



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI

ADRENAL İNSİDENTALOMALI HASTALARIN KLİNİK, LABORATUVAR  
VE RADYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hande PEYNİRCİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2015



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI

ADRENAL İNSİDENTALOMALI HASTALARIN KLİNİK, LABORATUVAR  
VE RADYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hande PEYNİRCİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Canan ÖZYARDIMCI ERSOY

BURSA – 2015

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet (Summary).....	iv
Giriş.....	1
Prevelans.....	2
Etyoloji.....	3
Tanısal yaklaşım.....	9
Tedavi.....	19
Takip.....	20
Gereç ve Yöntem.....	23
Bulgular.....	26
Tartışma ve Sonuç.....	46
Kaynaklar.....	62
Teşekkür.....	73
Özgeçmiş.....	74

## ÖZET

Adrenal hastalığa bağlı olmayan klinik durumların tetkik veya tedavisi sırasında tesadüfen saptanan adrenal kitleler insidentaloma olarak tanımlanmaktadır. Malign hastalık evrelendirmesi veya takibi esnasında saptanan adrenal kitleler bu tanımın içine dahil edilmemektedir. Yaşla birlikte adrenal insidentaloma saptanma insidansı arttığı ve radyolojik tetkiklerin farklı nedenlerle kullanımı yaygınlaştığı için bu konuya olan ilgi gittikçe artmaktadır. Adrenal insidentalomaların prevalansı verilerin kaynağına (otopsi veya radyolojik seriler) ve seçilen hasta grubuna (genel popülasyon veya özel hasta kategorileri) göre değişmektedir. Prevalansı otopsilerde %1-8.7 ve radyolojik serilerde %0.5-4.4 olarak bildirilmiştir. Çalışmalardaki heterojenite, rölatif olarak az sayıyı kapsamaması, uzun dönemli takiplerin eksikliği adrenal insidentalomaların tanı ve tedavisinde belirsizliklere yol açmaktadır. Biz de bu çalışmada 3 yıllık dönemde adrenal insidentaloma ile başvuran veya takipte olan 523 hastanın klinik özelliklerini, hormonal durumunu, görüntüleme yöntemlerindeki özelliklerini, tedavilerini ve histolojik tanılarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Olguların 354'ü (%67.7) kadın, 169'u (%32.3) erkek ve yaşlarının ortalama değeri 55.70 yıl ( $\pm 11.29$ ) idi. Hastalarımız hormonal aktivite açısından değerlendirildiğinde, %77.2'sinin (n:404) hormonal açıdan nonfonksiyonel, %13.0'ünün (n:68) Cushing sendromu, %6.1'inin (n:32) feokromositoma ve %3.6'sının (n:19) primer hiperaldosteronizm olduğu saptandı.

Adrenal insidentalomaların temel görüntüleme yöntemi olan bilgisayarlı tomografi verileri değerlendirildiğinde kitlelerin %40.9'u (n:178) sağ tarafta ve %43.7'si (n:190) sol tarafta idi. Taraflar açısından anlamlı farklılık yoktu. Ortalama kitle boyutu 30 mm olarak saptandı. Dört grup birbiri ile karşılaştırıldığında, feokromositomada kitlelerin boyutunun diğer gruplardan daha büyük, primer hiperaldosteronizmde ise diğer gruplara kıyasla daha küçük olduğu bulundu. Kitlelerin çoğunluğu (%79.7)

adenomatöz karakterde idi ve ortalama Hounsfield Ünitesi -1.50 ( $\pm 17.72$ ) bulundu.

Çalışmaya alınan 523 hastadan 358'inin (%68.4) takip edildiği, 141'inin (%27) opere edildiği, 3'ünün (%0.6) medikal tedavi ile izlendiği ve 21'inin (%4) takipsiz kaldığı belirlendi. Opere olan 141 hastanın 45'inin nonfonksiyonel adenom, 50'sinin Cushing sendromu, 31'inin feokromositoma ve 15'inin primer hiperaldosteronizm olduğu belirlendi. Opere olan hastaların patolojik preparatları değerlendirildiğinde 78'inin patolojik tanısının benign adenom olarak raporlandığı tespit edildi. Hastaların %1.7'sinin (n:9) adrenokortikal karsinom olduğu saptandı.

Hastaların takiplerinde 351 hastanın (%67.1) stabil seyrettiği, 117 hastanın (%22.4) remisyona girdiği, 44 hastanın (%8.4) takipsiz kaldığı, 11 hastada (%2.1) hastalığın nüks ettiği belirlendi.

Sonuç olarak çalışmamız göstermiştir ki, adrenal kitlelerin malignite olasılığı göz önünde tutularak değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca, adrenal insidentalomalı hastaların endokrinolojik değerlendirmesi azımsanmayacak sayıda hormonal aktif lezyonların tanımlanmasına ve tedavi edilebilmesine olanak sağlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Adrenal insidentaloma, adrenokortikal karsinom, Cushing sendromu, feokromositoma, primer hiperaldosteronizm.

## SUMMARY

### **The Retrospective Evaluation of the Clinical, Laboratory and Radiologic Features of Patients with Adrenal Incidentalomas Retrospective**

The serendipitous discovery of adrenal masses during evaluation and treatment of clinical status unrelated to adrenal disease are defined as incidentalomas. The adrenal masses detected during staging and follow-up of malignancies are not included into this definition. This subject increasingly draws attention because of the increased incidence of adrenal masses by aging and widespread use of imaging modalities due to various causes. The prevalence of adrenal incidentalomas vary according to the source of data collection (autopsy and radiologic series) and the patient groups selected (general population or special patient subgroups). The prevalence is 1-8.7% in autopsies and 0.5-4.4% in radiological series. Heterogeneity of studies, relatively small number of cases included and the absence of long term follow-up evaluations lead to imprecisions in diagnosis and management of adrenal incidentalomas. In this study, we aimed to evaluate the clinical features, hormonal statuses, features of imaging modalities, managements and histologic diagnoses of 523 patients with adrenal incidentalomas retrospectively during a period of 3 years.

Among all cases, 354 (67.7%) were females and 169 (32.3%) were males with a mean age of 55.70 years ( $\pm 11.29$ ). When our patients were evaluated according to hormonal status, 77.2% (n:404) were hormonally nonfunctional; 13.0% (n:68) had Cushing syndrome, 6.1% (n:32) pheochromocytoma and 3.6% (n:19) primary hyperaldosteronism.

When the data concerning computed tomography, which is the main imaging modality of adrenal incidentalomas, were evaluated, 40.9% (n:178) of the lesions were in the right side and 43.7% (n:190) were in the left. There was no significant side predilection. The mean mass size was detected to be

30 mms. When four groups were compared in terms of mass size, the ones in pheochromocytomas were larger and in primary hyperaldosteronism were smaller than the others. Most of the masses were adenomatous (79.7%) in nature and mean Hounsfield unit was  $-1.50 (\pm 17.72)$ .

Out of 523 patients recruited to the study, 358 (68.4%) were followed up, 141 (27%) underwent surgery, 3 (0.6%) were on medical therapy and 21 (4%) were lost to follow-up. Among 141 patients who had undergone surgery 45 had nonfunctional adenoma, 50 had Cushing syndrome, 31 had pheochromocytoma, and 15 had primary hyperaldosteronism. When the pathologic specimens of operated patients were evaluated, the pathological diagnosis were reported to be benign adenomas in 78. Adrenocortical carcinoma was detected in 1.7% (n:9) of patients.

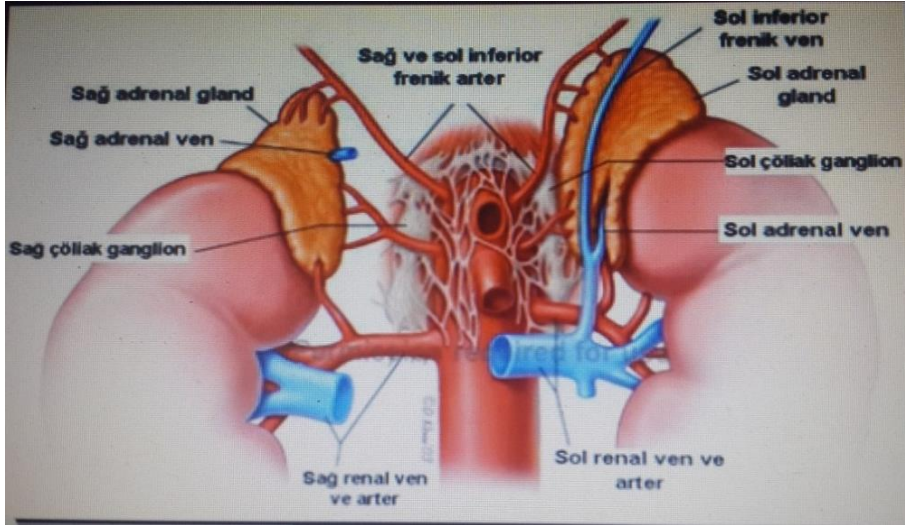
During the follow-up, the course of disease was stable in 351 patients (67.1%), remissions occurred in 117 patients (22.4%), 44 patients (8.4%) were lost to follow-up and the disease recurred in 11 patients (2.1%).

In conclusion, our study indicated that, adrenal masses should be evaluated concerning the possibility of malignancy. Moreover, endocrinological evaluation of adrenal incidentalomas can enable the identification and treatment of a remarkable number of hormonal active lesions.

**Keywords:** adrenal incidentaloma, adrenocortical carcinoma, Cushing syndrome, pheochromocytoma, primary hyperaldosteronism.

## GİRİŞ

Adrenal bezler, retroperitoneumda böbreklerin üst pollelerinin medialinde ya da üstünde uzanan üçgen biçiminde organlardır. Yaklaşık ağırlıkları 8-10 gr olan bu bezleri fibröz bir kapsül çevreler; korteks adrenal ağırlığın %90'ını oluştururken, iç kısmındaki medulla %10'unu oluşturur. Adrenal korteks yoğun olarak damarlanmıştır ve arteriyel beslenmeyi başlıca inferior frenik arter, renal arterler ve aortadan alır. Bu küçük arterler kapsülün altında arteriyel bir pleksus oluşturur ve sonra korteks ve medullaya giren her bezde tek bir santral vene drene olan sinüzoidal sisteme girer. Sağ adrenal ven direkt olarak sağ inferior vena kavanın posterior yüzüne drene olurken sol adrenal ven sol renal vene girer. Bu anatomik özellikler sol adrenal venin sağa göre daha kolay kateterize edilmesini sağlar (Şekil-1) (1).



**Şekil-1:** Adrenal bez anatomisi

İlk defa 1563'te Bartolomeo Eustachia tarafından adrenal bezlerden bahsedildiği, 1713'de Lancisi tarafından bildirilmiştir (2). Adrenal bezler vücut metabolizmasını, su ve tuz dengesini düzenlemelerinin yanı sıra farklı yapıda hormonlar salgılayarak strese cevap oluşturulmasında da rol oynarlar. Otopsi çalışmalarına göre, adrenal kitleler insanlarda en sık görülen tümörler



arasında yer almaktadır. Bu kitleler hormon salgılayıp salgılamama durumlarına göre fonksiyonel veya nonfonksiyonel olabilmektedirler. Çoğu adrenal kitle herhangi bir sağlık sorununa yol açmamakta iken, nadiren ciddi hormonal hastalıklara da neden olabilmektedir. Yaklaşık 4000 adrenal tümörden bir tanesi maligndir (3).

Adrenal hastalığa bağlı olmayan klinik durumların tetkik veya tedavisi sırasında tesadüfen saptanan adrenal kitleler "adrenal insidentaloma" olarak tanımlanmaktadır. Malign hastalık evrelendirmesi veya takibi esnasında saptanan adrenal kitleler bu tanımın içine dahil edilmemektedir (3).

## I. Prevelans

Günümüzde görüntüleme tekniklerinin ilerlemesi ve yaygın kullanılması, tesadüfen saptanan adrenal insidentalomaların tespit edilme oranının artmasına yol açmıştır (4).

Adrenal insidentalomaların prevelansı verilerin kaynağına (otopsi veya radyolojik seriler) ve seçilen hasta grubuna (genel popülasyon veya özel hasta kategorileri) göre değişmektedir.

Adrenal insidentalomaların otopsi çalışmalarındaki prevelansı hastanın yaşına ve tümörün boyutuna bağlı olarak değişmektedir. Literatürden alınan 71206 hastanın prevelansı ortalama %2.3 (1-8.7) olarak bildirilmiştir ve cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (5). Adrenal insidentalomaların prevelansı hastanın yaşı ile artmaktadır, genç hastalarda %0.2 iken, 70 yaşının üzerinde %6.9'a kadar yükselmektedir (4).

Prevelans radyolojik çalışmalarla değerlendirildiğinde; rutin batin ultrasonografi (USG) ile taranan 40000 sağlıklı bireyin sadece 43 tanesinde (%0.1) adrenal kitle izlenmiştir (6). Hipertansiyonlu 1500 hastanın USG ile yapılan taramasında adrenal kitle prevelansı %0.5'e yükselmiştir (7). Teknik üstünlükleri nedeniyle bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans (MR) gibi görüntüleme yöntemleri adrenal kitleleri USG'den daha iyi tanımlamaktadır. Literatürde yayınlanan 1982-1994 yılları arasında 82483 BT

incelemesinde adrenal insidentaloma prevalansı %0.64 olarak bildirilmiştir ve %0.35 ila 1.9 arasında değişmektedir (Tablo-1) (5).

**Tablo-1:** Bilgisayarlı tomografi çalışmalarındaki adrenal insidentaloma prevalansı

Çalışma (Referans)	Adrenal kitle sayısı/ Görüntüleme sayısı	Prevelans (%)
Glazer ve ark. 1982 (8)	16 / 2200	0.60
Prinz ve ark. 1982 (9)	4 / 1423	0.35
Abecassis ve ark. 1985 (10)	19 / 1459	1.30
Beldegrun ve ark. 1986 (11)	88 / 12000	0.70
Herrera ve ark. 1991 (12)	259 / 61054	0.42
Caplan ve ark. 1994 (13)	33 / 1779	1.90
Toplam	531 / 82483	0.64

## II. Etiyoloji

Adrenal insidentalomalar tek bir patolojik nedene bağlı değildir. Vakaların çoğunluğunu nonfonksiyonel adrenokortikal adenomlar oluşturmaktadır. Bunu sırasıyla hormon salgılayan lezyonlar ve primer adrenokortikal karsinomlar izlemektedir. Kortizol salgılanmasına bağlı Cushing sendromu, aldosteron salgılanmasına bağlı Conn sendromu ve katekolamin salgılanmasına bağlı feokromositoma ortaya çıkmaktadır. Kistler, ganglionöromlar, miyelolipomlar, hematomlar ve adrenal dışı kanserlerden metastazlar adrenal insidentalomaların diğer olası nedenleridir (4,14,15). Vakaların %15 kadarında bilateral adrenal kitle mevcuttur ve çoğunluğunu adrenal bezlerin metastatik veya infiltratif hastalıklarla tutulumu, konjenital adrenal hiperplazi, bilateral kortikal adenomlar ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) bağımsız makronodüler adrenal hiperplaziler oluşturmaktadır (16).

Adrenal insidentaloma nedenleri Tablo-2'de ve görülme sıklıkları Tablo 3'de gösterilmiştir (5,17). İtalya'da 26 merkezin katıldığı 1004 hastayı

içeren bir çalışmada opere olan adrenal insidentalomalı hastaların patoloji sonuçları da şekil-2'de verilmiştir.

**Tablo-2:** Adrenal insidentaloma nedenleri

---

***Adrenal korteks tümörleri***

Adenom, nodüler hiperplazi, karsinom

***Adrenal medulla tümörleri***

Feokromositoma, ganglionörom/nöroblastom

***Diğer adrenal tümörler***

Miyelolipom, metastazlar

Diğerleri; hamartom, teratom, lipom, hemanjiom

***İnfeksiyonlar, granülomlar, infiltrasyonlar***

Abse, amiloidoz, sarkoidoz, sitomegalovirus, fungal enfeksiyonlar (histoplazmozis, koksidiodomikoz, blastomikoz) ve tüberküloz

***Kistler ve psödokistler***

***Konjenital adrenal hiperplazi***

***Hemoraji***

***Psödoadrenal kitleler***

Splenik, pankreatik, renal lezyonlar, vasküler lezyonlar (anevrizmalar), teknik artefaktlar

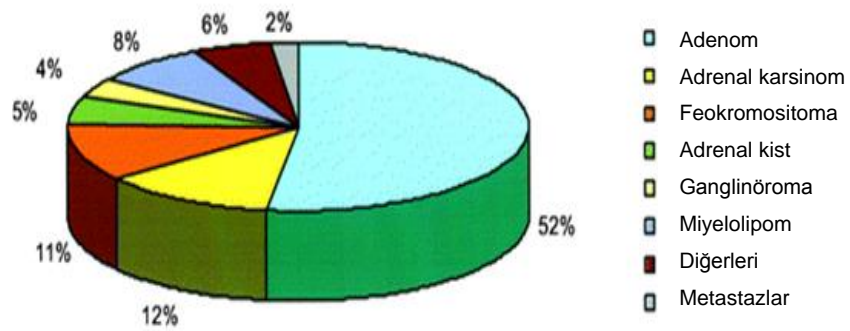
---

**IIA: Benign nonfonksiyonel adenomlar**

Adrenal adenomların çoğunun benign ve nonfonksiyonel olduğu bilinmektedir. Kanser tanısı olmayan ve genel sağlıklı popülasyonda tüm adrenal kitleler içinde bildirilen prevalansı farklılıklar göstermektedir ve %36 ila 94 arasında değişmektedir (18). Adrenal insidentalomaların az bir kısmı cerrahi olarak çıkarıldığı için kesin bir rakam vermek olası görünmemektedir (17).

**Tablo-3:** Adrenal insidentaloma nedenleri ve görülme sıklıkları

Etyoloji	Ortalama (%)	Dağılım
<b>Klinik çalışmalar</b>		
Adenoma	80	33-96
Nonfonksiyonel	75	71-84
Kortizol sekrete eden	12	1.0-29
Aldosteron sekrete eden	2.5	1.6-3.3
Feokromositoma	7.0	1.5-14
Karsinom	8.0	1.2-11
Metastaz	5.0	0-18
<b>Cerrahi çalışmalar</b>		
Adenoma	55	49-69
Nonfonksiyonel	69	52-75
Kortizol sekrete eden	10	1.0-15
Aldosteron sekrete eden	6.0	2.0-7.0
Feokromositoma	10	11-23
Karsinom	11	1.2-12
Miyelolipom	8.0	7.0-15
Kist	5.0	4.0-22
Ganglionörom	4.0	0-8.0
Metastaz	7.0	0-21



**Şekil-2:** Opere olan adrenal insidentalomalı hastaların patoloji sonuçları

## **IIB: Kortizol sekrete eden kitleler**

Otonom glukokortikoid salgılanması sonucu hiperkortizolizme ait belirti ve bulguların ortaya çıkması aşikar Cushing Sendrom'u (CS) olarak adlandırılmaktadır. CS'una spesifik bulgu ve semptomlar, santral tipte obezite, steroidlerin katabolik etkisine bağlı olarak cilt ve cilt altı dokunun incilmesi ve sonucunda gelişen pletorik yüz ve kolay morarma, yine aynı mekanizmayla gelişen menekşe-mor strialardır. Bu hastalarda metabolik olarak hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM) ve osteoporoz (OP) görülmektedir. CS'unun klinik bulguları olmaksızın biyokimyasal anormalliklerin saptandığı durumlarda subklinik CS terimi kullanılmaktadır. Subklinik CS'u ile preklinik CS'u birbirine karıştırılmamalıdır. Preklinik CS'u, CS'unun gelişiminin erken evresini tanımlamaktadır (19). Adrenal insidentalomalarda tespit edilen fonksiyonel anormalliklerin en sık olanı subklinik CS'udur. Prevelansı farklı çalışmalarda değişik çalışma protokollerine ve tanısal kriterlere göre %1 ila %29 arasında değişmektedir (20-22). Subklinik CS'unda hafif kortizol fazlalığı tam Cushingoid fenotip gelişmesi için yeterli değilse de, insulin direnci ve bunun klinik sonuçlarına neden olabilmektedir. Subklinik hiperkortizolizm, özellikle kardiyovasküler hastalıklar açısından diğer risk faktörleri olanlarda (genetik veya kazanılmış) daha zararlı olabilmekte ve aterosklerozun ilerlemesinde rol oynayabilmektedir (23).

## **IIC: Primer hiperaldosteronizm**

Primer hiperaldosteronizm (PHA), aldosteronun uygunsuz olarak fazla üretildiği, renin anjiyotensin sisteminden kısmi olarak bağımsız, sodyum yüklenmesiyle aldosteron sekresyonunda baskılanma olmaması ile karakterize hastalık olarak tanımlanmaktadır. Hipertansiyonun tedavi edilebilir en sık nedenlerinden biridir. Potasyum düşüklüğü ve tetkik edilirken antihipertansif ilacın kesilmesi gerekmektedir tanı yaklaşımı ile hipertansif hastalardaki prevelansı %1 idi. Ancak, son zamanlarda PHA'lı hastaların çoğunun hipokalemik olmadığı ve antihipertansif ilacı alırken de taranabileceği fark edilmiştir. Hipertansif hastalarda görülme oranı %5-13 arasındadır (24). Yeni tanı hipertansif 1125 hastanın dahil edildiği ilk

prevalans çalışması olan PAPHY çalışmasında (PA Prevalence in Hypertensives) PHA oranı %11.2 bulunmuştur (25). Ancak, adrenal insidentalomalı hastalarda prevalansı %1.5 ila %7 arasında değişmektedir (17,26).

Aldosteron fazlalığının HT etkisinden bağımsız etkileri de bulunmaktadır. Benzer yaş, cinsiyet ve tansiyon arteriyel (TA) değerlerine sahip PHA'lı ve esansiyel HT'lu hastalar karşılaştırıldığında PHA'lı hastaların kardiyovasküler mortalite ve morbiditesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Kardiyovasküler olayların artmasının nedeni; aldosteronun epitelyal olmayan etkilerine bağlı olarak çeşitli hedef organlarda inflamasyon, fibrozis ve nekroz oluşturmaya bağlı olabilir. Bu da sol ventrükülde hipertrofi, mikroalbuminüri, endotelyal disfonksiyon, QT aralığında uzama ve metabolik sendromun artışına neden olur (27). İlimli ya da şiddetli HT bu hastalarda görülen esas bulgudur. Hipokalemi varsa noktüri, poliüri, kas krampı ve çarpıntı semptomları da saptanabilir (28).

#### **IID: Feokromositoma**

Adrenal medullanın kromaffin hücrelerinden köken alan, katekolamin üreten bu tümörler nadir görülmektedir. Feokromositomaların görülme sıklığı 100.000'de 1-2'dir ve tüm hipertansif olguların %0.2'sinden daha az kısmından sorumludurlar. Adrenal insidentalomalarda arasında feokromositoma görülme sıklığı farklı çalışmalarda %1.5 ila %23 arasında değişmektedir (17). Ana semptomu HT'dur. HT vakalarının %48'inde paroksizmal, %29'unda kalıcıdır. Yaklaşık %15 hastada HT öyküsü bulunmamaktadır (29). HT'un yanında ataklar şeklinde baş ağrısı (%80), çarpıntı (%64) ve terleme klasik semptom triadını oluşturmaktadır. Feokromositoma vakalarının çoğunluğu sporadiktir (%86), geri kalanını nörofibromatozis tip 1, von Hippel-Lindau sendromu, multipl endokrin neoplazi tip 2 (MEN-2) ve feokromositoma/paraganglioma sendromu gibi ailevi sendromlar (%14) oluşturmaktadır (30,31). Feokromositomalar özellikle ailevi olanlar %10 bilateral olarak lokalize olabilirler. Vakaların %10'u adrenal dışında saptanmaktadır ve malignansi prevalansı %1-13 arasındadır (31,32).

## **II E: Adrenokortikal karsinom**

Adrenokortikal karsinomlar yıllık insidansı milyonda 0.6-2 olan, kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 1.5 kat daha fazla görülen kötü prognozlu malignitelerdir (33). Yaş dağılımı bimodaldır, birinci ve beşinci dekatta pik yapmaktadır (34). Değişik çalışmalarda prevalansı %1.2 ila 12 arasında bildirilmiştir (14,35). Malignansi riski kitle boyutu ile yakından ilişkilidir. Adrenokortikal kanserli hastaların %60 kadarında hormon fazlalığı görülmektedir. Hormon fazlalıkları, CS'u (%45), androjen fazlalığı ile kombine CS'u (%25) veya tek başına virilizasyon (%10) şeklinde ortaya çıkmaktadır (33). CS'u aylar içinde hızlıca ortaya çıkmaktadır. Androjen fazlalığı CS'unun katabolik etkilerini azaltabilir. Östrojen veya minerolokortikoid fazlalığı vakaların %10'undan daha azında görülmektedir (36). Çocuklarda virilizasyon (%84) daha çok ortaya çıkarken, izole CS'u (%6) daha az görülmektedir (37,38). Tümör nekrozuna veya kemokin salınımına bağlı ateş ve lökositoz ortaya çıkabilir (39). Tümörün evresi en önemli prognostik faktördür ancak prognozu yine de kötüdür ve 5 yıllık sürvi %37-%47 arasındadır (40).

