barwick TD, Malhotra A, Webb JAW, Savage MO, Reznick RH. Embryology of the adrenal glands and its relevance to diagnostic imaging. *Clin Radiol*. 2005;60(9):953-959.
11. Anderson DJ, Carnahan JF, Michelsohn A, Patterson PH. Antibody markers identify a common progenitor to sympathetic neurons and chromaffin cells in

- vivo and reveal the timing of commitment to neuronal differentiation in the sympathoadrenal lineage. *J Neurosci*. 1991;11(11):3507-3519.
12. Jozan S, Aziza J, Châtelin S, et al. Human fetal chromaffin cells: A potential tool for cell pain therapy. *Exp Neurol*. 2007;205(2):525-535.
 13. Finotto S, Krieglstein K, Schober A, et al. Analysis of mice carrying targeted mutations of the glucocorticoid receptor gene argues against an essential role of glucocorticoid signalling for generating adrenal chromaffin cells. *Development*. 1999;126(13):2935-2944.
 14. Hui XG, Akahira JI, Suzuki T, et al. Development of the human adrenal zona reticularis: Morphometric and immunohistochemical studies from birth to adolescence. *J Endocrinol*. 2009;203(2):241-252.
 15. Yates R, Katugampola H, Cavlan D, et al. Adrenocortical Development, Maintenance, and Disease. In: *Current Topics in Developmental Biology*. Vol 106. 1st ed. Elsevier Inc.; 2013:239-312.
 16. Ross MH, Wojciech Pawlina. Adrenal Bezler. In: Baykal B, Ed. *Histoloji Konu Anlatımı ve Atlası*. 6 th editi. ; 2013:762-771.
 17. Avisse C, Marcus C. Surgical Anatomy and Embryology Of The Adrenal Gland. *Surg Clin North Am*. 2000;80(1):403-415.
 18. Kebebew E, Siperstein AE, Duh QY. Laparoscopic adrenalectomy: The optimal surgical approach. *J Laparoendosc Adv Surg Tech - Part A*. 2001;11(6):409-413.
 19. Perrier ND, Boger MS. Surgical anatomy. *Adrenal Gland Diagnostic Asp Surg Ther*. Published online 2005:7-18.
 20. Netter FH. Surrenal Bez Anatomisi. In: *İnsan Anatomi Atlası*. ; 2020:312-314.
 21. Donnellan WL. Surgical Anatomy of the Adrenal Glands. *Ann Surg*. 1961;154(6):298-305.

22. Lombardi CP, Crea C De, Pennestri F, Raffaelli M. Surgery of the adrenal gland. *Surg Adrenal Gland*. Published online 2013:1-193.
23. Hall JE, Hall ME. Guyton ve hall tıbbi fizyoloji. In: Yeğen BÇ, Alican İ, Solakoğlu Z, eds. *Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji*. 13. ; 2017:965-978.
24. Stewart PM, Newell-price JDC. Adrenal Cortex and. In: *Williams Textbook of Endocrinology*. 14 TH EDİT. Elsevier Inc.; 2019:490-505.
25. Gunawardane PTK, Grossman A. Pheochromocytoma and paraganglioma. *Adv Exp Med Biol*. 2016;956:239-259.
26. Mazza A, Armigliato M, Marzola MC, et al. Anti-hypertensive treatment in pheochromocytoma and paraganglioma: Current management and therapeutic features. *Endocrine*. 2014;45(3):469-478.
27. Conzo G, Pasquali D, Colantuoni V, et al. Current concepts of pheochromocytoma. *Int J Surg*. 2014;12(5):469-474.
28. Falhammar H, Kjellman M, Calissendorff J. Initial clinical presentation and spectrum of pheochromocytoma: A study of 94 cases from a single center. *Endocr Connect*. 2018;7(1):186-192.
29. Zhikrivetskaya SO, Snezhkina A V, Zaretsky AR, Stepanov OA, Kalinin D V, Moskalev AA. Molecular markers of paragangliomas / pheochromocytomas. 2017;8(15):25756-25782.
30. Calissendorff J, Juhlin CC, Bancos I, Falhammar H. Pheochromocytomas and Abdominal Paragangliomas: A Practical Guidance. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4).
31. Farrugia FA, charalampopoulos A. Pheochromocytoma. *Endocr Regul*. 2019;53(3):191-212.
32. Adler JT, Meyer-Rochow GY, Chen H, et al. Pheochromocytoma: Current Approaches and Future Directions. *Oncologist*. 2008;13(7):779-793.

