

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BİLİM DALI**

**ADRENAL İNSİDENTALOMA VAKALARININ
RETROSPEKTİF ANALİZİ**

Uzm. Dr. Şafak AKIN

**YANDAL UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.**

**ANKARA
2014**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BİLİM DALI**

**ADRENAL İNSİDENTALOMA VAKALARININ
RETROSPEKTİF ANALİZİ**

Uzm. Dr. Şafak AKIN

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Miyase BAYRAKTAR**

**ANKARA
2014**

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının ortaya çıkmasında bana her aşamada destek olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Miyase Bayraktar'a, yandal uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük payları olan Sayın Prof. Dr. Aydan Usman'a, Sayın Prof. Dr. Tomris Erbaş'a, Sayın Prof. Dr. Alper Gürlek'e, Sayın Prof. Dr. Bülent Okan Yıldız'a ve Sayın Doç. Dr. Selçuk Dağdelen'e, çalışmanın gerçekleşmesinde yardımları olan Uzm. Dr. Nafiye Helvacı'ya, istatistiksel değerlendirmelerdeki yardımlarından dolayı Sayın Dr. Deniz Yüce'ye, tüm Endokrinoloji Ünitesi personeline, manevi desteklerini esirgemeyen aileme, her zaman yanımda olan ve beni destekleyen eşim Dr. Serkan Akın'a ve hayatımın vazgeçilmezleri dünya tatlısı oğluma ve kızıma sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Akın Ş. Adrenal İnsidentaloma Vakalarının Retrospektif Analizi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2014

Amaç: İnsidental olarak 1 cm ve üzerinde saptanan adrenal kitleler [adrenal insidentaloma (Aİ)], sıklıkla benign ve asemptomatiktir ve fonksiyonsuz tümörlerdir. Bu çalışmanın amacı Aİ tanılı hastaların; radyolojik görüntü özelliklerini, endokrinolojik taramalarını ve histolojik tanılarını değerlendirmektir.

Yöntem: Bu çalışmada 2001 ve 2013 yılları arasında Hacettepe Hastanelerinde Aİ tanısı alan 543 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: Hastaların 228'i erkek, 315'i kadındı, yaş aralığı 18-105 (ortanca 57) idi. Adrenal insidentolamaların kitle çapı (bilgisayarlı tomografi ölçümünde) 5-150 mm (ortanca 21 mm) arasında idi. Hormonal değerlendirme yapılan 202 hastanın; %76 fonksiyonsuz adenom, %11 feokromositoma, %10 subklinik Cushing sendromu, %1.6 Cushing sendromu, %1 hiperaldosteronizm ve %0.4 (n=1) hem feokromositoma hem Cushing sendromu hem de hiperandrojenizm görüldü. Adrenalektomiye giden 108 hastanın, 28 (%26)'i adrenokortikal adenom, 15 (%14)'i feokromositoma, 14 (%13)'ü adrenokortikal karsinom ve diğerleri nadir tümör tipleriydi. Subklinik Cushing sendromu hastalarının anormal sonuçlarına bakıldığında; 1 mg deksametazon supresyon testi (DST) ile supresyon olmaması %100 (11'de11) hastada, 24 saatlik idrar kortizolünde yükseklik %36.4 (11'de 4) hastada, gece yarısı kortizol düzeyinin ≥ 7 $\mu\text{g}/\text{dl}$ olması %50 (2'de 1) hastada ve ACTH <10 pg/ml olması %28.6 (14'te 4) hastada gösterilmiştir. Feokromositoma hastalarının 4 (%26.7)'ü normotansifti. Adrenokortikal adenoma ve adrenokortikal karsinom arasında yaş açısından önemli farklılık görülmedi (48.7 ± 10.7 ; vs 55.6 ± 11.6 ; $p=0.066$). Adrenokortikal adenomların çapları adrenokortikal karsinomlardan daha küçüktü (32 ± 10 vs 54 ± 35 ; $p=0.037$). Fonksiyonel değerlendirilmesi yapılmayan hastaların sağkalımları (53 ay), fonksiyonel değerlendirme yapılanlara (149 ay) göre daha düşüktü.

Tartışma: Bu bulgulara dayanarak Aİ'nin tanısız yaklaşımında başlangıç biyokimyasal ve radyolojik değerlendirme sonuçları yol gösterici olabilecektir.

Endokrin değerlendirme sessiz hormon üretimlerinin tanımlanması için önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Adrenal insidentaloma, Fonksiyonsuz adenom, Subklinik Cushing sendromu, Feokromositoma, Hiperaldosteronizm, Cushing sendromu, Adrenokortikal karsinom

ABSTRACT

Akın S. Retrospective Analysis of Adrenal Incidentalomas. Hacettepe University School of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism, Thesis of Endocrinology and Metabolism, Ankara, 2014

Background and aim: Incidentally discovered adrenal masses [adrenal incidentalomas (AI)], generally 1 cm or more in diameter, are mostly benign and asymptomatic and are often considered as nonfunctional tumors. The aim of this study was to perform the imaging characteristics, endocrinologic screening and histologic diagnoses of adrenal incidentaloma cases encountered in our institute.

Methods: This retrospective evaluation of patients with AI includes 543 cases between 2001 and 2013. Patients were 228 males and 315 females, aged between 18-105 yr (median, 57 yr).

Results: Mass size (computed tomography measurement) ranged from 5-150 mm (median, 21 mm). Hormonal work-up demonstrated that 76% of the masses were nonsecretory, 11% were pheochromocytoma, 10% were defined as subclinical Cushing's syndrome (SCS), 1.6% Cushing's syndrome, 1% were hyperaldosteronism and 1 (0.4%) patient both pheochromocytoma and Cushing's syndrome and hyperandrogenism. Adrenalectomy was performed in 108 patients with removal of 28 adrenocortical adenomas (26%), 15 pheochromocytoma (14%), 14 adrenocortical carcinomas (13%) and other less frequent tumor types. In patients with SCS; the rate of abnormalities was as follows: cortisol nonsuppressibility after 1 mg dexamethasone in 100% (11 of 11), above normal urinary free cortisol in 36.4% (4 of 11), $\geq 7\mu\text{g/dl}$ serum cortisol levels at 23⁰⁰ h in 50% (1 of 2) and low ACTH in 28.6% (4 of 14). Four (26.7%) patients with pheochromocytoma were normotensive. No significant difference was observed in the ages among patients with adrenocortical carcinoma and adrenocortical adenomas (48.7 ± 10.7 ; vs 55.6 ± 11.6 yr; $p=0.066$). Patients with adenomas were significantly smaller than carcinomas (32 ± 10 vs 54 ± 35 ; $p=0.037$). The survival of patients with AI that were functional evaluated was higher than those that were not (respectively; median 149 months, 53 months).

Conclusion: Based on these findings, an optimal diagnostic approach to an adrenal incidentaloma would consider the results of the initial biochemical and radiographic evaluations. Endocrine evaluation should be performed in all patients to identify silent states of hormone excess.

Key words: Adrenal incidentaloma, Nonhypersecreting adenoma, Subclinic Cushing syndrome, Pheochromocytoma, Hyperaldosteronism, Cushing's syndrome, Adrenocortical carcinoma

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no:</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	1
2.1. Tanım	1
2.2. Epidemiyoloji	1
2.3. Tarihçe	2
2.4. Adrenal Bezin Embriyolojisi	2
2.5. Adrenal Bezin Anatomisi	3
2.6. Adrenal Bezin Histolojisi	3
2.7. Adrenal Bezin Fizyolojisi	4
2.7.1. Adrenal Korteks	4
2.7.2. Adrenal Medulla	7
2.8. Adrenal İnsidentaloma Yönetimi	8
2.8.1. Hikaye ve Fizik Muayene	8
2.8.2. Hormonal Değerlendirme	10
2.8.2.a. Subklinik Cushing Sendromu	10

2.8.2.b. Cushing Sendromu	11
2.8.2.c. Feokromositoma	12
2.8.2.d. Aldosteronoma	14
2.8.2.e. Diğer Hormonal Aktif Durumlar	18
2.8.3. Radyolojik Değerlendirme	18
2.8.4. İnce İğne Aspirasyon Biopsisi	19
2.8.5. Fonksiyonsuz Adrenal İnsidentaloma	19
2.8.6. Adrenokortikal Karsinom	19
2.8.7. Metastatik Hastalık	20
2.8.8. Bilateral Adrenal Adenom	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Çalışma Protokolü	21
3.2. Fonksiyonel Değerlendirme	23
3.3. Etik Kurul Onayı	23
3.4. İstatistiksel Analiz	23
4. SONUÇLAR	25
4.1. Hastaların Temel Demografik ve Klinik Özellikleri	25
4.2. Biyokimyasal Değerlendirme	31
4.3. Radyolojik Özellikler	33
4.4. Histopatolojik Tanılar	37
4.5. Feokromositoma Hastalarının Özellikleri	39
4.6. Subklinik Cushing Sendromlu Hastaların Özellikleri	44
4.7. Hiperaldosteronizm Hastasının Özellikleri	47
4.8. Cushing Sendromlu Hastaların Özellikleri	47

4.9. Adrenokortikal Karsinom Hastalarının Özellikleri	48
4.10. Bilateral Adrenal Adenom Hastalarının Özellikleri	49
4.11. Takip Analizi	52
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR	59

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	Angiotensin dönüştürücü enzim
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
Aİ	Adrenal insidentaloma
AKŞ	Açlık kan şekeri
AVÖ	Adrenal venöz örnekleme
BT	Bilgisayarlı tomografi
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CASH	Kortikal androjen salgılatıcı hormon
CBG	Kortizol bağlayıcı globulin
COMT	Katekol-O-metiltransferaz
CRH	Kortikotropin salgılatıcı hormon
CS	Cushing sendromu
CYP11B1	Sitokrom P450 11 β hidroksilaz
CYP11B2	Sitokrom P450 aldosteron sentaz
CYP17A1	Sitokrom P450 17 α hidroksilaz
CYP21A2	Sitokrom P450 21 hidroksilaz
CYP19A1	Sitokrom P450 aromataz
CYP11A	Sitokrom P450 kolesterol desmolaz
DHEA	Dihidroepiandrosteron
DHEA-S	Dihidroepiandrosteron sülfat
DM	Diabetes Mellitus
DOPA	Dihidroksifenilalanin
DST	Deksametazon supresyon testi
HbA1c	Hemoglobin A1c

HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HL	Hiperlipidemi
HPLC	Yüksek performanslı likid kromatografisi
HT	Hipertansiyon
HU	Hounsfield ünitesi
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü -1
K	Potasyum
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MAO	Monoamin oksidaz
MEN	Multipl endokrin neoplazi
MIBG	Metaiodobenzilguanidin
MR	Mineralokortikoid reseptör
γ MSH	Melanosit uyarıcı hormon
Na	Sodyum
NIH	Ulusal sağlık enstitüsü
OP	Osteoporoz
PAC	Plazma aldosteron konsantrasyonu
PRA	Plazma rennin aktivitesi
POMC	Proopiomelanokortin
SCS	Subklinik cushing sendromu
TKŞ	Tokluk kan şekeri
VKI	Vücut kitle indeksi
VMA	Vanilmandelik asit

ŞEKİLLER

<u>Şekil no</u>	<u>Sayfa numarası</u>
Şekil 2.8.1. Adrenal insidentaloma nedenleri	9
Şekil 4.1.1. Feokromositoma, adrenokortikal adenom ve adrenokortikal karsinom vakalarının görüntüleme yöntemlerine başvurmaya neden olan durumlar	29
Şekil 4.2.1. Fonksiyonel değerlendirmesi yapılan adrenal insidentaloma hastalarının fonksiyonel değerlendirme sonuçları	32
Şekil 4.3.1. Tomografideki lezyon çapının histopatolojik tanısı adenom ve karsinom olan gruplardaki dağılımı	36
Şekil 4.4.1. Adrenalektomi yapılan hastaların histopatolojik sonuçları	38
Şekil 4.5.1. Feokromositoma hastalarının idrar ve serum katekolaminlerinin normal ya da yüksek olmasının oranları	44
Şekil 4.6.1. Fonksiyonel değerlendirme yapılan hastalardan SCS hastalarının ve diğer hastaların hiperkortizolizm değerlendirme sonuçları	47
Şekil 4.10.1. Bilateral insidental adrenal adenomların fonksiyonel değerlendirme sonuçları	51
Şekil 4.10.2. Bilateral insidental adrenal adenomların histopatolojik sonuçları	52

TABLOLAR

<u>Tablo no</u>	<u>Sayfa Numarası</u>
Tablo 4.1.1. Adrenal insidentaloma hastalarının klinik özellikleri	26
Tablo 4.1.2. Cinsiyetlere göre adrenal insidentaloma'ların klinik özellikleri	27
Tablo 4.1.3. Vakaların takip edildikleri bölümler	28
Tablo 4.1.4. Kanser vakalarının cinsiyetlere göre alt grupları	31
Tablo 4.2.1. Adrenal insidentaloma vakalarının genel biyokimyasal özellikleri	32
Tablo 4.3.1. Adrenal insidentalomaların tomografi ile radyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi	34
Tablo 4.3.2. Histopatolojik gruplara göre tomografi kesitlerindeki tümör çapları	35
Tablo 4.4.1. Histopatolojik alt tiplere göre tanı yaşları ve cinsiyet dağılımları	39
Tablo 4.5.1. Fonksiyonel değerlendirme sonucu feokromositoma düşünülen yirmiüç hastanın histopatolojik sonuçları	40
Tablo 4.5.2. Feokromositoma hastalarının genel özellikleri	41
Tablo 4.5.3. Feokromositoma, adrenokortikal adenom ve adrenokortikal karsinom hastalarının komorbiditeler açısından karşılaştırması	42
Tablo 4.5.4. Feokromositoma hastalarının idrar ve serum katekolamin sonuçları	42
Tablo 4.5.5. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scales Score (PASS)	43
Tablo 4.6.1 Subklinik Cushing sendromlu hastaların genel özellikleri	45
Tablo 4.6.2. Fonksiyonsuz adenom ve subklinik cushing sendromu hastalarının tanı yaşları, cinsiyetleri, VKI'leri ve eşlik eden komorbidite durumları	45
Tablo 4.8.1. Opere olan 2 Cushing sendromu vakasının özellikleri	48
Tablo 4.9.1. Feokromostoma, adrenokortikal adenom ve adrenokortikal karsinomun tanı yaşı, VKI ve BT lezyon çapı	50
Tablo 4.10.1 Bilateral adrenal adenom vakalarının genel özellikleri	50

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRI) yöntemlerinin sık kullanılması sebebiyle rastlantısal adrenal kitlelerle daha fazla karşılaşılmaktadır. İnsidental adrenal kitle denildiğinde, adrenal gland ile ilgilendirilmesi mümkün olmayan herhangi bir şikayet nedeniyle yapılan görüntüleme metodları sırasında saptanan ve adrenalde yer işgal eden lezyon anlaşılır.

Görüntüleme yöntemlerindeki teknolojik ilerlemeler ve bunların yaygın kullanılmaları nedeniyle günümüzde adrenal insidentaloma (Aİ)'lar sık karşılaşılan klinik bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Adrenalde kitle saptandığında, kitlenin hormonal yönden aktif olup olmadığı önemlidir. Karar verilmesi gereken diğer bir nokta ise malign olup olmadığı ve vakanın cerrahi müdahaleye gereksiniminin olup olmadığıdır. Adrenalde tesadüfen saptanan her kitle malignite ve hormonal fonksiyonları bakımından araştırılmalıdır.

Bu çalışmada 2001-2013 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde Aİ tanısı alan hastaların genel demografik özellikleri, radyolojik özellikleri, fonksiyonel değerlendirilmeleri, cerrahi uygulanıp uygulanmadığı, cerrahiye giden hastaların patoloji sonuçları ve uzun dönem takipleri retrospektif olarak incelenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Adrenal insidentaloma

Adrenal dışı bir hastalık değerlendirmesi sırasında radyolojik görüntülemelerde rastlantısal olarak adrenal bezlerde 1 cm veya daha büyük kitle görülmesi durumu Aİ olarak tanımlanır ¹. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin; abdominal ultrasonografi (USG), BT ve MRI sık kullanıldığı günümüzde Aİ klinik bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

2.2.Epidemiyoloji

Otopsi çalışmaları ve radyolojik görüntüleme yöntemleri ile yapılan çalışmalar ile Aİ prevalansı tespit edilmeye çalışılmıştır. Yirmibeş otopsi serisinin incelendiği bir çalışmada, 87.065 otopsi vakasında %6 oranında Aİ rapor edilmiştir ². Obez, diyabetik ve hipertansif bireylerde prevalans daha fazladır ³. Yediyüz otuzdokuz vakayı içeren bir otopsi serisinde; 2 mm ve 4 cm arası Aİ görülmesi normotansif bireylerde %9 iken hipertansif bireylerde %12

olarak rapor edilmiştir ⁴. Abdominal BT'nin kullanıldığı 61.054 hasta sayılı, 1985-1990 yılları arasında yapılan bir çalışmada 259 (%0.4) hastada 1 cm'den büyük AI rapor edilmiştir ⁵. Yeni yapılan çalışmalarda bu oran %4.4 olarak belirtilmektedir ⁶.

Adrenal insidentaloma prevalansı yaşla beraber artmaktadır. Otuz yaş altı yaygın değilken, 70 yaş ve üzerinde adrenal hastalık düşünülmezsizin çekilen abdominal BT görüntülemelerinde %7 olarak rapor edilmiştir ^{2,7}.

2.3.Tarihçe

İlk defa 1563'te Bartholomeo Eustacius tarafından adrenal glandların anatomisi tanımlanmış olup fonksiyonel rolleri Thomas Addison'un 1855 'te destrükte olmuş adrenal bezlerde yapmış olduğu gözlemlere kadar uzanmaktadır. Bir yıl sonra Brown-Sequard adrenal bezlerin hayat için gerekli olduğunu, yapmış olduğu hayvan deneyleri ile ortaya koymuştur. Adrenokortikosteroid hormonların izole edilmesi 1937 ila 1955 yılları arasında olmuştur ve bu hormonların yapıları tanımlanmıştır. Adrenokortikal fonksiyonların hipofiz bezinden salınan bazı faktörler aracılığı kontrol edildiği 1920'li yıllarda farkedilmiş, adrenokortikotropik hormon (ACTH)' un izolasyonu Li, Evans ve Simpson tarafından 1943'te olmuştur. Harvey Cushing 1932'de bilateral adrenal kortikal hiperplazili hastalarda, glukokortikoid fazlalığı olduğunu tanımlamıştır. Jerome Conn, primer hiperaldosteronizmi 1955'te tanımlamış ve adrenal aldosteron sekresyonunun angiotensin II aracılı olduğunu tespit etmiştir. Feokromasitoma (Yunanca; phaios:koyu, chroma:renk) ilk defa 1886'da Frankel tarafından bildirilmiştir. George Oliver ve Edward Sharpey-Schafer isimli iki fizyolojist adrenal medullada adrenalini adını verdikleri maddeyi göstermiştir ⁸.

2.4. Adrenal Bezin Embriyolojisi

Adrenal Korteks

Gestasyonun 4. haftasından başlayarak adrenal korteksi oluşturacak hücreler, ürogenital kabarıklığın hemen medial kesimindeki primitif mezodermden meydana gelirler. Gestasyonun 8.haftasında adrenalde iki tabaka dikkati çeker. Bunlar fetal korteks ve daha sonra asıl kalıcı korteksi oluşturacak olan tabakadır. Gestasyonun 2. ve 3. aylarında adrenaller çok büyür. Bu büyümeye 20. haftadan sonra fetüsün hipofizinden salgılanan ACTH neden olmaktadır. Doğumdan sonra fetal korteks involüsyona uğrar. Fetal gelişim sırasında primitif adrenal korteks hücreleri de çok çeşitli bölgelere göç edebileceği için aksesuar adrenal kalıntı

dokuları, çöliak pleksusta, over ve spermatik damarlar etrafında, böbrek ve uterus civarında bulunabilirler.

Adrenal Medulla

Gestasyonun 9.haftasında *nöral krista* kaynaklı ektodermal hücreler adrenale göç ederek adrenal medulla gelişimini sağlarlar. Sempatik sinir sisteminin hücreleri primitif nöral kristadan kökenlerini alırlar. Bunlara *sempatogonia* adı verilir. Bu ana kök hücreler sempatoblast şeklinde farklılaşma gösterdikten sonra sempatik ganglion hücrelerini oluştururlar. Sempatogonia hücrelerinin bir kısmı *feokromoblastlara* (kromafin hücreler) farklılaşarak katekolamin sekrete eden hücrelere dönüşürler. Kromafin hücreler hem fetal adrenalde hem de sempatik zincirde yer aldığı gibi, nöroblastlarda hem adrenal medullada hem de sempatik zincirde bulunurlar. Doğumdan sonra adrenal medulladaki nöroblastlar involüsyona uğradığı gibi, ekstra adrenal kromafin dokular da involüsyona gider. Fakat çölyak arter ve mezanter arterler civarındaki bazı kromafin hücreler varlıklarını sürdürebilirler. Örneğin inferior mezanterik arter civarındaki Zuckerkandl organı yaşamın ilk yılında belirgindir ve yaşamın daha sonraki yıllarında ekstra-adrenal feokromositomaların oluşmasına yol açabilir⁸.

2.5. Adrenal Bezin Anatomisi

Adrenal bezler 11.torasik ve 1.lomber vertebralar arasında ve böbreklerin üst pollerinin anteromediyalinde yer alan, retroperitoneal yerleşimli, perirenal fasya ve perirenal yağ dokusu ile çevrilmiş bir çift organdır. Her bezin ortalama ağırlığı 3-5 gram olup stres durumlarında ağırlıkları %50 artabilir. Normal boyutları eni 2-3 cm, uzunluğu 4-6 cm ve kalınlıkları 0.6 cm civarındadır. Sağ adrenal bez sola göre daha yüksekte ve daha dış tarafta lokalizedir. Adrenallerin kan dolaşımı çöliak, superior mezanterik ve inferior frenik arter ile böbrek ve iliak arterlerden, aortadan sağlanır. Adrenallerin tek bir santral veni vardır. Sağ adrenal ven direkt olarak vena cava inferiora, sol adrenal ven ise böbrek venine boşalır.

