

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ADRENAL KİTLELERİN
ENDOKRİNOLOJİK FONKSİYON, RADYOLOJİK
GÖRÜNTÜLEME VE PATOLOJİ SONUÇLARININ
POSTOPERATİF ANALİZİ

HAZIRLAYAN
Dr. Selman ERENCİ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2015

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ADRENAL KİTLELERİN
ENDOKRİNOLOJİK FONKSİYON, RADYOLOJİK
GÖRÜNTÜLEME VE PATOLOJİ SONUÇLARININ
POSTOPERATİF ANALİZİ

HAZIRLAYAN
Dr. Selman ERENCİ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Serkan YENER

TEŞEKKÜR

Beni büyüten ve bugünlere ulaşmamda benden büyük payı olan canım annem ve babama,

Sıkıntılı anlarımda bana yol gösteren ve hem bu tezde hem de Dahiliye eğitimimde emeği olan sayın tez hocam Doç. Dr. Serkan Yener'e, Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Fatoş Önen'e,

Hem bu tezin hazırlanmasında hem de asistanlığım süresince, tecrübeleriyle ve bilgileriyle eğitimimde katkıda bulunan hocalarıma,

Ailemden çok birlikte olduğum, bazen uykusuz nöbet gecelerinde bazen yorgun mesailerde birlikte çalıştığım ve çok sevdiğim asistan arkadaşlarıma,

Hastaların verilerini toplamamda yardımcı olan arşiv çalışanları ve birlikte çalışmaktan mutlu olduğum diğer tüm DEÜTF Hastanesi çalışanlarına,

Beni her zaman destekleyen sevgili kardeşlerim ve dostlarıma

teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Selman Erenci

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	1
ABSTRACT	2
GİRİŞ VE AMAÇ	3
TARİHÇE	4
ADRENAL BEZİN GELİŞİMİ VE HİSTOLOJİSİ	5
ANATOMİ	11
ADRENAL FİZYOLOJİ	13
SÜRRENAL TÜMÖRLER	16
CUSHİNG SENDROMU	17
PRİMER HİPERALDOSTERONİZİM	22
FEOKROMOSİTOMA	23
ADRENAL ADENOMLAR ve KARSİNOMLAR	30
ADRENAL KORTİKAL HİPERPLAZİ	33
ADRENAL KARSİNOM	33
ADRENAL İNİDENTAL KİTLELER	38
HORMONAL AKTİVİTESİ OLMAYAN LEZYONLAR	47
GEREÇ VE YÖNTEMLER	50
SONUÇLAR	52
TARTIŞMA	71
KAYNAKLAR	79

KISALTMALAR

ACTH	: ADRENOKORTİKOTROPİN HORMON
VCİ	: VENA KAVA İNFERİOR
DHEA	: DEHİDROEPIANDOSTERON
CRH	: KORTİKOTROPİN RELASİNG HORMON
MAO	: MONOAMİNO-OKSİDAZ
COMT	: KATEKOL-O-METİL TRANSFERAZ
SSS	: SANTRAL SİNİR SİSTEMİ
CBG	: KORTİZOL BİNDİNG GLOBULİN
APA	: ALDOSTERON ÜREten ADENOM
PH	: PRİMER HİPERALDOSTERONİZM
BİAH	: BİLATERAL İDİOPATİK AADRENAL HİPERPLAZİ
BAH	: BİLATERAL ADRENAL HİPERPLAZİ
UAH	: UNİLATERAL ADRENAL HİPERPLAZİ
GDH	: GLUKOKORTİKOID İLE DÜZELTİLEBİLİR HİPERALDOSTERONİZM
MEN	: MULTİPL ENDOKRİN NEOPLAZİ
TMC	: TİROİD MEDÜLLER KANSER
VHLH	: VONHİPPEL-LİNDAU HASTALIĞI
MSS	: MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ
NF	: NÖROFİBROMATOZİS
VC	: VAZOKONSTRÜKSİYON
VD	: VAZODİLATASYON
HT	: HİPERTANSİYON
BT	: BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ
MRG (MR)	: MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
PET	: POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ

MIBG	: META-İODOBENZYL-GUANİDİN
HÜ	: HOUNSFİELD ÜNİTESİ
dk.	: DAKİKA
DM	: DİABETES MELLİTUS
DST	: DEKSAMETAZON SÜPRESYON TESTİ
HPA	: HİPOFİZOADRENAL AKS
VKİ	: VÜCUT KİTLE İNDEKSİ
USG	: ULTRASONOGRAFİ
BMI	: BODY MASS İNDEKSİ
WHO	: WORLD HELATHY ORGANİZATİON

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1. Adrenal bezin gelişimi

Şekil-2. Adrenal bezin histolojisi

Şekil-3. Hormon sentezi

Şekil-4. Katekolamin sentezi

Şekil-5. Feokromasitomda katekolaminlerin etkileri

Şekil-6. Rastlantısal adrenal kitleye yaklaşım

TABLO LİSTESİ

Tablo-1. Adrenal tümörlerin sınıflaması

Tablo-2. Cushing's sendromunun nedenleri

Tablo-3. Cushing's sendromunun belirti ve bulguları

Tablo-4. Cushing's sendromu olmaksızın hiperkortizolizm durumları

Tablo-5. Feokromasitomada atakları başlatan faktörler

Tablo-6. Feokromasitoma klinik bulgular

Tablo-7. Şüpheli veya kanıtlanmış adrenal kortikal karsinomda diagnostik değerlendirme

Tablo-8. Adrenal kortikal karsinomda Mac Farlane sınıflaması

Tablo-9. Hastaların operasyon endikasyonları

Tablo-10. Adrenal kitlelerin görüntüleme nedenleri

Tablo-11. Adrenal lezyonların lokalizasyonlarına göre dağılımı

Tablo-12. Adrenal lezyonların lokalizasyon sıklıkları

Tablo-13. Adrenal lezyonların ilk saptandığı görüntüleme sıklıkları

Tablo-14. Adrenal lezyonların histolojik bulguları ve sıklıkları

Tablo-15. Adrenal kortikal hiperplazili vakaların adrenal lokalizasyon, hitolojik bulguları ve operasyon lokalizasyonları

Tablo-16. Adrenal lezyonların ilave histolojik bulguları ve sıklıkları

Tablo-17. Nonfonksiyone kitlelerin lokalizasyon sıklıkları

Tablo-18. Nonfonksiyone kitlelerin operasyon endikasyonları

Tablo-19. Boyutu >6 cm olan nonfonksiyone kitlelerin görüntüleme ve patoloji sonuçları

Tablo-20. Boyutu <6 cm olan nonfonksiyone kitlelerin görüntüleme ve patoloji sonuçları

Tablo-21. Nonfonksiyone kitlelerin histolojik bulguları

Tablo-22. Aşık Cushing's sendromu vakaların patoloji sonuçları

Tablo-23. Adrenal biyopsi yapılan vakalar

Tablo-24. Feokromasitoma vakalarında patoloji sonuçları

Tablo-25. Feokromasitoma vakalarında BT değerlendirmeleri

Tablo-26. Feokromasitoma vakalarında MRG değerlendirmeleri

Tablo-27. Feokromasitoma vakalarında BT ve MRG değerlendirmeleri

Tablo-28. Feokromasitoma vakalarında papss skoru ve Ki67 indeksi

Tablo-29. Primer hiperaldosteronizm vakaları

ÖZET

2002-2015 YILLARI ARASINDA ADRENALEKTOMİ YAPILAN HASTALARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Ağustos 2002 tarihinden Şubat 2015 tarihine kadar opere edilmiş veya biyopsi yapılmış toplam 181 hastanın verileri DEÜTF hastanesi arşivi kullanılarak elde edilmiştir. Hastalarla ilgili veriler hem hasta dosyalarındaki bilgilerden hem de hastane bilgi sistemindeki verilerden sağlanmıştır.

Bu çalışmada yapılan radyolojik ve patolojik değerlendirilmelerin analizi ile görüntülemelerin ayırt etmekte zorlandığı kitlelerin histolojik ipuçları elde edilmeye çalışılmıştır. Ayrıca ilgili bölümlerin geriye dönük incelemeler ile elde edilecek olan bu verilerden ön tanıların kontrol etmeleri ve yeniden gözden geçirmeleri sağlanacaktır.

Çalışmamızda hastanemizde yapılan adrenalectomileri ve biyopsileri inceledik. Hangi klinik ve radyolojik karar ile hastaya operasyon kararı alınmış ve sonuçta bu kitlenin histopatolojisi verilen operasyon kararını destekliyor mu? Radyolojik bulgular ile histopatolojik sonuçlar korelasyon gösteriyor mu? Çalışma sonucunda kitlelerin histolojik natürleri ortaya konmuştur.

Cerrahi endikasyonlarına baktığımızda oranlar şöyle sonuçlandı: feokromasitoma olanlar %14,6 , primer hiperladosteronizm olanlar (Conn sendromu) %9,6 ,metastaz şüphesi olanlar %23,0 ,primer adrenokortikal kanser olanlar %3,4 , subklinik Cushing's sendromu olanlar %6,7 , androjen üreten tümör olanlar %0,6 , konjenital adrenal hiperplazi olanlar %0,6 , bilateral adrenal hiperfonksiyon olanlar %3,4 , aşikar Cushing's sendromu olanlar %15,7 , subklinik Cushing's sendromu ara değerleri olanlar %3,9 insidental feokromasitoma olarak bulunanlar %1,7 , cerrahi nedeni saptanamayanlar %1,1 , adrenal hematoma olanlar %0,6 , hiperfonksiyonu olmayanlar %15,2 olarak bulundu.

Anahtar kelimeler: adrenal kitle, cerrahi tedavi, adrenalectomi

ABSTRACT

Retrospective analysis of the operated patients with adrenal masses between 2002-2015

This retrospective study was performed on 181 patients with adrenal masses who operated in the Medical Faculty of Dokuz Eylul University between 2002 and 2015. We use patient's archival file and the hospital information system.

It has attempted to obtain histological tips of the adrenal masses with patient's evaluations of radiological and pathological analysis performed in this study.

We examined the adrenalectomy and fine needle aspiration in our hospital. We examined surgery causes and histological results. In addition this retrospective analysis provide to check pre-diagnosis and reconsideration by related departments. It examined of correlation between radiological findings and histopathological results.

It has resulted in rates;it is found pheochromocytoma 14,6 percent, primary aldosteronism 9,6 percent, metastasis 23,0 percent, adrenocortical carcinoma 3,4 percent, subclinical Cushing's syndrome 6,7 percent, androgen-secreting adrenal tumors 0,6 percent, congenital adrenal hyperplasia 0,6 percent, with bilateral adrenal hyperfunction 3,4 percent, overt Cushing's syndrome 15,7 percent, incidental pheochromocytoma 1,7 percent, reason of surgery unknowns 1,1 percent, adrenal hematoma 0,6 percent, nonfunctional 15,2 percent.

Key words: Adrenal mass, surgical treatment, adrenalectomy

GİRİŞ VE AMAÇ

Adrenal kitle nedeni ile başvuran hasta sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Görüntüleme tekniklerinde artan gelişmeler ve teşhis amaçlı fazlaca kullanılmaları nedeniyle adrenal kitlelerin sıklığında artış görülmüştür. Sadece olası bir adrenal kitlenin hiperfonksiyonu şüphesinde değil ayrıca başka hastalıklar nedeniyle yapılan görüntülemelerle adrenal kitleler tespit edilmektedir. Hem böyle insidental bulunan kitlenin ve hem de hiperfonksiyon düşünülerek bulunan kitlenin belirlenmesi gereken iki önemli özelliğinin ortaya konması gerekmektedir:

1.Bu kitle malign mi benign mi?

2.Bu kitle fonksiyone mi (fazla hormon üretimi) değil mi?

Bu iki durumun araştırılması hem biyokimyasal testlerle yapılır hem de görüntüleme bulguları değerlendirilir. Bundan sonra alınacak karar bu hastanın opere edilip edilmeyeceği ve opere edilmeyecekse de takip kararının verilmesidir. Görüntüleme bulgularının maligniteyi yüksek olasılıkla ortaya koyduğu kitlelerde sorun yoktur. Asıl sorun kitleyle ilgili net bir sonucun verilemediği ve kararın klinisyene bırakıldığı durumdur. Klinisyen zaten biyokimyasal testlerle ve hastanın semptom ile bulgularına dayanarak kitlenin fonksiyonuna karar verebilmektedir. Kitle fonksiyone ise hasta operasyona verilecektir. Ama fonksiyone değilse bu kitle malign mi? İşte tam burada görüntüleme bulguları çok önemli hale geliyor. Maalesef elimizde bu durumu % 100 ortaya koyacak bir teknik mevcut değildir. Radyolojik kriterler ortaya konmuştur. Ama bunlar çok doğaldır ki kitleyle ilgili malignite olasılığını ortaya koymaktadır. Bu çalışmada yapılan radyolojik ve patolojik değerlendirilmelerin analizi ile görüntülemelerin ayırt etmekte zorlandığı kitlelerin histolojik ipuçları elde edilmeye çalışılmıştır. Ayrıca ilgili bölümlerin geriye dönük incelemeler ile elde edilecek olan bu verilerden öntanımlarını kontrol etmeleri ve yeniden gözden geçirmeleri sağlanacaktır.

Çalışmamızda hastanemizde yapılan adrenalektomileri ve biyopsileri inceledik. Hangi klinik ve radyolojik karar ile hastaya operasyon kararı alınmış ve sonuçta bu kitlenin histopatolojisi verilen operasyon kararını destekliyor mu? Radyolojik bulgular ile histopatolojik sonuçlar korelasyon gösteriyor mu? Çalışma sonucunda kitlelerin histolojik natürleri ortaya konmuştur.

TARİHÇE

1563'te ilk defa Bartolomeo Eustachia tarafından, sürrenal bezlerden bahsedildiği, 1713'de Lancisi tarafından bildirilmiştir (9,10) . Sürrenal bezler, ölümden sonra hızlı şekilde otoliz olarak otopside kapsül şeklinde kalmasından dolayı 17-19. yüzyılda suprarenal kapsül olarak adlandırılmıştır (11) . Bugün kullanılan suprarenal veya adrenal bez isimleri, bezlerin anatomik yerleşimini tanımlamaktadır. 1805 yılında Cuvier tarafından anatomik olarak korteks ve medulla diye adlandırılmıştır (12) . Thomas Addison'un 1855'te yayınladığı destrüksiyon olmuş adrenal bezlerdeki gözlemlerine kadar, adrenal bezlerin fonksiyonları ve hayat için esansiyel olduğu bilinmemekteydi (13) . Bundan sonra bu organın önemi kavranmış ve tüm dünyada fonksiyonlarının araştırılmasına dikkat çekilmiştir. Birçok hayvan türlerinde adrenalectomi yapan Brown Sequard'ın 1856'daki deneysel çalışmaları ile sürrenal bezin hayat için gerekli olduğu ortaya konmuştur (10) . Feokromasitoma (Yunanca phaios: koyu ve chroma: renk) ilk kez 1886'da Frankel tarafından bildirilmiştir (12) . 1894 yılında Pawlik tarafından sürrenal kist için ilk ameliyat gerçekleştirilmiştir. 1889'da Knowsley Thornton tarafından büyük adrenal tümörün çıkarılması ile ilk başarılı adrenalectomi gerçekleştirilmiştir (11). İlk kez feokromositoma için adrenalectomi, 1926'da ABD'de Charles Mayo, İsviçre'de Roux tarafından gerçekleştirilmiştir (14). 1895'de George Oliver ve Edward Sharpey Schafer isimli iki İngiliz fizyolojist adrenal medullada adrenalin adını verdikleri, köpeklerde kan basıncını yükselten maddeyi göstermiştir. 2 yıl sonra John Abel maddeyi saflaştırdıktan sonra aktif bölümüne epinefrin adını vermiştir (15). 1913'de Turney ve 1926'da Parkes Weber tarafından bir adrenal tümörün sebep olduğu Cushing's sendromu bildirilmiştir. 1932'de Harvey Cushing bilateral adrenal kortikal hiperplazili hastalarda, glukokortikoid fazlalığı sendromunu tanımlamıştır (10). 1926 yılında Vaquez ve Donzolet tarafından feokromositomanın ilk klinik tanısı yapılmıştır.

1929'da Pincoffs, sürrenal tümörü olan bir hastada ameliyat öncesi feokromositomanın tanısını doğru olarak saptamış ve bu hastanın ameliyatını Shipley başarıyla uygulamıştır (16). 1908-1940 yılları arasındaki araştırmalarda sürrenal korteksin metabolizmada düzenleyici rolü olduğu ve glukokortikoid fonksiyonunun yaşam için gerekli olduğu vurgulanmıştır (10,17). 1937'de Ingle ve Kendall hipofiz üzerinde sürrenal hormonların negatif feed-back etkisi olduğunu göstermişlerdir (10). Bundan kısa bir süre sonra adrenokortikotropik hormon (ACTH) tanımlanmış ve 1943'de saf olarak elde edilmiştir (10). "Kortizon" terimini ilk defa

Kendall kullanmıştır (17). 1950’de Deming ve Luetscher insan idrarında sodyum iyonunu tutan bir faktör saptamışlardır. Daha sonra aldosteron adını verdikleri bu faktör, 1952’de Simpson ve arkadaşları tarafından izole edilip gösterilmiştir. 1955 yılında Conn, halsizlik ve hipertansiyonu olan bir hastada, kanda potasyum iyonunun düşük ve sodyum iyonunun yüksek olduğunu tespit etmiştir. Bunun üzerine hastada aldosteron salgılayan tümör olduğu düşünülmüş ve sağ sürrenal bezde tümör olduğu saptanmıştır. Ameliyat sonrası hastanın kliniği tamamen düzelmiştir. Conn, bu sendroma “primer hiperaldosteronizm” adını vermiştir (18).

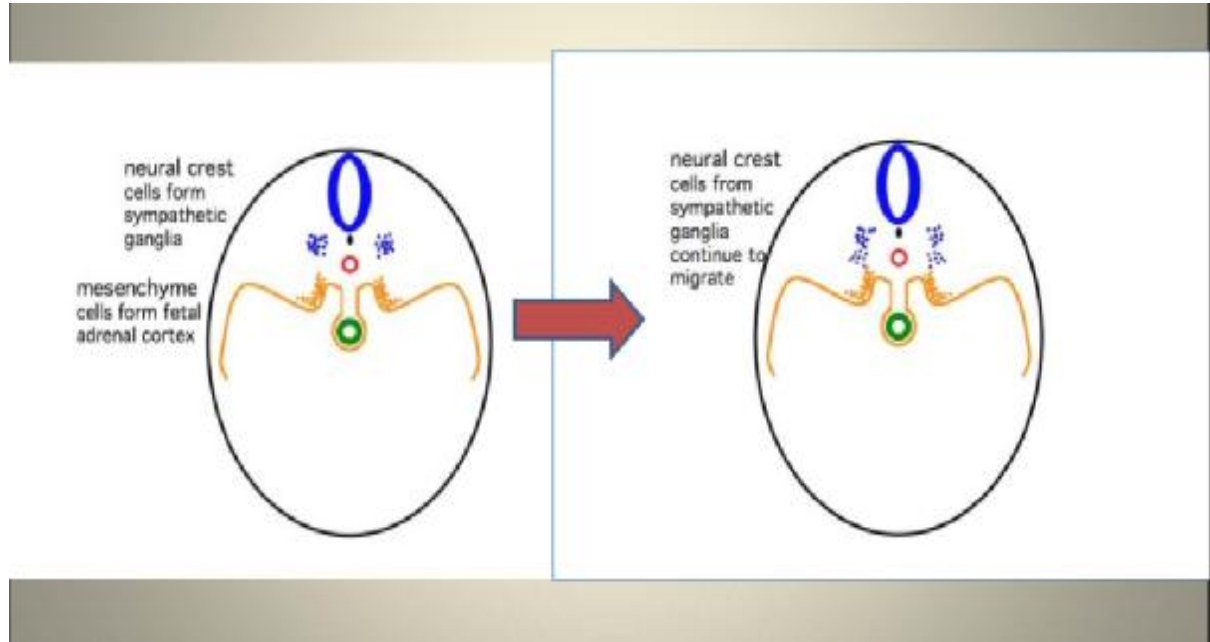
ADRENAL BEZİN GELİŞİMİ VE HİSTOLOJİSİ

Suprarenal bezler yassılaştırmış üçgen biçimli organlar olup, böbreklerin üst kutuplarında perirenal yağ dokusu içine yerleşmişlerdir. Her bir bez 1 cm kalınlık, apekte 2 cm tabanda 5 cm’yi geçen genişliktedir. Her bir 7-10 g ağırlığındadır. Bezin parankimi histolojik ve fonksiyonel olarak iki farklı tabaka ayrılır. Dışta sarımtırak, yaklaşık organın %80-90’ını oluşturan suprarenal korteks ve küçük

koyu bir bölge olan suprarenal medulla. Her iki bölgede endokrin fonksiyonu yerine getirir de, her bir farklı embriyolojik orijinden gelişir ve farklı rolleri yerine getirirler.

Böbreküstü bezi, iki kaynaktan gelişir; korteksi oluşturan bir mezodermal bölüm ve medullayı meydana getiren bir ektodermal bölüm.

Gelişimin beşinci haftasında, gelişmekte olan gonad ile mezenter kökü arasında yerleşmiş mezotelyal hücreler çoğalmaya başlar ve altta uzanan mezenşimi delerler. Burada, böbreküstü bezinin fetal veya ilkel (primitif) korteksini meydana getirmek üzere, geniş, asidofilik organlar haline farketilirler. Kısa bir süre sonra, mezotelden kaynaklanan ikinci bir hücre dalgası mezenşimi penetre ederek, asidofilik hücre yığınının çevresini sarar bu yeni hücreler, daha sonra bireyin kalıcı korteksini oluşturacaklardır. Korteks tabakalarının farklılaşması geç fetal dönemde gerçekleşir. Zona glomeruloza ve fasikülata tabakaları doğumda oluşmuşken, zona retikularis doğumdan sonraki birkaç yıl içinde şekillenir.



Şekil-1. Adrenal bezin gelişimi

Fetal korteks ortaya çıkarken, sempatik sistemden kaynaklanan hücreler (nöral krest hücreleri) bu yapının iç yüzüne invazyon gösterirler ve burada dizi ve kümeler halinde birikirler. Bu hücreler, böbreküstü bezinin medulla bölümünü oluşturur ve krom boyaları ile sarı-kahverengi bir boyanma örneği gösterdiklerinden, kromaffin hücreler adını alırlar.

Fetal böbreküstü bezleri erişkindekine oranla büyüktür. Doğumdan sonra ilk yılda korteks küçülür ve bezler iki yaşında orjinal ağırlıklarını kazanırlar. Böbrek üstü bezi korteks hücrelerindeki aşırı artış fetal dönemde aşırı androjen hormonu üretimine neden olur. Bu olay doğuştan böbrek üstü bezi hiperplazisi olarak bilinir ve kız çocuklarında yalancı hermafroditizme (erkekleşme) neden olurken, erkek fetüslerde hızlı büyüme gibi bozukluklara neden olur.

Suprarenal korteks, kolesterolden sentezlenen ve kortikosteroidler olarak isimlendirilen bir grup hormon salgılar. Kortizol ve kortikosterondan oluşan bu hormonların salınımı ön hipofizden salınan ACTH tarafından regüle edilir. Suprarenal medulla fonksiyonel olarak ve hormonların salınımı açısından sempatik sinir sistemine bağlıdır. Medulla epinefrin ve norepinefrin hormonlarını salgılar.

Suprarenal bezler, retroperitoneal (periton arkasına) yerleşmiş ve bol miktarda yağ dokusu içeren bir bağ dokusu kapsülü ile çevrelenmiştir. Her bezi çevreleyen bu kalın bağ dokusu kapsülünden bezin parankimine kan damarları ve sinirleri içeren septalar girer.

Suprarenal korteks, depolamaksızın çeşitli steroid hormonları sentezleyen ve salgılayan parankimal hücreleri içerir. Korteks mezodermden gelişir; histolojik olarak kapsülden içeri doğru, zona glomeruloza, zona fasikülata ve zona retikularis olarak bilinen üç konsantrik alt tabakadan oluşur. Adrenokortikal hormonların üç sınıfı olan, mineralokortikoidler, glukokortikoidler ve androjenlerin hepsi de kolesterolden sentezlenir. Kolesterol kandan alınır kortikal hücrelerin stoplazmasından lipid damarcıklarında esterleştirilmiş olarak depolanır. Bu hücreler uyarıldığında, kolesterol serbestlenir ve enzimler vasıtasıyla (endoplazmik retikulum ve mitokondrideki) endoplazmik retikulumda hormon sentezinde kullanılır. Hormonun sentezlenmesi ara ürünleri endoplazmik retikulumda ve mitokondri arasında son hormon salınana kadar taşınır.

Suprarenal kapsülün hemen altına yerleşmiş parankimal hücrelerin konsantrik veya glomerular halkalarının oluşturduğu tabaka zona glomerulazadır. Total adrenal hacminin %13'ünü oluşturur. Bu zonu oluşturan küçük prizmatik hücreler kordon veya kümeler şeklinde dizilmişlerdir. Küçük koyu nükleusları 1 ve 2 nükleolus içerirken, asidofilik stoplazmaları bol ve geniş endoplazmik retikulum, tübüler kristali kısa mitokondriler ve iyi gelişmiş golgi kompleksi ve serbest ribozom içerir. Az miktarda lipid damlacıkları sitoplazmada dağılım gösterir. Nadiren desmozom ve küçük gap functionlar hücreleri birbirine bağlar ve bazı hücreler kısa mikrovilluslara sahip olabilir.

Zona glomerulozanın parankimal hücreleri mineralokortikoid hormonlardan esas olarak aldosteron ve deoksikortikosteronun sentez ve salgılamasını yapar. Bu hormonların sentezi anjiyotensin II ve ACTH tarafından stimüle edilir, ikisi de glomeruloza hücrelerin varlığı için gereklidir. Mineralokortikoidler renal tübüllerin özellikle distal kıvrımlı tübüle etki ederek vücudun sıvı ve elektrolit dengesini kontrol ederler.

Suprarenal korteksindeki hücrelerin ara tabakası zona fassikülatadır, korteksin en büyük tabakası olup bezin total volümünün %80'ini oluşturur. Bu zon parankimal hücre sütunları arasında longitudinal olarak uzanan sinüzoidal kapillerler içerir. Bu tabakadaki polihedral hücreler zona glomerulozadaki hücrelerden daha büyüktür ve 1-2 tabaka kalınlığında radial sütunlar şeklinde düzenlenmiş açık asidofilik boyanmış hücrelerden oluşurlar. Stoplazmalarında histolojik preparasyon sırasında eriyen bol miktarda lipid damlacıkları

içerdiklerinden, vakuollü görünürler bu nedenle spongiosit olarak isimlendirilirler. Bu hücreler tübüler ve veziküler kristal sferik mitokondri yaygın bir sarkoplazmik endoplazmik retikulumu, az granüllü endoplazmik retikulumu, lizozom ve lipofuksin pigment granülleri içerir. Zona fasikülata hücreleri glukokortikoid hormonlardan kortizol ve kortikosteron sentezlerler. Bu hormonların sentezi ACTH tarafından uyarılır. Glukokortikoidler karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını kontrol eder.

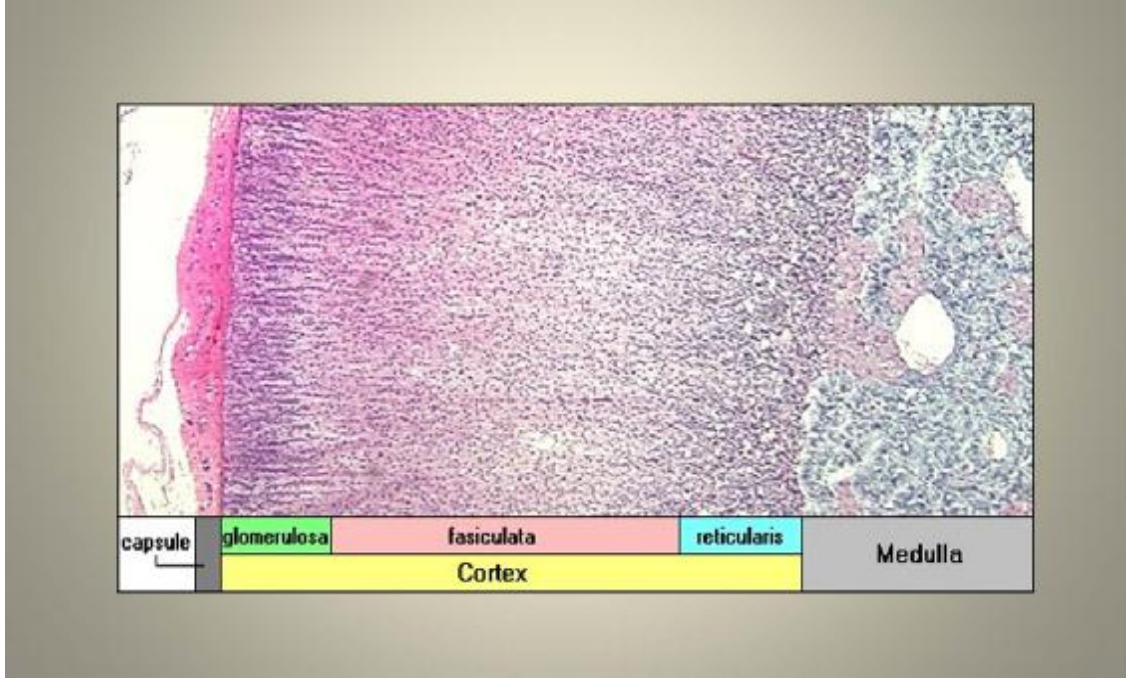
Zona retikularis hücreleri ACTH ile uyarıldığında dehidroepiandrosteron, androstenedion ve bazı glukokortikoidleri sentezler ve salgılar. Zona retikularis suprarenal korteksin en iç tabakasıdır. Bez hacminin %7'sini oluşturur. Bu tabakada koyu asidofilik boyanan hücreler anastomozların kordonlar şeklinde düzenlenim gösterirler. Bunlar zona fasikülatanın spangiositlerine benzemesine karşın, daha küçüktürler ve daha az lipid damlacıkları içerirler. Sıklıkla bol miktarda lipofuksin pigment granülleri içerirler. Suprarenal medullaya komşu hücreler yoğun dens sitoplazmalı ve piknotik nükleusludur. Bu zonun dejenere olan parankimal hücreler olduğu sanılmaktadır. Zona retikularis hücreleri androjenlerden esas olarak dehidroepiandrosteron ve androstenedion sentezlerini salgılar. Buna ilave olarak zona retikularisin bu hücreleri küçük miktarda glukokortikoidleri de sentezleyebilirler. Bu hormonların sentezi ACTH uyarımına bağlıdır. Her iki hormonda (dehidroepiandrosteron ve androstenedion) normal koşullar altında ihmal edilebilir zayıf bir maskülike (erkekleştirici) etkiye sahiptir.