33. Lam AK yin. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. *Endocr Pathol*. 2017;28(3):213-227.
34. Baguet JP, Hammer L, Mazzuco TL, et al. Circumstances of discovery of phaeochromocytoma: A retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(5):681-686.
35. Stolk RF, Bakx C, Mulder J, Timmers HJLM, Lenders JWM. Is the excess cardiovascular morbidity in pheochromocytoma related to blood pressure or to catecholamines? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1100-1106.
36. Saygılı F, ed. Feokromositoma Ve Paraganglioma. In: *Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Klavuzu /Ankara.* ; 2020:47-63.
37. Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine metabolism: A contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev*. 2004;56(3):331-349.
38. Huynh TT, Pacak K, Brouwers FM, et al. Different expression of catecholamine transporters in phaeochromocytomas from patients with von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(4):551-563.
39. Pacak K. Approach to the patient: Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4069-4079.
40. Kakoki K, Miyata Y, Shida Y, et al. Pheochromocytoma multisystem crisis treated with emergency surgery: A case report and literature review Case Reports. *BMC Res Notes*. 2015;8(1):1-5.
41. Sheinberg R, Gao WD, Wand G, et al. Case 1 - 2012 - A perfect storm: Fatality resulting from metoclopramide unmasking a pheochromocytoma and its management. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26(1):161-165.
42. Kiernan CM, Solórzano CC. Pheochromocytoma and Paraganglioma.

- Diagnosis, Genetics, and Treatment. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25(1):119-138.
43. Buffet A, Burnichon N, Favier J, Gimenez-Roqueplo AP. An overview of 20 years of genetic studies in pheochromocytoma and paraganglioma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(2):101416.
 44. Chen Y, Duh QY. *Update on Diagnosis and Management of Pheochromocytoma*. Elsevier Inc.; 2019.
 45. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol*. 2005;141(1):71-74.
 46. Angelousi A, Kassi E, Zografos G, Kaltsas G. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(9):986-997.
 47. Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: Diagnosis, genetics, management, and treatment. *Curr Probl Cancer*. 2014;38(1):7-41.
 48. King KS, Pacak K. Familial pheochromocytomas and paragangliomas. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;386(1-2):92-100.
 49. Lefebvre M, Foulkes WD. Pheochromocytoma and paraganglioma syndromes. *Encycl Endocr Dis*. 2014;21(1):e8-e17.
 50. Hamidi O, Young WF, Iñiguez-Ariza NM, et al. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: 272 patients over 55 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3296-3305.
 51. Schulz C, Eisenhofer G, Lehnert H. Principles of catecholamine biosynthesis, metabolism and release. *Front Horm Res*. 2004;31:1-25.
 52. Eisenhofer G, Lenders JWM, Pacak K. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2009;70(3):161-165.

53. Pappachan JM, Raskauskiene D, Sriraman R, Edavalath M, Hanna FW. Diagnosis and management of pheochromocytoma: A practical guide to clinicians. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(7).
54. Eisenhofer G, Prejbisz A, Peitzsch M, et al. Biochemical diagnosis of chromaffin cell tumors in patients at high and low risk of disease: plasma versus urinary free or deconjugated o-methylated catecholamine metabolites. *Clin Chem.* 2018;64(11):1646-1656.
55. Unger N, Hinrichs J, Deutschbein T, et al. Plasma and urinary metanephrines determined by an enzyme immunoassay, but not serum chromogranin A for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2012;120(8):494-500.
56. Van Berkel A, Lenders JWM, Timmers HJLM. Diagnosis of endocrine disease: Biochemical diagnosis of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(3).
57. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: How to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2656-2666.
58. Bozin M, Lamb A, Putra LJ. Pheochromocytoma with Negative Metanephrines: A Rarity and the Significance of Dopamine Secreting Tumors. *Urol Case Reports.* 2017;12:51-53.
59. Eisenhofer G, Lenders JWM, Siegert G, et al. Plasma methoxytyramine: A novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. *Eur J Cancer.* 2012;48(11):1739-1749.
60. Mirica A, Badarau IA, Stefanescu AM, et al. The role of chromogranin a in adrenal tumors. *Rev Chim.* 2018;69(3):678-681.
61. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for

