



**T.C.**  
**MERSİN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ADRENAL İNSİDENTALOMALI HASTALARIN KLİNİK,  
BİYOKİMYASAL, RADYOLOJİK RETROSPEKTİF  
ANALİZİ**

**Dr. ZEYNEP EBRU ESER**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç.Dr. RAMAZAN GEN**

**MERSİN – 2015**



**T.C.**

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ADRENAL İNSİDENTALOMALI HASTALARIN KLİNİK,  
BİYOKİMYASAL, RADYOLOJİK RETROSPEKTİF  
ANALİZİ**

Dr. Zeynep Ebru Eser

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç.Dr. Ramazan Gen

MERSİN - 2015

## TEŐEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, deneyimlerinden çokça yararlandığım, başta tez danışmanım Doç. Dr. Ramazan Gen' e ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali Arıcan'ın nezdinde tüm hocalarıma, Uzman Dr.Ümit Çinkır'a, Dr. Feray Tabakan'a, Dr Mahmut Bakır Koyuncu'ya ve İç Hastalıkları bölümündeki tüm asistan doktor arkadaşlarıma, çalışmamızda bize yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalında görev yapan Araş. Gör. Dr. Didem Ovla'ya ve asistanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen eşim Kadir'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeynep Ebru ESER

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa No</b>
ÖZET	5
ABSTRACT	6
GİRİŞ AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
Adrenal Bez Anatomisi	9
Histoloji	10
Korteks	10
Zona Glomerüloza	10
Zona Fasikülata	10
Zona Retikularis	11
Medulla	11
Adrenal Fizyoloji	11
Adrenal Bez Hastalıklarında Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri	13
Ultrasonografi	14
Bilgisayarlı Tomografi	14
Manyetik Rezonans Görüntüleme	15
Radyonüklid Görüntüleme	16
Pozitron Emisyon Tomografi (18F) - FDG ile	17
Adrenal İnsidentaloma	17
Adrenokortikal Adenomlar	19
Adrenokortikal Karsinom	20
Adrenal Metastaz	21
Adrenal Myelolipom	22
Adrenal Kistler	22
Adrenal Hemoraji	23
Malignite Açısından Değerlendirme	24
Hormonal Değerlendirme	25
Fonksiyonel Adrenal Tümörler	26
Feokromasitoma	26
Aldosteronoma	27

Kortizol Üreten Adrenal Adenom	28
Subklinik Cushing Sendromu	28
Cushing Sendromu	33
Virilizasyon ve Feminizasyona Neden Olan Tümörler	34
Tedavi	34
Takip	35
GEREÇ VE YÖNTEM	37
Biyokimyasal Analiz	41
İstatistiksel Analiz	42
BULGULAR	43
TARTIŞMA	57
SONUÇ VE ÖNERİLER	65
KAYNAKLAR	66
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	77
ŞEKİLLER DİZİNİ	79
TABLolar DİZİNİ	80
GRAFİKLER DİZİNİ	81
FORMÜLLER DİZİNİ	82

## ÖZET

Adrenal insidentaloma, çeşitli nedenlerle yapılan radyolojik görüntülemeler esnasında tesadüfen tespit edilen adrenal kitledir ve farklı patolojilerle karşımıza çıkabilir. Ülkemizde sıklığı konusunda kesin bilgi bulunmayan ama günümüzde modern teknoloji ile beraber görüntüleme yöntemlerinin kullanımının yaygınlaşmasıyla artan sıklıkta karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada amacımız adrenal insidentalomalı hastaların demografik ve klinik özelliklerini araştırmak, hormonal hipersekresyon varlığını ve radyolojik özelliklerini tartışmaktır.

