

Feokromositomada Nifedipin ve Prazosin ile Ameliyat Öncesi Tedavi

NIFEDIPINE AND PRAZOSIN PREOPERATIVE MANAGEMENT OF PHEOCHROMOCYTOMA

Dr. Mustafa KOÇAK*, Dr. Mustafa KARADEMİR*, Dr. Ümit Bilge DOĞAN

•Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji BD, * İç Hastalıkları ABD, ADANA

ÖZET

Feokromositomalı hastalarda, ameliyat öncesi dönemde kan basıncının kontrol altına alınması ve vücut sıvı volümünün düzeltilmesi hayati önem taşır. Bu amaçla klasik olarak uygulanan tedavide phenoxybenzamin ve phentolamin kombinasyonu kullanılmaktadır. Kliniğimizde son iki yıl içerisinde tanısı konulan dört feokromositomalı hasta değişik bir ilaç kombinasyonu ile; prazosin ve nifedipin kullanılarak ameliyata hazırlandı.

Bu yazıda feokromositomada ilk olarak uygulanan bu yeni ilaç kombinasyonu ile alınan sonuç bildirilmektedir.

SUMMARY

Nifedipine and prazosin combination were used in four patients with pheochromocytoma. although nifedipine and prazosin were tested alone in different cases in the management of pheochromocytoma, combined use of nifedipine and prazosin was not reported before.

Nifedipine treatment alone could not control sustained hypertension in our cases. Nifedipine was combined with prazosin to control sustained hypertension. All patients were women with adrenal pheochromocytoma. Combined use of prazosin and nifedipine was effective in preoperative management of all patients. Optimal symptomatic and blood pressure control was achieved with 3-10 mg/day prazosin and 40-50 mg/day nifedipine. Blood pressure and hematocrite were reduced to levels similar those found in the postoperative period with this drug combination. Hypertensive episodes were not seen during tumor removal and hypotension was not observed after the operation.

Further use of prazosin and nifedipine in new pheochromocytoma cases, will give an opportunity to compare this new combination with the classical preoperative combination of phenoxybenzamine and phentolamine.

Anahtar Kelimeler: Feokromositoma, Prazosin, Nifedipin

T Klin Araştırma 1991, 9:379-382

Key Words: Pheochromocytoma, Prazosin, Nifedipine

Turk J Resc Med Sci 1991, 9:379-382

Geliş Tarihi: 1.11.1989

Kabul Tarihi: 7.4.1990

Yazışma Adresi: Mustafa KOÇAK
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji BD, ADANA

Feokromositomalar kromatin hücrelerden kaynaklanarak katekolamin salgılayan ve oldukça nadir görülen tümörlerdir. Kesin tedavisi cerrahi

olarak tümörün çıkarılması ile mümkün olan hastalıkta ameliyat öncesinde hastanın kan basıncının kontrol altına alınarak hazırlanması, ameliyat sırasındaki ve post operatif dönemdeki morbidite ve mortaliteyi büyük ölçüde etkilemektedir (1). Klasik olarak feokromositomada ameliyat öncesi hazırlıkta alfa adrenerjik bloke edici ilaçlardan phenoxybenzamin ve phentolamin kombinasyonu kullanılmamış, yerine göre beta adrenerjik bloke edici olarak propranolol tedaviye eklenmiştir (1,3,8). Yakın zamanda diğer bazı antihipertansif ilaçlar, bu arada prazosin ve nifedipin feokromositomah hastalarda ayrı ayrı kullanılmış ve değişik sonuçlar bildirilmiştir (2,4,5,7,11).

Bizim kliniğimizde son iki yıl içerisinde takip edilen dört hastada, prazosin ve nifedipin kombinasyonu, hastaların kan basınçlarının kontrolü ve preoperatif hazırlık için kullanıldı. Prazosin ve nifedipinin feokromositomada ilk defa kombine edilerek kullanıldığı dört vaka dolayısıyla bu tedavinin etkinliği tartışıldı.

