

Feokromositomada Alfa Bloker İlaç Seçimi Preoperatif Hazırlığı Etkiler mi?

Gülşen BOSNA (*), Serhan ÇOLAKOĞLU (**), Neşe AYDIN (***)

SUMMARY

Does Alpha Adrenergic Blocking Agent Choice Effect Preoperative Preparation in Pheochromocytoma?

Pheochromocytoma is a catecholamine-producing tumor of cells of neural-crest origin. It commonly develops in the adrenal medulla but may arise within sympathetic ganglia outside the adrenal glands in about 10 % of patients. The most common clinical features of a pheochromocytoma are hypertension, headaches, palpitations, and sweats. The importance of this disease in the perioperative period is that, patients with these tumors are at high risk for hypertensive crisis or catecholamine-induced arrhythmias during anesthesia, surgery, or arteriography. 25 to 50 per cent of hospital deaths of patients with pheochromocytoma occur during induction of anesthesia or during operative procedures. Once the diagnosis is made, the tumor must be localized and prepared for surgery. Preoperative use of alpha adrenergic blocking drugs is recommended because they are likely to re-duce the incidence of hypertensive crisis. The standart preparation generally used is phenoxybenzamine but, prazosin and doxazosin are also being used by some clinicians. 37 years-old female patient was scheduled to undergo surgery for removal of an adrenal mass which infact was an unrecognized pheochromocytoma. Following standart monitorizing and anesthesia induction operative procedure began. The blood pressure increased to 270/150 mmHg and pulse was 120/min immediately after surgical manipulations. The operation was terminated and planned to postpone for diagnose and preoperative preparation with an alpha blocking agent. Doxazosin was started by an internist and the patient was monitorized for blood pressure, ECG, for three weeks. The second surgical attempt was also unsuccessful because of a hypertensive crisis during induction of anesthesia just before laryngoscopy and endotracheal intubation. We conclude that, alpha-adrenergic blockade with doxazosin was not sufficient for preoperative preparation of pheochromocytoma leading to uncontrolled hypertensive reaction immediately after induction in our patient.

Key words: Pheochromocytoma, phenoxybenzamine, doxazosin, general anesthesia

Anahtar kelimeler: Feokromositoma, fenoksibenzamin, doksazozin, genel anestezi

Feokromositoma, sempatik sinir sisteminde bulunan kromaffin hücrelerinin tümörü olup epinefrin, norepinefrin, bazen her ikisini birden, bazen de dopamin salgılayarak katekolamin salınımına bağlı bulgu ve belirtilere neden olur (1). Hastaların % 80-90'ında tümör adrenal medullada bulunur, geri kalanlarda nöral kristadan türemiş farklı dokularda yer alır. Her iki cinste eşit oranda görülür, olguların % 10'unda bilateraldir ve genellikle de (% 90-95) selimdir (2).

Tümörün cerrahi olarak çıkarılması en seçkin tedavi yöntemidir (1-3). Preoperatif uygun hazırlık yapılmamış hastalarda perioperatif mortalite ve morbidite % 80'e kadar çıkmaktadır (4).

Biz de, iki kez operasyon planlanmasına karşın, anestezi sırasında kan basıncı aşırı derecede yükseldiği için opere edilemeden bırakılmak zorunda kalınan feokromositomalı bir olguyu, preoperatif hazırlık için kullanılan alfa bloker seçimi ve morbiditeye etkilerini tartışarak sunmayı uygun gördük.

OLGU

Karın ağrısıyla üroloji kliniğine başvuran 37 yaşındaki kadın hastanın anamnezinden, daha önce de aynı şikayetle başvurduğu, o zaman sağ böbrekte kitle bulunduğu, ancak hastanın operasyonu reddettiği öğrenildi. Hasta zaman zaman çarpıntı, yüzde kızarma ve terleme şikayetlerinin olduğunu belirtiyordu. Kan basıncı (KB)=110/70 mmHg, kalp tepe atımı (KTA)=78/dk olan hastanın tüm biyokimyasal tetkikleri normal sınırlardaydı. Batın ultrasonografisinde (US) sağ sürrenalde kitle ve sağ üreterde obstrüksiyon saptandı. Fizik muayene bulgularında ek bir patolojiye rastlanmayan hastanın sağ sürrenal kitle + sağ obstrüktif üropati ön tanısıyla operasyona alınmasına karar verildi. Fizik durumu ASA II olarak değerlendirilen hastaya preoperatif medikasyon amacıyla 0.5 mg atropin + 50 mg dolantin IM yapıldı. Operasyon masasına alınan hastanın EKG, SpO₂ ve invaziv arter basıncı monitö-