Hücrelerinin salgılama fonksiyonuna sahip olduğu suprarenal bezin merkezi kısmı olan suprarenal medulla, tamamen suprarenal korteks tarafından çevrelenmiştir. Ektodermal nöral krista hücrelerinden gelişen medulla iki tip parankimal hücre popülasyonuna sahiptir. Kortekolaminleri (epinefrin ve norepinefrin) salgılayan kromoffin hücreler ve bağ dokusu içine dağılmış olan sempatik gangliyon hücrelerdir.

Suprarenal medullanın kromaffin hücreleri, kümeler veya kısa kordonlar şeklinde düzenlenmiş büyük epitelooid hücrelerdir. Krom tuzları ile çok güçlü boyanan (kromaffin reaksiyonu) granüller içerirler. Krom tuzlarına maruz kaldıklarında koyu kahverengi reaksiyon veren granüller bu hücrelerin sempatik sinir sisteminin postgangliyonik hücreleri tarafından salgılanan transmitter olan katekolamin içerdiğinin göstergesidir. Bu nedenle suprarenal medulla dendrit ve aksondan yoksun postgangliyonik sempatik hücreleri içeren modifiye bir sempatik ganglion olarak işlev görür. Kromaffin hücreler tarafından sentezlenen

katekolaminler epinefrin ve norepinefrin sempatik transmitterleridir. Bu transmiteler pregangliyonik sempatik (kolinerjik) splanknik sinirlerin stimölasyonuna cevaben salgılanır. Bazı hayvanlarda (henüz insan ve primatlarda değil), histokimyasal boyama ile kromaffin hücrelerin iki tipi tanımlanmıştır. Bunlar norepinefrin sentezleyen ve depolayan hücreler ile epinefrin sentezleyip depolayan hücrelerdir. Norepinefrin granüllerini depolayan hücrelerde granül eksentrik elektron yoğun (elektron yoğun) bir merkez içerirken, epinefrin granülleri ise daha az yoğun olup, daha homojendir. Primat kromaffin hücreleri iyi gelişmiş bir jukstanuklear golgi kompleksi, biraz endoplazmik retikulum ve bol miktarda mitokondri içerir. Kromaffin hücrelerin tanımlayıcı özelliği, stoplazmalarında, 30 bin civarında küçük membranla çevrili granül içermeleridir. Bu granüllerin yaklaşık %20'si epinefrin veya norepinefrin içerir. Geri kalan granüller ise, adenosin trifosfat, ensefalin ve kromogranin olarak bilinen çözülebilir proteinleri içerirler. Kromograninlerin epinefrin veya norepinefrin bağlayan proteinler olduğuna inanılmaktadır. Suprarenal medullanın salgılama aktivitesi, sempatik sinirler tarafından kontrol edilir. Kromaffin hücrelerden katekolaminlerin salgılanması için, medulladaki sempatik ganglion hücrelerinin stimölasyonunun indüklenmesi gerekir.

Bu pregangliyonik sempatik sinir sonlarından asetilkolin salınımı kromaffin hücre membranını depolarize ederek, kalsiyum iyon bombardımanına neden olur. intrasellüler kalsiyum artışı daha sonra ekzositoz yolu ile epinefrin veya norepinefrin salınımına neden olur. Stimulus duyusal kaynaklı olduğunda baskın olarak norepinefrin salgılanırken, stimulus fizyolojik olduğunda (örnek: ağrı) epinefrin daha fazla salgılanır. Suprarenal medulladan salgılanan katekoleminler sempatik nöronlardan salgılananlardan daha yüksek bir etki oluşturur.



Şekil-2. Adrenal bezin histolojisi

Fakat bu etki tüm dokular için aynı değildir. Örneğin oksijen tüketimini arttıran, ısı üretimini arttıran ve enerji için yağı harekete geçiren katekolaminler kardiyovasküler sistemde kalp hızını ve arterial düz kasları kontrol ederler, böylece kan basıncını arttırırlar. Bunlara ilave olarak katekolaminler organlardaki bazı dokularda (örneğin mesane sfinkterlerinde) kas kasılmasını düzenlerken, diğer organlarda kas gevşemesini etkiler (örneğin intestinal düz kaslar).

Ciddi korku ve stres durumunda yüksek derecede epinefrin salgılanarak vücudu kavgaya veya kaçışa hazırlar. Epinefrin plazma seviyesinin normalin 300 kat üstüne çıkması ile alternans kardiyak çıkış ve kalp hızını arttırır. Aynı zamanda karaciğerden glukoz salınımını da arttırır. Epinefrin kardiyak çıkış, kalp hızının kontrolünde çok etkindir, böylece organlara olan kan akışını arttırır. Norepinefrin bunlardan daha az etkiye sahiptir. Vazokonstriksiyon ile kan basıncının artmasına neden olur. Norepinefrin aynı zamanda beyin ve periferik sinirlerden salınarak nörotransmitter olarak fonksiyon görür. Buna karşın suprarenal medulladan salgılanan norepinefrin daha kısa bir yarılanma ömrüne sahiptir. Çünkü salındıktan kısa bir süre sonra karaciğerde yıkılır.

ANATOMİ

Sürrenal bezler, retroperitoneal olarak, böbreklerin üst iç yanında bulunurlar (6,17,19). Kolumna vertebralisin her iki yanında 11. torasik ve 1. lomber vertebranın laterallerinde, perirenal fasya ve perirenal yağ dokusu ile çevrilmiş olarak yerleşirler (19,25). Her bezin ortalama ağırlığı 4-6 gr, eni 2-3 cm ve uzunluğu 4-6 cm'dir. Stres sonrası, ACTH sekresyonu nedeniyle sürrenal bezlerin bu boyutlarında değişim gözlenebilir (17). Sağ sürrenal bez, sola göre daha yüksekte ve daha dış tarafta lokalize olur. Vena kava inferiora (VCi) yakın yerleşimli ve karaciğerin çıplak alanı ile daha sıkı temas halinde olup, şekil olarak üçgene benzer. Sol sürrenal bez ise, sağ sürrenal beze göre biraz daha uzun ve geniş olup, şekil olarak yarım aya benzer ve abdominal aortaya çok yakındır (17,19,20). Sürrenal bezler nodüler yapıda olup perirenal dokudan daha sert kıvamdadırlar (17). Sürrenal bezler korteks ve medulla olmak üzere iki kısımdan oluşur. Korteks parlak sarı renkte olup medulla kırmızı-kahve renklidir. Sürrenal bezin bir fibröz kapsülü ve bunun çevresinde areolar doku mevcuttur ve solunumla yer değiştirmezler. Mikroskopik incelemede, kalın kapsül ve 3 konsantrik katmandan (zona glomeruloza, zona fasikülata ve zona retikülaris) oluşan korteks ve iyi damarlanmış medulla görülebilir (17).

Komşulukları

Ön Yüz: Bu yüzde bezin eksenine uygun olarak eğik durumda hilus adını alan bir oluk bulunur; bu olukta sürrenal bezin damarları vardır. Bundan dolayı sağda ve solda komşuluğu farklıdır. Sağda VCi, duodenumun birinci ve ikinci parçası, karaciğerin alt yüzü; solda ise pankreas kuyruğu, dalak damarları ve midenin ön yüzü ile komşuluk gösterir. Genellikle karaciğerin arkasında bulunan anterior yüzeyin lateral kısmı, bazen periton ile sarılmıştır. Posterior yüzey diafragma ve sağ böbreğin üst ucu ile temastadır (28,29). Anterior yüzey, bursa omentalin peritonu tarafından sarılmıştır.

Arka yüz: Arka yüz diyafragmaya dayalıdır. Diyafragma, arka yüzü, 11-12. torasik ve 1. lomber vertebrayı frenikokostal sinüsten ayırır.

İç kenar : Pleksus solaris'in yanısıra, solda aort, aşağıda VCi ile komşudur.

Medial sınır: Sol çölyak ganglion, sol inferior phrenik arter ve sol gastrik artere doğru uzanır.

Dış kenar: Böbreğin üst ucunun iki kenarı ile komşuluk gösterir.

Alt uç: Böbrek damarları ile komşudur.

Üst uç: Diyafragma ile komşudur.

Damarlar

Arterler

Kanlanması, değişik yerlerden çıkan 3 grup arter ile olur. 1. Superior adrenal arter: Arteria frenika inferior'dan çıkar. Yaklaşık 7 dalı olup bezin üst ve iç kısmında dağılır.

2. Medial adrenal arter: Aorttan çıkar. 1-2 dalı olup bezin orta bölümünün kanlanmasını sağlar.

3. Inferior adrenal arter: Renal arterden çıkar ve bezin alt tarafını besler (17,20). Ayrıca interkostal arterlerden, sol ovaryan veya sol internal spermatic arterlerden küçük dallar gelebilir. Bu küçük dallar medullayı direk olarak besler fakat damarların birçoğu kortekste sinusoidal kapiller ağ oluşturur ve meduller venleri oluşturmak için medullayı kısa venler ile geçer (28,29).

Venler

Sürrenallerin bütün kanı santral vende toplanarak sürrenal bezin ön yüzünden çıkarlar. Hilustan ayrılan tek suprarenal ven, venöz drenajda ağırlıklı olarak yer alır. Hilus, sol tarafta bezin medial alt köşesinde yer alırken, sağ tarafta medial sınırında yer alır. Sağ adrenal ven sadece 5 mm uzunlukta olup direk olarak vena kava inferiora dökülür. Sol adrenal ven, vena frenika inferior ile birleşerek, sol renal vene dökülür. Venlerin de anatomik değişiklikleri sıktır. Küçük aksesuar venler nadir değildir ve bu venler inferior frenik, renal ve portal venlere drene olurlar.

Lenfatikler

Lenfatikler daha çok kapsülü drene ederler. Kortikal ve medullar parankimde lenfatik yoktur. Lenfatik drenaj, bölgesel lenf nodülleri aracılığıyla duktus torasikusa veya direkt olarak sisterna şiliye olur. Lenfatik drenaj esas olarak paraaortik ve lomber, gövde ve göğüs kanalındaki parakaval lenf düğümlerine doğrudur.

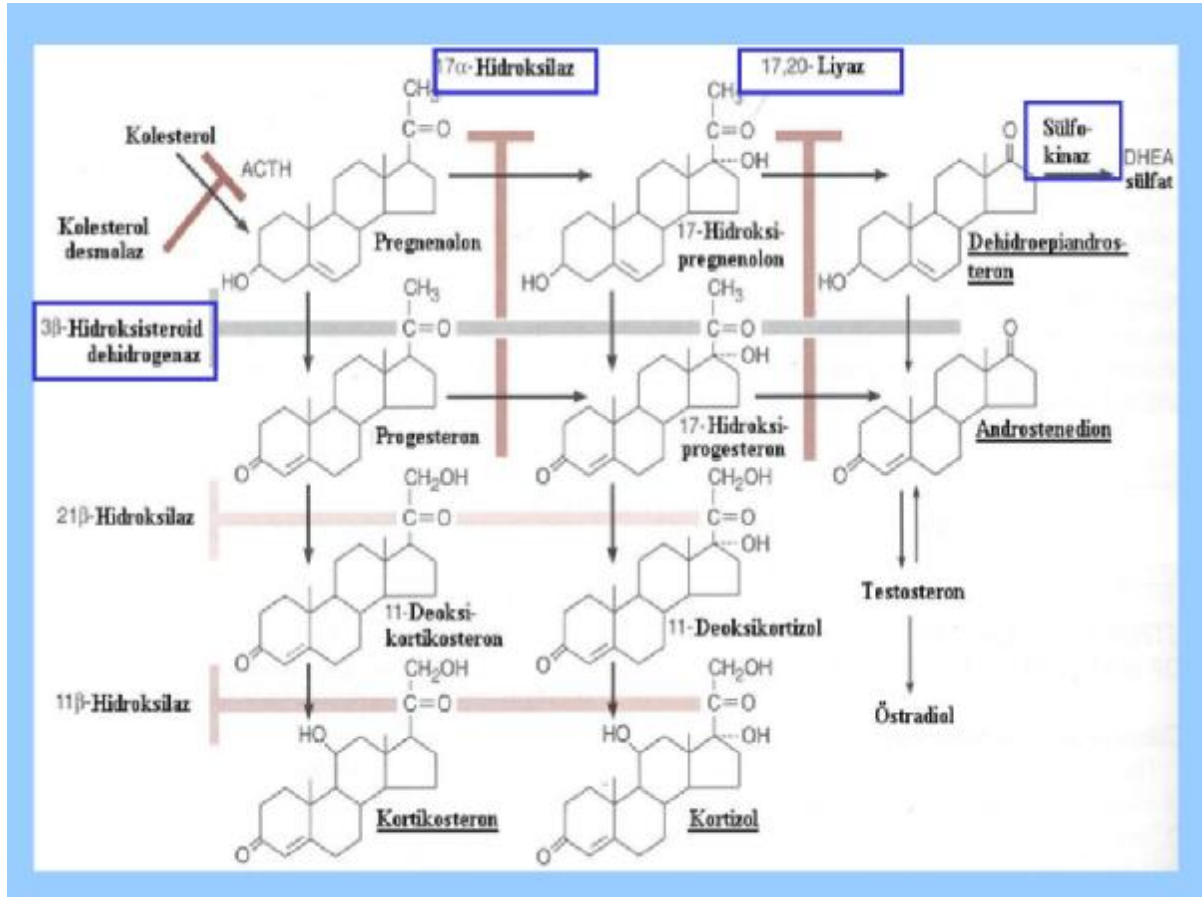
Sinirler

Sürrenal bezlerin innervasyonu otonom sinir sistemi yoluyla. Sempatik preganglionik lifler aşağı torasik ve üst lomber hücrelerin aksonlarından oluşurlar. Parasempatik lifler ise arka vagal trunkusun çölyak dalından gelirler (17). Sürrenal bezlerin sempatik sinirden beslenmesi zengindir. Bunlar omurgada T-3 ve L-3 arasından köken alırlar ve hilumdan adrenal medullaya girerler. Bu preganglionik sempatik lifler feokromositlerdeki sinaptik bağlantıyı keserler ve epinefrin salınımını kontrol ederler. Vagal sinir, parasempatik sinirler olarak

çölyak ganglion aracılığıyla medulladan girer. Adrenal korteksin ise sadece vasomotor sinir beslenmesi vardır.

ADRENAL FİZYOLOJİ

Sürrenal korteks, salgıladığı hormonlar nedeniyle organizma için çok gerekli bir dokudur. Korteksin yokluğunda ölüm doğal bir sonuçtur. Adrenal korteks; plazma kolesterolünden glukokortikoidler, mineralokortikoidler ve seks steroidleri olmak üzere üç tip steroid hormon sentezler. Zona glomerülozadan aldosteron, zona fasikülatadan glukokortikoidler, zona retikularisten de androjenik steroidler salgılanır. Glukokortikoidlerin karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması üzerine geniş etkileri vardır. Mineralokortikoidler sodyum dengesinde ve extrasellüler sıvı hacminin devamlılığında gereklidir. Seks steroidleri normal bireylerde sadece küçük etkileri vardır ve steroidogenezin yan ürünü olarak kabul edilebilir. İki tane yapısal tip adrenokortikal steroid vardır. C-21 steroidleri; siklopentanoperhidropentren çekirdeğinin 17. ve 19. karbonuna bağlanmış 2 karbon yan zincirinden, C-19 steroidleri ise C-17 pozisyonuna bağlanan keto veya hidroksi grubundan oluşur. C-19 steroidlerinin androjen aktivitesi bulunmakta iken C-21 steroidlerinin hem glukokortikoid hem de mineralokortikoid aktivitesi vardır. C-21 steroidleri etki tiplerine göre glukokortikoidler veya mineralokortikoidler olarak sınıflandırılır. Glukokortikoidlerden kortizol ve kortikosteron, mineralokortikoidlerden ise aldosteron, androjen ve dehidroepiandrosteron (DHEA) fizyolojik olarak önemli miktarda salgılanan hormonlardır. Steroid sentezi mitokondri ve endoplazmik retikulumda gerçekleşir. Steroid sentezinde ilk basamak kolesterolün pregnenalone dönüşümüdür. Pregnanolon, daha sonra 3 ana yol ile aldosteron, kortison ve DHEA'ye dönüşür.



Şekil-3. Hormon sentezi

Kortizon salgılandıktan sonra yüksek afinite ile kortikosteroid bağlayan globuline bağlanır. Aldosteron genellikle serbest form şeklinde salgılanır. Zayıf androjen DHEA başlıca DHEA-sülfat şeklinde salgılanır ve periferik dokularda testesteron ve östrojenlere dönüşür (30). Glukokortikoid salınımı başlıca hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezlerin hormonal etkileşimleri ile düzenlenir. Hipotalamik nöronlardan strese yanıt olarak sinirsel uyarın ile kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve diğer ajanların salınımı gerçekleşir. Salınan CRH, hipofiz bezinden ACTH salınımını uyarır. ACTH adrenal kortekse etki ederek kortikosteroidlerin salınımını artırır. Glukokortikoidler, CRH ve ACTH sentez ve salınımı üzerine negatif feedback etki yapar.

1894 yılında Oliver ve Schaffer (31) medulla ekstresini enjekte ettikten sonra kan basıncının yükselmesini tespit ederek sürrenal medulla hormonlarıyla ilgili ilk çalışmayı yapmışlardır. Daha sonra Abel, epinefrin (adrenalin) adını verdiği bileşiği sürrenal bezinden elde etmeyi başarmıştır. Nikolabfe, tyramin ihtiva eden bir solüsyon ile izole sürrenal perfüzyonunda

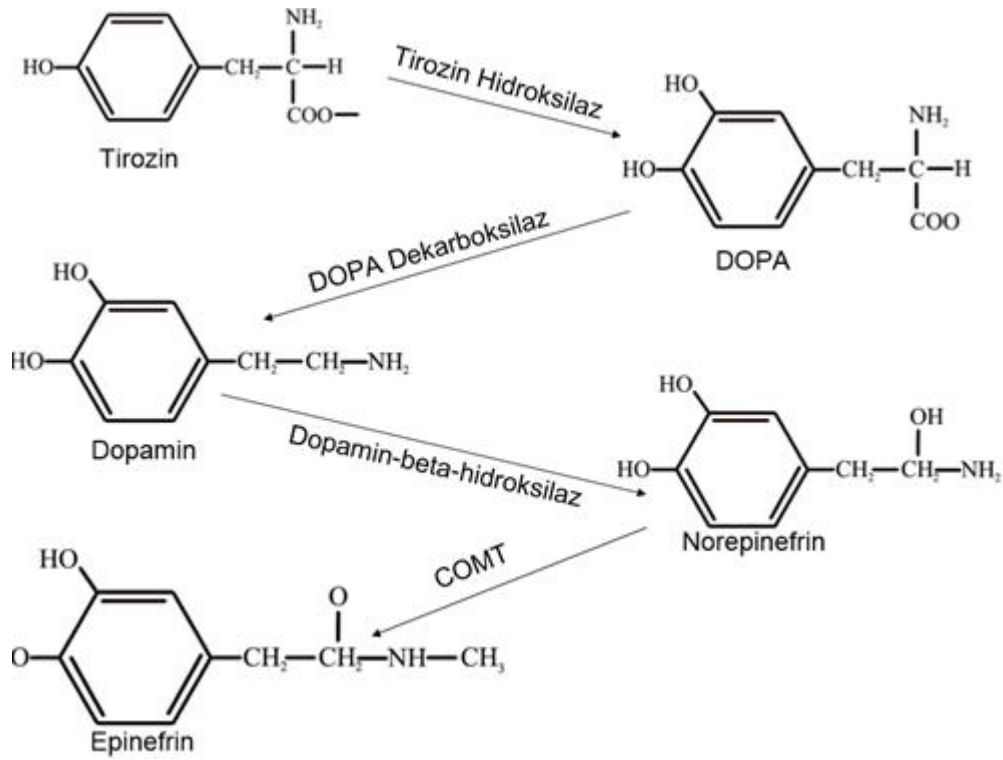
adrenalin özelliğine sahip maddeyi saptamayı başarmıştır. Sürrenal medullasından adrenalinin bir amini olan noradrenalin de salgılanır.

Katekolaminlerden adrenalin yalnızca sürrenal bezinde bulunmasına karşılık, noradrenalin organizmada daha yaygın bulunur. Adrenal medulla, direk santral sinir sisteminin etkisi altındadır ve katekolaminleri sempatik sinir sistemi boyunca sentezlerler. Sempatoadrenal sistemde katekolaminler tirozinden sentez edilirler. Tirozinin, tirozin hidroksilaz ile 3,4-dihidroksifenilalanine hidroksilasyonu sentez aşamasının hız sınırlayıcı basamağıdır. DOPA daha sonra dopamine, bu da norepinefrine dönüşür. Bu sentez aşamaları sempatoadrenal sistem boyunca gelişir.

Adrenal medullada norepinefrin daha sonra feniletanolamin n-metiltransferaz ile epinefrine dönüşür. Bu enzim glukokortikoidler ile indükte olur ki epinefrinin ana kaynağı, glukokortikoidlerin yüksek konsantrasyonda bulunduğu kromaffin hücreleridir (30,32). Preganglionik sempatik sinirlerden çıkan asetilkolin granüllerden katekolamin salınmasını başlatır. Adrenal medulladan kana verilen katekolaminlerin % 80'i epinefrin, % 20'si norepinefrindir. Dolaşımdaki epinefrin ve norepinefrini inaktive eden başlıca enzimler monoaminoksidaz (MAO) ve katekol O-metiltransferaz (COMT)'dır. Her iki enzim birçok dokuda bulunmakla beraber en yüksek miktarlar karaciğer ve böbrekte saptanır. Dolaşımdaki epinefrin ve norepinefrinin büyük kısmı COMT tarafından başlangıçta metanefrin ve normetanefrine metillenir. Daha sonra MAO bu maddeleri major atılım ürünü olan 3-metoksi-4-hidroksi-mandelik aside metabolize eder. İnsanlarda idrarda atılan katekolamin metabolitlerinin % 60'ını 3-metoksi-4-hidroksimandelik asit oluşturur. Sempatoadrenal sistem, birçok değişik fizyolojik uyarı ile etkilenen farklı sistemler ve SSS ile regüle olur. Bazen sempatik sinir sistemi süprese olmuşken, adrenal medulla stimüle olabilir. Bu da dolaşımdaki ve lokal salınan katekolaminlerin değişik fonksiyonlar olduğunu gösteriyor.

Katekolaminler etkilerini; α - ve β -adrenerjik ve dopaminerjik reseptörler ile gösterir. Başlıca etkileri arasında;

- Kardiyovasküler (kardiyak output ve vasküler direnci etkiler),
- Visseral (vejetatif etkiler) ve
- Metabolik etkiler (depolardan enerji rezervlerinin mobilizasyonu, oksijen alımının düzenlenmesi, hücre dışı sıvının devamlılığının sağlanması) sayılabilir (32).



Şekil-4. Katekolamin sentezi

SÜRRENAL TÜMÖRLER

Sürrenal tümörler korteks ve medulladan çıkarlar. Benign veya malign, fonksiyonel veya nonfonksiyonel olabilirler. Sürrenal tümörlerin çoğunu korteksten çıkan tümörler oluşturur. Bunlar adrenokortikal tümörler adı altında toplanırlar. Medulla'dan çıkan fonksiyonel tümör, feokromositoma'dır; nonfonksiyonel tümörler ise, nöroblastom ve ganglionöromdur (33).

Tablo -1. Adrenal tümörlerin sınıflaması

Adrenal Korteks	Hematom
Adenom	Hamartom
Nodüler Hiperplazi	Myelolipom
Karsinom	Nörofibrom
Adrenal Medulla	Amiloid
Feokromasitoma	Granülom
Ganglionöroma	Adrenal dışı
Ganglionöroblastoma	Böbrek, dalak,
Metastazlar	Pankreas...
Meme, akciğer, böbrek	
Pankreas, melanom	
Lenfoma, lösemi	
Diğerleri	
Kist	
Teratom	

CUSHİNG SENDROMU

Değişik nedenlerle oluşan, uzun süreli glukokortikoid fazlalığı, aydede yüzü, gövdesel obezite, hipertansiyon, çabuk yorulma, amenore, hirsutismus, kolay zedelenme, stria, osteoporoz gibi belirti ve bulgulardan oluşan bir sendrom oluşturur ve bu sendroma Cushing's sendromu adı verilir. En sık görülen nedeni, çeşitli nedenlerle uzun süreli glukokortikoid kullanımına bağlı, iyatrojenik Cushing's sendromudur (36). İyatrojenik Cushing's sendromu bir tarafa bırakılacak olursa, endojen kaynaklı Cushing's sendromu; hipofiz ve hipofiz dışı kaynaklardan, ACTH ve CRH salgılanması ve daha az oranda adrenal bezin kendi patolojileri sonucunda, aşırı miktarda glukokortikoid salgılanması sonucu oluşmaktadır. Endojen kaynaklı Cushing's sendromu nadir görülen bir hastalıktır ve yıllık insidansı milyonda 0,7-2,4 olarak bilinmektedir (37). Hiperkortizolizmin prevalansı, kötü kontrollü diabetes mellitus ve hipertansiyonlu olgularda %2-5'ine ulaşmaktadır (37). Daha çok kadınlarda görülmektedir (kadın/erkek oranı: 3/1) (36) . Nadir görülmesine karşın, tedavi edilmediği zaman önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olduğu için tanısı, tedavi ve izlemi önemli olan bir hastalıktır.

Endojen kaynaklı, Cushing's sendromu, pratik olarak, ACTH-bağımlı veya ACTH-bağımsız olmak üzere sınıflandırılabilir. ACTH bağımlı olan tipinde, hipofiz (Cushing's hastalığı) veya hipofiz dışı dokulardan, ACTH'ın veya daha az oranda CRH'n (ektopik ACTH-CRH), uzun süreli fazla salgılanması sonucunda, adrenal bezde hiperplazi olur buda kortizol, androjenlerin fazla salgılanması ile sonuçlanır. ACTH bağımlı olmayan Cushing's sendromu, primer adrenal patoloji (adenom, karsinom veya nodüler adrenal hiperplazi) sonucu gelişir, bunlardan kaynaklanan fazla kortizol üretimi, hipofizden, ACTH salgılanmasını baskılar. Cushing's sendromunun bazı klinik özellikleri ile hiperkortizolizm ile birlikte olduğu bazı hastalıkların (obezite, depresyon, alkolizm) seyri sırasında ortaya çıkan ve hastalıkların tedavi edilmesi ile ortadan kalkan Cushingoid tabloya, psödo-Cushing sendromu adı verilir. Son zamanlarda yayınlanan Endokrin Dernekleri kılavuzlarında psödo-Cushing sendromu yerine gerçek Cushing sendromu olmaksızın görülen hiperkortizolizm deyimi önerilmektedir. Endojen Cushing sendromlu olguların yaklaşık %70-80'inde neden, hipofizer bir mikroadenomdur (39). Cushing sendromlu olguların yaklaşık %10-15'i, hipofiz dışı kaynaklardan ACTH veya nadiren CRH salınımı ortaya çıkan, ektopik ACTH sendromlu olgulardır ve bunların yaklaşık % 50'sinden küçük hücreli akciğer kanseri sorumludur (41). Primer adrenal tümörler, Cushing's sendromlu olguların %10-15'inden sorumlu olup, bunların çoğunluğunu benign adrenokortikal adenomlar oluşturmaktadır (36). Tablo-II'de Cushing's sendromu nedenleri gösterilmiştir.

Cushing sendromu çok sayıda sistemi ilgilendiren belirti ve bulgulara neden olur. Cushing's sendromu- nun klasik özellikleri, gövdesel obezite, aydede yüz, hirsutismus ve pletoradır. Tablo-3'de Cushing's sendromu belirti ve bulguları verilmiştir.

Tablo-2. Cushing's sendromu nedenleri

ACTH - bağımlı olanlar - Hipofiz adenomu (Cushing hastalığı) - Ektopik ACTH sendromu - Ektopik CRH sendromu
ACTH-bağımlı olmayanlar - Adrenal neoplazma (adenom, karsinom) - Noduler adrenal hiperplazi - Primer pigmente nodüler hastalık - Massif makronodüler adrenonodüler hiperplazi - Besinlere bağlı (GiP-aracılı)
Psödo-Cushing sendromu - Obezite - Depresyon - Alkolizm

Tablo-3. Cushing's sendromu belirti ve bulguları (% prevalans) (36)

Belirtiler
Kilo alma %91
Menstruel düzensizlik %84
Hirsutizm %81
Psikiyatrik bozukluk %62
Sırt ağrısı %43
Kas zayıflığı %29
Kırık %19
Saç dökülmesi %13
Bulgular
Obezite %97
Pletora %94
Aydede yüz %88
Hipertansiyon %74
Kolay zedelenme %62
Stria %56
Kas zayıflığı %56
Bilekte ödem %50
Hiperpigmentasyon %4
Diğer bulgular
Diabetes %50
Aşikar %13
Bozulmuş Glukoz Toleransı %37
Osteoporoz %50
Böbrek taşı %15

Tablo-4. Cushing's sendromu olmaksızın hiperkortizolizm durumları

Cushing sendromunun bazı klinik özellikleri ile birlikte olanlar:
- Gebelik - Depresyon ve diğer psikiyatrik bozukluklar - Alkolizm - Glukortikoid direnci - Morbid obezite - Kötü kontrollü diabetes mellitus
Cushing's sendromunun bazı klinik özellikleri ile birlikte olmaksızın:
- Stress (cerrahi, ağrı, hastaneye yatma) - Malnütrisyon, anoreksiya nervosa - Yoğun uzun süreli egzersiz - Hipotalamik amenore - CBG fazlalığı (serum kortizolu artar, idrar kortizolu normal)

Tedavi

Adrenal bez kaynaklı, kortizol salgılayan adrenal adenom veya karsinom için, tek taraflı adrenalektomi uygun olan tedavi seçimidir. Son zamanlarda uygun olgularda, laparoskopik cerrahi uygulanmaya başlamıştır. Operasyon sırasında ve sonrasında, diğer taraf adrenal bez baskı altında olduğundan dolayı, kortikostereoid replasmanı yapılır. Opere edilen bazı olgularda, glukokortikoid replasmanına aylar veya yıllarca devam etmek gerekebilir, karşı taraf tam anlamı ile hormon salgılamaya başladığında tedavi kesilir (40). Adrenal karsinomlarda prognoz kötüdür, olguların önemli bir bölümü iki yıl içinde kaybedilir. Metastaz olsa bile tümörün çıkarabildiği kadarı ile çıkarılması, sonra uygulanacak tedavinin etkinliği açısından önemlidir. Rezidü kalan olgularda opDDD (mitotan) tedavisi uygulanır. Mitotana dirençli olgularda, IGF-1 inhibitörleri, sunitinid, sorafenib kullanılır. Tümör yatağının ve metastazlarına, radyoterapi uygulanmasının etkisi sınırlıdır.