## **II F: Metastazlar**

Adrenal beze en sık metastaz yapan primer kanserler akciğer (özellikle küçük hücreli dışı tipleri) ve karaciğerdir (hepatosellüler karsinom). Akciğer kanserli hastaların %4'ünde adrenal kitlelere rastlanmaktadır, bu kitlelerin dörtte biri benign adenom iken geri kalanı metastazlardır (41). Böbrek, kolorektal, gastrik, melanom ve meme kanseri daha az sıklıkta metastaz yapan malignitelerdendir (42,43). Adrenal insidentaloması olan hastalarda metastatik lezyon görülme prevalansı %2.5 iken, kanser hastalarında bu oran %50-70'lere çıkmaktadır (5,44). Primer kanseri bilinmeyen 1639 hastanın alındığı bir çalışmada vakaların %5.8'inde adrenal bezlerin ilk başvuruda tutulmuş olduğu ve hastaların %0.2'sinde bu tutulumun sadece adrenal bezle sınırlı olduğu bildirilmiştir (45). Herrera ve ark.'nın (12) geniş serileri kapsayan çalışmasında, malignite öyküsü olmayan hastalarda sadece adrenal beze metastaz oranı %0.4 bulunmuştur.

### **IIg: Diğer nadir görülen patolojiler**

Adrenal miyelolipomlar adrenal korteksten kaynaklanan nadir görülen, benign, genellikle hormonal olarak inaktif lezyonlardır. Otopsi serilerine göre prevalansı %0.08-0.2 arasında değişmektedir ve değişik oranlarda yağlı hücreler ve hematopoetik elementleri içermektedir (46,47). Çoğunlukla asemptomatik olmasına rağmen, büyük kitleler karın ağrısı veya retroperitoneal kanama ile başvurabilirler. Miyelolipomlar genellikle hormonal olarak nonfoksiyonel olsalar da, vakaların %10'nunda hormon salgılanmasına bağlı CS'u, PHA, feokromositoma ve hiperandrojenizm ortaya çıkabilir (47,48).

Diğer nadir görülen patolojiler gangliyonörom, lipom, anjiosarkom, kistler, infeksiyonlar (tüberküloz, histoplazmozis gibi), hematomlar veya adrenal psödotümörlerdir. Adrenal psödotümörler, radyolojik görüntülemelerde adrenal kaynaklı gibi görünen ancak böbrek, dalak, pankreas, mide veya lenf nodlarından kaynaklanan tümörlerdir (4).

Adrenal lenfomalar nadir görülmektedir ancak tanınması önemlidir çünkü tedaviye cevap verirler. Adrenal lenfomaların %25'i primer, %75'i sekonderdir. Literatürde 2008 yılına kadar 116 primer adrenal lenfoma vakası bildirilmiştir (49).

Konjenital adrenal hiperplazi de adrenal insidentalomaların nadir nedenlerinden biridir. Kortizolün azalmış yapımı ACTH salınımında artışa yol açar bu da adrenallerde hiperplazi ile sonuçlanır. Bu tümörler genellikle benigndir. Konjenital adrenal hiperplazili homozigot vakaların %82'sinde, heterozigot vakaların %45'inde adrenal kitle saptandığı bildirilmiştir (50).

### **III. Tanısal Yaklaşım**

Adrenal insidentaloma saptanan hastada ilk olarak detaylıanamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Adrenal hiperfonksiyon veya malign hastalık düşündürecek bulgular tablo-4'de özetlenmiştir (28). Daha sonra kitlenin hormonal olarak aktif olup olmadığını belirlemek gerekmektedir.



Ayrıca, benign ve malign lezyonlar arasındaki ayrımı yapmak göz önünde tutulması gereken diğer önemli faktördür.

### **III.A. Hormonal değerlendirme**

Adrenal insidentaloması olan hastalara optimal tanısal yaklaşım tam olarak ortaya konulamamıştır.

#### **III.A.a. Kortizol salgılayan kitleler**

**Aşıkar CS:** Tüm adrenal insidentalomalı hastalar hiperkortizolizmaçısından taramalıdır. Endojen hiperkortizolizme göreceli olarak spesifik olan dört semptomdan biri saptandığında aşırı kortizol salgılanmasından şüphelenilmelidir: 1. Kolay morarma 2. Fasiyal pletore 3. Proksimal miyopati veya kas güçsüzlüğü 4. 1 cm genişliğinden daha büyük olan mor strialar. Adrenal CS'unun biyokimyasal değerlendirmesi 2 basamaktan oluşmaktadır. İlk basamak; 1 veya 2 tarama testini içermektedir. Eğer tarama testi sonuçları pozitifse doğrulama testleri yapılmalıdır. Testler CS'unda bozulan 3 patofizyolojik mekanizmaya dayanmaktadır:

- 1) Normal diurnal ritmin kaybı (Geceyarısı tükrük kortizolü)
- 2) ACTH stimülasyonun yokluğuna rağmen kortizol üretiminin devam etmesi (Deksametazon süpresyon testleri)
- 3) Kortizolün fazla yapımı (24 saatlik idrar kortizolü)

**Subklinik CS:** Değerlendirmesinde testlerin seçimi ve yorum tartışmalıdır. Genel görüş, 1 mg ile gecelik deksametazon süpresyon testinin (DST) taramada ilk test olması yönündedir. 1 mg DST sonrası kortizol eşik değeri tartışmalıdır. Bazı uzmanlar eşik değerinin <5.0 µg/dL'den (138 nmol/litre) düşük olmasını önerirken, bazıları da eşik değerinin 1.8 µg/dL'e (<50 nmol/litre) indirilmesini önermiştir (51). Eşik değerin düşürülmesi hassasiyeti %95'lere çıkarırken, özgüllüğü düşürmektedir. Yanlış-pozitifliği azaltmak için bazı otörler 3 mg deksametazon ile süpresyonu ve eşik değer olarak da 3.0 µg/dL'i almayı tercih etmektedir.

Testin sonucu anormalse, yanlış pozitifliğe neden olabilecek sonuçları ekarte edebilmek için doğrulama testi önerilmektedir.

Doğrulama testleri olarak;

- 1) Düşük bazal ACTH düzeyi
- 2) Bozulmuş kortizol sirkadyan ritmi
- 3) Artmış 24 saatlik idrar serbest kortizolü
- 4) 2 gün 2 mg DST
- 5) Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)'a ACTH cevabı olmaması
- 6) Azalmış dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) düzeyi

önerilmektedir.

### **III.A.b. Aldosteron salgılayan kitleler**

Hipertansiyonu olan adrenal insidentalomalı hastaların hiperaldosteronizm için rutin olarak taranması önerilmektedir. Eskiden düşünülen aksine aldosteron salgılayan kitlelerde potasyum seviyesi çoğunlukla normal olabileceği için tarama testi olarak kullanılması güvenilir değildir (52). En uygun tarama testi sabah plazma aldosteron konsantrasyonunun (Ald) plazma renin aktivitesine (PRA) veya konsantrasyonuna oranıdır (52-54). Her ne kadar şu an için tanı koydurucu eşik değer hakkında görüş birliği yoksa da renin aldosteron oranı (RAO) değerinin >20-40 (plazma aldosteron değeri ng/dL ve plazma renin aktivitesi ng/mL/saat olarak ifade edildiğinde) olması kuvvetle PHA'ı düşündürür (55). Kan örneğinin, hipokalemiyi düzelttikten ve hastayı sodyum kısıtlı diyet yapmaması konusunda uyardıktan sonra sabah alınması önerilmektedir (56,57). RAO ile birlikte plazma aldosteron seviyesinin de dikkate alınması gerekir çünkü aldosteron değerlerinin normal seviyelerde olmasına rağmen çok düşük PRA değerleri RAO oranının çok yüksek çıkmasına neden olacaktır. Aldosteron değerinin 9 ng/dL altında olması PHA tanısından uzaklaştırırken, 15 ng/dL üzerinde olması tanıyı düşündürmektedir (58).

PHA'den şüphelenildiğinde tanı oral tuz yükleme testi, salin süpresyon testi, fludrokortizon süpresyon testi veya kaptopril uyarı testlerinden biri ile kesinleştirilmelidir. PHA tanısı konulduktan sonra, aldosteron sekrete eden adrenal kitlenin lateralizasyonunu doğrulamada adrenal ven örnekleme faydalı olur (57).

**Tablo-4:** Adrenal hiperfonksiyon veya malign hastalık düşündürecek semptomlar ve bulgular

<b>Hastalık</b>	<b>Semptomlar</b>	<b>Bulgular</b>
<b>Cushing sendromu</b>	Eğer hastalık subklinik ise asemptomatik olabilir; semptomlar santral obezite, aydede yüz ve pletore, supraklaviküler ve dorsoservikal yağ yastıkçığı, kolay morarma, ince deri, yavaş yara iyileşmesi, mor stria, proksimal kas güçsüzlüğü, duygusal ve bilişsel değişiklikler, fungal enfeksiyonlar, değişmiş üreme fonksiyonları, akne ve hirsutizm	Hipertansiyon, osteopeni, osteoporoz, açlık hiperglisemisi, diabetes mellitus, hipokalemi, hiperlipidemi ve rölatif lenfopeni ile birlikte lökositoz
<b>Primer hiperaldosteronizm</b>	Hipokalemi varsa noktüri, poliüri, kas krampı ve çarpıntı	Hafif veya ciddi hipertansiyon, olası hipokalemi ve hafif hipernatremi
<b>Feokromositoma</b>	Asemptomatik olabilir, fakat daha çok ataklar şeklinde gelen çarpıntı, solukluk, titreme, baş ağrısı ve diaforez görülür. Ataklar spontan olabileceği gibi anksiyete, ilaç kullanımı, karın içi basıncı artıran manevralar ile tetiklenebilir	Hipertansiyon (paroksizmal veya sürekli), ortostatik hipotansiyon, solukluk, evre 1-4 retinopati, titreme ve ateş
<b>Adrenokortikal karsinom</b>	Kitle etkisi (karın ağrısı gibi) ve kortizol (Cushing sendromu semptomları) androjen (hirsutizm, akne, amenore veya oligomenore, yağlı cilt, artmış libido), östrojen (jinekomasti) veya aldosteron (hipokalemi ilişkili semptomlar) hipersekresyonu ile ilişkili semptomlar	Hipertansiyon, osteopeni, osteoporoz, açlık hiperglisemisi, diabetes mellitus, hipokalemi, hiperlipidemi, rölatif lenfopeni, lökositoz
<b>Metastatik kanser</b>	Adrenal dışı kanser öyküsü	Kansere spesifik bulgular

### **III.A.c. Feokromositoma**

Tüm feokromositomalı kitleler HT ile presente olmadığı ve tipik radyolojik görüntüler sergilemediği için adrenal kitlesi olan tüm hastalarda feokromositomaya yönelik biyokimyasal değerlendirme yapılmalıdır. Biyokimyasal testler hem semptomatik hem de asemptomatik hastaları

içermelidir. Feokromositomayı değerlendirmek için kanda veya 24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrin ölçümü önerilmektedir. Plazma veya idrar ölçümünden hangisinin tercih edilmesi konusunda genel bir görüş birliği yoktur. Her iki ölçümün avantaj ve dezavantajları tablo-5'de gösterilmiştir (59).

### **III.A.d. Diğer hormonal aktif durumlar**

Seks hormon salgılayan kitleler nadir görülmektedir. Daha çok adrenokortikal karsinomda görülen bu kitleler hirsutizm, virilizasyon gibi hormonal fazlalığın belirti ve bulguları ile ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden, spesifik semptomlar varlığında veya malignite şüphesinin yüksek olduğu durumlar dışında rutin olarak androjen ve östrojen bakılması önerilmemektedir (60).

Benzer olarak, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplaziden şüphelenildiğinde (bilateral kitleler, hiperandrojenizm), bazal veya ACTH stimülasyon sonrası 17-hidroksiprogesteron ölçümü önerilmektedir, rutin olarak önerilmemektedir (28).

### **III B. Malignite değerlendirmesi**

Adrenal kitle saptandığında kitlenin malign olup olmadığını belirlemek çok önemlidir. Kitlenin boyutu ve görüntüleme özellikleri kitlenin benign veya malign olduğu konusunda yardımcı olabilir.

#### **III.B.a. Adrenal Kitle Boyutu**

Kitle boyutu arttıkça malignite potansiyeli artmaktadır. İnsidentaloması olan 887 hastayı kapsayan çalışmada, 4 cm'den büyük kitlelerin adrenokortikal karsinomu göstermedeki sensitivitesi %90 saptanırken, spesifitesi düşük bulunmuştur. 4 cm'den büyük kitlelerin sadece %24'ü malign olarak tespit edilmiştir (61). Ayrıca boyut adrenokortikal karsinom için de önemlidir. Teşhis anında boyut küçükse, tümör evresi daha düşük ve prognozu daha iyi olmaktadır (62).

**Tablo-5:** Feokromositoma tanısı koymak için idrardaki fraksiyone metanefrinler veya plazmadaki serbest metanefrinlerin ölçümünü seçerken göz önünde bulundurulması gereken faktörler

<b>Üriner fraksiyone metanefrinler</b>	<b>Plazma serbest metanefrinler</b>
Ölçümler genellikle dekonjugasyon basamağından sonra gerçekleştiği için büyük ölçüde konjuge metabolitleri gösterir	Tümör hücrelerinden salınan serbest metabolitleri gösterir
İyi dizayn edilmiş, yaygın şekilde kullanılan bir testtir	Göreceli olarak daha yeni bir testtir, kullanılabilirliği artmaktadır
Üriner konsantrasyonlar (200–2,000 nmol/L) analizi rölatif olarak kolaylaştırır	Plazma konsantrasyonları (0.1–0.5 nmol/L) analiz yapılmasını zorlaştırır
Tıbbi personel için toplanması zaman ve çaba gerektirmez	Tıbbi personel için kan alımı zaman ve çaba gerektirir
Hastalar için 24 saat idrar toplamak zahmetli olabilir	Hastalar için kan alımı göreceli olarak daha az zahmetlidir
İdrar örneklerinin doğru toplanmaması güvenilirlikle ilgili problemlere yol açabilir	Kan örneklerinin toplanması ve gönderilmesi güvenle gerçekleştirilebilir
Diyet ve sempatoadrenal fonksiyonların etkilerinin kontrol edilmesi zordur	Diyet ve sempatoadrenal fonksiyonların etkileri kolaylıkla kontrol edilebilir
Çocuklarda, 24 saatlik idrar toplamak zordur ve sonuçların yaşa uygun referans aralıklarının olmaması nedeniyle yorumlanması zordur	Çocuklarda, kan alınması stresli olabilir ama yaşa uygun referans aralıklarının olmamasına rağmen yorumlanması daha kolaydır
Renal yetmezlikli hastalarda kullanışlı değildir	Renal yetmezlikli hastalarda kullanılabilirliktedir

### **III.B.b. Görüntüleme özellikleri**

Adrenal kitleleri tespit etmede kullanılan temel görüntüleme yöntemi BT'dir (63). Adenomlar genellikle homojen dansiteye sahip düzgün kenarlı kitleler şeklinde görülürken, karsinomlar heterojen, düzensiz kenarlı, kalsifiye, nekrotik ve çevre dokulara invazyon yapan kitleler şeklinde ortaya çıkarlar (64). Kitle boyutunun yanında lipid içeriği ve kontrast maddeden temizlenme hızı da adenomları nonadenomlardan ayırt etmeye yaramaktadır. Atenüasyon değeri kontrastsız çekilen BT'de X ışını emilimi olarak tarif edilmektedir. Bu değer Hounsfield ünitesi (HÜ) ile ifade edilmektedir ve

intrazitoplazmik lipid içeriğinin adenomlarda fazla olması, adrenal karsinomlarda, metastazlarda ve feokromositomalarda az olması esasına dayanmaktadır (65). Adenomların nonadenomlardan ayırımında eşik değer olarak 10 HÜ kullanılması geniş ölçüde desteklenmektedir (66-68).Giderek artan miktarda kullanılan bir başka parametre de kontrast maddeden temizlenme hızıdır. Adenomlar ve malign lezyonlar kontrast maddeyi benzer hızda tutarlar. Malign lezyonların kontrast maddeden temizlenmesi adenomlara göre geç olmaktadır. BT çekiminden 10 dakika sonra geç görüntüler alınmakta ve kontrasttan temizlenme oranı hesaplanmaktadır. Benign adrenal lezyonlarda mutlak temizlenme hızı %50'den fazla iken adrenal karsinomlarda, metastazlarda ve feokromositomalarda %50'den azdır (69). Bazı araştırmacılar bu değeri %60 olarak kabul etmektedirler (60).

Adrenal insidentalomanın BT ile karakterize edilemediği durumlarda MR önerilmektedir. MR görüntülemesinde, adenomlar; T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda karaciğere göre izointens veya hipointens, maligniteler çoğunlukla T1 ağırlıklı sekanslarda hipointens, T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens olarak görülürler. Ancak, kitlelerin %30'u T2 ağırlıklı sekanslarda ayırt edilememektedir ve benign ile malign tümörlerin görüntüsü birbirine çakışmaktadır (70). Buna ilaveten su ve lipid moleküllerindeki protonların farklı salınım frekanslarına sahip olmasına dayanan kimyasal shift MR yöntemi geliştirilmiştir. Dış faz görüntülerde su ve yağ içeren dokularda sinyal kaybı izlenir. Sinyal kaybı yağ miktarı ile doğru orantılıdır. Adenomlarda dış fazda sinyal kaybı izlenirken, metastaz gibi intrasellüler yağ içermeyen kitlelerde izlenmez. Kimyasal shift görüntülemesinde dış fazda sinyal kaybının çok belirgin olmadığı olgularda adrenal kitlelerdeki sinyal kaybı dalak referans alınarak çeşitli matematiksel formüllerle ifade edilmiştir. Adrenal kitlelerin radyolojik özellikleri Tablo-6'da gösterilmiştir.

**Tablo-6:** Adrenal kitlelerin radyolojik özellikleri

<b>Değişken</b>	<b>Adrenokortikal adenom</b>	<b>Adrenokortikal karsinom</b>	<b>Feokromositoma</b>	<b>Metastaz</b>
<b>Boy</b>	Küçük, genellikle ≤3cm	Büyük, genellikle >4cm	Büyük, genellikle >3cm	Değişken, çoğunlukla <3cm
<b>Şekil</b>	Düzensiz kenarlı yuvarlak veya oval şekilli	Kenarları belirsiz düzensiz şekilli	Kenarları belirgin yuvarlak veya oval şekilli	Kenarları belirsiz yuvarlak veya düzensiz şekilli
<b>Yapı</b>	Homojen	Heterojen, karışık dansiteli	Heterojen, kistik alanlar içeren	Heterojen, karışık dansiteli
<b>Taraf</b>	Çoğunlukla tek taraflı	Çoğunlukla tek taraflı	Çoğunlukla tek taraflı	Çoğunlukla bilateral
<b>Kontrastsız BT’de dansite</b>	≤10 HÜ	>10 HÜ (genellikle>25)	>10 HÜ (genellikle>25)	>10 HÜ (genellikle>25)
<b>Kontrastlı BT’de vaskülarite</b>	Genellikle vasküler değil	Genellikle vasküler	Genellikle vasküler	Genellikle vasküler
<b>Kontrasttan temizlenme hızı</b>	10 dakikada ≥50%	10 dakikada <50%	10 dakikada <50%	10 dakikada <50%
<b>MR görüntüsü</b>	T2 ağırlıklı sekanslarda karaciğere göre izointens veya hipointens	T2 ağırlıklı sekanslarda karaciğere göre hiperintens	T2 ağırlıklı sekanslarda karaciğere göre belirgin olarak hiperintens	T2 ağırlıklı sekanslarda karaciğere göre hiperintens
<b>Nekroz, hemoraji veya kalsifikasyon</b>	Nadir	Yaygın	Yaygın hemorajik ve kistik alanlar	Nadiren hemorajik ve kistik alanlar
<b>Büyüme hızı</b>	Zaman içerisinde genellikle stabildir veya çok yavaş büyürler (yılıda <1 cm)	Genellikle hızlı (yılıda>2 cm )	Genellikle yavaş (yılıda 0,5-1 cm arası)	Değişken, yavaştan hızlıya

BT: Bilgisayarlı tomografi, HÜ: Hounsfield Ünite, MR: Manyetik rezonans

### III.B.c. Sintigrafik yöntemler

<sup>131</sup>I-6-β-iyodometil-nonkolesterol (<sup>131</sup>I-NP-59) ve <sup>75</sup>Se-metil-19-norkolesterolün kullanıldığı adrenokortikal sintigrafi anatomik lokalizasyonu saptamakla kalmaz aynı zamanda adrenal insidentalomaların fonksiyonel karakterizasyonunu da gösterir (71).

Genellikle benign, kortizol, aldosteron ve androjen sekrete eden adenomlar ve nonfonksiyonel adenomlarda tutulum görülürken, primer ve sekonder adrenal maligniteler 'soğuk' kitleler şeklinde görülürler. Sensitivitesi %71-100, spesifitesi %50-100 arasında bildirilmektedir. İki cm'den küçük kitleler bilateral simetrik tutulum yani normal yapı gösterebilirler, bu da bu tekniğin çözünürlükteki kısıtlamasını yansıtmaktadır (72,73).

Adrenal medullanın görüntülenmesinde <sup>123</sup>I metaiyodobenzil guanidin (MIBG) ve <sup>131</sup>I-MIBG kullanılmaktadır. Norepinefrin ve guanetidinin fizyolojik analogu olan MIBG adrenaldeki ve extraadrenal dokulardaki kromaffin hücreleri tarafından tutulum göstermektedir (74). <sup>123</sup>I-MIBG görüntü kalitesinin daha iyi ve radyasyon maruziyetinin daha az olması nedeni ile daha avantajlı olmasına rağmen <sup>131</sup>I-MIBG daha uzun ömürlü ve daha ucuz olması nedeniyle tercih edilmektedir (75). <sup>131</sup>I-MIBG ile sintigrafinin sensitivitesi %77-90, spesifitesi %95-100 iken <sup>123</sup>I-MIBG'nin sensitivitesi %83-100 ve spesifitesi %95-100 olarak bildirilmektedir (59,76,77). <sup>123</sup>I-MIBG sporadik, benign, intraadrenal ve tek taraflı feokromositomalarda herediter, malign, extradrenal ve bilateral olanlara göre daha fazla olmaktadır. Ayrıca, tutulum kitlenin çapıyla doğru orantılıdır, >1 cm kitlelerin %90'nını saptamaktadır (76). MIBG tutulumunu etkileyen ilaçlar, nekroz veya dediferansiyasyon gelişimi ve kitle boyutunun küçüklüğü yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır. Tek taraflı adrenalektomi sonrası diğer adrenal bezde ortaya çıkan hiperplazi, diğer endokrin lezyonlar ve normal adrenaller tarafından fizyolojik tutulum (%50-80) yanlış pozitif sonuç alınmasına neden olabilmektedir (68).

### III.B.d. Pozitron Emisyon Tomografisi

Pozitron emisyon tomografisi (PET) adrenal kitlelerin karakterizasyonu için kullanılan, malign lezyonların artmış glukoz alımına



dayanan görüntüleme yöntemidir. Çoğu çalışmada benign lezyonların malign lezyonlardan ayırımında PET radyofarmosötik 2-[florin-18] ile işaretli FDG (Florodeoksiglukoz) ile birlikte uygulanmaktadır. FDG-PET'in malign lezyonların ayırımında sensitivitesi %93-100, spesifitesi %80-100 olarak bildirilmektedir (78-80). Nekrotik veya hemorajik lezyonlar yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir. Ayrıca PET görüntülemesi <1 cm lezyonlar için güvenli değildir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda maksimum standart alım değerinin (Standard uptake value: SUV) <1.45-1.60 olması kuvvetle benign lezyon lehine değerlendirilebilmektedir (81,82). PET'e göre PET/CT'nin kullanımı, eş zamanlı hem metabolik aktivitenin hem de lezyonun morfolojisinin değerlendirilebilmesi nedeniyle daha fazla avantaj sağlamaktadır. PET/CT'nin sensitivitesi %98.5-100 ve spesifitesi %92-93.8 arasında değişmektedir (82-84).

