



## KATEKOLAMİNLER (PLAZMA)

**Kullanım amacı:** Feokromasitoma ve paragangliomalarda metanefrin ve normetanefrin ölçümlerine ek olarak; nöroblastoma ve ilişkili tümörlerde ise VMA ve HVA ölçümlerine ek olarak teşhis ve tedavinin takibi amacıyla kullanılır.

### Genel bilgiler:

- **Feokromasitoma ve paraganglioma:** Sempatik sinir sistemi tümörleridir. Feokromasitomalarda adrenal medulla'dan kaynaklanır ve genellikle hem epinefrini hem de norepinefrini beraberce salgılar. Sempatik paraganglionlardan kaynak alan ve ekstra-adrenal feokromasitoma olarak da adlandırılan paragangliomalarda ise norepinefrin salgılanır. Bazı paragangliomalarda ise hiç katekolamin sekresyonu olmaz. Fazla miktarda norepinefrin tansiyon yüksekliğine, fazla miktarda epinefrin taşıyıcıya sebep olur. Hipertansiyon vakalarının yalnızca %0.3'ünden daha az kısmında sebep feokromasitoma'dır. Her bir milyon nüfus başına 2-3 yeni vakanın teşhis edilmesine karşın, otopsi kayıtlarında feokromasitoma sıklığının milyonda 250 ile 1300 arasında değiştiği bildirilmektedir. Bu veriler bize feokromasitoma vakalarının çok büyük kısmının asemptomatik olduğunu göstermektedir.
- Tip 2 von Hippel-Lindau hastalığı olanların %20 kadarında feokromasitoma gelişir. Retina, serebellum, beyin kökü ve omurilikte hemanjiomlar, hiperparatiroidizm, pankreas kistleri, endolenfatik kese tümörleri, adneks veya epididim kist adenomları, böbrek kisti, adenomu veya karsinomu gibi bulguları içeren, otozomal dominant geçiş gösteren bu hastalıkta böbreküstü bezi dışı yerleşimli ve malign karakterde feokromasitoma görülme olasılığı daha azdır. Bu hastalarda daha çok böbreküstü bezi yerleşimli, iki taraflı ve erken yaşlarda ortaya çıkan feokromasitomalara rastlanır. Özellikle norepinefrin salgıladıklarından, bu hastalıktan kuşku duyulduğunda özellikle normetanefrin seviyesinin kontrol edilmesi gerekir.
- MEN IIA'da medüller tiroit kanseri ile birlikte, MEN IIB'de agresif medüller tiroit kanseri ve mukozal nöroma ile birlikte feokromasitoma da bulunur. Ciltte nörofibromlar, optik gliom, vasküler anomaliler, hamartomlar, malign sinir kılıfı tümörleri ve kahve renkli cilt lekeleri ile karakterize bir hastalık olan von Recklinghausen nörofibromatozisi tip 1'de de feokromasitoma bulunur.
- **Feokromasitoma,** zamanında teşhis ve tedavi edilmemesi durumunda hastanın yaşamını kaybetmesine sebep olabilir. Sekretuar vakalarda ataklar şeklinde ortaya çıkan bir klinik tablo oluşturur. Sekretuar olma-