Vakal

17 yaşında kadın hasta iki aydan beri bulanık görme şikayetiyle yatırıldı. Bir yıldan beri sürekli terleme ve çarpıntı tarif ediyordu, tki ay önce tansiyonu 210/140 mmHg bulunmuştu. Göz dibinde dördüncü dereceden hipertansif retinopati saptandı. Hematokriti sırayla %43,36 ve 33, sedimentasyon 65 mm/sa, AKŞ 95 mg/dl idi. Vanil mandelik asit (VMA) 22 ve 15 mg/24 sa (normali 2-6) bulundu. Ultrasonografide ve bilgisayarlı tomografide sağda, böbrek üstünde 8 cm.lik içinde kalsifikasyon ve kistik nekrotik alanlar içeren tümöral kitle saptandı. Hasta kan basıncı takibine alındı. Kan basıncı, 210/140 mmHg ya kadar yükselen hipertansif epizodlar gösteren hastamızın kan basıncı ortalamaları sistolik 145.22 ve diastolik 99.35 mmHg idi. 40 mg/g nifedipin verilen ancak kan basıncı yeterince kontrol edilemeyen hastaya prazosin 2 mg/g başlandı ve dozu tedricen 6 mg/g'e kadar arttırıldı. Nifedipin, prazosin ve taşikardisi nedeniyle sonradan eklenen 40 mg/g propranololle kan basma ortalamaları sistolik 127.93 ve diastolik 85.11 mmHg oldu. Ayrıca kriz esnasında nifedipinin dilaltı kullanılması da sistolik ve diastolik kan basıncını etkili bir şekilde düşürdü. Yatışının 33. günü operasyonla çıkartılan 255 gm ağırlığındaki surréal bezin patolojik tanısı feokromositoma

olarak bildirildi. Ameliyattan sonra kan basıncı ortalamaları sistolik 103.96 ve diastolik 51.72 mmHg idi. Operasyon sırasında kan basıncında ani değişiklik saptanmadı.

Vaka 2

37 yaşında kadın hasta beş yıllık hipertansiyon nedeniyle yatırıldı. Şiddetli baş ağrıları ile birlikte terleme ve çarpıntı tanımlıyordu. Muayenesinde TA 200/120 mmHg, cilt nemli ve yaygın koyu kahverengi renkte, deriden kabarık lekeler (cafeola) içermekteydi. Göz dibinde üçüncü dereceden hipertansif değişiklikler mevcuttu. Hematokriti sırayla %50, 47 ve 42 olarak seyretti. Sedimentasyon 28 mm/sa, AKŞ 120 mg/dl idi. Cilt biopsisi nörofibromatosis ile uyumlu bulundu. VMA 11.8 mg/24 sa, idrarda epinefrin 106 ugm/24 sa (normali 0-15), metanefrin 5.3 mg/g (normali 0-1) di. IVP de sol böbrek üst polünde yumuşak doku dansitesinde artış, ultrasonografide ve bilgisayarlı tomografide ise sol böbrek üstünde 6-7 cm. lik kistik ve nekrotik alanlar içeren tümöral kitle saptandı. Kan basıncı genelde yüksek olup, arada hipertansif epizodları olan hastamızın kan basıncı ortalamaları sistolik 173.92 ve diastolik 103.78 mmHg idi. 50 mg/g nifedipin ve sonradan 2 mg/g'le başlanıp tedricen 10 mg/g'e çıkılan prazosin ile tansiyon ortalamaları sistolik 159.16 ve diastolik 97.08 mmHg oldu. Kriz esnasında nifedipinin dilaltı kullanılması da sistolik ve diastolik kan basınçlarını etkili bir şekilde düşürdü. 32. gün operasyonla çıkartılan 10x9x5 cm ebadındaki sol surréal bezin patolojik tanısı feokromositoma olarak bildirildi. Operasyon sırasında hipertansif veya hipotansif epizodlar görülmemekle birlikte operasyondan sonra kan basıncı ortalamaları sistolik 173.65 ve diastolik 105.58 mmHg olarak tesbit edildi. Tekrarlanan VMA 4 mg/24 sa, idrarda epinefrin 3.2 ugm/24 sa, norepinefrin 16 ugm/24 sa (normali 0-100) ve metanefrin 0.14 mg/g bulundu. Hastaya yeniden 40 mg/g nifedipin ve 4 mg/g prazosin başlamak gerekti.