Adrenokortikal kaynaklı lezyonları adrenal dışı lezyonlardan ayırmak için, kortizol ve aldosteron sentezinde anahtar enzim olan 11- $\beta$  hidrosilaza bağlanan [11C] metomidat (MTO) ile yapılan PET uygulamaya konulmuştur (85,86).

Radyolojik olarak net ayırımı yapılamayan hastalarda benign tümörleri malignite potansiyeli olan kitlelerden ayırt etmede yararlı bir görüntüleme aracı olabileceği düşünülmektedir (81,87). Ayrıca MIBG görüntülemesinde tutulum olmayan ve kuvvetle feokromositoma düşünülen vakalarda da yardımcı olabilir. Ancak, maliyet nedeniyle ve rutin kullanımını destekleyecek yeterli bilgi olmadığı için, malign hastalık öyküsü olmayan adrenal insidentalomalı hastaların değerlendirmesi için FDG-PET ve MTO-PET önerilmemektedir.

### **III.B.e. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi**

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health: NIH) Bilim Konferansına göre özellikle akciğer, meme ve böbrek gibi bilinen bir kanser öyküsü olan, başka metastaz bulgusu olmayan ve aynı zamanda BT'de adrenal bezde yüksek atenüasyon değeri olan (>20 HÜ) heterojen bir kitle saptandığında, tanısal değerlendirme için BT eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) önerilmektedir (3). Çalışmalarda malign kitleleri

tanımlarda sensitivitesi %81-96, spesifitesi %99-100 olarak bildirilmektedir. Biyopsilerin %6-50'sinin yetersiz materyal olarak raporlandığı bildirilmiştir (88-90).

Görüntü eşliğinde biyopsi rölatif olarak daha güvenlidir, 277 biyopsinin dahil edildiği bir çalışmada komplikasyon oranı %2.8 olarak bildirilmiştir (89). Bu oran %14'lere kadar yükselebilmektedir. Bu uygulama adrenal hematoma, karın ağrısı, hematüri, pankreatit, pnömotoraks, adrenal abse gelişimi gibi riskleri içermektedir. Daha nadir görülen fakat daha ciddi bir komplikasyonu da kitle malign ise iğne boyunca tümörün metastatik yayılımıdır (91-93).

Ayrıca, feokromositomalara biyopsi yapılması hemoraji ve hipertansif krize yol açabilir. Bu nedenle biyopsi yapılmadan önce, feokromositoma tanısı biyokimyasal olarak mutlaka ekarte edilmiş olmalıdır (94,95).

#### **IV. Tedavi**

Tedavi planını belirlemede lezyonun hormonal olarak fonksiyonel olup olmadığı ya da kitlenin benign veya malign olması önemlidir.

##### **IV.A. Cerrahi tedavi**

Eğer bir hastada tek taraflı insidentaloma saptandı ise ve öykü ve fizik muayenede glukokortikoid, mineralokortikoid, seks hormonları veya katekolaminlerin aşırı salgılanmasına bağlı semptomlar ve bulgular varsa ve bunlar biyokimyasal olarak da doğrulanıyorsa adrenalectomi en uygun tedavi seçeneğidir. Sessiz feokromositoması olan hastalar da hipertansif kriz riski altındadır ve adrenalectomi yapılmalıdır.

Fonksiyonalite dışında göz önünde bulundurulması gereken bir başka parametrede lezyonun boyutu, görüntülemeledeki karakteristik özellikler ve lezyonun büyüme hızıdır (14,60,96). Lezyon boyutu malignite için önemli belirleyici faktörlerden biridir. Adrenal kanser riski boyutu 6 cm'den büyük olan lezyonlarda %25'e kadar çıkmaktadır. Bu nedenle, 6 cm'den büyük lezyonları eksize etmek genel kabul gören yaklaşım şeklindedir. Dört ila 6 cm arasındaki lezyonlarda yakın takip veya cerrahi konusunda net görüş birliği

yoktur. Bundan başka; kitledeki büyüme hızı, heterojenite, düzensiz şekil, kalsifikasyon, nekroz ve komşu dokulara invazyon gibi şüpheli görüntüleme özellikleri olan lezyonlarda da cerrahi önerilmektedir.

#### **IV.B. Medikal tedavi**

Subklinik otonom glukokortikoid hipersekresyonu olan hastalara yaklaşım konusunda belirsizlikler vardır. Adrenalektomi ya da yakın takip önerilen tedavi seçeneklerindedir (14,28). Aynı şekilde yaşlı, cerrahi tedaviyi kabul etmeyen ve komorbid hastalıkları nedeniyle cerrahi tedavi olamayan PHA'lı hastalarda da medikal tedavi bir seçenektir. Spironolakton PHA'nın medikal tedavisinde kullanılan aldosteron antagonisti bir ilaçtır (97-99). Feokromositomalar için önerilen tedavi seçeneği cerrahi olsa da operasyon için uygun olmayan hastalarda (inoperabl, rekürren veya malign) başka tedavi alternatifleri tercih edilebilmektedir (100).

#### **V. Takip**

Uzun dönem takip çalışmalarında, adrenal lezyonların büyük çoğunluğunda boyutların sabit kaldığı, %5-25 oranında boyut artışı olduğu gösterilmiştir. Toplam 873 hastayı kapsayan 18 çalışmada, ortalama 3 yıllık takip süresinde (0.1-16.3 yıl), hastaların %9'unda (0-26) kitle boyutunun 1 cm'in üzerinde büyüdüğü veya diğer adrenal bezdede kitle ortaya çıktığı gösterilmiştir. Takipte adrenal kitlelerin malign transformasyonunun 1000'de 1 vakada görüldüğü tahmin edilmektedir (5). Bir çalışmada, adrenal kitlelerin takibinde kademeli olarak büyüme hızının kümülatif riski 1, 3 ve 5 yıllık takipte sırasıyla %6, %17 ve %29 olarak raporlanmıştır (101,102). Başka bir çalışmada ise kitle büyüme hızının kümülatif riski 1 yılda %8, 5 yılda %18.5 ve 10 yılda %22.8 saptanmıştır (101,102). İlginç olarak, çoğunlukla kistik lezyonlar, hematoma ve adrenal psödodümörlerde kitle boyutlarında %40'a yükselen oranlarda (ortalama %3.6) azalma hatta kaybolma bildirilmiştir (5).

Adrenal lezyonu olan ve cerrahi uygulanmayan hastalara ilk BT'den 6-12 ay sonra kontrol BT'si önerilmektedir. Lezyon boyutlarında artış yoksa, radyolojik takibe devam edilmesi gerektiğini gösteren veri yoktur. Bu görüş

bazı araştırmacılar tarafından kabul görse de diğerleri 6, 12 ve 24. aylarda (şüpheli malignansi bulgusu varsa 3. ay gibi daha erken) görüntüleme önermektedir (18).

Adrenal insidentalomalarda zaman içerisinde hormonal hiperfonksiyon gelişme oranı %0 ila %11 arasında (ortalama %1.7) değişmektedir (5). Aslında birçok çalışmada, takip esnasında herhangi bir hormonal değişim gösterilmemiştir (103-105). En sık rastlanan hormonal hiperfonksiyon sublinik CS'ü dur. Katekolamin ve aldosteron hipersekresyonuna çok nadir rastlanmaktadır. Buna ek olarak, hormonal anormallik gelişme riski >3 cm üzerindeki kitlelerde daha küçük lezyonlara göre daha yüksektir.

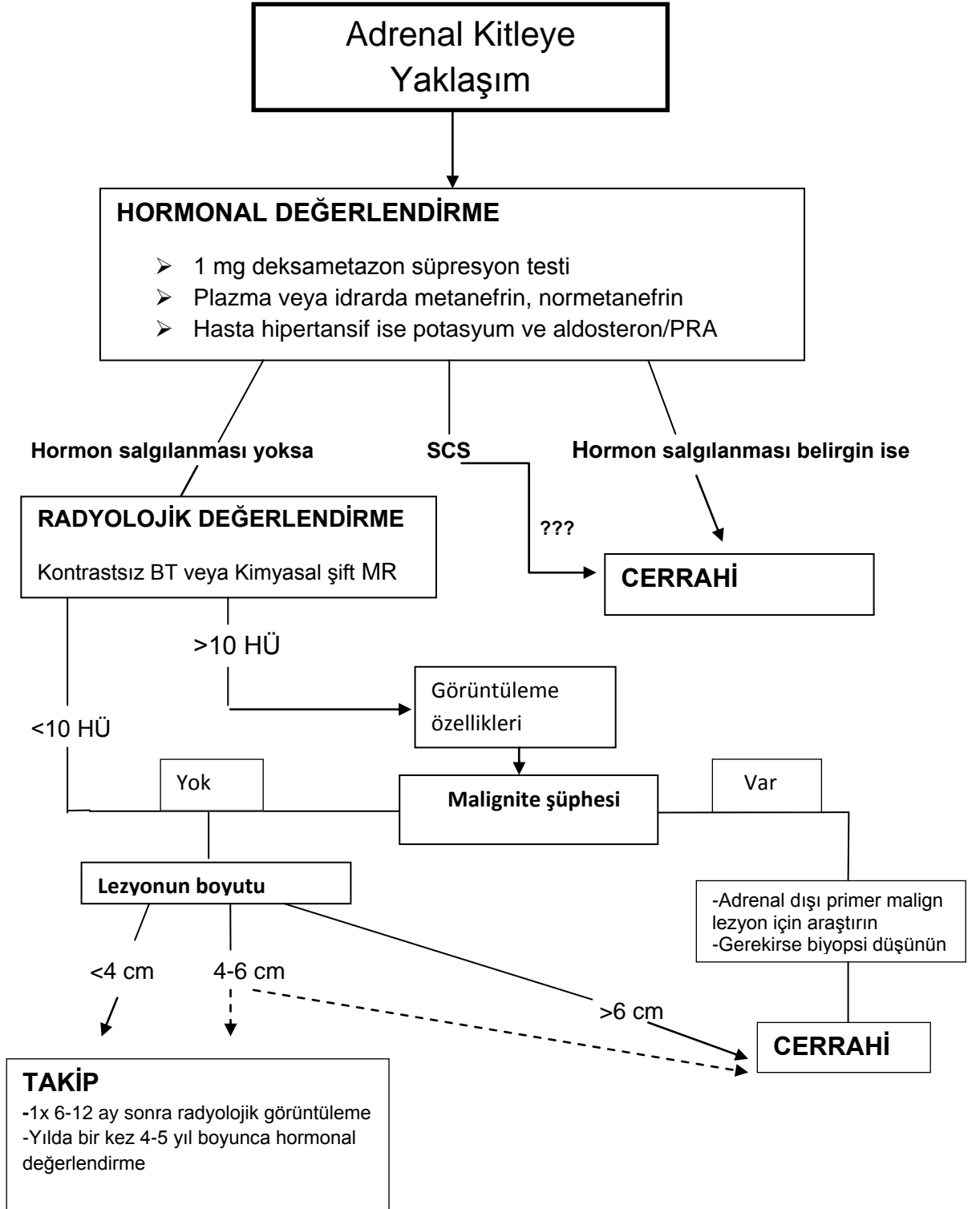
Sonuç olarak adrenal insidentaloması olan hastalarda 1 mg DST'ne ek olarak idrar katekolaminleri ve/veya metabolitleri ve elektrolit ölçümleri ile yapılan hormonal aktiviteye yönelik ilk değerlendirmede aktivite saptanmazsa 4-5 yıl boyunca yılda bir değerlendirme önerilmektedir çünkü kitlenin fonksiyonallite kazanma riski 3-4 yıldan sonra plato yapmaktadır (102,106).

Adrenaldeki kitlenin 1 cm'den daha fazla büyümesi veya hormonal olarak aktif hale geçmesi durumunda cerrahi önerilmektedir.

şu an için, stabil nonfonksiyonel kitlenin 4-5 yıldan sonra takibi konusunda net bir öneri bulunmamaktadır.

Adrenal insidentalomalı hastalara yaklaşım algoritması şekil-3'te verilmiştir (14).

Çalışmalardaki heterojenite, rölatif olarak az sayıyı kapsamaması, uzun dönemli takiplerin eksikliği adrenal insidentalomaların tanı ve tedavisinde belirsizliklere yol açmaktadır. Biz de bu çalışmada 3 yıllık dönemde adrenal insidentaloma ile başvuran veya takipte olan 523 hastanın klinik özelliklerini, hormonal durumunu, görüntüleme yöntemlerindeki özelliklerini, tedavilerini ve histolojik tanılarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.



**Şekil-3:** Adrenal insidentalomalı hastalara yaklaşımın algoritması

(PRA: Plazma renin aktivitesi, SCS: Subklinik Cushing Sendromu, BT: Bilgisayarlı tomografi, MR: Manyetik rezonans, HÜ: Hounsfield Ünitesi)

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 16 Temmuz 2013 tarih ve 2013-13/22 no'lu tıbbi araştırma onayı alındıktan sonra başlandı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniklerine başvuran adrenal insidentalomalı hastaların araştırılması planlandı.

### Olgular

Çalışmamızda Ocak 2011-Aralık 2013 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniklerine başvuran ya da takipte olan ve başka şikayetler nedeniyle yapılan USG, BT veya MR ile adrenal kitle saptanan 18 yaşından büyük yaklaşık 710 hastanın dosya verileri retrospektif olarak incelendi. Dosya taraması yapılan 710 hastanın 187 tanesi aşağıdaki kriterlerden dolayı çalışmaya dahil edilmedi.

- Adrenal hastalığa ait semptom ve bulguları olan hastalar
- Başka bir merkezden adrenal kitlenin araştırılması için gönderilenler
- Malignitesi olan ve tarama esnasında adrenalde kitle saptanan hastalar
- Dosya kayıtlarında hormonal değerlendirilmelerinde eksiklik saptanan hastalar

Bu dışlama kriterleri uygulandıktan sonra 523 hasta çalışmaya dahil edildi ve klinik, hormonal ve radyolojik değerlendirme sonunda nonfonksiyonel adenom, CS, PHA ve feokromositoma olarak dört gruba ayrıldı.

## **Veri toplanması**

Hasta dosyalarından hastaların yaşları ve cinsiyetleri kaydedildi. Hastaların radyolojik yöntemlerle adrenal kitle tespit edilme nedenleri incelendi. Adrenal kitleye eşlik eden DM, HT, koroner arter hastalığı (KAH), OP, tiroid nodülü, hiperparatiroidi gibi hastalıkların olup olmadığına bakıldı. Hastaların bunların dışındaki diğer hastalıkları da kaydedildi. CS, PHA, feokromositoma düşündürtecek semptom sorguları dosya kayıtlarından incelendi. USG, BT veya MR ile değerlendirilmiş olan kitlenin tarafı, boyutu, adenomatoid durumu, kalsifikasyon ve hiperplazi varlığı gibi kitle özellikleri değerlendirildi. Buna ek olarak, adrenal kitlelerin BT'de ölçülen dansiteleri HÜ olarak belirtildi. Cerrahiye yönlendirilen hastaların kitle boyutu ve histopatolojik tanısı kaydedildi. Malignite tanısı, opere edilen hastaların histolojik bulgularına dayanılarak konuldu. Hastaların adrenal kitle tedavi yaklaşımlarının yanı sıra izlem sıklıkları da değerlendirildi. Tüm veriler önceden hazırlanmış formlara kayıt edildi.

## **Biyokimyasal değerlendirme**

Dosya kayıtlarından yapılan endokrinolojik değerlendirme şunları içeriyordu;

- Sabah saat 08:00'de gönderilen serum ACTH, kortizol değeri
- Hiperkortizolizm değerlendirilmesinde hastalarda 1 mg DST sonrası kortizol değeri (gece saat 23:00'de 1 mg deksametazon verilip sabah saat 08:00'de bakılan kortizol değeri)
- 1 mg DST ile kortizol değeri 1.8 µg/dL'ye inmeyen hastalarda 2 gün 2 mg DST (iki gün boyunca her 6 saatte bir 0.5 mg deksametazon tablet verilip 2 gün sonunda sabah 08:00'de bakılan kortizol değeri)
- Diurnal ritim bakmak için gece 23:00'de alınan kortizol değeri ve sabah ölçülen kortizol değeri ile karşılaştırılması
- 24 saatlik idrarda kortizol

- Hipertansiyonu olsun veya olmasın tüm hastalarda feokromositoma ekartasyonu için 24 saatlik idrarda adrenalin, noradrenalin, metanefrin, normetanefrin, dopamin ve vanil mandelik asit (bir ya da birkaçının) ölçümü
- Özellikle hipertansiyonu olan hastalarda plazma PRA ve aldosteron düzeyi
- Salin infüzyonu sonrası PRA ve aldosteron düzeyi
- Sabah saat 08:00'de gönderilen plazma dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) düzeyi.

1 ile 2 mg DST'nde kortizol değeri  $>1.8 \mu\text{g/dL}$  (50 nmol/L) saptanan, diurnal ritmi bozulmuş, bazal ACTH değeri düşük ve CS'una yönelik kliniği olmayan hastalar subklinik CS'u olarak değerlendirildi.

24 saatlik idrar katekolamin ve/veya metabolitleri yüksek olan, radyolojik olarak şüpheli görüntüleme özellikleri olan hastalar operasyona yönlendirildikten sonra histolojik tanılarına göre feokromositoma olarak değerlendirildi.

PRA'nın  $<1 \text{ ng/mL/saat}$  ve plazma aldosteron düzeyinin  $>15 \text{ ng/dL}$  olan ve RAO $>20$  olan hastalar PHA için tetkik edildi. Ayrıca, DHEA-S düzeyi ve malignite ilişkisi araştırıldı.

### **İstatistiksel Analiz**

Verinin istatistiksel analizi SPSS 22.0 istatistik paket programında yapıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi, Fisher'in kesin Ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi  $\alpha=0.05$  olarak belirlendi.



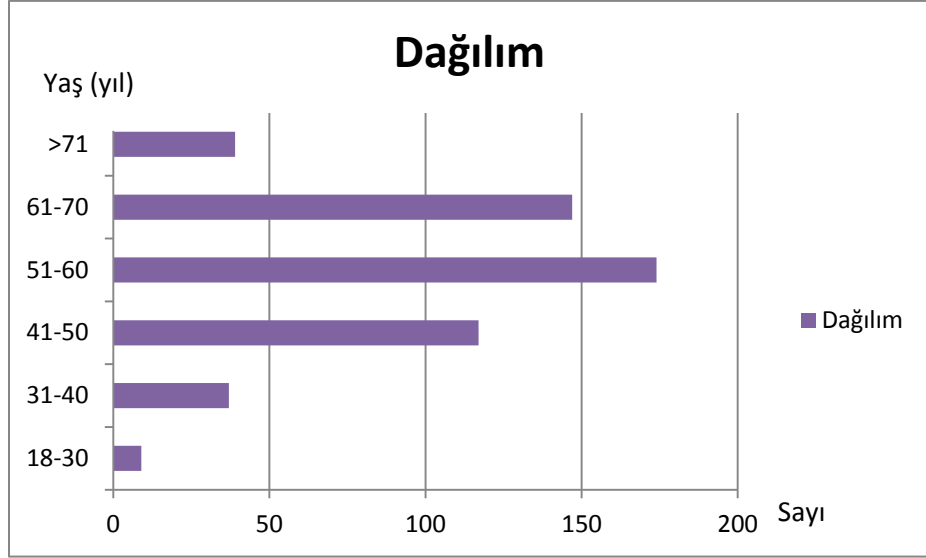
## BULGULAR

Çalışmamızda, adrenal dışı şikayetler ile başvuran ve farklı nedenlerle yapılan USG, BT veya MR'da tesadüfen adrenal kitle saptanan 523 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların en sık astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, interstisyel akciğer hastalığı, amfizem, bronşektazi gibi akciğer hastalıkları nedeniyle çekilen toraks BT'lerinde tesadüfen saptanan adrenal kitleler nedeniyle başvurmuş olduğu tespit edildi. Hastalar hormonal aktivite açısından değerlendirildiğinde, %77.2'sinin (n:404) hormonal açıdan nonfonksiyonel, %13.0'ünün (n:68) CS'u, %6.1'inin (n:32) feokromositoma ve %3.6'sının (n:19) PHA olduğu saptandı. Olguların 354'ü (%67.7) kadın, 169'u (%32.3) erkek ve yaşlarının ortalama değeri 55.70 yıl ( $\pm 11.29$ ) idi. Yaş açısından değerlendirildiğinde; NF adenom (yaş ortalaması: 58.00 yıl $\pm 10.72$ ) ile CS'u (yaş ortalaması: 54.00 yıl $\pm 12.28$ ) ( $p < 0.009$ ), NF adenom ile feokromositoma (yaş ortalaması: 52.50 yıl $\pm 12.94$ ) ( $p < 0.003$ ) arasında anlamlı farklılık saptandı. Diğer grupların birbiri ile karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastaların cinsiyete göre dağılımı Tablo 7'de ve yaşlara göre dağılımı şekil-4'te gösterilmiştir.

**Tablo-7:** Hastaların cinsiyetlere göre dağılımı

<b>Fonksiyonel durum</b>	<b>Kadın (n / %)</b>	<b>Erkek (n / %)</b>
<b>Nonfonksiyonel</b>	259 (64.1)	145 (35.9)
<b>Cushing Sendromu</b>	62 (91.2)	6 (8.8)
<b>Primer hiperaldosteronizm</b>	13 (68.4)	6 (31.6)
<b>Feokromositoma</b>	20 (62.5)	12 (37.5)
<b>Toplam</b>	354 (67.7)	169 (32.3)



**Şekil-4:** Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaşlara göre dağılımı

Adrenal kitlelere eşlik edebilecek hastalıklardan; DM, HT, KAH, OP, tiroid nodülü ve hiperparatiroidi görülme sıklığı Tablo-8'de gösterilmiştir. Sırasıyla; DM'un en fazla CS'u ve feokromositomada, HT'nun başta PHA olmak üzere feokromositoma ve CS'unda, KAH'nın PHA ve CS'unda, OP'un CS'unda, tiroide nodülün PHA'de, CS'u, nonfonksiyonel (NF) adenomu olan hastalarda ve hiperparatiroidinin NF adenomu ve CS'u olan hastalarda görüldüğü saptandı. Çalışmamıza alınan insidental olarak adrenal kitle saptanan vakalar detaylı sorgulandığında; hastaların %15.3'ünde (n:80) görülen ataklar halinde TA yüksekliği, %12.0'sindeki (n:64) karın ağrısı, %8.8'indeki (n:46) halsizlik-yorgunluk, %8.0'indeki (n:42) santral obezite ve %7.3'ündeki (n:38) çarpıntı en sık saptanan başvuru semptomları idi. Diğer semptomlar tablo 9'da verilmiştir. Tüm hastaların laboratuvar verileri ve bu verilerin normal aralık değerleri tablo-10'da gösterilmiştir.

Radyolojik görüntülemeler açısından değerlendirildiğinde; toplam 72 hastaya USG çekildiği belirlendi. Bu hastaların %97.2'sinde (n:70) adenom tek taraflı, %2.8'inde (n:2) bilateral ve %63.9'u (n:46) sağ tarafta idi. Kitlelerin %54.2'sinde (n:39) adenomatoid durumun belirtilmediği, %33.3'ünde (n:24) adenom ve %12.5'unda (n:9) nonadenom şeklinde raporlandığı saptandı. Kitlelerin %1.4'ünde (n:1) kalsifikasyon mevcut idi. Kitlelerin enleri 10 mm'den 152 mm'e kadar değişmekteydi ve ortalaması 37.31 mm ( $\pm 25.18$ ), boyları 9

mm ila 141 mm arasındaydı ve ortalaması 34.01 mm ( $\pm 26.75$ ) idi. BT çekilen 435 hastanın görüntüleri incelendiğinde; kitlelerin %83.4'ünün (n:363) tek tarafta, %1.1'inin (n:5) tek tarafta birden fazla ve geri kalanının (n:67) bilateral olduğu görüldü. Tek tarafta saptanan kitlelerin %40.9'u (n:178) sağ tarafta ve %43.7'si (n:190) sol tarafta idi. Kitlelerin %79.5'i (n:346) adenomatöz, %11.3'ü (n:49) nonadenom karakterde idi, %9.2'sinde (n:39) adenomatoid durum belirtilmemiş idi. Verilerden %1.8'inde (n:8) kalsifikasyon ve %3.7'sinde (n:16) hiperplazi olduğu tespit edildi. Kitlelerin en ortalaması 29.98 mm ( $\pm 20.37$ ) ve boy ortalaması 22.48 mm ( $\pm 16.71$ ) olarak saptandı. Enleri 6 mm ila 160 mm ve boyları 5 mm ila 131 mm arasında değişmekteydi. Toplam 157 hastada HÜ belirtilmişti, ortalama HÜ'si -1.50 ( $\pm 17.72$ ) saptandı. MR ile görüntülenen 213 hastada kitlelerin %82.2'sinin (n:175) tek tarafta ve %17.8'inin (n:38) bilateral olduğu saptandı. BT ile görüntülenen tek tarafta birden fazla adenomu olan 5 hastaya (%1.1) MR çekilmediği tespit edildi. Kitlelerin %42.7'si (n:91) sağ tarafta, %39.4'ü (n:84) sol tarafta ve %17.8'i (n:38) bilateral idi. Adenomatoid durum %9.9'unda (n:21) belirtilmemiş, %16.4'ü (n:35) nonadenom ve %73.7'si (n:157) adenom olarak raporlanmıştı. Ayrıca kalsifikasyon %0.9 (n:2) ve hiperplazi %4.8 (n:10) oranında mevcut idi. Boyut açısından değerlendirildiğinde; saptanan kitlelerin enlerinin ortalaması 31.52 mm ( $\pm 17.60$ ) ve boylarının ortalaması 22.74 mm ( $\pm 14.09$ ) idi. Kitlelerin enleri 8-145 mm, boyları 5-110 mm arasında değişmekteydi.