Mersin Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğine Mart 2010 ile Mart 2014 tarihleri arasında başvuran 46 adrenal insidentalomalı hastanın dosyaları tarandı. Klinik, radyolojik ve biyokimyasal sonuçları incelendi. Gece 1 mg deksametazon supresyon testi, DHEA-S, ACTH, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi sonuçları kaydedildi. Feokromasitoma açısından 24 saatlik idrarda metanefrin, normetanefrin, vanilmandalik asit atılımları kaydedildi. Hipertansiyonu ve/veya hipokalemisi olan hastalarda aldosteronoma açısından, plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeyleri kaydedildi. Hastaların adrenal kitleleri BT veya MRG ile değerlendirildi. 46 adrenal insidentaloma hastasının hormon salınımına göre dağılımları; 7 subklinik cushing sendromu (SCS) (%15,2), 1 aldosteronoma (%2,2), 38 fonksiyonsuz adrenal adenom (%82,6) saptandı. Adrenal insidentalomalı hastalarda hipertansiyon, obezite, tip 2 diyabet, osteoporoz, metabolik sendrom sıklığı sırasıyla %50, %47,8, %21,7, %42,9, %41,3 olarak saptandı. Antropometrik ve biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında, tüm gruplar arasında benzer bulundu. İlk başvuru sonrasında 8 (%17,4) hasta opere edildi. Bunlardan 4'ü SCS,1'i aldosteronoma, 2'si lezyon boyutunun >4 cm olması, 1'i ise dinamik BT'de malignite olasılığı şeklinde yorumlanması nedeni ile opere edildi. 1 hastanın lezyonunun 3. takipde 1 cm'den fazla büyüdüğü gözlemlendi. Hastaların sonraki takiplerinde yapılan yıllık hormonal değerlendirmede, hormonal aktivasyon saptanmadı.

**Anahtar kelimeler:** Adrenal insidentaloma, subklinik cushing sendromu, adenom, kortizol

## ABSTRACT

### **Clinical, Biochemical, Radiological Retrospective Analysis Of Patients With Adrenal Incidentalomas**

Adrenal incidentaloma is an adrenal mass found by coincidence during radiological imaging procedure performed for other reasons, and may manifest with different pathologies. Although its exact incidence is unknown in our country, it is more frequently diagnosed due to advanced technology and more common use of radiographic imaging. In this study, we aim to investigate demographic and clinical features of patients with AI and discuss presence of overt hormonal hyperfunction and radiographic features.

Medical records of the 46 patients with adrenal incidentaloma, who admitted to Mersin University School of Medicine, Endocrinology and Metabolism Clinic from March 2010 to March 2014, were screened. Clinical, radiological and biochemical features were reviewed. Results of overnight 1 mg dexamethasone suppression test, DHEA-S, ACTH, and 24 hour urinary free cortisol levels were recorded. Metanephrine, normetanephrine and vanilmandelic acid in 24 hour urine were noted for pheochromocytoma. Plasma renin activity and aldosterone levels of hypertensive patients with/or hypokalemia were recorded for aldosteronoma. Adrenal masses were evaluated by CT or MRI. Distribution of 46 patients with adrenal incidentaloma according to hormone secretion is as follows: 7 subclinical cushing's syndrome(SCS) (15.2%) , 1 aldosteronoma (2.2%), 38 nonfunctional adrenal adenoma (82.6%). In the patients with adrenal incidentaloma, the incidence of hypertension, obesity, type 2 diabetes, osteoporosis, and metabolic syndrome were 50%, 47.8%, 21.7%, 47.9%, 41.3% respectively. Anthropometric and biochemical parameters were found similar in all groups. 8 patient (%17.4) had operation on the first admission. 4 of them were SCS, 1 was aldosteronoma, 2 had a mass size greater than 4 cm, and 1 had malignancy suspicion on CT imaging. One patient had a mass enlarged over 1cm on 3th visit. None of the patients had hormonal activation in following annual evaluations.

**Key words:** Adrenal incidentaloma, subclinical cushing's syndrome, adenoma, cortisol

## GİRİŞ VE AMAÇ

Adrenal kaynaklı fonksiyonel bir hastalığı düşündüren anamnez ve fizik muayene bulgusu olmayan hastalarda, çeşitli nedenlerle yapılan görüntüleme yöntemleri ile rastlantısal olarak saptanan kitlelere “adrenal insidentaloma” adı verilmektedir (32,33).

Adrenal insidentalomalı hastalara yaklaşımda, morbidite ve mortalite üzerine ciddi etkileri nedeniyle benign ve fonksiyonsuz kitlelerin, malign ve hormon salgılayan kitlelerden ayırıcı tanısının yapılması önemlidir (44,45).

Adrenal insidentaloma terimi aynı şekilde belirlenmiş birçok farklı patolojiyi içermektedir. Literatürlerde tahminen adrenal insidentalomalı hastaların %80’inde fonksiyonsuz adrenal adenom (FAA), %5’inde subklinik cushing sendromu(SCS), %5’inde feokromasitoma, %1’inde primer aldosteronizm, %5’inden azında adrenokortikal karsinom ve %2.5’inde metastatik lezyon saptanmış olup geriye kalanları ganglionöroma, myelolipom ve benign kistler oluşturur (33,43).