Cushing's hastalığının tedavisi, transsfenoidal yolla adenomunun çıkarılmasıdır. Transsfenoidal cerrahi başarı merkezden merkeze, cerrahın deneyimine bağlı olarak değişmektedir. Bu nedenle cerrahinin bu alanda deneyimli merkezde uygulanması önemlidir. Deneyimli merkezlerde, mikroadenomlarda %80-90 makroadenomlarda %50 başarı sağlanmaktadır (54). Cerrahi sonrası, hipofiz yetmezliği ve diabetes insipidus gibi

komplasyonların gelişmesi cerrahinin boyutuna bağıdır. Cerrahi sonrasında mikroadenomun uygun çıkarımı sonucu, diğr ACTH salgılayan kortikotroplar baskı altında olduğundan, plazma kortizol düzeyi < 1µg/dL olarak saptanır. Operasyon sonrası, plazma kortizol düzeyinin baskılanmış olarak saptanmaması, hatta normal düzeyleri, olgunun tam tedavi edilmediğini gösterir. Operasyon sonrası, plazma kortizolu baskılanmış olgularda glukokortikoid tedavi gerekir. Cushing's hastalığı olgularının %14-29'sinde transsfenoidal cerrahi sonrası tam iyileşme gerçekleşmez ve başlangıçta başarılı olunan olgularda uzun süreli izlemde %9-25 oranında nüks görülür (52). Nüks olan olgularda, tekrar cerrahi, gamma knife ışınlanması veya ilaç tedavisi veya çok nadir bilateral adrenaektomi düşünülür.

Ektopik ACTH sendromunda tedavi, nedene bağıdır. Eğer tümör yeri belirlenir ve tam olarak çıkarılabilirse, olgu tamamen iyileşebilir. Küçük hücreli akciğer kanserine bağı olgularda, prognoz kötüdür. Ektopik ACTH sendromlu olgularda, diabetes mellitus ve hipokalemik alkalozis ilaçla tedavi edilir. Kaynağın tesbit edilemediği olgularda veya tamamı ile çıkarılamadığı olgularda, ilaç tedavisi ve bazı olgularda bilateral adrenaektomi uygulanabilir. Cushing's sendromunun ilaçla tedavisinde hedef, kortizol yapımını ve salgısını azaltmak, glukokortikoid reseptörleri bloke etmek veya ACTH salgısını engellemektir, bu amaçlarla değişik ilaçlar kullanılmaktadır.

Tedavi edilmeyen Cushing's sendromlarının %50'inde beş yıl içinde özellikle vasküler nedenlerle ölüm gerçekleşir (55). Tedaviye rağmen, kardiyovasküler risk devam edebilir. Hastalığın tedavi edilmesi ile birlikte, hastalar kendini kötü hissedebilir, yorgunluk, steroid çekilmesine bağı artropati, psikolojik değişikliklerin haftalar bazen aylar boyu sürebilir. Tedavi sonrası bu değişikliklerle birlikte, postural hipotansiyonda varsa, glukokortikoid replasman dozunu geçici süre artırmak yararlı olabilir. Tedavi sonrası, Cushing sendromuna özgü klinik özellikler genellikle 2-12 ayda kaybolur (49). Cushing sendromuna bağı osteopeni, 2 yıl içinde düzelir, oluşmuşsa vertebral kırıklar geri dönmez, deformite kalabilir. Obezite ve miyopati ve seksüel ve üreme ile ilgili işlevler 6 ay içinde normale döner.

PRİMER HİPERALDOSTERONİZİM

Adrenal korteks dışı bir neden olmaksızın aldosteron sekresyon fazlalığı ve renin supresyonu varlığıdır. Klasik tanımlamada birlikte potasyum düşüklüğü de bulunur. Hipertansiyon tanısı alan hastaların yaklaşık %10'unda bulunur. Hipertansiyon, hipopotasemi (hastaların %60'ında normal potasyum), ödem yokluğu, aldosteron yüksekliği, renin supresyonu, metabolik

alkalozis, hafif hipernatremi, hipomagnesimia, kas zayıflığı, sol ventriküler hipertrofi, kardiyovasküler riskte artma saptanan bozukluklardır (56).

Aldosteron üreten adenom ve bilateral idiyopatik adrenal hiperplazi en sık görülen nedenlerdir (57).

1) Aldosteron üreten adenom (APA; Conn Sendromu); Sıklık PH içinde % 65'tir. Tek taraflı aldosteron sekrete eden adenom varlığıdır. Tedavisi cerrahidir.

2) Bilateral idiyopatik adrenal hiperplazi (BiAH); Tedavi medikaldir.

3) Bilateral veya Unilateral mikro veya makronodüler Adrenal Hiperplazi(BAH veya UAH); Tedavi medikaldir.

4) Primer hiperaldosteronizm ile birlikte adrenal kortikal mikronodüler veya makronodüler hiperplazi; Tedavi medikaldir.

5) Familiyal hiperaldosteronizm;

a) Glukokortikoid ile düzeltilebilir hiperaldosteronizm (GDH): (Sıklık % 1-3) (Ailesel hiperaldosteronizm tip 1); 11 beta hidroksilaz geninin aldosteron sentetaz geni ile füzyonu sonrası, aldosteron sentezinin ACTH ile uyarılabilmesinden gelişir. Problem zona fasikülatadır. Plazma renin aktivitesi supresedir.

b) Tip II; APA, BiAH veya her ikisinin ailesel oluşu. c) Tip III; KCNJ5 potasyum kanalının germline mutasyonu. Tedavi medikaldir.

6) Adrenal karsinom (AK); Genellikle teşhis anında 5 cm'den büyüktür. Tedavi medikaldir.

Liddle sendromu sodyum geri Emilimini sağlayan renal tübüllerin apikal yüzeyindeki sodyum pompasındaki otozomal dominant mutasyonla sürekli sodyum emilmesiyle gelişir. Tedavisi triamterene veya amiloridedir.

FEOKROMOSİTOMA

Hipertansiyonun %0,5'inden sorumlu ve tedavi edilebilir bir sebebidir. Yıllık insidansı: 2-8/1.000.000 (yetişkin) kişidir (60). Otopsi serilerine göre prevalans: %0.1'dir. Hipertansif popülasyondaki prevalansı %0.2-0.6'dır (60). Erkek ve kadında sıklığı eşittir. Her yaşta görülebilmesine karşılık ortalama tanı yaşı 40'tır. Feokromositomalar için bilinen yüzde onlar kuralı (%10 bilateral, %10 ekstra-adrenal, %10 malign) sporadik vakalar için geçerlidir. Ailesel feokromositomda malignite %26-35'tir (61). Tümörün daha erken yaşlarda ortaya çıkması, bilateral, ekstra-adrenal, multifokal olma ve rekürrens sıklığı sporadik vakalara göre genellikle (farklı ailesel tiplerine göre değişmekle beraber) artmıştır. Malign-benign

ayrımında güvenilir histolojik kriterler yoktur. Maligniteyi belirleyen en önemli bulgu metastaz varlığıdır. Metastaz tümörün rezeksiyonundan yıllar sonra bile oluşabilir. Ayrıca çevre dokuya invazyon ve tümörün büyük (>5 cm) olması malignite riskini artırır.

Feokromositoma adrenal medüllerinin kromaffin dokusundan (sempatik) kaynaklanan tümörlerdir. Paraganglioma ise adrenal dışı yerleşimli sempatik veya parasempatik zincirin kromaffin hücreli tümörüdür. Parasempatik kökenli paragangliomalar nadiren (%5'ten az) aşikar katekolamin sentezi yaparak klinik belirtilere yol açarlar. Bu nedenle feokromositoma veya paraganglioma dendiğinde genellikle sırasıyla adrenal medulla ve ekstra adrenal sempatik ganglia kaynaklı tümör akla gelir. Klinik, tanı ve tedavi yaklaşımı genellikle benzer olduğu için bu bölümde her iki antite "feokromositoma" olarak anılacaktır. Katekolamin (başlıca epinefrin ve norepinefrin) salgılayan feokromositoma ve paragangliomalar çeşitli belirti ve bulgulara ve ölümcül hipertansif krizlere neden olabilirler. Tümörlerin yaklaşık %95'i intraabdominaldir (59). Bunların %85-90'nı intra-adrenal yerleşimlidir. %5-10'nu multipldir. Ayrıca %10-15'i ekstra adrenal yerleşimlidir (paraganglioma) (59). Sempatik paragangliomalar sıklıkla göğüs, karın ve pelviste lokalizedirler. Malignite sıklığı feokromositomalara göre daha yüksektir. Parasempatik paragangliomalar başlıca baş ve boyunda (karotid cismi, glomus vagale gibi) bulunurlar. Malignite sıklığı %10'dan azdır. Retroperitoneal paragangliomalarda malignite ihtimali artar.

Etiyoloji ve Genetik Sendromlar

Vakaların yaklaşık %15-20'sini ailesel feokromositoma oluşturur (61). Geri kalanlar sporadik vakalar olarak bilinir. Bu zamana kadar otozomal dominant geçiş gösteren 6 gen mutasyonu tanımlanmıştır: RET, VHL, NF1, SDHB, SDHC, SDHD genlerinde germline mutasyonları:

1. Multipl Endokrin Neoplazi Tip 2 (MEN)

RET proto-onkogen aktivasyonu mevcuttur. MEN-2'de sadece %25 vakada feokromositoma ilk prezentasyon şeklidir (62). Geri kalan vakalarda her zaman tiroid medüller kanser (TMC) daha önce tanı alır. On yaşından önce genellikle feokromositoma tanısı konmaz. Feokromositoma hemen daima adrenal bezde lokalizedir, hastaların yarısına yakınında bilateraldir ve sıklıkla asenkronik gelişirler. İster profilaktik ister hastalık (tiroid medüller karsinom) varlığı nedeniyle total tiroidektomi yapılacaksa öncesinden mutlaka

feokromositoma ekarte edilmelidir. Malign feokromositoma nadirdir. Diğer herediter feokromositoma vakalarından farklı olarak baskın olarak epinefrin salgılanır.

MEN Tip 2A :TMC (%100) + Feokromositoma (%50)+Paratiroid hiperplazi/adenom (%10-20)

MEN Tip 2B :TMC (%100) + Feokromositoma (%50)+Mukozal/intestinal nörinomlar (%95-100)

2.Von Hippel-Lindau Hastalığı

(VHLH) VHL gen mutasyonu mevcuttur. Feokromositoma sıklıkla 2. dekatta ortaya çıkar. Fakat ilk ve tek manifestasyonu da olabilir. O halde VHL taşıyıcıları görünüşte sporadik vaka olarak ortaya çıkabilir. Feokromositomaların yarısı bilateraldir ve çoğu norepinefrin salgılar. Retinal anjiomlar + hemanjioblastom (MSS) + renal kistler + epididimal kistadenom + feokromositoma (%20).

Tanı: Aile öyküsü+ SSS hemanjioblastoma + feokromositoma veya renal karsinoma

Aile öyküsü yoksa;

- iki veya daha fazla sayıda SSS hemanjioblastoma veya
- Bir adet SSS hemanjioblastoma + visseral tümör (kistler hariç)

3.Nörofibromatozis tip 1 (NF1) (Von Recklinghausen Hastalığı)

NF1 gen mutasyonu mevcuttur. Feokromositoma sıklığı %1 civarındadır. Fakat hipertansif NF1'li hastalarda feokromositoma sıklığı %20-50'dir (67). Feokromositomaların %90'nı benigndir, %84'ü tektir ve sıklıkla yetişkinde görülür. Baskın olarak norepinefrin salgılanır.

NF1 tanısı için aşağıdakilerden ikisinin varlığı gereklidir:

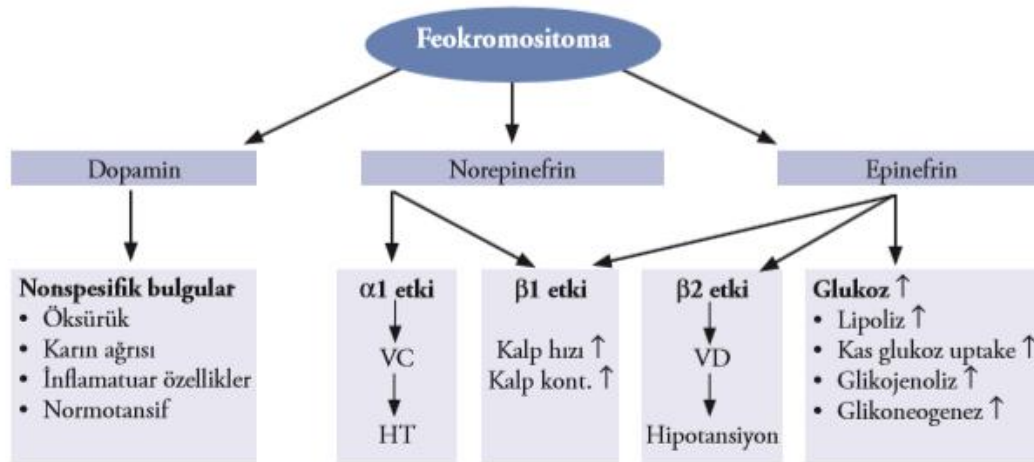
- Altı veya daha çok Cafeau-lait lekeleri
- iki veya daha çok kutanöz nörofibroma/pleksiform nörofibroma
- iki veya daha çok benign iris hamartomu (Lish nodülü)
- En az bir tane optik sinir glioması
- İnguinal/aksiler çillenme
- Sfenoid kemiğin displazisi veya psödoartrozu
- Birinci derecede akrabada NF1 tanısı

4.Familyal feokromositoma /paraganglioma sendromları

Mitokondri kompleksi II'ye ait suksinat dehidrogenaz subünitini kodlayan genlerdeki (SDHB, SDHC, SDHD) mutasyonlar sonucu oluşurlar. SDHB ile ilişkili tümörde malignite riski artmıştır. Katekolamin sekresyonu tümörün lokalizasyonu ile ilişkilidir. Baş ve boyun paragangliomalarının %5'i ve abdominal paragangliomaların %50'sinden fazlası katekolamin sekresyonu yapar (65). Paraganglioma saptanan tüm hastalara mutasyon analizleri yapılmalıdır. Analize; baş ve boyun paragangliomasında SDHD ve SDHC mutasyonları ile, boyun altındaki paragangliomalarda ise SDHB mutasyonları ile başlanır. Hastada mutasyon saptanırsa birinci derece akrabalara (hastanın annesi, babası, kardeşleri ve çocukları) germline mutasyon taraması yapılmalıdır. Ayrıca hastanın tüm birinci derece akrabalarına biyokimyasal test (örneğin 24 saatlik idrar fraksiyone metanefrinler ve katekolaminler) yapılmalıdır.

Klinik

Klinik tablo hormon sekresyon değişikliği, salgılanma özelliklerine, salgılanan hormon farklılığına göre ve bireyler arası değişen katekolamin sensitivitesinin bir sonucu olarak çok değişkendir.



Şekil-5. Feokromositomada katekolaminlerin etkileri

Klasik triad: Hipertansiyon eşliğinde çarpıntı, baş ağrısı ve terleme epizotlarıdır. Bu epizotlara anksiyete, panik, tremor, bulantı ve parestezi eşlik eder. Daha nadir olarak konstipasyon, baş dönmesi, yorgunluk ve karın ağrısı gibi belirtiler olabilir. Kriz atakları birkaç dakika ile birkaç saat sürebilir. Genellikle ani başlar. Ataklar gün içinde birkaç kez olabileceği gibi aylarca olmayabilir. Atakların şiddeti ve sıklığı genellikle zamanla artış gösterir.

Başlıca mortalite nedeni kardiyovaskülerdir.

Tablo 5’de atakları presipite eden faktörler ve Tablo 6’da klinik bulgular yer almaktadır.

Tablo-5. Feokromasitomada atakları başlatan faktörler

Spontan	
Mesane kateterizasyonu veya miksiyon	Mesane paragangliomalarında
Anestezi indüksiyonu	
Operasyon	
Emasyonel stres, anksiyete	
Doğum	
Pozisyonla (tümörde bası etkisi ile)	Eğilmek, egzersiz, yük kaldırma Defekasyon Batın palpasyonu
Diyet (tiraminden zengin gıdalar)	Peynir, şarap, bira, et
ilaçlar	Histamin, morfin, saralasin, apresolin, Droperidol, amfetamin, glukagon, Metoklopramid, iyonik kontrastlar Guanetidin, tiramin, kokain, opiatlar Trisiklik antidepresanlar MAO inhibitörleri, Dekonjestanlar, β -blokerler

Tablo-6. Feokromasitomada klinik bulgular (59)

Kan basıncı değişiklikleri (%98)	Sürekli HT (%50) Paroksizmal HT (%45) (Hipotansiyon ataklarıyla) Ortostatik hipotansiyon Fiziksel manevraların HT' na yol açmaları Bazı antihipertansif ilaçlara paradoksal cevap Anesteziye ciddi pressör cevap Normotansif (%5-15)
Kardiyak bulgular	Şok (vasküler tonusun kaybı, aritmi, düşük plazma volümü veya kardiyak hasar sonucu olur) Miyokardit Dilate veya hipertrofik kardiyomiyopati Kardiyak aritmi (atrial veya ventriküler) Pulmoner ödem (kardiyak veya non-kardiyak) Akut miyokard infarktüsü, taşikardi, bradikardi
Nörolojik Bulgular	Mental durum değişikliği Strok (serebral infarkt, emboli veya intrakranial hemorajilere bağlı) Fokal nörolojik belirtiler Hipertansif ensefalopati
Diğer bulgular	Yüzde solgunluk daha nadir olarak flushing Tremor Hipertansif retinopati Endişeli / panik görünüm Livedo retikularis, raynaud fenomeni

Görüntüleme tekniklerinin daha yaygın kullanılmasıyla vakaların bir kısmı adrenal insidentaloma olarak tespit edilmektedir. Adrenal insidentalomaların yaklaşık %5'inin feokromositoma olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca herediter formların tanınmasıyla diğer aile bireylerinde yapılan taramalar sayesinde vakalar henüz semptomatik olmadan erken safhada yakalanabilmektedir. Diğer bir gözlem de VHLH ve MEN-2 sendromlu hastaların yarısına yakınının asemptomatik olabileceğidir. Klinik olarak sessiz feokromositomalar da tehlikeli olabilir. Bu nedenle adrenal insidentalomalı tüm vakalarda feokromositoma açısından biyokimyasal tarama yapılmalıdır.

Feokromositoma biyokimyasal olarak kanıtlandıktan sonra lokalize edilmelidir. Bunun için anatomik görüntüleme BT, MR ve fonksiyonel görüntüleme (nükleer tıp metotları) uygulanır. Tümörün lokalizasyonunda hastaya ait bilgiler çok önemlidir. Altmış yaş üstü olanlarda tümörler nadiren ekstra-adrenal olur. Familial sendromlarda bilateral veya multipl olabilirler. Tümörün katekolamin sekresyon özellikleri de dikkate alınabilir.

Anatomik Görüntüleme

En sık BT ve MR kullanılır. Sensitiviteleri yüksek (%95-100) fakat spesifiteleri daha düşüktür (%50-70) (78). Feokromositomaların %90'dan fazlası adrenal bezlere lokalizedir ve %98'i abdomen ve pelviste yer alır. Bu nedenle ilk önce abdomen görüntüleme yapılır. Adrenal kitle yoksa dikkatler paraspinoz alana çevrilir. Paragangliomaların çoğu paraaortik alanda veya renal hilum çevresinde olur. Sporadik tümörlerin çoğu 3 cm'den büyük oldukları için BT veya MR ile kolaylıkla saptanabilirler. Yuvarlak veya oval görünümde ve çevre dokudan ayrılmasını sağlayan belirgin sınırları vardır. Ayrıca hemorajik ve kistik alanların yaygın olduğu heterojen görüntüye sahiptirler.

BT: 0.5-1 cm'den büyük adrenal kitleler veya 1-2 cm'den büyük ekstra-adrenal feokromositomalar özellikle 2-5 mm kalınlıkta çekildiğinde BT ile saptanabilirler. Radyokontrast ajan krizi presipite edebileceğinden işlem öncesi alfa-blokajı sağlanmalıdır. Düşük osmolar kontrast kullanımının güvenli olabileceği belirtilmiştir. Batın ve pelvis BT normalse göğüs ve boyun BT çekilir. Küçük toraks tümörlerini saptamak için spiral BT tercih edilir. Kontrastsız BT'de dansite 10 Haunsfield (genellikle >25) üstündedir. Kontraslı BT'de genellikle vaskülerdirler ve kontrast verildikten 10 dakika sonra washout %50'nin altında (adrenal adenomların aksine) kalır.

MRG: Ekstra-adrenal feokromositoma tanısında BT'ye göre daha değerlidir. Radyasyon maruziyetinin olmaması çocuklarda ve gebelerde tercih nedenidir. Kontrast madde gerektirmez. Feokromositoma T2-ağırlıklı görüntülerde karaciğere göre belirgin hiperintens görüntü verir.

Fonksiyonel Görüntüleme

Biyokimyasal olarak feokromositoma tanısı konan bir hastada BT veya MR ile tek taraflı adrenal kitle tespit edildiğinde (metastaz veya multifokal tümör şüphesi yoksa) kitlenin fonksiyonel olarak görüntülenmesine gerek yoktur. Ancak abdominal görüntülemeler negatif

ise veya malignite, metastatik hastalık veya multipl tümör şüphesi (büyük kitle, paraganglioma, familyal feokromositoma gibi) varsa veya böyle durumların ekarte edilmesi gereken bir vaka söz konusu ise fonksiyonel görüntüleme yapılır. En çok tercih edilen metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG ve 123I-MIBG) sintigrafileri ve pozitron emission tomografi (PET) yöntemleridir.

123I MIBG sintigrafinin sensitivitesi %83-100 ve spesifitesi %95-100'dür (83).

131I MIBG'nin ise sensitivitesi %77-90 ve spesifitesi %95-100'dür (83).

MIBG negatifse PET görüntüler kullanılır. Özellikle 18F-fluorodeoxyglucose tarama metastatik alanların saptanmasında yardımcı olur.

123I-MIBG normal adrenal doku tarafından ve genellikle asimetric olarak tutulur. Tecrübesiz bir nükleer tıp uzmanı sol adrenal (sol adrenal daha kolay görünür) şüpheli olarak rapor edebilir. Böyle bir yorum BT veya MRG ile desteklenmedikçe adrenalektomi yapılmamalıdır.

Tedavi

Feokromositomada temel tedavi tümörün cerrahi rezeksiyonudur. Tümörlerin çoğu benign ve eksize edilebilirler. Feokromositomada cerrahi öncesi hazırlık için, akut hipertansif krizde ve metastatik hastalıkta primer tedavi olarak medikal tedaviden yararlanılır. Preoperatif tedaviden amaç; kan basıncı, kalp hızı, kan volümü ve diğer organ fonksiyonlarının normalleştirilmesidir. Böylece hasta anestezi veya cerrahinin neden olabileceği katekolamin krizinden korunmuş olur. Preoperatif hazırlık sadece feokromositoma cerrahisini kapsamaz. Başka bir sebeple hasta cerrahiye verilecekse, biyopsi, endoskopi ve radyofrekans ablasyonu gibi aşırı katekolamin salınımına neden olabilecek durumlar öncesinden de gerekli hazırlıklar yapılmalıdır (68).

ADRENAL ADENOMLAR ve KARSİNOMLAR

Adrenal Adenomlar

Adrenal adenomlar, adrenal bezin benign (non-kanseröz) tümörleridir. Adrenal adenomlar, adrenal bezin en sık görülen kitle lezyonlarından olup görüntülemelerde sıklıkla rastlantısal olarak tespit edilirler (93). Genellikle küçüktürler; nadiren boyutları 4 cm'i geçebilir. Adrenal adenomların, bilinen başka bir malign hastalık varlığında, adrenal beze yayılan metastatik kitlelerden veya adrenal maligniteden ayırt edilmesi gerekir. Adrenal bezin rastlantısal saptanan kitleleri, yani adrenal insidentaloma terimi de kimi zaman adrenal adenomlar için

kullanılır fakat esasında adrenal insidentaloma, adrenal bezin malign de olabilen, her tür patolojik süreçlere bağlı gelişmiş lezyonlarının genel adıdır. Bu nedenle adrenal adenom terimi adrenal insidentaloma yerine kullanılmamalıdır. Adrenal adenomlar, bezin korteks adı verilen dış tabakasından kaynaklanırlar ve epitelyum hücrelerinden köken alırlar. Adrenal korteks steroid yapılı hormonları üreten kısımdır. Eğer adrenal adenom hormon üretiyorsa fonksiyonel adenom, hormon üretimi yoksa fonksiyonsuz adenom olarak adlandırılır. Adrenal adenomların %85'i fonksiyonsuzdur (98). Fonksiyonel bir adrenal adenom tedavi edilmezse, bunun ciddi sonuçları olabilir. Adrenal adenomların neden oluştukları bilinmemektedir ancak henüz kesin saptanmamış olsa da bazı genlerdeki mutasyonlar sonucu oluştukları kabul edilmektedir. Adrenal adenomlar bazı kalıtsal hastalıklarda daha sıktır ki bunlar içerisinde MEN 1, Beckwith-Wiedemann sendromu ve Carney kompleksi örnek verilebilir. Yine steroid hormon senteziyle ilgili genetik defektlerde, örneğin konjenital adrenal hiperplazide, özellikle uygun tedavi edilmeyenlerde adrenal adenom gelişme riski daha yüksektir. Bununla beraber çoğunlukla adrenal adenomların kalıtsal hastalıklarla ilişkisi yoktur. Adrenal adenomlar tüm yaş gruplarında görünmekle beraber sıklıkları yaşla beraber artmaktadır. Benign adrenal adenomlar otopsi serilerinde 1/32 oranında görülmektedir ki çoğu çalışmada saptanma oranı %5 civarında verilmektedir (97). 60 yaş üzeri kişilerin %6'sında adrenal adenom saptanmaktadır (101). Yaş dışında başka bir predispozan faktör ve adrenal adenom gelişiminden korunma yöntemi saptanmış değildir.

- Adrenal adenomlar, adrenal bezin benign (non-kanseröz) tümörleridir.
- Sıklıkla görüntülemelerde rastlantısal olarak tespit edilirler.
- Genellikle küçüktürler; nadiren boyutları 4 cm'yi geçebilir.
- Adrenal bezin korteks tabakasından kaynaklanırlar ve epitelyum hücrelerinden köken alırlar.
- Hormon üretenlere fonksiyonel adenom, üretmeyenlere fonksiyonsuz adenom denir.
- %85'i fonksiyonsuz, %15 kadarı fonksiyonludur (98).
- Tüm yaş gruplarında görünmekle beraber sıklıkları yaşla beraber artar.

Çoğu adrenal adenom, adrenallerle ilişkisiz semptomları olan hastalarda yapılan abdomen BT veya MRG sonucu şans eseri tespit edilirler. Çalışmalar göstermektedir ki bu tür tetkiklerin %0.3-11'inde insidental olarak adrenal kitle tespit edilmektedir (99). Bu vakaların %80'ini fonksiyonsuz adenomlar oluşturmaktadır. Adrenal adenomların çoğu fonksiyonsuzdur,

dolayısıyla da asemptomatiktirler. Bununla beraber semptomsuz hastalarda bile detaylı incelemeler sonucu adrenal adenomun belli bir miktarda steroid hormon ürettiği tespit edilebilir. En sık görülen hormon fazlalığı kortizol aşırı üretimi ile ilişkilidir.

- Çoğu adrenal adenom abdomen BT veya MRG sonucu şans eseri tespit edilirler.
- Tetkiklerin %0.3-11'inde insidental olarak adrenal kitle tespit edilmektedir.
- Çoğu fonksiyonsuzdur, dolayısıyla da asemptomatiktirler.
- En sık görülen hormon fazlalığı kortizol aşırı üretimi ile ilişkilidir.

Adrenal adenomların ayırıcı tanısına şunlar girer:

- Adrenokortikal karsinom
- Feokromositoma
- Adrenal metastazlar
- Fokal adrenal granülomatoz hastalık
- Adrenal myelolipoma.