**Tablo-8:** Hastalarda eşlik eden hastalıklar

	Nonfonksiyonel (n / %)	Cushing (n / %)	PHA (n / %)	Feokromositoma (n / %)	Toplam (n / %)
<b>DM</b>	88 (21.8)	24 (35.3)	3 (15.8)	11 (34.4)	126 (24.1)
<b>Hipertansiyon</b>	193 (47.8)	48 (70.6)	19 (100)	26 (81.2)	286 (54.8)
<b>KAH</b>	33 (8.2)	10 (14.7)	3 (15.8)	1 (3.1)	47 (9.0)
<b>Osteoporoz</b>	18 (4.5)	13 (19.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (5.9)
<b>Tiroidde nodül</b>	56(13.9)	10 (14.7)	3 (15.8)	3 (9.4)	72 (13.8)
<b>Hiperparatiroidi</b>	7 (1.7)	1(1.5)	0(0.0)	0 (0.0)	8(1.5)

PHA: primer hiperaldosteronizm, DM: diyabetes mellitus, KAH: koroner arter hastalığı

**Tablo-9:** Hastalarda eşlik eden semptomlar

	<b>Nonfonksiyonel (n / %)</b>	<b>Cushing (n / %)</b>	<b>PHA (n / %)</b>	<b>Feokromositoma (n / %)</b>	<b>Toplam (n / %)</b>
<b>Karın ağrısı</b>	50 (12.4)	10 (14.7)	0 (0.0)	4 (12.5)	64(12.2)
<b>Halsizlik, yorgunluk</b>	32 (7.9)	6 (8.8)	4 (21.1)	4 (12.5)	46 (8.8)
<b>Bulantı</b>	10 (2.5)	2 ( 2.9)	1 (5.3)	2 (6.3)	15 (2.9)
<b>Anksiyete</b>	6 (1.5)	1 (1.5)	1 (5.3)	2 (6.3)	10 (1.9)
<b>Çarpıntı</b>	27 (6.7)	1 (1.5)	1 (5.3)	9 (28.1)	38 (7.3)
<b>Terleme</b>	15 (3.7)	2 (2.9)	2 (10.5)	5 (15.6)	24 (4.6)
<b>Titreme</b>	2 (0.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (3.1)	4 (0.8)
<b>Başağrısı</b>	16 (4.0)	2 (2.9)	4 (21.1)	5 (15.6)	27 (5.2)
<b>Ataklar halinde TA yüksekliği</b>	43 (10.6)	12 (17.6)	7 (36.8)	18 (56.3)	80 (15.3)
<b>Kilo artışı</b>	14 (3.5)	13 (19.1)	1 (5.3)	0 (0.0)	28 (5.4)
<b>Santral obezite</b>	21 (5.2)	21 (30.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	42 (8.0)
<b>Hirsutismus</b>	6 (1.5)	10 (14.7)	0 (0.0)	1 (3.1)	17 (3.3)
<b>Pletore</b>	4 (1.0)	14 (20.6)	2 (10.5)	1 (3.1)	21 (4.0)
<b>Yüzde yuvarlaklaşma</b>	2 (0.5)	12 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (2.7)
<b>Buffalo hörgücü</b>	4 (1.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.1)
<b>Mor stria</b>	1 (0.2)	6 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.3)
<b>Akne/Deri incelmesi</b>	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
<b>Kaslarda güçsüzlük</b>	4 (1.0)	2 (2.9)	3 (15.8)	1 (3.1)	10 (1.9)

PHA: primer hiperaldosteronizm, TA: tansiyon arteriyel

**Tablo-10:** Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların laboratuvar değerleri ve normal aralıkları

Laboratuvar	Ortalama ( $\pm$ SD)	Ortanca (Min- max )	Normal aralık
<b>Serum</b>			
Sodyum (mEq/lt)	139.28 ( $\pm$ 2.56)	139.00 (130.00-149.00)	136-145
Potasyum(mEq/lt)	4.30 ( $\pm$ 0.47)	4.31 (2.10-6.30)	3.50-5.10
ACTH (pg/mL)	16.87 ( $\pm$ 12.13)	14.30 (1.00-94.40)	5-46
Kortizol ( $\mu$ g/dL)	14.22 ( $\pm$ 7.50)	13.00 (1.10-104.40)	3.7-19.4
PRA(ng /mL/saat)	5.73 ( $\pm$ 12.18)	2.20 (0.01-136.00)	0.48-4.88
Aldosteron(ng / dL)	35.30 ( $\pm$ 100.81)	13.00 (0.16-1131.00)	3.5-30
RAO	173.40 ( $\pm$ 1553.75)	5.63 (0.01-28275.00)	<20
DHEA-S( $\mu$ g/dL)	108.24 ( $\pm$ 129.28)	73.00 (3.00-1263.00)	35.4-256
<b>24 saatlik idrar</b>			
Adrenalin( $\mu$ g/gün)	12.11 ( $\pm$ 59.12)	3.34 (0.38-924.00)	4.-20
Noradrenalin( $\mu$ g/gün)	143.41 ( $\pm$ 992.26)	41.36 (5.25-14289.00)	23-105
Metanefrin( $\mu$ g/gün)	259.05 ( $\pm$ 2464.38)	54.80 (3.60-45805.00)	<374.7
Normetanefrin( $\mu$ g/gün)	634.45 ( $\pm$ 4257.89)	227.46 (15.49-76151.00)	< 778.6
Dopamin( $\mu$ g/ gün)	208.14 ( $\pm$ 116.55)	192.68 (20.29-908.00)	190-450
VMA(mg/gün)	4.64 ( $\pm$ 4.78)	3.61 (0.54-27.80)	1.6-7.3

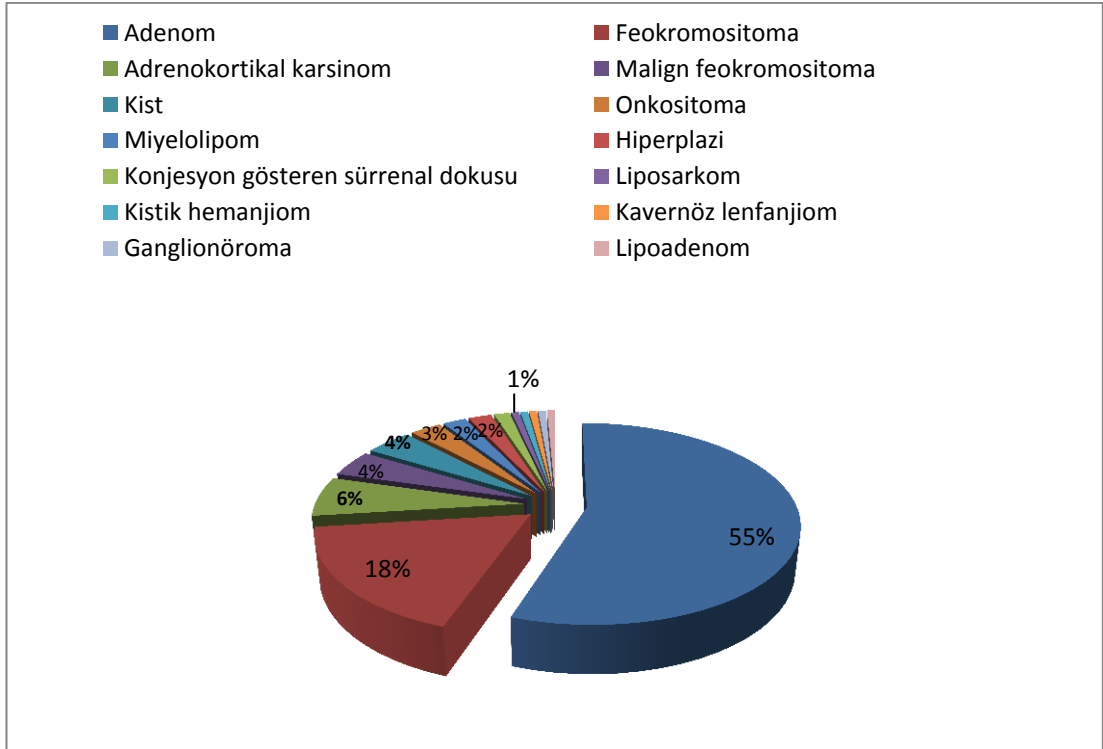
SD: standart deviasyon, Min-max: minimum-maksimum, ACTH: adrenokortikotropik hormon, PRA: plazma renin aktivitesi, RAO: renin aktivitesi/aldosteron oranı, DHEA-S: dehidroepiandrosteron sülfat, VMA: vanil mandelik asit

Çalışmaya alınan 523 hastadan 358'inin (%68.4) takip edildiği, 141'inin (%27.0) opere edildiği, 3'ünün (%0.6) medikal tedavi ile izlendiği ve 21'inin (%4.0) takipsiz kaldığı belirlendi. Cerrahi uygulanan 141 hastanın 125'inde (%88.7) kitlenin benign, 16'sında (%11.3) malign olarak raporlandığı saptandı. Operasyon ile çıkarılan kitlelerin eni 12 mm ila 220 mm arasında değişmekteydi ve ortalama değeri 51.05 mm ( $\pm$ 32.09), boylarının ortalama değeri 36.22 mm ( $\pm$ 22.39) ve 9 mm-150 mm arasındaydı.

Cerrahi uygulanan hastaların patolojik tanıları Tablo-11'de ve dağılımları Şekil-5'de gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 523 hastanın takibinde 351 hastanın (%67.1) stabil seyrettiği, 117 hastanın (%22.4) remisyona girdiği, 44 hastanın (%8.4) takipsiz kaldığı, 11 hastada (%2.1) hastalığın nüks ettiği belirlendi.

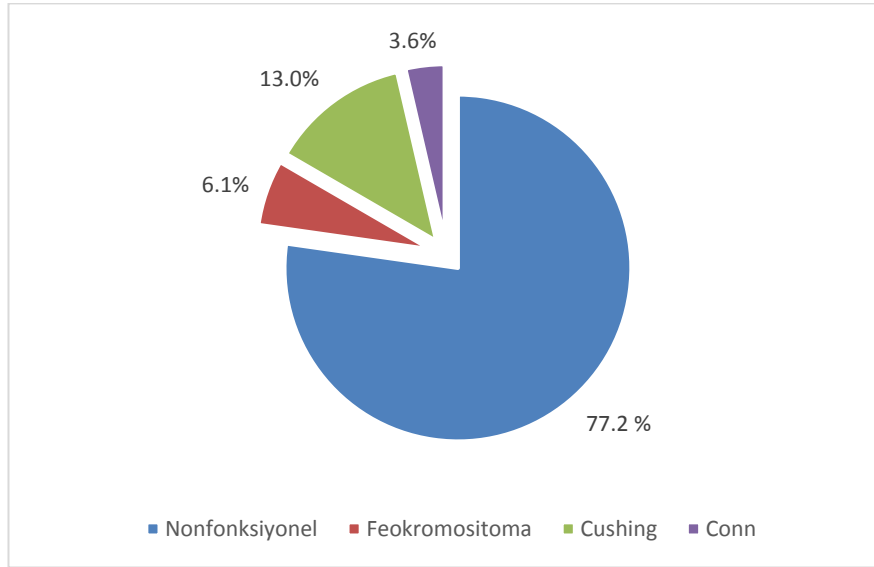
**Tablo-11:** Opere olan hastaların patoloji sonuçları

Patolojik tanı	Sayı
Adenom	78
Feokromositoma	25
Adrenokortikal karsinom	9
Malign feokromositoma	6
Kistik lezyon	6
Onkositoma	4
Hiperplazi	3
Miyelolipom	3
Liposarkom	1
Diğer	6
<b>Toplam</b>	<b>141</b>



**Şekil-5:** Opere olan hastaların patolojik tanıların dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların hormonal durum değerlendirilmesi Şekil-6'da gösterilmiştir. Olguların hormonal durumlarına göre yapılan alt grup değerlendirmelerinde; %77.2'sinin (n:404) hormonal açıdan nonfonksiyonel, %13.0'ünün (n:68) CS'u, %6.1'inin (n:32) feokromositoma ve %3.6'sının (n:19) PHA olduğu saptandı. Hormonal durum değerlendirilmesi Şekil-6'da gösterilmiştir.



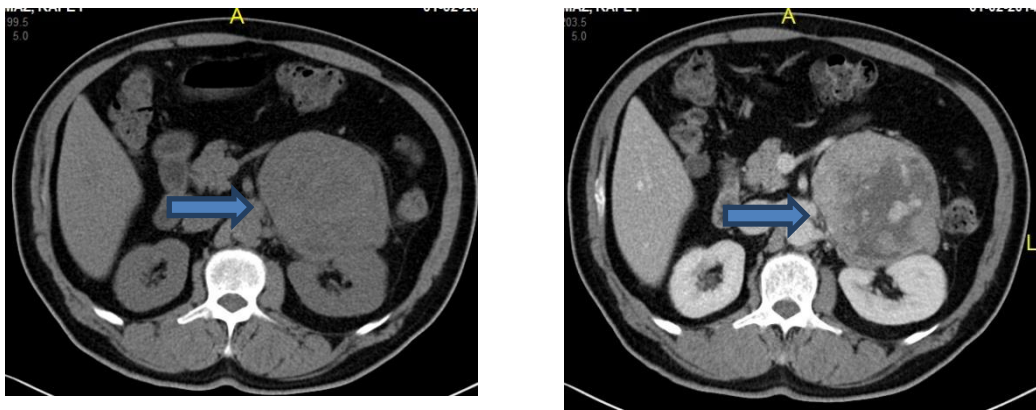
**Şekil-6:** Hastaların hormonal durum değerlendirilmesi

Nonfonksiyonel 404 hastanın %64.1'i (n:259) kadın, %35.9'u (n:145) erkek ve yaşlarının ortanca değeri 58 yıl (22-87) idi. Hastalarda eşlik eden hastalıklar tablo-8'de gösterilmiştir. NF adenomlu hastaların %12.4'üne (n:50) karın ağrısı, %10.6'sına (n:43) ataklar halinde TA yüksekliği, %7.9'una (n:32) halsizlik-yorgunluk, %6.7'sine (n:27) çarpıntı ve %5.2'sine (n:21) santral obezite eşlik etmekteydi. Diğer semptomlar daha nadirdi. Semptomlar detaylı bir şekilde tablo-9'da ve laboratuvar verileri tablo-12 ve 13'de gösterilmiştir.

NF adenom olarak değerlendirilen hastaların 52'sine USG çekildiği belirlendi. Kitlelerin sadece 1 tanesi bilateral, geri kalan 51 kitlenin 32'si (%63.9) sağ tarafta, 19'u (%36.5) sol tarafta idi. Kitlelerin 19'u (%36.5) adenomatoid özellikte, 6'sı (%11.5) nonadenomatoid karakterde ve 27'sinin (%51.9) adenomatoid durumu belirtilmemişti. Bir hastanın USG'sinde kalsifikasyon izlendi. USG'de kitlelerin eni 28 mm (10-152) ve boyu 23 mm

(9-141) saptandı. BT verileri değerlendirildiğinde; 331 hastaya BT çekilmiş olduğu, kitlelerin %83.1'inin (n:275) tek taraflı, %1.5'inin (n:5) tek tarafta birden fazla ve %15.4'ünün (n:51) bilateral olduğu izlendi. Kitlelerin %40.2'si (n:133) sağ tarafta ve %44.4'ü (n:147) sol tarafta idi. Adenomatoid durum kitlelerin %7.6'sında (n:25) belirtilmemişti, geri kalan %85.8'inin (n:284) adenomatoid ve %6.6'sının (n:22) nonadenomatoid özellikte olduğu saptandı. Kalsifikasyon 5 hastada (%1.5) ve hiperplazi 6 hastada (%1.8) mevcut idi. Kitlelerin enlerinin ortanca değeri 24 mm (6-160) ve boylarının ortanca değeri 17 mm (5-131) olarak saptandı (Tablo-14). Görüntülemelerin 133 tanesinde HÜ'nin belirtilmiş olduğu ve ortanca değerinin -4 (-80-54) olduğu bulundu (Tablo-14). MR çekilen 169 hastanın 137'sinde (%81.1) kitle tek tarafta ve 32'sinde (%18.9) bilateral idi. Tek tarafta saptanan kitlelerin %41.4'ü (n:70) sağ tarafta ve %39.6'sı (n:67) sol tarafta idi. Kitlelerin %79.9'u (n:135) adenom yapısında ve %11.9'u (n:20) nonadenom yapısında idi. Adenomatoid özellik kitlelerin %8.3'ünde (n:14) belirtilmemiş idi. Kalsifikasyon %1.2 (n:2) ve hiperplazi %4.8 (n:8) vakada mevcut idi. Kitlelerin enlerinin ortanca değerinin 26 mm (8-145) ve boylarının ortanca değerinin 20 mm (5-110) olduğu belirlendi (Tablo-14).

Adrenokortikal karsinomlu bir hastanın radyolojik görüntüleri Şekil-7'de gösterilmiştir.



**Şekil-7:** Adrenokortikal karsinomlu bir hastanın sırasıyla kontrastsız ve kontrast sonrası bilgisayarlı tomografi görüntüleri



**Tablo-12:** Tüm alt grupların laboratuvar değerleri ve birbirleri ile karşılaştırılması

Laboratuvar	Nonfonksiyonel (n:404)	Cushing (n:68)	PHA (n:19)	Feokromositoma (n:32)	p
Sodyum (mEq/L)	139 (130-147)	139 (132-149)	141 (136-147) <sup>a,b,c</sup>	139 (132-144)	0.006
Potasyum (mEq/L)	4.4 (3.5-6.3) <sup>a,d</sup>	4.2 (2.23-5.1) <sup>e</sup>	2.9 (2.1-4.8) <sup>f</sup>	4.25 (3.5-4.8)	0.000
ACTH (pg/mL)	15.2 (1-83) <sup>g,h</sup>	5 (1-22.4) <sup>e,i</sup>	13.9 (7.7-42)	21.2 (1-94.4)	0.000
Kortizol (µg/dL)	12.8 (1.1-43) <sup>g</sup>	16.15 (6.2-104.4)	10.8 (5.2-24) <sup>j,k</sup>	14.65 (5.4-23.78)	0.000
Aldosteron (ng /dL)	13.6 (0.16-157) <sup>l</sup>	7.3 (0.23- 83)	301 (16.6-1131) <sup>a,e,f</sup>	11 (0.35-65.5)	0.000
Renin aktivitesi (ng /mL/saat)	2.26 (0.01-136)	2.32 (0.1-27.52)	0.2 (0.04-0.96) <sup>a,e,f</sup>	3.85 (0.35-104)	0.000
RAO	5.41 (0.01-300)	3.94 (0.03-24.73)	1559.26 (45.44-28725) <sup>a,e,f</sup>	4.78 (0.04-17.43)	0.000
DHEA-S (µg/dL)	83 (3-1263) <sup>g,m</sup>	32 (6-900) <sup>n,o</sup>	76 (33.9-196)	158 (31-504)	0.000

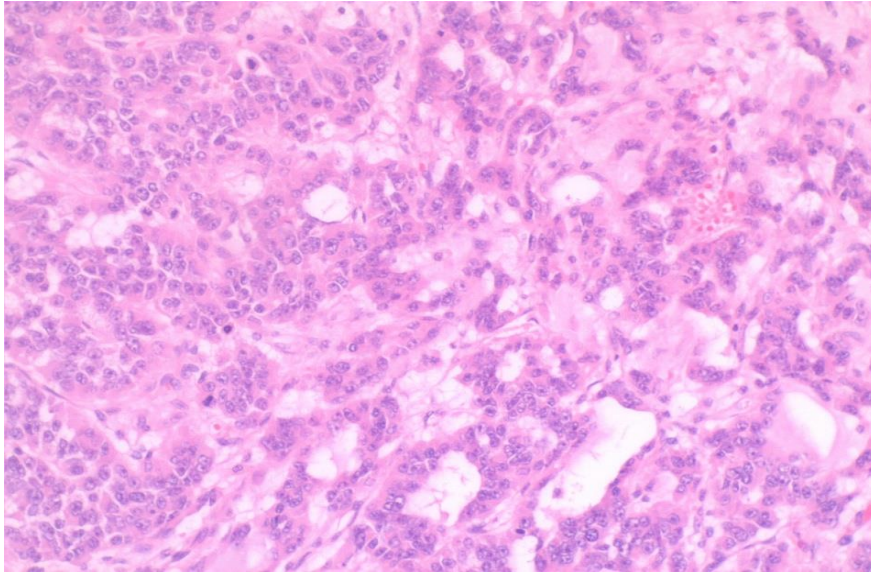
PHA: primer hiperaldosteronizm, ACTH: adrenokortikotropik hormon, RAO: renin aktivitesi/aldosteron oranı, DHEA-S: dehidroepiandrosteron sülfat  
<sup>a</sup>: p=0.000; PHA ile NF adenom karşılaştırıldığında, <sup>b</sup>:p<0.002; PHA ile CS'u karşılaştırıldığında, <sup>c</sup>: p<0.004; PHA ile feokromositoma karşılaştırıldığında  
<sup>d</sup>: p<0.06; NF adenom CS'u ile karşılaştırıldığında <sup>e</sup>: p=0.000; CS'u PHA ile karşılaştırıldığında <sup>f</sup>: p=0.000; PHA ile feokromositoma karşılaştırıldığında  
<sup>g</sup>: p=0.000; NF adenom CS'u ile karşılaştırıldığında <sup>h</sup>:p<0.009; NF adenom feokromositoma ile karşılaştırıldığında <sup>i</sup>: p=0.000; CS'u feokromositoma ile karşılaştırıldığında <sup>j</sup>: p<0.001; PHA ile CS'u karşılaştırıldığında <sup>k</sup>:p<0.045; PHA ile feokromositoma ile karşılaştırıldığında <sup>l</sup>: p<0.001; NF adenom CS'u ile karşılaştırıldığında <sup>m</sup>: p<0.039; NF adenom feokromositoma ile karşılaştırıldığında <sup>n</sup>: p<0.004; CS'u PHA ile karşılaştırıldığında <sup>o</sup>: p<0.001; CS'u feokromositoma ile karşılaştırıldığında

**Tablo-13:** Tüm alt grupların laboratuvar değerleri ve birbirleri ile karşılaştırılması

Laboratuvar	Nonfonksiyonel (n:404)	Cushing (n:68)	PHA (n:19)	Feokromositoma (n:32)	p
İdrar adrenalin (µg/ gün)	3.32 (0.38-70.00) <sup>a</sup>	2.52 (0.54-17.00)	4.15 (0.68-12.00)	11.70 (0.53-924.00) <sup>b,c,d</sup>	0.000
İdrar noradrenalin (µg/ gün)	41.36 (5.25-232.00)	29.89 (5.76-93.00)	37.00 (10.2-83.92)	121.29 (18.00-14289.00) <sup>b,c,e</sup>	0.000
İdrar metanefrin (µg/ gün)	55.37 (3.60-2368.03)	43.89 (5.30-288.00)	68.85 (21.80-299.68) <sup>f</sup>	191 (28.00-45805.00) <sup>b,c,g</sup>	0.000
İdrar normetanefrin (µg/gün)	221.00 (15.49-1058.78)	167.01 (39.46-511.43)	245.65 (40.30-692.70)	1565.65 (49.00-76151.00) <sup>b,c,e</sup>	0.000
İdrar dopamin (µg/ gün)	191.82(20.29-635.89)	137 (48.55-618.82)	383.84 (166.00-485.00) <sup>h,i</sup>	246.93 (92.00-908.00) <sup>j</sup>	0.009
İdrar VMA (mg/gün)	3.75 (0.54-14.70)	3.53 (0.67-4.27)	2.57 (1.41-5.73)	14.72 (2.45-27.80)	0.068

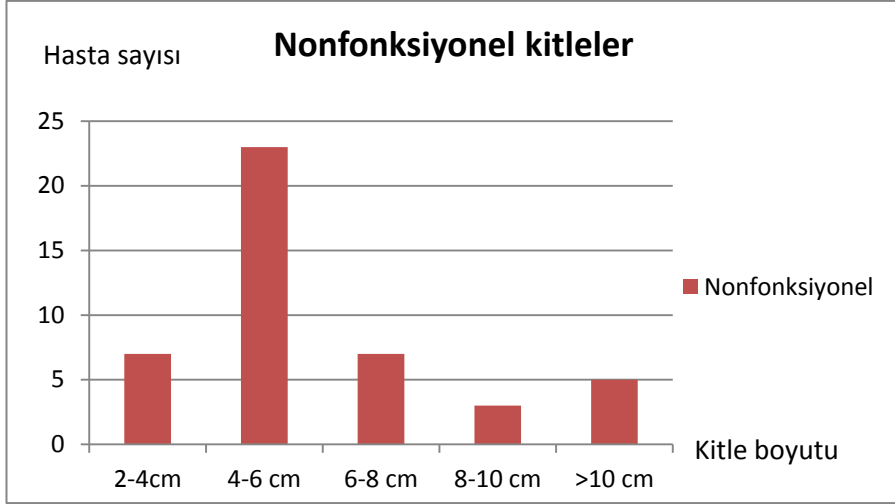
PHA: primer hiperaldosteronizm, VMA: vanil mandelik asit <sup>a</sup>: p<0.041; NF adenom CS'u ile karşılaştırıldığında <sup>b</sup>: p=0.000; Feokromositoma ile NF adenom karşılaştırıldığında <sup>c</sup>:p=0.000; Feokromositoma ile CS'u karşılaştırıldığında <sup>d</sup>:p<0.042; Feokromositoma ile PHA karşılaştırıldığında <sup>e</sup>: p=0.000;Feokromositoma ile PHA karşılaştırıldığında <sup>f</sup>: p<0.04; CS'u PHA ile karşılaştırıldığında <sup>g</sup>:p<0.04; Feokromositoma ile PHA karşılaştırıldığında <sup>h</sup>:p<0.012; PHA ile NF adenom karşılaştırıldığında <sup>i</sup>: p<0.013; PHA ile CS'u karşılaştırıldığında <sup>j</sup>:p<0.037; Feokromositoma ile CS'u karşılaştırıldığında

NF tanılı hastaların 45'inin (%11.1)'inin opere olduğu, 347'sinin (%85.9) izlendiği, 1'inin (%0.2) medikal tedavi ile takip edildiği ve 11'inin (%2.7) takipsiz kaldığı belirlendi. Medikal tedavi uygulanan bir hastanın bilateral nonfonksiyonel adrenal kitlesi mevcuttu. Tetkik edilirken duodenumdan alınan biyopsi sonucu diffuz büyük B-hücreli lenfoma ile uyumlu gelmesi üzerine hastaya kemoterapi verildiği saptandı. Opere olan 45 hastanın patoloji sonuçlarından 38'i (%84.4) benign ve 7'si (%15.6) malign idi. Patoloji sonucu adrenokortikal karsinom olarak raporlanan bir hastanın mikroskopik görüntüsü şekil 8'de gösterilmiştir. NF tanılı kitlelerin eni 47,5 mm (18-220) ve boyu 36 mm (10-150) bulundu (Tablo 15). Opere edilen hastaların kitle boyutlarına göre dağılımı şekil 9'da gösterilmiştir. Buna ek olarak opere edilen NF tanılı hastalarda kitlelerin boyutlarına göre malignite oranı Şekil-10'da verilmiştir.