Adrenal insidentalomaların çoğunluğunu FAA’lar oluştursa da, %15-20’ye varan oranlarda hormon sekresyonu yaptıkları bildirilmiştir (32,33,35). Klinik olarak bulgu vermeyen adrenal adenomlu hastaların birçoğunun az da olsa kortizol fazlalığına maruz kalabileceği düşünülmektedir (93). Bu hastalarda hipertansiyon, obezite, diyabet gibi metabolik sendrom içinde tanımlanan, cushing sendromunun uzun süreli komplikasyonlarına rastlanabilir (84,87). Adrenal insidentaloması olan olgularda klinik olarak tipik cushing sendromu belirti ve bulguları olmaksızın otonom ve düzensiz kortizol sekresyonu olması SCS olarak tanımlanmaktadır (84).

Tümörün boyutu benign-malign ayrımı açısından değerlendirmeye alınan önemli bir parametredir. Tümör boyutu arttıkça malignite olasılığı da artış göstermektedir (32,37,61,62,63,64). Adrenal tümörün manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ya da bilgisayarlı tomografide (BT) saptanan radyolojik görünüm özellikleri histolojik tipinin belirlenmesinde yol gösterici olabilir. Bu özellikle cerrahi rezeksiyon için gerekli boyut kriterlerini göstermeyen kitlelerde yardımcı olmaktadır (61).

Eğer kontrendikasyon yoksa tüm sekretuar adrenal insidentalomalar (feokromasitoma, kortizol sekrete eden adenom, aldosteron sekrete eden



adenom) boyutlarından bağımsız olarak cerrahi ile çıkarılmalıdır (109). 4 cm'in üzerinde olan fonksiyonel olmayan adrenal lezyonlarda karsinom riskinin artışıdan dolayı adrenalectomi önerilmektedir (111).

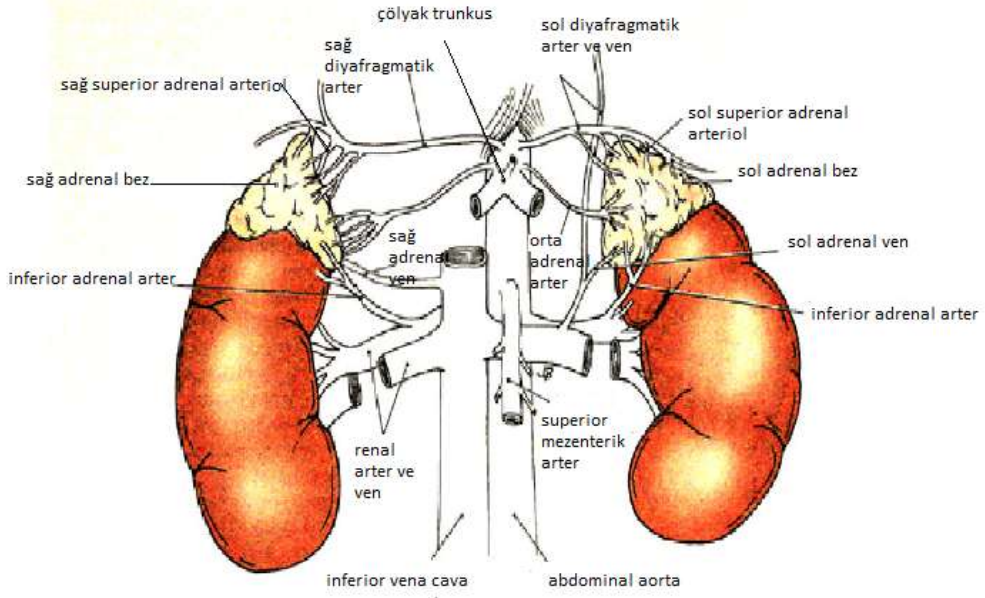
Takipte boyutu 4 cm den küçük ve radyolojik görünümü benign adenoma uygun olan adrenal insidental lezyonlar radyolojik olarak 3-6 ay sonra tekrar değerlendirilmeli sonrasında ise yıllık olarak 1-2 yıl boyunca değerlendirilmelidir (66,113). Hormonal değerlendirme tanı anında ve 5 yıl boyunca yılda bir kez yapılmalıdır (102). Takip sırasında tümör büyümesi 1 cm'den fazla olursa veya hormonal aktifleşme olursa cerrahi düşünülmelidir. Güncel olarak stabil fonksiyonel olmayan adrenal lezyonlarda 5 yıl sonrasındaki takip belirsizdir (38).