2.6. Adrenal Bezin Histolojisi

Adrenal bez; korteks ve medulla olarak iki kısımdan oluşur. Korteks ve medulla; anatomik, embriyolojik, histolojik ve fonksiyonel özellikler olarak birbirinden farklıdır.

Adrenal Korteks

Zona glomeruloza, zona fasikulata ve zona retikularis tabakalarından oluşur. Zona fasikulata hücrelerinin sitoplazması lipidle doludur. Bunlar parafin kesitlerinde erirler. Fiksasyon sırasında lipid uzaklaştırıldığı için vakuollü bir görünüm kazanırlar ve bu nedenle “berrak” hücreler adını alırlar. Zona retikularisteki hücreler değişik büyüklükte olup, sitoplazmaları yoğun granüllüdür, az miktarda lipid içerirler. Bu nedenle de “kompakt” hücreler adını alırlar.

Adrenal medulla

Bağ dokusu, kan sinüsleri ve bunların arasındaki kalan hücre kordonlarından oluşmuştur.

2.7.Adrenal Bezin Fizyolojisi

2.7.1.Adrenal Korteks

Adrenal korteks, adrenal bezin %80-90'ını oluşturur ve steroid hormon kaynağıdır. Adrenal korteks üç ana hormon üretiminden sorumludur. Zona glomeruloza tabakasından mineralokortikoidler (aldosteron, deoksikortikosteron), zona fasikulata tabakasından glukokortikoidler (kortizol, kortikosteron) ve zona retikularis tabakasından sex steroidleri (androjenler) üretimi gerçekleşir.

Adrenal kortekste sentezlenen tüm hormonların ana yapısı siklopentanoperhidrofenantren halkasıdır. Bu yapıda üç tane 6 karbonlu heksan ve bir adet 5 karbonlu pentan halkası bulunur. Kolesterol, adrenal steroidogenez için ham madde görevi görür. Adrenal korteks hücreleri üzerinde bulunan düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörü aracılığı ile kolesterol hücre içine alınır. Steroid biyosentezinde iki tür enzim görev alır. Bu enzimler, P450 sitokromlar ve kısa zincirli dehidrojenazlardır. Sitokrom P450 enzimleri hücre içinde yerleşimine göre iki gruba ayrılır. Mitokondrial (tip I) sitokrom P450 enzimleri; CYP11A1, 11 β -hidroksilaz (CYP11B1) ve aldosteron sentaz (CYP11B2)'dir. Mikrozomal (tip II) sitokrom P450 enzimleri; 17 α -hidroksilaz (CYP17A1), 21- hidroksilaz (CYP21A2) ve P450 aromataz (CYP19A1) olup endoplazmik retikulumda bulunurlar.

Adrenal steroidogenez

Steroid hormon sentezinin ilk ve hız sınırlayıcı adımı kolesterolün pregnenolon'a dönüşümüdür. Enzim *kolesterol desmolaz* (CYP11A)'dır. Pregnenolon, 17-hidroksipregnenolona dönüşmek için 17 α -hidroksilaz enzimine ihtiyaç duyar. Sitokrom P450

enzimlerinden CYP17, iki farklı aktivite gösterir. Biri 17 α -hidroksilaz, diğeri de 17, 20 – lyase aktivitesidir. CYP17 lyase aktivitesi ile, 17-20 karbon bağıny oksidatif olarak kırarak 17-hidroksipregnenolon ve 17-hidroksiprogesteronu, dehidroepiandrosteron ve androstenodiona çevirir. Zona glomeruloza tabakasında 17 α -hidroksilaz aktivitesi bulunmamaktadır. Zona fasikülata tabakasında 21- hidroksilaz enzimi (CYP21) 17-hidroksiprogesteronu, 11 deoksikortizole çevirir. Ayrıca CYP21 zona glomerulozada progesteronu, 11 deoksikortikosterona hidroksiller. İnsanlarda iki adet 11 β -hidroksilaz izoenzimi vardır. CYP11B1 (11 β -hidroksilaz) enzimi 11 deoksikortizolden, kortizol sentezini ve 11 deoksikortikosterondan, kortikosteron sentezini gerçekleştirir. CYP11B2 (aldosteron sentaz), CYP11B1'in etkilerine ek olarak 18-hidroksilaz ve 18-oksidad etkileri vardır. Böylece deoksikortikosteronu, aldosterona çevirebilir. CYP11B1 regülasyonu esas olarak ACTH üzerinden iken, CYP11B2 'nin regülasyonu ise angiotensin II üzerindedir. Δ^5 - 3 β -hidroksisteroidleri (pregnenolon, 17-hidroksipregnenolon ve dehidroepiandrosteron), Δ^4 -3 β -ketosteroidlere (progesteron, 17-hidroksiprogesteron ve androstenodion) çeviren enzim 3 β -hidroksisteroid dehidrojenazdır. Bu enzimin iki izoformu vardır. Tip I izoenzim plasenta, deri ve yağ dokusunda bulunurken, tip II izoenzimi adrenal ve gonadlarda bulunur. Kortizölü kortizona çeviren enzim 11 β -hidroksisteroid dehidrajenaz enzimidir. Androstenodionu testosterona ve östronu östradiole çeviren enzim 17-ketosteroid redüktaz enzimidir. Kadın ve erkekte östrojen ve androjenler, gonad ve adrenallerden salgılanır. Aromataz enzimi testosteronu östradiole ve androstenodionu östrona çevirir. Aromataz aktivitesi periferik dokularda ve özellikle yağ dokusunda bulunur. Dehidroepiandrosteron (DHEA), adrenal bezlerin salgıladığı başlıca Δ^5 steroiddir. Sülfokinaz enzimi bu maddeyi sülfatlayarak, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) meydana getirmektedir. Bu steroid 3 β -hidroksisteroid dehidrojenaz ve 17 ketosteroid redüktaz enzimleri ile testosterona dönüşür. Kadınlarda dolaşımda bulunan testosteronun %50'si adrenal kaynaklı iken erkeklerde testosteron başlıca testislerden üretilmektedir.

Kortikosteroid üretiminin kontrolü

Adrenokortikotropik hormon, pro-opiomelanokortin (POMC) adlı preküsörün parçalanması sonucu oluşur. ACTH, adrenal kortizol sekresyonunun esas düzenleyicisidir. Etkisini G proteini ile eşleşmiş reseptörüne bağlanarak siklik adozin monofosfat (cAMP)'ı arttırması ile gerçekleştirir. Ayrıca ACTH, kolesterolün plazma lipoproteinlerinden alınmasını ve adrenal bezlerin büyüklüğünün korunmasını da sağlar. Yüksek konsantrasyonlarda ACTH, melanokortin-1 reseptörüne bağlanarak hiperpigmentasyona neden olur. Kortikotropin

salgılatıcı hormon (CRH), hipofizde ACTH'yı uyarır. CRH pulsatil olarak salgılandığından ACTH da buna uyumlu olarak sekrete edilir ve böylece kortizolün diüurnal varyasyonu sağlanır. Hipotalamus-hipofizer-adrenal aksın esas düzenleyicisi kortizoldür. Kortizol, ACTH ve CRH üzerine negatif feedback etki yapar.

Aldosteron üretiminin kontrolü

Aldosteron zona glomeruloza tabakasından salgılanır. Aldosteron sentezinin başlıca kontrolü anjiotensin II ve potasyum aracılığı ile olur. ACTH'nin etkisi çok kısa süreli ve geçicidir. Somatostatin, heparin, atrial natriüretik peptid ve dopamin aldosteron sentezini inhibe ederken; serotonin, β -endorfin ve γ -melanosit stimulan hormon (MSH) aldosteron sentezini arttırmaktadır.

Renal perfüzyon basıncı düştüğünde, juxtaglomerüler hücreler uyarılarak renin salgılanır. Renin, glomerüllerden fazla sodyum süzülmesini inhibe eder. Renin salgılanmasını ayrıca sempatik sinir sistemi ve diyetle düşük potasyum alınması uyarır. Renin, karaciğerde sentezlenen anjiotensinojeni anjiotensin I'e çevirir. Anjiotensin I, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) aracılığı ile anjiotensin II'ye çevrilir. Anjiotensin II, G-protein eşleşmiş reseptörü aracılığı ile aldosteron sentezini başlatır. Anjiotensin II ve potasyum esas olarak CYP11B2 transkripsiyonunu arttırarak etki gösterir.

Androjen üretiminin kontrolü

Premenapozal kadınlarda adrenal androjenler, dolaşımdaki androjenlerin %50'den fazlasını sağlamaktadır. Erişkin adrenal bezi yaklaşık olarak günde 4 mg DHEA, 7 ila 15 mg DHEA-S, 1.5 mg androstenedion ve 0.05 mg testosteron üretmektedir. DHEA insan seks steroidlerinin başlıca prekürsörüdür. ACTH, adrenal androjen sekresyonunu uyarırsa da başka kortikal androjen salgılatıcı hormon (CASH)'ların etkisi olduğu bilinmektedir. Prolaktin, insülin benzeri büyüme faktörü tip 1 (IGF-1) ve POMC deriveleri kortikal androjen salgılatıcı hormon (CASH) olarak görev yapmaktadır.

Adrenal steroidlerin dolaşımdaki dağılımı ve transportu

Steroid hormonlar dolaşıma serbest hormon olarak salınırlar ve plazma proteinlerine bağlanırlar. Dokularda etki gösteren serbest hormonlardır. Hedef hücreye difüzyon yolu ile geçtikten sonra hücre içinde kendileri için özel olan reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler. Dolaşımdaki kortizolün %90'nı bağlı halde bulunur. Kortizol bir α_2 -glikoprotein

olan kortikosteroid bağlayıcı globulin (CBG)'e, albümine ve α_1 -asit glukoproteine bağlı bulunur. Dolaşımdaki CBG konsantrasyonu 700 nmol/L'dir. Östrojen tedavisi, kronik aktif hepatitli bazı hastalarda ve gebelerde CBG düzeyi artarken; serbest kortizol değerleri normal kalır. Siroz, nefrotik sendrom, hipertiroidi durumlarında ve glukokortikoidler CBG düzeylerini azaltır. Aldosteronun spesifik bağlayıcı bir proteini yoktur. Albümine, CBG'e ve eritrositlere %64 oranında bağlanabilir. Günlük kortizol sekresyonu 10-20 mg/gün, aldosteron sekresyonu 100-150 μ g/gün'dür.

Adrenal steroidlerin metabolizmaları

Steroid hormonlar başlıca böbrek ve karaciğerden temizlenir. Kortizolün plazma yarılanma süresi 60-100 dakikadır. Aldosteron, DHEA, androstenodion, testosteron ve östradiolün yarılanma zamanları 20 dakikadır. İdrarda kortizol ve kortizon metabolitleri, sülfat veya glukuronid konjugeleri halinde atılır. Kortizol ayrıca 11 β – hidroksteroid dehidrojenaz enzimi ile kortizona dönüşür. Kortizon da kortizolün geçtiği yıkım basamaklarından geçerek konjuge hale dönüşerek atılır.

Adrenal steroidlerin etki mekanizmaları

Hücre içinde bulunan reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler. Glukokortikoid reseptör ve mineralokortikoid reseptörler bulunmaktadır. Aktive olan hormon reseptör kompleksi, DNA üzerinde spesifik bir bölgeye bağlanır. Glukokortikoid reseptörü sitozolik olup, ligandı ile bağlı değilken ısı şok proteinleri ile birleşmiş durumdadır. Ligand bağlandığında ısı şok proteinleri ayrılır ve reseptörler dimerize olarak nükleusa geçerler.

2.7.2.Adrenal medulla

Adrenal medulladan, adrenaline ve noradrenaline salgılanır. Adrenal dışındaki kromafin hücrelerin son ürünü noradrenaline olduğu halde, adrenal bezde noradrenalinin %75'i adrenaline dönüşür. Adrenal kökenli feokromositomaların çoğu adrenaline salgılayarak, yüksek döngü hızlı bazı adrenal feokromositomalar sadece noradrenaline salgılayabilir. Buna karşılık ekstra-adrenal feokromositomalar adrenaline salgılayamaz. Katekolaminlerin sentezi tirozin aminoasitinden başlar. Tirozin, tirozin hidroksilaz enzimi aracılığı ile 3,4-dihidroksifenilalanin (DOPA)'e hidroksillenir. Bu basamak katekolamin sentezinin hız sınırlayıcı basamağıdır. DOPA, aminoasit dekarboksilaz enzimi ile dopamine; dopamin, dopamin beta hidroksilaz enzimi ile noradrenaline ve noradrenaline *phenylethanolamine-N-methyltransferase* enzimi ile adrenaline'e dönüşür.

Katekolaminler adrenal hücrelerinin depo veziküllerinden salgılanırken birlikte dopamin β hidroksilaz ve kromogranin sekrete edilir. Feokromositoma eğer daha çok noradrenalin salgılıyorsa α reseptörlerin aracılık ettiği vazokonstriksiyon ve diyastolik hipertansiyon görülür. Adrenalin ağırlıklı sekresyon varsa β reseptörlerinin aracılık ettiği; sistolik hipertansiyon, taşikardi, terleme ve titreme ön plandadır. DOPA ve dopamin sekrete eden feokromositomalarda hipertansiyon görülmez. Feokromositomalardan çeşitli başka peptid hormonlar da salgılanabilir. Bunlar arasında ACTH, eritropoetin, paratiroid ilişkili protein, kalsitonin geni ilişkili protein, atrial natriüretik peptid, vazoaktif intestinal peptid, CRH, growth hormon ve somatostatin sayılabilir.

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

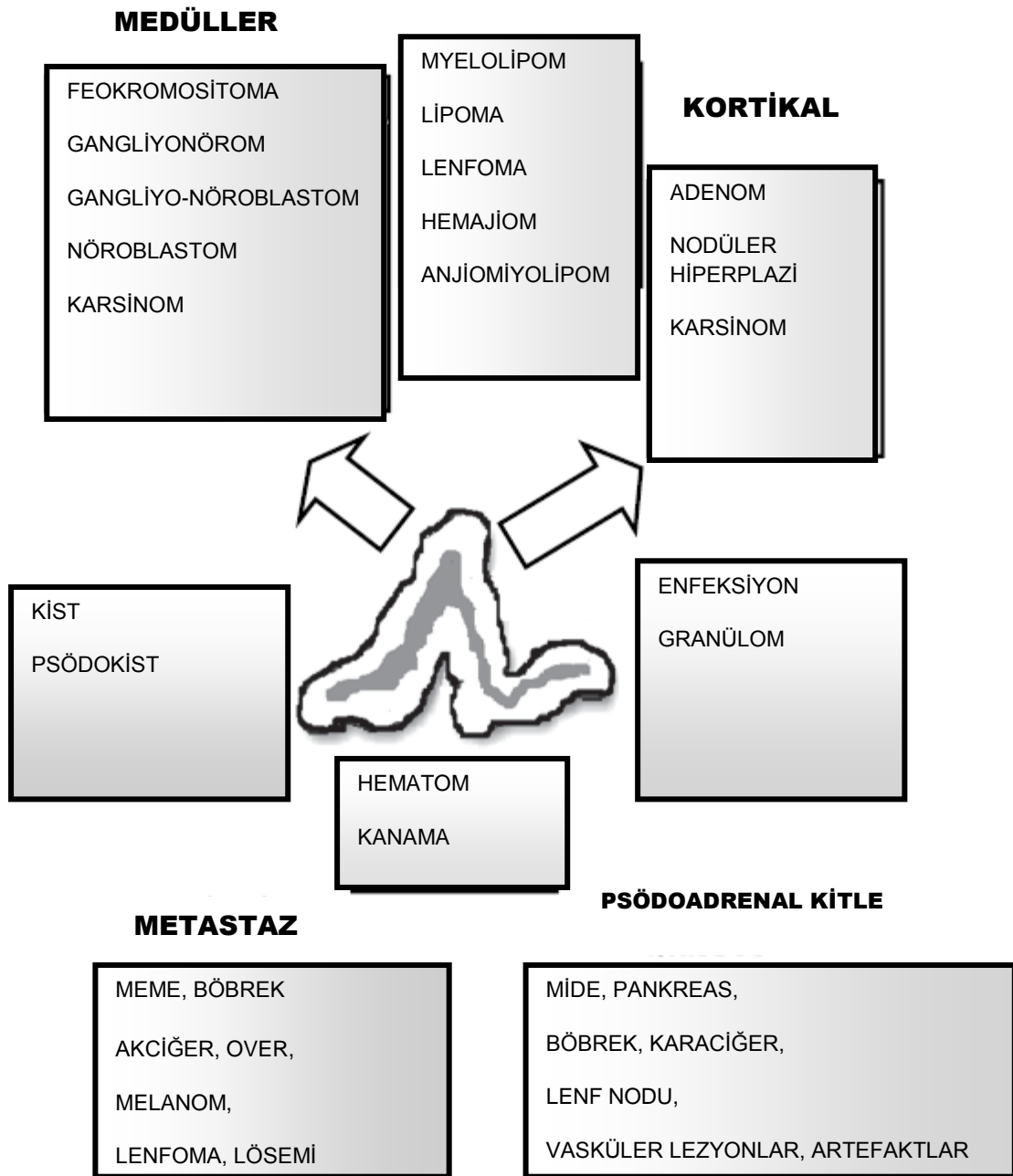
2.8.Adrenal İnsidentaloma'nın Yönetimi

Adrenal insidentaloma tanısı konulduğunda yanıtlanması gereken iki soru bulunmaktadır. 1) bu tümör hormonal olarak aktif mi? ve 2) bu tümör malign mi benign mi? Bu sorulara vereceğimiz cevaplara göre hastanın tedavisi ve takibi değişmektedir. Geçtiğimiz son dört dekatta, adrenal tümörlerin tanı, tedavi ve takibinde yenilikler olmuştur. Örneğin laparoskopik adranelektomi ile minimal invaziv cerrahi yöntemleri gelişmiştir. Subklinik hormon bozukluklarının AI hastalarının yaklaşık %20'sinde görülebileceği ve yüksek riskte metabolik bozukluk ve kardiyovasküler hastalık ile beraber olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenlerle hastaların titizlikle etyolojiye yönelik değerlendirilmelerinin yapılması ve uygun tedavi seçeneklerinin sunulması gerekmektedir. Literatür incelendiğinde AI'ların yaklaşık %80'ninin fonksiyonsuz adenom, %5'nin subklinik cushing sendromu (SCS), %5'nin feokromasitoma, %1'nin aldosteronoma, <%5'nin adrenokortikal karsinom ve %2.5'nun metastatik lezyon olduğu görülmektedir⁹.

2.8.1 Hikaye ve Fizik Muayene

Adrenal insidentaloma başlığı altında hormonal olarak inaktif benign lezyonlardan hormonal olarak aktif karsinomlara kadar çok değişik yelpazede nedenler sıralanabilir (Şekil 2.8.1). Adrenal insidentaloma değerlendirilmesinde optimal tanısal bir yaklaşım olmamakla beraber,

tarıya yönelik ilk basamak değerlendirme dikkatli bir hikaye alınması, adrenal hiperfonksiyonlara veya malignensiye yönelik semptom ve bulgulara odaklı fizik muayene yapılmasıdır.



Şekil 2.8.1. Adrenal insidentaloma nedenleri¹⁰.

2.8.2 Hormonal Değerlendirme

2.8.2.a. Subklinik Cushing Sendromu

Genel bakış

Subklinik cushing sendromu (SCS), hiperkortizolizmin tipik semptom ve bulguları olmaksızın otonom olarak kortizol sekresyonunun olduğu bir durumdur. Cushing sendromu (CS)' nda görülen aşikar belirteçler yoktur. Bu hastalarda devamlı olarak endojen kortizol salınımı vardır ve bunun sonucu olarak hipertansiyon, diyabet, obezite ve osteoporoz görülebilir¹¹⁻¹³. On üç çalışmayı kapsayan toplam 2005 hasta sayılı bir derlemede adrenal insidentaloma vakalarında otonom kortizol sekresyonunun %5.3 olduğu rapor edilmiştir⁷. Adrenal tümör otonom olarak kortizol salgıladığında diğer taraf adrenalde kortizol üretimi baskılanabilir. Bunun klinik önemi SCS nedeniyle opere olan hastalarda postoperatif olarak adrenal yetmezlik kliniğinin gelişmesidir. Aşikar CS'na ilerlemesi nadir bir durumdur. Bununla beraber uzun dönem morbidite ve mortalite verileri eksiktir. Cerrahiye gitmiş hastalar ile medikal olarak risk faktörleri tedavi edilen hastaların sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışma bulunmamaktadır.

Tanı

Adrenal bezlerin otonomisi en iyi deksametazon (1 mg) supresyon testi ile değerlendirilir. Asemptomatik AI'lı hastalarda 24 saatlik idrar serbest kortizolü, gece yarısı kortizolü ve/veya deksametazon supresyon testi (1mg ve 2 mg) tarama olarak kullanılır. Ulusal sağlık enstitüsü [National Institutes of Health (NIH)], 2002 yılında 1 mg deksametazon supresyon testinde (DST), yeterli supresyon için kortizolün 5µg/dl (138 nmol/L)'nin altında olmasını önermiştir. Son zamanlarda yayınlanan çalışmalarda daha düşük eşik değerler verilmektedir. Dekzametazon supresyon testi sonrası eşik değer 1.8µg/dl (50 nmol/L)'den düşük olarak kabul edildiğinde yalancı pozitif sonuçlar olabilmektedir. Eşik değer 1.8 µg/dl (50 nmol/L) ila 2.5 µg/dl (70 nmol/L) arasında olduğunda tanıyı doğrulamak için ek testlere ihtiyaç (ACTH'nin baskılı olması ve gece yarısı kortizolünün yüksek olması) duyulmaktadır¹⁰. Suprese ya da düşük ACTH seviyesi ve düşük DHEA-S seviyesi SCS'nu destekler.