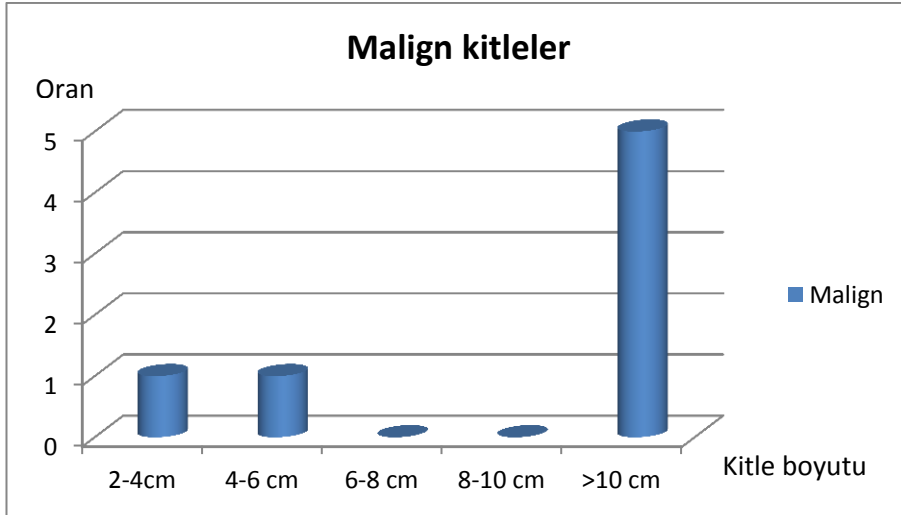


**Şekil-8:**Adrenokortikal karsinomlu bir hastanın mikroskopik görüntüsü (HEx200)

Takiplerinde 336 hastanın (%83.2) stabil seyrettiği, 37 hastanın (%9.2) remisyona girdiği, 4 hastanın (%1.0) hastalığının nüks ettiği ve 27'sinin (%6.7) takipsiz kaldığı belirlendi.



**Şekil-9:** Opere edilen hastaların kitle boyutlarına göre dağılımı



**Şekil-10:** Kitlelerin boyutlarına göre malignite oranı

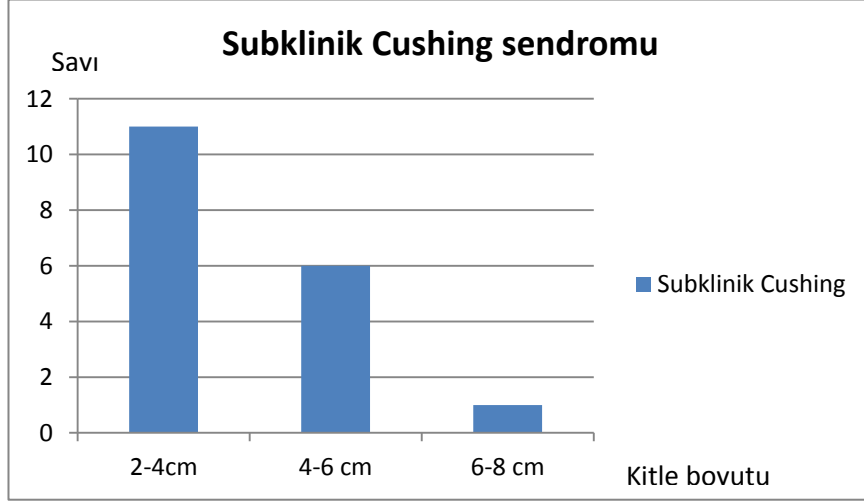
Hormonal aktivite açısından değerlendirildiğinde, çalışmaya alınan 523 hastanın 68'inde (%13.0) CS'u olduğu saptandı. 68 hastanın 33'ü CS'u ve geri kalan 35'i subklinik CS'u idi. Hastaların %91.2'si (n:62) kadın ve %8.8'i (n:6) erkek idi. Yaşları 26-82 yıl arasında değişmekteydi ve ortanca değeri 54 yıl idi. CS'na eşlik eden hastalıkların sıklığı tablo-8'de gösterilmiştir. Santral obezite (%30.9), pletore (%20.6), kilo artışı (%19.1), ataklar halinde TA yüksekliği (%17.6) ve yüzde yuvarlaklaşma (%17.6) en sık görülen başvuru semptomları idi. Diğer semptomlar detaylı bir şekilde tablo 9'da ve laboratuvar verileri tablo-12 ve 13'de gösterilmiştir. Tablo 12 incelendiğinde;

CS'lu hastaların ortanca ACTH değeri 5.0 pg/mL (1.0-22.4), ortanca kortizol değeri 16.15 µg/dL (6.2-104.4) bulundu. ACTH değerinin diğer gruplara göre daha baskılı ve kortizol değerinin daha yüksek olduğu saptandı.

CS'lu toplam 11 hastaya USG çekildiği belirlendi. Kitlelerin tümü tek tarafta, %72.7'si (n:8) sağ ve %27.3'ü (n:3) sol tarafta idi. Kitlelerin %36.4'ü (n:4) adenomatoid özellikte iken geri kalan %63.6'sında (n:7) adenomatoid durum belirtilmemişti. Kalsifikasyon ve hiperplazi hiçbir hastada saptanmamıştı. Kitlelerin eni 10-55 mm ve boyu 10-75 mm arasında idi. Ortanca değerleri sırasıyla 28 ve 24 mm bulundu. BT ile değerlendirilen 59 hastada kitlelerin %79.7'si (n:47) tek tarafta ve %20.3'ü (n:12) bilateral bulundu. Tek taraftaki kitlelerin %44.1'i (n:26) sağ tarafta ve %35.6'sı (n:21) sol tarafta saptandı. Adenomatoid durum belirtilmeyen 3 vaka (%5.1) hariç, kitlelerin %79.7'si (n:47) adenomatöz ve %15.3'ü (n:9) nonadenomatöz karakterde idi. Kitlelerin %3.4'ü (n:2) kalsifik ve %5.3'ü (n:3) hiperplazik olarak değerlendirilmişti. Enlerinin ortanca değeri 30 mm (15-120) ve boylarının 25 mm (10-70) olarak saptandı (Tablo-14). 17 hastada belirtilmiş olan HÜ'si -20 ila 27 arasında değişmekteydi ve ortanca değeri -3HÜ idi (Tablo-14). MR ile görüntülenen 25 hastanın 20'sinde (%80.0) kitle tek tarafta ve 5'inde (%20.0) bilateral saptandı. Kitlelerin 13'ü (%52.0) sağ tarafta ve 7'si (%28.0) sol tarafta idi. Adenom yapıda 17 kitle (%68.0), nonadenom yapıda 7 (%28.0) kitle mevcuttu. Bir (%4.0) vakada adenomatoid durum belirtilmemişti. Hiperplazi 1 vakada mevcuttu. Kitlelerin enleri 22-65 mm arasında, ortanca değeri 35 mm, boyları 10-60mm arasında, ortanca değeri 25 mm olarak saptandı (Tablo-14).

CS'lu 68 hastanın 50'sinin (%73.5) opere edildiği, 11'inin (%16.2) takip edildiği ve 7'sinin (%10.3) takipsiz kaldığı saptandı. Aşkar CS tanısı konmuş ve takipsiz kalan bir hasta hariç 32 hastanın tümü opere edilmişti. Subklinik CS'lu 18 hastaya da operasyon kararı verilmişti. Opere edilen subklinik CS'lu hastaların operasyondan önceki kitle boyutları şekil 11'de verilmiştir. Patoloji sonucu adrenokortikal karsinom olan 3 hasta hariç diğer hastaların patoloji sonuçları benign idi. Patoloji raporlarından kitlelerin enlerinin 15 ila 130 mm arasında değiştiği, ortanca değerinin 40 mm olduğu,

boylarının 10 ila 60 mm arasında olduğu ve ortanca değerinin 25 mm olduğu belirlendi (Tablo-15).



**Şekil-11:** Opere edilen subklinik Cushing sendromlu hastaların görüntüleme yöntemleri ile saptanan kitle boyutları

Çalışmaya alınan hastaların 19'una (%3.6) PHA tanısı konduğu saptandı. Hastaların 13'ü (%68.4) kadın ve 6'sı (%31.6) erkek idi. Yaşlarının ortanca değeri 52 yıl (35-78) bulundu. Eşlik eden hastalıkların sıklığı tablo 8'de gösterilmiştir. Hastaların %36.8'inde (n:7) görülen ataklar halinde TA yüksekliği, %21.1'indeki(n:4) halsizlik-yorgunluk ve başağrısı, %15.8'indeki (n:3) kaslarda güçsüzlük, %10.5'indeki (n:2) pletore ve aynı orandaki terleme en sık saptanan başvuru semptomları idi. Diğer semptomlar tablo 9'da ve laboratuvar verileri tablo-12 ve 13'de gösterilmiştir. PHA'lı hastaların laboratuvar verilerinin ortanca değerleri Tablo-12'de incelendiğinde; sodyum değeri 141 mEq/L (136-147), potasyum değeri 2.90 mEq/L (2.10-4.80), renin aktivitesi 0.20 ng/mL/saat (0.04-0.96), aldosteron değeri 301.00 ng/dL (16.60-1131.00), RAO 1559.26 (45.44-28725.00) bulundu. Potasyum ve renin aktivitesi diğer gruplardan düşük, sodyum, aldosteron ve RAO diğer gruplara göre anlamlı yüksekti.

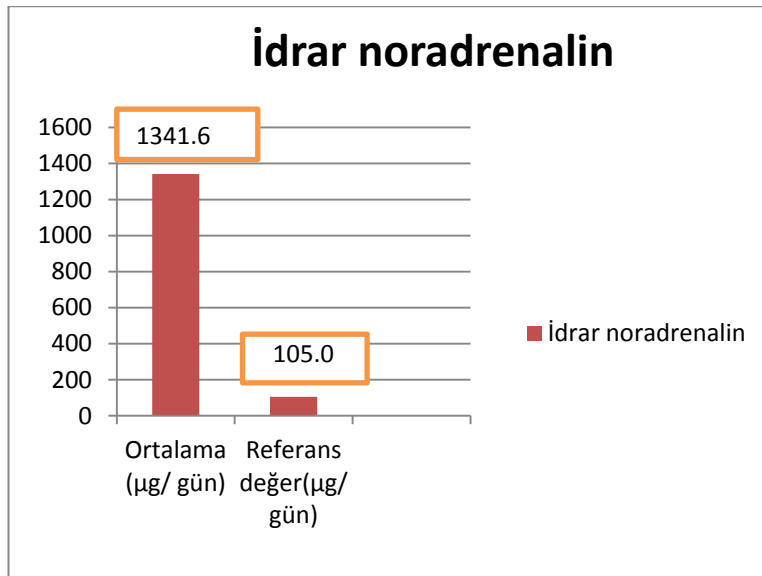
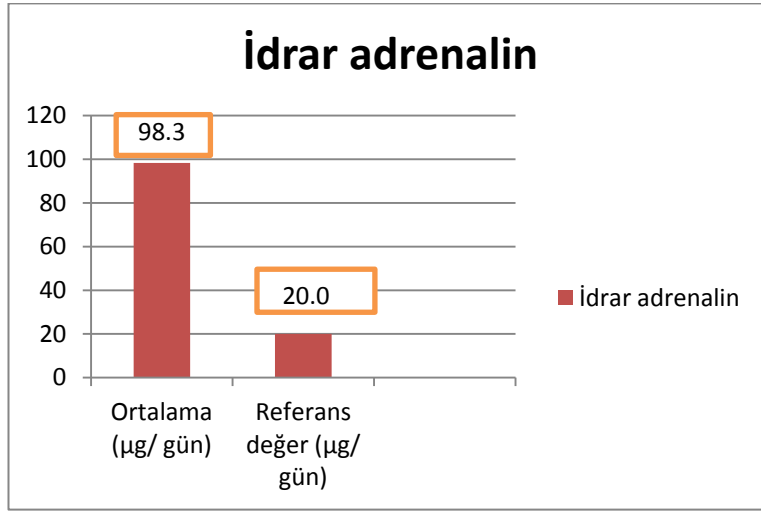
PHA'lı hastaların hiçbirine USG çekilmediği, bunun yanında tüm hastalara BT çekilmiş olduğu saptandı. Kitlelerin %94.7'si (n:18) tek tarafta ve %5.3'ü (n:1) bilateral idi. Tek taraftaki kitlelerin 9'u (%47.4) sağ tarafta, 9'u

(%47.4) sol tarafta idi. Adenomatoid durum %31.6'sında (n:6) belirtilmemişti, geri kalan %63.2'sinde (n:12) adenomatöz ve %5.3'ünde (n:1) nonadenomatoid özellikte olduğu saptandı. Hiperplazi %31.6 (n:6) oranında mevcut idi. Kitlelerin enlerinin ortanca değeri 20 mm (8-30) ve boylarının ortanca değeri 12.5 mm (5-25) saptandı (Tablo-14). Hastaların 3'ünde HÜ belirtilmişti, ortanca değeri 0 (-17-9) bulundu (Tablo 14). MR çekilen 5 hastanın 4'ünde (%80.0) kitle tek tarafta ve 1'inde (%20.0) bilateral, tek tarafta saptanan kitlelerin %60.0'ı (n:3) sağ ve %20.0'si (n:1) sol tarafta idi. Adenomatoid durumun belirtilmediği 1 vaka hariç (%20.0) geri kalan 4 kitlenin (%80.0) adenomatöz yapıda olduğu belirlendi. Kitlelerden 1'i (%20.0) hiperplazik idi. Enleri 18-25 mm arasında, ortanca değeri 22 mm, boyları 10-19 mm arasında, ortanca değeri 11 mm saptandı (Tablo-14).

PHA'lı hastaların 15'ine (%78.9) cerrahi uygulandığı, 2'sinin (%10.55) medikal tedavi ile takip edildiği ve 2'sinin (%10.55) takipsiz kaldığı belirlendi. Opere olan tüm hastaların patolojik tanıları benign olarak raporlanmıştı. Operasyon materyalleri incelendiğinde kitlelerin enlerinin ortanca değerinin 20 mm (12-50) ve boylarının ortanca değerinin 15 mm (9-25) olduğu saptandı (Tablo-15). Opere olan 15 hastadan 14'ünün (%73.7) remisyona girdiği, 1'inin takipten çıktığı (izlemlerinde toplam 3 takipsiz hasta), medikal tedavi ile takip edilen 2 hastanın da stabil seyrettiği gözlemlendi.

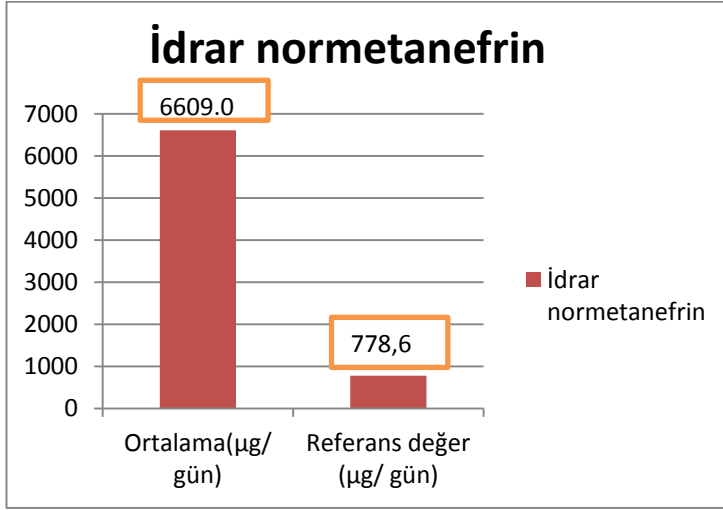
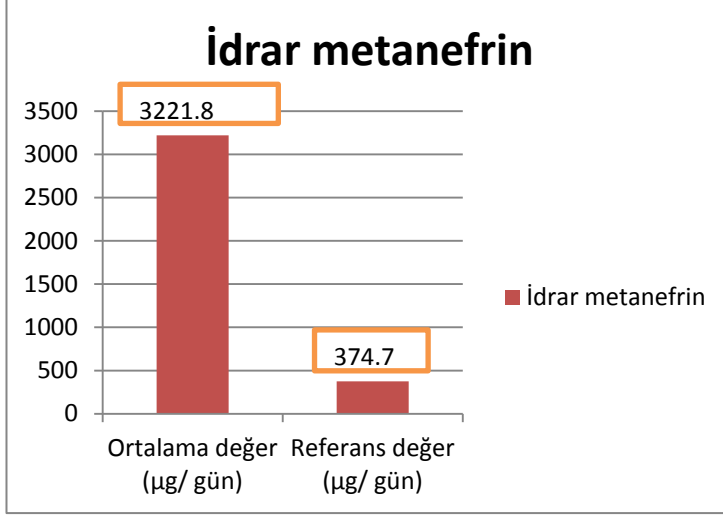
Çalışmaya alınan hastaların 32'sinin (%6.1) feokromositoma tanısı aldığı belirlendi. Hastaların 20'si (%62.5) kadın, 12'si (%37.5) erkek ve yaşlarının ortanca değeri 52.5 yıl (27-72) idi. Bu hastalarda eşlik eden hastalıklar tablo-8'de gösterilmiştir. Ataklar halinde TA yüksekliği (%56.3), çarpıntı (%28.1), baş ağrısı (%15.6), terleme (%15.6), halsizlik-yorgunluk (%12.5) ve karın ağrısı (%12.5) en sık görülen başvuru semptomları idi. Diğer semptomlar detaylı bir şekilde tablo 9'da ve laboratuvar verileri tablo-12 ve 13'de gösterilmiştir. Tablo-13 incelendiğinde; 24 saatlik idrar adrenalin, noradrenalin, metanefrin, normetanefrin, dopamin ve vanil mandelik asit ortanca değerleri sırasıyla 11.70 µg /24saat (0.53-924.00), 121.29 µg /24saat (18.00-14289.00), 191.00 µg /24saat (28.00-45805.00), 1565.65 µg /24saat (49.00-76151.00), 246.93 µg /24saat (92.00-908.00) ve 14.72 µg /24saat

(2.45-27.80) saptandı. İdrar dopamini hariç diğer tüm parametreler diğer gruplardan anlamlı yüksekti. Hastaların 24 saatlik idrarda ortalama adrenalin, noradrenalin, metanefrin ve normetanefrin değerleri ve normal referans aralıklarının üst sınırı ile karşılaştırılması şekil-12'de verilmiştir.



**Şekil-12a**

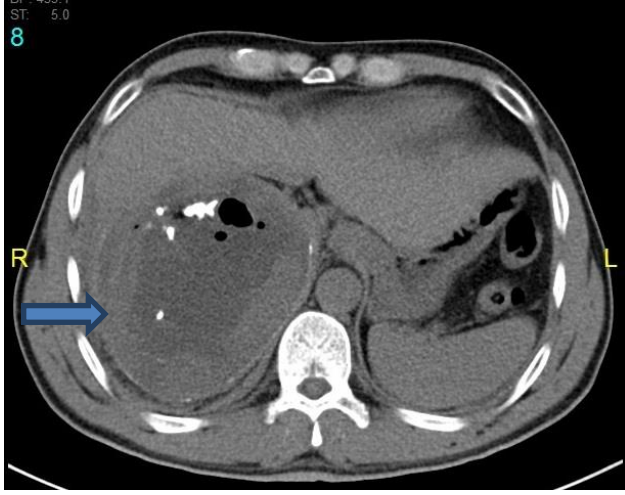




**Şekil-12b:** Feokromositoma tanılı hastaların 24 saatlik idrarda ortalama adrenalin, noradrenalin, metanefrin ve normetanefrin değerlerinin normal referans aralık üst sınırı ile karşılaştırılması

Feokromositomalı 9 hastaya USG çekildiği, 8'inde (%88.9) kitlelerin tek tarafta, 1'inde (%11.1) bilateral olduğu saptandı. Tek taraftaki kitlelerin %66.7'si (n:6) sağ tarafta ve %22.2'si (n:2) sol tarafta idi. Kitlelerin %11.1'i (n:1) adenomatöz yapıda, % 33.3'ü (n:3) nonadenomatöz yapıda idi, %55.6'sında (n:5) adenomatoid durum hakkında bilgi yoktu. Kalsifikasyon ve hiperplazi hiçbir vakada belirtilmemişti. Kitlelerin enlerinin ortanca değeri 52 mm (10-62) ve boylarının ortanca değeri 34.5 mm (10-70) bulundu. BT verileri değerlendirildiğinde; 26 hastaya BT çekilmiş olduğu, kitlelerin %88.5'unun (n:23) tek taraflı, %11.5'unun (n:3) bilateral olduğu izlendi.

Kitlelerin %38.5'u (n:10) sağ tarafta ve %50.0'si (n:13) sol tarafta idi. Kitlelerin %11.5'u (n:3) adenom yapısında ve %65.4'ü (n:17) nonadenom yapısında idi. Adenomatoid özellik kitlelerin %23.1'inde (n:6) belirtilmemiş idi. Kalsifikasyon ve hiperplazi %3.8 (n:1) oranında mevcut idi. Kitlelerin enlerinin ortanca değerinin 50 mm (20-140) ve boylarının ortanca değerinin 40 mm (10-120) olduğu belirlendi (Tablo-14). Görüntülemelerin 4 tanesinde HÜ'nin belirtilmiş olduğu ve ortalama değerinin 23.5 (20-84) olduğu saptandı (Tablo-14). Malign feokromositoma tanısı konan bir hastanın BT görüntüsü şekil 13'de gösterilmiştir.