Bu çalışmada amacımız, adrenal insidentalomalı hastaların demografik özelliklerini, metabolik risk faktörlerini, klinik özelliklerini, radyolojik özelliklerini, hormonal ve biyokimyasal özelliklerini belirlemek, adrenal insidental kitlelerin nedenlerini ortaya koymaktır.

## GENEL BİLGİLER

### Adrenal Bez Anatomisi

Adrenal bezler endokrin sistem için önemli yapılardır, retroperitoneal olarak, böbreklerin üst iç yanında bulunurlar (1) ( Şekil 1). Korteks ve medulla olarak isimlendirilen iki ayrı fonksiyonel zondan oluşurlar.



**Şekil 1:** Sürrenal bezlerin lokalizasyonu ve damarlarının şematik görünümü (2)

Sağ adrenal bez, sağ böbreğin üzerinde, karaciğer sağ lobunun medialinde, sağ hemidiafragma krusunun lateralinde ve inferior vena kavanın posteriorunda kalan alanda yerleşir. Genellikle ters dönmüş V veya Y harflerine ya da uzamış virgüle benzer. Çoğunlukla bir korpus ile medial ve lateral olmak üzere iki baccaktan oluşur. Sol adrenal bez, sol böbrek üst polü üzerinde, pankreas kuyruğunun önünde, aortanın lateralinde kalan alanda yerleşir ve sol böbreğin önüne doğru uzanır. Şekli ters V, Y veya L harflerine ya da üçgene benzer (1,3).

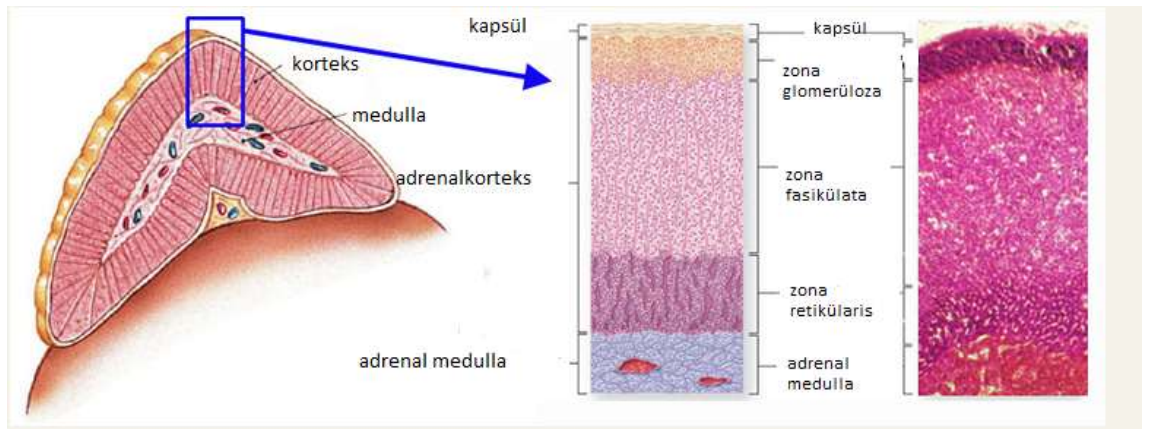
Adrenal bezin boyu genellikle 4-6 cm, genişliği 2-3 cm, kalınlığı 3-6 cm arasında değişir; ancak bu değerlerde oldukça geniş aralıklı bir anatomik varyasyon bulunur (4). Normal bir erişkinde bez ağırlığı yaklaşık 5 gramdır (1). Medulla kısmı bezin toplam ağırlığının %10-20'sini oluşturur (5).

Bezin üst kısmını genellikle inferior frenik arterin dalı olan süperior adrenal arter, orta kısmını abdominal aortanın dalı olan orta adrenal arter, alt kısmını

renal arterden köken alan inferior adrenal arter kanlandırır. Venöz drenaj ise tek adrenal ven ile olur. Sağ adrenal ven doğrudan inferior vena kavaya dökülür. Sol adrenal ven ise önce inferior frenik vene katılır ve bu da sol renal vene dökülür (2,3).

## Histoloji

Sürrenal bez; korteks ve medulla olarak adlandırılan 2 kısımdan oluşur. Korteks ve medulla, anatomik, embriyolojik, histolojik ve fonksiyonel özellik olarak birbirinden farklıdır (6) (Şekil 2) .



**Şekil 2:** Adrenal korteks ve medulla (7).

## Korteks

Zona glomeruloza , zona fasikülata ve zona retikuloza olmak üzere 3 ayrı bölümden oluşur.