Tedavi

Medikal ve cerrahi tedavi seçimi için uzun süreli prospektif çalışma bulunmamaktadır. Cerrahi gerekliliği tartışmalı bir konudur. Young, yeni tanı almış genç hastalara (< 40 yaş) veya kötü kontrollü diyabet, hipertansiyon ya da osteoporozu olan hastalarda cerrahi önermektedir ¹.

2.8.2.b. Cushing Sendromu

Genel bakış

Adrenokortikal adenom hem aşikar CS'na hem de SCS'na neden olabilir. Aşikar adrenal CS hiperkortizolizmin bütün tipik özelliklerini göstermektedir. Hastanın hikayesinde halsizlik, depresyon, uyku bozuklukları, kilo alımı, menstrüel bozukluk, hipertansiyon, glukoz intoleransı, kolay morarma veya minimal bir travma ile kırık gelişimi sorgulanmalıdır. Fizik muayenesinde kan basıncı yüksekliği, santral obezite, supraklavikular dolgunluk, dorsoservikal yağ yastıkları, fasial plethore, incelmış deri, 1 cm'den uzun stria, akne, ekimoz, hirsutizm ve proksimal kas güçsüzlüğü bulunması önemlidir. Tüm bu şikayetler ve bulgular CS'dan şüphe ettirir ve dikkatli bir biyokimyasal değerlendirme yapılması gerekmektedir.

Tanı

Cushing sendromu şüphesi varlığında öncelikle tarama testleri sonrasında doğrulayıcı testler yapılmalıdır. Testlerin temelinde üç patofizyolojik mekanizma yatmaktadır. Cushing sendromu'nda 1) diüurnal patern bozulmuştur, gece yarısı kortizol sekresyonu artar, 2) ACTH stimülasyonu olmamasına rağmen devam eden kortizol üretimi vardır ve 3) kortizol üretimi artmıştır.

Tarama testleri

Gece yarısı tükürük kortizolü

Cushing sendromu taramasında en duyarlı test olduğu çoğu araştırmacı tarafından kabul edilmektedir. Hasta normal uyku paterninde evde yatakbaşı örneği alabilir. Cushing sendromu tanısını koymada sensitivitesi %90, spesifitesi %95'tir.

Overnight 1-mg dekzametazon supresyon testi

Gece 23⁰⁰'da 1 mg dekzametazon alımını takiben sabah 08⁰⁰ ila 09⁰⁰ arası açlık plazma kortizolünün değerlendirildiği bir testtir. Kortizol değeri 1.8 µg/dl altında olduğunda baskılanma olduğu kabul edilir. Testte baskılanma olmazsa diğer ek testlere (24 saatlik idrar kortizolü, gece yarısı kortizolü ve 2 mg DST) ihtiyaç duyulur.

24 saatlik idrarda serbest kortizol

Cushing sendromu'nda idrarda kortizol atılımı artar. Normalin dört katından daha fazla düzeyde 24 saatlik idrarda kortizol atılımı olması durumu CS için tanısaldır. Üç kata kadar olan artışlar psödo- Cushing sendromu'na neden olabilecek; kronik anksiyete, depresyon, alkolizm veya obezite durumlarında da görülebilir ¹⁴.

Tarama testleri içinde %100 sensitiviteye sahip bir test bulunmamaktadır. Cushing sendromu'ndan klinik şüphemiz fazlaysa üç testi birden kullanabiliriz. Adrenal insidentaloma'nın otonom kortizol salınımını değerlendirmek için en basit test 1 mg DST'dir ⁹.

Tedavi

Cushing sendromu tanısı konulduğunda tedavisi cerrahidir. Yüksek kortizol düzeyleri perioperatif dönemde değerlendirilmelidir. Bu hastaların tromboembolik olayalara yatkın oldukları ve immunsuprese oldukları unutulmamalıdır. Peptik ülser profilaksisi cerrahi öncesi dönemde yapılmalıdır. Adrenal adenomdan salınan fazla kortizol hipofizde ACTH salınımını baskılar ve kontralateral adrenalide atrofiye götürür ¹⁵. Dolayısıyla adrenal cerrahi öncesi stres dozunda steroid replasmanı yapılarak hasta cerrahiye verilmelidir. Unilateral adrenalectomi sonrası hipotaloma-hipofizer adrenal aksın normale gelmesi 6 ila 18 ay arasında gerçekleşir ⁹.

2.8.2.c. Feokromasitoma

Genel bakış

Ciddi hipertansiyon, kardiak aritmi, anksiyete atakları, kilo kaybı veya terleme varlığında feokromasitomadan şüphelenilmektedir. Feokromositomaların %15'inde hipertansiyon hikayesi yoktur. Adrenal insidentalomaların %4-9'ü feokromositomadır. Bu insidental feokromositomaların %50'si de normotansifdir ^{16,17}.

Tanı

Hikayede; ciddi hipertansiyon, başağrısı, kilo kaybı, anksiyete atakları, terleme, kardiyak aritmi ve çarpıntı sorgulanmalıdır. Aile hikayesi sorgulanarak ailevi feokromositomalar araştırılmalıdır. Von Hippel-Lindau (VHL) sendromu, multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromu tip 2, ailevi paraganglioma sendromu veya nörofibromatozis açısından sorgulama yapılmalıdır. Fizik muayene ile kan basıncı, nabız, kardiyak muayene, anksiyete, kilo kaybı ve terleme değerlendirilmelidir.

Çoğu feokromositoma norepinefrin, epinefrin veya nadir olarak dopamin gibi katekolaminleri salgılar. Feokromositoma tanısında 24 saatlik idrarda atılan katekolaminlerin ölçümü kullanılır. Plazma metanefrin düzeyi normalin 3-4 katı kadar yüksek olması feokromositoma için tanısaldır. Sensitivitesi %77 ila %97 arasında olduğu, spesifitesinin de %69 ila %98 arasında olduğu rapor edilmiştir. Plazma serbest metanefrin ve normetanefrin ölçümü yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir¹⁸; ancak geniş bir kullanılabilirliği yoktur. Yirmidört saatlik idrarda metanefrin ve normetanefrin ölçümü tarama testi olarak yararlı olacaktır¹.

Radyolojik olarak yüksek sinyal yoğunluğu olan T2-ağırlıklı MRI feokromositoma için tanısal özellikler gösterebilmektedir. İntratümoral kanama veya kist varlığı, damarlanmanın artmış olması, yoğun bir yapıya sahip olması, kontrasttan temizlenme süresinin gecikmesi ve tümör çapının 3cm'den büyük olması gibi özellikler feokromositomadan şüphelenmemize yardımcı olmaktadır.

Malign feokromositoma tanısını radyolojik olarak koymak zordur. Malign feokromositoma tanısı koyabilmek için tümörün ekstrakapsüler invazyonunun olması veya metastatik hastalık geliştirmesi gerekmektedir. Çocuklarda, erkeklerde ve ailesel sendromları olanlarda feokromositomanın malign olma olasılığı daha azdır. İstisna olarak malign feokromositoma aile hikayesi olması ve süksinat dehidrojenaz B mutasyonu varlığı olmasıdır.

Tedavi

Feokromositoma tedavisi cerrahidir. Cerrahi öncesi, intraoperatif gelişebilecek kan basıncı düzensizliğini önlemek için mutlak hazırlık gerektirir. Feokromositomanın preoperatif yönetiminde temel noktalar; kan basıncını normalize etmek, kalp hızını ve diğer organ fonksiyonlarını kontrol altına almaktır. Volüm açığı düzeltilmeli ve cerrahi sırasında

gelişebilecek katekolamin deşarjını önlemek gerekir. Preoperatif dönemde 1 ila 3 hafta adrenarjik blokaj yapılmalıdır. En yaygın kullanılan ajan uzun etkili α -adrenarjik antagonist olan, fenoksibenzamindir. Günde 2 defa 10 mg olarak başlanır ve titre edilerek 300 ila 400 mg/gün'e kadar çıkılır. Diğer α -adrenarjik blokaj yapan ajanlardan doksazosin ve metirozin de kullanılabilir. Persistan taşikardi, ekstrasistol veya aritmi durumlarında α -adrenarjik blokajın yanına β -adrenarjik blokaj tedavisi eklenir. Propranolol (nonselektif antagonist) yaygın kullanılmaktadır. Atenolol ve metoprolol selektif olarak β_1 reseptör blokajı yaparlar ve tercih edilebilirler. Kalsiyum kanal blokörleri, preoperatif ve intraoperatif dönemde kan basıncı kontrolü için kullanılabilir. Preoperatif dönemde dikkat edilmesi gereken diğer önemli bir konu, feokromositomada intravasküler volümde bir azalma olduğu için intravasküler yatağı doldurmak için sıvı replasmanı yapılmasıdır^{9,19}.

Operasyon sırasında katekolamin sekresyonunu uyarabilecek anestetik maddelerden kaçınılmalıdır. Inhaler anestetiklerin kardiyak depresif etkisi daha az olduğundan tercih edilmelidir. Arterial kan basıncı takibi ve intravasküler volümü değerlendirmek için santral venöz kateter gereklidir. Hipertansiyon kontrolünde; nitroprussid, nikardipin, nitrogliserin veya fentolamin kullanılabilir. Taşikardi durumunda β -blokaj yapılmalı, bu amaçla esmolol kullanılabilir. Ventriküler aritmi durumunda da lidokain ile tedavi edilebilir. Adenom çıkarıldığında hasta ciddi hipotansiyona girebilir, geniş volümlü intravasküler sıvı replasmanı yapılmalıdır. Postoperatif dönemde de hasta hipotansiyon ve hipoglisemi açısından izlenmelidir⁹.

Feokromositomanın uzun dönem takibi benign ya da malign kararını vermek için önemlidir. Çünkü malign feokromositoma demek için elimizde kesin kurallar bulunmamaktadır. Takibinde uzak metastaz geliştiren hastalar malign feokromositoma olarak kabul edilir.

2.8.2.d.Aldosteronoma

Genel bakış

Adrenal insidentalomaların %1 kadarı otonom olarak aldosteron salgılar²⁰. Dirençli hipertansiyon (3'den fazla antihipertansif kullanım gereksinimi) nedeni olarak primer hiperaldosteronizm karşımıza çıkmaktadır. Primer hiperaldosteronizm adrenal adenom kaynaklı olabileceği gibi; bilateral ya da unilateral adrenal hiperplazi veya aldosteron salgılayan adrenokortikal karsinom olabilir. Bu vakaların %50'si normokalemdir. Hipokaleminin (serum potasyum <3.5 mEq/L veya ciddi hipokalemi <3 mEq/L) derecesine

göre; kas krampları, güçsüzlük, başağrısı, aralıklı ya da gelip geçici paraliziler, poliüri, polidipsi ve noktüri görülebilir. Adrenal adenom unilateral ya da bilateral olabilir. Genellikle tümör çapı 2cm'den küçüktür ²¹.

Tanı

Plazma aldosteron konsantrasyonunun, plazma renin aktivitesine oranı, tarama için kullanılmaktadır. Tek başlarına; hipokalemi varlığı, plazma aldosteron konsantrasyonu, plazma renin aktivitesi güvenilir değildir.

Tarama yapılmadan önce;

- Hipokalemi düzeltilmeli
- Sodyum alımı sınırlandırılmamalı
- En az 4 hafta öncesinden kesilmesi gereken ilaçlar → Spironolakton, eplerenon, amiloride, triamteren, potasyum kaybettirici diüretikler ve meyan kökünden elde edilmiş ürünlerdir.
- En az 2 hafta öncesinden kesilmesi gereken ilaçlar → Beta blokörler, santral alfa 2 agonistler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, ACE inhibitörleri, angiotensin reseptör blokörleri, renin inhibitörleri ve dihidropridin grubu kalsiyum kanal blokörleridir.
- Oral kontraseptif ve hormon replasman tedavi sorgulanmalıdır.

Teste hazırlık aşamasında hipertansiyon kontrolü için kullanılabilecek ajanlar; non-dihidropridin grubu kalsiyum kanal blokörleri (Verapamil), alfa blokörler (Prazosin, Doksazosin, Terazosin) ve vazodilatör (Hydralazin)'dür. Plazma aldosteron konsantrasyonu (PAC) (ng/dl) / plazma renin aktivitesi (PRA) (ng/ml/saat) oranı tarama amaçlı kullanılır. Bu oran 30'un üzerinde olduğunda ve plazma aldosteron konsantrasyonu > 20 ng/dl olduğunda primer hiperaldosteronizm tanısı için sensitivite %90, spesifite %91 olarak bildirilmiştir ²². Pozitif PAC/PRA oranına sahip vakalarda alt tip analizine geçmeden önce doğrulama testleri önerilmektedir. Bunlar; oral sodyum yükleme testi, saline infüzyon testi, fludrokortizon süpresyon testi ve kaptopril stimülasyon testidir.

Oral sodyum yükleme testi

Üç gün boyunca, günlük 200 mmol (6gr.)'den fazla sodyum (Na) alımı sağlanır. 24 saatlik idrarda Na atılımı 200 mEq üstünde ise yeterli alım olduğundan bahsedilir. Potasyum (K) düzeyini normal sınırlarda tutmak için yavaş salınımlı potasyum klorid desteği alınmalıdır. Üçüncü ve dördüncü günlerde 24 saatlik idrar toplanır. Renal hastalık olmadan aldosteron düzeyi 10 mcg/gün (<22.7 nmol/gün) altında ise primer hiperaldosteronizm tanısından uzaklaşılır. Kontrolsüz hipertansiyon, renal yetmezlik, kardiyak yetmezlik, kardiyak aritmi veya ciddi hipokalemi olanlarda uygulanmamalıdır.

Salin infüzyon testi

Testten en az bir saat önce ve test boyunca hastalar uzanır vaziyette olmalıdır. Sabah 8⁰⁰ ila 09⁰⁰ arasında teste başlanmalıdır. İki litre %0.9 NaCl, 4 saatte infüze edilir. Test sırasında hastalar monitorize takip edilmelidir. İnfüzyon sonrası plazma aldosteron düzeyi 5 ng/dL altında ise tanıdan uzaklaşılır, 10 ng/dL üstünde ise primer hiperaldosteronizm düşündürür. Kontrolsüz HT, kardiyak ve renal yetmezlik, kardiyak aritmi ve ağır hipokalemi varlığında uygulanmamalıdır.

Kaptopril supresyon testi

Kaptopril alımından önce, en az bir saat boyunca oturur pozisyonda ya da ayakta olunmalıdır. Kaptopril 25-50 mg oral tablet olarak alınır. Kaptopril alımından hemen önce, 1. saatte ve 2. saatte PRA ve PAC ölçümü yapılır. Normalde plazma aldosteron düzeyi kaptopril alımından sonra %30'dan fazla süprese olur. Aldosteron >8.5-10 ng/dL ve PAC/PRA > %30-40 ise primer hiperaldosteronizm lehine yorum yapılabilir.

Fludrokortizon supresyon testi

Hastaya 4 gün boyunca 6 saatte bir 0.1 mg oral fludrokortizon verilir. Fludrokortizon ile birlikte yavaş salınımlı KCl ve NaCl desteği de verilmelidir. Dördüncü günde saat 10⁰⁰ da oturur pozisyonda iken, plazma aldosteron ve plazma renin aktivitesi, saat 07⁰⁰ ve 10⁰⁰ da plazma kortizol bakılır. Plazma Aldosteron, 6ng/dL'den fazla ve ek olarak, PRA 1ng/dL'den küçük ve saat 10⁰⁰ daki kortizol değeri saat 07⁰⁰ deki kortizol değerinden küçükse primer hiperaldosteronizm tanısı konulur.

Doğrulatoryıcı testlerden sonra primer hiperaldosteronizm için alt tip analizi yapılmalıdır. Adrenallerin değerlendirilmesinde BT kullanılır. Bilateral ya da unilateral hastalık ayrımında altın standart test adrenal venöz örnekleme (AVÖ)'dir. Cerrahi olarak kanıtlanmış adenoma sahip 111 hastanın BT'deki lateralizasyonuna katkıda bulunmuş, keza 1cm'den küçük adenomların %25 ini tespit edebilmiştir. BT ve adrenal venöz örneklemenin birlikte uygulandığı 203 primer aldosteronizmlili vakada, BT'nin doğruluğu %53 bulunmuştur. Adrenal venöz örnekleme, cerrahi tedavinin uygun bulunup, istendiği tüm vakalarda önerilmektedir. Adrenal ven ve periferik venden eş zamanlı kan örneği alınıp, kortizol oranlarına bakılarak kateterizasyonun başarılı olup olunmadığı tespit edilir. Bu oran örneklemede kosintropin infüzyonun kullanıp kullanılmadığına göre değişir. Kosintropin kullanıldıysa adrenal ven kortizol/periferik ven kortizol oranı >10:1, kosintropin kullanılmadıysa oran >3:1 kateterizasyon için anlamlı kabul edilir. Hiperaldosteronizm için kosintropin infüzyonu ile yapılan testte, aldosteron/kortizol oranları oranlandığında bu oran >4:1 ise unilateral, <3:1 ise bilateral aldosteron üretimi tanısı konulur. Bu eşik değerlerle AVÖ unilateral PA tanısında %95 sensitivitesi, %100 spesifitesi mevcuttur. Bazı araştırmacılar kosintropin infüzyonu olmadan oran >2:1 unilateral hastalık lehine olarak değerlendirmektedir. Eğer adrenal venöz örnekleme başarısız olursa işlem tekrarlanabilir. Hastaları mineralokortikoid reseptör (MR) antagonistleri ile tedavi etme yoluna gidilebilir. Diğer çalışmalardaki (BT gibi) bulgulara göre cerrahi düşünülebilir veya, başka çalışmalar yapılabilir. Bunlar, postür stimülasyon testi, Iodokolesterol sintigrafisi ve plazma 18-Hidroksikortikosteron düzeyi'dir.

Tedavi

Belgelenmiş unilateral primer aldosteronizmlili hastalar, laparoskopik adrenalektomi ile tedavi edilmeliler. Cerrahi tedaviye uygun olmayan ya da cerrahi tedaviyi kabul etmeyen vakalar MR antagonistleri ile tedavi edilmelidir.

Aldosteron salgılayan adrenal adenomu olan hastaların %50'sinde (%35-60) unilateral adrenalektomi sonrası hipertansiyon kür olmaktadır (<140/90 mmHg). Bu oran, eğer eşik 160/95 mmHg olarak kabul edilirse %56-77 'a varmaktadır. Retrospektif bir çalışmada aldosteron salgılayan adenomlu 24 hasta, 5 yıl boyunca spironolakton veya amilorid tedavisi altında kan basınçları 175/106 mmHg'dan 129/79 mmHg 'a gerilemiştir (%83 ek antihipertansif). Ek olarak %13-54 oranda spironolaktonun yan etkileri görülmüştür. Sonuç

olarak unilateral primer aldosteronizm’de, adrenalektomi yaşam boyu medikal tedaviden daha etkin bir yöntemdir.

Pre-operatif dönemde hipertansiyon ve hipokalemi kontrol altında tutulmalıdır. Post-operatif erken dönemde plazma aldosteron ve renin aktivite düzeyi cerrahinin etkinliğini değerlendirmek amaçlı ölçülmelidir. Post-operatif 1. günde eğer şartlar uygunsa; potasyum replasmanı ve spironolakton tedavisi kesilmeli, antihipertansif tedavi azaltılmalıdır. Intravenöz replasman %0.9 NaCl ile olmalıdır. Kontrateral adrenal bezin kronik supresyonuna bağlı olarak, hiperkalemi gelişimini engellemek için post-operatif birkaç hafta sodyumdan zengin diyet uygulanmalıdır. Bazı hastalarda fludrokortizon kullanımı gerekli olabilir. Kan basıncı normalleşmesi ya da maksimum düzelme genelde post-operatif 1-6 aylarda olmakta iken bazı hastalarda bu 1 yıla kadar uzayabilmektedir. Medikal tedavi; bilateral adrenal patolojisi bulunanlarda önerilmektedir. Spironolakton ve eplerenon kullanılabilecek MR antagonistleridir. Spironolaktonun aksine eplerenonun, yan etkilerden (jinekoma, impotans ve mens düzensizliği) sorumlu olan androjen reseptör antagonisti ve progesteron reseptör agonisti etkinliği daha azdır. Spironolakton başlangıç dozu 12.5-25 mg günde 3 defadır. Eplerenon için 25 mg günde iki ya da üç defa şeklindedir²³.

2.8.2.e. Diğer hormonal aktif durumlar

Seks hormon salgılayan adrenokortikal tümörler nadirdir ve tipik klinik bulguları (hirsutizm, virilizasyon) vardır. Adrenal insidentaloma yönetiminde rutin olarak androjenlerin veya östrojenlerin aşırı salınımının değerlendirilmesi önerilmemektedir. Non-klasik konjenital adrenal hiperplazi de sık olamayan adrenal insidentaloma nedenidir. Unilateral veya bilateral olabilir. Kosintropin uyarı testi ile kortizol prekürsörlerine bakılır (17- hidroksiprogesteron gibi); ancak rutin taramada önerilmemektedir¹.

2.8.3. Radyolojik Değerlendirme

Adrenal kitlenin BT veya MRI görüntülerine göre benign ya da malign lezyon ayrımı yapılabilir. Genel olarak 4 cm’den büyük lezyonlar benign karakterdedir. Çok merkezli çalışmalarda adrenokortikal karsinom ile benign lezyonların ayrımında çap için verilen sınır değer 4 cm’dir^{16, 24}. Hounsfield units (HU) ölçümü benign ve malign lezyon ayrımında yardımcı olabilir. Homojen görümlü ve düzgün kenarlı bir kitlenin BT görüntülemesinde dansitesi 10 HU’den küçükse güçlü olarak benign lezyonu düşündürür. Lipid içeriği zengin ve yıkanma süresi hızlı olan lezyonlar da benign niteliktedir.