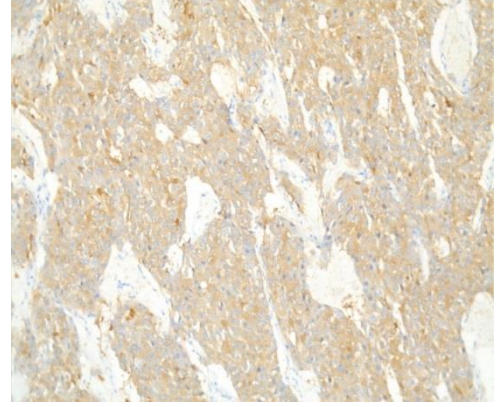
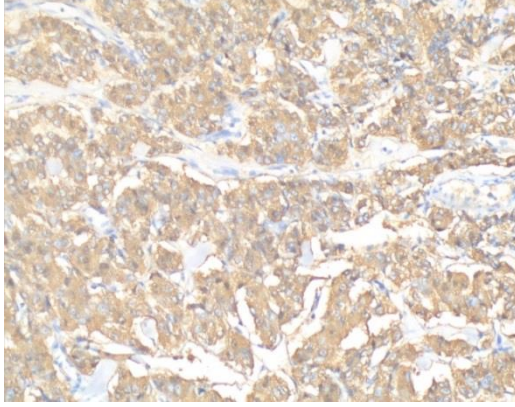
**Şekil-13:** Malign feokromositoma tanısı konan bir hastanın bilgisayarlı tomografi görüntüsü

Toplam 14 hastaya MR çekildiği ve tümünün tek tarafta saptandığı tespit edildi. Kitlelerin %35.7'si (n:5) sağ tarafta ve %64.3'ü (n:9) sol tarafta idi. Vakaların %35.7'sinde (n:5) adenomatoid durum belirtilmemişti. Geriye kalan kitlelerin adenomatöz yapıda olan 1'i (%7.1) hariç diğer 8 kitle (%57.1) nonadenom yapıda idi. MR'da hiperplazi ve kalsifikasyondan hiçbir vakada bahsedilmemişti. Kitlelerin enlerinin ortanca değeri 50 mm (10-130) ve boylarının ortanca değeri 40 mm (10-100) bulundu (Tablo-14).

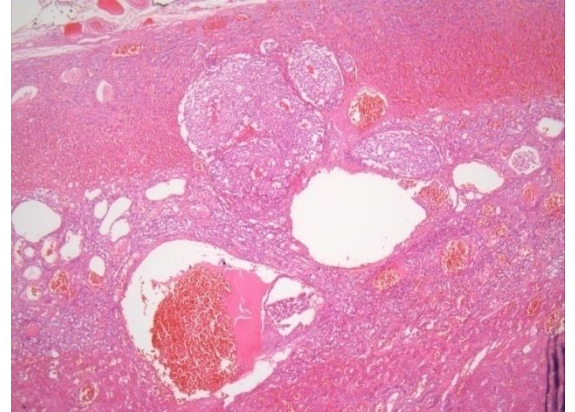
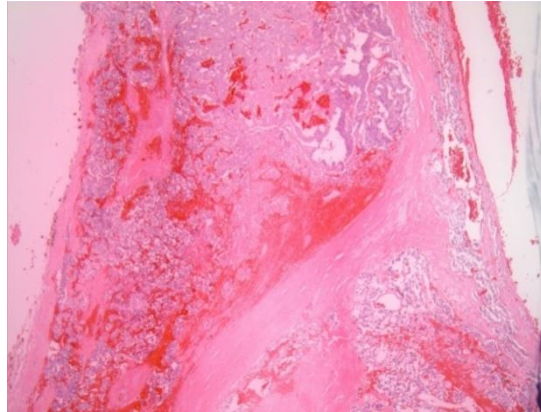
Hastaların 31'inin opere olduğu, 1 hastaya da feokromositoma tanısı konup operasyonunun merkezimizde gerçekleşmediği ve takipten çıktığı tespit edildi. Patolojik tanıları incelendiğinde kitlelerin 25'inin (%80.6) benign ve 6'sının (%19.4) malign olduğu bulundu. Patoloji sonucu benign

feokromositoma olarak raporlanan bir hastanın kromogranin ve sinaptofizin ile boyanmış histolojik görüntüsü şekil 14’de gösterilmiştir. Ayrıca benign ve damar invazyonu yapmış malign feokromositoma preparatlarının mikroskopik görüntüsü şekil 15’de verilmiştir. Patolojik preparatları değerlendirildiğinde, kitlelerin enlerinin ortanca değeri 55 mm (23-140) ve boylarının ortanca değeri 40 mm (15-120) bulundu. (Tablo-15).

Takiplerinde hastaların 23’ünün (%71.9) remisyona girdiği, 3’ünün (%9.4) nüks ettiği, 2’sinin (%6.3) stabil seyrettiği ve 4’ünün (%12.5) takipten çıktığı belirlendi.



**Şekil-14:** Patoloji sonucu benign feokromositoma olarak raporlanan bir hastanın kromogranin ve sinaptofizin ile boyanmış histolojik görüntüsü



**Şekil-15:** Sırasıyla benign ve damar invazyonu yapmış malign feokromositoma preparatlarının mikroskopik görüntüsü (HEx40)

**Tablo-14:** Farklı görüntüleme yöntemleri ile kitlelerin boyutlarının ve Hounsfield ünitelerinin karşılaştırılması

	Nonfonksiyonel	Cushing	PHA	Feokromositom a	p
<b>BT en (mm)</b>	24 (6-160) <sup>a,b</sup>	30 (15-120) <sup>c</sup>	20 (8-30)	50 (20-140) <sup>d,e,f</sup>	0.000
<b>BT boy (mm)</b>	17 (5-131) <sup>a</sup>	25 (10-70) <sup>c</sup>	12.5 (5-25)	40 (10-120) <sup>d,e,f</sup>	0.000
<b>BT HÜ</b>	-4 (-80-54)	-3 (-20-27)	0 (-17-9)	23,5 (20-84) <sup>g,h</sup>	0.011
<b>MR en (mm)</b>	26 (8-145) <sup>a</sup>	35 (22-65) <sup>i</sup>	22 (18-25)	50 (10-130) <sup>d,j</sup>	0.000
<b>MR boy (mm)</b>	20 (5-110) <sup>k</sup>	25 (10-60) <sup>l</sup>	11 (10-19)	40 (10-100) <sup>d,m,n</sup>	0.000

PHA: primer hiperaldosteronizm, BT: bilgisayarlı tomografi, HÜ: hounsfield ünitesi, MR: manyetik rezonans <sup>a</sup>:p=0.000; NF adenom CS'u ile karşılaştırıldığında <sup>b</sup>:p<0.027; NF adenom PHA ile karşılaştırıldığında<sup>c</sup>:p=0.000; CS'u PHA ile karşılaştırıldığında<sup>d</sup>: p=0.000; Feokromositoma NF adenom ile karşılaştırıldığında<sup>e</sup>: p=0.000; Feokromositoma CS'u ile karşılaştırıldığında<sup>f</sup>: p=0.000; Feokromositoma PHA ile karşılaştırıldığında<sup>g</sup>: p<0.002; Feokromositoma ile NF adenom karşılaştırıldığında <sup>h</sup>:p<0.004; Feokromositoma ile CS'u karşılaştırıldığında <sup>i</sup>:p<0.001; CS'u PHA ile karşılaştırıldığında<sup>j</sup>:p<0.018; Feokromositoma PHA ile karşılaştırıldığında<sup>k</sup>: p<0.005; NF adenom CS'u ile karşılaştırıldığında<sup>l</sup>: p<0.004; CS'u PHA ile karşılaştırıldığında<sup>m</sup>: p<0.014 Feokromositoma ile CS'u karşılaştırıldığında<sup>n</sup>: p<0.008 ; Feokromositoma ile PHA karşılaştırıldığında

**Tablo-15:** Opere olan hastaların patolojik preparatları ele alındığında gruplara göre ortanca boyut değerleri ve birbirleri ile karşılaştırılması

Patolojik kitle	NF	CS	PHA	Feo	Toplam	p
<b>En</b>	47.5 (18-220)	40 <sup>a,b</sup> (15-130)	20 <sup>c,d,e</sup> (12-50)	55 (23-140)	44 (12-220)	0.000
<b>Boy</b>	36 (10-150)	25 <sup>b,f</sup> (10-60)	15 <sup>c,d,e</sup> (9-25)	40 (15-120)	30 (9-150)	0.000

NF: nonfonksiyonel adenom, CS: cushing sendromu, PHA: primer hiperaldosteronizm, Feo: feokromositoma <sup>a</sup>:p<0.001; CS'u ile NF adenom karşılaştırıldığında <sup>b</sup>:p=0.000; CS'u ile feokromositoma karşılaştırıldığında<sup>c</sup>: p=0.000; PHA ile NF adenom karşılaştırıldığında <sup>d</sup>: p=0.000; PA ile CS'u karşılaştırıldığında <sup>e</sup>: p=0.000; PHA ile feokromositoma karşılaştırıldığında<sup>f</sup>: p=0.000; CS'u ile NF adenom karşılaştırıldığında

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Literatürde, 1974 yılına kadar sadece 178 nonfonksiyonel adrenal insidentaloma vakası bildirilmişken, 1980 yıllarının başında USG, BT ve MR gibi yüksek rezolüsyonlu görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanılmasıyla, adrenal kitleler klinik pratikte daha sık karşımıza çıkmaya başlamıştır (4). Yaşla birlikte adrenal insidentaloma saptanma insidansı arttığı ve radyolojik tetkiklerin farklı nedenlerle kullanımı yaygınlaştığı için bu konuya olan ilgi gittikçe artmaktadır. Prevelansı, çalışmaya alma kriterlerindeki farklılık nedeniyle değişmektedir. Adrenal insidentaloma prevalansı otopsilerde %1-8.7 ve görüntüleme yöntemlerinde %0.5-4.4 olarak bildirilmiştir (5,8,107-109). Mayo Klinik'ten yapılan bir çalışmada hormonal olmayan şikayetler nedeniyle görüntülenen kanser olmayan hastalarda prevalans %0.42 bulunurken, daha önce kanser tanısı olanlarda %4,4'e kadar çıkmaktadır (12).

Adrenal kitleler ile karşılaşıldığında; kitlenin hormonal olarak aktif olup olmadığı ve benign mi, malign mi sorularına cevap aranmalıdır. Adrenal kitlelerin büyük çoğunluğunu nonfonksiyonel adenomlar oluşturmakla beraber, hormon salgılayan ve malign kitlelerin belirlenmesi için biyokimyasal ve radyolojik olarak değerlendirilmesi ve tedavisinin düzenlenmesi önem taşımaktadır.

Çalışmalardaki heterojenite, rölatif olarak az sayıyı kapsamaması, uzun dönemli takiplerin eksikliği adrenal insidentalomaların tanı ve tedavisinde belirsizliklere yol açmaktadır.

Adrenal dışı şikayetlerle çekilen radyolojik görüntülemelerde adrenal kitle saptanması adrenal insidentaloma olarak tarif edilmektedir. Çalışmamıza alınan hastalarda, adrenal insidentalomaların görüntüleme yöntemlerince en sık tespit edilme nedeninin çeşitli akciğer hastalıklarına bağlı çekilen toraks BT olduğu saptandı. Sağ veya sol hipokondriumda ağrı, idrar yolu enfeksiyonlarına ait semptomlar ve karın ağrısının etyolojisinin

araştırılması için yapılan görüntüleme yöntemleri adrenal kitlelerin diğer sık görülen saptanma nedenlerindendi.

Çalışmalarda, adrenal insidentalomaların insidansının 5. ila 7. dekatlar arasında pik yaptığı bildirilmiştir. Tanı anında hastaların yaşlarının ortalaması 55 bulunmuş, cinsiyetler arasında yaş farkı saptanmamıştır. Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde hastaların yaşlarının ortalama değeri 55.70 yıl ( $\pm 11.29$ ) saptandı. Hastaların yaşları 22-87 arasında değişmekteydi. Çalışmaya alınan hastaların %61.4'ünün (n:321) 50-70 yaşlar arasında olduğu bulundu. Gruplar arasında değerlendirildiğinde; NF adenomlu hastaların CS'u ve feokromositomaya göre istatistiksel olarak anlamlı, PHA'e göre istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmayan şekilde daha yaşlı olduğu saptandı. Hormonal olarak aktif hastalarda yaşlar arasında fark saptanmadı. Yaşın ilerlemesiyle görülme sıklığının artması ya insanların yaşlandıkça ek hastalıklarından dolayı görüntüleme yöntemlerinin daha sık uygulanmasıyla veya seçilmemiş hastaların otopsi serilerinde tespit edildiği üzere yaşla birlikte fonksiyonel ve nonfonksiyonel kortikal nodüllerin görülme sıklığındaki artış ile açıklanabilir (35).

Adrenal kitlelerin daha sık kadınlarda görüldüğü ve kadın:erkek oranının ortalama 1.3-1.5 olduğu gösterilmiştir. Farklı çalışmalarda bu oran 0.7-2.5 arasında değişmektedir. Az sayıda çalışmada da bu oran erkek cinsiyet lehine saptanmıştır. Aso ve Homma'nın 210 hastayı içeren çalışmasında bu oran 0.7, Bulow ve Ahren 'in 381 hastayı kapsayan çalışmasında bu oran 1.3, Herrera ve ark.'nın 342 hastayı, Barzon ve ark.'nın 284 hastayı içeren çalışmasında bu oran 1.5 olarak bildirilmiştir (12,110-112). Kasperlik ve ark.'nın 208 hastayı içeren çalışmasında kadın: erkek oranı: 2.5 bulunmuştur (113). Bizim çalışmamıza alınan hastaların 354'ü (%67.7) kadın ve 169'u (%32.3) erkek idi. Kadın: erkek oranı 2,09 bulundu. Çalışmamızda bulunan oran diğer çalışmalardan yüksek, Kasperlik ve ark.'nın çalışmasından (113) düşük idi. Gruplar arasında değerlendirildiğinde literatürde de tanımlandığı şekilde CS'u kadınlarda daha sıklıkla (114). Otopsi serilerinde cinsiyetler arasında farklılık saptanmamasından dolayı, adrenal insidentalomaların kadındaki yüksek prevalansının, görüntüleme

yöntemlerinin kadınlarda erkeklere oranla daha fazla gerçekleştirilmesine bağlanmaktadır (5).

Adrenal insidentalomaların prevalansının obez, diyabetik ve hipertansif hastalarda arttığı gösterilmiştir (17). Hedeland ve ark. adrenal kitle boyutu 2 mm ve 4 cm arasında olan 739 hastanın otopsisinde normotansif hastalarda prevalansı %8.7, hipertansif hastalarda %12.0 saptamışlardır (108). Bizim çalışmamızda da hastaların %54.8'i (n:286) HT ve %24.1'i (n:126) DM tanısı ile takip edilmekteydi. Yakın zamanda ülkemizde yapılan bir çalışmada adrenal insidentalomalı hastalarda tiroid nodülü görülme sıklığı %48.7 ve kontrol grubunda %27.6 saptanmıştır (115). Bizim çalışmamızda tiroide nodül görülme sıklığı %13.8 bulunmuştur.

İnsidentalomalar tesadüfi bulunan kitleler olmakla birlikte, bu hastaların detaylı sorgulanmasında aslında semptomların var olabildiği ancak hastalar tarafından dile getirilmediği görülmektedir. NF adenomlu hastaların %12.4'ünde karın ağrısı, %10.6'sında ataklar halinde TA yüksekliği, %7.9'unda halsizlik-yorgunluk, %6.7'sinde çarpıntı ve %5.2'sinde santral obezite tanımlanmaktaydı. CS'u saptanan olgularda santral obezite (%30.9), pletore (%20.6), kilo artışı (%19.1), ataklar halinde TA yüksekliği (%17.6) ve yüzde yuvarlaklaşma (%17.6) en sık tanımlanan semptom ve bulgulardı. PHA'lı hastaların %36.8'sinde ataklar halinde TA yüksekliği, %21.1'indeki halsizlik, yorgunluk ve baş ağrısı, %15.8'inde kaslarda güçsüzlük, %10.5'inde pletore ve terleme bildirilmişti. Feokromositomada ise ataklar halinde TA yüksekliği (%56.3), çarpıntı (%28.1), baş ağrısı (%15.6), terleme (%15.6), halsizlik, yorgunluk (%12.5) ve karın ağrısı (%12.5) en sık görülen başvuru semptomları idi. Bu semptom ve bulgular literatürde tanımlanan NF adenom, CS, PHA ve feokromositoma tanılı hastalarda tanımlanan semptom ve bulgularla genel anlamda uyumlu idi (14,28,59).

Adrenal insidentalomaların etiyolojisi çeşitli nedenlere bağlı olabilmektedir. Çoğu adrenal insidentaloma benign ve nonfonksiyonel olmakla beraber, bu kitlelerin %10-15'lik kısmı hormon salgılayabilir ve nadiren de malign olabilirler(116).

Klinik çalışmalarda nonfonksiyonel adrenal adenom görülme sıklığı ortalama %75 (71-84) ve cerrahi çalışmalarda ortalama %69 (52-75) olarak bildirilmiştir. En geniş kapsamlı çalışmalardan biri olan, İtalya'da yirmi altı merkezin katıldığı 1980-1995 yılları arasında 1004 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada adenomların %85'inin nonfonksiyonel olduğu bildirilmiştir (35).Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde kitlelerin %77.2'si nonfonksiyonel olarak bulunmuştur.

Adrenal insidentalomalarda hormonların fazla salınımı farklı klinik sendromlara neden olmaktadır. Kortizol salgılanmasına bağlı CS'u, aldosteron salgılanmasına bağlı Conn sendromu ve katekolamin salgılanmasına bağlı feokromositoma ortaya çıkmaktadır. Nadiren de seks hormon salgılanmasına bağlı hirsutizm veya virilizasyon görülmektedir.

Adrenal insidentalomalı hastalarda en sık görülen hormonal anormallik hiperkortizolizme bağlı CS'udur (117,118). Prevelansı farklı çalışmalarda değişik çalışma protokollerine göre %1 ila %29 arasında değişmektedir. Ortalama sıklığı %9 olarak bildirilmektedir. Feokromositomalar %1.5-23 ile fonksiyonel tümörler arasında 2. sıklıkta görülen adrenal kitlelerdir. Aldosteronomalar diğerlerine göre daha az sıklıkta görülürler (%1.5-7) (17,26).

Çalışmalar hormonal verilerin analizinin, adrenal insidentalomalı hastaların endokrinolojik değerlendirmesinin hormon salgılayan kitlelerin tespit edilmesine ve erken dönemde tedavi edilebilmesine olanak sağladığını desteklemektedir. Bizim çalışmamızda, hastalarımız hormonal aktivite açısından değerlendirildiğinde, diğer çalışmalara benzer şekilde %13.0 (n:68) oranında CS'u, % 6.1 oranında (n:32) feokromositoma ve % 3.6 (n:19) oranında PHA bulundu.

Geçmiş yıllarda, adrenal insidentalomalı hastalarda kortizol sekresyonunun çok nadir olması gerekçe gösterilerek rutin endokrinolojik tarama önerilmemiştir (119). Ancak, 1990'dan beri kortizol sekresyonunun ve hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) aks anormalliğinin eskiden düşünüldüğünden daha sık olabileceğini gösteren çalışmaların sayısı artmaya başlamıştır. 1990'ların başında adrenal insidentalomalı hastalarda



HPA aks anormallikleri %5-6 oranında bildirilirken 1992'den sonra bu oran %12-16'lara yükselmiştir (4,13,19,120-123). Testlerin seçimi ve yorumundaki tartışma CS'unun değerlendirilmesinin ve tedavisinin doğru olarak yapılmasını kısıtlamaktadır. Genel olarak adrenal insidentalomalarda önerilen 1 mg ile gecelik DST ile tarama testi yapılması ve klinik glukokortikoid fazlalığını tespit edebilmek için serum kortizol eşik değerinin 5.0 µg/dL'den (<138 nmol/L) düşük olması şeklindedir (3). Ancak, bu değer düşük sensitivitesi ve yüksek spesifitesi nedeniyle, CS ve subklinik CS'lu bazı hastalarda yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir. Bu nedenle, Amerikan Endokrin Derneğini'nde içinde bulunduğu bazı otörler eşik değer olarak sensitiviteyi arttıran <1.8 µg/dL (50 nmol/L)'yi önermektedir (124). Yanlış-pozitif sonuçlar, deksametazon metabolizmasını hızlandıran veya kortikosteroid-bağlayıcı globulini artıran ilaç kullanan hastalarda veya endojen depresyonu olan hastalarda görülebilmektedir (125). Yanlış-pozitifliği azaltmak için bazı otörler 3 mg deksametazon ile supresyonu ve eşik değer olarak da 3 µg/dL almayı tercih etmektedir (118).

Adrenal insidentalomalı hastalarda kortizol baskılanmaması yanında HPA aks anormalliğini gösteren en az bir testin daha gerekli olduğu düşünülmektedir. Hangi test olacağı konusunda genel bir görüş birliği yoktur. Bunlar için önerilen çeşitli testler bulunmaktadır. Plazma ACTH ölçümü ACTH-bağımlı hiperkortizolizmi ACTH-bağımsız olandan ayırmak için kullanılmaktadır. ACTH değerinin düşük veya baskılı olması tanıyı desteklemektedir. Aynı zamanda azalmış DHEA-S düzeyi otonom kortizol üretimi nedeniyle ACTH sekresyon baskılanmasının yansımasıdır (64). Günümüzde, DHEA-S'ın güvenilir test olduğuna dair bilgiler çelişkilidir. Ayrıca, yaşla birlikte DHEAS sekresyonu fizyolojik olarak azalmaktadır (126). Yirmidört saatlik idrarda serbest kortizol ölçümü endojen hiperkortizolizm tanısında temel taşlardan biridir. Fakat 24 saat boyunca salgılanan kortizol en fazla 04:00 ile 16:00 saatleri arasında olur, bu nedenle gece yarısı kortizol salgısındaki hafif artışlar tespit edilemeyebilir. Ayrıca, mutlaka idrarın doğru toplanması gereklidir, bu da idrar kreatinin ölçümü ile kontrol edilmelidir. Serbest idrar kortizol ölçümünün özgüllüğü %100 iken

hassasiyeti %45 ile %71 arasında değişmektedir. Psödo-Cushing durumunda da idrar serbest kortizolü yalancı pozitif olabilir (127-129). Diğer bir biyokimyasal bozuklukda gece yarısı kortizol sekresyonunda azalma olmamasıdır. Geceyarısı uyanırken bakılan serum kortizolünün 7.5 µg/dL'den yüksek olması CS'u lehine olmakla beraber eşik değer 1.8 µg/dL'e düşürüldüğünde sensitivite artmakta fakat spesifite düşmektedir (130,131). Buradaki diğer bir problemde gece yarısı stressiz ortamda kan alınmasının gerekliliğidir. Gece tükürük kortizol ölçümü de HPA aks anormalliğini gösteren testlerden birisidir (129,132). Bu testin bir sakıncası spesifitesidir. Yatmadan önce hastanın yapmış olduğu diş fırçalama, yemek yeme gibi aktiviteler test sonucunu değiştirebilmektedir. Ayrıca ülkemizde her laboratuvarında bakılmamaktadır. Bazı araştırmacılar HPA aks bozukluğunu tespit edecek ikinci test olarak 2 gün 2 mg DST'yi önermektedirler.

2008 Endokrin Cemiyeti Klinik Uygulama Kılavuzuna göre, subklinik hiperkortizolizm değerlendirilmesinde ilk adım olarak tanısal doğruluğu yüksek olan bu testlerden birinin (1 mg DST, idrar kortizolü, gece tükürük kortizolü, 2 gün 2 mg DST ) kullanılması önerilmektedir. Bu testlerden birinin anormal çıkması durumunda ya yukarıda bahsedilen 4 testten biri, ya da gece serum kortizolü veya CRH testinden biri ile doğrulanması önerilmektedir. Yakın dönemdeki literatürler, CRH' a ACTH cevabının olmamasını rutin test olarak tavsiye etmemektedir (124).

Çalışmamızda hastalarda CS tanısı ve hiperkortizolizm değerlendirilmesinde 2 veya daha fazla bulgunun normalden farklı olmasının kullanılmış olduğu saptandı. Gecelik 1 mg DST'nin tarama testi olarak kullanıldığı ve eşik değer olarak 1.8µg/dL'nin seçildiği, 1 mg DST ile baskılanmayan hastalara 2 gün 2 mg DST yapıldığı görüldü. Ayırıcı tanı yapabilmek amacıyla ACTH değerlerine bakıldığı belirlendi. Ayrıca, hastaların çoğunda DHEA-S değerlerinin de çalışıldığı saptandı. Hastaların ortanca ACTH değeri 5.0 pg/mL (1.0-22.4), ortanca kortizol değeri 16.15 µg/dL (6.2-104.4) ve ortanca DHEA-S değeri 32 µg/dL (6-900) bulundu. Literatüre bakıldığında bu çalışma hiperkortizolizm değerlendirilmesinde en fazla laboratuvar parametresinin kullanıldığı çalışmalardan biridir.