## Zona Glomeruloza

Korteksin yaklaşık %10-15'ini oluşturur. En dışta kapsül altında ince tabakadır. Zona glomerulozada paket yapmış gruplar ve kümeler halinde kübik ve silindirik hücreler bulunur. Bu hücrelerin çekirdekleri koyu renkte boyanır ve sitoplazmalarında birkaç lipid damlacığı bulunur (5,8).

## Zona Fasikülata

Korteksin %80'ini oluşturur. Orta tabaka kalındır. Zona glomerulozadaki hücrelerden biraz daha büyük, merkezi koyu boyanan çekirdeklere ve ince vakuollerle dolu bir sitoplazmaya sahip, çok kenarlı hücreler içeren

kordonlardan oluşmuştur. Vakuoller içindeki lipidler daha çok kolesterol ve kolesterol esterleridir (8).

### **Zona Retikularis**

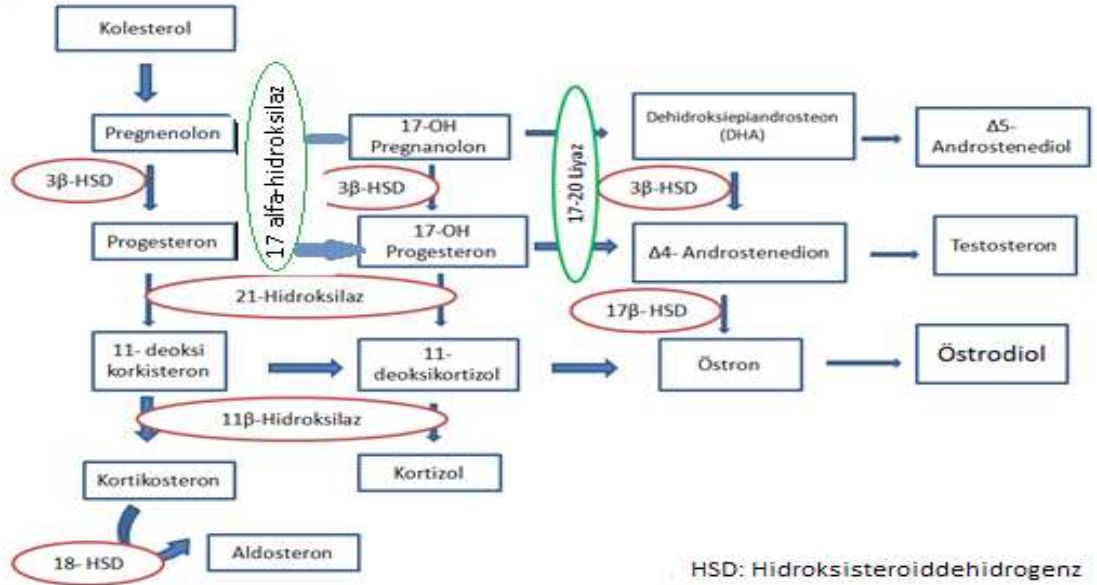
Korteksin %5-7'sini oluştururlar. Zona retikulariste birbirine paralel kordonlar ve medullaya dayanan düzensiz yığınlar vardır. Zona fasikülata ve zona retikularis, glikokortikoid ve seks steroidlerini sentez ederek salgılayan tek bir fonksiyonel birimdir (8).

### **Medulla**

Santral yerleşimli medulla bez hacminin yaklaşık % 10'unu kaplar (5). Embriyolojik olarak kromaffin hücreler (feokromasitleri), otonomik ganglion hücreler ve sürrenal dışı paraganglionik hücrelere dönüşebilen primitif nöroektodermal hücrelerden kaynaklanır (8). Kromaffin hücre; kahverengi intrasitoplazmik granüllerle karakterizedir. Bu granüller içinde katekolaminler depo edilmiştir. Başlıca katekolamin epinefrin olmakla beraber, norepinefrin de 1/5 veya 1/6 oranında bulunur (8,9).

### **Adrenal Fizyoloji**

Adrenal korteks, salgıladığı hormonlar nedeniyle organizma için gerekli bir dokudur. Adrenal kortekste; glukokortikoidler, mineralokortikoidler ve adrenal androjenler olmak üzere üç hormon grubu sentezlenir (8). Üç hormon grubunun sentezlenmesinde ana substrat kolesteroldür. Steroid sentezi mitokondri ve endoplazmik retikulumda gerçekleşir. Steroid sentezinde ilk basamak kolesterolün pregnenolone dönüşümüdür. Pregnenolon, daha sonra 3 ana yol ile aldosteron, kortizon ve dehidroepiandrosteron'a ( DHEA) dönüşür. Kortizon salgılandıktan sonra yüksek afinite ile kortikosteroid bağlayan globuline bağlanır. Aldosteron genellikle serbest form şeklinde salgılanır. Zayıf androjen DHEA başlıca dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEA-S) şeklinde salgılanır ve periferik dokularda testosteron ve östrojenlere dönüşür (10) (Şekil 3).