rize edildi. EKG'de KTA=110/dk, sinusal ritim, KB=180/107 mmHg idi. KB yüksekliğinin heyecan nedeniyle olabileceği düşünülerek, anestezi induksiyonuna geçildi. İndüksiyon sonrası KB= 150/100 mmHg, KTA=120/dk oldu. Operasyon başlatıldı. Batın açılıp sümrenal kitle cerrahi ekip tarafından palpe edilince KB önce 210/120 mmHg'ya, sonra 270/150 mmHg'ya, KTA=120/dk'ya yükseldi. EKG'de ventriküler ekstrasistoller gözlemlendi. 60 mg % 2 lidokain IV yapıldı. Hastanın feokromositoma olabileceği düşünülerek operasyonun sonlandırılmasına, tanının netleştirilip gerekli preoperatif hazırlıkların yapılmasından sonra hastanın operasyonuna karar verildi.

Hastada tanıya yönelik olarak 24 saatlik idrarda VMA, metanefrin ve norepinefrin bakıldı. VMA ve metanefrin normal sınırlar içinde gelmesine rağmen norepinefrin çok yüksek bulundu. Preoperatif hazırlık için dahiliye konsültasyonu istendi. Hastaya dahiliye uzmanının önerisiyle 4 mg x 1 doksazosin başlandı ve 3 hafta boyunca 6 saatte bir KB takibi yapıldı. Her gün EKG çekildi. Ekokardiyografi (EKO) ve intravenöz piyelografi yapıldı. Bu sürenin sonunda hastada optimal preoperatif koşulların sağlandığı kanaatiyle operasyona karar verildi. Preoperatif medikasyon verilmeyen hasta operasyon masasına alındığında EKG normal sınırlarda, KTA=80/dk, KB=130/90 mmHg idi. Hastanın KB 7 mg/kg tiyopentol sodyum, 2 µg/kg fentanil ve 0.1 mg/kg vekuronyum bromür ile induksiyonu takiben 200/90 mmHg, KTA=75/dk oldu. Hastanın operasyona yeterince hazırlanamadığı ve endotrakeal entübasyonda ve tümör manipülasyonunda hemodinamik stabilitenin sağlanamayacağı düşüncesiyle hastanın uyandırılmasına ve endokrinoloji kliniği olan bir merkeze sevk edilmesine karar verildi.

TARTIŞMA

Feokromositoma kromaffin hücrelerden kaynaklanan bir tümör olup, yapısal olarak genellikle selim olmakla birlikte aşırı miktarda epinefrin ve norepinefrin salınımı ile tehlikeli klinik tablo yaratabilir (5). Herhangi bir yaşta görülebilmeye karşın genellikle 30-50 yaşları arasında olan kimselerde daha sıktır (2). Bizim olgumuz da 37 yaşında idi.

Seyrek rastlanan bu hastalığın erken tanısı önemlidir. Çünkü, % 15 oranında klinik bulgu vermeyebilir (4). Tanı konmamış olgularda başka bir nedenle uygulanan cerrahi girişim ya da doğum eylemi sırasında hasta kaybı olasıdır (1). Bizim olgumuzda da hasta ilk operasyona feokromositoma tanısı konmadan girdi. Operasyona devam kararı alınması halinde komplikasyon gelişme olasılığı yüksekti. Oysa ki, selim tümörlerin cerrahi olarak çıkarılması ile tam şifa sağlanır (1). Hamile kadınlarda ise operasyon için gebeliğin sona ermesi beklenmelidir.

Feokromositomanın en fazla göze çarpan özelliği % 45 oranında paroksizmal olarak, % 50 oranında da devamlı şekilde gözüken hipertansiyondur. Bazı ender feokro-

mositoma olgularında ise hipertansiyon görülmez (2). Ek olarak hastalarda taşikardi, terleme, postural hipotansiyon, taşipne, kızarma, soğuk ve nemli deri, şiddetli baş ağrıları, karın ve göğüs ağrıları, çarpıntı hissi, bulantı, kusma, görme bozuklukları, dispne, parestezi, konstipasyon ve ölüm korkusu gibi çeşitli semptom ve belirtilerin hepsi veya bir bölümü, klinik tabloyu oluşturabilir (2). Olgumuzda hastanın hastaneye başvurmasındaki sebep karın ağrısıydı ve hasta zaman zaman çarpıntı, yüzde kızarıklık ve terleme şikayetlerinin olduğunu belirtiyordu.