- a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(5):G1-G10.
62. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(2):637-644.
 63. Sane T, Schalin-Jäntti C, Raade M. Is biochemical screening for pheochromocytoma in adrenal incidentalomas expressing low unenhanced attenuation on computed tomography necessary? *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):2077-2083.
 64. Baid SK, Lai EW, Wesley RA, et al. Brief communication: Radiographic contrast infusion and catecholamine release in patients with pheochromocytoma. *Ann Intern Med*. 2009;150(1):27-32.
 65. Blake MA, Kalra MK, Maher MM, et al. Pheochromocytoma: An imaging chameleon. *Radiographics*. 2004;24(SPEC. ISS.):87-99.
 66. Jalil ND, Pattou FN, Combemale F, et al. Effectiveness and limits of preoperative imaging studies for the localisation of pheochromocytomas and paragangliomas: A review of 282 cases. *Eur J Surg*. 1998;164(1):23-28.
 67. Shulkin BL, Ilias I, Sisson JC, Pacak K. Current trends in functional imaging of pheochromocytomas and paragangliomas. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1073:374-382.
 68. Bhatia KSS, Ismail MM, Sahdev A, et al. 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy for the detection of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas: CT and MRI correlation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(2):181-188.
 69. Jacobson AF, Deng H, Lombard J, Lessig HJ, Black RR. 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: Results of a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2596-2606.

70. Timmers HJLM, Chen CC, Carrasquillo JA, et al. Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4757-4767.
71. Mamede M, Carrasquillo JA, Chen CC, et al. Negative Metastatic Pheochromocytoma Sites. *Nucl Med Commun* 2006;. 2006;27:31-36.
72. Naswa N, Sharma P, Nazar AH, et al. Prospective evaluation of 68Ga-DOTA-NOC PET-CT in phaeochromocytoma and paraganglioma: Preliminary results from a single centre study. *Eur Radiol.* 2012;22(3):710-719.
73. Scholten A, Cisco RM, Vriens MR, et al. Pheochromocytoma crisis is not a surgical emergency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):581-591.
74. Ramakrishna H. Pheochromocytoma resection: Current concepts in anesthetic management. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2015;31(3):317-323.
75. Azadeh N, Ramakrishna H, Bhatia NL, Charles JC, Mookadam F. Therapeutic goals in patients with pheochromocytoma: a guide to perioperative management. *Ir J Med Sci.* 2016;185(1):43-49.
76. Manger WM. The protean manifestations of pheochromocytoma. *Horm Metab Res.* 2009;41(9):658-663.
77. Zelinka T, Eisenhofer G, Pacak K. Pheochromocytoma as a catecholamine producing tumor: Implications for clinical practice. *Stress.* 2007;10(2):195-203.
78. Lafont M, Fagour C, Haissaguerre M, et al. Per-operative hemodynamic instability in normotensive patients with incidentally discovered pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):417-421.
79. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-1942.