**Şekil 3:** Adrenal steroidlerin sentez aşamaları (11).

Zona glomerulozada başta aldosteron olmak üzere mineralokortikoidler sentezlenir. Aldosteron vücutta; sodyum (Na), potasyum (K) ve su dengesinde rol oynar. Adrenal aldosteron sekresyonunda renin-anjiyotensin sistemi, K ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) primer rol oynar.

Zona fasikülata'da kortizol gibi glukokortikoidler sentezlenir. Kortizol metabolizmasını düzenleyen primer enzim 11-beta hidroksisteroid dehidrogenaz (11 $\beta$ -HSD)'dir. İki izoformu vardır: 11 $\beta$ -HSD-1 primer olarak karaciğerde eksprese edilir ve inaktif olan kortizonu aktif olan kortizole dönüştürür. 11 $\beta$ -HSD-2 birçok dokuda bulunur ve kortizolu kortizona dönüştürür.

Glukokortikoidler ara ürün metabolizmasında rol oynayarak protein, karbonhidrat, lipid ve nükleik asit metabolizmasını regüle ederler. Glukokortikoidlerin vücutta antiinflamatuvar etkileri vardır. Ayrıca glukokortikoidlerin vücuttaki su metabolizması üzerinde de etkileri vardır. Ekstrasellüler sıvı hacminin regülasyonunda rol oynarlar, minimal düzeyde mineralokortikoid benzeri etkiye de sahiptirler.

Zona retikularisten salgılanan major androjenler; DHEA ve DHEAS'tır. Daha az miktarda da androstenedion, 11 $\beta$ -hidroksiandrostenedion ve testosteron sekrete edilir. Erkeklerde seksüel karakteristik özelliklerden gonadal androjenler sorumludur. Adrenal androjenlerin erkeklerde seksüel özelliklere etkisi çok azdır. Kadınlarda ise bir çok androjen benzeri etki adrenal androjenlerce sağlanır. Sekresyonları gonadotropinlerle değil, ACTH ile regüle edilir; dolayısıyla ekzojen glukokortikoidler verildiğinde adrenal androjenler suprese olurlar.

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 geri beslenim etkisi yapar (10).

Adrenal medulla nöroektodermal dokudan gelişir ve katekolamin sentezleyen kromaffin hücrelerden oluşur (12). Medullada sentezlenen katekolaminler epinefrin ve norepinefrindir. Epinefrin yalnızca sürrenal bezde bulunmasına karşılık, norepinefrin organizmada daha yaygın bulunur. Adrenal medulla, direk santral sinir sisteminin (SSS) etkisi altındadır ve katekolaminleri sempatik sinir sistemi boyunca sentezler. Katekolaminlerin etkileri reseptörler aracılığıyla oluşmaktadır. Bunlar alfa adrenerjik, beta adrenerjik ve dopaminerjik reseptörlerdir. Katekolaminler kalp hızını, kan basıncını, miyokard kontraktilitesini arttırmaları. Vasküler kontraksiyonu, trakea ve bronş kaslarında relaksasyonu, gastrointestinal motilite ve tonüsün azalmasını sağlarlar. Hipoglisemi geliştiğinde epinefrin düzeyi 10-15 kat artarak glikojenoliz ve glikoneojenezi arttırır, adipoz dokuda lipolizi uyarır ve serbest yağ asidi-gliserol gibi alternatif substratlar sağlayarak kasların glukoz kullanımını önler, endojen insülin salınımını baskılayıp glukagon salınımını uyarır. Bu mekanizmalarla hipoglisemi önlenmeye çalışılır (13).

### **Adrenal Bez Hastalıklarında Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri**

Adrenal bezlerdeki yer kaplayan lezyonların tanısında ultrasonografi (USG), BT, MRG, radyonüklid görüntüleme ve pozitron emisyon tomografi

(PET) gibi görüntüleme yöntemlerinden faydalanılabilir. BT ve MRG ise lezyonun özelliklerini tanımlamada önemli araçlardır.