Magnetik rezonans görüntüleme de en az BT kadar benign ve malign lezyon ayrımında faydalıdır. Özellikle T2 ağırlıklı kesitlerin kullanılması önerilmektedir. Diğer görüntüleme yöntemlerinden I-131 metaiodobenzyl guanidine (MIBG), feokromositoma tanısı için kullanılabilir. Ayrıca iodokolesterol sintigrafisi ve pozitron emission tomografisi adrenal lezyonların ayırıcı tanısı için faydalı olabilir.

2.8.4. İnce iğne aspirasyon biyopsisi

İnce iğne aspirasyon biyopsisi adrenal doku ile nonadrenal doku ayrımında (metastaz veya infeksiyon) faydalıdır. Görüntüleme eşliğinde yapılan biyopsi güvenilirdir. Biyopsi öncesinde feokromositomanın hormonal olarak değerlendirilmesi ve dışlanması gerekmektedir; çünkü biyopsi sırasında hipertansif kriz ve hemoraji görülebilir^{25,26}.

2.8.5. Fonksiyonsuz Adrenal İnsidentaloma

Adrenal insidentaloma fonksiyonsuz ise, BT özelliklerine göre benign ve 4 cm'den küçük ise ise radyolojik olarak 3 ila 6 ay sonra, sonrasında 1 ila 2 yıl yıllık takip önerilmektedir^{9,27}. Hormonal değerlendirme ilk tanı anından sonrasında yıllık olmak kaydıyla 5 yıl süreyle önerilmektedir²⁸. Takip süresince lezyonun büyüme riskine baktığımızda 1.yılda %6, ikinci yılda %14 ve 5.yılda %29 olarak verilmiştir, hormonal açıdan bakıldığında ilk tanı anında fonksiyonsuz olan bir lezyon takipte 1.yılda %17, 2.yılda %29 ve 5.yılda %47 riskinde hormonal olarak aktif hale gelebilir²⁸. Hormonal olarak aktif hale gelen adenomlara bakıldığında daha öncesinde inaktif SCS olduğu görülmektedir. Benign adenomların adrenokortikal karsinoma dönüşüm riski net olarak bilinmemekle beraber çok nadir olduğu görülmektedir²⁹⁻³¹. Günümüzde 5 yıllık takipte stabil ve fonksiyonsuz olan adenomların sonraki takiplerinin nasıl yapılması gerektiğine dair açık bir öneri bulunmamaktadır.

2.8.6. Adrenokortikal Karsinom

Nadir görülen malign bir lezyon olup, kötü prognozludur. Uzun dönem yaşam beklentisini belirleyen en önemli iki faktör, tümörün evresi ve küratif rezeksiyonun yapılabilmesidir. Adrenal insidentaloma ile gelen tüm hastalar için değerlendirilmelidir³². Adrenal insidentalomalı 2005 vakalık hasta serisinde adrenokortikal karsinom %4.7 oranında bulunmuştur⁷. Adrenal adenomun çapı 4 cm'den büyük ise ise adrenokortikal karsinom prevalansı %2, 4 ila 6 cm arasında ise %6 ve 6 cm'den büyük ise %25 oranındadır. Hormonal olarak değerlendirildiğinde adrenokortikal karsinom'ların 2/3'si hormonal olarak aktiftir. Hiperkortizolizm ve virilizasyon sıklıkla görülür. Radyolojik olarak bakıldığında kontrastsız

BT'lerde >30 HU'ya sahiptir ve ayırıcı tanısında feokromositoma, lipitten fakir adenom ve metastaz yer alır.

Klinik olarak genelde inaktif hormonal bir patoloji gibi karşımıza çıkar. Yan ağrısı, abdominal rahatsızlık hissi ve nadiren ateş olabilir. Hormonal olarak aktif ise daha gürültülü bir tablo olarak karşımıza gelebilir. Hormonal değerlendirmesi yapılmalıdır. Kortizol salgılayan adrenokortikal karsinomlar postoperatif dönemde kortikosteroid replasmanı ihtiyacı gösterebilir. Açık cerrahi yöntemle opere edilmelidir ve çevre dokular değerlendirilmelidir (karaciğer, böbrek, inferior vena kava). Birçok yayında laparoskopik adrenalektominin adrenokortikal karsinom için uygulandığı görülmektedir. Birçoğu küçük lezyon olmakla beraber preoperatif dönemde bunu değerlendirmek her zaman doğru olmayabilir. Dolayısıyla erken lokal rekürrensler gelişebilir. Seçilmiş vakalara (tam rezeksiyon yapılmış ve kötü prognostik özelliklere sahip vakalar) adjuvan mitotan tedavisi postoperatif olarak verilebilir.

2.8.7. Metastatik Hastalık

Daha önce malignite hikayesi olmayanlarda metastatik adrenal lezyon görülme olasılığı oldukça nadir bir durumdur. Bununla beraber bilinen malignitesi olanlarda bu oran %2.1 ve %2.5 oranında bildirilmiştir^{7, 33}. Akciğer, meme, mide, böbrek kanseri, melanom ve lenfomalar sıklıkla metastaz yapan tümörlerdir³⁴. Klinik, biyokimyasal ve radyolojik olarak adrenokortikal karsinom değil de metastatik hastalık düşünülüyorsa, feokromositoma ekartasyonu yapıldıktan sonra ince iğne aspirasyon biopsisi yapılarak tanı doğrulanabilir. Semptomatik palyasyon amaçlı adrenal metastatik lezyonların rezeksiyonu önerilebilir. Cerrahi rezeksiyon ile hastalıksız sağkalımın iyileştiği gösterilmiştir. Maalesef adrenal metastazı olan çoğu hastanın prognozu kötü olup, ortalama yaşam beklentisi 3 aydır^{9, 34}.

2.8.8. Bilateral Adrenal Adenom

Adrenal insidentaloma vakalarının %15'ni bilateral kitleler oluşturur^{35, 36}. Metastatik hastalık, konjenital adrenal hiperplazi, bilateral kortikal adenomlar ve infiltratif hastalıklar bilateral kitleye neden olmaktadır. Adrenokortikal hipofonksiyon açısından dikkatli olunmalıdır.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Protokolü

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda adrenal insidentaloma (Aİ) tanısı alıp takip edilen hastaların klinik ve laboratuvar sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Adrenal insidentaloma tanısı, adrenal bez ile ilgilendirilmesi mümkün olmayan herhangi bir şikayet nedeniyle yapılmış görüntüleme metodları sırasında adrenal bezde saptanan lezyon olarak kabul edilmiştir.

Hasta seçimi

Hasta veri tabanı oluşturmak amacıyla Ocak 2001 ve Aralık 2012 tarihleri arasında herhangi bir nedenden dolayı çekilen toplam 91 119 BT içerisinde, raporunda 'adrenal adenom, adrenal lezyon, adrenal kitle' ibaresi bulunan 1260 hastanın kayıtları incelenmiştir. Bunlar içerisinde birden fazla kaydı olanlar, adrenal adenom olmayanlar ve adrenal insidentaloma tanısı olmayanlar dışlanmıştır. Ayrıca 2013 yılı içerisinde Endokrinoloji polikliniğinde adrenal insidentaloma tanısı alıp tetkik edilen hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Toplam 543 Aİ hastası değerlendirilmiştir. Çalışmaya; dirençli hipertansiyon ve hipokalemi nedeniyle, feokromositoma,, Cushing sendromu şüphesiyle, ailesinde MEN 2 ve Von Hippel-Lindau (VHL) gibi ailevi feokromositoma tanısı olup araştırılan veya hiperandrojenizm kliniği olup adrenal malignensi düşünülerek adrenal görüntüleme yapılan hastalar dahil edilmemiştir.

Bakılan parametreler

Hasta bilgileri; hastaların dosya kayıtları ve Hacettepe Üniversitesi veri tabanı kullanılarak oluşturuldu. Tüm hastaların başvuru şikayetleri, feokromositoma, Cushing sendromu, hiperaldosteronizm, malignite veya metastatik hastalığı düşündürecek şikayetleri kaydedildi. Hastaların mevcut hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, sigara ve alkol içip içmediklerini içeren tıbbi öyküleri değerlendirildi. Hastaların boy, vücut ağırlığı ve beden kitle indeksini içeren antropometrik ölçümleri, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri kaydedildi. Fizik muayenede santral obezite, aydede yüz görünümü, ensede yağ toplanması, supraklavikular dolgunluk, mor stria ve kas güçsüzlüğü olup olmadığı kaydedildi. Adrenal insidentaloma tanısının nasıl konulduğu; hangi şikayetten dolayı araştırıldığı ve ilk aşamada yapılan

görüntüleme yöntemleri (USG, BT ve/veya MRI) kaydedildi. Radyolojik görüntüleme sonuçları; kitlenin çapı, radyolojik özellikleri ve dansitesi şeklinde değerlendirildi. Adrenal İnsidentaloma'nın hormonal yönden değerlendirilmesinin yapılıp yapılmadığı, yapıldıysa hangi testlerin yapıldığı ve sonuçlarının nasıl yorumlandığı kaydedildi. Bu amaçla bakılan parametreler; serum sodyum, serum potasyum, plazma aldosteron, plazma renin seviyesi, bazal serum ACTH, bazal serum kortizol, DHEA-S, 24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımı, 1 mg veya 2 mg DST ve gece yarısı kortizol seviyesi, 3 günlük vanilmandelik asitten (VMA) fakir diyet sonrası 24 saatlik idrarda katekolamin ve metabolitlerinin seviyeleri idi. Ayrıca hastaların tanı anındaki açlık kan şekeri (AKŞ), ALT, AST, BUN, kreatinin, Ca, P, Alb, LDL, trigliserid ve HDL değerleri kaydedildi. Diyabetik hastaların tokluk kan şekeri (TKŞ) değerleri ve HbA1C değerleri kaydedildi. Feokromositoma düşünülen hastalara MIBG yapılıp yapılmadığı ve yapıldıysa sonuçları kaydedildi. Fonksiyonel değerlendirmede hastaların hangi grupta yer aldıkları kaydedildi.

Hastalar laboratuvar sonuçlarına göre fonksiyonsuz, subklinik Cushing sendromu, Cushing sendromu, feokromasitoma, hiperaldosteronizm, hormonal değerlendirmenin eksik yapıldığı (hormonal değerlendirmelerden en az biri yapılmış ancak tam değerlendirmenin yapılmadığı grup) ve hormonal değerlendirmenin yapılmadığı (hormonal değerlendirmenin hiç yapılmadığı grup) şeklinde katogerize edildi. Biyopsi yapılıp yapılmadığı, neden biyopsi yapıldığı ve biyopsi sonuçları kaydedildi.

Cerrahi hangi hastalara uygulandı, cerrahiye gönderilme nedenleri ve cerrahi tekniğin yöntemi kaydedildi. Patolojiler alt gruplara göre sınıflandırıldı. Patoloji raporunda belirtilen çap, mitoz, nekroz, pleomorfizm, kapsül, damar ya da nöral invazyonlar kaydedildi. Özel yapılmış boyamalar ve ki67 indeksleri kaydedildi. Patolojisi feokromositoma olarak rapor edilenlerin unilateral, bilateral ve ekstraadrenal olup olmadıkları, feokromositomanın ailesel veya sporadik olup olmadığı, metastaz durumları, benign veya malign durumları ve remisyon durumları değerlendirildi. Hastaların postoperatif kontrole gelip gelmedikleri, en son kontrol tarihleri, postoperatif rezidü ya da metastaz gelişip gelişmediği bilgileri değerlendirildi. Cerrahi olmayan hastaların takip süreleri, en son kontrole ne zaman geldikleri, takipte hormonal değerlendirme yapılıp yapılmadığı ve adenom boyutunda artış olup olmadığı kaydedildi. Hastaların en son olarak endokrinoloji takibinde olup olmadıkları ve Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu'nun 'Ölüm Bildirim Sistemi' kullanılarak eksitus durumları değerlendirildi.

3.2. Fonksiyonel Değerlendirme

Adrenal insidentaloma hastalarının fonksiyonel değerlendirmesinde; feokromositoma için 3 günlük VMA'dan fakir diyet sonrası toplanan 24 saatlik idrar örneğinde serotonin, adrenalin, noradrenalin, 3-metoksitiramin, metanefrin, normetanefrin ve dopamin düzeyleri ile serumda adrenalin, noradrenalin ve serotonin düzeylerine bakıldı. Sonuçlar hem rakamsal olarak hem de normal aralıktan yüksek olup olmadığı şeklinde kaydedildi. Hiperaldosteronizm tanısı için serum Na ve K, plazma renin düzeyi ve plazma aldosteron düzeylerine bakıldı. Subklinik Cushing sendromu için 24 saatlik idrarda serbest kortizol, gece yarısı kortizölü, 1 mg DST ve/veya 2 mg DST sonrası kortizol ve DHEAS düzeylerine bakıldı. Deksametazon testinde supresyon için eşik değer $< 1.8 \mu\text{g/dl}$ olarak kabul edildi.

Katekolamin ölçümleri 'high performance liquid chromatography (HPLC)' yöntemiyle, plazma renin ve plazma aldosteron düzeyi ölçümleri radioimmunoassay (RIA) yöntemiyle, serum ACTH, serum kortizol ve serum DHEA-S düzeyi ölçümleri chemiluminescence (DPC, Immulite 2000, CA, USA) yöntemiyle ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol ölçümleri radioimmunoassay yöntemiyle yapıldı.

3.3.Etik

Bu çalışma (GO 13/562), Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyenler ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. Normal dağılım gösteren ikiden fazla grupları karşılaştırmak için Tek Yönlü Varyans Analizi (One Way ANOVA) kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen ikiden fazla grup karşılaştırması için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerin analizinde bağımsız örneklem için t-testi ve normal dağılım sergilemeyen sayısal

değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi tercih edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi ve Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanıldı. Genel sağkalım, tanı anından ölüme kadar geçen süre olarak değerlendirildi. Sağkalım analizinde Kaplan Meir metodu kullanıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. SONUÇLAR

4.1.Hastaların Temel Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya toplam 543 hasta dahil edildi. Tüm vakaların klinik özellikleri tablo 4.1.1’de gösterilmiştir. Hastaların 315 (%58)’ i kadın, 228 (%42)’ i erkekti ($p<0.001$). Ortalama tanı yaşı 56.71 ± 11.79 idi. Kadın hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 55.6 ± 12.0 , erkeklerin ise 58.5 ± 11.0 idi.

Cinsiyetlere göre AI’ların klinik özellikleri tablo 4.1.2’de gösterilmiştir. Kadın hastalar daha genç ve VKI’leri daha yüksek saptandı (sırayla $p < 0.001$, $p=0.002$). Diyabetin her iki cinsten görülme sıklığı benzerdi ($p=0.408$). Kanser görülme oranı erkeklerde daha fazla idi ($p < 0.001$). Kadınlara fonksiyonel değerlendirme açısından bakıldığında; %35.2’sinde değerlendirme yapılmamış, %31.7’ü fonksiyonsuz, %23.5’i eksik değerlendirme, %3.8’i feokromositoma, %4.4’ü SCS, %1’i Cushing sendromu ve %0.3’ü katekolamin, glukokortikoid, mineralokortikoid ve androjen yüksekliği vakası ($n=1$) idi. Erkeklerle fonksiyonel değerlendirme açısından bakıldığında; %56.6’sında değerlendirme yapılmamış, %23.7’si fonksiyonsuz, %11.8’i eksik değerlendirme, %4.8’i feokromositoma, %2.6’sı SCS ve %0.4 hiperaldosteronizm idi.

Tablo 4.1.1. Adrenal insidentaloma hastalarının klinik özellikleri	
Cinsiyet (kadın/erkek)	315/228
Tanı yaşı (yıl) Ortalama \pm SD, [ortanca- sınırlar]	56.71 \pm 11.79, [57-18/105]
VKİ (kg/m ²)	30.28 \pm 6.41 (19.57- 62.44)
SKB (mmHg)	124 \pm 14.76 (90- 200)
DKB(mmHg)	80.22 \pm 8.4 (50- 120)
Eşlik eden hastalık (%)	
Obezite	34.3
Kanser	34.3
Diabetes mellitus	23.5
Hipertansiyon	44.9
Hiperlipidemi	15.3
Nefrolitiazis	12.9
Osteoporoz	7.4
Sigara içenler (%)	40.7
Alkol içenler (%)	4.2
Feokromositoma kliniği olanlar (%)	3.9
Cushing kliniği olanlar (%)	1.7
Tanı tekniği (%)	
USG	21.2
BT	96.3
MR	5.1
Tetkik Nedeni (%)	
Karın ağrısı	20.1
Yan ağrısı	7.4
Metastaz taraması	24.5
Malignensi ararken	6.1
Nefrolitiazis	9.2
Akciğer problemleri	13.3
Hepatobilyer sistem	7.7
Genitoüriner sistem	3.3
Kalp-damar hastalıkları	2.8
Chek-up	3.9
Diğer	1.7
Adenom taraf [n (%)]	
Sağ	187 (34.4)
Sol	258 (47.5)
Bilateral	98 (18.0)
Adenom boyut (mm)	
Sağ	26.51 \pm 17.86 (3-130)
Sol	24.76 \pm 17.68 (5-150)
Fonksiyonel değerlendirme [n (%)]	
Yapılmamış	240 (44.2)
Fonksiyonsuz	154 (28.4)
Eksik değerlendirme	101 (18.6)
Feokromositoma	23 (4.2)
Subklinik Cushing Sendromu	20 (3.7)
Primer hiperaldosteronizm	1 (0.2)
Cushing sendromu	3 (0,6)
Katekolamin, glukokortikoid, mineralokortikoid ve androjen yüksekliği	1 (0.2)

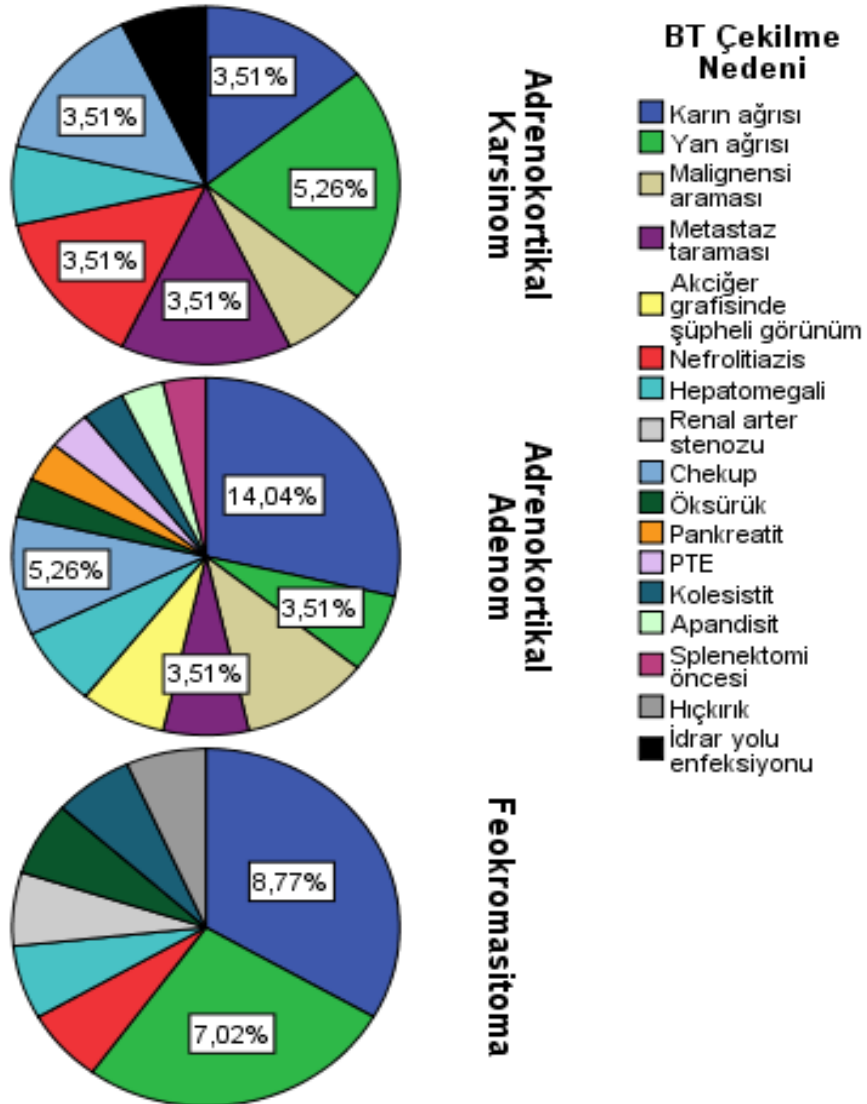
Tablo 4.1.2. Cinsiyetlere göre Aİ'ların klinik özellikleri			
Özellik	Kadın (n=315)	Erkek (n=228)	P değeri
VKI (kg/m ²)	31.36 ± 6.92	27.96 ± 4.41	0.002
SKB (mmHg)	125.57 ± 16.12	123.63 ± 12.48	0.301
DKB (mmHg)	80.88 ± 9.05	79.28 ± 7.30	0.258
Tanı yaşı (yıl)	55.60 ± 12.02	58.51 ± 11.08	<0.001
Sigara içenler (%)	20.8	71.0	<0.001
Feokromositoma kliniği (%)	3.6	4.4	0.6777
Cushing kliniği (%)	2.8	0.0	0.047
Eşlik eden hastalık (%)			
Obezite	46.7	13.2	<0.001
Kanser	25.4	46.8	<0.001
Diabetes mellitus	24.8	21.4	0.408
Hipertansiyon	48.7	39.0	0.044
Hiperlipidemi	16.2	13.8	0.490
Osteoporoz	10.6	2.4	0.002
Nefrolitiazis	10.0	17.3	0.023
Adenom taraf (%)			
Sağ	36.5	31.6	0.170
Sol	47.9	46.9	
Bilateral	15.6	21.5	
BT yorum (%)			
Adenom	84.0	75.9	0.002
Feokromositoma	0.0	2.2	
Kitle	8.5	7.6	
Malign	1.3	2.7	
Metastaz	2.9	9.8	
Myelipom	2.0	1.3	
Kist	1.3	0.4	
Patolojik tanı (%)			
Adrenokortikal adenom	28.8	22.0	0.464
Adrenokortikal karsinom	9.1	19.5	
Feokromositoma	13.6	14.6	
Diğer	48.5	43.9	
Tümör çapı (mm)	43.15 ± 22.73	46.03 ± 39.91	0.393

Adrenal insidentaloma hastalarının, 277 (%51)'si ya endokrinoloji polikliniğinde (n=160, %30.4) ya da konsültasyon şeklinde endokrinoloji tarafından değerlendirilmiştir. Endokrinoloji tarafından değerlendirilmeyen hasta sayısı 265 (%48.9) olarak saptandı. Hastaların takip edildikleri bölümler tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.1.3. Vakaların takip edildikleri bölümler		
Bölüm	n:hasta sayısı	%
Endokrinoloji	160	30.4
Onkoloji	94	17.9
Üroloji	83	15.8
Genel cerrahi	57	10.8
Genel dahiliye	28	5.3
Kadın doğum	15	2.9
Nefroloji	13	2.5
Göğüs hastalıkları	13	2.5
Romatoloji	13	2.5
Gastroenteroloji	12	2.3
Diğer	55	7

Adrenal insidentaloma hastalarının tanı anında görüntüleme yöntemlerine başvuru nedenlerine bakıldığında; metastaz taraması %24.5, karın ağrısı %20.1, akciğer problemleri (direkt grafide şüpheli görünüm, pnömöni, hemoptizi, öksürük, hıçkırık, nefes darlığı, küçük hava yolu hastalığı, uyku apne sendromu ve pulmoner tromboemboli) %13.3, nefrolitiazis %9.2, hepatobilyer sistem problemleri (kolesistit, hepatosteatoz, hepatomegali, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, pankreatit, karaciğer kist hidatik ve karaciğerde hemangiom) %7.7, yan ağrısı (sol ya da sağ) %7.4, malignensi ararken %6.1, chek-up amaçlı %3.9, genito üriner sistem problemleri (renal kist, idrar yolu enfeksiyonu, erektil disfonksiyon ve adet düzensizliği) %3.3, kalp-damar problemleri (renal arter stenozu, abdominal aort anevrizması, koroner arter hastalığı ve perikardial efüzyon) %2.8 ve diğer (yüksekten düşme, trafik kazası, rekürren abortus, inguinal herni, nedeni bilinmeyen ateş, splenektomi öncesi, antifosfolipid sendromu ve apandisit) nedenler %1.7 idi (tablo 4.1.1).