Tümörün elle muayenesi, postural değişiklikler, karın masajı, anestezi induksiyonu, emosyonel travma, beta adrenerejik blokerler ve nadiren de idrar yapma paroksizmal krizleri davet edebilir (4). Olgumuzda ilk operasyonda cerrahi ekip tarafından kitlenin ellenmesiyle, ikinci operasyonda da anestezi induksiyonunu takiben KB ileri derecede yükselmiştir.

Feokromositomanın tanı ve tedavisinde geç kalınırsa, yüksek katekolamin salınımı damar yapısında vaskülite yol açar. Özellikle serebral, miyokardiyal ve renal damarlar tutularak, serebrovasküler, renovasküler olaylar, kardiyomegali, kardiyomiyopati meydana gelir (1,4). Yaptırdığımız EKO, renal US, IVP ve biyokimyasal tetkikler sonucunda olgumuzda renovasküler ve kardiyovasküler patolojilerin olmadığı kanısına vardık. Feokromositomalı hastalarda vazokonstriksiyona bağlı hipovolemiye eşlik eden yüksek hematokrit değerleri olabilir (4). Bizim olgumuzdaki hematokrit değerleri normal sınırlar içindeydi.

Feokromositomada preoperatif hazırlığın en önemli amacı, katekolaminlerin oluşturduğu vazokonstriksiyon ve periferik vasküler direnç artışını önlemektir. Bu amaçla alfa blokerler kullanılır. Feokromositomada tercih edilen alfa adrenerejik reseptör blokleri fenoksibenzamin (6-8). Fenoksibenzamin, alfa adrenerejik reseptörler, histamin reseptörleri ve serotonin reseptörleri üzerinde kompetitif olmayan tipte antagonizma yapar (9). Bu tip antagonizmada reseptörler irreversibl olarak bloke edildiği için, meydana gelen sempatotik etkinin zamanla ortadan kalkması, bloke olanların yerine yeni reseptörlerin sentez edilmesine olur.

Histamin, adrenal medulladaki kromaffin hücreleri uyarak katekolaminlerin salınımını artırır. Bu nörojenik etki, sağlıklı kişilerde IV histamin enjekte edildiği za-

man ortaya çıkmaz, deney hayvanlarında otonomik gangliyon ve adrenal bezin arteri içine histamin enjekte edildiğinde oluşur. Feokromositomalı hastalar histaminin adrenal medullayı uyarıcı etkisine duyarlıdır. IV histamin enjeksiyonu sağlıklı insanlarda hipotansiyon yaptığı halde feokromositomalı hastalarda hipertansiyon yapar (10). Feokromositomada eskiden provakasyon testi olarak kullanılan histamin testi, KB'nı çok aşırı yükseltip, serebrovasküler ve kardiyovasküler olaylara neden olabildiğinden artık kullanılmamaktadır (2). Anestezide kullanılan ilaçların pek çoğu histamin salınımına neden olur.

Serotonin, direkt etkisiyle iskelet kaslarındaki damar yatakları hariç, diğer damar yataklarında vazokonstriksiyon yapar. Ayrıca, anjiyotensin II, katekolaminler ve FGF2 α gibi endojen vazokonstriktör maddelerin etkisini potansiyalize eder. Bu nedenle, serotoninin esansiyel hipertansiyon patojenezinde rol oynadığı ileri sürülmüştür. İskelet kaslarındaki vazodilatatör etkinin egemen olan vazokonstriktör etki tarafından maskelenerek ortaya çıkmadığı gösterilmiştir (10).

Fenoksibenzamin, non-kompetitif antagonizma ile alfa adrenerjik, histamin ve serotonin reseptörlerini bloke ederek, feokromositomalı hastaları hipertansif ataklardan korur. Fenoksibenzamin serebrovasküler olaylar, miyokard infarktüsünden sonraki iyileşme dönemi ve porfiriyada kontrendikedir. Feokromositomanın preoperatif hazırlığında prazosin, doksazosin gibi diğer alfa adrenerjik blokerlerin kullanılabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur (11). Adı geçen ajanlar kompetitif tipte antagonizma yaparlar, etkileri reversibldir. Antagonizmanın derecesi ortamda bulunan agonist ve antagonist moleküllerin konsantrasyonuna bağlıdır (9). Bu durumda preoperatif stres, anestezisi uygulaması, histamin salınımı gibi katekolaminlerin yüksek miktarda salgılandığı dönemlerde hemodinamik stabilitenin sağlanması güç olabilir. Literatür taramamızda, bu ilaçlarla yapılmış geniş serili preoperatif feokromositoma hazırlığı çalışması bulunamamıştır. Güncel yayınlarda da feokromositomanın standart preoperatif hazırlığının fenoksibenzamin ile olduğu belirtilmektedir (12).