Ayırıcı tanıda radyografik özellikler oldukça yardımcıdır. Adrenal adenomların tanınmasında görüntülemenin özellikleri kilit rol oynar. Önceki görüntülemelerle karşılaştırma kitlenin benign-malign ayırımında oldukça yararlıdır zira yıllar içinde değişme göstermemiş lezyonların malign olma ihtimali oldukça zayıftır. Görüntülenme özelliklerine göre adenomlar tipik ve atipik adenomlar olarak ayrılabilirler. Tipik adenomlar 3 cm'den küçük, homojen yapıda ve düşük yoğunluktadırlar. Atipik adenomlar ise 3 cm'den büyük, hemoraji, kalsifikasyon, nekroz içerebilen, yağdan fakir görünüm veren adenomlardır. Yoğun yağ içerikleri nedeniyle kolayca tanınabilen adrenal myelolipomalar ve biyokimyasal tetkiklerle genellikle ayırt edilebilen feokromositomalar dışlandıktan sonra, 4 cm üzerindeki adrenal kitlelerin %70 kadarı maligndir. Boyutu 6 cm ve üzerinde ise adrenal kitlenin malign olma olasılığı %85'e çıkar. Bilgisayarlı tomografi adrenal kitleleri ayırt etmede etkili bir görüntüleme yöntemidir. Adrenal adenomlar hücre içi yağdan zengin oldukları için yoğunlukları düşüktür; kontrastsız görüntülemelerde <10 HÜ yoğunlukta olanlar benigndir. Bu kriterin duyarlılığı %71, özgünlüğü %98'dir. Kontrastlı görüntülemelerde ise kontrasttan yıkanma oranı önemli bir kriterdir. Postkontrast 10. dakikada >%50 kontrasttan temizlenme varsa kitle benign adenomdur ki bu kriterin duyarlılığı %98, özgünlüğü %100 olarak kabul edilir (101); bu yönüyle de benign ve malign adrenal lezyonların ayırımında en güvenilir yöntemdir. Öte yandan MRG de benign ve malign adrenal kitlelerin ayırımında kimyasal şift yöntemi kullanımında avantaj sağlar. Kimyasal şift yöntemiyle lezyon içi yağ yüksek duyarlılıkla

saptanmaktadır. MRG'de 'karşıt faz' görüntülerde sinyal intensitesinin %20'den fazla düşüş göstermesi adenom için tanısal kabul edilir. Malign adrenal lezyonlarda ayrıca sınırlı difüzyon da görülmesi önemli bir ipucudur.

- Adrenal adenomların ayırıcı tanısında adrenokortikal karsinom, feokromositoma, adrenal metastazlar, fokal adrenal granülo-matoz hastalık, adrenal myelolipoma yer alır.
- Ayırıcı tanıda görüntüleme özellikleri yardımcıdır.
- Hormonal tetkikler de ayırıcı tanı için gerekebilir.

ADRENAL KORTİKAL HİPERPLAZİ

Adrenal gland krus kalınlığının 10 mm'den fazla ölçülmesidir. Hiperplazi diffüz ya da noduler olabilir. Tipik olarak bilateraldir. Adrenal kortikal hiperplazili hastalarda kortizolün fazla üretimi sonucu sıklıkla Cushing's sendromu, aldosteronun aşırı salınımı sonucu Conn sendromu görülür (43). BT Bulguları: Sıklıkla simetrik olarak büyümüş adrenal glandlar izlenir. % 30 vakada gland boyutları normal sınırlarda olabilir (91).

ADRENAL KARSİNOM

Primer adrenal kortikal karsinom nadir, genellikle kötü prognozlu yüksek derecede malign bir tümördür. Tüm kanser ölümlerinin %0.2'sinin nedenidir. İnsidansı yaklaşık olarak yılda milyonda 1-2 civarındadır (113). Vakaların çoğu 30-50 yaş arası ortaya çıkmakla birlikte bimodal yaş dağılımı gösterir: 5 yaş öncesi ve 4.-5. dekatlar arası. Bu nadir neoplazm kadınlarda erkeklere göre bir miktar daha sıktır. Adrenal kanserin etyolojisi belli olmamakla birlikte bazı vakalarda adrenal tümöregenez için önemli bir faktör olan tümör baskılayıcı genlerde mutasyon olduğu ve herediter kanser sendromlarıyla birliktelik gösterdiği saptanmıştır. Li-Fraumeni sendromu, Beckwith-Wiedemann sendromu, MEN tip 1 bu sendromlardandır. Bu vakalarda çeşitli genotipler tespit edilmiş ve hastalık hem erişkinlerde hem de çocuklarda bulunmuştur. Yine de çoğu adrenokortikal karsinom sporadiktir. Adrenokortikal karsinom sıklıkla hızla gelişen Cushing sendromu ve virilizasyon bulguları ile ortaya çıkar. Fonksiyonsuz olanlarda abdominal kitlenin büyümesi ve bası yapması, karın ağrısı veya daha az olasılıkla kilo kaybı, hematüri, varikosel ve dispne ortaya çıkış semptomlarını oluşturabilir. Hastaların hayat beklentisini başlıca erken tanı ve tedavi belirler. Genel olarak erişkinlerde çocuklardan daha agresif seyreder.

- Adrenal karsinoma nadirdir (insidansı milyonda 1-2) (113).
- Görölme yaşı bimodal dağılım gösterir: 5 yaş öncesi ve 4.-5. dekatlar arası.
- Çoğu sporadik olsa da herediter kanser sendromlarıyla birliktelik gösterebilir.
- Sıklıkla Cushing's sendromu ve virilizasyon bulguları ile ortaya çıkar.
- Fonksiyonsuz olanlar abdominal kitle, karın ağrısı şeklinde ortaya çıkabilirler.

Adrenal karsinom, insidental adrenal kitle şeklinde saptanabilir. BT ve MRG, kitle boyutunu ve invazyonu değerlendirmek için önemlidir. Kitlenin boyutu malignensi açısından en değerli göstergedir. Karsinomlar sıklıkla 6 cm üstü lezyonlar olarak saptanırlar. Tümör boyutu malignite belirteci olarak kullanılabilir; ≥ 4 cm tümörlerde duyarlılık %96, özgünlük %51 iken, ≥ 6 cm tümörlerde duyarlılık %90, özgünlük %78'dir (97). Görüntüleme özelliklerinden maligniteyi düşündüren diğer bulgular, düzensiz şekil ve tümör sınırlarının belirgin olmayışı, heterojenite ve tümör içine kanamadır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi yalnız izole adrenal kitlesi olan ve akciğer, meme, mide, böbrek, kolon kanseri, melanom veya lenfoma hikayesi olan, altta yatan malign hastalığa bağlı semptom ve bulgular gösteren hastalarda önerilmelidir. Primer adrenal karsinomda bu yöntem tanısal güvenilirliği olmadığından ve biyopsi sırasında tümörün çevre dokulara da ekim olasılığı bulunduğundan önerilmemektedir. Yapılması düşünülüyorsa öncelikle işlem sırasında hipertansif atak ortaya çıkabileceği için feokromositomanın da dışlanması gereklidir. Adrenokortikal karsinomun tanısal algoritması aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo-7. Şüpheli veya kanıtlanmış adrenokortikal karsinomda diagnostik değerlendirme

Glukokortikoid fazlalığı	Dekzametazon süpresyon testi (gecelik düşük doz) Serbest kortizol ekskresyonu (24 saatlik idrarda) Bazal kortizol (serum) Bazal ACTH (plazma)
Seksüel steroidler ve steroid prekürsörleri	DHEA-S (serum) 17 OH- progesteron (serum) Androstenedion (serum) Testosteron (serum) 17β-östradiol (serum, yalnız erkek veya postmenopozal kadınlarda)
Mineralokortikoid fazlalığı	Potasyum (serum) Aldosteron/Renin oranı (hipokalemisi olan ve/veya hipertansif hastalarda)
Feokromositomanın dışlanması	Katekolamin ekskresyonu (24 saatlik idrarda) Metanefrin ve normetanefrin (plazma)
Görüntüleme	Abdomen BT ya da MRG ve toraks BT Kemik sintigrafisi (kemik metastazından şüpheleniliyorsa) FDG-PET (opsiyonel)

*Adrenal Tümörler için Avrupa Çalışma Grubu, ACC Alt Grup Önerileri

- Adrenal karsinom, insidental adrenal kitle şeklinde saptanabilir.
- BT ve MRG, kitle boyutunu ve invazyonu değerlendirmek için önemlidir.
- Karsinomlar sıklıkla 6 cm üstü lezyonlardır.
- Düzensiz şekil, heterojenite ve tümör içine kanama da malignite işaretleridir.

Adrenal karsinomun ayırıcı tanısına adrenele metastaz yapmış diğer organ tümörleri ve atipik adenomlarla feokromositoma girer. Adrenal metastazlar sıklıkla bilateraldir ama vakaların %30-40'ında tek taraf tutulabilir. Genellikle başka bir primer organ malignitesi olan

hastalarda tek taraflı adrenal kitle de olsa adrenal metastaz akla gelmelidir. Atipik adenomlardan adrenal karsinomu ayırmak oldukça güç olabilir. Bu nedenle boyutu 3 cm ve üzeri atipik görünümlü adrenal kitlelerin opere edilmesi önerilmektedir. Feokromasitoma ise biyokimyasal ve hormonal değerlendirme ile adrenal karsinomdan ayırt edilebilir. MRG'de feokromositomaya özgün olan parlayan ampul görünümü de feokromositomanın tanınmasında yardımcı olabilir.

Adrenokortikal karsinomların yaklaşık %40 kadarı fonksiyonsuzdur; geri kalan %30 kadarı kortizol, %20'si androjen, %10'u östrojen, %2'si aldosteron ve %35 kadarı da birden fazla hormon salgılar (110). Fonksiyonlu adrenokortikal karsinomanın erken tanısı steroid hormon üreten tümöre bağlı ortaya çıkan klinik tablonun tanınmasına dayanmaktadır. Bunların ortaya çıkarttıkları metabolik tablolar nedeniyle tanınmaları daha kolaydır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tümörü lokalize etme, lokal veya uzak metastazlarının varlığını ortaya koyma bakımından yardımcı yöntemlerdir. Geri kalan %60 fonksiyonsuz tümörler ise karın bölgesinden kaynaklanan özgün olmayan şikayetlerin araştırılması sırasında rastlantısal olarak saptanırlar. Ya da tümör çok büyük boyuta ulaştığı veya metastaz yaptığı için saptanmaları mümkün olabilir. Malign adrenal kitleler MRG'de T-1 ağırlıklı kesitlerde karaciğere göre hipointens, T-2 ağırlıklı kesitlerde ise hiperintens olarak görülür. Ayrıca MRG ile lokal organ invazyonu ve karaciğer metastazları gösterilebilir. Malign adrenal kitlelerin ayırıcı tanısı için bir başka yöntem de ^{131}I -6 β -iyodometilnorkolesterol sintigrafisidir. Çoğu adrenokortikal karsinomalar bu radyonüklidi almadıklarından sintigrafide tümörlü taraf gözlenmez. Fluorodeoksiglukoz ile yapılan PET skan de bu açıdan yeni ve değerli bir yöntemdir. Adrenokortikal tümörü olan hastalarda tümörün sekreтуvar kapasitesini değerlendirmek için sırasıyla şu testler yapılmalıdır: açlık kan şekeri, serum potasyum, 24 saatlik idrar serbest kortizolu, dekzametazon baskılama testleri, serum östradiol ve adrenal androjenler, plazma aldosteron ve renin düzeyleri. Fonksiyonsuz görülen adrenokortikal karsinomalarda da hormonal profile bakılmalıdır, zira bu tümörlerden bazıları progesteron ve 11-deoksikortizol gibi steroid hormon ara ürünlerini salgılayabilirler. Bunların tedavi öncesi tespitleri, daha sonra takipte biyokimyasal belirteç olarak kullanılmalarına olanak verir. Cushing's sendromu erişkin hastalarda en sık gözlenen klinik prezentasyondur (%45). Genel olarak bu hastalarda kortizol fazlalığına bağlı klinik bulgular 3-6 ay gibi oldukça kısa bir sürede ortaya çıkar. Bu vakalarda sıklıkla artmış androjen salgısı da görülmektedir. Bunun sonucunda kadınlarda hirsutizm, akne, düzensiz mensler veya amenore ortaya

çıkarken androjenlerin artışı hiperkortizoleminin katabolik etkilerini maskeleyebileceğinden bu vakalarda cilt ve kaslarda atrofi daha hafif olabilir. Metastatik hastalığı olanlarda ise kilo alımından ziyade anoreksi ve kilo kaybı gözlenir. Seks hormonu üreten karsinomlar her iki cinsde farklı bulgulara yol açar. Erkeklerde androjen fazlalığı daha az dikkat çekicidir. Prepubertal erkek çocuklarda ise testis büyümesi olmaksızın erken puberta gelişebilir. Kadınlarda androjen artışı virilizasyonla seyredebilir. Östrojen salgılayan tümörler kadınlarda memelerde gerginlik ve disfonksiyonel uterus kanamalarına, erkeklerde ise jinekomasti, memelerde gerginlik, testiküler atrofi ve libido azalmasına neden olmaktadır. Prepubertal kız çocuklarında erken menarş görülebilir.

Adrenokortikal karsinomlu hastanın tedavisinde halen geçerli yöntemler cerrahi, radyoterapi ve özgün olmayan kemoterapi rejimiyle mitotani içermektedir. Uzun dönem sağkalım ve kür için tek şans tümörün total olarak çıkartılmasıdır. Yandaş dokulara lokal yayılımın olduğu vakalarda tümörün tamamen çıkarılması mümkün değilse bile olabildiğince tümör dokusunun çıkartılmasına çalışılmalıdır. Tümörün üst böbrek kutbuna komşuluğu ve bu nedenle sıklıkla böbreğe invazyonu nedeniyle yandaş böbreğin de tümörlü adrenal bezle birlikte çıkarılması sıklıkla gerekmektedir. Adrenokortikal karsinoma, tümörün boyutu ve bölgesel ya da uzak tümör tutulumuna dayanılarak yapılmış MacFarlane sınıflamasının Sullivan tarafından modifiye edilmiş formuna göre evrelendirilebilmektedir. Bu sınıflama aşağıdaki tablo 8’de gösterilmiştir. En sık metastaz yerleri akciğer, karaciğer, lenf nodları ve kemiktir.

Tablo-8. Adrenokortikal karsinomada MacFarlane sınıflandırması

Evre	Boyut	Lenfadenopati	Lokal invazyon	Metastaz
I	<5 cm	-	-	-
II	>5 cm	-	-	-
III	Tüm boyutlar	+	+	-
IV	Tüm boyutlar	+	+	+

Kanserin evresi prognozu da belirler. Evre I, II ve III için 40 aylık sağkalım oranı %50 iken evre IV tümörü olanlarda bu oran sadece %10’dur (113). Tümör boyutunun 12 cm üzerinde olması, histopatolojik incelemede her büyütme alanında 6 ve üzeri mitozun varlığı, intratümöral kanama, lokal invazyon ve uzak metastaz kötü prognozu predikte eden

durumlardır. Adrenokortikal karsinomada medikal tedavinin etkinliği sınırlıdır. Medikal tedaviyle kombine uygulanan cerrahi tedavi ise özellikle lokalize tümörü olanlarda, evre I-III hastalarda daha başarılı sonuçlar vermektedir.

ADRENAL İNSİDENTAL KİTLELER

Rastlantı ile saptanan adrenal kitleler (adrenal insidentaloma), adrenal bez ilişkili herhangi bir yakınma veya fizik muayene bulgusu olmayan kişilere yapılan rutin görüntülemeler sırasında saptanan lezyonların genel adıdır.

Üzerinde görüş birliği olmasa da genel eğilim çapı 10 mm veya üzerinde olan lezyonların adrenal insidentaloma olarak kabul edilmesi yönündedir. Görüntüleme tekniklerinin gelişmesi, yaşlanma, metabolik sendrom varlığı, beyaz ırk kökenli olma ve hastane başvurusu sıklığı ile ilişkili olarak kadın cinsiyet, görülme sıklığını arttıran belli başlı faktörler olarak görülmektedir. Prevelans, otopsi serilerinde %1-8,7 iken radyolojik incelemeler değerlendirildiğinde ve özellikle ileri yaştaki popülasyonda %10'a ulaşmaktadır (114). Rastlantı ile saptanan adrenal lezyonların büyük çoğunluğu benign fonksiyon göstermeyen kortikal adenomlardır. Rastlantı ile saptanan adrenal kitlelere yaklaşımda cevaplanması gereken sorular (1) kitlenin malignite potansiyeli olup olmadığı ve (2) kitlenin fazla hormon üretimi ile karakterize bir hastalığa neden olup olmadığıdır.

Rastlantı ile saptanan adrenal kitleli insanlarda en sık rastlanan lezyon benign, fonksiyon göstermeyen adenomlardır.

Malignite potansiyelinin değerlendirilmesi

Hormon aktif malign tümörlere ait spesifik belirti ve bulgular dışında adrenal insidentalomaya özel olan ve malign adrenal kitle tanısına katkıda bulunan fizik muayene bulgusu yoktur. Tümörün boyut artışı ile ilgili olarak karın ağrısı, şişkinlik, yan ağrısı malign tümörlerde görülebilir. Adrenal insidentalomalarda malign potansiyelin değerlendirilmesinde en önemli yöntem radyolojik testlerdir. Ultrasonografinin, adrenal lezyonun değerlendirilmesinde tek başına yeri yoktur.

Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme lezyonun yağ içeriğine duyarlı görüntüleme yöntemleridir. Adrenal adenomların büyük bir kısmında (%70) yağ içeriği çok yüksektir. Malign adrenal lezyonların ise neredeyse tamamında yağ içeriği gözlenmez.

Bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde 'radiodensity' veya BT atenüasyon derecesi olarak adlandırılan ve Hounsfield Ünitesi (HU) olarak birimlendirilen ölçüm metodu ayırıcı tanı için önemli avantajlar sunmaktadır. Kontrastsız görüntülemelerde atenüasyonun ≤ 10 HU olarak saptanması lezyonun benign olma olasılığını oldukça arttırmaktadır (duyarlılık $> \%90$, özgüllük $\%50-100$). Adrenal adenomların $\%30$ 'unda ve malign lezyonlarda ise yağ içeriği düşük olduğu için atenüasyon > 10 HU'dur. Bu durumda ileri görüntüleme testlerinin uygulanması gerekebilir. Kontrastlı BT görüntülemelerinde kontrast sonrası 10-15. dk. görüntülerde hızlı kontrast kaybı (washout), benign lezyonların saptanması için önemli bir göstergedir. Hesaplanmasında kontrast öncesi ve sonrası atenüasyonların kullanıldığı rölatif washout oranının (RPW) $> \%40$ saptanması az yağ içeriği olan adenomların ayırt edilmesinde $\%82-97$ duyarlılığa ve $\%92-100$ özgüllüğe sahiptir. Manyetik rezonans inceleme adrenal lezyonların değerlendirilmesinde BT kadar etkindir. Manyetik rezonans görüntüleme sırasında elde edilen 'chemical shift' görüntülerde adenomların ayırt edilebilmesinin duyarlılığı $\%84-100$, özgüllüğü $\%92-100$ olarak bildirilmiştir. Genel olarak MR görüntülemeler sırasında adenomlar T-1 ağırlıklı görüntülerde karaciğere göre hipo-veya izointens, T-2 ağırlıklı görüntülerde hiper-veya izointens olarak izlenirler. Güncel bilgilerin ışığında rastlantı ile saptanan adrenal kitlenin radyolojik değerlendirmesinde BT ile MR arasında tercih yapılabilmesini sağlayabilecek net veriler bulunmamaktadır. Erişim kolaylığı, düşük maliyeti ve kısa tetkik süresi nedeni ile BT adrenal lezyonların değerlendirilmesinde ilk kullanılacak tetkik olarak bir adım öne geçmektedir. Kontrastlı ve/veya kontrastsız BT inceleme sonrasında yağ içeriği düşük adrenal lezyon ile uyumlu görüntüler mevcut ise MR görüntüleme ve chemical shift görünüler ayırıcı tanıda yararlı olacaktır.

Adrenal Sintigrafi

Yapılan çalışmalarda adrenal korteks sintigrafisi için başlıca 2 radyonüklid kullanılmıştır. Bunlar, ^{131}I -6-b-iodomethyl-norkolesterol (NP-59) ve ^{75}Se -selenomethyl-19-norkolesteroldür. Uyumlu sonuç (konkordan sonuç) olarak adlandırılan ve sintigrafide radyolojik görüntüleme ile aynı tarafta artmış aktivite saptanması veya tek taraflı adrenal görüntüleme olması benign kortikal adenom veya nodüler hiperplazi lehine yorumlanmaktadır. Uyumsuz (diskordan) sonuçlar ise, adrenal kitle tarafından yetersiz uptake veya uptake olmaması durumudur ve adrenokortikal kanser, metastaz, fonksiyon göstermeyen adrenal lezyon veya diğer tümöral lezyonlar lehine yorumlanır. Özgünlük ve

duyarlılık ile ilgili %50-100 arasında değişen farklı sonuçlar olsa da bazı koşullarda tanı koydurucu gücü oldukça düşmektedir. Bu durumlar, 20 mm altında tümörler, iyi diferansiye adrenokortikal kanserdeki artmış radyonüklid tutulumunun yanlış tanılara neden olabilmesi, korteks dışı benign tümörlerin düşük tutulum nedeni ile malign olarak yorumlanmasıdır. Ayrıca radyoizotopun zor temin edilmesi ve tetkik sırasındaki görüntülemelerin 5-7 güne kadar uzatılması sintigrafinin kullanılmasını oldukça kısıtlayan faktörlerdir. Güncel yaklaşımda, rastlantısal adrenal kitle değerlendirilmesinde adrenal sintigrafi rutin test yöntemlerinden biri değildir.

PET görüntüleme

18F-FDG ile yapılan PET görüntülemelerindeki temel kavram, malign lezyonların artmış hücre içi glukoz alımı göstermesi ve bunun saptanmasıdır. FDG alımının değerlendirilmesi kantitatif olarak SUV değerinin saptanması ile ve kalitatif olarak da karaciğer ile kıyaslayarak yapılmaktadır. Güncel veriler, malign lezyonların ayırt edilmesi için duyarlılığın %93-100 ve özgüllüğün %80-100 arasında olduğunu göstermektedir. Görüntülerin BT ile birleştirilip yorumlandığı PET/BT ise literatüre göre %98-100 duyarlılığa ve %92-94 özgüllüğe sahiptir. Nekrotik veya hemorajik malign lezyonların hücre içi glukoz alımının olmaması, küçük boyutlu tümörlerin net değerlendirilememesi (< 10 mm), tetkik sırasında yüksek plazma glukoz düzeyi (>140-160 mg/dl), BT görüntülerinin PET görüntüleri ile konsolide edilmesi sırasında doğabilecek topografik hatalar, feokromositoma durumunda hücre içi artmış glukoz alımı kullanımını kısıtlayabilecek faktörlerdir. Malign lezyon potansiyelini yüksek oranda ekarte ettiren SUV oranı (Adrenal SUVmax/Karaciğer SUVmax) < 1.45-1.60 olarak çeşitli çalışmalarda tanımlanmıştır. Bilgisayarlı tomografi ve/veya MR sonrasında adrenal lezyonların natürü hakkında kuşku sürüyor ve tümör boyutu veya hormonal aktivite bakımından hastada cerrahi endikasyon yok ise oldukça yüksek özgüllüğünden yararlanmak amacı ile 18F-FDG ile PET görüntüleme yapılması güncel yaklaşımda yerini almıştır. Son yıllarda 18F-FDG dışında kullanılabilecek yeni radyonüklidler geliştirilmektedir. Bunlardan en önemlileri 11C-metomidat ve 123I-iodometomidattır. Özellikle 123I-iodometomidat, 11C-metomidattan farklı olarak, üretimi için merkez yakınında siklotron (radyoizotop üretimi yapan reaktör) gerektirmemesi nedeni ile önümüzdeki dönemde kullanımı uygun olabilecektir.

Biyopsi

Rutin kullanımda yeri yoktur. Radyolojik değerlendirmeler ile benzer özgüllük ve duyarlılık oranları, bugüne dek literatürde biyopsi ilişkili komplikasyonlar ile ilgili yeterli veri olmaması, pnömotoraks, kanama, pankreatit, enfeksiyon, adrenokortikal karsinom durumunda kanser hücrelerinin ekilme riski, feokromositoma durumunda mortaliteye neden olabilecek katekolamin deşarjı ve/veya kanama riskleri uygulanmasını kısıtlamaktadır. Bilinen adrenal dışı malignitesi olan hastalarda, rastlantı ile adrenal lezyon saptanması ve bu lezyonun radyolojik yöntemler ile güvenli olarak değerlendirilememesi halinde, hastalara gereksiz cerrahi uygulanmasını önlemek amacı ile mutlaka özelleşmiş merkezler tarafından yapılması ve öncesinde feokromositomanın mutlaka ekarte edilmesi gerekmektedir (116).

Radyolojik testlerde sürrenal adenomların genel özellikleri

- Kontrastsız BT → BT atenüasyon ≤ 10 HU
- Kontrast sonrası BT → rölatif washout oranının (RPW) $> \%40$
- MRG → T-1 ağırlıklı görüntülerde karaciğere göre hipo-veya izointens, T-2 ağırlıklı görüntülerde hiper-veya izointens
- PET → Adrenal SUVmax/Karaciğer SUVmax) $< 1.45-1.60$

Hormonal aksın değerlendirilmesi

Rastlantısal adrenal kitle nedeni ile yönlendirilen bir hastadaki hormonal değerlendirme, adrenal bez ilişkili hormon fazlalığı sendromlarından herhangi bir tanesi ile uyumlu klinik ve laboratuvar bulguları ile başvuran bir hastaya uygulanması gereken temel ve dinamik testleri içermektedir. Görüntüleme yöntemleri sonrasında kitlenin adrenal lipom, myelolipom veya kist ile uyumlu olduğu saptanır ise ve radyolojik kanı net ise bu durumda ileri hormonal değerlendirme zorunlu değildir.

Feokromositoma için tarama testleri

Rastlantısal adrenal kitle nedeni ile başvuran bir hastada eğer hormonal değerlendirme yapılacak ise ilk ekarte edilmesi gereken patolojidir. Hastanın hipertansiyonu olmasa da feokromositoma taranmalıdır. En uygun tarama testi 24 saatlik idrar örneğinde fraksiyone metanefrinlerin değerlendirilmesidir. Feokromositoma tanısı için bu testin duyarlılığı $\%95-100$ olarak bildirilmektedir. Feokromositoma tanısının dışlanabilmesi için idrar fraksiyone

metanefrinlerinin normal saptanması gerekmektedir. Feokromositoma tanısı için ise, fraksiyone metanefrinlerin testin referans aralığının üst limitinden 3-4 kat fazla olması gerekmektedir (119). İdrar örneklerinde valin mandalik asit veya 5-hidroksi indol asetik asit gibi diğer metabolitlerin düzeylerinin ölçülmesi feokromositoma tanısı için düşük duyarlılık ve özgüllükte olduklarından önerilmemektedir. Böbrek yetmezliği, levodopa, labetolol, trisiklik antidepressanlar, sempatomimetikler gibi ilaçlar, ağır enfeksiyon, akut kardiyovasküler olaylar fraksiyone metanefrin atılımını değitirebilir ve yanlış tanıları neden olabilirler. Kalsiyum kanal blokerleri, diğer antihipertansif gruplara göre, fraksiyone üriner katekolamin düzeyleri ile daha az etkileşir ve örnek toplanması sırasında güvenle kullanılabilir.

Cushing's Sendromu ve Subklinik Cushing's Sendromu için Tarama Testleri

Cushing Sendromu belirgin klinik özellikler gösterdiği için bu hastaların rastlantısal adrenal kitle ile başvurusu rutin pratikte sık rastlanmayan bir durumdur. Genellikle, Cushing's Sendromu tanısı alan hastalar ileri inceleme sırasında ACTH bağımsız Cushing's sendromu saptanması halinde adrenal görüntüleme ile değerlendirilmekte ve adrenal lezyon saptanmaktadır. Subklinik Cushing's sendromu, adrenokortikal lezyonu olan bir hastada Cushing's sendromu ilişkili klasik belirti ve bulguların az sayıda ve/veya silik olarak izlenmesi ve laboratuvar testler ile de adrenal bez kaynaklı ılımlı hiperkortizolemi bulgularının saptanmasını ifade eden klinik tanıdır. Rastlantısal adrenal kitle ile başvuran hastalarda en sık rastlanan hormonal bozukluktur. Tanısı için kullanılan kriterler farklılık gösterdiği için adrenal kitle ile değerlendirilen hastalardaki prevalansı %5-20 arasında değişiklik göstermektedir. Ülkemizdeki prevalans 70 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada %5.7 ve daha yeni ve 343 hastanın değerlendirildiği diğer bir çalışmada %12 olarak saptanmıştır (120). Prevalansının düşük düzeyde olmaması ve obezite, Tip 2 DM, metabolik sendrom, osteoporoz gibi problemler ile ilişkisinin gösterilmiş olması nedeni ile rastlantısal adrenal kitle ile başvuran bir hastada subklinik Cushing's sendromunun taranması gerekmektedir. Endojen hiperkortizoleminin laboratuvar değerlendirilmesi deksametazon süpresyon testi (DST) ile başlamalıdır. Testin biçimi (1mg, 2 gün 2mg, 3mg veya 8 mg) ile ilgili literatürde görüş birliği net olarak oluşmasa da çoğunlukla önerilen yaklaşım gecelik 1 mg DST'nin HPA aks değerlendirilmesinde ilk test olarak kullanılması yönündedir. Test sonrası bakılan kortizol değerinin ne olması gerektiği de diğer bir görüş ayrılığıdır. 2002 yılında, NIH, kortizol

seviyesinin tam (yeterli) baskılanma düzeyi için 5 mcg/dl eşik değerini göstermiştir. Fransız Endokrinoloji Birliği ise subklinik Cushing's sendromu taranması ile ilgili önerilerinde eşik değeri 1.8 mcg/ dl'ye çekerek, yanlış pozitif tanı olasılığını arttırmıştır. Amerika Klinik Endokrinologlar Birliği ve Amerika Endokrin Cerrahlar Birliği'nin ortak önerilerinde ise subklinik Cushing's sendromu için eşik değer 5 mcg/dl olarak bildirilmiştir. Deksametazon süpresyon test(ler)i dışında HPA aks ile ilgili diğer göstergeler de (idrar serbest kortizolü, bazal ACTH düzeyi, bazal DHEAS düzeyi ve gece serum kortizol düzeyi) adrenal gland kaynaklı otonom glukokortikoid salgısının varlığı göstermede değişik duyarlılık ve özgüllük oranları ile kullanılabilir. Gece tükürük kortizol düzeylerinin subklinik Cushing's sendromu tanısında güvenle kullanılabileceğine dair henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Bazal ACTH ve DHEAS düzeylerinin, örnek çalışılması ile ilgili teknik sorunlar, özellikle DHEAS için geçerli olan yaşlanma ile doğal baskılanma süreci nedeni ile kullanımı sınırlanmaktadır. Ancak, subklinik Cushing's sendromu, ACTH bağımsız bir ılımlı hiperkortizolemi durumunu yansıttığı için, baskılı ACTH düzeyleri (< 10 pg/ml) veya yaş ile uyumsuzluk gösterecek kadar baskılı DHEAS düzeyleri subklinik Cushing's sendromu tanısının doğrulanmasında önem taşımaktadır. Yakın zamanda yayınlanan İtalyan Endokrinologlar Birliği rastlantısal saptanan adrenal kitle kılavuzu bu konuda makul bir yaklaşım önermektedir. Bu önerilere göre, deksametazon sonrası 1.8 mcg/dl'nin altında saptanan kortizol değerleri için ACTH bağımsız otonom glukokortikoid salgısının ekarte edildiği net olarak ifade edilmelidir. Deksametazon supresyon testinde, kortizol değerinin 5 mcg/dl ve üzerinde saptanan hastalar ise subklinik Cushing's sendromu (veya klinik bulgular belirgin ise Cushing's sendromu) olarak değerlendirilmelidir. Ara değerler hasta bazlı ele alınmalı ve subklinik Cushing's sendromu tanısı için yukarıda sözü edilen testlerden yararlanılmalıdır.