yan vakalarda veya hastalığın çok erken dönemlerinde herhangi bir belirti bulunmayabilir. Ataklar kendiliğinden ortaya çıkabildiği gibi, fiziksel ya da emosyonel stres, cerrahi müdahale ve bazı ilaçların kullanımı ile provoke olabilir. MAO inhibitörleri, kafein, nikotin, dekonjestanlar, amfetaminler, kokain, iyonik intravenöz kontrast maddeler feokromasitoma krizlerini en fazla tetikleyen ilaçlardır. Kan basıncında ani yükselme (%90) ile birlikte, hastaların %80'inde şiddetli baş ağrısı, %70'inde terleme, %60'ında çarpıntı, %50'sinde anksiyete, %40 kadarında karamsarlık ve tremor belirti ve şikâyetleri bulunur. Atak sırasındaki vazomotor değişikliklere bağlı olarak benekli, alacalı tarzda siyanoz, yüzde solukluk dikkati çeker. Atağın ortadan kalkmasından sonra refleks olarak gelişen vazodilatasyon sebebiyle bu kez yüzde flushing ortaya çıkar. Adrenal feokromasitoma'dan salgılanan epinefrin epizodik tarzda taşiaritmi, hipotansiyon ve hatta senkopa sebep olabilir. Koroner arterlerdeki vazokonstriksiyon akut koroner sendrom tablosuna, serebrovasküler vazokonstriksiyon ise konfüzyon, psikoz, havale nöbetleri, geçici iskemik atak veya inme gibi klinik tablolara sebep olabilir. Aort anevrizması olanlarda rüptür veya diseksiyon riski ortaya çıkar. Splanknik vazokonstrüksiyon, karın ağrısına, bulantı ve kusmaya ve hatta bağırsak iskemisine yol açabilir. Reynaud fenomenine sebep olan, periferik damarlardaki vasokonstriksiyon bazen kangrene sebep olacak kadar şiddetli olabilir.

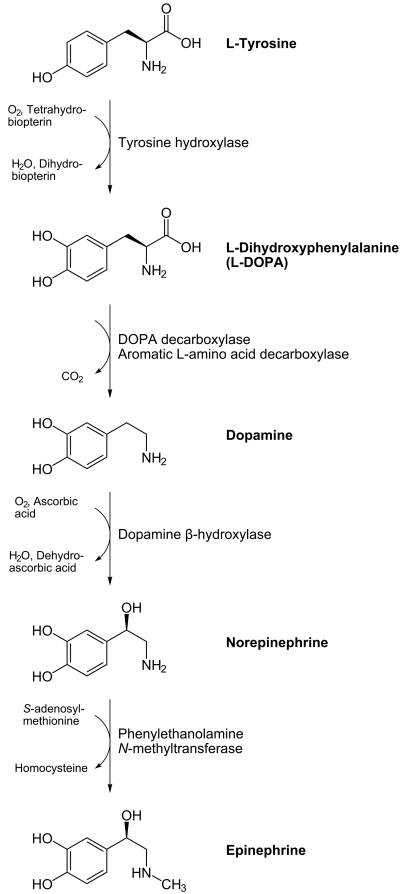
Hastaların %90 kadarında bulunan hipertansiyon, bazen paroksizmal ataklar tarzında, bazen de süreklilik arz eden bir bulgu olarak görülür. Yatar pozisyonundan ayağa kalkıldığında, kan basıncında düşme meydana gelirken, kalp atımının dakikada 20 atımdan daha fazla artış göstermesi gibi kan basıncında ve kalp atım hızında postüral değişiklikler meydana gelmesi de feokromasitomada sıklıkla karşılaşılan bir bulgudur. Hastalarda kalp büyümesi ve kardiyomiopati gelişebilir. Ateş ve bazal vücut sıcaklığında artma tespit edilebilir.

Hastalığın sebep olabildiği en ağır tablo olan, katastrofik hipertansiyon krizi ve bazen ölümcül olabilen aritmiler, kendiliğinden ortaya çıkabildiği gibi, çoğu zaman intravenöz kontrast madde enjeksiyonu, kitleden iğne biyopsisi yapılması, anestezi veya herhangi bir cerrahi müdahale sebebiyle provoke olabilir.

- Nöroblastoma ile ilgili genel bilgiler için Bk. HOMOANİLİK ASİT.
- **Katekolaminler, dopamin, norepinefrin ve epinefrin'den oluşan,** merkezi sinir sisteminde ve böbreküstü bezlerinde üretilen hormonlar grubudur. Kan basıncını artırıcı yönde etki meydana getirdikleri için