Feokromositomanın preoperatif hazırlığında alfa adrenerjik blok etkinliğinden emin olduktan sonra eğer taşikardi ve aritmi varsa beta blokerler tedaviye eklenmelidir. Hastada yeterli hidrasyon sağlanmalı, düzenli hematokrit kontrolü yapılmalı, operasyon öncesi 24 saat

süreyle kan basıncı 160/90 mmHg'nin üstüne çıkmamalı, ortostatik hipotansiyon 80/45 mmHg sınırında olmalı, EKG'de en az 1 hafta süreyle ST-T dalgası değişiklikleri olmamalı ve 5 dakikada birden fazla aritmi saptanmamalıdır (4,6-8). Yukarıda sayılan preoperatif hazırlıklar yapıldıktan sonra peroperatif dönemde hasta kaybı % 0-3'e kadar indirilmiştir (8). Kliniğimizde daha önce fenoksibenzamin ve propranolol ile hazırlığı yapılan olgunun ameliyatı sırasında komplikasyon yaşanmamıştır (13).

Feokromositomada uygun olmayan preoperatif hazırlık halinde perioperatif mortalite % 13-45'e kadar çıkmakta (8) ya da hasta operasyon masasından kaldırılıp psikolojik travma, boşuna hastane yatağı işgali ve ekonomik kayıplar meydana gelmektedir. Bu gibi durumların meydana gelmemesi için, feokromositomalı hastaların operasyona hazırlanmasında preoperatif dönemde uzun yıllardan beri yapılan uygulamalarda güvenilirliğini kanıtlamış olan fenoksibenzaminin kullanılması, ancak operasyon için gebeliğin sona ermesi beklenen hamilelerde ya da fenoksibenzaminin kontrendike olduğu durumlarda diğer ajanların denenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. **Erdoğan G:** Feokromositoma Atağı. (ed.) Şahinoğlu AH, Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. Ankara, Türkiye Klinikleri Yayınevi 449-451, 1992.
2. **Berkow R:** The Merck Manuel Teşhis ve Tedavi El Kitabı. Çeviri: Pekus M, İstanbul, Merck Yayıncılık 778-781, 1985.
3. **Hickler RB, Thorn GW:** Pheochromocytoma. Çeviri: Manoğlu K. In: Wintrobe MM, (ed.) Harrison İç Hastalıklarında Temel Bilgiler. Çeviri Editörü: Mentş NK, İzmir, Mentş Kitabevi 665-672, 1981.
4. **Başgül E:** Adrenal Bez ve Anestezi. TARK 99 Özet Kitabı, Mersin, s: 32-62, 1999.
5. **Esener Z:** Klinik Anestezi. İstanbul, Logos Yayıncılık 306-312, 1991.
6. **Morgan GE, Mikhail MS:** Clinical Anesthesiology. Stamford, Appleton and Lange 636-649, 1995.
7. **Roizen MF:** Anesthetic Implications of Concurrent Diseases. In: Miller RD, (ed.) Anesthesia. New York, Churchill Livingstone 922-924, 1994.
8. **Roizen MF:** Adrenal Medulla: Pheochromocytoma. In: Barlow L, Zorab R, (eds.) Anaesthesia and Uncommon Disease. Philadelphia, WB Saunders Co. 276-279, 1990.
9. **Kayaalp SO:** Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Ulucan Matbaası 2312-2338, 1990.
10. **Kayaalp SO:** Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Ulucan Matbaası 2804-2856, 1990.
11. **Erdoğan G:** Adrenal Medulla. (ed.) Koloğlu S, Endokronoloji Temel ve Klinik. Ankara, Medical Network&Nobel 575-588, 1996.
12. **Wittles RM, Kaplan EL, Roizen MF:** Safe and Cost-Effective Preoperative Preparation of Patients with Pheochromocytoma. Anaest Analg 91:302-304, 2000.
13. **Bombacı E, Çolakoğlu S, Malat İ ve ark:** Feokromositoma. TARK 97 Özet Kitabı, Bursa, s: 356-357, 1997.