Primer Hiperaldosteronizm

Rastlantısal adrenal kitle ile başvuran hastalarda eğer hormonal aktivite ile ilgili ileri test yapılacak ise primer hiperaldosteronizm hipertansif veya hipokalemik hastalarda taranması gereken bir durumdur. Tarama testi serum aldosteron düzeyi (ng/dl) / plazma renin aktivitesinin (ng/ml/ saat) hesaplanmasıdır. Bu oran 25-30'un üstünde ise doğrulama testleri ve alt tiplendirme testlerine ilerlenmesi gerekmektedir. Ayaktan yapılacak ise test öncesinde tuz alımının kısıtlanmaması dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi postür değişikliklerinden de etkilenebileceği için test uygulanır iken bazı

kurallara uyulması gerekmektedir. Hasta sabah aç olarak örnekleme için çağrılmalı, yataktan kalktıktan sonra en az yarım saat geçmiş olmalı ve örnekleme hasta en az 15 dakika oturduktan sonra yapılmalıdır. Plazma renin aktivitesi için alınan kan örneğinin soğuk zincir koşullarında taşınması, fazla beklemeden santrifüje edilmesi örnek güvenilirliği için önemlidir. Test öncesi hastaların antihipertansif tedavileri de gözden geçirilmelidir. Spironolakton, epleronon ve diüretikler test öncesi 4 hafta kesilmelidir.

Rastlantısal saptanan sürrenal kitlesi olan bir hastada;

- Lezyon net olarak kist veya myelipom ise hormonal değerlendirme yapılmayabilir.
- Hormonal değerlendirme yapılacak ise tüm hastalarda Feokromasitoma ekarte edilmelidir.

İzlem ve Cerrahi

Rastlantı ile saptanan adrenal kitlelerin büyük çoğunluğunun benign ve fonksiyon göstermeyen adenomlar olması, hastaların önemli bir bölümünün konservatif izlemine olanak tanımaktadır.

Adrenal lezyonda boyut değişiklikleri, malign transformasyon riski

Adrenal lezyonların radyolojik yöntemler ile yapılan takip çalışmalarının ortak sonucu benign adrenal lezyonların malign transformasyon gösterme olasılığının son derece düşük olması ve izlemde az sayıda vakada anlamlı boyut değişikliği gözlenmesidir. Ülkemizde yapılan bir izlem çalışmasında 150 hasta 24 ay (6-159 ay) boyunca BT ile izlenmiş ve adrenal adenomu olan hastaların %17'sinde adenomda boyut artışı saptanmıştır. Hastaların %4.8'inde ise adenomda boyut azalması gözlenmiştir (118). Literatürde de benzer veriler mevcuttur. Ortalama 4 yıl izlem sonrasında, 10 mm'den fazla boyut artışı veya kontralateral adrenal glandda lezyon saptanması %5-20 olarak bildirilmiştir. Başlangıçta radyolojik olarak benign olduğu düşünülen adrenal kitlenin izlemde malign transformasyon göstermesine ise %0.1'den de düşük oranda rastlanmaktadır (117).

Başlangıçta hormon aktif olmayan bir adrenal adenomun izleminde aşikar hormon hipersekresyonu sendromları olan Cushing's sendromu, Primer hiperaldosteronizm veya feokromositomanın ortaya çıkma olasılığı son derece düşüktür. Ülkemizde yapılan bir izlem çalışmasında 150 hasta 24 ay (6-132 ay) boyunca hormonal açıdan takip edilmiş ve hastaların hiçbirinde aşikar hormon fazlalığı gelişmezken, %6.6'sında subklinik Cushing's sendromu

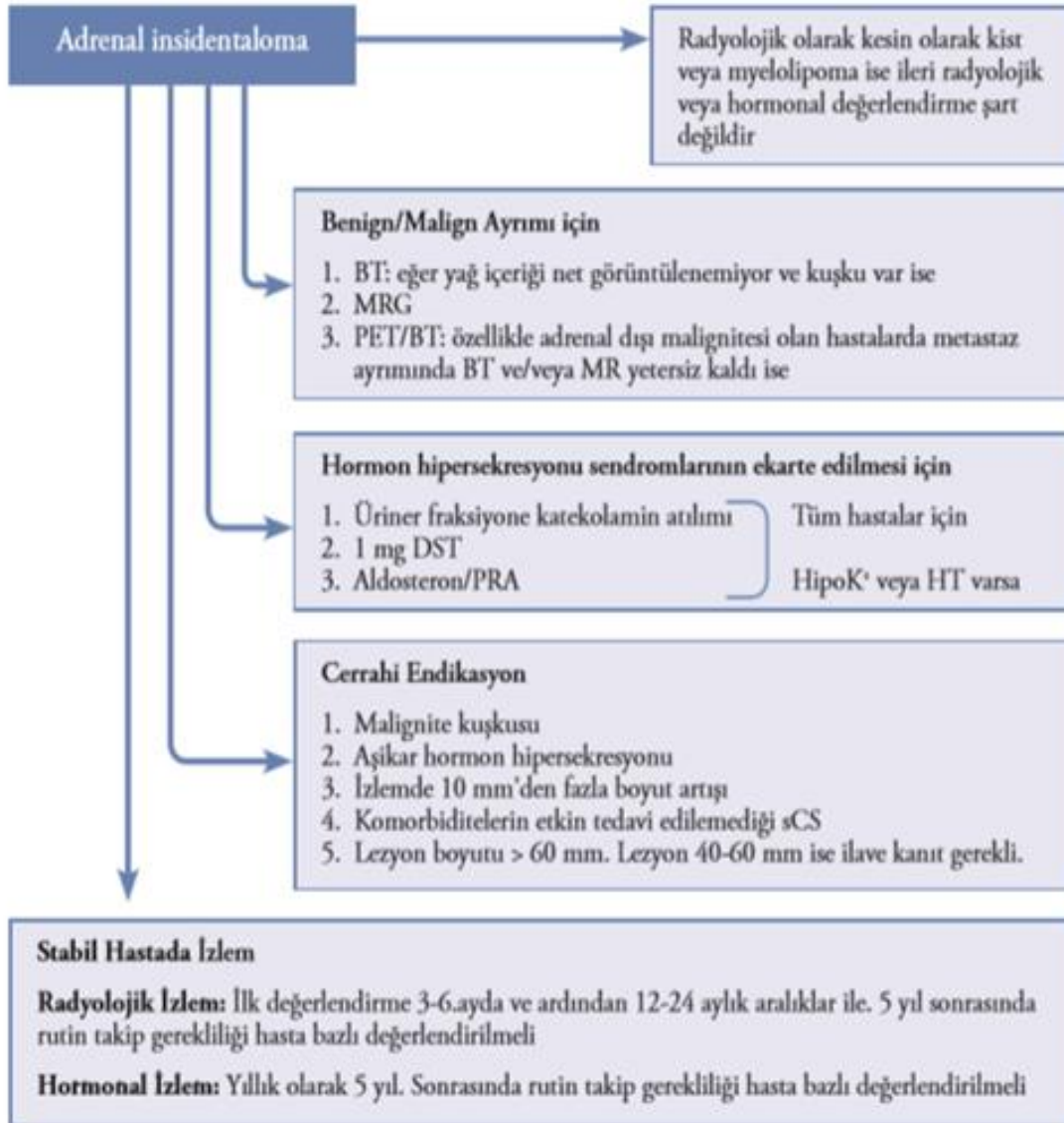
gelişmiştir (114). Başlangıçta subklinik Cushing's sendromu olan hiçbir hastada da izlemde aşikar Cushing's sendromu ortaya çıkmamıştır.

Benign adrenal lezyonların radyolojik ve hormonal izlem sıklığının nasıl olması gerektiği hakkında kesin bir öneri yoktur. Benign görünümlü lezyonların izlemde malign transformasyon gösterme olasılığının, fonksiyon göstermeyen lezyonların da izlemde aşikar fonksiyonel lezyona dönüşme olasılığının son derece düşük olması rutin bir izlem protokolü oluşturma konusunda çekinceler doğmasına neden olmuştur. Bununla birlikte, tanı anından sonra ilk 3. veya 6. ayda radyolojik değerlendirme yapılması ve stabil bulgular saptanması halinde radyolojik değerlendirmenin 1 veya 2 yılda bir tekrarlanması geçerli bir öneridir. İlk 5 yıl stabil seyreden bir adrenal lezyonun sonrasındaki takip sıklığı net olmamakla beraber rutin yakın takip ihtiyacı yoktur. Hormonal değerlendirme tanı anından sonra yıllık olarak 5 yıl sürdürülmeli ve devamındaki değerlendirmeler her hastada ayrı ele alınmalıdır. Takipte ortaya çıkabilecek olan tek bozukluk (çok istisnai durumlar dışında) subklinik Cushing's sendromu'dur. Bu nedenle 1 mg DST ile tarama uygun bir yaklaşımdır. Bunun dışında subklinik Cushing's sendromu, feokromositoma veya primer hiperaldosteronizm ile ilişkili spesifik klinik değerlendirme (kan basıncı, VKİ, elektrolit dengesizlikleri, glukoz intoleransı, kemik mineral yoğunluğu, kardiyovasküler risk) her vizite yapılmalı ve ileri laboratuvar değerlendirme bundan sonra planlanmalıdır. Üzerinde görüş birliği olmasa da rastlantısal adrenal kitleli hastaların küçük bir grubunda gerek malign transformasyon, gerekse de subklinik Cushing's sendromu gelişimi riskinin çok düşük olduğunu predikte ettirebilecek ve böylece uzun dönem takibi gereksiz hale getirecek çeşitli kriterler mevcuttur. Bunlar, lezyon boyutunun < 20 mm olması ve atenüasyonun < 10 HU olması; lezyonun kesin olarak kist, lipom veya myelolipom görünümünde olmasıdır.

Cerrahi

Cerrahi, kuşkulu veya malign radyolojik görünümü olan hastalara, aşikar hormon hipersekresyonu sendromlarında, lezyon boyutunun izlemde 10 mm veya üzerinde arttığı hastalarda, glukokortikoid fazlalığı ile ilişkili komorbiditelerin medikal tedaviyle düzelmediği subklinik Cushing's sendromu olgularında önerilmelidir. Tek başına lezyon boyutunun cerrahi endikasyonu belirlemede gücü sınırlıdır. Konsensus sağlanamasa da uzman görüşleri 60 mm üzerindeki lezyonlar için cerrahinin ön planda tutulması gerektiğini savunmaktadır. Daha küçük lezyonlarda (40-60 mm) ilave kanıtlar ile cerrahi endikasyon kararı netleştirilmelidir.

Ülkemizde yapılan çalışmanın sonuçları incelendiğinde lezyon boyutunun 40 mm ve üzerinde olmasının malign adrenal lezyonu (adrenokortikal kanser, metastaz, malign feokromositoma) predikte ettirmesinin duyarlılığı %73.3, özgüllüğü ise %54.8 dir (115). Benign lezyonların cerrahisinde laparoskopik yöntem tercih edilmelidir. Özellikle, glukokortikoid hipersekresyonu nedeni ile adrenalectomi önerilen hastalarda cerrahi sonrası glukokortikoid replasmanı gereklidir.



Şekil-6. Rastlantısal adrenal kitleye yaklaşım

HORMONAL AKTİVİTESİ OLMAYAN LEZYONLAR

1. Adrenal Metastazlar

Yapılan otopsiler sonucunda kanserden ölen tüm hastaların %27'sinde adrenal bezlere metastaz saptanmıştır. Metastatik akciğer ve meme kanserlerinin %30-40'ında, melanomların %50'sinde adrenal bez metastazı görülmektedir (141). Nadiren gastrointestinal tümörler ve renal hücreli kanser de adrenal beze metastaz yapabilmektedir. Genellikle asemptomatikler ama nadir olarak hipoadrenalizm görülebilir. Görüntülemelerde genellikle bilateral, büyük, kötü sınırlı, inhomojen kitleler izlenir. Bilgisayarlı tomografide kontrastsız kesitlerde dansiteleri 20 HÜ'dan fazladır. Kontrastlı dinamik BT incelemede adrenal adenomlara göre geç dönemde daha fazla ve daha uzun kontrastlanma gösterirler, 30. dakikada 40 HÜ'dan daha fazla dansite artışı vardır. Dinamik kontrastlı MRG veya kimyasal şift görüntüleme de metastazları belirlemede yardımcıdır. Kimyasal şift görüntülemelerde metastazlar karşı fazda sinyal kaybı göstermezler; dinamik kontrastlı MRG'de ise geç dönemde belirgin boyanırlar. Bazı hastalarda adenom-metastaz ayrımı BT ve MRG ile yapılamayabilir, bu durumda perkütan biyopsi yapılarak histopatolojik inceleme ile tanı konabilir.

2. Adrenal Hemoraji

Travmatik ve non-travmatik sebepleri olabilir. Eğer sebep travmayla genelde lezyon tek taraflıdır. Non-travmatik nedenler arasında fizyolojik stres, kanama diyatezi ile birlikte altta yatan adrenal tümör ve idiyopatik durumlar sayılabilir. Hastanın kliniği kanamanın miktarına ve perinefrik yayılımı olup olmasına göre değişir; asemptomatik olabileceği gibi lomber bölgede ani gelişen şiddetli ağrı da görülebilir. Görüntülemelerde BT'de adrenal bez lojunda oval veya yuvarlak kitle izlenir; periadrenal yayılım varsa çevre yağ dokuda kirlenme ve dansite artışı görülür. Akut ve subakut hemorajilerde lezyonun dansitesi 50-90 HÜ arasında değişebilir. Zaman içinde lezyon boyutunun küçülmesi, lezyon dansitesinin azalması beklenir. Kronik dönemde, sıklıkla bir yıldan sonra kalsifikasyon izlenebilir. Bazen hematoma organize olur, kistik bir lezyona dönüşür ve bu durumda adrenal psödokist adını alır. Manyetik rezonans görüntülemelerde akut dönemde T-1 ağırlıklı görüntülerde izointens veya hafif hipointens, T-2 ağırlıklı görüntülerde hipointens lezyon olarak izlenir. Hemorajinin başlamasından 7-10 gün sonra, subakut dönemde hem T-1 hem T-2 ağırlıklı incelemede

hiperintens görülür; kronik dönemde ise gerek T-1 gerek T-2 ağırlıklı incelemede lezyon çevresinde hipointens rim izlenebilir. Hemorajinin diğer kitle lezyonları ile ayrımında gradient eko inceleme de faydalı olabilir.

3. Adrenal Myelolipom

Adrenal bezin benin özellikte nadir görülen bir tümördür. Makroskopik olarak yağ dokusu ve kemik iliği kökenli hematopoetik elementler içerir (129). Genellikle asemptomatiktir, en sık adrenal bezde yerleşir ama nadiren retroperitonda başka lokalizasyonlarda da izlenebilir. Malign potansiyel göstermez ancak 10 cm'den büyük boyutlara ulaşırsa spontan kanama gösterebilir. Bazen Conn veya Cushing's sendromuna da neden olabilir. BT, USG veya MRG ile lezyonun içinde yağ içeren alanlar bulunması önemlidir.

4. Adrenal Lenfoma

Primer adrenal lenfoma oldukça nadir görülür. Adrenal bezin kendi hematopoetik hücrelerinden köken aldığı düşünülür. Nekrotik ve hemorajik kitle şeklinde gözlenir. Sekonder adrenal lenfoma daha çok Non-Hodgkin lenfoma infiltrasyonuna bağlı izlenir. Adrenal bez şeklinin korunduğu diffüz genişleme, solid adrenal kitle veya bezde nodülerite şeklinde izlenebilir. Kitle var ise primer lenfomaya göre daha üniform olmaya meyillidir (140).

5. Adrenal Kistler

Adrenal kistlerin yaklaşık %45'i endotelyal, %9'u epitelyal, %7 kadarı parazitik kistler, %39'u ise pseudokistlerdir (141). Pseudokistler genellikle adrenal hemorajiye sekonder gelişirler (142). Parazitik kistler ise sıklıkla hidatik kistlerdir. Genellikle klinik semptom vermezler ve insidental olarak saptanırlar. Hemoraji, enfeksiyon veya rüptür olursa karın ağrısı görülebilir. Ultrasonografi ile anekoik-hipoekoik lezyonlar olarak izlenirler. Duvarları incedir; basit kistlerin duvarları 3 mm'den kalın olmamalıdır. Bilgisayarlı tomografi ve MRG ile duvar ve septal boyanma özellikleri ve sıvının yoğunluğu değerlendirilebilir.

6. Nöroblastom

Çocuklarda görülen tümörler içerisinde 3. sıklıkta yer alır. Sempatik pleksusun primitif nöral hücrelerinden köken alır ve yaklaşık yarısı adrenal medullada yerleşir (143). Yetişkinlerde çok nadir görülür ancak daha yaygın bir tablo oluşturur (144). Görüntülemeye genellikle lobüle

konturlu, heterojen iç yapı özelliğinde, hemorajik veya nekrotik alanlar içeren kitle olarak izlenir. Yetişkinlerde de görünümü çocuklardakine benzer, ancak kalsifikasyon çocuklarda sık görülürken yetişkinlerde daha nadirdir. Bilgisayarlı tomografi tanıda ilk tercih edilen modalitedir ve lezyonun karakterizasyonunda yararlıdır. Manyetik rezonans görüntüleme ise nöral foramen uzanımını ve lokal organ invazyonunu göstermede başarılıdır (145,146).

7. Adrenal Hemanjiom

Genellikle asemptomatik seyreder. Kalsifikasyon içerebilir. Kontrastlı BT incelemede periferik nodüller kontrastlanma gösterir. Santral kesimde nekroz ve fibrozis varsa komplet boyanma olmaz. Manyetik rezonans görüntülemede T-2 ağırlıklı incelemede hiperintens görülür.

8. Gangliyonöroma

Sempatik gangliyonlardan köken alan, oldukça nadir görülen, benign lezyonlardır. Genellikle asemptomatik seyreden, iyi sınırlı ve oval şekilli kitlelerdir.

9. Adrenal Anjiyosarkom

Adrenal ven duvarlarındaki düz kaslardan köken alan mezenkimal orjinli malign tümörlerdir. Görüntülemede genellikle hipervasküler tümörler olarak izlenirler.

10. Primer Malign Melanoma

Adrenal medulla nöroektoderm kökenli olduğu için nadiren de olsa adrenal bezin primer malign melanomu görülebilir. Primer adrenal tümörü, metastatik tutulumdan ayırt etmede adrenal bezde tek taraflı tutulum olması, daha önceden melanom öyküsü veya ekstraadrenal tutulum olmaması yardımcıdır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya dâhil edilen hastalar, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastahanesi'nde adrenal kitle nedeniyle Endokrinoloji Anabilim Dal'ında ve diğer bölümlerde tetkik edilmiş ve sonrasında operasyon kararı alınmış veya biyopsi kararı alınmış hastalardan oluşmaktadır. Adrenalektomiler, Üroloji Anabilim Dal'ınca ve Genel Cerrahi Anabilim Dal'ınca gerçekleştirilmiştir. Adrenal biyopsiler ise Radyoloji Anabilimdalı'nca girişimsel radyoloji tarafından yapılmıştır. Histopatolojik bulgular Patoloji Anabilim Dal'ınca rapor edilmiştir. Ağustos 2002 tarihinden Şubat 2015 tarihine kadar opere edilmiş veya biyopsi yapılmış toplam 181 hastanın verileri hastane arşivi kullanılarak elde edilmiştir. Hastalarla ilgili veriler hem hasta dosyalarındaki bilgilerden hem de hastane bilgi sistemindeki verilerden sağlanmıştır. Dosyalarda ve hastane bilgi sisteminde kayıtlı bulunmayan eksik bilgiler ilgili anabilimdallarına başvurularak patoloji ve radyoloji raporlarından sağlanmıştır. Hastalarda cinsiyet farkı gözetilmemiştir. Tüm yaş gruplarındaki histopatolojik bulgular kayıt altına alınmış ancak çocuk hastalar (<18 yaş) istatistiksel hesaplamalara dahil edilmemiştir. Hastalarda dışlama kriteri olarak, patoloji ve/veya radyoloji verilerine ulaşamayan hastalar kullanılmıştır. Bu durumda olan 2 hasta tespit edilmiş ve çalışmadan çıkarılmıştır. Hastaların radyolojik tetkikleri olan USG, MRG ve BT görüntüleme sonuçları ile patoloji raporları kayıt edilmiştir. Sadece bu tetkikler değil ayrıca hastaların biyokimyasal tetkikleri (deksamteazon supresyon testleri, bazal ACTH, bazal kortizol, idrar kortizolü, gece kortizolü, idrar katekolaminleri ve metanefrinleri, potasyum, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, aldosteron, plazma renin aktivitesi, açlık kan şekeri, HBA1-C, DHEA-S04 değerleri), hastalığına eşlik eden komorbid durumları (diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, malignite), kullandığı ilaçlar, sintigrafi raporları, yaş, cinsiyet, ortalama arteriel tansiyonları, boy, kilo ve BMI (body mass indeksi) kayıt edilmiştir. Ayrıca hastanın operasyon kararının nedeni, ilk tetkik edilme nedenleri (insidental, hormonal hiperfonksiyon, malignite metastazı gibi) ve nihai klinik teşhisleri araştırılmış ve kayıt edilmiştir.

Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle hastalardan onam alınmasına gerek duyulmamıştır. Verilerin toplanması ve çalışmanın sürdürülmesinde bütçeye ihtiyaç duyulmamıştır ve kırtasiye masrafları araştırmacılar tarafından sağlanmıştır. Çalışmada sözleşmeli bir araştırma kuruluşu yoktur.

Hasta verileri, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) bilgisayar programı kullanılarak istatistiksel analizleri yapılmıştır.

İstatistik değerlendirme için SPSS 15.0 programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi aracılığı ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametreler için 2 grup arası karşılaştırmalar Student's T Test ile, 2 den fazla sayıda grup arasındaki karşılaştırmalar one way ANOVA ve post-hoc düzeltmeler ile ve korelasyon analizleri Pearson korelasyon analizi ile hesaplandı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin değerlendirmelerinde Mann Whitney U veya Kruskal Wallis testi ve korelasyon analizi için Pearson testi kullanıldı. 2X2 kategorik değişkenlerin değerlendirmelerinde Chi-kare testi kullanıldı. $P < .05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi

SONUÇLAR

Hastalarla ilgili verileri analiz ederken radyolojik bulgularla histolojik bulguları karşılaştırdık. Hastaların operasyon öncesi öncelikle hangi klinik durumlar düşünülerek operasyon endikasyonu koyulduğunu ortaya koyduk. Ayrıca hastaları alt gruplara ayırarak alt grup (aşıkar Cushing's sendromu, feokromasitoma, metastaz, nonfonksiyone grubu gibi) analizleri yaptık. Çalışmamızda toplam 178 hastanın analizini yaptık. 178 hastanın yanında ayrıca 5 tane çocuk hasta mevcuttu. Ancak yaşları nedeniyle istatistiksel analizlerini yapmadık. Bu beş çocuk hastanın patoloji sonuçları feokromasitoma (1 vaka), nöroblastom (3 vaka, 1 tanesine biyopsi yapılmış) ve kalsifikasyon ile hyalinizasyon içeren adrenal doku (1 tane) olarak sonuçlanmıştır.

Toplam 178 hastanın cerrahi endikasyonlarından feokromasitoma olanlar %14,6 (178 hastanın 26'sı), primer hiperladosteronizm olanlar (Conn sendromu) %9,6 (178 hastanın 17'si), metastaz olanlar %23,0 (178 hastanın 41'i), primer adrenokortikal kanser olanlar %3,4 (178 hastanın 6'sı), subklinik Cushing's sendromu olanlar %6,7 (178 hastanın 12'si), androjen üreten tümör olanlar %0,6 (178 hastanın 1'i), konjenital adrenal hiperplazi olanlar %0,6 (178 hastanın 1'i), ACTH bağımlı bilateral adrenal hiperfonksiyon olanlar %3,4 (178 hastanın 6'sı), aşıkar Cushing's sendromu olanlar %15,7 (178 hastanın 28'i), subklinik Cushing's sendromu ara değerleri olanlar %3,9 (178 hastanın 7'si), insidental feokromasitoma olarak bulunanlar %1,7 (178 hastanın 3'ü), cerrahi nedeni saptanamayanlar %1,1 (178 hastanın 2'si), adrenal hematoma olanlar %0,6 (178 hastanın 1'i) ve hiperfonksiyonu olmayanlar %15,2 (178 hastanın 27'si) olarak bulundu.

Tablo-9. Hastaların operasyon endikasyonları

KLİNİK DURUM	SIKLIK (n)	YÜZDE (%)
NON-FONKSİYONE	27	15,2
FEOKROMASİTOMA	26	14,6
PRM.HİPERALDOSTERONİZM (CONN SENDROMU)	17	9,6
METASTAZ DÜŞÜNCESİ	41	23,0
PRİMER ADRENOKORTİKAL KANSER ŞÜPHESİ	6	3,4
SUBKLİNİK CUSHİNG	12	6,7
ANDROJEN ÜRETEN TÜMÖR	1	0,6
KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ	1	0,6
ACTH BAĞIMLI BİLATERAL HİPERFONKSİYON	6	3,4
AŞİKAR CUSHİNG	28	15,7
SUBKLİNİK CUSHİNG'S SEND.ARA DEĞERLERİ OLANLAR	7	3,9
İNSİDENTAL FEOKROMASİTOMA	3	1,7
BİLİNMEYEN	2	1,1
ADRENAL HEMATOM	1	0,6
	100 (TOTAL)	100 (TOTAL)

TOTAL HASTA:178 KAYIP VERİ:0 (SEND.: SENDROM)

Burada operasyon nedeni bilinmeyen iki vakanın neden cerrahi edildiği tespit edilememiştir. Bir vaka insidental olarak (kolelitiazis nedeniyle tetkik edilirken) saptanmış, MRG'de tümör boyutu 3x2 cm ve görüntüleme bulguları benign olarak yorumlanmış. Bu vakanın biyokimyasal testlerinin yapılmamış olma ihtimaliyle beraber sonuçları bulunamamıştır. Histopatolojik sonucu adenom ve patolojik tümör boyutu 3,2 cm olarak raporlanmıştır. Diğer bilinmeyen vakanın görüntüleme sonuçlarına ulaşılammış, biyokimyasal testlerin yapılmamış olma ihtimaliyle beraber sonuçları bulunamamıştır. Bu vakada Cushing's sendromu düşünülerek tetkik edildiği bilinmektedir. Histopatolojik tümör çapı 4 cm ve adenom olarak raporlanmıştır.

İnsidental feokromasitoma olarak değerlendirilen 3 hasta ortaya koyulmuştur. Bu vakaların biri bulantı kusma nedeniyle tetkik edilmiş ve bilateral adrenal kitle tespit edilmiş (BT’de sağ adrenalde 2,5 cm, sol adrenalde 5 cm boyutunda kitleler). BT değerlendirmesinde vakanın feokromasitoma açısından değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir. Hastada klinik olarak feokromasitoma düşündürecek semptom ve bulgusu olmamış. Biyokimyasal tetkiklerinde 1 mg DST süpresyon testi baskılı ancak 24 saatlik idrarda katekolamin ve metanefrin incelemeleri bulunamamıştır. Histopatolojik incelemeleri benign feokromasitoma olarak sonuçlanmış. İlginç olarak bu hasta izleyen dönemde tiroid medüller kanser tanısı almıştır. Üç vakanın ikincisi ürotelyal kanser nedeniyle tetkik edilirken insidental olarak saptanmış (MRG’de 33x23 mm ve adenom olarak değerlendirilmiş). Bu hastanın da klinik olarak feokromasitoma düşündürecek semptom ve bulguları olmamış. Ancak 24 saatlik idrarda normetanefrin değeri yüksek bulunup opere edilmiş. Patolojik olarak benign feokromasitoma olarak raporlanmış. Son vaka epigastrik ağrı nedeniyle tetkik edilmiş ve MRG’de 7 cm’lik kitlesel lezyon saptanmış. MRG’de malign ve benign ayırımı konusunda değerlendirme yapılmamış ve 24 saatlik idrarda metanefrin ve normetanefrinleri yüksek bulunmuştur. Bu hastanın da klinik olarak feokromasitoma düşündürecek semptom ve bulguları olmamış. Histopatolojik incelemeleri adrenal medüller tümör (malign feokromasitoma + ganglionörom) olarak raporlanmış.

Nonfonksiyone olarak değerlendirilen hastalar, biyokimyasal tetkikleri adrenal hiperfonksiyonu düşündürmeyen ancak görüntüleme bulguları ve kitlenin boyutu nedeniyle malignite düşündüren hastaları içermektedir.

Metastaz düşüncesi olan grup, bilinen malignitesi olanları kapsamaktadır. Bu hastaların maligniteleri nedeniyle görüntüleme sonucunda adrenal kitle tespit edilmiştir. Bu vakaların tamamında biyokimyasal tetkikler yapılmamış, klinik hiperfonksiyon şüphesi olup yapılmış olanlarda ise hiperfonksiyon düşündürecek bulgulara rastlanmamış. Metastaz kararı ise yapılan görüntüleme değerlendirmeleri ile (BT, MRG, PET-FDG) ortaya konulmuştur. Bu hastaların birçoğu görüntüleme tetkikleri ile izleme alınmış ve sonrasında opere edilmiş veya kitleden biyopsi yapılmıştır.