Reinke ve ark., subklinik CS'nun tespit edilmesinde 24 saatlik idrar kortizolünün tanı değerinin düşük olduğunu bildirmişlerdir (122). Bizim çalışmamızda da 10 hastada 24 saatlik idrar kortizolünün bakıldığı saptandı. 8 hastada idrar kortizolü normal değerlerde saptanırken sadece 2 hastada yüksek bulundu. Çalışmamızdaki bu bulgu bize 24 saatlik idrar kortizolünün adrenal insidentalomalı hastalarda tanısal değerinin yüksek olmadığını düşündürmektedir.

Feokromositomalar fonksiyonel tümörler arasında 2. sıklıkta görülen adrenal kitlelerdir. Adrenal insidentalomalar arasında feokromositoma görülme sıklığı farklı çalışmalarda %1.5 ila %23 arasında değişmektedir (17). Bizim çalışmamızda da feokromositoma görülme oranı %6.1 saptandı. Adrenal insidentaloması olan tüm hastalara plazma veya 24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrin ve katekolamin ölçümü önerilmektedir. Hangi testin yapılması gerektiği konusunda genel bir görüş birliği yoktur.

Mayo kliniğinde katekolamin sekrete eden tümörlerin histolojik olarak kanıtlandığı hastalarda 24 saatlik idrarda total metanefrin ve katekolaminleri ile plazma fraksiyone metanefrinlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada plazma metanefrinlerinin sensitivitesi %97 (31 hastanın 30'unda), idrar total metanefrin ve katekolaminlerin sensitivitesi %90 (31 hastanın 28'inde) saptanmıştır. Plazma metanefrinlerinin spesifitesi %85 (261 kişinin 221'inde), idrar total metanefrin ve katekolaminlerin spesifitesi %98 (261 kişinin 257'sinde) bulunmuştur. Çalışma sonucunda, 24 saatlik idrarda total metanefrin ve katekolamin değerlerinin daha az yanlış pozitif sonuçlar vermesi nedeniyle daha az riskli hastalarda, plazma metanefrin ölçümlerinin de ailevi endokrin sendromu öyküsü olan yüksek riskli hastalarda çalışılması önerilmiştir (133).

Buna benzer başka bir çalışmada plazma serbest metanefrinlerinin sensitivitesi %99, idrardaki fraksiyone metanefrinlerin %97 olarak bulunmuştur. Plazma katekolamin, idrar katekolamin, idrardaki total metanefrin, idrar vanil mandelik asit ölçümlerinin sensitivitesi sırasıyla %84, %86, %77, %64 saptanmıştır. Spesifite üriner vanil mandelik asit (%95) ve idrar total metanefrinler (%93) için yüksek, plazma serbest metanefrin (%89),

idrar katekolamin (%88), plazma katekolamin (%81) için orta derecede, üriner fraksiyone metanefrinler (%69) için düşük olarak bildirilmiştir (134). Görüntüleme yöntemlerine göre feokromositoma şüphesi yüksek olanlarda 24 saatlik idrar sonuçları normal ise, fraksiyone plazma serbest metanefrin ölçümünün yararlı olabileceği bildirilmektedir (28). Biz de çalışmamızda, adrenal insidentalomalı tüm hastalara 24 saatlik idrarda katekolamin ve/veya katekolamin metabolitlerinin bakıldığını belirledik. 24 saatlik idrar adrenalin, noradrenalin, metanefrin, normetanefrin, dopamin ve vanil mandelik asit ortanca değerleri sırasıyla 11.70 µg/24saat, 121.29 µg/24saat, 191.00 µg/24saat, 1565.65 µg/24saat, 246.93 µg/24saat ve 14.72 µg/24saat idi. Feokromositomalı olgularda bu değerler normal referans aralık üst sınırından anlamlı derecede yüksekti.

Adrenal insidentalomalarda daha nadir görülen PHA prevalansı %1.5 ila %7 arasında değişmektedir (17, 26). Bizim çalışmamızda bu oran %3.6 bulundu. Spontan hipokalemi PHA tanısı için yeterli bulunmamaktadır, çünkü normokalemik PHA eskiden düşünüldüğünden daha sık (%7-38) görülmektedir (135,136). Birçok çalışmada RAO oranının diğerlerine göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. Testin özellikleri ve standardizasyonu ile ilgili bazı belirsizlikler olsa da, PHA'da geniş ölçüde kabul edilmiş bir tarama testidir. Renin aktivitesi /aldosteron oranının PHA taramasında en güvenilir test olması ile ilgili genel bir konsensus olmasına rağmen, RAO cut-off değerinin ne olması gerektiği ile ilgili bir görüş birliği yoktur (57). Mayo Kliniğinde yapılan bir çalışmada; ameliyatla aldosteron salgılayan kitle tanısı konan hastaların %90'ında RAO >20 ve PAC>15 ng/dL bulunmuştur (99). Başka bir çalışmada da; PHA'lı 58 hastanın 45'inde ve PHA tanısı olmayan 207 hastanın 35'inde RAO oranı >20 saptanmıştır (sensitivite %78 ve spesifite %83) (137).

Bu oranın yanında, renin aktivitesinin ve aldosteron değerlerinin de dikkate alınması gerekmektedir. Tanı için PRA baskılı olması ve plazma aldosteron düzeyinin yüksek olmasının gerektiği önerilmektedir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği'nin adrenal hastalıklar kılavuzunda da oranın 20 olarak alınması, PRA'nın <1.0 ng/mL/saat ve

plazma aldosteron düzeyinin >15 ng/dL olması tanı için önerilmektedir. Çalışmamızda RAO'nun 20 olarak alındığı belirlendi. PHA'lı hastaların sodyum değeri 141 mEq/L (136-147), potasyum değeri 2.9 mEq/L (2.10-4.80), renin aktivitesi 0.2 ng/mL/saat (0.04-0.96), aldosteron değeri 301.00 ng/dL (16.60-1131.00), RAO 1559.26 (45.44-28725.00) saptandı.

PHA tanısı için tarama testinden sonra hastalara doğrulama testi yapılması önerilmektedir. Oral tuz yükleme testi, salin süpresyon testi, fludrokortizon süpresyon testi veya kaptopril uyarı testlerinden biri doğrulama testi olarak kullanılabilir. Şu andaki verilerle 4 testten birini diğerinin yerine önerebilecek yeterli kanıt bulunmamaktadır. Maliyet, hastanın durumu, laboratuvarın rutini ve merkezin tecrübesine göre seçilmesi önerilmektedir. Bu çalışmada doğrulama testi olarak salin infüzyon testinin tercih edilmiş olduğu saptandı. Toplam 8 hastaya salin testinin yapıldığı, baskılanma olmadığı, diğer hastalarda oran çok yüksek olduğu için baskılanma testine gerek duyulmadığı belirlendi.

Çoğu adrenal kitle BT ile tespit edilmektedir. Adrenal kitlelerin karakterize edilmesinde temel radyolojik yöntem olan BT'nin, MR'a göre ulaşılabilirliği daha kolay ve daha ucuzdur. Son yıllarda uygulama alanına giren kimyasal şift MR'ın, az miktarlardaki yağ içeriğinin saptanmasında duyarlı olduğu bilinmektedir ve bu yöntemle adenom ile adenom-dışı adrenal kitlelerin ayrımının güvenilir bir şekilde yapılabileceği bildirilmektedir (138,139). BT, >5 mm kitleleri tespit edebilmekte, homojenite, kalsifikasyon varlığı, nekroz alanları ve invazyon hakkında bilgi vermektedir. Ultrasonografi ise, işlemi yapan kişinin becerisine büyük ölçüde bağımlıdır. Obezite ve karın içi gaz durumlarından etkilenir (140). Bir çalışmaya göre, USG'nin sensitivitesi kitle boyutu <3 cm ise %65, >3 cm ise %100 olarak bildirilmiştir (141). Adrenal görüntülemelerde USG'nin sensitivitesi %74-97, spesifitesi %61-96, BT'nin sensitivitesi %84, spesifitesi %98 gösterilmiştir. MR görüntülemelerde adenomların tespit edilmedeki sensitivitesi %96.2, spesifitesi %89.8, benign kitlelerin malign kitlelerden ayrımında sensitivitesi %89, spesifitesi %99 olarak bildirilmiştir (142). Bizim çalışmamızda, toplam 72 hastaya USG, 213 hastaya MR ve 435 hastaya BT çekildiği belirlendi.

Çalışmamızda temel görüntüleme yöntemi kabul edilen BT, MR ve USG'ye oranla daha fazla kullanılmıştır.

İnsidentalomaların, çeşitli çalışmalarda %50-60 sağ tarafta, %30-40 sol tarafta, %10-15 bilateral olduğu gösterilmiştir. Ancak otopsi ve radyolojik serilerde taraflar arasında farklılık bulunamamıştır. Bu durum USG'nin sol taraftaki kitleleri tespit etmede BT'ye göre daha az etkin olduğu şeklinde yorumlanmaktadır (5). Bizim çalışmamızda literatüre benzer şekilde USG yapılan olgularda kitlelerin %63.9'u (n:46) sağ tarafta ve %33.3'ü (n:24) sol tarafta saptandı. BT çekilen olgularda ise kitlelerin %40.9'u (n:178) sağ tarafta ve %43.7'si (n:190) sol tarafta bulundu. BT'de taraflar açısından anlamlı farklılık yoktu. MR ile görüntülenen 213 hastada kitlelerin %42.7'si (n:91) sağ tarafta, %39.4'ü (n:84) sol tarafta saptandı. Çalışmamızda USG ile değerlendirilen kitlelerin %2.8'i, BT ile %15.5'i ve MR ile %17.8'i bilateral olarak saptandı. Yapılan çalışmalarda adrenal insidentalomalarda genellikle kitlelerin boyutunun 5-250 mm arasında değiştiği, ortalama boyutun 30-35 mm olduğu bildirilmiştir (111,113,143). Bizim çalışmamızda da tüm gruplar dahil edildiğinde ortalama boyut USG'de 37 mm, BT'de 30 mm, MR'da 31,5 mm saptandı. Dört grup birbiri ile karşılaştırıldığında, literatüre benzer şekilde feokromositomada kitlelerin boyutunun diğer gruplardan daha büyük, PHA'de ise diğer gruplara kıyasla daha küçük olduğu bulundu. Çalışmamızın bir kısıtlaması olarak farklı hastalara bir ya da birkaç farklı görüntüleme yöntemleri kullanılmıştır. Bu durum hangi görüntüleme yönteminin taraf gösterme ve boyut belirleme konusunda daha üstün olduğu hakkında fikir yürütmeyi güçlendirmektedir.

Adrenal insidentalomaların boyutu benign ve malign lezyonları birbirinden ayırt etmeye yarayabilir. Bu ayırmda en çok kabul edilen eşik değer olan 4 cm'nin sensitivitesi %90'larda olmasına rağmen spesifitesi düşüktür (61).

Boyut yanında şekil ve yapının da kitlelerin tanımlanmasında yararlı olduğu düşünülmektedir. Adenomlar genellikle düzgün kenarlı, yuvarlak veya oval şekilli homojen kitlelerdir. Feokromositomalar, kenarları belirgin yuvarlak veya oval şekilli, heterojen, kistik alanlar içeren kitleler, karsinomlar ise

kenarları belirsiz düzensiz şekilli heterojen karışık dansiteli kitleler şeklinde görülmektedirler. Çalışmamızda adrenal insidentalomaların temel görüntüleme yöntemi olan BT verileri değerlendirildiğinde; kitlelerin çoğunluğu adenomatöz karakterde idi. Nonfonksiyonel adenom, CS'u ve PHA'de adenomatid görünüm oranı sırasıyla %85.8, %79.7 ve %80.0 idi. Diğerlerinin aksine feokromositomaların %65.4'ü nonadenomatöz yapıda idi. Bunun dışında hastaların BT görüntülemelerinin %1.8'inde kalsifikasyon ve %3.7'sinde hiperplazi olduğu tespit edildi. Gruplar açısından değerlendirildiğinde; NF'da kalsifikasyon görülme oranı %1.5, CS'unda %3.4 bulunurken, PHA'de kitlelerde kalsifikasyona rastlanmadı. Beklenildiği üzere feokromositomada kalsifikasyon oranı (%3.8) diğerlerine göre yüksek bulundu. Hiperplazi açısından değerlendirildiğinde; NF'da bu oran %1.8, CS'nda %5.3 ve feokromositomada %3.8 idi. Tüm gruplar içinde hiperplazi en fazla oranda (%31.6) PHA'de görülmekteydi. USG ve MR çekimlerde de bulgular benzerdi.

Adrenal adenomların nonadenomalardan ayırımında gittikçe artan oranda kullanılan bir başka parametre de HÜ olarak ifade edilen atenüasyon değeridir (kitlenin X ışını emilimi). Kitlelerin lipid içeriği ile kontrastsız BT'deki atenüasyon değeri arasında ters orantı mevcuttur. Yani, kitlelerin HÜ'si azaldıkça, lipid içeriği artmaktadır. Intrasitoplazmik lipid içeriği adenomlarda fazla, adrenal karsinomlarda, metastazlarda ve feokromositomalarda azdır. Adenom-nonadenom ayırımında atenüasyon değerleri kitle boyutundan daha fazla fikir vermektedir. Adenom olarak değerlendirebilmek amacıyla eşik değer olarak 10 HÜ'nin seçilmesi önerilmektedir. 730 hastayı kapsayan 6 çalışma sonucunda, 10 HÜ'nin benign kitlelerin malign kitlelerden ayırımında sensitivitesi %96-100, spesifitesi %50-100 olarak saptanmıştır. Ancak, adenomların %25-30'unun lipidden fakir olduğu ve >10 HÜ atenüasyon değerlerine sahip olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (68). Yapılan bir çalışmada, kalsifiye ve hemorajik olmayan kitlelerde 43 HÜ'ndeki değerlerin malignite için şüpheli olduğu bildirilmiştir (144). Bizim çalışmamızda, tüm gruplar değerlendirildiğinde ortalama HÜ -1,50 saptandı. NF adenomlarda HÜ'sinin ortanca değeri -4, CS'nda -3 ve PHA'de 0 bulunurken,

feokromositomalarda 23.5 bulundu. Bulgularımız literatür verileri ile uyumluydu.

Adrenal insidentalomalarda, tedavi planı lezyonun fonksiyonel durumuna ve kitlenin benign veya malign olmasına göre belirlenir. Kitle hormon salgılıyorsa ve bu durum biyokimyasal olarak da doğrulanıyorsa adrenalectomi önerilmektedir. Ancak bu durumun bazı istisnaları bulunmaktadır. Subklinik CS'unda cerrahi veya cerrahi dışı yaklaşımın hangisinin daha üstün olduğu konusunda yeterli veri yoktur.

Şu ana kadar var olan literatür bilgilerinin kısıtlılığı; SCS'nun tanım farklılığından, az sayıda hastayı kapsamamasından, çoğu çalışmanın retrospektif olmasından, değişken takip zamanından ve sonlanım noktalarının yetersiz tanımından kaynaklanmaktadır. Subklinik hiperkortizolizmi olan hastalarda HT, santral obezite, bozulmuş glukoz toleransı veya DM, hiperlipidemi ve OP görülme oranının arttığı bildirilmektedir çünkü bu hastalar kronik, düşük miktarda kortizol salgılanmasına maruz kalmaktadırlar (23). NIH bilim konferansına göre yakın takip veya adrenalectomi önerilen tedavi seçenekleridir. Bu panele göre, cerrahi tedavinin biyokimyasal anormallikleri düzelttiği gösterilmiş olmasına rağmen, yaşam kalitesine ve uzun vadede sonuçlara etkisi bilinmemektedir (3). Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği'nin adrenal insidentaloma kılavuzuna göre adrenalectomi yeni tanı konulan veya kötüleşen HT'u, glukoz toleransı veya DM'u, hiperlipidemisi ve OP'u olan hastalarda önerilmektedir. Birçok yayınlarda da genç (40 yaşın altında) ve yukarıda sayılan komplikasyonları olan hastalarda cerrahi tedavinin mantıklı olduğu desteklenmektedir (56). Çalışmamızda hastaların %6.7'sinin (n:35) subklinik CS'u olduğu ve hastaların 18'una operasyon kararı verilmiş olduğu saptandı. Hastalara kortizol salgılanması sonucunda ortaya çıkabilecek olan hastalıkların varlığı, kitle boyutu ve yaşının göz önüne alınarak operasyon kararının verildiği belirlendi. Eşlik edebilecek hastalıklardan DM ve HT'nun kötüleşmesinin ve OP'un varlığının cerrahi yönde karar almayı sağladığı görüldü. Opere edilen 18 hastadan 11'inin kitle boyutunun 2-4 cm, 6'sının 4-6 cm ve 1'inin 6 cm'den büyük olduğu saptandı.



Hormonal aktif kitlelerde, medikal tedavinin önerildiği bir başka durum da yaşlı, cerrahi tedaviyi kabul etmeyen, komorbid hastalıkları nedeniyle cerrahi tedavi olamayan veya cerrahi tedavinin uygun olmadığı düşünülen hiperplazi ile seyreden PHA'lı hastalardır. Spironolakton, PHA'nın medikal tedavisinde kullanılan bir aldosteron antagonistidir (92-94). Birbirinden farklı gözlemsel çalışmalar göz önüne alındığında idiyopatik hiperaldosteronizmlili 122 hastada 1-96 ay takip sonunda 50-400 mg spironolakton tedavisi ile sistolik TA değerinde %25, diyastolik TA değerinde %22 azalma bildirilmiştir(145). Başka bir çalışmada RAO>27ng/mL/saat, tuz yükleme sonrası PAC baskılanmamış ve BT'de adenom bulunmamış 27 HT hastada 25-50 mg spironolakton tedavisi ile, hastaların antihipertansif ilaç ihtiyacı ortalama 2.3 tablettan 1.8 tablete azalmış ve hastaların yarısında sadece spironolakton tedavisi yeterli olmuştur (146). Çalışmamızda PHA'lı hastaların 15'ine (%78.9) cerrahi uygulandığı, 2'sinin (%10.55) medikal tedavi ile takip edildiği ve 2'sinin (%10.55) takipsiz kaldığı belirlendi. Medikal tedavi kararı verilen iki hastanın birisinde görüntüleme yöntemlerinde kitle saptanmamıştı. Diğer hastaya da yaşının 70 olması, yaklaşık 3 cm çapında bilateral kitlelerin olması ve HT'nun spironolakton tedavisi ile kontrol altında tutulabilmesi nedeniyle medikal tedavi kararı verildiği belirlendi.

Adrenal insidentalomalarda, tedavi planını belirlemede göz önünde bulundurulması gereken bir diğer faktör de kitlenin malignite olasılığıdır. Malignite olasılığı kitle boyutu arttıkça artmaktadır. 6 cm'den büyük kitlelere adrenalektomi uygulanması kuvvetle desteklenmektedir çünkü 4 cm altındaki lezyonlarda malignite riski %2 iken, 6 cm üzerinde bu risk %25'lere çıkmaktadır (60,96). Bazı otörler bu eşik değeri 5 cm olarak almaktadır (34,147). 4 cm'den küçük kitlelere takip önerilmektedir. Dört ila 6 cm arasındaki lezyonlara ne yapılması gerektiği konusunda genel bir görüş birliği bulunmamaktadır (3,14). İtalya'da yapılan çalışmada, adrenokortikal karsinomun tespit edilmesinde 4 cm eşik değeri alındığında sensitivite %93, spesifite %42 (4 cm üzerindeki kitlelerin %76'sı benign) saptanmıştır (35). Bu yüzden 4-6 cm arasındaki kitlelerde hastanın yaşı, klinik durumu ve radyolojik görünümü göz önüne alınarak değerlendirilmesi önerilmiştir. Malignite

olasılığını değerlendirmede sadece kitle boyutu yeterli değildir, radyolojik görüntüleme özellikleri ve zaman içerisinde kitle boyutunda büyüme de diğer göz önünde bulundurulması gereken parametrelerdir.

Çalışmamıza alınan 523 hastadan 141'i (%26.8) opere edilmişti. Yukarıda bahsettiğimiz üzere istisnaları dışında hormon sekrete eden kitlelerin çoğu operasyona yönlendirilmişti. Nonfonksiyonel adenom olarak değerlendirilen 404 hastanın 45'inin (%11.1)'inin opere olduğu belirlendi. Opere olan nonfonksiyonel adenomlu hastaların kitle boyutları değerlendirildiğinde, 7 hastada kitle boyutunun <4 cm, 23 hastada 4-6 cm arasında ve 15 hastada >6 cm olduğu tespit edildi. Kitlesi 4 cm altında olan 7 hastanın opere olmasının nedeninin radyolojik özellikleri olduğu saptandı. Her ne kadar Mayo Kliniğinde yapılan 20 adrenokortikal karsinomlu hastayı kapsayan bir çalışmada tüm hastaların kitle boyutları 4-6 cm arasında saptansa da, bizim çalışmamızda 4 cm altında operasyon kararı verilen hastalardan birinin patolojik tanısının adrenokortikal karsinom olduğu bulundu (12). Bu yüzden kitlenin benign mi malign mi olduğu ayrımında sadece kitle boyutu ile değerlendirilme yapılmasının yeterli olmadığı görülmektedir.

Laparoskopik adrenaektomi, tecrübeli ellerde güvenli ve etkin bir cerrahi tedavi yöntemidir ve benign adrenal kitlelerde tercih edilen cerrahi teknik haline gelmeye başlamıştır (56). Daha rahat postoperatif seyir, daha kısa hastane yatış süresi, günlük aktivitelere daha hızlı dönme ve daha iyi kozmetik sonuçlar nedeniyle laparoskopik adrenaektomi açık adrenaektomiye tercih edilmektedir. Ancak kitle boyutu >10 cm ve adrenokortikal kanser şüphesi olan hastalarda açık adrenaektomi önerilmektedir.

Çalışmamızda opere olan 141 hastanın 78'inde patoloji sonucu benign adenom ve 9'u da adrenokortikal kanser olarak raporlanmıştı. Çalışmalarda adrenokortikal kanser görülme oranı %1.2 ila %12 arasında değişmektedir. Bildirilen sıklıktaki bu değişkenlik çalışmalara dahil edilme ve değerlendirme kriterlerine göre değişmektedir. Bu konu detaylı olarak 1980-2008 yılları arasında 828 yayının değerlendirildiği bir çalışmada analiz edilmiş ve 20 yayın gerçek adrenal insidentaloma kriterlerine uygun

bulunmuştur. Uygun bulunan 20 yayının 9'unda hem tanı hem de tedavi ile ilgili yeterli veri olduğu tespit edilerek değerlendirmeye alınmıştır. Bu çalışmayla malign lezyonların prevalansının literatürde bazı çalışmalarda olduğundan yüksek bulunduğu sonucuna varılmış ve adrenokortikal karsinom sıklığı %1.9 olarak bildirilmiştir (148). Bizim çalışmamızda da adrenal insidentalomalı hastalarda adrenokortikal kanser sıklığı bu çalışmada bulunan orana benzer şekilde %1.7 olarak saptanmıştır.

Adrenokortikal karsinomların kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 1.5 kat daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (33). Bizim çalışmamızda 9 hastanın 5'i erkek, 4'ü kadın idi. Adrenokortikal kanserli hastaların %60 kadarında hormon fazlalığı görülmektedir (33). Çalışmamızda 9 adrenokortikal kanserli hastanın 3'ünün CS'unun semptomlarına ve laboratuvar bulgularına sahip olduğunu belirledik.

Adrenal insidentalomalı hastaların hormonal değerlendirmesinde adrenal androjen fazlalığının göstergesi olan DHEA-S'in rolü tartışmalıdır. Özellikle benign lezyonlarda düşük, primer adrenokortikal karsinomlarda yüksek olduğu ve sensitivitesinin %100 ve spesifitesinin %47 olduğu bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar ise DHEA-S ve malignite arasında ilişki saptamamışlardır (18). Bizim çalışmamızda DHEA-S'nin ortalama değeri adrenokortikal kanser tanısı alan hastalarda benign kitlesi olanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu da bize DHEA-S'nin malign benign kitle ayırımında klinik tanıya varmada katkı sağlayacağını düşündürmektedir.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde:

Adrenal insidentalomaların;

- En sık 50-70 yaş arasında görüldüğü,
- NF adenomlu hastaların en yaşlı grubu oluşturduğu,
- Kadınlarda daha sık görüldüğü,
- Semptom sorgulaması, hormonal değerlendirme ve görüntüleme özelliklerinin tanı, takip ve tedavide önemli olduğu,

- Büyük bir grup hormonal açıdan nonfonksiyonel olsa da, hormon salgılayan olguların oranında azımsanmayacak şekilde yüksek olduğu,
- Hormon salgılayan kitlelerin sıklık sırasına göre CS, feokromositoma ve PHA olduğu,
- Hormon salgılayan ya da salgılamayan gruplar içinde adrenokortikal kanser olgularının da yer aldığı, saptanmıştır.