Feokromositoma, adrenokortikal adenom ve adrenokortikal karsinom tanısı alan vakaların görüntüleme yöntemi yapılma nedenleri şekil 4.1.1 ile gösterilmiştir. Feokromositoma ve adrenokortikal adenom için en sık neden karın ağrısı iken, adrenokortikal karsinom için yan ağrısı en sık görüntüleme yöntemlerine başvuru nedenini oluşturmaktadır.



Şekil 4.1.1. Feokromositoma, adrenokortikal adenom ve adrenokortikal karsinom vakalarının görüntüleme yöntemlerine başvurmaya neden olan durumlar.

Hipertansiyonu olan hastaların, hipertansiyon süreleri mean \pm SD: 8.48 ± 5.30 yıl (0.5 - 30 yıl) idi. Hipertansif bireylerin antihipertansif kullanımlarının yüzdeleri şöyleydi; ACEİ: %23, ARB: %31.3, kalsiyum kanal blokörü: %35.2, beta blokör: %28, tiazid diüretik: %30.2 ve loop diüretik: %1.3 idi. Hiperaldosteronizm tanısında, tetkikler yapılmadan önce hastaların almakta oldukları antihipertansif ilaçlar en az 3 hafta öncesinden kesilmişti, bu sırada kan basıncı kontrolünü sağlamak için kalsiyum kanal blokörü tedavisi verilmişti.

Diyabetik hastaların açlık plazma glukoz seviyeleri: 133 ± 44.06 mg/dl (69-276 mg/dl); postprandial glukoz değerleri 180 ± 57.89 mg/dl (93-300 mg/dl); HbA1c, % 7.5 ± 1.64 (4.4-11.1) idi. Diyabetik hastaların %39.5'ü insülin tedavisi almaktaydı. Metformin kullanan hastalar %47.5 idi.

Hiperlipidemisi olan hastaların LDL-kolesterol değerleri 125.7 ± 36.2 (ortanca, 123; 41-281) mg/dl, trigliserid değerleri 152 ± 14.2 (ortanca, 134; 23-500) mg/dl ve HDL-kolesterol değerleri 52.9 ± 14.2 (ortanca, 52; 16-99) mg/dl idi.

Kanser, adrenal insidentaloma hastalarının %30.4'ünde vardı. Kanser alt tipleri açısından bakıldığında kanser vakalarının %23.8'ini akciğer kanseri, %13.4'ünü meme kanseri, %12.2'sini renal hücreli kanser, %9.8'ini kolon kanseri, %6.1'ini mesane kanseri, %4.3'ünü prostat kanseri, %3.7'sini endometrium kanseri, %3'ünü mide kanseri ve %3'ünü lenfomalar oluşturmaktaydı. Kanser alt tiplerinin toplam ve cinsiyetlere göre oranları tablo 4.1.4'te verilmiştir.

Tablo 4.1.4. Kanser vakalarının cinsiyetlere göre alt grupları

Kanser tipi	Toplam [n (%)]	Kadın [n (%)]	Erkek [n (%)]
Akciğer kanseri	39 (23.8)	6 (8.6)	33 (35.1)
Meme kanseri	22 (13.4)	21 (30)	1 (1,1)
Renal hücreli kanser	20 (12.2)	5 (7.1)	15 (16.0)
Kolon kanseri	16 (9.8)	8 (11.4)	8 (8.5)
Mesane kanseri	10 (6.1)	2 (2.9)	8 (8.5)
Prostat kanseri	7 (4.3)	0 (0.0)	7 (7.4)
Endometrium kanseri	6 (3.7)	6 (8.6)	0 (0.0)
Servix kanseri	5 (3)	5 (7.1)	0 (0.0)
Mide kanseri	5 (3)	1 (1.4)	4 (4.3)
Lenfoma	5 (3)	2 (2.9)	33 (2)
Multiple myelom	4 (2.4)	2 (2.9)	2 (2.1)
Pankreas kanseri	3 (1.8)	0 (0.0)	3 (3.2)
Rektum kanseri	3 (1.8)	1 (1.4)	2 (2.1)
Baş-boyun kanserleri	3 (1.8)	1 (1.4)	2 (2.1)
Safra kesesi kanseri	2 (1.2)	2 (2.9)	0(0.0)
Hurthle hücreli kanser	2 (1.2)	2 (2.9)	0 (0.0)
Over kanseri	2 (1.2)	2 (2.9)	0 (0.0)
Diğer	6 (3.6)	2 (2.8)	4 (4.4)
Toplam	165	71	94

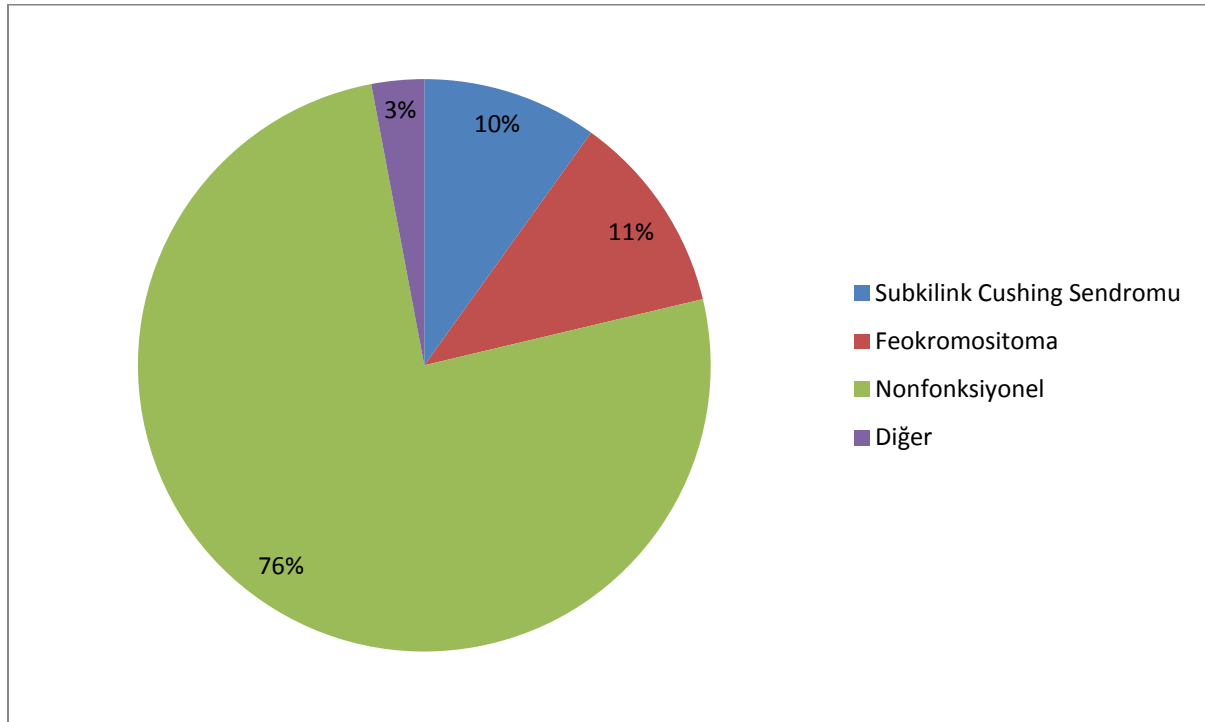
4.2. Biyokimyasal Değerlendirme

Adrenal insidentaloma vakalarının 202'sinde fonksiyonel değerlendirilme yapılmıştı. Geriye kalan vakalardan 240'nın fonksiyonel değerlendirmesi yoktu, 101'nin ise değerlendirmesi eksikti. Tablo 4.2.1 ile AI vakalarının genel biyokimya sonuçları gösterilmiştir.

Fonksiyonel değerlendirmesi tam yapılan hastaların 154 (%76.2) 'ü fonksiyonsuz adenom, 23 (%11.4)'ü feokromositoma, 20 (%9.9)'si SCS, 3 (%1.6)'ü Cushing sendromu 1 (%0.5)'i hiperaldosteronizm, ve 1 (%0.5)'i katekolamin, glukokortikoid, mineralokortikoid ve androjen yüksekliği vakası idi (şekil 4.2.1). Hormonal değerlendirilmesi feokromositoma olan 23 hastanın 13'ünde histopatolojik olarak feokromositoma gösterilmiştir; bu durum yalancı pozitif test sonuçları ile açıklanmıştır.

Tablo 4.2.1. Adrenal insidentaloma vakalarının genel biyokimyasal özellikleri

Parametreler	Ortalama \pm SD	Sınırlar
Açlık plazma glukoz (mg/dl)	102.9 \pm 29.	61-276
Sodyum (mEq/L)	140.5 \pm 3.3	130-150
Potasyum (mEq/L)	4.3 \pm 0.4	2.4-6.4
ALT (U/L)	25.1 \pm 22.6	5-249
AST(U/L)	23.2 \pm 20.7	5-285
BUN (mg/dl)	17.0 \pm 9.2	4.7-91
Kreatinin (mg/dl)	0.9 \pm 0.7	0.2-11
Kalsiyum (mg/dl)	9.4 \pm 0.6	6.1 - 11.5
Fosfor (mg/dl)	3.6 \pm 0,6	1.48 – 6.46
Albumin (g/dl)	4.0 \pm 0.4	1.9-6.8

**Şekil 4.2.1** Fonksiyonel değerlendirmesi yapılan adrenal insidentaloma hastalarının fonksiyonel değerlendirme sonuçları.

4.3.Radyolojik Özellikler

Adrenal insidentaloma hastalarının BT özellikleri tablo 4.3.1 ile verilmiştir. Hastaların %96.3'ünün BT ile değerlendirmesi vardı. Sadece MRI ile değerlendirilen 7 hasta, sadece USG ile değerlendirilen 2 hasta vardı. Adrenal insidentaloma'lar %47.5 oranında sol taraf yerleşimli idi. Sol taraf ve sağ taraf yerleşimli lezyonlar, lezyon büyüklüğü bakımından benzerdi ($p=806$). İnsidentalomaların %6.2'si 6 cm'den büyüktü. Histopatolojik alt gruplara göre BT'de verilen tümör çapları tablo 4.3.2 ile verilmiştir. Prekontrast kesitlerinde dansite, hem sağ taraf hem de sol taraf adenomlarında daha büyük oranda 10 Hounsfield ünitesinden düşük olarak bulundu. Radyolojik olarak insidentalomaların %80.6'sı adenom olarak değerlendirilmiştir. Bilgisayarlı tomografi'deki lezyon çapının histopatolojik tanısı adenom ve karsinom olan gruplardaki dağılımı şekil 4.3.1'de gösterilmiştir.

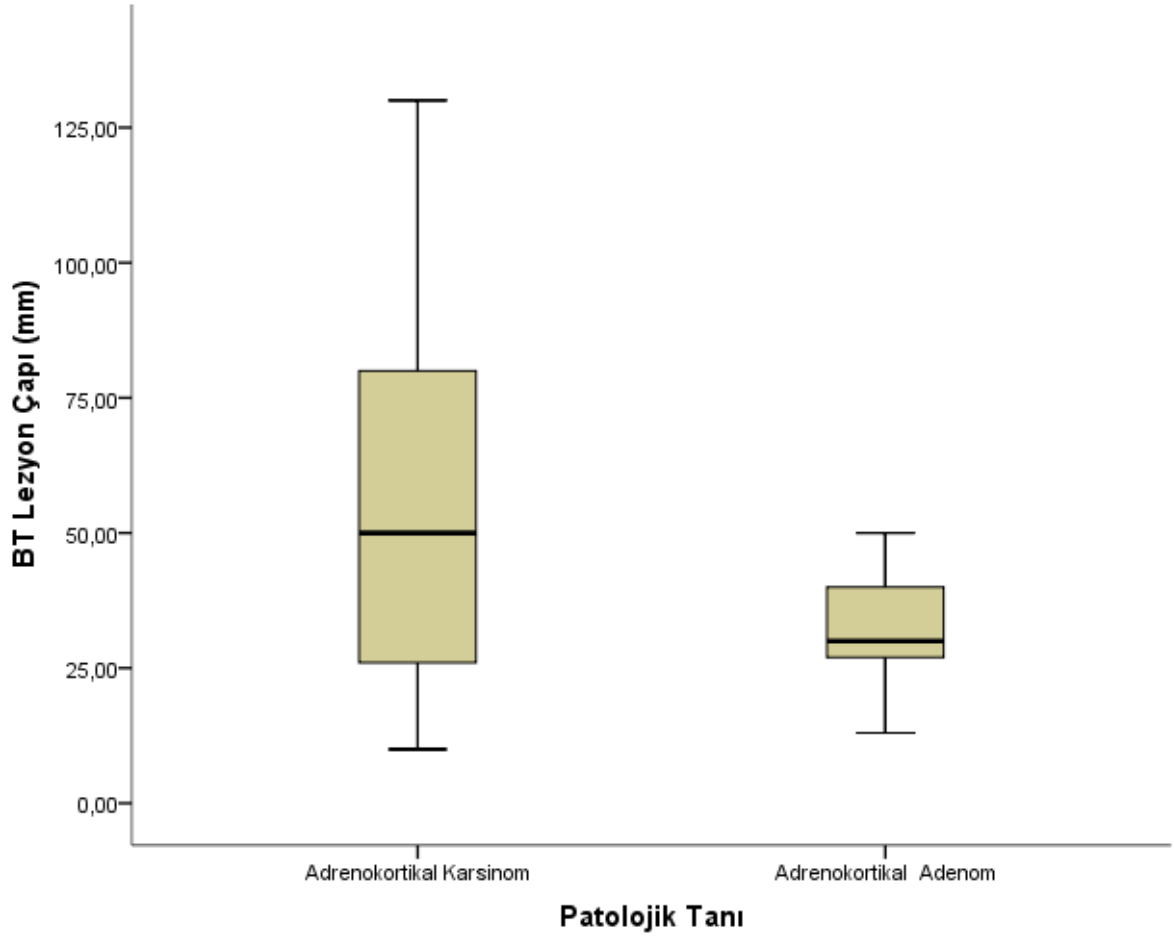
Tablo 4.3.1. Adrenal insidentalomaların tomografi ile radyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi (n= 523)

Özellik	Sonuç
Taraf [(n (%)) Sağ Sol Bilateral	187 (34.4) 258 (47.5) 98 (18.0)
Boyut (mm) [ortalama±SD]* Sağ Sol	26.51 ± 17.85, (3-130) 24.76 ± 17.67, (5-150)
Boyut (%) <4 cm 4- 6 cm >6 cm	85.5 8.3 6.2
Nekroz varlığı (%)	1.5
Lobulasyon varlığı (%)	2.1
Kenar düzensizliği (%)	7.6
Heterojen yapı (%)	8.7
Yağ içeriği (%)	3.4
Kistik özellik (%)	2.8
Kalsifikasyon (%)	3.2
Sağ adenom prekontrast HU [n (%)] <10 HU ≥10HU	104 (19.2) 52 (9.6)
Sol adenom prekontrast HU [n (%)] <10HU ≥10HU	133 (24.5) 72 (13.3)
Radyolojik yorum [n (%)] Adenom Feokromositoma Kitle Malign Metastaz Myelipom Kist	427 (80.6) 5 (0.9) 43 (8.1) 10 (1.9) 31 (5.8) 9 (1.7) 5 (0.9)

*P=0.806

Tablo 4.3.2. Histopatolojik sonuçlara göre tomografi kesitlerindeki tümör çapları

		Adenom boyut sol	Adenom boyut sağ
Patoloji (n=108)		[Ortalama ±SD (sınırlar)]	[Ortalama ±SD (sınırlar)]
Adrenokortikal adenom (n=28)	Unilateral Bilateral	29.3 ± 8.9 (16-44) 40 (40-40)	33.2 ± 10.8 (13-50) 25 (25-25)
Adrenokortikal karsinom (n=14)	Unilateral	54.0 ± 29.0 (16-100)	53.5 ± 45.7 (10-130)
Feokromasitoma (n=15)	Unilateral Bilateral	54.0 ± 10.8 (39-65) 66.6 ± 12.5 (55-80)	25.8 ± 18.8 (8.5-70) 36.6 ± 10.4 (25-45)
Metastaz (n=12)	Unilateral Bilateral	33.0 ± 19.7 (16-66) 41.0 ± 46.6 (8-74)	41.0 ± 34.7 (7-80) 53.5 ± 45.7 (20-88)
Adenom veya hiperplazi ayırımı yapılamayan nodül (n=8)	Unilateral Bilateral	26.4 ± 8.1 (15-37) 8.0 (8.0-8.0)	16.5 ± 2.1 (15-18) 50.0 (50.0-50.0)
Myelolipoma (n=5)	Unilateral Bilateral	38.0 (38.0-38.0) 10.0 (10.0-10.0)	47.3 ± 12.7 (40-62) 20.0 (20.0-20.0)
Onkositoma (n=4)	Unilateral	52.5 ± 17.6 (40-65)	25.0 (25.0-25.0)
Paraganglioma (n=3)	Unilateral	70.0 (70.0-70.0)	29.5 ± 13.4 (20-39)
Ganglionöroma (n=1)	Unilateral	53.0 (53.0-53.0)	
Kistik lezyon (n=10)	Unilateral Bilateral	70.2 ± 56.2 (18-150) 90.0 (90.0-90.0)	70.4 ± 25.7 (36-101) 50.0 (50.0-50.0)
Normal adrenal dokusu (n=2)	Unilateral	67.0 (67.0-67.0)	10.0 (10.0-10.0)
Diğer (n=6)	Unilateral Bilateral	80.0 (80.0-80.0) 18.0 (18.0-18.0)	41.2 ± 17.5 (15-50) 48.0 (48.0-48.0)

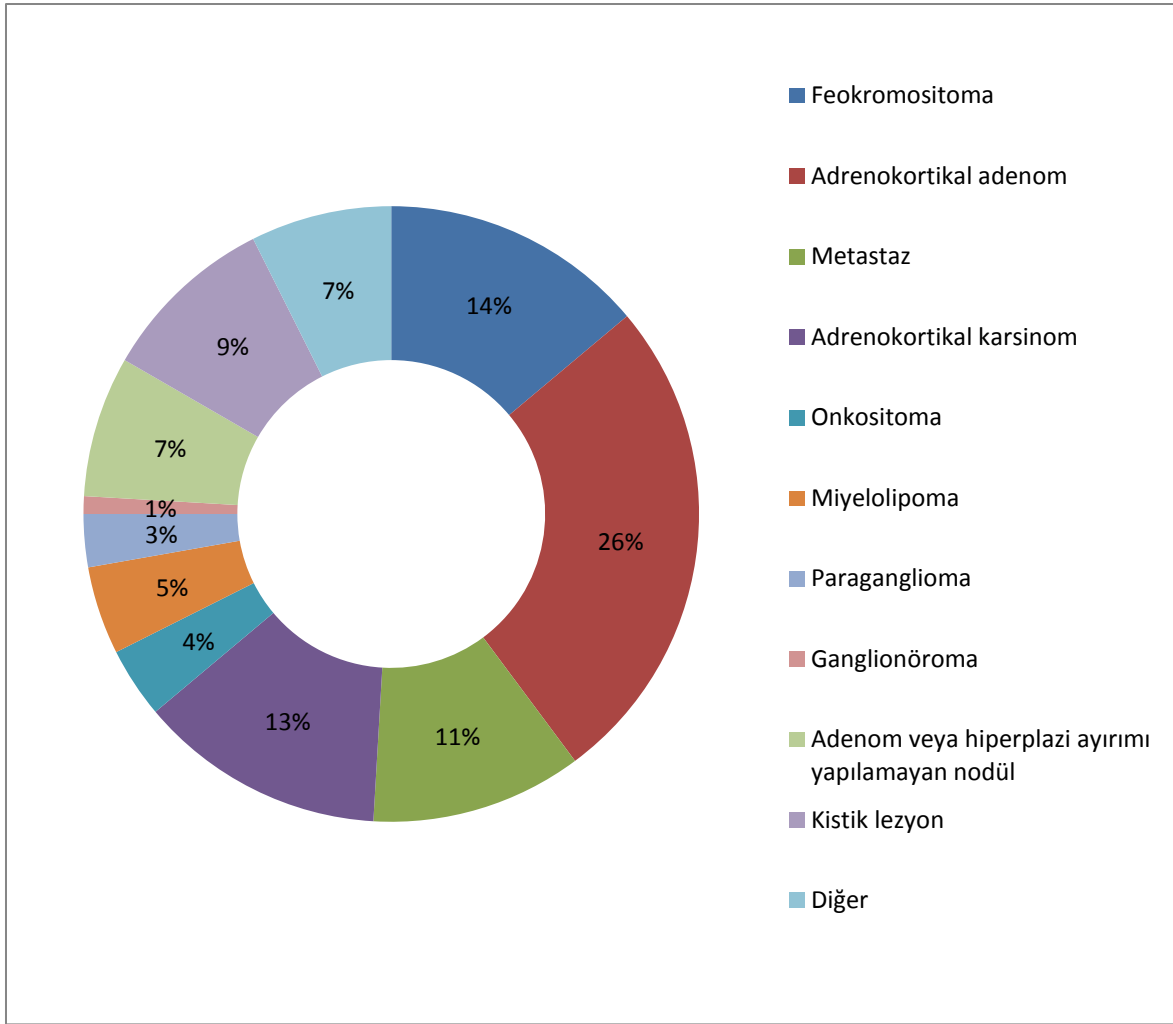


Şekil 4.3.1 Tomografideki lezyon çapının histopatolojik tanısı adenom ve karsinom olan gruplardaki dağılımı

4.4. Histopatolojik Tanılar

Hastaların 108 (19.9)'i opere olmuştur. Operasyon nedenlerine bakıldığında %31.4 oranında boyut nedeniyle, %26.5 oranında feokromositoma şüphesiyle, %12.7 oranında metastaz nedeniyle ve %9.8 oranında malignensi şüphesiyle cerrahi planlanmıştır. Açık cerrahi 59 hastaya ve laparoskopik cerrahi 49 hastaya uygulanmıştır.