Subklinik Cushing’s sendromu ara değerleri olan hastalar ise subklinik Cushing’s sendromu kriterlerinin tamamını karşılamayan ancak hiperkortizolizmin olduğu vakalardır. Bu vakalarda da operasyon kararları görüntüleme değerlendirmeleri ve metabolik komplikasyonlar nedeniyle alınmıştır.

Çalışmamızın devamında görüntüleme nedenlerini analiz ettik. Hastalarda yapılan görüntülemelerin hastaların hangi semptomları nedeniyle yapıldığı ve sıklığı tabloda gösterilmiştir.

Tablo-10. Adrenal kitlelerin görüntüleme nedenleri

GÖRÜNTÜLEME NEDENİ	SIKLIK(n)	YÜZDE(%)
CHECK-UP	5	2,8
BİLİKEN MALİGNİTE	43	24,2
RESPIRATUAR SİSTEM PROBLEMİ	2	1,1
GASTROİNTESTİNAL HASTALIK	17	9,6
GENİTOÜRİNER SİSTEM HASTALIĞI	9	5,1
KAS İSKELET SİSTEMİ SORUNU	15	8,4
DİĞER	16	9,0
FEOKROMASİTOMA KUŞKUSU	20	11,2
HİPERTANSİYON	19	10,7
CUSHİNG'S KUŞKUSU	20	11,2
HİPERANDROJENİZM	4	2,2
HİPERALDOSTERONİZM	5	2,8
	175 (TOTAL)	98,3 (TOTAL)

TOTAL HASTA:178 KAYIP VERİ:3

Burada her sistemle ilgili şikayetler göz önüne alınarak istenen görüntüleme nedenleri ortaya konulmuştur. Aslında ilk değerlendirmedeki bir öntanı oranları olarak da bakılabilir. Neden görüntüleme yapıldığı ile ilgili olarak 3 vakada bilgilere bulunamadı. Check -up nedeniyle görüntüleme yapılanlar %2,8 (178 hastanın 5'i) olarak bulundu. Bu hastalarda check-up kavramından hastanın hiçbir şikayeti olmaksızın yapılan incelemeler anlaşılmamalıdır. Hastalarda adrenal hiperfonksiyon düşündürecek semptomların olmadığı ancak genel vücut ağrısı, kilo kaybı, iştahsızlık gibi nonspesifik semptomları olan hastalardır. Bu beş hastanın biri subklinik Cushing's sendromu olarak değerlendirilip opere edilmiş ve adenom saptanmış, birinde ise yaygın nekroz gösteren adrenal doku raporlanmış. Bu hastanın 24 saatlik idrar tetkiklerinde metanefrinler ve normetanefrinler yüksek bulunmuştur. Diğer üç hastada

malign vasküler tümör, lenfanjiomatöz endotelyal kist ve myelipom ortaya çıkmıştır. Respiratuar sistem nedeniyle tetkik edilen hastaların adrenal kitleleri çekilen torax BT kesitlerinde insidental olarak saptanmıştır. İlginçtir bu hastaların birinde subklinik Cushing's sendromu için ara değerlerde bulunmuş diğerinde ise primer adrenal kanser saptanmıştır. Gastrointestinal hastalıktan kasıt kolelitiazis, koledokolitiazis, karaciğer ve bağırsak hastalık ve semptomları nedeniyle yapılan görüntülemeleri içermektedir. Genitoüriner sistem hastalıkları ise prostat, böbrek yetmezliği, üriner taş hastalığı ve uterus-over hastalıkları düşünülen hastalarda yapılan görüntülemeleri içermektedir. Diğer olarak isimlendirilen grupta yaralanma, batın distansiyonu, hasta dosyalarında semptomlarla ilgili çelişkili bilgilerin olduğu hastalar bulunmaktadır. Kas iskelet sistemi grubu myalji, romatizmal hastalıklar, bel fıtığı gibi nedenlerle tetkik edilenlerdir. Burada karşılaştırılabilir iki grup operasyon endikasyonları ile görüntüleme nedenleri olabilir. Örnek olarak feokromasitoma semptomları tarifleyen 20 hasta varken, feokromasitoma tanısı alıp operasyon endikasyonu alan 26 hasta tespit edilmiştir. Cushing's düşündürülen semptomları olan 20 hasta tespit edilmiş ancak aşikar Cushing's sendromu (28 hasta), subklinik Cushing's sendromu olanlar (12 hasta) ve subklinik Cushing's sendromu ara değerleri (7 hasta) olan toplam 47 hastaya operasyon endikasyonu koyulmuştur. Hiperaldosteronizm düşündürülen semptomları olan 5 hastaya karşılık hiperaldosteronizm endikasyonu ile opere edilen 17 hasta saptanmıştır. Buradaki farkların nedenleri ilk başvuruda henüz biyokimyasal tetkiklerin yapılmamış olması sadece hastanın şikayetlerinin gözönüne alınmasıdır. Ayrıca feokromasitoma, Cushing's ve hiperaldosteronizm ile ilgili ortak semptomlar ve bulgular olmasıyla ilgili olabilir (örneğin hipertansiyon gibi). Bilinen malignite nedeniyle 43 vakaya karşılık metastaz düşüncesi ile operasyon veya biyopsi endikasyonu olan 41 hasta mevcuttur. Bunun nedeni görüntüleme değerlendirmelerinin iksinin metastazı düşündürmemesidir.

Hastaların genel cinsiyet dağılımına bakıldığında 178 hastanın % 36,5'i erkek (178 hastanın 65'i) ve %63,5'i kadın (178 hastanın 113'ü) olarak bulunmuştur. Tüm vakaların median yaşı 52 (177 hasta, 1 hastanın operasyon yaşı bilinmemektedir) bulunmuştur. En küçük yaş 21 ve en yaşlı vaka 82 olarak tespit edilmiştir.

Hastaların görüntüleme sonuçlarına göre tespit edilen lezyonların lokalizasyonları ve sayıları ile tek adrenal bezdeki birden fazla (multipl) lezyonu olanların dağılımı tablo-11' de gösterilmiştir. Tablo -12' de ise adrenal bezdeki multipl lezyon sayıları dikkate alınmadan sadece sağ ve sol lokalizasyonlarına göre dağılımları verilmiştir.

Tablo-11. Adrenal lezyonların lokalizasyonlarına göre dağılımı ve sıklıkları

LOKALİZASYON	SIKLIK(n)	YÜZDE (%)
SOL TEK	71	39,9
SOL MULTİPL	4	2,2
SAĞ TEK	72	40,4
BİLATERAL	21	11,8
	168 (TOTAL)	94,4 (TOTAL)

TOTAL HASTA:178 KAYIP VERİ:10

Burada 10 vakanın lokalizasyonu verilmemiş. Bu vakaların bazılarında görüntüleme bulgularına ulaşamamış ve patoloji raporlarında da lokalizasyonla ilgili bilgi belirtilmemiştir. Bazılarında ise adrenal bezde primer kitlenin olmadığı ancak mevcut malignitenin komşuluğu nedeniyle mikroskobik metastaz düşünülerek adrenalectomi yapılmış olan vakalar bulunmaktaydı. 1 vaka hematoma (yaralanma sonucu adrenal hemoraji) ve bazı vakalar ise adrenal hiperplazi düşünülerek adrenalectomi yapılan vakaları içeriyordu. Tablo-12’de lezyon yok olarak raporlananlar adrenal mikroskobik metastaz olarak düşünülenler ve hematoma olan vakayı içermektedir. Tablo-11’deki kayıp vakalarda belirtildiği gibi lezyonun olduğu ancak lokalizasyonun bilinmediği vakalar olmasında dolayı bu fark görülmüştür.

Tablo-12. Adrenal lezyonların lokalizasyon sıklıkları

LOKALİZASYON	SIKLIK(n)	YÜZDE (%)
SOL	75	42,1
SAĞ	72	40,4
BİLATERAL	21	11,8
LEZYON YOK	6	3,4
	174 (TOTAL)	97,8 (TOTAL)

TOTAL HASTA:178 KAYIP VERİ:4

Sonuç olarak 174 adrenalektomi veya biyopsi yapılan hastanın sol adrenal kitlesi olanlar %42,1 , sağ adrenal kitlesi olanlar %40,4 ve bilateral lezyonu olanlar %11,8 olarak bulunmuştur. Lezyonu olmayanlar ama sağ veya sol adrenalektomi yapılanlar %3,4'tür. İlginç olarak çalışmamızda sağ multipl kitlesi olan vaka yoktur.

Adrenal kitle tespitinde kullanılan görüntüleme yöntemleri olarak BT, MRG ve USG seçilebilir. Yaptığımız analizimizde adrenal kitlelerin ilk saptandığı görüntülemenin oranlarını ortaya koyduk.

Tablo-13. Adrenal lezyonların ilk saptandığı görüntüleme sıklıkları

GÖRÜNTÜLEME	SIKLIK(n)	YÜZDE (%)
USG	69	38,8
BT	67	37,6
MRG	29	16,3
	165 (TOTAL)	92,7 (TOTAL)

TOTAL HASTA:178 KAYIP VERİ:13

Burada akla gelebilecek soru 13 kayıp vakanın nedenidir. Çünkü yukarıda lezyonun tarafı ile ilgili ayrıntılarda belirtilenlere ek olarak burada farklı durumlardan biri de görüntüleme tetkiklerinin yapılış tarihiyle ilgili net bilgilere ulaşamamızdan dolayıdır.

Adrenal kitlesi olan hastaların (162 hasta) görüntülemelerle ortaya konulan kitle boyutlarına baktığımızda median boyut 40 mm, en büyük kitlenin çapı 160 mm, en küçük kitlenin çapı 9 mm olarak bulundu. Geriye kalan 16 hastanın ya adrenal kitlesi yoktu ya da görüntüleme bilgilerine ulaşılammıştı.

Hastaların histopatolojik incelemelerine bakıldığında adenom %41,6 (178 hastanın 74'ü), kist %3,9 (178 hastanın 7'si), myelolipoma %4,5 (178 hastanın 8'i), metastaz %15,2 (178 hastanın 27'si), primer adrenal kanser %3,9 (178 hastanın 7's), ganglinöroma %1,1 (178 hastanın 2'si), benign feokromasitoma %6,7 (178 hastanın 12'si), malign feokromasitoma %9,6 (178 hastanın 17'si), kortikal

Tablo-14. Adrenal lezyonların histolojik bulguları ve sıklıkları

HİSTOLOJİ	SIKLIK (n)	YÜZDE(%)
ADENOM	74	41,6
KİST	7	3,9
MYELOLİPOMA	8	4,5
METASTAZ	27	15,2
PRİMER KANSER	7	3,9
GANGLİNÖROMA	2	1,1
FEOKROMASİTOMA BENİGN	12	6,7
FEOKROMASİTOMA MALİGN	17	9,6
DİĞER	10	5,6
KORTİKAL HİPERPLAZİ	11	6,2
NORMAL ADRENAL DOKU	3	1,7
	178 (TOTAL)	100,0 (TOTAL)

TOTAL HASTA:178 KAYIP VERİ:0

hiperplazi %6,2 (178 hastanın 11'i), normal adrenal doku %1,7 (178 hastanın 3'ü) ve diğer %5,6 (178 hastanın 10'u) olarak bulundu. Burada diğer olarak belirtilen 10 vakada bulunan histopatolojik bulgular; adrenal kortikal neoplazm, adrenal hemanjiolipom, abse, primer pigmente nodüler adrenal kortikal hastalık, lenfanjiom, hemoraji, malign vasküler tümör, yabancı cisim ve yabancı cisim doku reaksiyonu ve osseöz metaplazi, yaygın nekroz gösteren adrenal doku, adrenal kortikal tümör olarak raporlanmıştır. Normal adrenal doku olarak sonuçlanan 3 vakanın ayrıntılarına bakıldığında bir vaka bel ağrısı nedeniyle görüntüleme yapılmış ve bilateral adrenal kitle saptanmış (MRG'de sağda 30 mm ve solda 25 mm). MRG değerlendirmesinde bu kitlelerin malign olabileceği belirtilmiş. Sağ adrenalden alınan biyopsi normal adrenal doku olarak sonuçlanmış. Diğer bir vaka renal cell kanser nedeniyle tetkik edilmiş ve MRG'de sol adrenalde 20x15 mm metastaz ile uyumlu olduğu belirtilmiş. Adrenalectomi sonucu normal doku olarak raporlanmış. Son vaka kolon kanseri nedeniyle görüntülenmiş ve BT'de sol adrenal bezde 40x25 mm metastaz ile uyumlu olduğu belirtilmiş. Yapılan biyopsi normal adrenal doku olarak sonuçlanmış.

Kortikal hiperplazi olarak değerlendirilen 11 vakanın ayrıntıları incelendiğinde bunların 4 tanesinde bilateral lezyon saptanmış, diğer 7'sinde tek taraflı lezyon vardı. Tablo-15'de lezyon lokalizasyonları, yapılan operasyon ve patoloji sonuçları gösterilmiştir.

Tablo-15. Adrenal kortikal hiperplazili vakaların adrenal lokalizasyon, histolojik bulgular ve operasyon lokalizasyonları

LEZYON LOKALİZASYON	HİSTOLOJİ	YAPILAN OPERASYON
BİLATERAL	BİLATERAL KORTİKAL HİPERPLAZİ	BİLATERAL
BİLATERAL	ADRENAL KORTİKAL NODÜLER HİPERPLAZİ	BİLATERAL
BİLATERAL	NODÜLER ADRENAL HİPERPLAZİ	BİLATERAL
BİLATERAL	ADRENAL KORTİKAL HİPERPLAZİ	BİLATERAL
UNİLATERAL	MAKRONODÜLER İÇEREN ADRENOKROTİKAL HİP.	UNİLATERAL
UNİLATERAL	KORTİKAL HİPERPLAZİ	UNİLATERAL
UNİLATERAL	MAKRONODÜLER HİPERPLAZİ	UNİLATERAL
UNİLATERAL	NODÜLER KORTİKAL HİPERPLAZİ	UNİLATERAL
UNİLATERAL	BİLATERAL MİKRONODÜLER KORTİKAL HİP.	BİLATERAL
UNİLATERAL	BİLATERAL MİKRONODÜLER KORTİKAL HİP.	BİLATERAL
UNİLATERAL	BİLATERAL ADRENAL KORTİKAL HİPERPLAZİ	BİLATERAL

HİP.:HİPERPLAZİ

Histopatolojik incelemelerde ulaştığımız bir diğer sonuç aynı adrenal dokuda iki farklı bulgunun olması veya tek taraflı lezyonun olduğu ancak bilateral adrenalectomi yapılmış olan 6 vaka gördük. Bunların ikinci histopatolojik bulgularını tablo-16'da ayrıca gösterilmiştir. Ayrıntıları analiz ettiğimizde myelolipomanın olduğu vakaya adenomun eşlik ettiği, ganglinöromaya mailgn feokromasitomanın eşlik ettiği görüldü. Bu iki vakada da lezyon tek taraflıydı. Kortikal hiperplazinin olduğu 4 vakanın birisi bilateral lezyon içeriyordu, ACTH bağımlı adrenal hiperfonksiyon olarak değerlendirilmiş ve her iki adrenal dokuda nodüler adrenal hiperplazi saptanmıştı. Diğer 3 vaka tek taraflı lezyon içeriyordu. Birisi primer hiperaldosteronizm olarak değerlendirilmiş ve makronodüler adrenal kortikal hiperplazi ile

adenom komponentleri içeriyordu. Diğer iki vaka tek taraflı leyon içeriyordu ve ACTH bağımlı adrenal hiperfonksiyon değerlendirilmiş ve bilateral adrenalectomi yapılan vakalardı. Histopatolojileri mikronodüler adrenal hiperplazi ve adrenal kortikal hiperplazi olarak sonuçlanmıştı.

Tablo-16. Adrenal lezyonların ilave histolojik bulguları ve sıklıkları

HİSTOLOJİ	SIKLIK (n)	YÜZDE(%)
MYELOLİPOMA	1	0,6
GANGLİONÖROMA	1	0,6
KORTİKAL HİPERPLAZİ	4	2,2
	6 (TOTAL)	3,4 (TOTAL)

Alt grup analizlerinde nonfonksiyone yani adrenal hiperfonksiyonun düşünülmediği ancak malignite şüphesi ya da başka nedenlerce opere edilen grubu incelediğimizde toplam 27 hasta mevcuttu. Bu hastaların %14,8'i erkek (27 hastanın 4'ü) ve %85,2 'si kadındı (27 hastanın 23'ü). Median yaş 56, en küçük yaş 21 ve en büyük yaş 82 olarak bulundu. Tablo 17'de lezyon lokalizasyonları belirtilmiştir. Nonfonksiyone grupta 27 hastanın hiçbirinde tek taraflı ya da bilateral multipl kitle yoktu.

Tablo-17. Nonfonksiyone kitlelerin lokalizasyon sıklıkları

LOKALİZASYON	SIKLIK (n)	YÜZDE(%)
SOL	17	63,0
SAĞ	9	33,3
BİLATERAL	1	3,7
	27 (TOTAL)	100,0 (TOTAL)

Lezyonların çapı incelendiğinde en büyük çap 160 mm, en küçük çap ise 20 mm olarak saptandı. Median çap ise 65 mm bulundu. Bilateral olan vakada tek taraflı adrenalectomi yapılmış ve histolojisi myelolipom olarak sonuçlanmıştır. Burada en önemlisi belki de bu hastalardaki cerrahi endikasyonları ve çıkan patolojik sonuçlarıdır.

Tablo-18. Nonfonksiyone kitlelerin operasyon endikasyonları

OPERASYON NEDENİ	SIKLIK (SAYI)	YÜZDE(%)
BOYUT > 6 CM	15	55,6
BT'DE ADENOM GÖRÜNÜMÜ NET DEĞİL	4	14,8
BİLİNMIYOR	2	7,4
MKG'DE ADENOM GÖRÜNÜMÜ NET DEĞİL	2	7,4
MKG KUŞKULU	1	3,7
BT'DE VE MKG'DE ADENOM GÖRÜNÜMÜ NET DEĞİL	3	11,1
	27 (TOTAL)	100,0 (TOTAL)

TOTAL HASTA:27 KAYIP VERİ:0

BT:BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ MKG:MANYETİK

REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Neden opere edildiği bilinmeyen iki vakanın birisinde görüntüleme ve biyokimyasal tetkikler bulunamamıştır. Hastanın panik atak, kilo artışı, sinirlilik ve kronik yorgunluk yakınmaları olması nedeniyle tetkik edilmiş. Bu vakanın patolojik incelemesi adenom olarak raporlanmış ve patolojik incelemede tümör boyutu 40 mm olarak belirtilmiş. Diğer ikinci vaka ise safra kesesi taşı incelemesi sırasında adrenal kitle tespit edilmiş. BT ve MKG görüntülemeleri kitleyi nodül olarak ve sağ sürrenalde 32 mm çapında değerlendirmişler. Bu vakanın da biyokimyasal tetkikleri bulunamamıştır. Patolojik inceleme adenom olarak raporlanmış. İlginçtir bu vakada kolesistektomi ve adrenaletomi aynı operasyon sırasında gerçekleştirilmiştir. Belki de neden budur. 15 vakanın operasyon nedeni 60 mm ve çapı daha büyük olan lezyonlar nedeniyledir. Bu vakaların analizleri derinleştirildiğinde 5 vakanın histolojik incelemesi myelolipom, 6 vaka da kist olarak sonuçlanmış. Bu 15 vakanın görüntüleme değerlendirilmeleri (BT ve/veya MKG) ve çıkan patoloji sonuçları tablo-XIX'da

gösterilmiştir. Burada histolojisi yaygın nekroz gösteren adrenal kitlesel doku olarak sonuçlanan hasta yüksek ihtimalle feokromasitoma vakası olabilir.

Tablo-19. Boyutu >6 cm nonfonksiyone kitlelerin görüntüleme ve patoloji sonuçları

PATOLOJİ DEĞERLENDİRME	BT DEĞERLENDİRME	MRG DEĞERLENDİRME
ADENOM	ADENOM, ANCAK BOYUT NEDENİYLE MALİGNİTE DIŞLANAMAZ	PRİMER YA DA SEKONDER NEOPLAZİ
MYEOLİPOM		MYEOLİPOM
MYEOLİPOM		MYEOLİPOM
MYEOLİPOM		NODÜL
MYEOLİPOM	ANJİOMİYOLİPOM VEYA LİPOM	PRİMER KANSER
MYEOLİPOM	NODÜL	MYEOLİPOM
KİST		KİSTİK LEZYON
KİST		KİSTİK LEZYON
KİST		
KİST	KİSTİK LEZYON	
KİST	KİSTİK LEZYON	KİSTİK LEZYON
KİST	KİSTİK LEZYON	
LENFANJİOM	KİSTİK LEZYON	KİSTİK LEZYON
YAYGIN NEKROZ GÖSTEREN ADRENAL KİTLESEL DOKU	HEMORAJİ	HEMORAJİ
YABACI CİSİM REAKSİYONU, OSSEÖZ METAPLAZİ	NODÜL	NODÜL

BT:BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ MRG:MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Tablo-20. Boyutu <6 cm nonfonksiyone kitlelerin görüntüleme ve patoloji sonuçları

BOYUT	MRG	BT	PATOLOJİ
45 mm	Nodül	Nodül	Adenom
25 mm	Yağdan fakir adenom	Adenom	Adenom
45 mm		Nodül	Adenom
28 mm	Adenom için tipik değil	Adenom	Adenom
35 mm		Nodül	Adenom
20 mm		Nodül	Adenom
45 mm	Nodül		Myelolipom
40 mm	Myelolipom		Myelolipom
55 mm	Kist	Kist	Kist
45 mm	Primer kanser	Nodül	Malign vasküler tümör

Tabloda görüntülenmesi olmayan kistik vaka USG ile değerlendirilmiş ve adrenal doku ile komşu komplike kist hidatik olarak raporlanmış. 60 mm'den daha küçük olup ama görüntüleme değerlendirmeleri sonucunda malignitenin kuşkulu olduğu gruplar (BT'de adenom görünümü net değil, MRG'de adenom görünümü net değil, MRG kuşkulu ve MRG ve BT'de adenom görünümü net değil) tabloda patoloji, boyut ve görüntüleme sonuçları gösterilmiştir. Burada irdelemek istediğimiz elbetteki bu hastaların opere olduğu ve sonucunda malignitenin çıkıp çıkmadığı. Bir vakada 20 mm lezyon opere edilmiş ancak hastanın dosyası incelendiğinde komplike kist hidatik nedeniyle opere olduğu ve kistin adrenal doku ile olan ilişkisi veya komşuluğundan dolayı aynı seansta opere edildiğidir. Bir diğer ilgi çekici sonuç sadece bir vakada malign vasküler tümörün ortaya çıkmış olmasıdır. Bu vakada MRG incelemesinde malign davranışlı olduğu , BT incelemesinde ise nodüler lezyon olarak değerlendirilmiş. Tüm nonfonksiyone kitlelerin patolojisi tablo-XXI'de gösterilmiştir.

Tablo-21. Nonfonksiyone kitlelerin histolojik bulguları

HİSTOLOJİ	SIKLIK (SAYI)	YÜZDE(%)
ADENOM	9	33,3
KİST	7	25,9
MYELOLİPOMA	7	25,9
DİĞER	4	14,8
	27 (TOTAL)	100,0 (TOTAL)

Aşkar Cushing's sendromu olan hastalara bakıldığında, 178 hastanın 28 tanesinde aşkar Cushing's sendromu tanısı ile cerrahi endikasyon kararı alınmış. Bu hastaların %17,9'u (28 hastanın 5'i) erkek, %82,1'i (28 hastanın 23'ü) kadındı. Median yaş 45, en küçük yaş 25 ve en büyük yaş 68 saptandı. Bu gruptaki hastalarda hastalığa eşlik eden diabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon durumlarına bakıldığında (1 hastanın verilerine bunlarla ilgili veriler bulunamadı); 27 aşkar Cushing's sendromu olan hastanın 11 tanesine (%39,3) diabetes mellitus, 18 tanesine (%64,3) hipertansiyon ve 2 tanesine de (%7,1) koroner arter hastalığı eşlik ediyordu. Bu hastaların 9 tanesinde (%32,14) hem diabet ve hem de hipertansiyon vardı. Hastaların histolojik özelliklerine bakıldığında (28 hastanın 1 tanesinde veriler bulunamadı); %21 adenom (27 hastanın 21'i), %3,6'sında primer kanser (27 hastanın 1'i), %3,6'sında malign feokromasitoma (27 hastanın 1'i), %3,6'sında benign feokromasitoma (27 hastanın 1'i), %3,6'sında kortikal hiperplazi (27 hastanın 1'i) ve % 7,1 diğer (27 hastanın 2'si) olarak sonuçlandı. Diğer olarak sınıflandırılan vakların birinde adrenal kortikal neoplazi , diğerinde primer pigmente nodüler adrenal kortikal hastalık olarak raporlanmıştı.

Tablo-22. Aşıkır Cushing's sendromu vakaların patoloji sonuçları

HİSTOLOJİ	SIKLIK(n)	YÜZDE (%)
ADENOM	21	75,0
PRİMER KANSER	1	3,6
BENİGN FEOKROMASİTOMA	1	3,6
MALİGN FEOKROMASİTOMA	1	3,6
DİĞER	2	7,1
KORTİKAL HİPERPLAZİ	1	3,6

TOTAL HASTA:28 KAYIP VERİ:1

Benign feokromasitoma olarak sonuçlanan vakanın ayrıntılı analizine bakıldığında hastanın feokromasitoma semptomları (çarpıntı, hipertansiyon atakları, flushing) ile başvurduğu ancak biyokimyasal tetkiklerine bakıldığında 1 mg DST ve 2 gün 2 mg DST testlerinin baskılanmadığı ve 24 saatlik idrar metanefrinlerinin ise normal saptandığı görüldü. Malign feokromasitoma olarak sonuçlanan vakanın da feokromasitoma semptomları ile başvurduğu (baş ağrısı, çarpıntı, terleme atakları) ancak bu vakada da 1 mg DST testinin baskılanmadığı ve 24 saatlik idrar metanefrinlerinin normalin üst sınırına yakın değerlerde saptandığı görüldü.

Metastaz düşüncesi ile adrenalectomi yapılan ya da biyopsi yapılan gruba baktığımızda toplam 41 hasta mevcuttu. Bu hastaların 10 tanesine adrenal biyopsi yapılmış, 31 tanesine adrenalectomi uygulanmış. Cinsiyet dağılımına bakıldığında %68,3'ü erkek (41 hastanın 28'i) ve %31,7'si (41 hastanın 13'ü) kadındı. Median yaş 60, en küçük yaş 39 ve en büyük yaş 79 olarak sonuçlandı. Kitle çapı median değeri 40 mm, en küçük çap 12 mm ve en büyük çap 120 mm olarak sonuçlandı. Bu hastaların görüntüleme değerlendirilmeleri incelendiğinde 41 hastanın 6 tanesinde görüntüleme bilgileri bulunamadı. Geriye kalan 35 hastanın BT ve MRG değerlendirilmelerine bakıldığında %7,3 vaka (35 hastanın 3'ü) benign olarak, %29,3'ü (35 hastanın 12'si) nodül, % 48,8'i (35 hastanın 20'si) malign olarak raporlanmış. Ancak bu hastaların patolojik incelemelerine bakıldığında %63,41'inde metastaz, %14,63'ünde adenom, %4,8'i normal adrenal doku ve %7,3'ü kortikal hiperplazi olarak değerlendirilmiş.

Biyopsi yapılan 12 hasta mevcuttu. Bu hastaların %83'ünde bilinen malignitesi olan hastalardı. %17'sinde ise biyopsi ile malignite tanısını yeni almıştı. Tablo-23'te bu veriler gösterilmiştir.

Tablo-23. Adrenal biyopsi yapılan vakalar

YAŞ	64,5 (52-77)
CİNSİYET	E:10, K:2
BİLATERAL TÜMÖR	%58 (n=7)
BOYUT (mm)	55 mm (25-150)
RADYOLOJİK BULGULAR	TÜM HASTALARDA BT VE MRG KUŞKULU
BİLİNER MALİGNİTE	%83 (n=10)
YENİ TANI MALİGNİTE	%17 (n=2)
PATOLOJİ	%83 METASTAZ, %17 NORMAL ADRENAL DOKU

BT:BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ MRG:MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Feokromasitomalı hastaların alt grup analizinde toplam 29 hasta mevcuttu. Bu hastaların %44,8'i (29 hastanın 13'ü) erkek ve %55,2'si (29 hastanın 16'sı) kadındı. Median yaş 50, en küçük yaş 22 ve en büyük yaş 73'tü. Lezyonların çaplarına bakıldığında median çap 44 mm, en küçük çap 15 mm ve en büyük çap 90 mm idi. Benign feokromasitomaların ortalama çapı 41,27 mm ve malign feokromasitomaların çapı ortalama 52,06 mm olarak bulundu. 3 vaka insidental feokromasitoma olarak, 26 hasta feokromasitoma olarak bulundu. 29 hastanın patoloji sonuçları aşağıda gösterilmiştir. 1 vakada malign feokromaistoma ve ganglionöroma birlikteliği mevcuttu.

Tablo-24. Feokromasitoma vakalarında patoloji sonuçları

HİSTOLOJİ	SIKLIK (n)	YÜZDE (%)
ADENOM	2	6,9
BENİGN FEOKROMASİTOMA	11	37,9
MALİGN FEOKROMASİTOMA	16	55,2

Feokromasitomların görüntüleme değerlendirilmeleri incelendiğinde toplam 27 hastanın BT ve/veya MRG ile değerlendirildiği, 16 hastanın (%59,3) BT görüntülemesinin olduğu görüldü. Bu hastaların BT değerlendirilmeleri tabloda gösterilmiştir.