80. Naranjo J, Dodd S, Martin YN. Perioperative Management of Pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(4):1427-1439.
81. Petrák O, Trauch B, Zelinka T, et al. Factors influencing arterial stiffness in pheochromocytoma and effect of adrenalectomy. *Hypertens Res*. 2010;33(5):454-459.
82. Kassim TA, Clarke DD, Mai VQ, Clyde PW, Shakir KMM. Review Article Abbreviations : *Endocr Pract*. 2008;14(9):1137-1149.
83. Sanford EL, Hickey T, Lu J. Acute Takotsubo Cardiomyopathy during Elective Hernia Repair in a Patient with Previously Resected Pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(6):1596-1598.
84. Agarwal V, Kant G, Hans N, Messerli FH. Takotsubo-like cardiomyopathy in pheochromocytoma. *Int J Cardiol*. 2011;153(3):241-248.
85. Redfors B, Shao Y, Ali A, Omerovic E. Current hypotheses regarding the pathophysiology behind the takotsubo syndrome. *Int J Cardiol*. 2014;177(3):771-779.
86. Paur H, Wright PT, Sikkell MB, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a β 2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: A new model of takotsubo cardiomyopathy. *Circulation*. 2012;126(6):697-706.
87. Zelinka T, Petrák O, Turková H, et al. High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma. *Horm Metab Res*. 2012;44(5):379-384.
88. Agarwal G, Sadacharan D, Kapoor A, et al. Cardiovascular dysfunction and catecholamine cardiomyopathy in pheochromocytoma patients and their reversal following surgical cure: Results of a prospective case-control study. *Surgery*. 2011;150(6):1202-1211.
89. Osranek M, Bursi F, Gura GM, Young WF, Seward JB. Echocardiographic features of pheochromocytoma of the heart. *Am J Cardiol*. 2003;91(5):640-

643.

90. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd R V., Pacak K. The north american neuroendocrine tumor society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: Pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas*. 2010;39(6):775-783.
91. Weingarten TN, Cata JP, O'Hara JF, et al. Comparison of two preoperative medical management strategies for laparoscopic resection of pheochromocytoma. *Urology*. 2010;76(2):508.e6-508.e11.
92. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: State-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev*. 2003;24(4):539-553.
93. Livingstone M, Duttchen K, Thompson J, et al. Hemodynamic Stability During Pheochromocytoma Resection: Lessons Learned Over the Last Two Decades. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(13):4175-4180.
94. Bravo EL. Pheochromocytoma. *Cardiol Rev*. 2002;10(1):44-50.
95. Gosse P, Tauzin-Fin P, Sesay MB, Sautereau A, Ballanger P. Preparation for surgery of phaeochromocytoma by blockade of α -adrenergic receptors with urapidil: What dose? *J Hum Hypertens*. 2009;23(9):605-609.
96. Habbe N, Ruger F, Bojunga J, Bechstein WO, Holzer K. Urapidil in the preoperative treatment of pheochromocytomas: A safe and cost-effective method. *World J Surg*. 2013;37(5):1141-1146.
97. van der Zee PA, de Boer A. Pheochromocytoma: A review on preoperative treatment with phenoxybenzamine or doxazosin. *Neth J Med*. 2014;72(4):190-201.
98. Zuber SM, Kantorovich V, Pacak K. Hypertension in pheochromocytoma: Characteristics and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(2):295-311.

99. Lebuffe G, Dosseh ED, Tek G, et al. The effect of calcium channel blockers on outcome following the surgical treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Anaesthesia*. 2005;60(5):439-444.
100. Siddiqi HK, Yang HY, Laird AM, et al. Utility of oral nicardipine and magnesium sulfate infusion during preparation and resection of pheochromocytomas. *Surg (United States)*. 2012;152(6):1027-1036.
101. Mannelli M. Management and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1073:405-416.
102. Wachtel H, Kennedy EH, Zaheer S, et al. Preoperative Metyrosine Improves Cardiovascular Outcomes for Patients Undergoing Surgery for Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:646-654.
103. Thanapaalasingham K, Pollmann AS, Schelew B. Échec Du Traitement Par Métyrosine Pour La Gestion Préopératoire D'Un Phéochromocytome: Une Étude De Cas. *Can J Anesth*. 2015;62(12):1303-1307.
104. Aggeli C, Nixon AM, Parianos C, et al. Surgery for pheochromocytoma: A 20-year experience of a single institution. *Hormones*. 2017;16(4):388-395.
105. Conzo G, Musella M, Corcione F, et al. Laparoscopic adrenalectomy, a safe procedure for pheochromocytoma. A retrospective review of clinical series. *Int J Surg*. 2013;11(2):152-156.
106. Mellon MJ, Sundaram CP. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma versus other surgical indications. *J Soc Laparoendosc Surg*. 2008;12(4):380-384.
107. Ball MW, Hemal AK, Allaf ME. International Consultation on Urological Diseases and European Association of Urology International Consultation on Minimally Invasive Surgery in Urology: laparoscopic and robotic adrenalectomy. *BJU Int*. 2017;119(1):13-21.
108. Toniato A, Boschini IM, Opocher G, Guolo A, Pelizzo M, Mantero F. Is the

laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma the best treatment?
Surgery. 2007;141(6):723-727.