Yüz sekiz (%19.9) adrenalektomi yapılan hastanın, 28 (%26)'i adrenokortikal adenom, 15 (%14)'i feokromasitoma, 14 (%13)'ü adrenokortikal karsinom, 12 (%11)'si metastaz, 10 (%9)'u kistik lezyon, 8 (%7)'i adrenokortikal adenom veya hiperplazi ayırımı yapılamayan nodül, 5 (%5)'i myelolipoma, 4 (%4)'ü adrenokortikal onkositoma, 3 (%3)'ü paraganglioma, 1 (%1)'i ganglionöroma, 8 (%7)'si diğer histolojik tanılardır (şekil 4.4.1).



Şekil 4.4.1. Adrenalektomi yapılan hastaların histopatolojik sonuçları

Ondört adrenokortikal karsinom hastasından üçünün, tanı sırasında uzak metastaz (3 karaciğer) varlığı bilinmekteydi. Histopatolojik tanısı adrenokortikal adenom (28 hasta) olanların fonksiyonel değerlendirmelerine bakıldığında; 5 (%17.9)' i fonksiyonsuz, 4 (%14.3)'ü feokromositoma, 3 (%10.7)'ü subklinik cushing sendromu, 1 (%3.6)'i hiperaldosteronizm, 1 (%3.6)'i cushing sendromu ile uyumlu, geriye kalan (n=14, %50)' lar ise fonksiyonel değerlendirme yapılmamış ya da eksik yapılanlardı.

Opere olan hastalar, olmayanlardan daha gençti (ortalama yaş, 54; sınırlar, 18-83; vs 57, 27-105 yaş, $p < 0.001$). Histopatolojik alt tiplere göre tanı yaşı ve cinsiyet oranları tablo 4.4.1'de verilmiştir. Adenom ile karsinom ve adenom ile feokromositoma gruplarının tanı yaşları benzerdi (sırayla $p=0.113$, $p=0.221$).

Tablo 4.4.1.Histopatolojik alt tiplere göre tanı yaşları ve cinsiyet dağılımları

Histopatoloji	N	K/E (n)	Tanı yaşı [ortanca, (sınırlar)]
Adrenokortikal adenom	28	19/9	55 (32-82)
Adrenokortikal karsinom	14	6/8	49 (30-67)
Feokromasitoma	15	9/6	53 (18-75)
Metastaz	12	3/9	62 (33-69)
Adenom veya hiperplazi ayırımı yapılamayan nodül	8	4/4	59 (23-69)
Miyelolipoma	5	5/0	54 (48-58)
Onkositoma	4	4/0	43 (25-44)
Paraganglioma	3	3/0	45 (36-57)
Ganglionöroma	1	0/1	83 (83-83)
Kistik lezyon	10	8/2	45 (36-72)
Normal adrenal dokusu	2	1/1	48.5 (23-74)
Diğer	6	4/2	47 (35-61)

Yaş açısından değerlendirildiğinde; histopatolojik alt tiplerle görülme yaşı arasında anlamlı farklılıklar yoktu (adenom vs karsinom $p=0.113$, adenom vs feokromasitoma $p=0.221$, adenom vs kist $p=0.159$, kist vs feokromasitoma $p=0.978$).

4.5.Feokromositoma Hastalarının Özellikleri

Fonksiyonel değerlendirme sonucu feokromositoma düşünülen 23 hasta vardı. Bu hastaların hepsi opere edildi. Histopatolojik sonuçları tablo 4.5.1 ile verilmiştir.

Tablo 4.5.1. Fonksiyonel değerlendirme sonucu feokromositoma düşünülen yirmiüç hastanın histopatolojik sonuçları.

Histopatolojik sonuç	Vaka sayısı (n)
Feokromositoma	13
Adrenokortikal adenom	4
Paraganglioma	3
Adrenokortikal karsinom	1
Adenom veya hiperplazi ayırımı yapılamayan nodül	1
Hemorajik kist	1
Toplam	23

Histopatolojik tanısı feokromositoma olan 15 hasta vardı. Tanı yaşı 49.2 ± 14.2 (18-75) idi. Baş ağrısı, çarpıntı ve terleme triadi 6 hastada vardı, 6 hastada yoktu ve 1 hastanın klinik bilgisine ulaşamadı. Feokromositoma hastalarının genel özellikleri tablo 4.5.2 ile verilmiştir. Tablo 4.5.3’de feokromositoma, adrenokortikal adenom ve adrenokortikal karsinom vakalarına eşlik eden komorbiditeleri görülmektedir. Hipertansiyon, diyabet (DM), hiperlipidemi (HL), osteoporoz (OP) ve kanser prevalansları her üç grupta benzerdi. Feokromositoma hastalarının 4 (%26.7)’ü normotansifti. Feokromositoma grubunda bilinen kanseri olan hasta yoktu; ancak feokromositoma ile eş zamanlı olarak mesane kanseri tanısı alan bir hasta ve renal hücreli karsinom tanısı alan 1 hasta vardı. Nefrolitiazis adenom grubuna göre hem feokromositoma hem de karsinom grubunda anlamlı olarak daha fazla saptandı.

Histopatolojik sonucu feokromositoma olan 15 hastanın, 11 (%73.3)’i endokrinoloji tarafından takip edilmekteydi. Fonksiyonel değerlendirilmesi yapılan 13 hasta vardı. Hastaların katekolamin sonuçları tablo 4.5.4 ile gösterilmektedir. Şekil 4.5.1 ile idrar ve serum katekolaminlerinin normal ve yüksek sonuçları % oranları ile verilmiştir. Feokromositoma hastalarının idrarda en yüksek katekolamin sonuçları; VMA, noradrenalin ve normetanefrine aittir. Serumda bakıldığında en yüksek katekolamin sonuçları noradrenalin’e aittir. Metaiyodobenzilguanidin (MIBG) I-131 sintigrafisi 2 hastaya yapıldı ve ikisinde de feokromositoma ile uyumlu tutulum mevcuttu, patolojik olarak bu vakalar feokromositoma olarak tanı aldılar. Preoperatif dönemde hazırlık açısından bakıldığında 13 (%86.7) hasta

%0.9 NaCl hidrasyon, 10 (%66.7) hasta $\alpha + \beta$ blokaj tedavi almış, 3 (%20) hasta sadece α -blokaj tedavisi, 2 (%13.3) hasta ne α ne de $\alpha + \beta$ blokaj tedavisi almamıştı. İntraoperatif instabilite gelişimi gözlenmedi. Postoperatif dönemde 2 hastada hipotansiyon görüldü. Patolojik özelliklerine bakıldığında, PASS [Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scoring Scale (tablo 4.5.5)] skoru 6'nın üstünde olan vaka yoktu, skoru 4-6 arasında olan hasta sayısı 4, skoru 4'ün altında olan hasta sayısı 11 olarak bulundu. Kromagranin boyası yapılan 13 patoloji kesitinin, 13'ünde kromagranin boyanması saptandı. Aynı şekilde S-100 boyanmasında 8 hastanın 8'inde saptandı. Feokromositomaların 3 (%20)'ünde kapsül invazyonu görüldü, nöral ya da vasküler invazyon tespit edilmedi. Kapsül invazyonu olan 3 vakaya malign davranışlı denilebilir; ancak bu 3 vakanın sadece 1 tanesinin 12 aylık takibi var ve uzak metastazı ya da lokal rekürrensi takipte saptanmadı. Feokromasitoma vakalarının 13'ü sporadik, 1'i MEN 2 ve 1'i VHL sendromu idi. Operasyon sonrası 8 (%53.3) hasta kontrole geldi. Kontrole gelen 8 hastanın 7 (%46.7)'sinde BT'de rezidü ve/veya uzak metastaz saptanmadı ve katekolaminler normal sınırlarda olup, bu hastalar remisyonda takip edilmektedir. En uzun takip süreli (5 yıl) 1 hasta vardı. Ortalama takip süresi 22 (sınırlar 6-60 ay) aydır.

Tablo 4.5.2. Feokromositoma hastalarının genel özellikleri

Tanı yaşı (yıl)	49.2 ± 14.2
Cinsiyet (K/E)	9/6
VKI ((kg/m ²))	28.3 ± 5.5
SKB (mmHg)	137.0 ± 18.5
DKB (mmHg)	85.3 ± 8.1
BT adenom taraf [(n (%))]	
Sağ	8 (53.3)
Sol	4 (26.7)
Bilateral	3 (20.0)
BT adenom çap [(n (%))]	
<4cm	8 (53.3)
4-6 cm	3 (20.0)
>4 cm	4 (26.7)
Tümör çapı	48.0±22.5 (13-85)

Tablo 4.5.3. Feokromositoma, adrenokortikal adenom ve adrenokortikal karsinom hastalarının komorbiditeler açısından karşılaştırması

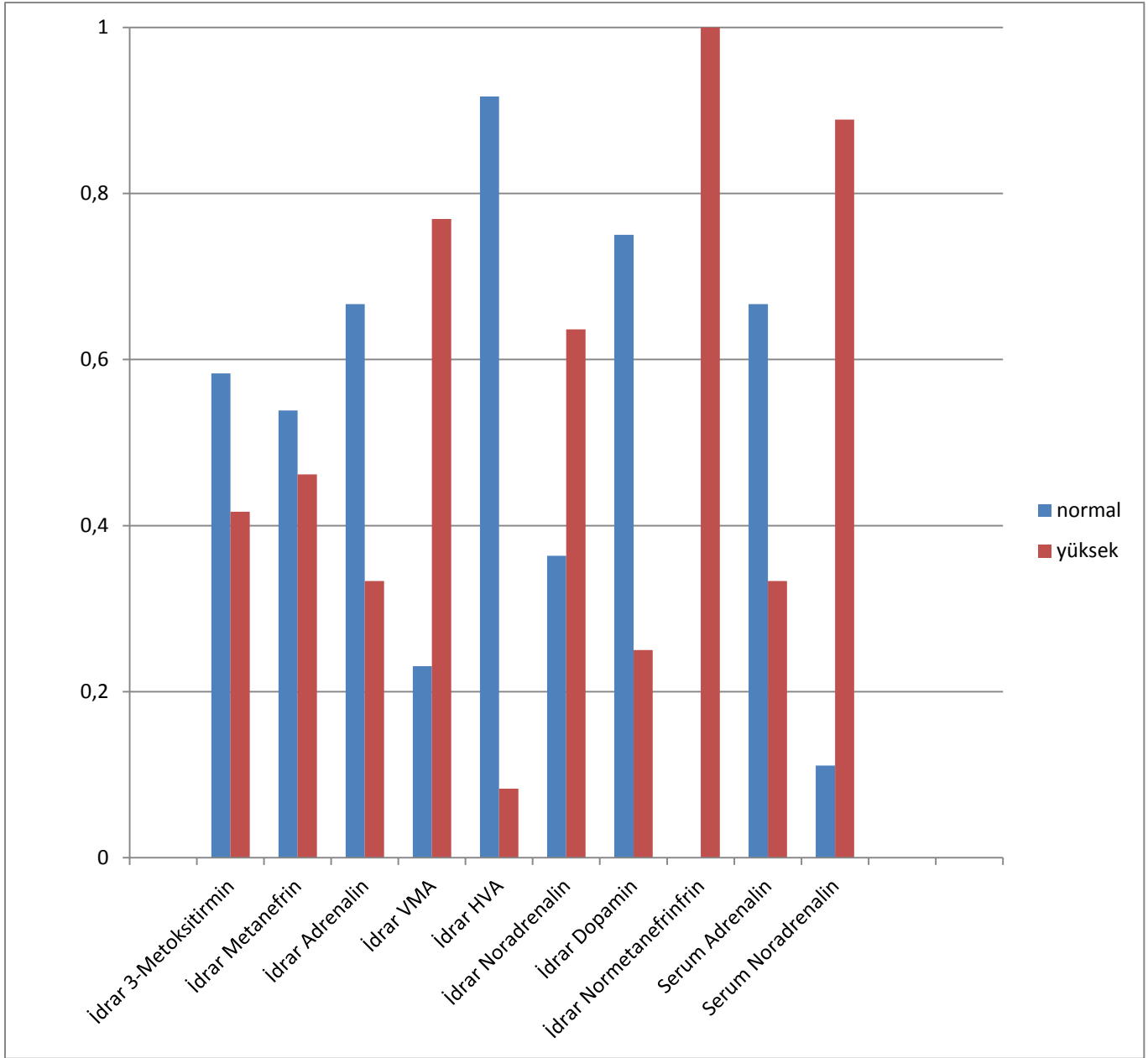
Komorbidite	Feokromasitoma (n=15)	Adrenokortikal adenom (n=28)	Adrenokortikal karsinom (n=14)	P
HT [n (%)]	11 (73.3)	18 (66.7)	6 (42.9)	0.196
DM [n (%)]	6 (40.0)	7 (25.9)	2 (15.4)	0.337
HL [n (%)]	4 (26.7)	3 (11.1)	0 (0.0)	0.101
OP [n (%)]	0 (0.0)	4 (14.8)	1 (7.7)	0.441
Kanser [n (%)]	0 (0.0)	4 (14.3)	2 (14.3)	0.302
Nefrolitiazis [n (%)]	3 (20.0)	0 (0.0)	3 (23.1)	0.038

Tablo 4.5.4. Feokromositoma hastalarının idrar ve serum katekolamin sonuçları

24 saatlik idrar	Mean ± SD	Median	Normal aralık
3-metoksitiramin(µg/gün)	375.9± 354.0	268	120-300
Metanefrin (µg/gün)	1613.8 ± 230.3	241	74-298
Adrenalin (µg/gün)	25.2 ± 42.9	6.2	4-20
Vanilmandelik asit (mg/gün)	14.2 ± 10.2	9.5	3.3-6.6
Homovalinik asit (mg/gün)	4.2 ± 1.6	3.8	2-6.9
Noradrenalin (µg/gün)	443.0 ± 802.1	164.0	23-109
Dopamin (µg/gün)	479.2 ± 616.5	303.5	190-480
Normetanefrin (µg/gün)	3420 ± 3802.5	2190	105-354
Serum			
Adrenalin (ng/L)	136.6 ± 156.2	76.0	30-90
Noraderenalin (ng/L)	4459.3 ± 5833.1	671.0	165-460

Tablo 4.5.5. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scales Score (PASS)

Özellik	Puan
Nüklear hiperkromazi	1
Nüklear pleomorfizm	1
Kapsüler invazyon	1
Vasküler invazyon	1
Yağ dokuya yayılım	2
Atipik mitoz	2
Tümör hücresinde iğsilenme	2
Hücrel monoton yapı	2
Yüksek selülarite	2
Santral nekroz	2
Geniş yuvalar ya da diffüz büyüme (>%10 tümör volumünün)	2
Mitoz sayısı >3/10 BBA	2
Toplam	20



Şekil 4.5.1. Feokromositoma hastalarının idrar ve serum katekolaminlerinin normal ya da yüksek olmasının oranları.

4.6.Subklinik Cushing Sendromlu Hastaların Özellikleri

Fonksiyonel değerlendirme sonucunda 20 hastada SCS tespit edildi. Tablo 4.6.1 'de SCS hastalarının genel özellikleri verilmiştir. Fonksiyonsuz adenom ile SCS hastalarının tanı yaşı, cinsiyet, VKI ve eşlik eden komorbiditeler açısından değerlendirilmesi tablo 4.6.2 ile gösterilmiştir.

Tablo 4.6.1 Subklinik Cushing Sendrom'lu hastaların genel özellikleri

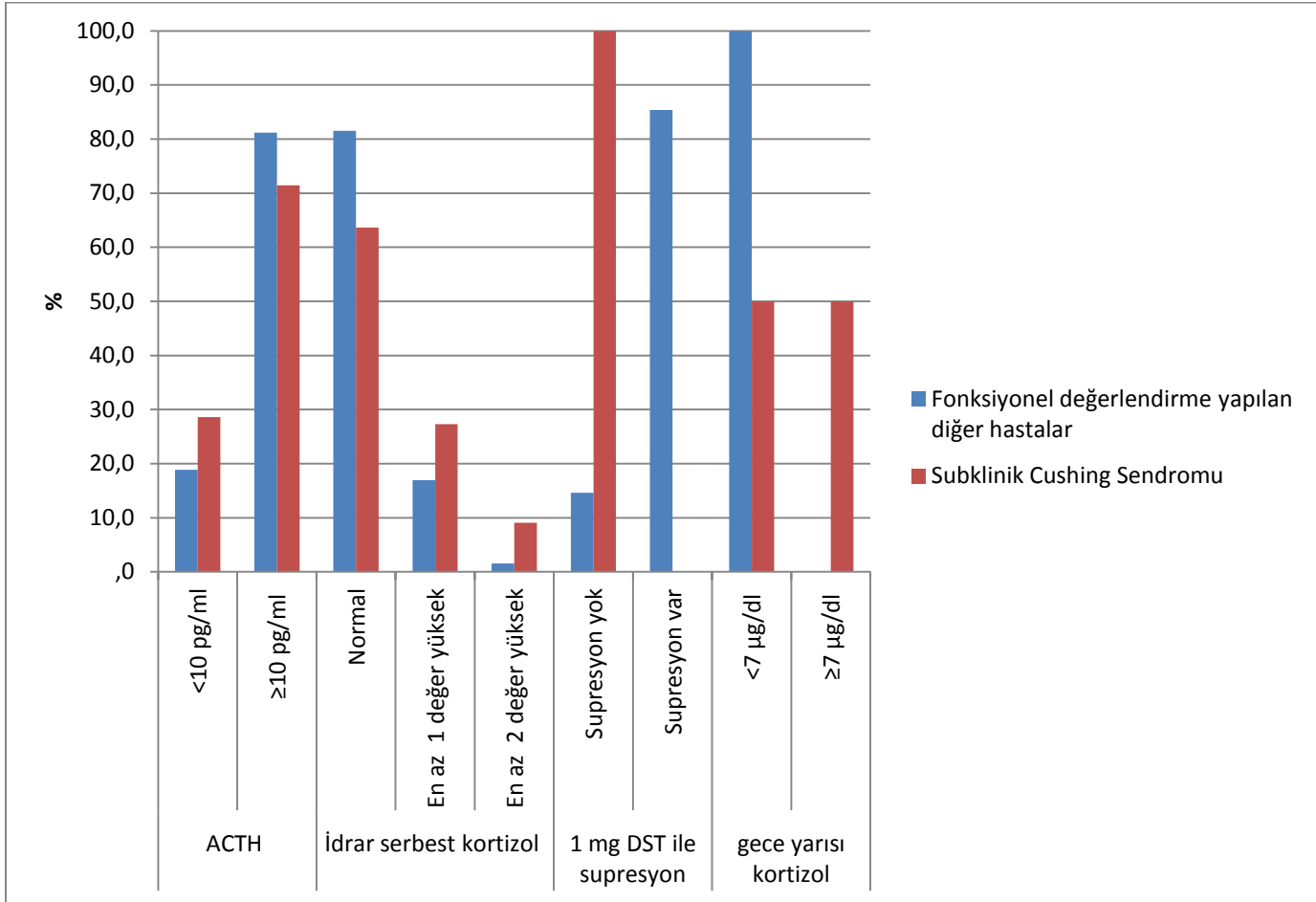
Tanı yaşı (yıl)	57.6 ± 12.9
Cinsiyet (K/E)	14/6
VKI (kg/m ²)	33.9 ± 6.9
SKB (mmHg)	133.2 ± 21.8
DKB (mmHg)	83.5 ± 11.6
BT adenom taraf [n (%)]	
Sağ	7 (35)
Sol	6 (30)
Bilateral	7 (35)
BT adenom çap [n (%)]	
<4cm	17 (85)
4-6 cm	3 (15)

Tablo 4.6.2. Fonksiyonsuz adenom ve Subklinik Cushing Sendromlu hastaların tanı yaşları, cinsiyetleri, VKI'leri ve eşlik eden komorbidite durumları

	Subklinik Cushing Sendromu (n=20)	Fonksiyonsuz adenom (n=153)
Tanı yaşı (yıl)	57.6 ± 12.9	53.7 ± 9.9
VKI (kg/m ²)	33.9 ± 6.9	29.7 ± 5.6
Cinsiyet (K/E)	14/6	99/54
Obezite (%)	63.6	31.7
HT (%)	47.7	41.1
DM (%)	22.2	22.7
HL (%)	27.8	15.1
OP (%)	11.1	5.1

Subklinik Cushing sendromu hastalarının hiperkortizolizm sonuçlarına bakıldığında; ACTH <10 pg/ml %28.6 hastada, 24 saatlik idrar kortizolünde yükseklik %36.4 hastada, 1 mg DST testi ile supresyon olmaması %100 hastada ve gece yarısı kortizol düzeyinin > 7 µg/dl %50 hastada gösterilmiştir. Fonksiyonel değerlendirme yapılan hastalardan SCS olan ve olmayan hastaların hiperkortizolizm değerlendirme sonuçları şekil 4.6.1 ile gösterilmiştir. 1 mg deksametazon supresyon testi yapılan 11 hastada supresyon olmadı ve 2 mg deksametazon supresyon testi yapıldı. İki mg deksametazon ile de supresyon olamayan 2 hasta vardı. Bu iki hastaya 8 mg deksametazon supresyon testi yapıldı ve supresyon saptandı. Subklinik Cushing sendromlu hastaların DHEA-S düzeylerinin düşük olma prevalansı %25 olarak bulunmuştur.