Tablo-25. Feokromasitoma vakalarında BT değerlendirmeleri

BT DEĞERLENDİRMESİ	SIKLIK (n)	YÜZDE(%)
NODÜL	12	44,4
YAĞDAN FAKİR ADENOM/NODÜL/LEZYON	1	3,7
FEOKROMASİTOMA	2	7,4
PRİMER KANSER	1	3,7

BT:BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

19 hastanın da (%70,4) MRG ile değerlendirildiği görüldü. MRG değerlendirilmeleri tablo-26'da gösterilmiştir. Bu hastaların 5 tanesinde bilateral lezyon mevcuttu. MRG ve/veya BT değerlendirilmeleri her iki taraftaki lezyon için aynıydı.

Tablo-26. Feokromasitoma vakalarında MRG değerlendirmeleri

MRG DEĞERLENDİRİLMESİ	SIKLIK (n)	YÜZDE(%)
ADENOM	2	7,4
NODÜL	3	11,1
YAĞDAN FAKİR ADENOM/NODÜL/LEZYON	1	3,7
ADENOM İÇİN TİPİK OLMAYAN LEZYON	2	7,4
FEOKROMASİTOMA	9	33,3
KİSTİK LEZYON	1	3,7
PRİMER KANSER	1	3,7
MRG ÇEKİLMEMİŞ	5	18,5

MRG:MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Hastalarda hem BT ve hem de MRG değerlendirilmelerini beraber analizi yapıldığında net feokromasitoma değerlendirmesinin yapıldığı %44,4 (27 hastanın 12'si), nodül değerlendirmesinin yapıldığı %40,7 (27 hastanın 11'i), feokromasitoma kuşkulu %3,7 (27 hastanın 1'i) olarak bulundu. Tablo-XXVII'de gösterilmiştir.

Tablo-27. Feokromasitoma vakalarında BT ve MRG değerlendirmeleri

MRG VE/VEYA BT DEĞERLENDİRİLMESİ	SIKLIK (n)	YÜZDE (%)
NET FEOKROMASİTOMA	12	44,4
NODÜL	11	40,7
FEOKROMASİTOMA KUŞKULU	1	3,7
DİĞER	2	7,4

TOTAL HASTA:27 KAYIP VERİ:1 BT:BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ MRG:MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Feokromasitomalı hastaların papss skoru ve Ki67 indeksine baktığımızda papss skoru bakılan 8 benign feokromasitomalı hastada ortalama 2,0 (minimum:1,0 maksimum:3,0); Ki67 indeksi bakılan 6 hastada ortalama 5,33 (minimum:3,0 maksimum:10,00) bulundu.

Tablo-28. Feokromasitoma vakalarında papss skoru ve Ki67 indeksi

	BENİGN FEOKROMASİTOMA	MALİGN FEOKROMASİTOMA	P DEĞERİ
Ki67 İNDEKSİ	5,33	6,14	0,366
PAPSS SKORU	2,0	6,73	0,0009

Malign feokromasitomalı hastalara baktığımızda 15 papss skoru bakılan 15 hastada ortalama 6,73 (minimum:4 maksimum:10,0); Ki67 indeksi bakılan 7 hastanın ortalama değeri 6,14 (minimum:1,0 maksimum:15,0) olarak bulundu.

Subklinik Cushing's sendromlu hastalara baktığımızda toplam 12 vaka mevcuttu. %16,7'si erkek (2 vaka) ve %83,3'ü kadındı (10 vaka). Median yaş 47, en küçük yaş 35 ve en büyük yaş 62 idi. Kitlelerin patolojileri incelendiğinde %91,7 (12 hastanın 11'i) adenom ve %8,3'ü (12 hastanın 1'i) kortikal hiperplazi olarak bulundu. Hastaların % 41,7'sine (12 hastanın 5'i) diabetes mellitus, % 58,3'üne (12 hastanın 7'si) hipertansiyon ve %16,7'sine (12 hastanın 2'si) koroner arter hastalığı eşlik ediyordu. Kitle çapları median değeri 40 mm, en küçük çap 25 mm ve en büyük çap 55 mm olarak bulundu. Bu hastaların operasyon endikasyonları hastaların görüntüleme değerlendirmeleri ve metabolik komplikasyonları nedeniyleydi. Primer hiperaldosteronizm endikasyonu ile opere edilen hastaların incelemeleri tabloda gösterilmiştir. Toplam 17 vaka mevcuttu.

Tablo-29. Primer hiperaldosteronizm vakaları

YAŞ	48 (25-61)
CİNSİYET	E:2, K:15
BİLATERAL TÜMÖR	n=1
BOYUT (mm)	20,5 mm (10-45)
HİPERTANSİYON	%88(n=15)
KOMBİNE ANTİHİPERTANSİF KULLANIMI	%64 (n=11)
SERUM K (meq/L)	3,1 (± 0.7)
PLAZMA RENİN AKTİVİTESİ (PRA)	0,5 ± 0,5 ng/ml/h

Kombine antihipertansif kullanımı ile kastedilen iki veya daha fazla ilaçla hastanın arteriel tansiyonlarının tedavi edilmeye çalışıldığı belirtilmektedir.

TARTIŞMA

Adrenalektomi feokromasitoma, aldosteronoma, kortizol sekrete eden hormonlar ve adrenal insidentalomalar için efektif ve güvenilirdir (205). Adrenalektomi laparoskopik olarak, posterior yaklaşım ile veya açık cerrahi ile yapılabilir. Hastaların cerrahi endikasyonlarını gözden geçirdiğimizde burda hastalarda cerrahi yapılmasının endikasyonu olarak sadece hastaların semptomları değil ayrıca fizik muayene bulguları ve biyokimyasal tetkikleri de gözönüne alınarak bir klinik ortaya koyulmuş ve sonrasında, öncesinde veya tetkikler devam ederken görüntülemeler yapılmış. Tüm bu bulgularla sonuç olarak hastalar opere edilmiş. Cerrahi endikasyonlarına baktığımızda oranlar şöyle sonuçlandı: feokromasitoma olanlar %14,6 , primer hiperladosteronizm olanlar (Conn sendromu) %9,6 ,metastaz olanlar %23,0, primer adrenokortikal kanser olanlar %3,4 , subklinik Cushing's sendromu olanlar %6,7, androjen üreten tümör olanlar %0,6 , konjenital adrenal hiperplazi olanlar %0,6, bilateral adrenal hiperfonksiyon olanlar %3,4 , aşikar Cushing's sendromu olanlar %15,7, subklinik Cushing's sendromu ara değerleri olanlar %3,9 insidental feokromasitoma olarak bulunanlar %1,7 , cerrahi nedeni saptanamayanlar %1,1, adrenal hematoma olanlar %0,6, hiperfonksiyonu olmayanlar %15,2 olarak bulduk.

Hastaların cerrahi endikasyonları ile neden görüntüleme yapıldığını karşılaştırdığımızda örneğin feokromasitoma şüphesi ile görüntüleme yapılan hastaların oranı %11,2 iken feokromasitoma endikasyonu ile opere edilen hasta sayısı 14,6 olarak sonuçlanmıştır. Bunlara ayrıca hipertansiyon nedeni araştırılması nedeniyle görüntüleme yapılan %10,2'lik hasta grubunu katarak düşündüğümüzde bir korelasyon olduğunu görürüz. Burada hipertansiyon araştırılan hasta grubunda primer hiperaldosteronizm, feokromasitoma ve Cushing's sendromu tanısı alabilir. Aşikar Cushing's sendromu, subklinik Cushing's sendromu, primer hiperaldosteronizm ve feokromasitoma tanısı ile opere edilen hastaların oranı %46,6 iken Cushing's sendromu şüphesi, primer hiperaldosteronizm ve feokromasitoma ile hipertansiyon nedeniyle görüntüleme yapılan hastaların oranı %35,9 olarak sonuçlanmıştır. Hatta subklinik Cushing's sendromu ile opere edilen hasta grubunu (%6,7) çıkardığımızda daha güçlü bir korelasyon olduğunu görürüz. Metastaz düşüncesi ile opere edilen veya biyopsi yapılan hastaların oranı %23,0 iken metastaz düşüncesi ile görüntüleme yapılan hastaların oranı %24,2 olarak bulunmuştur. Cushing's sendromu şüphesi ile görüntüleme yapılan hasta grubu %11,2 iken aşikar Cushing's sendromu, subklinik Cushing's sendromu, subklinik Cushing's sendromu ara değerleri olanlar, bilateral adrenal hiperfonksiyon şüphesi

olup operasyon endikasyonu olanlar %29,7 olarak sonuçlanmıştır. Gastrointestinal hastalık, genitoüriner hastalık, kas-iskelet sistemi hastalığı, respiratuar sistem hastalığı ile nedeniyle görüntüleme yapılan hastaların oranı %24,2 olarak bulundu. Bu gruplar insidental olarak saptanan adrenal kitle olarak değerlendirilebilir. Burada check-up ve diğer nedenlerle görüntüleme yapılan hastalar hesaba katılmamıştır. Çünkü bu hastalar şikayeti olan ancak adrenal hiperfonksiyon için herhangi bir gruba dahil edilemeyen ve bazılarında da bilgilere ulaşamayan vakalardır. Bu durumu düşünerek bakıldığında nonfonksiyone kitlesi olan hasta grubu %15,2 olarak bulundu.

Adrenalektomi veya biyopsi yapılan hastaların genel cinsiyet dağılımına baktığımızda %36,5 erkek, %63,5 kadın olarak bulundu. Median yaş 52 (21-82) idi.

Genel lezyon çapı median değeri 40 mm (9-160 mm) olarak bulundu.

Lezyon lokalizasyonlarına baktığımızda çalışmamızda sol adrenal lezyonların oranı %42,1, sağ adrenal lezyonların oranı %40,4 ve bilateral lezyonların oranı ise %11,8 olarak bulundu.

Adrenal lezyonların saptandığı ilk görüntüleme oranlarına bakıldığında %38,8 USG, %37,6 BT ve %16,3 MRG olarak sonuçlandı. 2 ve 3 mm'lik kesitlerle yapılan BT ve MRG incelemeleri adrenal tümörün histolojik tipini tamin etmeye yardımcıdır, bu durum özellikle boyut kriterlerini karşılamayan hastalarda çok önemlidir. Örneğin yağ içeriği yüksek olan bir kortikal adenomun benign mi yoksa malign mi değerlendirmesinde yağ içeriği karsinomdan ayırt edilmesinde yardımcıdır. BT taramada, görüntünün dansitesi–yoğunluğu (siyah olan daha az yoğun) atenüasyon atfedilen radyografik bulgulardır. Adenomlardaki intrastoplazmik yağ içeriği kontrastsız BT'de düşük atenüasyonla sonuçlanır, adenomla uyumlu olmayan kiteler kontrastsız BT'de yüksek atenüasyon gösterir. Hounsfield ölçeği radyografi ölçümler için kullanılan semikantatif bir metottur. Tipik prekontrast Hounsfield ünitesi (HÜ) nin adipoz dokudaki değeri = -120 ila -150 HÜ'dür. Eğer bir adrenal kitlenin kontrastsız BT'de ölçümü <10 HÜ ise (yağ yoğunluğu) benign bir adenom olma olasılığı nerdeyse %100'dür. Buna rağmen, adenomların %30'unda büyük miktarda yağ içeriği görülmez ve kontrastsız BT'de adenom olmayan kitlelerden ayırt edilemezler.

Bir uzlaşma panelinde kontrastsız BT'de homojen ,düzgün sınırlı ve atenüasyon değeri <10 HÜ olan adrenal kitlelerin yüksek ihtimalle benign olduğu belirtilmiştir (154). Bu durum BT HÜ cutoff olarak makul ölçü için retrospektik analiz yapılan bir çalışmada 150 adrenal kiteli hasta incelenmiştir. Bunların hem kontrastsız BT incelemesi ve hem de adrenalektomi yapılan hastalardır (169). Ortalama HÜ ($\pm$ standart sapma) adrenal adenom ve hiperplazi için anlamı

bir biçimde adrenal karsinomlardan, metastazlardan ve feokromasitomdan düşüktü (16.2 ± 13.6 karşı 36.9 ± 4.1 , 39.2 ± 15.2 , ve 38.6 ± 8.2 , sırasıyla). Sadece kontrastsız BT'de HÜ <10 olan adenomu olmayan grupta myelolipomlulardı (bunların tümü -40 HÜ den düşüktü ve kolayca ayırt edilmişlerdi). Bu serilerde, kontrastsız BT'de HÜ <10 olan veya tümör büyüklüğü <4 cm olmaları ve HÜ<20 kriteri kombine edildiğinde bu kriterlerin dışında kalanların %100'üne yakını nonadenomları oluşturmaktadır.

Gecikmeli kontrastlı BT'de, adenomlarda tipik olarak kontrast madde adenomun ortasından hızlıca uzaklaşır, oysaki nonadenomlarda kontrast madde gecikmeli olarak uzaklaşır (169). Karsinom , feokromasitoma ve metastaz olarak gösterilen kitlelerle karşılaştırıldığında kontrast maddenin verilmesinden 10 dakika sonra , tüm kontrast maddenin%50 den fazlası kitlenin ortasından tamamen uzaklaştığı %100 sensitivite ve spesifite ile rapor edilmiştir (169-171). Buna rağmen görüntü fenotipleri kitlenin hormonal durumunu tahmin ettirmez, görüntüleme bulguları şüpheli radyolojik bulguları olan insidentalomlarda altta yatan patolojiyi, cerrahi rezeksiyonu öngörmeyi sağlar (153). MRG, çoğu vakada BT kitleyle ilgili primer olası bulguları öngürür, MRG' nin bazı klinik durumlarda avantajları vardır. Konvansiyonel spin-eko MR , en sık kullanılan tekniktir, düşük veya orta manyetik alanla kaplanmış gücü olan mıknatıslar kullanılır. T-1 ve T-2 ağırlıklı görüntülemelerle benign adenomları malign adenomlardan ve feokromasitomadan ayrılabilir. Gadolinyumlu DTPA (dietilen triamin pentaasetik asit) gelişmiş MRG , adenomlarda kontrast maddenin yavaş arttırılması ve hızlı uzaklaşmasını gösterir. Bu durumda malign lezyonlarda kontrast madde yavaş yavaş arttığı ve uzaklaştığı görülür. Kimyasal şift MRG, yağ sensitif ilkeye dayalı bir görüntü formudur. Hidrojen protonlarının su ve yağda farklı frekanslarda yansması ile elde edilir. Buna kimyasal kayma (şift) denir (172). Benign adrenal kortikal adenomlarda out-of -faz görüntülerde sinyal kaybı görülür, ama relatif olarak in-faz görüntülerde berrak olarak görülürler.

Adrenal kitle görüntülemesinde USG nin yeri yoktur. Ancak çalışmamızda USG en fazla istenen ilk görüntüleme tetkiki olarak sonuçlanmıştır. Adrenal kitlenin saptanmasında seçilen ilk tetkikin ne olması gerektiği konusunda fikir vermekten öte burada sadece oranlar ortaya koyulmuştur. Çünkü malignite nedeniyle tetkik edilen hastada seçilecek görüntüleme yöntemi başka, insidental olarak bulunanlar için yapılan görüntülemelerin nedenleri çok çeşitli ve adrenal hiperfonksiyon düşünülerek seçilen ilk görüntüleme çeşidi farklıdır.

Muhtemeldir ki USG nin daha fazla istenmesinin nedeni, diğer nedenler nedeniyle istenen ilk batın görüntüleme yöntemi olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Hastaların histopatolojik incelemelerine bakıldığında adenom %41,6 , kist %3,9 , myelolipoma %4,5 , metastaz %15,2 , primer adrenal kanser %3,9 , ganglinöroma %1,1 , benign feokromasitoma %6,7 , malign feokromasitoma %9,6 , kortikal hiperplazi %6,2 , normal adrenal doku %1,7 ve diğer %5,6 olarak bulundu. Çukurova Üniversitesi'nde 2004-2009 yılları arasında adrenalektomi yapılan 42 hastanın retrospektif değerlendirmesinin yapıldığı uzmanlık tezi çalışmasında adenom %34, feokromasitoma %28,8, kortikal hiperplazi %2,4 ve myelolipom %7,2 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdan farklı sonuçlar elde edilmesinin nedeni hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Nonfonksiyone tümörü olan hastaların çoğu veya subklinik steroid sentezi olanlar, tümörün büyümesi sonucu ortaya çıkan semptomlarla (karın ağrısı, yan ağrısı gibi) prezente olur veya başka bir nedenle (kilokaybı, iştahsızlık gibi) yapılan radyolojik görüntülemelerle insidental olarak görülürler. Daha nadir olarak varikosel, lökositoz veya tümör nekrozunun yol açtığı ve tümör hücrelerinden salgılanan kemokinlerle olan ateş de olabilecek semptomlardır.

Alt grup analizlerinde nonfonksiyone yani adrenal hiperfonksiyonun düşünülmediği ancak malignite şüphesi ya da başka nedenlerce opere edilen grubu incelediğimizde tüm vakaların %15,2'sini oluşturuyordu. Median çap 65 mm (20-160 mm) idi. Bilinen bir kanser tanısı olmayan adrenal insidentaloma hastalarında malignite nadirdir. Buna rağmen tahminler çok çeşitlidir, gerçekte adrenal insidentalomalar arasında primer adrenal karsinom sıklığı yaklaşık %2-5 arasındadır; adrenal metastazı olmayanlarda %0,7-2,5 arasındadır (153,157,162-164). Adrenal kitlelerin büyüklüğü ve görünümü karakteristiği kitlenin malign mi yoksa benign mi olduğu hakkında yardımcı olmaktadır (153,163,165).

Büyüklük adrenal kitelenin en büyük çapı malignite kestiriminde yardımcıdır. Bu durum National Italian Study Group on Adrenal Tumors (159) adlı çalışmada 887 adrenal insidentaloma hastasında tanımlanmıştır. Adrenal karsinomların büyüklüğü %90 hastada anlamlı olarak 4 cm den büyük bulundu.

Adrenal kitlelerin büyüklüğü ayrıca önemlidir çünkü teşhis zamanında küçük olan adrenal karsinomlar daha iyi prognoza sahiptir. Adrenokortikal karsinomlu 62 hastanın olduğu bir retrospektif bir çalışmada beş yıllık survey tüm hastalarda % 16 bulundu, ancak küçük kitlesi olan hastalarda survey %42 olarak bulundu (evre 1 ve evre 2 hastalar, kitle adrenal bez ile sınırlı) , bunlar küratif rezeksiyon yapılabilen hastalardır (166).

National Italian Study Group çalışmasında adrenokortikal karsinomlar için 4 cm büyüklüğün %93 sensitif olduğu rapor edilmiş olsa da özgüllük sınırlıdır (4 cm den büyük olan kitlelerin %76'sı benigindir) (159,163). Mayo Clinic çalışmasında yukarıda anılan, 20 adrenal karsinomlu hastanın kitle büyüklüğü 4 ila 6 cm arasında değişmektedir (155). Ayrıca 4 cm'den büyük tek taraflı adrenal kitlelerin cerrahi olarak çıkarılması özellikle genç hastalarda adrenal karsinomu önlemek için düşünülebilir.

Buna rağmen adrenal kitle büyüklüğü tek başına tedavide rehber olarak kullanılamaz. Özellikle radyografik bulgular ve zamanla kitlenin boyutunun değişmemesi güçlü bir prediktif değerdir (167,168).

Yaptığımız incelemede boyutu 6 cm'den büyük olan kitleler nonfonksiyone vakaların % 55,6'sını oluşturuyordu. Burda neden opere edildiği bilinmeyen %7,4'lük grup dışındakilerin hepsinde (%37) MRG ve/veya BT kuşkulu olarak raporlanmıştır. >6 cm olan kitlelerin patoloji sonuçlarında 5 vaka myelolipom, 3 vaka kist, 1 vaka adenom ve 3 vakada da kanser olmayan benign lezyonlar raporlanmıştır. Bu vakaların görüntüleme sonuçlarına bakıldığında ise sadece bir vaka için malignite değerlendirilmesi yapılmıştır. Kist ve myelolipom olarak sonuçlanan vakalarda görüntüleme değerlendirmeleri güvenilir bulunmuştur. Boyutu <6 cm olarak değerlendirilen 10 vakaya bakıldığında histolojik sonuçlar 6 vaka adenom, 2 vaka myelolipom, 1 vaka kist ve 1 vaka da malign vasküler tümör olarak sonuçlanmıştır. Bu vakaların 1 tanesi hariç diğerlerinde radyolojik değerlendirmeler (BT ve MRG) benign olarak değerlendirmişlerdir. Bu değerlendirmelerde de görüntüleme sonuçları güvenilir bulunmuştur.

Hiperkortizolizme kortikotropin (ACTH) üreten hipofiz tümörü (Cushing's hastalığı), ektopik ACTH sekresyonu (hipofiz tümörü yoktur) ve kortizol üreten adrenal adenom veya karsinomu neden olur. Ayrıca çok nadir görülen ektopik CRH (kortikotropin relasing hormon) üreten tümörler vardır. Vakalara zaman zaman adrenal korteksin ACTH-bağımlı makronodüler veya mikronodüler hiperplazileri neden olur. Birkaç değişik adrenal hastalık Cushing's sendromuna neden olur; tedavi yaklaşımı genellikle adrenal bezin veya her iki bezin çıkarılmasına yöneliktir. Adrenal tümörler unilateral adrenalectomi ile ortadan kaldırılır. Bilateral makronodüler adrenal hiperplazili hastaların çoğu ve bilateral mikronodüler adrenal hiperplazili hastalarda bilateral adrenalectomi gereklidir. Aşık Cushing's sendromu vakaları adrenal adenomların yaklaşık %10'unun nedenidir. Yaptığımız çalışmada aşık Cushing's sendromu olan vakalara bakıldığında %17,9 erkek, % 82,1 kadın; median yaş 45 (25-65)

olarak bulundu. Vakaların %39,3'üne diabetes mellitus, %64,3'üne hipertansiyon ve %32,14'üne hem diabetes mellitus hem de hipertansiyon eşlik ediyordu. Beklendiği üzere vakaların patolojileri %75 adenom olarak sonuçlandı. İki vaka feokromasitoma olarak sonuçlandı. Ancak bu hastaların deksametazon testleri süprese değildi ve 24 saatlik idrara metanefrinleri normal sınırlar içerisindeydi. Ama her iki vakada da aşık olarak feokromasitoma semptomları (baş ağrısı, hipertansiyon atakları) ile başvurmuş. Bu hastalar preoperatif Cushing's sendromu olarak değerlendirilmişlerdi. Belki de bu hastaların semptomları üzerinde durularak feokromasitoma ile ilgili tetkiklerinin tekrarlanması gerekiyordu. Alınan risk hastaların intraoperatif komplikasyonlar (özellikle hipertansiyon) olabilmesiydi.

Subklinik Cushing's sendromu (Cushing's sendromunun kendine has klinik özelliklerinin olmadığı zayıf bir hiperkortizolizm durumudur) adrenal insidentalomalı hastalarda daha sıktır, buna rağmen glukoz intoleransı ve hipertansiyon bu hastalarda ortak bulgulardandır (215). Çalışmamızda vakaların %41,7'sine diabetes mellitus ve %58,3'üne hipertansiyon eşlik ediyordu. Median çap 40 mm (25-55 mm) idi. Hastaların opere edilme nedenleri metabolik komplikasyonlar ve görüntüleme özelliklerine dayanıyordu. Beklendiği üzere patolojik bulgular %91,7 oranında adenom olarak sonuçlandı.

Metastaz olarak değerlendirilen ve bu nedenle adrenalektomi ya da biyopsi yapılan hastaların %68,3'ü erkek, %31,7'si kadındı. Kadınlarda daha yüksek oranda görülen diğer lezyonlara oranla beklediği gibi erkeklerde malignite ve bu sebeple metastaz oranları daha yüksek bulundu. Vakaların lezyon çapı median değeri 40 mm (12-120 mm) arasında değişiyordu. Metastaz düşüncesi ile değerlendirilen hastaların lezyon çap ortalaması ilk saptandığı zamana göre daha küçüktür. Ancak primer malignite BT ve/veya MRG ile takip edilmekte ve izlendiği süre içerisinde adrenal kitledeki metastazın çapı artmaktadır. Hastaların ortaya konan adrenal kitle çapları invaziv işlem öncesi en son görüntülemelere dayandığından kitle çapları konusunda yorum yapmak doğru olmaz. Vakaların değerlendirildiği görüntüleme (BT ve MRG) sonuçlarına bakıldığında %48,8 malign, %29,3 nodül ve %7,3 benign lezyonlar olarak raporlanmışlardır. Patoloji sonuçları ise %63,41 metastaz, %14,63 adenom, %4,8 normal adrenal doku ve %7,3 kortikal hiperplazi olarak raporlanmıştır. Burda görüntüleme bulgularının güvenilir ancak sorunun nodül yani malignite açısından kuşkulu grubun olduğu dikkati çekmektedir.

İnce iğne aspirasyon biopsi ile elde edilen sitoloji ile benign kitleleri daha az görülen adrenal karsinomlardan ayırt edemeyebilir. Ama buna rağmen bir adrenal tümörü adrenal metasazdan ayırt edebilir. Bilinen malignitesi olan bir hastada görüntüleme bulgularıyla malignitesi ile uyumlu metastazı saptanmışsa bu hastada BT eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsi endikasyonu olabilir,ama feokromasitomanın test edilerek öncesinde ayırt edilmesi gerekir. Feokromasitomalı bir hastada iiAB hipertansif krize ve adrenal bez kanamasıyla sonuçlanabilir (183). Bu yüzden feokromasitoma olasılığı olan birinde biokimyasal testlerle feokromasitoma dışlanmadan iiAB yapılmamalıdır (183-185). Bilinen yaygın metastatik hastalığı olan birisinde adrenal biopsi yapmaya gerek yoktur (178,179). Çalışmamızda metastaz olarak değerlendirilen ve biyopsi ile değerlendirilen vakalar metastaz olarak değerlendirilen tüm grubun % 24,39'unu oluşturuyordu. Biyopsi yapılan tüm vakaların ise %83'ünün bilinen malignitesi mevcuttu ve %17'sine ise biyopsi ile primer malignite tanısı almıştı. Metastaz nedeniyle biyopsi yapılan vakaların %50'sinde lezyon bilateral ve diğer %50'sinde lezyon tek taraflıydı.

Katekolamin sekrete eden tümörler nadir neoplazilerdir. Hipertansiyonlu hastaların muhtemelen % 0,2'sinden daha azında oluşur (148,149) . Feokromasitomanın yıllık insidansının yaklaşık 100.000'de 0,8 olduğu tahmin edilmektedir (150) . Feokromasitoma herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Çoğu vaka dördüncü ve beşinci dekada tanı alır. Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür (152) .

Çalışmamızda feokromasitoma grubunda vakaların %44,8'i erkek, %55,2'si kadın, median yaş 50 (22-73) olarak bulundu. Median çap 44 mm (15-90 mm), benign feokromasitomalarda median çap 41,27 mm ve malign feokromasitomalarda median çap 52,06 mm olarak bulundu.

Adrenal insidentalomalılarda yaklaşık %3 hastada feokromasitoma saptanır (164). Geçmişte feokromasitomalı hastaların tümünün semptomatik olduğu düşünülürdü. BT' nin yaygın kullanımı sonucu feokromasitoma presemptomatik olarak da saptanmaktadır (199,200). Çalışmamızda 3 vaka insidental feokromasitoma olarak bulundu.

Patoloji sonuçlarına bakıldığında %37,9 benign feokromasitoma, %52,2 malign feokromasitoma ve %6,9 adenom olarak raporlanmış. Hastalarda hem BT ve hem de MRG değerlendirilmelerinin beraber analizi yapıldığında net feokromasitoma değerlendirmesinin yapıldığı %44,4, nodül değerlendirmesinin yapıldığı %40,7, feokromasitoma kuşkulu %3,7

olarak raporlanmış. Burada BT ve MRG değerlendirmelerinde feokromasitoma değerlendirmesinin yapılamadığı %40,7'lik grup mevcuttur.

Ki67, tümör içerisindeki proliferasyon hücreleri gösterebilen bir antikordur. Ki67 indeksinin daha yüksek olduğu tümörler daha agresif seyretmeye eğilimlidirler. Ki67 indeksi nöroendokrin tümörlerin WHO sınıflamasında kullanılmaktadır. Çalışmamızda vakaların malign ve benign feokromasitoma ayırımı, papss skoruna göre yapılmıştı. Papss skoruna göre malign-benign ayırımı yapıldıktan sonra bakılan Ki67 indeksi benign feokromasitomada 5,33 ve malign feokromasitomalı vakalarda 6,14 olarak bulundu. Literatüre de bakıldığında Ki67 indeksinin malign-benign feokromasitoma ayırımında yardımcı olamadığı belirtilmektedir. Çalışmamızda da benzer sonuç elde edildi.

Yaptığımız bu retrospektif çalışma gösteriyor ki genel olarak hastaların operasyon kararları için yeterli endikasyonlar ortaya konulmuştur. Sonuçlar, yeni bir keşfi ortaya koymaktan öte var olan sonuçları analiz edip istatistiksel sıklıkları vermek olmuştur. Adrenal kitlelerin ayırımında (benign ve malign ile fonksiyonel ve nonfonksiyonel) görüntüleme değerlendirmeleri güvenilir ancak yeterli değildir.

KAYNAKLAR

1. Prager G, Heinz-Peer G, Passler C, Surgical strategy in adrenal masses. *Eur J Radiol*, 41: 70-77, 2002.
2. Amberson J B, Darracott V, Gray G F and Naus G J, Flow cytometric analysis of nuclear DNA from adrenocortical neoplasms. *Cancer* 59: 2091-2095, 1987.
3. Slooten H V, Scheberg A, Smeenk D and Mooleneer A J Morphologic characteristic of benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer* 55: 766-773, 1985.
4. Abecassis M, McLoughlin M J, Langer B, Serendipitous adrenal mass: Prevalence, significance and management. *AM J Surg*, 149: 783-788, 1985.
5. Moreira S G, Pow Sang J M, Evaluation and management of adrenal masses. *Cancer Control*, 9: 32634, 2002.
6. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, 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, 2000.
7. Vaughan E D Jr, Blumenfeld J D, Pizzo J D, Schichman S J, Sosa E R, The adrenals; In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Jr, Wein AJ (eds). *Campbell's Urology*, 4: 3507-3569, 2002.
8. Cerfolio RJ, Vaughan ED Jr, Brennan TG, Accuracy of computed tomography in predicting adrenal tumor size. *Surg Gynecol Obstet*, 176: 307-309, 1993.
9. Eustachius B *Opuscula, Anatomica de Renum structura, Efficio et Administratione*. Venice: V.V. Lucchino; 1564. Cited by: Hiatt,J.R., Hiatt,N. The Conquest of Addison's Disease. *Am. J. Surg.* 174:280, 1997.
10. Gaunt R, History of the adrenal cortex, In: Greep R0, Astwood EB (eds): *Handbook of Physiology*, Sec.7: Endocrinology. Vol VI: Adrenal gland., American Physiological Society, p.1, Washington, 1975.
11. Welbourn R B, Anonymous The history of endocrine surgery. New York: Praeger; 1990:147-210.
12. Cuvier G L C, *Lecons d'anatomie comparee*, Paris: Baudouin, 1800-1805. Cited by: Mihai,R., Farndon, J.R: *Surgical Embryology and Anatomy of the Adrenal Glands*. In: Clark, O. H.; Duh, Q. eds. *Textbook of Endocrine Surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997:447-459.
13. Mihai R; Farndon J R, *Surgical Embryology and Anatomy of the Adrenal Glands*. In: Clark, O. H.; Duh, Q. eds. *Textbook of Endocrine Surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders;1997:447-459.