Tüm bu sonuçlar dikkate alındığında, adrenal insidentalomaların detaylı şekilde incelenmesinin gerektiği görülmektedir. Tüm olgularda iyi anamnez alınmalı, dikkatli bir fizik muayene yapılmalı, gerekli hormonal tetkikler yapılarak değerlendirilmeli, gerekli görüntüleme yöntemleri ile lokalizasyon çalışmaları ve kitleye ait özellikler değerlendirilmeli ve cerrahi de dahil olmak üzere gerekli ve hastaya uygun tedavi yaklaşımları uygulanmalıdır. Adrenal insidentalomalar ister hormon salgılasın, isterse nonfonksiyonel olsun tümü malignite yönünden değerlendirilmelidir. Uzun süreli takipler önemli olduğu için tüm olgularda gereken sıklıkta yapılmalı, bu konunun önemi ve gereği hastaya detaylı olarak anlatılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. David Aron JF, Blake T. Glucocorticoids and Adrenal Androgens. Francis Greenspan DG, editor. Basic and Clinical Endocrinology. seventh edition 2004. 362-4.
2. Hiatt JR, Hiatt N. The conquest of Addison's disease. American journal of surgery 1997;174(3):280-3.
3. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). Annals of internal medicine 2003;138(5):424-9.
4. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. Endocrine reviews 1995;16(4):460-84.
5. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. European journal of endocrinology 2003;149(4):273-85.
6. Masumori N, Adachi H, Noda Y, Tsukamoto T. Detection of adrenal and retroperitoneal masses in a general health examination system. Urology 1998;52(4):572-6.
7. Kluglich M, Duelli R, Zoller WG, Middeke M. [Ultrasound of incidental tumors of the adrenal gland and endocrine hypertension]. Imaging 1993;60(3):144-6.
8. Glazer HS, Weyman PJ, Sagel SS, Levitt RG, McClennan BL. Nonfunctioning adrenal masses: incidental discovery on computed tomography. AJR American journal of roentgenology 1982;139(1):81-5.
9. Prinz RA, Brooks MH, Churchill R, et al. Incidental asymptomatic adrenal masses detected by computed tomographic scanning. Is operation required? JAMA 1982;248(6):701-4.
10. Abecassis M, McLoughlin MJ, Langer B, Kudlow JE. Serendipitous adrenal masses: prevalence, significance, and management. American journal of surgery 1985;149(6):783-8.
11. Belldegrün A, Hussain S, Seltzer SE, et al. Incidentally discovered mass of the adrenal gland. Surgery, gynecology & obstetrics 1986;163(3):203-8.
12. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Sheedy PF, Ilstrup DM. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. Surgery 1991;110(6):1014-21.
13. Caplan RH, Strutt PJ, Wickus GG. Subclinical hormone secretion by incidentally discovered adrenal masses. Archives of surgery 1994;129(3):291-6.
14. Mansmann G, Lau J, Balk E, et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. Endocrine reviews 2004;25(2):309-40.
15. Lam KY, Lo CY. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. Clinical endocrinology 2002;56(1):95-101.

16. Mazzuco TL, Bourdeau I, Lacroix A. Adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome: diagnosis and treatment. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* 2009;16(3):203-10.
17. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2011;164(6):851-70.
18. Anagnostis P, Karagiannis A, Tziomalos K, et al. Adrenal incidentaloma: a diagnostic challenge. *Hormones* 2009;8(3):163-84.
19. Ross NS. Epidemiology of Cushing's syndrome and subclinical disease. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 1994;23(3):539-46.
20. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000;85(4):1440-8.
21. Tanabe A, Naruse M, Nishikawa T, et al. Autonomy of cortisol secretion in clinically silent adrenal incidentaloma. *Hormones et metabolisme* 2001;33(7):444-50.
22. Terzolo M, Osella G, Ali A, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma. *Clinical endocrinology* 1998;48(1):89-97.
23. Angeli A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma--a modern disease with old complications. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2002;87(11):4869-71.
24. Mazza A, Zamboni S, Armigliato M, et al. Endocrine arterial hypertension: diagnostic approach in clinical practice. *Minerva endocrinologica* 2008;33(2):127-46.
25. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;48(11):2293-300.
26. Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010;95(9):4106-13.
27. Moo TA, Zarnegar R, Duh QY. Prediction of successful outcome in patients with primary aldosteronism. *Current treatment options in oncology* 2007;8(4):314-21.
28. Young WF, Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *The New England journal of medicine* 2007;356(6):601-10.
29. Bravo EL, Tarazi RC, Gifford RW, Stewart BH. Circulating and urinary catecholamines in pheochromocytoma. Diagnostic and pathophysiologic implications. *The New England journal of medicine* 1979;301(13):682-6.
30. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Harsoulis F. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocrine-related cancer* 2007;14(4):935-56.
31. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocrine reviews* 2003;24(4):539-53.
32. Kasperlik-Zaluska AA, Roslonowska E, Slowinska-Srzednicka J, et al. 1,111 patients with adrenal incidentalomas observed at a single

- endocrinological center: incidence of chromaffin tumors. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006;1073:38-46.
33. Lacroix A. Approach to the patient with adrenocortical carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010;95(11):4812-22.
  34. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *The Journal of urology* 2003;169(1):5-11.
  35. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000;85(2):637-44.
  36. Bertherat J, Bertagna X. Pathogenesis of adrenocortical cancer. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* 2009;23(2):261-71.
  37. Sandrini R, Ribeiro RC, DeLacerda L. Childhood adrenocortical tumors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1997;82(7):2027-31.
  38. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *Journal of clinical oncology* 2004;22(5):838-45.
  39. Schteingart DE, Giordano TJ, Benitez RS, et al. Overexpression of CXC chemokines by an adrenocortical carcinoma: a novel clinical syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001;86(8):3968-74.
  40. Fassnacht M, Libe R, Kroiss M, Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nature reviews Endocrinology* 2011;7(6):323-35.
  41. Gillams A, Roberts CM, Shaw P, Spiro SG, Goldstraw P. The value of CT scanning and percutaneous fine needle aspiration of adrenal masses in biopsy-proven lung cancer. *Clinical radiology* 1992;46(1):18-22.
  42. Liu YJ, Wang GM, Zhang YK, et al. The clinical characteristic of adrenal metastatic tumor. *Chinese journal of surgery* 2007;45(2):124-7.
  43. Castillo OA, Vitagliano G, Kerkebe M, et al. Laparoscopic adrenalectomy for suspected metastasis of adrenal glands: our experience. *Urology* 2007;69(4):637-41.
  44. Young WF, Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2000;29(1):159-85
  45. Lee JE, Evans DB, Hickey RC, et al. Unknown primary cancer presenting as an adrenal mass: frequency and implications for diagnostic evaluation of adrenal incidentalomas. *Surgery* 1998;124(6):1115-22.
  46. Manassero F, Pomara G, Rappa F, et al. Adrenal myelolipoma associated with adenoma. *International journal of urology* 2004;11(5):326-8.
  47. Tamidari H, Mishra AK, Gupta S, Agarwal A. Catecholamine secreting adrenal myelolipoma. *Indian journal of medical sciences* 2006;60(8):331-3.

48. Jung SI, Kim SO, Kang TW, et al. Bilateral adrenal myelolipoma associated with hyperaldosteronism: report of a case and review of the literature. *Urology* 2007;70(6):1223-38.
49. Ozimek A, Diebold J, Linke R, et al. Bilateral primary adrenal non-Hodgkin's lymphoma and primary adrenocortical carcinoma-review of the literature preoperative differentiation of adrenal tumors. *Endocrine journal* 2008;55(4):625-38.
50. Jaresch S, Kornely E, Kley HK, Schlaghecke R. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1992;74(3):685-9.
51. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003;88(12):5593-602.
52. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004;89(3):1045-50.
53. Montori VM, Young WF, Jr. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2002;31(3):619-32.
54. Bernini G, Moretti A, Argenio G, Salvetti A. Primary aldosteronism in normokalemic patients with adrenal incidentalomas. *European journal of endocrinology* 2002;146(4):523-9.
55. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008;93(9):3266-81.
56. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2009;15 Suppl 1:1-20.
57. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clinical endocrinology* 2007;66(5):607-18.
58. Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011;96(7):2004-15.
59. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism* 2007;3(2):92-102.
60. Gopan T, Remer E, Hamrahian AH. Evaluating and managing adrenal incidentalomas. *Cleveland Clinic journal of medicine* 2006;73(6):561-8.



61. Angeli A, Osella G, Ali A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Hormone research* 1997;47(4-6):279-83.
62. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006;91(6):2027-37.
63. Bornstein SR, Stratakis CA, Chrousos GP. Adrenocortical tumors: recent advances in basic concepts and clinical management. *Annals of internal medicine* 1999;130(9):759-71.
64. Osella G, Terzolo M, Borretta G, et al. Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1994;79(6):1532-9.
65. Korobkin M, Giordano TJ, Brodeur FJ, et al. Adrenal adenomas: relationship between histologic lipid and CT and MR findings. *Radiology* 1996;200(3):743-7.
66. Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB, Lee MJ. State-of-the-art adrenal imaging. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America* 2001;21(4):995-1012.
67. Hamrahian AH, Ioachimescu AG, Remer EM, et al. Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005;90(2):871-7
68. Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, Grossman AB, Pacak K. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocrine-related cancer* 2007;14(3):587-99.
69. Pena CS, Boland GW, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology* 2000;217(3):798-802.
70. Arnaldi G, Masini AM, Giacchetti G, et al. Adrenal incidentaloma. *Brazilian journal of medical and biological research* 2000;33(10):1177-89.
71. Gross MD, Rubello D, Shapiro B. Is there a future for adrenal scintigraphy? *Nuclear medicine communications* 2002;23(3):197-202.
72. Lockhart ME, Smith JK, Kenney PJ. Imaging of adrenal masses. *European journal of radiology* 2002;41(2):95-112.
73. Imperiale A, Olianti C, Mannelli M, La Cava G, Pupi A. Tomographic evaluation of [131I] 6beta-iodomethyl-norcholesterol standardised uptake trend in clinically silent monolateral and bilateral adrenocortical incidentalomas. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2005;49(3):287-96.
74. Maurea S, Mainenti PP, Romeo V, Mollica C, Salvatore M. Nuclear imaging to characterize adrenal tumors: Comparison with MRI. *World journal of radiology* 2014;6(7):493-501.
75. Fujita A, Hyodoh H, Kawamura Y, et al. Use of fusion images of I-131 metaiodobenzylguanidine, SPECT, and magnetic resonance studies to

- identify a malignant pheochromocytoma. *Clinical nuclear medicine* 2000;25(6):440-2.
76. van der Harst E, de Herder WW, Bruining HA, et al. [(123)I]metaiodobenzylguanidine and [(111)In]octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001;86(2):685-93.
  77. Cecchin D, Lumachi F, Marzola MC, et al. A meta-iodobenzylguanidine scintigraphic scoring system increases accuracy in the diagnostic management of pheochromocytoma. *Endocrine-related cancer* 2006;13(2):525-33.
  78. Boland GW, Goldberg MA, Lee MJ, et al. Indeterminate adrenal mass in patients with cancer: evaluation at PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1995;194(1):131-4.
  79. Yun M, Kim W, Alnafisi N, et al. 18F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2001;42(12):1795-9.
  80. Tenenbaum F, Groussin L, Foehrenbach H, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a diagnostic tool for malignancy of adrenocortical tumours? Preliminary results in 13 consecutive patients. *European journal of endocrinology* 2004;150(6):789-92.
  81. Groussin L, Bonardel G, Silvera S, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009;94(5):1713-22.
  82. Nunes ML, Rault A, Teynie J, et al. 18F-FDG PET for the identification of adrenocortical carcinomas among indeterminate adrenal tumors at computed tomography scanning. *World journal of surgery* 2010;34(7):1506-10.
  83. Tessonnier L, Sebag F, Palazzo FF, et al. Does 18F-FDG PET/CT add diagnostic accuracy in incidentally identified non-secreting adrenal tumours? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2008;35(11):2018-25.
  84. Metser U, Miller E, Lerman H, et al. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2006;47(1):32-7.
  85. Minn H, Salonen A, Friberg J, et al. Imaging of adrenal incidentalomas with PET using (11)C-metomidate and (18)F-FDG. *Journal of nuclear medicine* 2004;45(6):972-9.
  86. Hennings J, Lindhe O, Bergstrom M, et al. [11C]metomidate positron emission tomography of adrenocortical tumors in correlation with histopathological findings. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006;91(4):1410-4.
  87. Korobkin M. CT characterization of adrenal masses: the time has come. *Radiology* 2000;217(3):629-32.
  88. Bernardino ME, Walther MM, Phillips VM, et al. CT-guided adrenal biopsy: accuracy, safety, and indications. *AJR American journal of roentgenology* 1985;144(1):67-9.

89. Welch TJ, Sheedy PF, 2nd, Stephens DH, Johnson CM, Swensen SJ. Percutaneous adrenal biopsy: review of a 10-year experience. *Radiology* 1994;193(2):341-4.
90. Harisinghani MG, Maher MM, Hahn PF, et al. Predictive value of benign percutaneous adrenal biopsies in oncology patients. *Clinical radiology* 2002;57(10):898-901.
91. Mody MK, Kazerooni EA, Korobkin M. Percutaneous CT-guided biopsy of adrenal masses: immediate and delayed complications. *Journal of computer assisted tomography* 1995;19(3):434-9.
92. Voravud N, Shin DM, Dekmezian RH, et al. Implantation metastasis of carcinoma after percutaneous fine-needle aspiration biopsy. *Chest* 1992;102(1):313-5.
93. Quayle FJ, Spittler JA, Pierce RA, et al. Needle biopsy of incidentally discovered adrenal masses is rarely informative and potentially hazardous. *Surgery* 2007;142(4):497-502.
94. Casola G, Nicolet V, vanSonnenberg E, et al. Unsuspected pheochromocytoma: risk of blood-pressure alterations during percutaneous adrenal biopsy. *Radiology* 1986;159(3):733-5.
95. McCorkell SJ, Niles NL. Fine-needle aspiration of catecholamine-producing adrenal masses: a possibly fatal mistake. *AJR American journal of roentgenology* 1985;145(1):113-4.
96. Linos DA. Management approaches to adrenal incidentalomas (adrenomas). *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2000;29(1):141-57
97. Ghose RP, Hall PM, Bravo EL. Medical management of aldosterone-producing adenomas. *Annals of internal medicine* 1999;131(2):105-8.
98. Lim PO, Young WF, MacDonald TM. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *Journal of hypertension* 2001;19(3):353-61.
99. Young WF, Jr. Primary aldosteronism - treatment options. *Growth hormone & IGF research IGF Research Society* 2003;13 Suppl A:102-8.
100. Salmenkivi K, Heikkila P, Haglund C, Arola J. Malignancy in pheochromocytomas. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2004;112(9):551-9.
101. Libe R, Dall'Asta C, Barbetta L, et al. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2002;147(4):489-94.
102. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1999;84(2):520-6.
103. Barry MK, van Heerden JA, Farley DR, et al. Can adrenal incidentalomas be safely observed? *World journal of surgery* 1998;22(6):599-603.
104. Siren J, Tervahartiala P, Sivula A, Haapiainen R. Natural course of adrenal incidentalomas: seven-year follow-up study. *World journal of surgery* 2000;24(5):579-82.
105. Grossrubatscher E, Vignati F, Possa M, Lohi P. The natural history of incidentally discovered adrenocortical adenomas: a retrospective

- evaluation. *Journal of endocrinological investigation* 2001;24(11):846-55.
106. Bulow B, Jansson S, Juhlin C, et al. Adrenal incidentaloma - follow-up results from a Swedish prospective study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2006;154(3):419-23.
  107. Kokko JP, Brown TC, Berman MM. Adrenal adenoma and hypertension. *Lancet* 1967;1(7488):468-70.
  108. Hedeland H, Ostberg G, Hokfelt B. On the prevalence of adrenocortical adenomas in an autopsy material in relation to hypertension and diabetes. *Acta medica Scandinavica* 1968;184(3):211-4.
  109. Peppercorn PD, Grossman AB, Reznek RH. Imaging of incidentally discovered adrenal masses. *Clinical endocrinology* 1998;48(4):379-88.
  110. Aso Y, Homma Y. A survey on incidental adrenal tumors in Japan. *The Journal of urology* 1992;147(6):1478-81.
  111. Bulow B, Ahren B, Swedish Research Council Study Group of Endocrine Abdominal T. Adrenal incidentaloma--experience of a standardized diagnostic programme in the Swedish prospective study. *Journal of internal medicine* 2002;252(3):239-46.
  112. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Boscaro M. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2002;146(1):61-6.
  113. Kasperlik-Zeluska AA, Roslonowska E, Slowinska-Srzednicka J, et al. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. *Clinical endocrinology* 1997;46(1):29-37.
  114. Trainer PJ, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clinical endocrinology* 1991;34(4):317-30.
  115. Arduc A, Isik S, Ozuguz U, et al. Relationship between thyroid nodules and non-functioning adrenal incidentalomas and their association with insulin resistance. *Endocrine research* 2014;39(3):99-104.
  116. Mantero F, Masini AM, Opocher G, Giovagnetti M, Arnaldi G. Adrenal incidentaloma: an overview of hormonal data from the National Italian Study Group. *Hormone research* 1997;47(4-6):284-9.
  117. Charbonnel B, Chatal JF, Ozanne P. Does the corticoadrenal adenoma with "pre-Cushing's syndrome" exist? *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 1981;22(12):1059-61.
  118. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2000;29(1):43-56.
  119. Ross NS, Aron DC. Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. *The New England journal of medicine* 1990;323(20):1401-5.
  120. Hensen J, Buhl M, Bahr V, Oelkers W. Endocrine activity of the "silent" adrenocortical adenoma is uncovered by response to corticotropin-releasing hormone 1990;68(12):608-14.
  121. McLeod MK, Thompson NW, Gross MD, Bondeson AG, Bondeson L. Sub-clinical Cushing's syndrome in patients with adrenal gland

- incidentalomas. Pitfalls in diagnosis and management. *The American surgeon* 1990;56(7):398-403.
122. Reincke M, Nieke J, Krestin GP, et al. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": comparison with adrenal Cushing's syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1992;75(3):826-32.
  123. Ambrosi B, Peverelli S, Passini E, et al. Abnormalities of endocrine function in patients with clinically "silent" adrenal masses. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 1995;132(4):422-8.
  124. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008;93(5):1526-40.
  125. Aron DC, Tyrrell JB, Fitzgerald PA, Findling JW, Forsham PH. Cushing's syndrome: problems in diagnosis. *Medicine* 1981;60(1):25-35.
  126. Bencsik Z, Szabolcs I, Kovacs Z, et al. Low dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) level is not a good predictor of hormonal activity in nonselected patients with incidentally detected adrenal tumors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1996;81(5):1726-9.
  127. Gorges R, Knappe G, Gerl H, Ventz M, Stahl F. Diagnosis of Cushing's syndrome: re-evaluation of midnight plasma cortisol vs urinary free cortisol and low-dose dexamethasone suppression test in a large patient group. *Journal of endocrinological investigation* 1999;22(4):241-9.
  128. Castro M, Elias PC, Quidute AR, Halah FP, Moreira AC. Out-patient screening for Cushing's syndrome: the sensitivity of the combination of circadian rhythm and overnight dexamethasone suppression salivary cortisol tests. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1999;84(3):878-82.
  129. Yaneva M, Mosnier-Pudar H, Dugue MA, et al. Midnight salivary cortisol for the initial diagnosis of Cushing's syndrome of various causes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004;89(7):3345-51.
  130. Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler GB, Jr., Chrousos GP, Nieman LK. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1998;83(4):1163-7.
  131. Newell-Price J, Trainer P, Perry L, et al. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clinical endocrinology* 1995;43(5):545-50.
  132. Putignano P, Toja P, Dubini A, et al. Midnight salivary cortisol versus urinary free and midnight serum cortisol as screening tests for Cushing's syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003;88(9):4153-7.
  133. Perry CG, Sawka AM, Singh R, et al. The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma. *Clinical endocrinology* 2007;66(5):703-8.

134. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2002;287(11):1427-34.
135. Bravo EL. Primary aldosteronism. Issues in diagnosis and management. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 1994;23(2):271-83.
136. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, et al. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *Journal of hypertension* 2003;21(11):2149-57.
137. Nishizaka MK, Pratt-Ubunama M, Zaman MA, Cofield S, Calhoun DA. Validity of plasma aldosterone-to-renin activity ratio in African American and white subjects with resistant hypertension. *American journal of hypertension* 2005;18(6):805-12
138. Bilbey JH, McLoughlin RF, Kurkjian PS, et al. MR imaging of adrenal masses: value of chemical-shift imaging for distinguishing adenomas from other tumors. *AJR American journal of roentgenology* 1995;164(3):637-42.
139. Schwartz LH, Panicek DM, Koutcher JA, et al. Adrenal masses in patients with malignancy: prospective comparison of echo-planar, fast spin-echo, and chemical shift MR imaging. *Radiology* 1995;197(2):421-5.
140. Yeh HC. Sonography of the adrenal glands: normal glands and small masses. *AJR American journal of roentgenology* 1980;135(6):1167-77.
141. Suzuki Y, Sasagawa, Suzuki H, et al. The role of ultrasonography in the detection of adrenal masses: comparison with computed tomography and magnetic resonance imaging. *International urology and nephrology* 2001;32(3):303-6.
142. Honigschnabl S, Gallo S, Niederle B, et al. How accurate is MR imaging in characterisation of adrenal masses: update of a long-term study. *European journal of radiology* 2002;41(2):113-22.
143. Favia G, Lumachi F, Basso S, D'Amico DF. Management of incidentally discovered adrenal masses and risk of malignancy. *Surgery* 2000;128(6):918-24.
144. Blake MA, Kalra MK, Sweeney AT, et al. Distinguishing benign from malignant adrenal masses: multi-detector row CT protocol with 10-minute delay. *Radiology* 2006;238(2):578-85.
145. Funder J, Carey R, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2009.
146. Lim PO, Jung RT, MacDonald TM. Raised aldosterone to renin ratio predicts antihypertensive efficacy of spironolactone: a prospective cohort follow-up study. *British journal of clinical pharmacology*. 1999;48(5):756-60.
147. Latronico AC, Chrousos GP. Extensive personal experience: adrenocortical tumors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1997;82(5):1317-24.

148. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *European journal of endocrinology* 2009;161(4):513-27.

## TEŞEKKÜR

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'ndaki yan dal uzmanlık eğitimimde bilgi ve deneyimleriyle bana rehberlik edip destek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Şazi İmamoğlu, Prof. Dr. Ercan Tuncel, Prof. Dr. Erdiñç Ertürk'e ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Rıdvan Ali'ye,

Eğitimim boyunca ve tezimin tüm aşamalarında bilimsel katkılarıyla bana büyük emeği geçen ve tez danışmanım olmasından mutluluk duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Canan Özyardımcı Ersoy'a,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum Yrd. Doç. Dr. Özen Öz Gül, Uzm. Dr. Pınar Şişman, Uzm. Dr. Ayşen Akkurt, Uzm. Dr. Elif Güneş, Uzm. Dr. Emel Işıktaş Sayılar ve diğer tüm uzman arkadaşlarıma,

Tezimin istatistik analizinde yardımcı olan Doç. Dr. Güven Özkaya'ya, Başından beri birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve güçlü desteklerini hissettiğim araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen endokrinoloji klinik hemşireleri; sorumlu hemşire Suzan Adalı, diyabet eğitim hemşiresi Gülsev Dirik, Nejla İsa, İlknur Cömerter ve görevli tüm personele,

Yaşamımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık sürecimde de sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim annem ve arkadaşlarıma içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.



## ÖZGEÇMİŞ

9 Aralık 1973 yılında İstanbul'da doğdum. İlkokul öğretimime Edirne/Keşan'da başladıktan sonra ortaokul ve lise eğitimimi Özel Kültür Lisesi'nde tamamladım. 1991 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimine başladım ve 1997 yılında mezun oldum. 2004 yılından itibaren Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime devam ederek 2010 yılında İç Hastalıkları uzmanı oldum. 2010-2011 yılları arasında Şırnak Devlet Hastanesi'nde mecburi hizmet yaptıktan sonra yan dal uzmanlık sınavı sonrasında Şubat 2011 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda yan dal uzmanlık eğitimime başladım.