### **Ultrasonografi**

Ultrasonografik olarak adrenal bezlerin görüntülenmesi hastanın morfolojik özelliklerine, radyoloğun deneyim ve becerisine, USG cihazının özelliklerine bağlıdır (14). USG tüm organlarda olduğu gibi adrenal bezde de kistik-solid lezyonları ayırmada yararlı olabilir. Ancak solid lezyonların değerlendirilmesinde yeterli değildir. Özellikle gebe hastalarda kullanmak uygundur. Transabdominal USG ile adrenal bezleri görmek özellikle sol adrenal bezi görmek her zaman mümkün değildir (15).

### **Bilgisayarlı Tomografi**

BT, adrenal bezlerin görüntülenmesinde en önemli görüntüleme yöntemlerinden biridir. BT ile gerek normal gerekse kalınlaşmış adrenal bezler gösterilebilir. Yer kaplayan lezyonlardaki kalsifikasyon, yağ gibi lezyon karakterizasyonuna yardımcı olan doku komponentleri gösterilebilir. Tümörün şekli ve homojenitesi tümörün karakteri hakkında ön bilgi verir. Benign adenomlar genellikle oval, homojen ve iyi sınırlı lezyonlardır. Düzensiz şekilli, nekroz alanları, posthemorajik alanlar ve kalsifikasyon içeren, non-homojen lezyonlar malignite lehinedir (16).

Bununla beraber benign feokromasitomalar da non-homojen olabilir, kalsifikasyon ve nekroz alanları içerebilir ancak malign tümörlerden daha düzgün şekillidirler (17).

Hounsfield Skalası, X-ray attenuasyonunu (ışık zayıflamasını) ölçen semikantitatif bir yöntemdir. Su için 0 Hounsfield Unit (HU), hava için -1000 HU, yağ doku için -100 HU ve yumuşak dokular için 20-70 HU arasındadır (18).

Adenomların yaklaşık %70'i sitoplazma içinde lipid içeren hücrelerden oluşur ve bu özellik metastazlardan ayrımlarında önemli rol oynar (18). İntravenöz (İV) kontrast madde verilmeden yapılan BT incelemede lipid yüklü hücreler içermeleri nedeniyle adenomların dansiteleri <10 HU, başlangıç dansitesi <10 HU olan adenomlarda kontrast ajan vererek sonraki dansiteleri hesaplamaya gerek yoktur (19).

Adenomların geriye kalan yaklaşık %30'u lipidden fakirdir, bu durumda lipidden fakir adenomlar ile metastazları ayırt etmek için lezyonun kontrastlanma ve yıkanma özelliklerinin belirlenmesi gerekir. Bunun için yapılması gereken, adrenal bezlerin 3-5 mm'lik kesit kalınlığı ile tarandığı dinamik adrenal BT incelemesidir. Dinamik adrenal BT inceleme iki şekilde yapılabilir. Birinci yöntemde İV kontrastsız taramayı takiben İV kontrast madde enjeksiyonu sonrası 70. saniye ve 10. ve/veya 15. dakikalarda görüntüler alınır. Lezyonun en az 1/2'sini içerecek şekilde, kalsifikasyon, nekroz gibi alanlardan kaçınılarak lezyonun dansitesi farklı fazlarda ölçülür. Bu üç değer kullanılarak aşağıda belirtilen formül ile boyanmanın yıkanma yüzdesi hesaplanır (formül1).

**Formül1:** BT 'de boyanmanın yıkanma yüzdesi

$$\text{Boyanmanın yıkanma yüzdesi} = \frac{\text{Erken Fazda Lezyonun Dansitesi} - \text{Geç Fazda Lezyonun Dansitesi}}{\text{Erken Fazda Lezyonun Dansitesi} - \text{Kontrastsız Fazda Lezyonun Dansitesi}} \times 100$$

Bu değer 10 . dakikada %50'den, 15. dakikada %60'tan büyük ise lezyon adenom, küçük ise adenom dışı lezyon olarak kabul edilir (16,20,21,22). Bu kriterin duyarlılığı %98, özgünlüğü %100 olarak kabul edilir; bu yönüyle de benign ve malign adrenal lezyonların ayırımında en güvenilir yöntemdir (23).