14. Orchard T, Grant CS, van Heerden J A, Weaver A, Pheochromocytoma continuing evolution of surgical therapy. *Surgery* 114:1153, 1993.
15. Addison T, On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules, London: Samuel Highley, 1855. Cited by: Mihai.R., Farndon,J.R: *Surgical Embryology and Anatomy of the adrenal Glands*. In: Clark, O. H.; Duh, Q. eds. *Textbook of Endocrine Surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997:447-459.
16. Harrison T S, Adrenal Glands. In: Schwartz SI : *Principles of Surgery*. Ed.4, p.1488, McGraw Hill Book Co, Singapore, 1985.
17. Baxter J D, Tyrrell J B, The adrenal Cortex. In: Felix P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA : *Endocrinology and Metabolism*. p.385, McGraw Hill Book Co., New York, 1981.
18. Tan S Y, Mulrow P J, Aldosterone in hypertension and adenoma. In: Bondy PK, Rosenberg LE : *Metabolic Control and Disease*, p.1501, Saunders, Philadelphia, 1979.
19. Wells S A Jr, Santen R J, The pituitary and adrenal glands. In: Sabiston DC : *Textbook of Surgery*, Ed.13, WB Saunders Co., 1986
20. Neville A M, O'Hare M J, The Human Adrenal Cortex. p.11, New York, 1982.
21. Jeffrey A N, Adrenal. In: Seymour I, Schwartz MD (eds): *Principles Of Surgery*, p.1630-33, 2,1999
22. Whalen R K, Althausen A F, Daniels G H, Extra-adrenal pheochromocytoma. *J. Urol.* 147:1, 1992.
23. Coupland R E, Observations on the size distribution of chromaffine granules and on the identity of adrenaline- and noradrenaline-storing chromaffine cells in vertebrates and man. In: Heller, H.; Lederis, K. eds. *Subcellular organization and function in endocrine tissues - Proceedings of a symposium held at the University of Bristol. Society for Endocrinology memoirs*, vol 19. Bristol, England: Society for Endocrinology; 1971:611-635.
24. Cotran R S, Kumar V, Robbins S L, Robbins Pathologic Basis of Disease. Ed.4, p.1248, WB Saunders, Philadelphia, 1989.
25. Netter F H, Ciba collection of medical illustrations. *Endocrine System and Selected Metabolic Diseases*. Vol.4 Summit, p.77, Ciba Pharmaceutical, N.J., 1965.
26. Tannenbaum M, Ultrastructural pathology of the adrenal cortex. In: Sommers SC (ed): *Endocrine Pathology Deccermial*. p.423, Appleton-Century-Crofts, New York, 1975.
27. Bloom W, Fawcett D W, Adrenal Glands and Paraganglia. In: Anonymous A *Textbook of Histology*. 1975:540-555.

28. Williams P L, Warwick R W, Dyson M, Bannister L H, Gray's anatomy. New York: Churchill Livingstone; 1989:1468-1472.
29. Waldayer A; Mayet A,. Anatomie des Menschen. Berlin: de Gruyter; 1976:257-264.
30. Gröndal S; Hamberger B, Adrenal Physiology. In: Clark, O. H.; Duh, Q. eds. Textbook of Endocrine Surgery. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997:461-465.
31. Anderson E, Haymaker W, Joseph M, Hormonal and Electrolyte studies of Patients with Hyperadrenocortical Syndrome (Cushing Syndrome) Endocrinology,1977; 185: 524-531.
32. Young J B; Landsberg L, Catecholamines and the Adrenal Medulla. In: Wilson, J. D.; Foster, D. W.; Kronenberg, H. M.; Larsen, P. R. eds. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998:665-728.
33. Brennan M F, MacDonald J S, Cancer of the endocrine system; the adrenal gland. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): Cancer: Principles and Practice of Oncology. Ed.2, p.1192, , JB Lippincott Co., Philadelphia, 1985.
34. Williams E D, Siebenmann R E, Sobin L H, Histological typing of endocrine tumors, International Histological Classification of Tumours, No:23, World Health Organization, Geneva, 1980.
35. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu 2013. www.turkendokrin.org
36. Stewart P. M, Krone N. Adrenal Cortex in Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Ed by Melmed S, Polonsky K. S, Larsen P. R, Kronenberg H. M. Elsevier Saunders Philadelphia, 2011pp: 497-515
37. Guignat L, Berherat J. The Diagnosis of Cushing' syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline: commentary from a European perspective. European Journal Of Endocrinology 2010 163: 9-13
38. Valassi E, Santos A, Yaneva M ve ark. The European Registry on Cushing's syndrome: 2 year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. European Journal Of Endocrinology 2011, 165: 383-392
39. Castinetti F, Morange I, Conte-Devolx B ve ark. Cushing's disease. Orphanet Journal Of Rare Disease 2012, 7: 41
40. Zada G. Diagnosis and Multimodality Management of Cushing's Disease: A Practical Review. International Journal Of Endocrinology, 2013[http://dx. doi. org/10. 1155/2013/893781](http://dx.doi.org/10.1155/2013/893781)

41. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome and Pseudo-Cushing's States. *Endocrine Reviews*, 1998;19(5): 647-672
8. Prague J. K, May S, Whitelaw B. C. Cushing's syndrome. *BMJ*, 2013;346: f945 doi: 1163
42. The Diagnosis of Cushing's syndrome. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. [www. endocrine. org/clinical-practice](http://www.endocrine.org/clinical-practice)
43. Newell-Price J. Diagnosis /differential diagnosis of Cushing's Syndrome: a review of best practice. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009, 23 Supp, 1 S5-S14
44. Isidori A. M, Kaltsas G. A, Mohammed S ve ark. Discriminatory Value of the Low-Dose Dexamethasone Suppression Test in Establishing the Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003, 88(11): 5299-5306
45. Neiman L. K, Biller M. K. B, Findling J. W ve ark. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008, 93: 1526-1540
46. Lim W. H, Torpy D. J, Jeffries W. S. The medical management of Cushing's syndrome during Pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2013 168: 1-6
47. Kageyama K, Oki Y, Sakihara S ve ark. Evaluation of the diagnostic criteria for Cushing's disease in Japan. *Endocrine Journal* 2013, 60(2): 127-135
48. Elamin M. B, Murad M. H, Mullan R ve ark. Accuracy of Diagnostic Test for Cushing's Syndrome: A Systematic Review and Metaanalyses, *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008, 93: 1553-1562
49. Biller B. M. K, Grossman A, Stewart P. M ve ark. Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008, 93: 2454-2462
50. Arnaldi G, Atkinson A. A. B, Bertagna F ve ark. Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003, 88: 5593-5602
51. Clayton R. N, Raskauskiene D, Reulen R. C ve ark. Mortality and Morbidity in Cushing's Disease over 50 Years in Stoke-on Trent, UK: Audit and Meta-Analysis of Literature. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011, 96: 632-642

52. Ragnarsson O, Johansson G. Cushing's Syndrome: a structured short and long –term management plan for patients in remission. *European Journal of Endocrinology*, 2013, 169: R139-R152
53. Guaraldi F, Salvatori R. Cushing Syndrome: May be Not So Uncommon of an Endocrine Disease. *J Am Board Fam Med* 2012;25: 199-208
54. Mancini T, Porcelli T, Giustina A. Treatment of Cushing disease : overview and recent findings *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2010;6: 505-514
55. Arnaldi G, Bocaro M. New treatment guidelines on Cushing's disease. *Medicine Reports* 2009, 1: 64(doi: 10. 34/ M1-64)
56. William F Young, Jr, Norman M Kaplan, MD, Burton D Rose, MD, Approach to the patient with hypertension and hypokalemia; *UpToDate* Feb ; 2014
57. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. Mulatero P; Stowasser M; Loh KC; Fardella CE; Gordon RD; Mosso L; Gomez-Sanchez CE; Veglio F; Young WF Jr; *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Mar;89(3):1045-50
58. Steward PM; Mineralocorticoid hypertension; *Meet the professor handouts*;27; *ENDO* 2006
59. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366:665-75.
60. Goldfien A. Adrenal medulla: In: Greenspan FS, Gardner DG, eds. *Basic & Clinical Endocrinology*, 6th ed. New York: McGraw Hill; 2001:399-421.
61. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Harsoulis. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:935-56.
62. Stenstrom G, Svardsudd K. Pheochromocytoma in Sweden, 1958–81. An analysis of the National Cancer Registry Data. *Acta Med Scand* 1986;220:225–32.
63. Pattarino, F, Bouloux, PM. The diagnosis of malignancy in pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44:239-41.
64. Young WF Jr. Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord* 2007;8:309-20.
65. Erdoğan MF. Multipl endokrin neoplaziler. İçiliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, eds. İç hastalıkları, cilt 2, 2. baskı. Ankara:Güneş Kitabevi; 2003;2416-2430.

66. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003; 14:2059-67.
67. Hes FJ, Höppener JW, Lips CJ. Clinical review 155: Pheochromocytoma in Von Hippel-Lindau disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:969-74.
68. Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ, et al. Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5210-6.
69. Young, WF Jr, Abboud, AL. Editorial: paraganglioma--all in the family. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:790-2.
70. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4069-79.
71. Eisenhofer G, Goldstein DS, Sullivan P, et al. Biochemical and clinical manifestations of dopamine-producing paragangliomas: utility of plasma methoxytyramine. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2068-75.
72. Ram CV, Fierro-Carrion GA. Pheochromocytoma. *Semin Nephrol* 1995; 15:126-37.
73. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007; 8:601
74. Walther MM, Reiter R, Keiser HR, et al. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: Comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. *J Urol* 1999; 162:659-64.
75. Pomares FJ, Cañas R, Rodriguez JM, et al. Differences between sporadic and multiple endocrine neoplasia type 2A pheochromocytoma. *Clin Endocrinol* 1998; 48:195-200.
76. Sutton MG, Sheps SG, Lie JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clin Proc* 1981 ;56:354-60.
77. Young, WF Jr. Endocrine hypertension. In:Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Laresen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. Philadelphia:Saunders Elsevier; 2008:505-37.
78. Kudva YC, Sawka AM, Young WF Jr. Clinical review 164: The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4533–9.
79. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with

the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:553–8.

80. d'Herbomez M, Forzy G, Bauters C, et al. An analysis of the biochemical diagnosis of 66 pheochromocytomas. *Eur J Endocrinol* 2007;156:569–75.

24. Perry CG, Sawka AM, Singh R, et al. The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66:703–8.

81. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002;287:1427–34.

82. Sawka AM, Prebtani AP, Thabane L, et al. A systematic review of the literature examining the diagnostic efficacy of measurement of fractionate plasma free metanephrines in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *BMC Endocr Disord* 2004;294:2.

83. Lenz T, Gossmann J, Schulte KL, Salewski L, Geiger H. Diagnosis of pheochromocytoma. *Clin Lab* 2002;5-18.

84. Baid, SK, Lai, EW, Wesley, RA, et al. Brief communication: radiographic contrast infusion and catecholamine release in patients with pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2009; 150:27-32.

85. Keiser HR. Pheochromocytoma and related tumors. In:DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*, 4th ed. Philadelphia:W.B. Saunders Co;2002 1862-83.

86. Memtsoudis SG, Swamidoss C, Psoma M. Anesthesia for adrenal surgery. In: Linos D van Heerden JA, eds. *Adrenal glands:diagnostic aspects and surgical therapy*. New York: Springer;2005:287–97.

87. Hack HA. The perioperative management of children with phaeochromocytoma. *Paediatr Anaesth* 2000;10:463– 76.

88. Reddy VS, O'Neill JA, Holcomb GW, et al. Twenty-five-year surgical experience with pheochromocytoma in children. *Am Surg* 2000;66:1085–91.

89. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP,et al. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2110–6.

90. Erlic Z, Neuman HPH. When should genetic testing be obtained in a patient with pheochromocytoma or paraganglioma? *Clinical Endocrinology* 2009; 70:354-7.

91. Korobkin M. CT characterization of adrenal masses: the time has come. *Radiology*. Dec2000;217(3):629-32.
92. J. Kimball. Kimball's Biology Pages. "The Adrenal Glands." September 15, 2005. As of June 17, 2008.
93. Chew S. "Adrenal Adenomas." January 8, 2005.
94. The Merck Manuals: Online Medical Library. "Hyperaldosteronism." November 2007.
95. National Institutes of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Endocrine and Metabolic Diseases Information Service. "Cushing's Syndrome." NIH Publication No. 02-3007. June 2002.
96. Terzolo et al. Adjuvant Mitotane Treatment for Adrenocortical carcinoma, *New England Journal of Medicine*, 2007, Vol. 356:pp2372-2380.
97. Pereira JM, Sirlin CB, Pinto PS et-al. CT and MR imaging of extrahepatic fatty masses of the abdomen and pelvis: techniques, diagnosis, differential diagnosis, and pitfalls. *Radiographics*. 25 (1): 69-85.
98. Elsayes KM, Mukundan G, Narra VR et-al. Adrenal masses: mr imaging features with pathologic correlation. *Radiographics*. 2004;24 Suppl 1 (suppl 1): S73-86.
99. Rockall AG, Babar SA, Sohaib SA et-al. CT and MR imaging of the adrenal glands in ACTH-independent cushing syndrome. *Radiographics*. 24 (2): 435-52.
100. Blake MA, Holalkere NS, Boland GW. Imaging techniques for adrenal lesion characterization. *Radiol. Clin. North Am.* 2008;46 (1): 65-78.
101. Korobkin M. CT characterization of adrenal masses: the time has come. *Radiology*. 2000;217 (3): 629-32.
102. Korobkin M, Brodeur FJ, Yutzy GG et-al. Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT attenuation values. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;166 (3): 531-6.
103. Peña CS, Boland GW, Hahn PF et-al. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology*. 2000;217 (3): 798-802.
104. Blake MA, Cronin CG, Boland GW. Adrenal imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194 (6): 1450-60.
105. Boland GW, Blake MA, Hahn PF et-al. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology*. 2008;249 (3): 756-75.

106. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR et-al. Delayed enhanced CT of lipid-poor adrenal adenomas. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175 (5): 1411-5.
107. Sangwaiya MJ, Boland GW, Cronin CG et-al. Incidental adrenal lesions: accuracy of characterization with contrast-enhanced washout multidetector CT-10-minute delayed imaging protocol revisited in a large patient cohort. *Radiology*. 2010;256 (2): 504-10.
108. Fernandez-Real JM, Engel WR, Simo R, Salinas I, Webb SM. Study of glucose tolerance in consecutive patients harbouring incidental adrenal tumours. *Study Group of Incidental Adrenal Adenoma. Clin Endocrinol* 1998; 49: 53-61.
109. Janetschek G, Lhotta K, Gasser R, Finkenstedt G, Jaschke W, Bartsch G. Adrenal-sparing laparoscopic surgery for aldosterone-producing adenoma. *J Endourol* 1997; 11: 145-48.
110. Morio H, Terano T, Yamamoto K, et al. Serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate in patients with asymptomatic cortisol producing adrenal adenoma: comparison with adrenal Cushing's syndrome and non-functional adrenal tumor. *Endocr J* 1996; 43: 387-96.
111. Reincke M. Mutations in adrenocortical tumors. *Horm Metab Res* 1998; 30: 447-55.
112. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1440-48.
113. J. Larry Jameson, Leslie J. De Groot. *Endocrinology Adult and Pediatric*, 6th edition, Volume Editor: Ashley B. Grossman; co-authors: Bruno Allolio and Martin Fassnacht. The Adrenal Gland-"Adrenocortical carcinoma", p168-175.
114. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocrine Practice* 2009; 15: 1–20.
115. Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, AME Position Statement on adrenal incidentaloma *European Journal of Endocrinology* (2011) 164 851–70
116. Laurent F, Tenenbaum F, Cazalda M, Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. *Annales d'Endocrinologie* 2008; 69: 487–500
117. Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD, Management of the clinically inapparent adrenal mass ('Incidentaloma'). *Annals of Internal Medicine* 2003.
118. D. Aron et al. Adrenal Incidentalomas Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 26 (2012) 69–82

119. Giorgio Arnaldi Adrenal Incidentaloma Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 26 (2012) 405–19
120. Abdurrahman Comlekci, Serkan Yener, Adrenal incidentaloma, clinical, metabolic, follow-up aspects: single centre experience Endocrine February 2010, Volume 37, Issue 1, pp 40-46
121. Yener S, Ertlav S, Secil M, Prospective evaluation of tumor size and hormonal status in adrenal incidentalomas. J Endocrinol Invest. 2010 Jan;33(1):32-6.
122. Willis AC, Vince FP. The prevalence of Addison's disease in Coventry UK. Postgrad Med J 1997;73:286
123. Lauretti S, Vecchi L, Santeusano F, Falomi A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? J Clin Endocrinol Met 1999;84:1762.
124. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction.. Endocr Rev. 2002;23(3):327.
125. Hägg E, Asplund K, Lithner F Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 1987;26(2):221. 5. Finucane FM, Liew A, Thornton E, Rogers B, Tormey W, Agha A. Clinical insights into the safety and utility of the insulin tolerance test (ITT) in the assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;69(4):603.
126. Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. Clin Endocrinol Metab. 2009;94(4):1059.
127. UpToDate. Lynnette K Nieman. Primary Adrenal Insufficiency, Definition, clinical sign and symptoms and treatment. 2014.
128. Agrons GA, Lonergan GJ, Dickey GE, et al. Adrenocortical neoplasms in children: Radiologic-pathologic correlation. Radiographics 1999; 19:989-1008.
129. Brenman MF. Adrenocortical carcinoma. CA Cancer J Clin 1987; 37:348-53.
130. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL JR. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma: Therapeutic implications. Am J Surg Pathol 1989; 12: 202-6.
131. Francis IR, Gross MD, Shapiro B, et al. Integrated imaging of adrenal disease. Radiology 1992; 184: 1-13.
132. McLoughlin RF, Bilbey JH. Tumors of the adrenal gland: Findings on CT and MR imaging. AJR Am J Roentgenol 1994; 163:1413-8.

- 133.Kawashima A, Sandler CM, Ernst RD, et al. Imaging of nontraumatic hemorrhage of the adrenal gland. *Radiographics* 1999; 19:949-63.
134. O'hare SM, Donnelly LF. Intense contrast enhancement of the adrenal glands: Another abdominal CT findings associated with hypoperfusion complex in children. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173:995-7.
- 135.Provenzale JM, Ortel TL, Nelson RC. Adrenal hemorrhage in patients with primary antiphospholipid syndrome: Imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 165:361-4. 52.
- Sivit CJ, Ingram JD, Taylor GA, Bulas DI, Kushner DC, Eichelberger MR. Posttraumatic adrenal hemorrhage in children: CT findings in 34 children. *AJR*
- 136.*Am J Roentgenol* 1992; 158:1299-1302.
137. Cyran KM, Kenney PJ, Memel DS, et al. Adrenal myelolipoma. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166:395-400.
- 138.Krebs TL, Wagner BJ. MR imaging of the adrenal gland: Radiologicpathologic correlation. *RadioGraphics* 1998; 18:1425-40.
- 139.Pailing MR, Williamson BR. Adrenal involvement in non-Hodgkin lymphoma. *Am J Roentgenol* 1983; 141:303-5.
- 140.Lee FT Jr, Thornbury JR, Grist TM, Kelcz F. MR imaging of adrenal lymphoma. *Abdom Imaging* 1993; 18:95-6.
141. Charagundla SR, Siegelman ES. Adrenal Glands. In: Edelman R R, Hesselink J R, Zlatkin M B, Cruess III J V (eds). *Clinical Magnetic Resonance Imaging*. 3th ed. Philadelphia: Elsevier, 2006:2863-88.
- 58.Foster DG. Adrenal cysts. Review of literature and report of case. *Arch Surg* 1966; 92:131-43.
- 142.Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB, Lee MJ. State-of-the-art adrenal imaging. *RadioGraphics* 2001; 21:995-1012.
- 143.Otal P, Escourrou G, Mazerolles C, et al. Imaging features of uncommon adrenal masses with histopathologic correlation. *RadioGraphics* 1999; 19:56981.
- 144.Rha SE, Byun JY, Jung SE, et al. Neurogenic tumors in the abdomen: tumor types and imaging characteristics. *RadioGraphics* 2003; 23:29-43.
- 145.Feinstein RS, Gatewood OMB, Fishman EK, Goldman SM, Siegelman SS. Computed tomography of adult neuroblastoma. *J Comput Assist Tomogr* 1984; 8:720-6.

- 146.Lonergan GJ, Schwab CM, Suarez ES, Carlson CL. Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: Radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* 2002; 22:911-34.
- 147.Westra SJ, Zaninovic AC, Hall TR, et al. Imaging of the adrenal gland in children. *RadioGraphics* 1994; 14:1323-40.
- 148.Stein PP, Black HR. A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma. A review of the literature and report of one institution's experience. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70:46.
- 149.Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, et al. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001; 134:315.
- 150.Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, et al. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1983; 58:802.
- 151.Sutton MG, Sheps SG, Lie JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clin Proc* 1981; 56:354.
- 152.Guerrero MA, Schreinemakers JM, Vriens MR, et al. Clinical spectrum of pheochromocytoma. *J Am Coll Surg* 2009; 209:727.
- 153.Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007; 356:601.
- 154.Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med* 2003; 138:424.
- 155.Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, et al. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery* 1991; 110:1014.
- 156.Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest* 2006; 29:298.
- 157.Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2011; 164:851.
- 158.Hedeland H, Ostberg G, Hökfelt B. On the prevalence of adrenocortical adenomas in an autopsy material in relation to hypertension and diabetes. *Acta Med Scand* 1968; 184:211.
- 159.Angeli A, Osella G, Alì A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm Res* 1997; 47:279.
- 160.Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:55.

- 161.Kasperlik-Zeluska AA, Rośtonowska E, Słowinska-Srzednicka J, et al. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. Clin Endocrinol (Oxf) 1997; 46:29.
- 162.Young WF Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29:159.
- 163.Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:637.
- 164.Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, et al. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? Eur J Endocrinol 2009; 161:513.
- 165.Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:4106.
- 166.Henley DJ, van Heerden JA, Grant CS, et al. Adrenal cortical carcinoma--a continuing challenge. Surgery 1983; 94:926.
- 167.Dunnick NR, Korobkin M, Francis I. Adrenal radiology: distinguishing benign from malignant adrenal masses. AJR Am J Roentgenol 1996; 167:861.
- 168.Young WF Jr. Conventional imaging in adrenocortical carcinoma: update and perspectives. Horm Cancer 2011; 2:341.
- 169.Hamrahian AH, Ioachimescu AG, Remer EM, et al. Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:871.
- 170.Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. Radiology 2005; 234:479.
- 171.Peña CS, Boland GW, Hahn PF, et al. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. Radiology 2000; 217:798.
- 172.Israel GM, Korobkin M, Wang C, et al. Comparison of unenhanced CT and chemical shift MRI in evaluating lipid-rich adrenal adenomas. AJR Am J Roentgenol 2004; 183:215.

173. Groussin L, Bonardel G, Silv ra S, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1713.
174. Hennings J, Hellman P, Ahlstr m H, Sundin A. Computed tomography, magnetic resonance imaging and 11C-metomidate positron emission tomography for evaluation of adrenal incidentalomas. *Eur J Radiol* 2009; 69:314.
175. Burt M, Heelan RT, Coit D, et al. Prospective evaluation of unilateral adrenal masses in patients with operable non-small-cell lung cancer. Impact of magnetic resonance imaging. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:584.
176. Mazzaglia PJ, Monchik JM. Limited value of adrenal biopsy in the evaluation of adrenal neoplasm: a decade of experience. *Arch Surg* 2009; 144:465.
177. Cook DM, Loriaux DL. The incidental adrenal mass. *Am J Med* 1996; 101:88.
178. Jhala NC, Jhala D, Eloubeidi MA, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the adrenal glands: analysis of 24 patients. *Cancer* 2004; 102:308.
179. Lee JE, Evans DB, Hickey RC, et al. Unknown primary cancer presenting as an adrenal mass: frequency and implications for diagnostic evaluation of adrenal incidentalomas. *Surgery* 1998; 124:1115.
180. Welch TJ, Sheedy PF 2nd, Stephens DH, et al. Percutaneous adrenal biopsy: review of a 10-year experience. *Radiology* 1994; 193:341.
181. Arellano RS, Harisinghani MG, Gervais DA, et al. Image-guided percutaneous biopsy of the adrenal gland: review of indications, technique, and complications. *Curr Probl Diagn Radiol* 2003; 32:3.
182. Vanderveen KA, Thompson SM, Callstrom MR, et al. Biopsy of pheochromocytomas and paragangliomas: potential for disaster. *Surgery* 2009; 146:1158.
183. Casola G, Nicolet V, vanSonnenberg E, et al. Unsuspected pheochromocytoma: risk of blood-pressure alterations during percutaneous adrenal biopsy. *Radiology* 1986; 159:733.
184. McCorkell SJ, Niles NL. Fine-needle aspiration of catecholamine-producing adrenal masses: a possibly fatal mistake. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 145:113.
185. Tauchmanov  L, Rossi R, Biondi B, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4872.

- 186.Reznik Y, Lefebvre H, Rohmer V, et al. Aberrant adrenal sensitivity to multiple ligands in unilateral incidentaloma with subclinical autonomous cortisol hypersecretion: a prospective clinical study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61:311.
- 187.Hsiao HP, Kirschner LS, Bourdeau I, et al. Clinical and genetic heterogeneity, overlap with other tumor syndromes, and atypical glucocorticoid hormone secretion in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia compared with other adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2930.
- 188.Beuschlein F, Fassnacht M, Assié G, et al. Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 2014; 370:1019.
- 189.Chiodini I, Morelli V, Masserini B, et al. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3207.
- 190.Sereg M, Szappanos A, Toke J, et al. Atherosclerotic risk factors and complications in patients with non-functioning adrenal adenomas treated with or without adrenalectomy: a long-term follow-up study. *Eur J Endocrinol* 2009; 160:647.
- 191.Morelli V, Reimondo G, Giordano R, et al. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:827.
- 192.Morelli V, Eller-Vainicher C, Salcuni AS, et al. Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism: a multicenter longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2011; 26:1816.
- 193.Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29:43.
- 42.Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1526.
- 194.Valli N, Catargi B, Ronci N, et al. Biochemical screening for subclinical cortisol-secreting adenomas amongst adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2001; 144:401.
- 195.Tsagarakis S, Kokkoris P, Roboti C, et al. The low-dose dexamethasone suppression test in patients with adrenal incidentalomas: comparisons with clinically euadrenal subjects and patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48:627.
- 196.Mantero F, Arnaldi G. Investigation protocol: adrenal enlargement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50:141.

- 197.Emral R, Uysal AR, Asik M, et al. Prevalence of subclinical Cushing's syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: clinical, biochemical and surgical outcomes. *Endocr J* 2003; 50:399.
- 198.Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, et al. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. *Ann Surg* 2009; 249:388.
- 199.Motta-Ramirez GA, Remer EM, Herts BR, et al. Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185:684.
- 200.Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A, et al. Frequent incidental discovery of phaeochromocytoma: data from a German cohort of 201 phaeochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 2009; 161:355.
- 201.Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002; 287:1427.
- 202.Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:553.
- 203.Craig WD, Fanburg-Smith JC, Henry LR, et al. Fat-containing lesions of the retroperitoneum: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2009; 29:261.
- 204.Mermejo LM, Elias Junior J, Saggioro FP, et al. Giant adrenal myelolipoma associated with 21-hydroxylase deficiency: unusual association mimicking an androgen-secreting adrenocortical carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54:419.
- 205.Liao CH, Lai MK, Li HY, et al. Laparoscopic adrenalectomy using needlescopic instruments for adrenal tumors less than 5cm in 112 cases. *Eur Urol* 2008; 54:640.
- 206.Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, et al. Laparoscopic versus open posterior adrenalectomy: a case-control study of 100 patients. *Surgery* 1997; 122:1132.
- 207.Gonzalez RJ, Shapiro S, Sarlis N, et al. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note. *Surgery* 2005; 138:1078. Saunders BD, Doherty GM. Laparoscopic adrenalectomy for malignant disease. *Lancet Oncol* 2004; 5:718.

- 208.Porpiglia F, Fiori C, Daffara F, et al. Retrospective evaluation of the outcome of open versus laparoscopic adrenalectomy for stage I and II adrenocortical cancer. *Eur Urol* 2010; 57:873.
- 209.Brix D, Allolio B, Fenske W, et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. *Eur Urol* 2010; 58:609.
- 210..Leboulleux S, Deandreis D, Al Ghuzlan A, et al. Adrenocortical carcinoma: is the surgical approach a risk factor of peritoneal carcinomatosis? *Eur J Endocrinol* 2010; 162:1147.
- 211.Miller BS, Ammori JB, Gauger PG, et al. Laparoscopic resection is inappropriate in patients with known or suspected adrenocortical carcinoma. *World J Surg* 2010; 34:1380.
- 212.Libè R, Dall'Asta C, Barbetta L, et al. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2002; 147:489.
- 213.Bülow B, Jansson S, Juhlin C, et al. Adrenal incidentaloma - follow-up results from a Swedish prospective study. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:419.
- 214..Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:520.
- 215.Terzolo M, Pia A, Alì A, et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:998.