109. Wang W, Li P, Wang Y, et al. Effectiveness and safety of laparoscopic adrenalectomy of large pheochromocytoma: A prospective, nonrandomized, controlled study. *Am J Surg*. 2015;210(2):230-235.
110. Li H, Yan W, Ji Z, et al. Experience of retroperitoneal laparoscopic treatment on pheochromocytoma. *Urology*. 2011;77(1):131-135.
111. Kiernan CM, Shinall MC, Mendez W, Peters MF, Broome JT, Solorzano CC. Influence of adrenal pathology on perioperative outcomes: A multi-institutional analysis. *Am J Surg*. 2014;208(4):619-625.
112. Jaroszewski DE, Tessier DJ, Schlinkert RT, et al. Laparoscopic Adrenalectomy for Pheochromocytoma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(12):1501-1504.
113. Meyer-Rochow GY, Soon PSH, Delbridge LW, et al. Outcomes of minimally invasive surgery for phaeochromocytoma. *ANZ J Surg*. 2009;79(5):367-370.
114. Callender GG, Kennamer DL, Grubbs EG, Lee JE, Evans DB, Perrier ND. Posterior Retroperitoneoscopic Adrenalectomy. *Adv Surg*. 2009;43(1):147-157.
115. Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, et al. Laparoscopic and retroperitoneoscopic treatment of pheochromocytomas and retroperitoneal paragangliomas: Results of 161 tumors in 126 patients. *World J Surg*. 2006;30(5):899-908.
116. Lee GS, Arghami A, Dy BM, McKenzie TJ, Thompson GB, Richards ML. Robotic single-site adrenalectomy. *Surg Endosc*. 2016;30(8):3351-3356.
117. Aliyev S, Karabulut K, Agcaoglu O, et al. Robotic versus laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(13):4190-4194.

118. Weingarten TN, Welch TL, Moore TL, et al. Preoperative Levels of Catecholamines and Metanephrines and Intraoperative Hemodynamics of Patients Undergoing Pheochromocytoma and Paraganglioma Resection. *Urology*. 2016;100:131-138.
119. Inabnet WB, Pitre J, Bernard D, Chapuis Y. Comparison of the hemodynamic parameters of open and laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *World J Surg*. 2000;24(5):574-578.
120. James MFM, Prys-Roberts C. Phaeochromocytoma-recent progress in its management (multiple letters) [1]. *Br J Anaesth*. 2001;86(4):594-595.
121. Matsuda Y, Kawate H, Shimada S, et al. Perioperative sequential monitoring of hemodynamic parameters in patients with pheochromocytoma using the Non-Invasive Cardiac System (NICaS). *Endocr J*. 2014;61(6):571-575.
122. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, Graham Frederick Pineo. The New England Journal of Medicine. *N Engl J Med*. 2003;348(1):1-10.
123. Burns JM, Sing RF, Mostafa G, et al. The role of transesophageal echocardiography in optimizing resuscitation in acutely injured patients. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2005;59(1):36-42.
124. Sprung J, O'Hara JF, Gill IS, Abdelmalak B, Sarnaik A, Bravo EL. Anesthetic aspects of laparoscopic and open adrenalectomy for pheochromocytoma. *Urology*. 2000;55(3):339-343.
125. Breslin DS, Farling PA, Mirakhur RK. The use of remifentanyl in the anaesthetic management of patients undergoing adrenalectomy: A report of three cases. *Anaesthesia*. 2003;58(4):358-362.
126. Kinney MAO, Warner ME, Van Heerden JA, et al. Perianesthetic risks and outcomes of pheochromocytoma and paraganglioma resection. *Anesth Analg*. 2000;91(5):1118-1123.
127. Lippmann M, Ford M, Lee C, et al. Use of desflurane during resection of