**pressor aminler** olarak da adlandırılırlar. Sentez zincirinin başlangıç maddesi olan tirozin gıdalarla alınır. Tirozinin, dihidroksi-fenilalanine (DOPA) dönüşümünü sağlayan, *tiroksin hidroksilaz* enzimi tarafından katalizlenen reaksiyon hız kısıtlayıcı basamaktır. Bu reaksiyonun hızı, epinefrin ve norepinefrin tarafından yavaşlatılır. DOPA'nın dekarboksilasyonu sonucunda oluşan dopamin, merkezi sinir sisteminde nörotransmitter olarak kullanılır. Nöronlarda ve böbreküstü bezinde granüller içinde depolanan dopamin, *dopamin-β hidroksilaz* enzimi tarafından norepinefrine dönüştürülüp depo granüllerinden sekrete edildikten sonra *feniletanolamin N-metil transferaz (PNMT)* tarafından epinefrine dönüştürülür. PNMT yalnızca böbreküstü bezinin medulla bölümünde bulunan ve başta kortizol olmak üzere glukokortikoidler tarafından indüklenen bir hormondur. Bu sebeple, endojen kortizol üretimini baskılayan eksojen steroid tedavileri ve adrenokortikal yetmezliğe sebep olan bütün durumlar, katekolamin sentezini de azaltır. Adrenal medulla hormonları, kro-maffin granüller içinde kromogranin A, dopamin beta-hidroksilaz ve ATP molekülleri ile kompleks halde bulunur. Uyarı durumunda depolanmış olan katekolaminler ekzositoz yoluyla serbest hale geçer.



*Katekolaminlerin sentez basamakları*



- Bu hormonlar, bir yandan merkezi sinir sisteminde nörotransmitter olarak görev yaparken, diğer yandan da kalp atım hızının, kasılma gücünün, damar, bağırsak ve bronşların tonusunun ayarlanması gibi homeostatik fonksiyonların otonomik olarak düzenlenmesinde çok önemli rol oynarlar.
- Kavga veya uçuş (fight or flight) cevabı ile ilişkili olarak salgılanan norepinefrin ve epinefrin tehlike veya fiziksel zorlanma durumunda birbiri ile koordineli bir şekilde salgılanarak vücudun zorlayıcı koşullara adaptasyonuna yardımcı olur. Her iki hormonun beraberce kalp-damar sistemi ve dalak üzerine etkileri sonucunda çizgili kasların kan akımında artma meydana gelir. Kaslarda glikojenolizis, yağ dokusunda lipolizis, karaciğerde glikojenolizis, glukoneogenezis vücudun stres döneminde ihtiyaç duyduğu enerjinin temin edilmesini sağlar. Bu etkiler aynı zamanda glukagon salgısının artırılması ve insülin salgısının azaltılması ile de desteklenir. Aynı anda bu hormonların bronşiol düz kaslarını gevşetici etkisi ihtiyaç duyulan oksijenasyon artışının sağlanmasına yardımcı olur. Bir yandan enerji üretimine yönelik değişiklikler meydana gelirken, diğer yandan da başta gastrointestinal ve üriner sistemler olmak üzere iç organlara ait düz kasların enerji tüketimi azaltılır.

#### **Test sonucunun yorumu:**

- Feokromasitoma dışında nöroblastoma, ganglionöroblastoma, ganglionöroma, paragangliomalarda da plazma katekolamin konsantrasyonlarında artma meydana gelir. Bu nedenle bu hastalıkların teşhisinde ve tedavisinin takibinde plazma katekolamin konsantrasyonlarının ölçümüne ihtiyaç duyulabilir.
- Bazı tümörler, epinefrin veya norepinefrinden yalnızca birinin salgılanmasında artışa neden olduğundan çoğunlukla ikisinin beraberce değerlendirilmesinde yarar görülür.
- Nöroblastomalarda plazma norepinefrin konsantrasyonu, epinefrinden daha çok artar. Epinefrin konsantrasyonunun norepinefrinden daha yüksek olması ise feokromasitomanın adrenal medulla veya Zückerkendil organlarından kaynaklandığını düşündürür.
- **Feokromasitoma** teşhisinde birinci kademe test olarak tek başına katekolaminlerin kullanılması önerilmez. Çünkü hastaların plazma katekolaminleri sürekli olarak değil, nöbet dönemlerinde yüksek bulunabilir. Buna karşılık, katekolaminlerin metaboliti olan metanefrinlerin plazma seviyesinin yüksekliği süreklilik gösterir. Bu sebeple