Vaka 3

41 yaşında kadın hasta başağrısı ve hipertansiyon nedeniyle yatırıldı. Uzun süredir başağrısı ve terleme, 3-4 yıldır ve karın ağrısı tarif ediyordu. Muayenede hepatomegali dışında özellik saptanmadı. Hematokriti sırayla %45, 43, 41 ve 40 olarak

seyretti. Sedimentasyon 16 mm/sa, AKŞ 150 mg/dl, PPKŞ 230 mg/dl, VMA 3.4 mg/24 sa, idrarda epinefrin 32 ugm/24 sa, norepinefrin 360 ugm/24 sa ve metanefrin 4.7 mg/g bulundu. IVP, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi ile sağ böbrek üstünde 4x5 cm büyüklüğünde solid kitle saptandı. Kan basıncı devamlı yüksek olan hastanın, ortalama kan basıncı sistolik 192.86 ve diastolik 117.14 mmHg olarak bulundu. Ayrıca 250/140 mmHg'ya kadar yükselen hipertansif ataklar tesbit edildi. 40 mg/g nifedipin ve sonradan 2 mg/g başlanıp tedricen 5 mg/g'e çıkılan prazosin ile kan basıncı ortalamaları sistolik 134.4 ve diastolik 86.8 mmHg oldu. Kriz esnasında nifedipinin diyaliz kullanılması da sistolik ve diastolik kan basınçlarını etkili bir şekilde düşürdü. 26. gün operasyonla çıkartılan 7x7.5 cm ebadındaki tümöral kitlenin patolojik tanısı feokromositoma olarak belirtildi. Operasyon sırasında hipertansif veya hipotansif epizod görülmeyen hastamızın, operasyondan som aki kan basıncı ortalamaları sistolik 123.82 ve diastolik 78.43 mmHg olarak saptandı.

, Vaka 4

43 yaşında bayan hasta dokuz aylık hipertansiyon nedeniyle yatırıldı. 5-6 yıldır sürekli olan baş ağrısı ile nöbetler halinde gelen çarpıntı ve flushing tanımıyordu. Bir kez tansiyonu 230/140 mmHg bulunmuştu. Göz dibinde üçüncü dereceden hipertansif retinopati mevcuttu. Thyroid bezi diffüz büyüktü. Sağ hipokondriumda bir kitle ele geliyordu. Hematokriti sırayla %50, 36 ve 35 olarak bulundu. AKŞ 100 mg/dl idi. T3 1.9 ng/ml (normali 0.6-2.02). T₄ 4.8 ugm/dl (normali 5-11.5) ve VMA 2.6 mg/24 sa bulundu. Ultrasonografide ve bilgisayarlı tomografide sağ surrenal bölgesinde 5x5 cm ebadında solid kitle saptandı. 180/110 mmHg ya kadar yükselen hipertansif epizodlar gösteren hastamızın kan basıncı ortalamaları sistolik 146 ve diastolik 93 mmHg idi. 40 mg/g nifedipin ve sonradan 15 mg/g başlanıp tedricen 3 mg/g e çıkılan prazosin ile kan basıncı ortalamaları sistolik ve diastolik kan basınçlarını etkili bir şekilde düşürdü. 37. gün operasyonla çıkartılan 40 gm ağırlığındaki surrenal bezin patolojik tanısı da feokromositoma olarak bildirildi. Operasyon sırasında hipertansif veya hipotansif kriz göstermeyen hastamızın operasyondan sonraki kan basıncı ortalamaları sistolik 116.25 ve diastolik 74.16 mmHg idi.

TARTIŞMA

Feokromositomanın kesin tedavisi cerrahi olarak tümörün çıkartılması olmakla beraber, aşırı adrenerjik stimülasyonun etkilerini ortadan kaldırmak için ameliyat öncesi tıbbi tedavi gereklidir. Feokromositoma tanısı konulduktan sonra, hasta alfa adrenerjik bloke edici ilaçlarla tedaviye alınır. Genel olarak tercih edilen ilaç uzun süreli nonkompetitif, nonspesifik alfa reseptör blokajı yapan fenoksibenzamidir. Bu arada görülen hipertansif krizler için de fentolamin kullanılır (3,6,8,10).