- phaeochromocytoma. *Br J Anaesth*. 1994;72(6):707-709.
128. Erdogan MA, Uçar M, Özkan AS, Özgül, Durmuş M. Laparoskopik feokromasitoma cerrahisinde perioperatif şiddetli hipertansiyonun yönetimi. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dern Derg*. 2016;44(1):47-49.
129. Joris JL, Hamoir EE, Hartstein GM, et al. Hemodynamic changes and catecholamine release during laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Anesth Analg*. 1999;88(1):16-21.
130. Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS, Magboul MA, El-Bakry AK. Histamine-release haemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivacurium, atracurium and tubocurarine. *Br J Anaesth*. 1995;75(5):588-592.
131. Doenicke A, Soukup J, Hoerneck R, Moss J. The lack of histamine release with cisatracurium: A double-blind comparison with vecuronium. *Anesth Analg*. 1997;84(3):623-628.
132. G.Solares, F.Ramos, J.Blanco, E.Blonco. Alcuronium, pancuronium and phaeochromocytoma. *Anaesthesia*. 1987;42:77-78.
133. Nizamoğlu A, Salihoğlu Z, Bolayrl M. Effects of epidural-and-general anesthesia combined versus general anesthesia during laparoscopic adrenalectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutaneous Tech*. 2011;21(5):372-379.
134. Pivalizza EG. Magnesium Sulfate and Epidural Anesthesia in Pheochromocytoma and Severe Coronary Artery Disease. *Anesth Analg*. 1995;81:414-416.
135. Lord MS, Augoustides JGT. Perioperative management of pheochromocytoma: Focus on magnesium, clevidipine, and vasopressin. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26(3):526-531.
136. Houston M. The role of magnesium in hypertension and cardiovascular

- disease. *J Clin Hypertens*. 2011;13(11):843-847.
137. Boutros AR, Bravo EL, Zanettin G, Straffon RA. Perioperative management of 63 patients with pheochromocytoma. *Cleve Clin J Med*. 1990;57(7):613-617.
 138. Friederich JA, Carolina N, Butterworth JF. Sodium Nitroprusside: Twenty Years and Counting. *Anesth Analg*. 1995;81:152-162.
 139. McNiff EF, Yacobi A, Young-Chang FM, Golden LH, Goldfarb A, Fung H - L. Nitroglycerin pharmacokinetics after intravenous infusion in normal subjects. *J Pharm Sci*. 1981;70(9):1054-1058.
 140. Bettsworth JG, Martin DP, Tobias JD. Intraoperative use of clevidipine in a patient with von hippel-lindau disease with associated pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(4):749-751.
 141. James MF, Cronjé L. Pheochromocytoma crisis: The use of magnesium sulfate. *Anesth Analg*. 2004;99(3):680-686.
 142. Van Der Heide K, De Haes A, Wietasch GJK, Wiesfeld ACP, Hendriks HGD. Torsades de pointes during laparoscopic adrenalectomy of a pheochromocytoma: A case report. *J Med Case Rep*. 2011;5:1-5.
 143. Warner DS, Herroeder S, Schö ME, De Hert SG, Hollmann MW. Magnesium Essentials for Anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2011;114(4):971-993.
 144. McMillian WD, Trombley BJ, Charash WE, Christian RC. Phentolamine continuous infusion in a patient with pheochromocytoma. *Am J Heal Pharm*. 2011;68(2):130-134.
 145. Bartikoski SR, Reschke DJ. Pheochromocytoma Crisis in the Emergency Department. *Cureus*. 2021;13(Dic):6-8.
 146. Namekawa T, Utsumi T, Kawamura K, et al. Clinical predictors of prolonged postresection hypotension after laparoscopic adrenalectomy for