feokromasitomanın birinci kademe testi olarak plazma veya idrarda metanefrin konsantrasyonlarının ölçülmesinin daha uygun olacağı düşünülmektedir. Bununla birlikte, plazma ve idrar metanefrinlerinin ölçülmesi ile feokromasitoma olasılığının ekarte edilmesinin mümkün olmadığı durumlarda, özellikle hemen atak döneminde alınan plazma örneğinden veya atak sonrasında toplanacak idrar örneğinden yapılacak katekolamin ölçümünün teşhise yardımcı olabileceği bildirilmektedir. Atak döneminde alınan bir plazma örneğinde norepinefrin konsantrasyonunun 750 pg/mL'den, epinefrin konsantrasyonunun 110 pg/mL'den yüksek bulunması, %80-95 sensitivite ile tanı konulmasını sağlar. Plazma ve idrar metanefrinleri tanı koyduracak kadar yüksek olmayan bir hastadan, atak döneminde alınan plazma örneğinde norepinefrin ve epinefrin konsantrasyonlarının yukarıda belirtilen seviyelerin altında bulunması, feokromasitoma olasılığının ekarte edilmesi için yeterli bulunur. Buna karşılık yüksek sensitivite ile tanı koyduran bu seviyelerin spesifitesi arzu edildiği kadar yüksek değildir. Feokromasitoma tanısı açısından %95'lik spesifiteye sahip olan konsantrasyonlar, norepinefrin için 2000 pg/mL'nin, epinefrin için 200 pg/mL'nin üzerindeki konsantrasyonlardır.

- Kan katekolamin düzeylerinin ölçümü, **nöroblastoma** teşhisi için de birinci kademede tercih edilen bir test değildir. Karar verdirici değerler tam olarak tanımlanmamış olmakla birlikte, idrar HVA ve VMA testlerine ek olarak kullanıldığında plazma katekolamin değerlerinin de teşhise yardımcı olabileceği bildirilmektedir. Nöroblastomalarda genellikle katekolamin fraksiyonlarından yalnızca bir tanesinin ve çoğu zaman da dopaminin konsantrasyonunda belirgin derecede yükselme meydana gelmektedir.

**Numune:** Heparinli plazma (yeşil kapaklı tüp). Numune alındıktan sonra plazma hemoliz edilmeden hemen ayrılmalı, minimum 2 ml plazma soğuk ortamda muhafaza edilmeli ve gönderilmelidir. Numune aç karnına alınmalıdır. Kan alma stresi ve ayakta durma ile plazma katekolamin düzeyi artar. Bu nedenle ideal olarak, venöz bir katater ile sabah 30 dakika istirahati takiben supin pozisyonda kan alınması önerilir. Stres, gürültü, rahat olmayan vücut pozisyonu, kafeinli içeceklerin kullanılması ve nikotin plazma katekolamin düzeyini etkileyebileceğinden, numune alınması öncesinde bu etkenlere maruz kalmaktan ve bu maddeleri kullanmaktan sakınmak gerekir. Trisiklik antidepressanların 2 hafta öncesinden, L-dopa, katekolamin ve türevi maddeler içeren ilaçların (bazı dekonjestanlar), amfetaminlerin, buspiron, psikoaktif ilaçlar, metildopa,



etanol ve benzodiazepinler gibi ilaçların numunenin alınmasından 1 hafta önce kesilmesi önerilir.

**Çalışma yöntemi:** HPLC.

**Referans aralığı:**

Analit	Oturur pozisyonda (pg/mL)	Ayakta (pg/mL)
Epinefrin	< 60	900
Norepinefrin	120 – 680	700
Dopamin	< 87	<87

Feokromasitoma için yüksek sensitivite ancak düşük spesifite ile tanı koyduran norepinefrin konsantrasyonu 750 pg/mL'nin, epinefrin konsantrasyonu ise 110 pg/mL'nin üzeridir. Hastaların %90-95 kadarında bu sınırlar aşılır. Norepinefrin konsantrasyonunun 2000 pg/mL'nin, epinefrin konsantrasyonunun 200 pg/mL'nin üzerinde olması halinde ise spesifite %95'in üzerine çıkar.