Subklinik Cushing sendrom'lu hastaların 11'i endokrinoloji takibine devam etmiş. Bu hastalardan 4'ü opere olmuştu. Opere olan hastaların histopatolojisi 3'ü adrenokortikal adenom ve 1'i adrenokortikal karsinom idi. Adrenokortikal karsinom hastası, postoperatif mitotan tedavisi aldı ve steroid ve fludrokortizon replasmanlarını alıyor. Üç yıllık takibi var ve en son kontrole Haziran 2013'te geldi. Opere olan diğer bir hastanın takibi yok, diğer iki hastanın postoperatif takibi var ve takipte hiperkortizolizm tespit edilmedi. Takipli olan 11 hastanın ortalama takip süresi 3 yıl (sınırlar 1- 11 yıl) idi.



Şekil 4.6.1. Fonksiyonel değerlendirme yapılan hastalardan SCS hastalarının ve diğer hastaların hiperkortizolizm değerlendirme sonuçları

4.7. Hiperaldosteronizm Hastasının Özellikleri

Adrenal insidentaloma hastalarının 1'inde hiperaldosteronizm tespit edildi. Bu vaka 78 yaşında erkekti. Yirmibeş yıllık HT hikayesi vardı. Üçlü antihipertansif tedavi altındayken kan basıncı 150/90 mmHg idi. Bilinen DM'i yoktu. Sağ adrenalde 36*35 mm'lik adenom ile uyumlu insidental kitlesi vardı. Serum K değeri 3.4, plazma renin 2.8 pg/ml ve plazma aldosteron 1155 pg/ml idi. Bu vaka hiperaldosteronizm tanısı ile cerrahiye yönlendirildi ve sağ adrenalektomi yapıldı. Patolojisi adrenokortikal adenom olarak rapor edildi.

4.8. Cushing Hastalarının Özellikleri

Fonksiyonel değerlendirmesi yapılan hastalardan 3 vakada Cushing sendromu vardı. Cushing kliniği bu 3 vakada da vardı. Üç vakanın 2'si opere edildi. Opere olmayan diğer vakanın endokrinolojik değerlendirilmesi devam ediyor. Opere olan 2 vakanın özellikleri tablo 4.8.1 ile verilmiştir. Bu iki hastanın ACTH <5 pg/ml idi. Vaka 1'in 1 ve 2 mg DST ile supresyonu olmamış, vaka 2'ye sadece 2mg DST yapılmış, supresyon olmamış, sonrasında 8 mg DST yapılmış ve supresyon olmamıştır.

Tablo 4.8.1. Opere olan 2 Cushing Sendromu vakasının özellikleri

	Vaka 1	Vaka 2
Tanı yaşı (yıl)	32	41
Cinsiyet	Kadın	kadın
HT	Yok	var
DM	Yok	yok
Obezite	Var	var
BT çekilme nedeni	yan ağrısı	chekup
BT adenom taraf	Sağ	sağ
BT adenom çap (mm)	30*20	40*30*30
Histopatoloji	Adrenokortikal adenom	Adrenokortikal karsinom

4.9. Adrenokortikal Karsinom Hastalarının Özellikleri

Histopatolojik tanısı adrenokortikal karsinom olan 14 vaka vardı. Bu vakaların radyolojik görüntüleme yöntemlerine başvuru nedenlerinin başında yan ağrısı gelmektedir, diğer nedenler şekil 4.1.1'de gösterilmiştir. Karsinom vakalarının komorbidite durumuna bakıldığında; %42.9'unda HT, %15.4'ünde DM, %14.3'ünde kanser ve %23.1'inde nefrolitiazis bulunmaktaydı (tablo 4.5.2). Bilinen kanser hikayesi olan 2 hasta vardı, 12 hastanın bilinen kanser hikayesi yoktu. İki hastada kadın olup, 1'i meme kanseri diğeri de kolon kanseriydi. Karsinom, adenom ve feokromositoma hastalarının tanı yaşı, VKI ve BT lezyon çapı açısından karşılaştırması tablo 4.9.1 ile verilmiştir. Tanı yaşı 48.7 ± 10.7 idi. Feokromositoma ile karşılaştırıldığında tanı yaşı ve VKI'leri benzerdi. BT'de belirtilen lezyon çapı açısından feokromositoma ve adrenokortikal karsinom arasında fark saptanmadı. Adrenokortikal adenom ve karsinom arasında BT'deki lezyon çapı açısından fark saptandı ($p=0.037$). Fonksiyonel değerlendirmesi yapılmayan 3 vaka, eksik değerlendirme yapılan 5 vaka, fonksiyonsuz 2 vaka, feokromositoma 1 vaka, SCS 1 vaka, Cushing sendromu 1 vaka ve katekolamin, glukokortikoid, mineralokortikoid ve androjen yüksekliği beraber bulunan 1 vaka vardı. Katekolamin, glukokortikoid, mineralokortikoid ve androjen yüksekliği beraber bulunan vakaya bakıldığında; 57 yaşında bayan hasta, meme kanseri nedeniyle takipli iken yapılan abdominal görüntülemesinde insidental olarak sol adrenalde 60 mm'lik metastaz ya da feokromositoma ile uyumlu olabilecek lezyonu tespit ediliyor. Endokrinolojik değerlendirilmesinde idrar katekolaminleri yüksek, plazma renin ve aldosteron düzeyleri yüksek, hiperkortizolizmi ve hiperandrojenizmi tespit edildi. Hastaya sol adrenalektomi yapıldı. Patolojisi adrenokortikal karsinom olarak rapor edildi. Ayrıca karaciğerde metastazı saptandı. Operasyondan sonra hastanın laboratuvar belirteçlerinde düzelme oldu. Hastaya kemoterapi verildi. Hasta tanıdan 2 yıl sonra eksitus oldu.

Adenom ve karsinom vakalarında yüksek DHEA-S oranlarına bakıldığında; adenom vakalarında yükseklik hiç yokken (toplam 14 hastanın DHEA-S değeri var, 7'si normal ve 7'si düşük düzeyde), karsinom vakalarının %25'inde yüksek DHEA-S düzeyi (toplam 4 hastanın DHEA-S değeri var, 1'i yüksek, 3'ü normal) saptandı.

Adrenokortikal karsinom vakalarından 2'si eksitus olmuş, 4'ünün durumu hakkında bilgi edinilemedi, diğer 8 hasta yaşıyor. Yaşayan 8 hastanın ortalama takip süresi 2.25 ay, en az 6 ay en fazla 10 yıllık takipleri vardı.

Tablo 4.9.1. Feokromostroma, adrenokortikal adenom ve adrenokortikal karsinomun tanı yaşı, VKI ve BT lezyon çapı

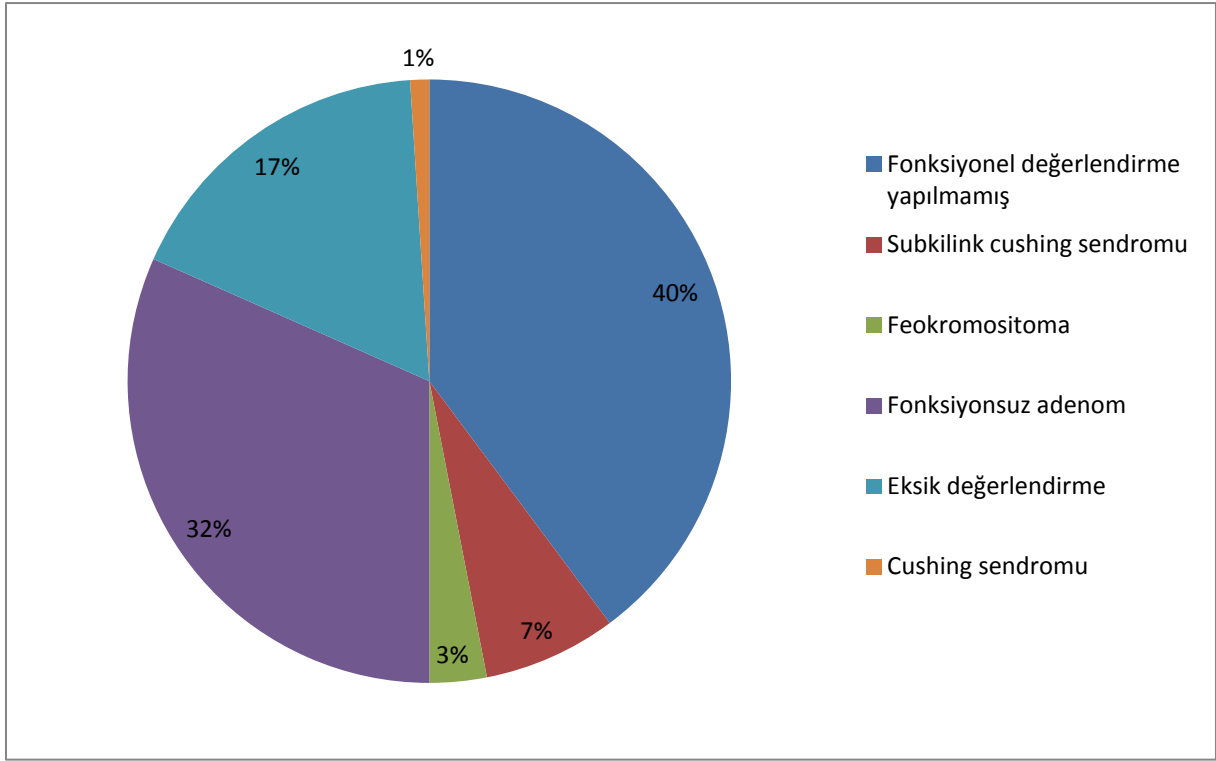
	Feokromositoma (1)	Adrenokortikal Adenom (2)	Adrenokortikal Karsinom (3)	P (1 vs 2)	P (1 vs 3)
Tanı yaşı (yıl)	49.2 ± 14.2	55.6 ± 11.6	48.7 ± 10.7	0.095	0.583
VKI ((kg/m ²))	28.3 ± 5.5	36.7 ± 11.2	26.8 ± 3.6	0.058	0.583
BT lezyon çapı	42 ± 23	32 ± 10	54 ± 35	0.134	0.286

4.10. Bilateral Adrenal Adenom Hastalarının Özellikleri

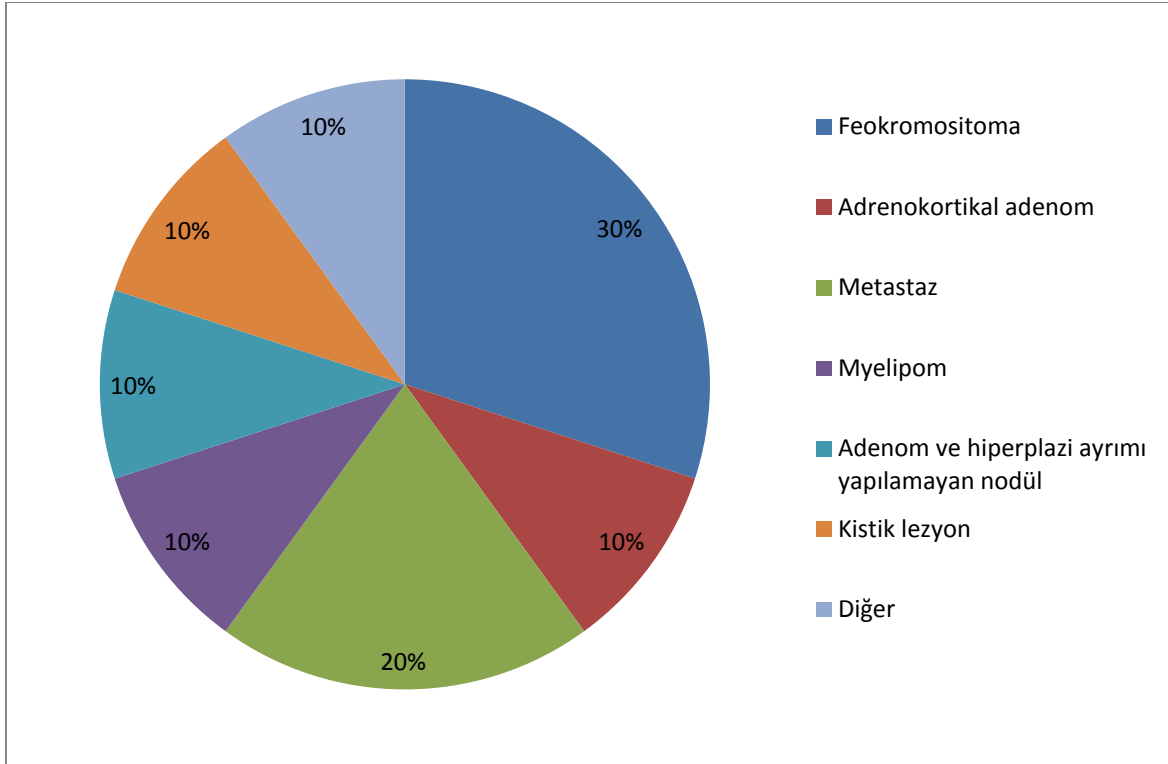
Doksansekiz bilateral adrenal adenom vakası vardı. Bu vakaların genel özellikleri tablo 4.10.1 ile verilmiştir. Bilateral adrenal adenomların fonksiyonel değerlendirme sonuçları şekil 4.10.1 ile gösterilmiştir. Doksansekiz bilateral adenom vakasının 10'u opere olmuş idi. Bunların histopatolojik alt grupları; 3 feokromositoma, 2 metastaz, 1 adrenokortikal adenom, 1 adrenokortikal adenom ve hiperplazi ayırımı yapılamayan nodül, 1 diffüz adrenokortikal hiperplazi, 1 miyelolipom ve 1 kistik lezyon idi (şekil 4.10.2). Opere olan 10 hastanın 4'üne bilateral adrenalectomi yapılmıştı. Bu hastaların 3'ü feokromositoma, 1'i kist olarak rapor edilmişti. Geriye kalan 6 hastaya unilateral adrenalectomi yapılmıştı. Unilateral adrenalectomi yapılan hastaların 5'inde adenomun büyük olduğu tarafa cerrahi yapılırken 1 hastaya adenomun daha küçük olduğu tarafa metastaz şüphesi ile cerrahi uygulanmıştı.

Tablo 4.10.1 Bilateral adrenal adenom vakalarının genel özellikleri

	Bilateral adrenal adenom
Tanı yaşı (yıl)	58.9 ± 11.6
Cinsiyet (K/E)	49/49
VKI (kg/m ²)	30.4 ± 5.4
DM (%)	19.4
HT (%)	38.8
Obezite (%)	8.2



Şekil 4.10.1. Bilateral insidental adrenal adenomların fonksiyonel değerlendirme sonuçları



Şekil 4.10.2. Bilateral insidental adrenal adenomların histopatolojik sonuçları

4.11. Takip Analizi

Adrenal insidentaloma tanılı 543 hastanın 439'unun şu anki sağkalımına bakıldı. Ölüm bildirim sisteminden bilgiler elde edildi. Üçyüzaltmış üç hasta yaşıyor, 76 hasta eksitus olmuştu. Ölen hastaların, opere olanlarının histopatolojik sonuçları değerlendirildiğinde 3'ü adrenokortikal adenom, 6'si metastaz ve 2'si adrenokortikal karsinom hastası idi. Tüm Aİ serisinin ortanca sağkalımı 101 ay [standart hata (SE): 15.1; %95 güven aralığı 71.4-130.6] idi.

Endokrinoloji takipli hastaların ortalama sağkalımı 129 ay (SE: 4.7; %95 güven aralığı 119.7-138.3) idi. Endokrinoloji takibi olmayan hastaların ortalama sağkalımı 53 ay (SE: 6.2; %95 güven aralığı 40.6-65.3) olarak hesaplandı.

Fonksiyonel değerlendirilmesi yapılanların ortanca sağkalımı 149 ay (SE: 34.1; %95 güven aralığı 82.0-215.9) idi. Fonksiyonel değerlendirilmesi yapılmayanların ortanca sağkalımları 53 ay (SE: 7.2; %95 güven aralığı 38.7 -67.2) idi.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada retrospektif olarak 543 Aİ hastası değerlendirilmiştir. Hastaların önemli bir kısmının yeterince tetkik edilmediği, endokrinoloji kliniğine başvuruların az olduğu dikkat çekmektedir.

Yaş dağılımı değişken olsada yığılım 5. dekatta olmaktadır. Daha önce yapılmış çalışmalarda altıncı dekatta pik olduğu görülmektedir ^{2, 5, 16}. Bunun önemli bir nedeni ülkemizde daha sık ve bazen gereksiz görüntüleme yöntemlerine başvuruluyor olması olabilir. Adrenal insidentaloma, kadın hastalarda (%58) daha sık görülmektedir. Bizim çalışmamıza benzer olarak, Mantero ve arkadaşlarının 1004 vakalık serilerinde ve birkaç büyük radyolojik çalışma serilerinde de kadınlarda daha sıklıkla Aİ rapor edilmiştir ^{5, 16, 37}. Kadınlarda görüntüleme yöntemine başvuru nedenlerinin başında karın ağrısı (%82) gelirken erkeklerde en fazla başvuru nedeni metastaz taraması (%75) olmuştur. Bu cinsiyet farklılığı nedeni ülkemizde kadınların hastaneye başvuru sayılarının daha fazla olması düşünülebilir.

Tanı tekniği olarak bizim çalışmamızda USG'nin ilk tanı aracı olarak kullanılması %21.2 idi. İtalyan serisinde bu oran %70 olarak verilmiştir; ancak bu çalışma 1980-1995 yılları arasında yapılmıştır ¹⁶. Günümüzde BT'nin daha yaygın kullanıma girmiş olması nedeniyle bizim çalışmamızda ilk tanı anında USG değilde BT daha yaygın olarak kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda adenomların büyük bir kesimi sol adrenal bezde (%47.5) yer almaktaydı. İtalyan serisinde sağ adrenal bez lokalizasyonu daha fazladır ¹⁶.

Adrenal insidentaloma'ların endokrin değerlendirmesi özellikle subklinik hormon üretimlerinin tespit edilerek erken dönemde kür olabilecek durumların tedavisini sağlamak açısından önemlidir. Bizim serimizde fonksiyonel değerlendirmesi tam yapılan 202 hastaya bakıldığında; feokromositoma %11.4, SCS'u %9.9 ve hiperaldosteronizm %1 oranında görülmüştür. Mantero ve arkadaşlarının çalışmasında fonksiyonsuz grup %85 ve feokromositoma grubu %4.2 olarak verilmiştir ¹⁶. Cho ve arkadaşlarının Kore'de yapmış oldukları çalışmada da fonksiyonsuz grup %86.2 ve feokromositoma grubu %2.1 olarak verilmiştir ³⁸. Bizim çalışmamızda feokromositoma oranı daha yüksektir. Serimizin büyük bir kısmının fonksiyonel değerlendirmesi ya hiç yapılmamış ya da eksik yapılan gruplar oluşturmaktadır. Buna neden olarak hastaların endokrinoloji dışı diğer bölümler tarafından takip edilmesi ve hastaların kontrollere gelmemesi gösterilebilir. Fonksiyonel değerlendirmenin her hastaya yapılmamış olması, seçilmiş hastaların endokrinolojiye olası başvurusu, orandaki bu yüksekliği izah edebilir.

Subklinik Cushing sendromunda otonom olarak adrenal adenomdan kortizol üretimi vardır. Tanıda kullanılacak altın standart bir test olmamakla beraber kullanılan testler şunlardır; düşük doz DST ile kortizolün suprese olmaması, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin yüksek olması, kortizolün diüurnal ritminin bozulması, CRH sonrası ACTH uyarısının yetersiz olması ve düşük DHEA-S düzeyidir ³⁹⁻⁴¹. Bizim bu çalışmamızda SCS'lu vakalarda fonksiyonel bozukluk saptamada en iyi iki test düşük doz DST ile kortizolün suprese olmaması ve gece yarısı kortizol yüksekliği idi. Dekametazon supresyon testi 1 mg ve/veya 2 mg olarak yapıldı ve supresyon için eşik değer 1.8 µg/dl altı olarak kabul edildi. Bazı çalışmalarda bu değer 5 µg/dl'nin altı l olarak alınmıştır ¹⁶.