- pheochromocytoma. *Surg (United States)*. 2016;159(3):763-770.
147. Chen Y, Hodin RA, Pandolfi C, Ruan DT, McKenzie TJ. Hypoglycemia after resection of pheochromocytoma. *Surg (United States)*. 2014;156(6):1404-1409.
 148. Shen WT, Lee J, Kebebew E, Clark OH, Duh QY. Selective use of steroid replacement after adrenalectomy: Lessons from 331 consecutive cases. *Arch Surg*. 2006;141(8):771-774.
 149. Augoustides JG, Abrams M, Berkowitz D, Douglas Fraker. Vasopressin for Hemodynamic Rescue in Catecholamine resistant Vasoplegic Shock after Resection of Massive Pheochromocytoma. *Anesthesiology*. 2004;101(4):1022-1024.
 150. Zhou X, Liu D, Su L, et al. Pheochromocytoma crisis with severe cyclic blood pressure fluctuations in a cardiac pheochromocytoma patient successfully resuscitated by extracorporeal membrane oxygenation: A case report. *Med (United States)*. 2015;94(17):1-6.
 151. Chang RYK, Lang BHH, 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):1-7.
 152. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, Zinzindohoue F, Chatellier G, Plouin PF. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(4):2110-2116.
 153. Bruynzeel H, Feelders RA, Groenland THN, et al. Risk factors for hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):678-685.
 154. Bénay CE, Tahiri M, Lee L, et al. Selective strategy for intensive monitoring after pheochromocytoma resection. *Surg (United States)*. 2016;159(1):275-

283.

155. Rafat C, Zinzindohoue F, Hernigou A, et al. Peritoneal implantation of pheochromocytoma following tumor capsule rupture during surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):E2681-E2685.
156. Amar L, Bertherat J, Baudin E, et al. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8812-8818.
157. Luiz HV, Tanche MJ, Pavlatou MG, et al. Are patients with hormonally functional phaeochromocytoma and paraganglioma initially receiving a proper adrenoceptor blockade? A retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85(1):62-69.
158. Tiberio GAM, Baiocchi GL, Arru L, et al. Prospective randomized comparison of laparoscopic versus open adrenalectomy for sporadic pheochromocytoma. *Surg Endosc Other Interv Tech.* 2008;22(6):1435-1439.
159. Kim HH, Han Kim G, Tak Sung G. Rapid Communication Laparoscopic Adrenalectomy for Pheochromocytoma: Comparison with Conventional Open Adrenalectomy. *J Endourol.* 2004;18(3).
160. Zhu W, Wang S, Du G, Liu H, Lu J, Yang W. Comparison of retroperitoneal laparoscopic versus open adrenalectomy for large pheochromocytoma: A single-center retrospective study. *World J Surg Oncol.* 2019;17(1):1-7.
161. Bai S, Yao Z, Zhu X, et al. Comparison of transperitoneal laparoscopic versus open adrenalectomy for large pheochromocytoma: A retrospective propensity score-matched cohort study. *Int J Surg.* 2019;61(November 2018):26-32.
162. Berends AMA, Buitenwerf E, de Krijger RR, et al. Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: A nationwide study and systematic review. *Eur J Intern Med.* 2018;51(November 2017):68-73.
163. Bissada MA, Safwat AS, Seyam RM, Al Sobhi S, Hanash KA, Bissada NK.

- Familial pheochromocytoma. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2008;26(4):361-363.
164. Kittah NE, Gruber LM, Bancos I, et al. Bilateral pheochromocytoma: Clinical characteristics, treatment and longitudinal follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;93(3):288-295.
 165. Fu SQ, Wang SY, Chen Q, Liu YT, Li ZL, Sun T. Laparoscopic versus open surgery for pheochromocytoma: A meta-analysis. *BMC Surg*. 2020;20(1):1-11.
 166. Davies MJ, McGlade DP, Banting SW. A comparison of open and laparoscopic approaches to adrenalectomy in patients with phaeochromocytoma. *Anaesth Intensive Care*. 2004;32(2):224-229.
 167. Edwin B, Kazaryan AM, Mala T, Pfeffer PF, Tønnessen TI, Fosse E. Laparoscopic and open surgery for pheochromocytoma. *BMC Surg*. 2001;1(2).
 168. Lang B, Fu B, OuYang JZ, et al. Retrospective Comparison of Retroperitoneoscopic Versus Open Adrenalectomy for Pheochromocytoma. *J Urol*. 2008;179(1):57-60.
 169. Tanaka M, Tokuda N, Koga H, Kimoto Y, Naito S. Laparoscopic Adrenalectomy for Pheochromocytoma: Comparison with Open Adrenalectomy and Comparison of Laparoscopic Surgery for Pheochromocytoma versus Other Adrenal Tumors Conclusions: Laparoscopic adrenalectomy does not increase the specific risks associ. *J Endourol*. 2000;14(5):427-431.
 170. Basuguy E, Okur Mh, Arslan S, Aydoğdu B, Akdeniz S, Azizoğlu M. Çocuklarda Torakoport Yardımlı Laparoskopik Apendektomi Sonuçlarımız. *Dicle Tıp Derg*. 2020;47(3):727-734.
 171. Falchi D, Bakır AC, Risteski T, Tziam HA, Yüksel S, Azizoğlu SI. Diagnostic Value of The Ischemia Modified Albumin and Pentraxin 3 In Pediatric Appendicitis : A Meta Analysis. *J Clin TRIALS Exp Investig JCTEI*.