Fenoksibenzamin ve fentolamin, hemen tercih edilen ilaçlar olmakla birlikte her yönleriyle tatminkar değildirler. Fentolaminin intravenöz kullanılması zorunludur. Postural hipotansiyon ve taşikardi yapabilir. Fenoksibenzamine bağlı olarak ise postural hipotansiyon, taşikardi, nazal dolgunluk ve özellikle operasyondan sonra tehlikeli hipotansiyon oluşabilir. Feokromositomah hastaların ameliyata hazırlanmasında veya inoperable vakalarda hipertansiyonu kontrol altına alabilmek için yakın zamanda fenoksibenzamin ve fentolamin dışında başka ilaçlar da denenmiştir (2,6,7,8,10,11).

Spesifik alfa post-sinaptik reseptör antagonisti olan prazosin, feokromositomah hastaların preoperatif yönetiminde tek başına (11) ve propranolle birlikte (2) kullanılmış ve kan basıncı kontrolünde başarı sağlandığı fakat operasyon sırasındaki kan basıncı yükselmelerini engelleyemediği bildirilmiştir (11). Prazosin ve propranolol alan üç hastanın günlük idrar katekolamin ve metabolitleri düzeyinin değişmediği gözlenmiştir (2).

Bir kalsiyum kanal blokörü olan nifedipinin vasküler düz kas adelelerinde yaptığı vazodilatatör etkiden başka tümöral dokudan katekolamin salımmım da azaltabileceği ileri sürülmüştür. Bu çalışmalarda tümöral katekolamin salgısının azaldığını düşündüren bulgular varken (9), diğerleri (4,5) bunu doğrulamamıştır.

Her iki ilacın ayrı ayrı kullanılmalarını takip eden ameliyatlarda, fentolamin kullanmayı gerektirecek kan basıncı yükselmeleri bildirilmiştir (2,4).

Daha öne tek başlarına kullanılan nifedipin ve prazosini dört adrenal feokromositomah hastada, çifte etki elde etmek amacıyla birlikte kullanarak, bu kombinasyonun hem preoperatif hem de operasyon sırasındaki hipertansiyonu kontrol ettiğini gözledik. Hastalara başlangıçta altı saat ara

ile 10 mg nifedipin verildi. Nifedipinle hastalarımızdan alınan önemli bir sonuç, bu tedavi ile intravasküler volümün arttığını gösteren hematokrit değerlerinin giderek azalması oldu. Bu bulgu ile feokromositomada katekolaminlere bağlı olarak oluşan intravasküler sıvı eksikliğini nifedipinin düzelttiğini dolaylı olarak gözledik. Diğer yandan nifedipinin bu hastalarda, epizodlar dışındaki hipertansiyonu kontrol etmediği görüldü. Bunun üzerine hastalara 12 saat ara ile 1 mg prazosin başlandı ve kan basıncı takiplerine göre dozlar arttırıldı. Kan basıncını kontrol altına alan maksimum prazosin dozu 3-10 mg/g, nifedipin dozu 40-50 mg/g bulundu. Ayrıca ani kan basıncı yükselmelerini kontrol etmek amacıyla dilaltı nifedipin uygulandı. Başlangıçta sublingual nifedipin ihtiyacı 10-30 mg arasında değişirken, oral ilaçların dozu yükseldikçe sublingual nifedipin gereksinimi azaldı. Dördüncü hastada arteriel kan basıncı 205/120 mmHg iken 10 mg nifedipin dilaltı verildi. İki dakika aralıklarla kan basıncı ve nabız takip edilerek, kan basıncının dördüncü dakikadan itibaren düşmeye başladığı ve 14. dakikada 165/88 mmHg'ya indiği ve iki saat boyunca normal sınırlarda kaldığı (160/90 mmHg altında) gözlemlendi. Bu hastanın nabızı başlangıçta 92/dak iken 8 dakika sonra hızlanmaya başladığı, 26 dakika sonra 24 atım artarak U6'ya çıktığı görüldü. Bundan sonra iki saat süre ile 100'ün üzerinde seyrederek sonra eski düzeyine döndü.