Subklinik Cushing sendromlu hastaların artmış VKI, HT, azalmış insülin duyarlılığı, glukoz intoleransı ya da DM, kardiyovasküler risklerde artış ve osteopeni ya da osteoporoz sıklığında artış olduğu bilinmektedir ⁴¹. Bizim serimizde SCS'de HT %47.4, DM %22.2 ve obezite %63.6 oranındayken, Mantero ve arkadaşlarının çalışmasında bu oranlar daha düşük bulunmuştu (sırayla %41, %8 ve %38) ¹⁶. Diyabet ve obezite prevalansının belirgin oranda arttığı bizim çalışmamızda görülmektedir. Ülkemizde bu durum artan obezite ve diyabet prevalansı ile ilişkili olabilir.

Subklinik Cushing sendromu neden olabileceği komorbiditeler nedeniyle tedavi edilmesi gereken bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Cerrahi tedavinin faydalarını gösteren çalışmalar mevcuttur. Kardiyovasküler riskin değerlendirildiği bir çalışmada, cerrahi olan grupta kardiyovasküler risklerde iyileşme olduğu görülmüştür ⁴². Postoperatif uzun dönem takibi (mean 7.7 yıl) olan bir çalışmada, hiperkortizolizmin laboratuvar bulgularında düzelme 12 ay içinde görülmüş, diyabette iyileşme (%62.5 oranında) postoperatif 6 ay sonrasında görülmüştür ⁴³. Bizim SCS hastalarından 4'ü opere olmuştu ve uzun dönem takipleri maalesef bulunmamaktaydı.

Subklinik Cushing sendromu'nun aşikar Cushing sendromuna ilerlemesi karşılaşılabilecek bir durumdur. Subklinik Cushing sendromunun aşikar cushing sendromuna dönüşme riski 1 yıl sonraki takipte %11, 5 yıl sonraki takipte %26 olarak bulunmuştur. Fonksiyonsuz bir adenomun SCS'ye dönüşmesi ise 1 yıl sonra %3.8, 5 yıl sonra %6.6 olarak bulunmuştur ⁴¹. Değişik çalışmalarda benzer oranlar vardır ^{28, 44, 45}. Aşikar Cushing sendromunun tedavisinin morbidite ve mortaliteyi azalttığı net bir şekilde bilinmektedir ⁴⁶. Ancak SCS için bu durum çok net değildir.

Bu çalışmada insidental olarak saptanan 15 feokromositoma hastasının 4'ü normotansifti. Yeni yapılan bir çalışmada 49 insidental feokromositoma hastasının 28'i hipertansifken, 21'i normotansif olarak rapor edilmiştir ⁴⁷. İnsidental olarak saptanan adenomun katekolamin üretimini değerlendirilmesi gerekmektedir. Cerrahi tedavi öncesinde gelişebilecek hipertansif krizin önlenmesi açısından bu önemlidir. Hipertansif feokromositoma hastalarında idrar metanefrinlerinin tanısal duyarlılığı %98 iken, normotansif feokromositomalarda bu oran %75'tir ⁴⁷. Haissaguerre ve arkadaşlarının yeni yayınlamış oldukları bu çalışmada hipertansif feokromositomalarda tümör çapı ile üriner metanefrinler arasında pozitif yönde bir ilişki olduğunu göstermişlerdir; ancak aynı ilişki normotansif feokromositomalarda gösterilmemiştir. Bizim çalışmamızda 11 hasta hipertansif ve 4 hasta normotansifti. Feokromositoma hastalarımızın hepsinde idrar normetanefrin yüksekti. Ayrıca çoğu hastada idrar VMA ve idrar noradrenalin düzeyleri de yüksekti.

Thompson tarafından 2002 yılında 'Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scales Score' (PASS) adında, feokromositomanın malignensi riskini belirlemek için feokromositomanın patolojik özelliklerinden bir skor geliştirdi ⁴⁸. Toplamda en yüksek 20 puan alınmaktadır. PASS skoru 4'ün üstünde ise biyolojik davranışın agresif olduğu kabul edilmektedir. Ancak çoğu malign feokromositomada bu skorun 6 ve üzerinde olduğu görülmüştür ⁴⁹. Bizim çalışmamızda skoru 6 üstünde olan hasta yoktu. PASS skoru 6 olan 2 hasta vardı. Bizim bu serimizde insidental saptanan feokromositomaların PASS skoruna göre değerlendirildiğinde benign davranışlı oldukları kabul edildi.

Hiperaldosteronizm, Aİ vakalarının %1 kadarını oluşturmaktadır ⁷. Hipertansif Aİ vakalarının hiperaldosteronizm açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Aldosteron üreten adenomlu hastanın potasyum düzeyi normal olabileceği için taramada potasyum düzeyi ölçümü önerilmemektedir. Plazma aldosteron konsantrasyonunun plazma renin aktivitesine oranı tarama testi olarak önerilmektedir ²³. Bizim Aİ serimizde fonksiyonel değerlendirme yapılan hastalar içerisinde % 0.5 (n=1) oranında hiperaldosteronizm saptandı.

Adrenokortikal karsinom Aİ nedenleri içerisinde nadir bir durum değildir. Adrenokortikal karsinomların %5 kadarının Aİ olduğu belirtilmektedir ³³. Genel popülasyonda adrenokortikal karsinomun yıllık insidansı, milyonda 0.5-2'dir ⁵⁰. Bizim 543 hasta serisinde opere olan 108 hastanın 14'ü adrenokortikal karsinom vakasıydı. Kasperlik-Zaluska ve arkadaşları 311 Aİ vakasında 21 adrenokortikal karsinom vakası rapor etmişlerdir ⁵¹. Kloos ve arkadaşları adrenokortikal karsinom için görülme oranlarını %0-%25 arasında olduğunu

belirtmişlerdir ². Bizim serimizde adrenokortikal adenom ile karşılaştırıldığında tanı yaşı daha gençti (adenom için tanı yaşı 55.6 ± 11.6 iken karsinom için 48.7 ± 10.7 yıl). Diğer serilerde adrenokortikal karsinom erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Bizim serimizde de benzer olarak kadınların %9.1'inde, erkeklerin %19.5'inde adrenokortikal karsinom vardı. Adrenokortikal karsinom fonksiyonel olarak aktif olabilir. Cushing sendromu veya virilizasyon görülebilir. Bizim karsinom hastalarımız fonksiyonel olarak; 1'i katekolamin yüksekliği, 1'i Cushing sendromu, 1'i subklinik cushing sendromu ve 1 vaka da katekolamin, mineralokortikoid, glukokortikoid ve androjenlerde yükseklik bulunmaktaydı. Hormonal değerlendirmede adrenokortikal karsinom için tanısal bir test bulunmamaktadır. Ancak 17-hidroksikortikosteroidler ve 17-ketosteroidlerin idrarla atılımı artmaktadır. Bu çalışmada bu parametreler değerlendirilmemiştir.

Adrenal insidentaloma vakalarının cerrahiye gönderilmesi için BT'de belirtilen lezyon çapı için önerilen değer 4 cm ve üzeridir ¹. Bizim bu çalışmaya bakıldığında BT çapları adrenokortikal karsinomların 54 ± 35 (10-130), feokromositomaların 42 ± 23 (9-80) ve adrenokortikal adenomların 32 ± 10 (13-50) olarak bulunmuştur. Karsinom vakalarının tümör çapları çok geniş bir aralıkta olmasına rağmen ortanca değeri 50 mm'dir. Feokromositomaların ortanca değeri 39 mm'dir. Bu bilgiler ışığında 4 cm ve üzeri Aİ vakalarının cerrahiye gönderilmesi uygun görünmektedir.

Bizim bu çalışmamızın önemli kısıtlılıkları; retrospektif bir çalışma olması, dosya kayıtlarının eksik olması ve çoğu hastanın uzun dönem takiplerinin olmamasıdır. Özellikle fonksiyonel olmayan adenomlar ve subklinik Cushing sendromu olanların aşikar Cushing sendromu geliştirebileceği görüşünden yola çıkılırsa bu hastaların 1 veya 2 yıllık periyotlarla steroid hormon durumlarının değerlendirilmesi önemlidir. Adrenal insidentaloma yönetiminde literatürde takiple ilgili bilgiler sınırlıdır. Dikkatli takip sonuçları, giderek artan sayıdaki insidentolomaların takip parametrelerine önemli katkıda bulunabilir. Bizim bu serimizde çok net olarak fonksiyonsuz ve SCS olan hastaların takip sonrası değerlendirmelerini yapamamış olmamız önemli bir eksikliklerdir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Adrenal insidentaloma günümüzde radyolojik görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanılmasıyla beraber klinikte sıkça karşılaştığımız bir problemdir. Bu grup hastaların yaşı, başvuru nedenleri, hormonal değerlendirmeleri ve radyolojik özellikleri beraber değerlendirilerek tedavi planı çizilmeli ve gerekli hastalar cerrahiye gönderilmelidir. Endokrinolojik değerlendirme ile klinikte sessiz olan SCS, feokromositoma ve adrenokortikal karsinom vakalarının saptanması ve cerrahi tedavi planı çizilmesi gelişebilecek morbiditeleri ve mortaliteyi önlemesi bakımından önemlidir. Bu bakımdan hastaların ilk Aİ tanısı aldıklarında endokrinolojik değerlendirilmelerinin dikkatli bir şekilde yapılması gerekmektedir. Bizim bu çalışmamız ile endokrinoloji takibinde olan ve fonksiyonel değerlendirilmesi yapılan hastaların ortalama ve ortanca sağkalımlarının daha iyi olduğu görülmüştür.

Adrenal insidentaloma toplumda sık görülmektedir ve nispeten basit ve ucuz tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır. İlk tanı anında düzgün ve güvenilir tanı testleri ile değerlendirilmeler yapılmalıdır. Özellikle bizim çalışmamıza göre, sessiz feokromositoma ve adrenokortikal karsinomların tespiti için ilk endokrinolojik değerlendirme önem arz etmektedir. Bizim çalışmamızda uzun dönem takip verileri sınırlıdır. Uzun dönemde opere olan ve olmayan hastaların verilerinin karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle SCS'nun tanısından takibine kadar olan süreçte klinisyeni doğru yönlendirecek çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç olarak, Aİ tanısı konulduğu anda düzgün ve tam yapılan klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirme hastanın tedavi ve takibine yön çizecektir. Basit bir kistten karsinoma kadar değişen spektrumda nedeni olabilen Aİ değerlendirmesinde klinisyen dikkatli ve uyanık olmalıdır. Yapılacak prospektif çalışmalar ile Aİ vakalarının tedavi ve takipleri belirlenebilecektir.

7. KAYNAKLAR

- 1 Young, W.F., Jr. (2007) Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med*, **356**, 601-610.
- 2 Kloos, R.T., Gross, M.D., Francis, I.R., Korobkin, M. & Shapiro, B. (1995) Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev*, **16**, 460-484.
- 3 Terzolo, M., Stigliano, A., Chiodini, I., Loli, P., Furlani, L., Arnaldi, G., Reimondo, G., Pia, A., Toscano, V., Zini, M., Borretta, G., Papini, E., Garofalo, P., Allolio, B., Dupas, B., Mantero, F. & Tabarin, A. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol*, **164**, 851-870.
- 4 Hedeland, H., Ostberg, G. & Hokfelt, B. (1968) On the prevalence of adrenocortical adenomas in an autopsy material in relation to hypertension and diabetes. *Acta Med Scand*, **184**, 211-214.
- 5 Herrera, M.F., Grant, C.S., van Heerden, J.A., Sheedy, P.F. & Ilstrup, D.M. (1991) Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery*, **110**, 1014-1021.
- 6 Bovio, S., Cataldi, A., Reimondo, G., Sperone, P., Novello, S., Berruti, A., Borasio, P., Fava, C., Dogliotti, L., Scagliotti, G.V., Angeli, A. & Terzolo, M. (2006) Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest*, **29**, 298-302.
- 7 Young, W.F., Jr. (2000) Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am*, **29**, 159-185, x.
- 8 Melmed, S. (2011) *Williams Textbook of Endocrinology*.
- 9 Zeiger, M.A., Thompson, G.B., Duh, Q.Y., Hamrahian, A.H., Angelos, P., Elaraj, D., Fishman, E. & Kharlip, J. (2009) American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. *Endocr Pract*, **15**, 450-453.
- 10 Terzolo, M., Bovio, S., Pia, A., Reimondo, G. & Angeli, A. (2009) Management of adrenal incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, **23**, 233-243.
- 11 Erbil, Y., Ademoglu, E., Ozbey, N., Barbaros, U., Yanik, B.T., Salmaslioglu, A., Bozboru, A. & Ozarmagan, S. (2006) Evaluation of the cardiovascular risk in patients with subclinical Cushing syndrome before and after surgery. *World J Surg*, **30**, 1665-1671.

- 12 Rossi, R., Tauchmanova, L., Luciano, A., Di Martino, M., Battista, C., Del Viscovo, L., Nuzzo, V. & Lombardi, G. (2000) Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab*, **85**, 1440-1448.
- 13 Terzolo, M., Pia, A., Ali, A., Osella, G., Reimondo, G., Bovio, S., Daffara, F., Procopio, M., Paccotti, P., Borretta, G. & Angeli, A. (2002) Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*, **87**, 998-1003.
- 14 Arnaldi, G., Angeli, A., Atkinson, A.B., Bertagna, X., Cavagnini, F., Chrousos, G.P., Fava, G.A., Findling, J.W., Gaillard, R.C., Grossman, A.B., Kola, B., Lacroix, A., Mancini, T., Mantero, F., Newell-Price, J., Nieman, L.K., Sonino, N., Vance, M.L., Giustina, A. & Boscaro, M. (2003) Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*, **88**, 5593-5602.
- 15 Kazama, I., Komatsu, Y., Ohiwa, T., Sanayama, K. & Nagata, M. (2005) Delayed adrenal insufficiency long after unilateral adrenalectomy: prolonged glucocorticoid therapy reduced reserved secretory capacity of cortisol. *Int J Urol*, **12**, 574-577.
- 16 Mantero, F., Terzolo, M., Arnaldi, G., Osella, G., Masini, A.M., Ali, A., Giovagnetti, M., Opocher, G. & Angeli, A. (2000) A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*, **85**, 637-644.
- 17 Kasperlik-Zaluska, A.A., Roslonowska, E., Slowinska-Srzednicka, J., Otto, M., Cichocki, A., Cwikla, J., Slapa, R. & Eisenhofer, G. (2006) 1,111 patients with adrenal incidentalomas observed at a single endocrinological center: incidence of chromaffin tumors. *Ann N Y Acad Sci*, **1073**, 38-46.
- 18 Lenders, J.W., Pacak, K., Walther, M.M., Linehan, W.M., Mannelli, M., Friberg, P., Keiser, H.R., Goldstein, D.S. & Eisenhofer, G. (2002) Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA*, **287**, 1427-1434.
- 19 Pacak, K. (2007) Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab*, **92**, 4069-4079.
- 20 Obara, T., Ito, Y., Okamoto, T., Kanaji, Y., Yamashita, T., Aiba, M. & Fujimoto, Y. (1992) Risk factors associated with postoperative persistent hypertension in patients with primary aldosteronism. *Surgery*, **112**, 987-993.
- 21 Young, W.F., Jr. & Klee, G.G. (1988) Primary aldosteronism. Diagnostic evaluation. *Endocrinol Metab Clin North Am*, **17**, 367-395.

- 22 Weinberger, M.H. & Fineberg, N.S. (1993) The diagnosis of primary aldosteronism and separation of two major subtypes. *Arch Intern Med*, **153**, 2125-2129.
- 23 Funder, J.W., Carey, R.M., Fardella, C., Gomez-Sanchez, C.E., Mantero, F., Stowasser, M., Young, W.F., Jr. & Montori, V.M. (2008) Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, **93**, 3266-3281.
- 24 Sturgeon, C., Shen, W.T., Clark, O.H., Duh, Q.Y. & Kebebew, E. (2006) Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: how much does tumor size predict the likelihood of malignancy? *J Am Coll Surg*, **202**, 423-430.
- 25 Casola, G., Nicolet, V., vanSonnenberg, E., Withers, C., Bretagnolle, M., Saba, R.M. & Bret, P.M. (1986) Unsuspected pheochromocytoma: risk of blood-pressure alterations during percutaneous adrenal biopsy. *Radiology*, **159**, 733-735.
- 26 McCorkell, S.J. & Niles, N.L. (1985) Fine-needle aspiration of catecholamine-producing adrenal masses: a possibly fatal mistake. *AJR Am J Roentgenol*, **145**, 113-114.
- 27 Barry, M.K., van Heerden, J.A., Farley, D.R., Grant, C.S., Thompson, G.B. & Ilstrup, D.M. (1998) Can adrenal incidentalomas be safely observed? *World J Surg*, **22**, 599-603; discussion 603-594.
- 28 Libe, R., Dall'Asta, C., Barbetta, L., Baccarelli, A., Beck-Peccoz, P. & Ambrosi, B. (2002) Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*, **147**, 489-494.
- 29 Siren, J., Tervahartiala, P., Sivula, A. & Haapiainen, R. (2000) Natural course of adrenal incidentalomas: seven-year follow-up study. *World J Surg*, **24**, 579-582.
- 30 Barzon, L., Scaroni, C., Sonino, N., Fallo, F., Paoletta, A. & Boscaro, M. (1999) Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab*, **84**, 520-526.
- 31 Ghose, R.P., Hall, P.M. & Bravo, E.L. (1999) Medical management of aldosterone-producing adenomas. *Ann Intern Med*, **131**, 105-108.
- 32 Allolio, B. & Fassnacht, M. (2006) Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*, **91**, 2027-2037.
- 33 Barzon, L., Sonino, N., Fallo, F., Palu, G. & Boscaro, M. (2003) Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*, **149**, 273-285.
- 34 Lam, K.Y. & Lo, C.Y. (2002) Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol (Oxf)*, **56**, 95-101.

- 35 Barzon, L., Fallo, F., Sonino, N. & Boscaro, M. (2002) Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol*, **146**, 61-66.
- 36 Angeli, A., Osella, G., Ali, A. & Terzolo, M. (1997) Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm Res*, **47**, 279-283.
- 37 Beldegrun, A., Hussain, S., Seltzer, S.E., Loughlin, K.R., Gittes, R.F. & Richie, J.P. (1986) Incidentally discovered mass of the adrenal gland. *Surg Gynecol Obstet*, **163**, 203-208.
- 38 Cho, Y.Y., Suh, S., Joung, J.Y., Jeong, H., Je, D., Yoo, H., Park, T.K., Min, Y.K., Kim, K.W. & Kim, J.H. Clinical characteristics and follow-up of Korean patients with adrenal incidentalomas. *Korean J Intern Med*, **28**, 557-564.
- 39 Mitchell, I.C., Auchus, R.J., Juneja, K., Chang, A.Y., Holt, S.A., Snyder, W.H., 3rd & Nwariaku, F.E. (2007) "Subclinical Cushing's syndrome" is not subclinical: improvement after adrenalectomy in 9 patients. *Surgery*, **142**, 900-905; discussion 905 e901.
- 40 Reincke, M., Nieke, J., Krestin, G.P., Saeger, W., Allolio, B. & Winkelmann, W. (1992) Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, **75**, 826-832.
- 41 Abdelmannan, D. & Aron, D.C. Adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*, **11**, 135-140.
- 42 Tsuiki, M., Tanabe, A., Takagi, S., Naruse, M. & Takano, K. (2008) Cardiovascular risks and their long-term clinical outcome in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Endocr J*, **55**, 737-745.
- 43 Toniato, A., Merante-Boschin, I., Opocher, G., Pelizzo, M.R., Schiavi, F. & Ballotta, E. (2009) Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. *Ann Surg*, **249**, 388-391.
- 44 Terzolo, M., Reimondo, G. & Angeli, A. (2009) Definition of an optimal strategy to evaluate and follow-up adrenal incidentalomas: time for further research. *Eur J Endocrinol*, **161**, 529-532.
- 45 Vassilatou, E., Vryonidou, A., Michalopoulou, S., Manolis, J., Caratzas, J., Phenekos, C. & Tzavara, I. (2009) Hormonal activity of adrenal incidentalomas: results from a long-term follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, **70**, 674-679.

- 46 Nieman, L.K., Biller, B.M., Findling, J.W., Newell-Price, J., Savage, M.O., Stewart, P.M. & Montori, V.M. (2008) The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, **93**, 1526-1540.
- 47 Haissaguerre, M., Courel, M., Caron, P., Denost, S., Dubessy, C., Gosse, P., Appavoupouille, V., Belleannee, G., Jullie, M.L., Montero-Hadjadje, M., Yon, L., Corcuff, J.B., Fagour, C., Mazerolles, C., Wagner, T., Nunes, M.L., Anouar, Y. & Tabarin, A. Normotensive incidentally discovered pheochromocytomas display specific biochemical, cellular, and molecular characteristics. *J Clin Endocrinol Metab*, **98**, 4346-4354.
- 48 Parenti, G., Zampetti, B., Rapizzi, E., Ercolino, T., Giache, V. & Mannelli, M. Updated and new perspectives on diagnosis, prognosis, and therapy of malignant pheochromocytoma/paraganglioma. *J Oncol*, **2012**, 872713.
- 49 Strong, V.E., Kennedy, T., Al-Ahmadie, H., Tang, L., Coleman, J., Fong, Y., Brennan, M. & Ghossein, R.A. (2008) Prognostic indicators of malignancy in adrenal pheochromocytomas: clinical, histopathologic, and cell cycle/apoptosis gene expression analysis. *Surgery*, **143**, 759-768.
- 50 Icard, P., Goudet, P., Charpenay, C., Andreassian, B., Carnaille, B., Chapuis, Y., Cougard, P., Henry, J.F. & Proye, C. (2001) Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg*, **25**, 891-897.
- 51 Kasperlik-Zaluska, A.A., Migdalska, B.M. & Makowska, A.M. (1998) Incidentally found adrenocortical carcinoma. A study of 21 patients. *Eur J Cancer*, **34**, 1721-1724.