2022;1(1):1-9.

172. Klyuev SA, Mitul AR, Goremykin V, Masevkin VG. Two Types of Gastric Volvulus In Children : Case Reports And Review of The Literature. *J Clin TRIALS Exp Investig JCTEI*. 2022;1(1):10-16.
173. Mittendorf EA, Evans DB, Lee JE, Perrier ND. Pheochromocytoma: Advances in Genetics, Diagnosis, Localization, and Treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21(3):509-525.
174. Hull CJ. Phaeochromocytoma Diagnosis, Preoperative Preparation and Anaesthetic Management. *Br J Anaesth*. 1986;58:1453-1468.
175. Duh QY. Editorial: Evolving surgical management for patients with pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1477-1479.
176. Ulchaker JC, Goldfarb DA, Bravo EL, Novick AC. Successful outcomes in pheochromocytoma surgery in the modern era. *J Urol*. 1999;161(3):764-767.
177. Shao Y, Chen R, Shen ZJ, et al. Preoperative alpha blockade for normotensive pheochromocytoma: Is it necessary? *J Hypertens*. 2011;29(12):2429-2432.
178. Takeda T, Hakozaiki K, Yanai Y, et al. Risk factors for haemodynamic instability and its prolongation during laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(5):716-726.
179. Thompson JP, Bennett D, Hodson J, et al. Incidence, risk factors and clinical significance of postoperative haemodynamic instability after adrenalectomy for phaeochromocytoma. *Gland Surg*. 2019;8(6):729-739.
180. Gaujoux S, Bonnet S, Lentschener C, et al. Preoperative risk factors of hemodynamic instability during laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Surg Endosc*. 2016;30(7):2984-2993.
181. Kwon SY, Lee KS, Lee JN, et al. Risk factors for hypertensive attack during pheochromocytoma resection. *Investig Clin Urol*. 2016;57(3):184-190.

182. Wu S, Chen W, Shen L, Xu L, Zhu A, Huang Y. Risk factors for prolonged hypotension in patients with pheochromocytoma undergoing laparoscopic adrenalectomy: A single-center retrospective study. *Sci Rep.* 2017;7(1):1-7.
183. Chung HS, Kim MS, Yu HS, et al. Laparoscopic adrenalectomy using the lateral retroperitoneal approach: Is it a safe and feasible treatment option for pheochromocytomas larger than 6 cm? *Int J Urol.* 2018;25(5):414-419.
184. Bai S, Wu B, Yao Z, Zhu X, Jiang Y, Wang H. Development and validation of a clinical model to predict intraoperative hemodynamic instability in patients with pheochromocytomas surgery. *Endocr J.* 2020;67(1):81-89.
185. Vorselaars WMCM, Postma EL, Mirallie E, et al. Hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma: comparing the transperitoneal and retroperitoneal approach in a multicenter analysis of 341 patients. *Surg (United States).* 2018;163(1):176-182.
186. Aksakal N, Agcaoglu O, Sahbaz NA, et al. Predictive factors of operative hemodynamic instability for pheochromocytoma. *Am Surg.* 2018;84(6):920-923.
187. Urabe F, Kimura S, Iwatani K, et al. Risk factors for perioperative hemodynamic instability in pheochromocytoma: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2021;10(19).