26-37 gün arasında stabil bir kan basıncı kontrolü sağlanan hastalarımız, bu süre sonunda operasyona verildiler. Operasyon sırasında hastalarımızda, Nicholson (11) ve arkadaşlarının izlediği dört hastada oluşan ve fentolamin gerektiren ani tansiyon yükselmeleri görülmedi. Operasyondan sonra ise hiçbir hastamızda hipotansiyon gelişmedi.

On yıldan bu yana nifedipin ile prazosin feokromositomah hastaların ameliyat öncesi tedavisinde ayrı ayrı kullanılmış ve farklı sonuçlar alınmıştır. Biz dört feokromositoma vakasında nifedipin ve prazosini bir arada kullanarak ameliyat öncesinde ve ameliyat sırasında iyi bir kan basıncı kontrolü sağladık. Bu ilaçlardan spesifik alfa adrenerjik blokajı yapan prazosin, nonspesifik alfa reseptör blokajı yapan ve daha uzun etkisi ile ameliyat sonrası tehlikeli hipotansiyonlara yol açabilen fenoksibenzamine alternatif olarak düşünülebilir. Çabuk etkili nifedipin ise gerek daha önceki vakalarda,

gerekse bizim vakalarımızda gözlenen hipertansif epizodları kontrol edici etkisi nedeniyle, intravenöz verilmesi zorunlu olan fentolamin yerine kullanılabilir bir seçenek olarak düşünülmelidir.

Literatür taramasına göre vakalarımız, nifedipin ile prazosinin beraber uygulandığı ve olumlu sonuç alındığı ilk feokromositoma vakaları olmaktadır. Nifedipinin ve prazosinin daha fazla sayıda feokromositoma vakalarında kullanılması, bu kombinasyonun klasik uygulama olan fentolamin ve fenoksibenzamin olan avantaj ve dezavantajlarını daha iyi ortaya koyacaktır. Özellikle fenoksibenzaminin ve fentolaminin pazarlanmadığı ülkemizde bu yeni kombinasyon önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bravo EL, Gifford RW: Pheochromocytoma: Diagnosis, localization and management. *N Engl. J Med.* 1984,311:1298-1303
2. Cubeddu LX, Zarate NA, Rosales CD et al: Prazosin and propranolol in preoperative management of pheochromocytoma. *Clin Pharmacol Ther.* 1982, 32:156-160
3. Danowski IS: Pheochromocytomas in outline of endocrine gland syndromes, third edition. The Williams and Wilkins company, Baltimore, 1976,337-342
4. Favre L, Forster A, Fathi M et al: Calcium-channel inhibition in pheochromocytoma. *Acta Endocrinologica (Copenh).* 1986,113:385-390
5. Favre L, Vallottan MB: Nifedipine in pheochromocytoma (letter). *Annals of Internal Medicine.* 1986, 104:125
6. Harrison JL and Mahoney EM: Adrenal medulla in the *Cancer Medicine* edited by Holland F and Frei L E, second edition. Lea and Febiger, Philadelphia, 1982,1876-79
7. Israeli A, Gottehrer N, Cavish D et al: Captopril and pheochromocytoma. *Lancet.* 1985,278-9
8. Fjordsberg L, Young JB: Pheochromocytoma, ch 326. *Principles of Internal Medicine 2, eleventh edition, volume two,* edited by Harrison TR, McGraw Hill Book Company, Tokyo 1987,1775-78
9. Jenders JWM, Sluiter HE, Thien TH et al: Treatment of a pheochromocytoma of the urinary bladder with nifedipine. *Br Med, J* 1985, 290:1624-25
10. Modlanger RS, Ertel NH, Hauptman JB: Adrenerjik blockade in pheochromocytoma. *Archives of Internal Medicine.* 1983, 143:2345-6
11. Nicholson JP, Vaughn ED, Pickering TG et al: Pheochromocytoma and prazosin, *annals of Internal Medicine.* 1983,99:477-9