**Manyetik Rezonans Görüntüleme**

MRG de adrenal bezlerin görüntülenmesinde son yıllarda önemli hale gelmiştir. Kimyasal değişim görüntüleme primer olarak, su ve yağda bulunan protonların farklı salınım frekansına sahip olması prensibine dayanarak tanısız veri sağlayan bir yöntemdir (24). Gradyent eko (GE) kimyasal değişim MR yönteminde "time to echo" (TE) değerleri ile orantılı olarak su ve yağ protonlarında faz değişikliği olur. Buna bağlı olarak, su ve yağ protonlarının birbirine paralel konumda (aynı faz, "in-phase") olduğu görüntülerde sinyal, aynı voksel içindeki su ve yağ moleküllerinden elde edilen sinyallerin toplamından oluşurken, protonların birbirine zıt konumda (karşı faz, "opposed-phase") olduğu



görüntülerde ise farkından meydana gelir. Lezyon yağ içeriyorsa karşı fazda elde edilen görüntüde sinyal azalır ki bu da yağdan zengin adenomlarla adenom dışı lezyonları ayırt etmemizi sağlar.

Bu sinyal kaybının matematiksel ifadesi olarak sinyal intensite (Sİ) oranı, sinyal intensite baskılanma yüzdesi (SİBY), Sİ indeksi gibi bazı formüller geliştirilmiş ve pek çok çalışma ile adenomlar ile adenom dışı lezyonları ayırmada eşik değerler belirlenmiştir. T1 ve T2 serilerde benign lezyonlar karaciğere eşit veya yakın sinyal intensitesine sahiptirler (16,19). Aynı faz ve karşı faz serilerdeki sinyal kaybı tümör karakterizasyonunu belirlemede en önemli kriterdir (25).

### **Radyonüklid Görüntüleme**

Sintigrafik incelemeler, adrenal kitlelerin tanısında biyokimyasal testler ve radyolojik yöntemleri tamamlayıcı rol oynamaktadır. Metaiodobenzilguanidil (MİBG), adrenal medullada bulunan guanetidin analogu olup feokromasitoma ve paragangliyoma gibi nöral krest tümörleri tarafından tutulmaktadır (17,26). I-123 MİBG sintigrafisinin feokromasitoma tanısında duyarlılığı % 83-100, özgüllüğü %85- 100 olarak bildirilmektedir (26). Feokromasitoma için oktreotid analogu olan İndium-111 pentetrotit sintigrafisi de kullanılabilir; bu yöntemin feokromasitoma tanısındaki duyarlılığı %97'ye ulaşmaktadır (27).

İodokolesterol işaretli analoglar (131I-6-β- iodometil-19-norkolesterol [NP-59] ve 75Se-6-β- selenometil kolesterol) steroid hormon salgılayan adrenokortikal lezyonların belirlenmesinde kullanılırlar. Adrenokortikal lezyonun fonsiyonel olup olmadığı ve malign olup olmadığı radyokolesterol uptake ile belirlenebilir (28). 131I-6-β- iodometil-19-norkolesterol [NP-59] tanıda çok spesifik değildir, adrenokortikal adenom <2 cm olduğunda sensitivitesi %60, >2 cm olduğunda sensitivitesi %96 'dır. ACTH bağımsız bilateral adrenal lezyonu olan cushing sendromunda operasyon yerini belirlemede cerrahi öncesi kararda kullanılabilir. Tek taraflı artmış uptake karşı taraf adrenal bezde supresyon olduğunda, tek taraflı artmış uptake'in olduğu tarafa adrenalectomi yapılır (29).

## **Pozitron Emisyon Tomografi (18F) - FDG ile**

PET 18-floro-2-deoksi-glukoz'un (18 F-FDG), BT ile kombinasyonunda adrenal bezlerin metabolik aktivitesini morfolojik görüntüleme kadar iyi değerlendirir (30). 18-FDG, D-glukoz analogudur ve kanser hücrelerinde artmış glikolizi yani metabolizma artışını yansıtır. Bazen adrenal metastazdan şüphelenilen veya tipik adenom olmayan şüpheli lezyonların değerlendirilmesinde kullanılır. Ayrıca malign tümörü olan bir hastada PET-FDG görüntülemesinde primer tümör ile birlikte bölgesel ve uzak metastazları da görüntülemek mümkündür (31).

## **Adrenal İnsidentaloma**

USG, BT, MRG gibi noninvazif, yüksek rezonanslı görüntüleme tekniklerinin günümüzde yaygın olarak kullanıma girmesi ile rastlantısal olarak saptanan adrenal kitlelerin sıklığında artış meydana gelmiştir. Adrenal kaynaklı fonksiyonel bir hastalığı düşündüren anamnez ve fizik muayene bulgusu olmayan hastalarda, adrenal dışı nedenlerle (karın ağrısı, bel ağrısı, nefropati, check-up, vb.) uygulanan görüntüleme yöntemleri ile rastlantısal olarak saptanan kitlelere "adrenal insidentaloma" adı verilmektedir (32,33).

Prevalans, otopsi serilerinde %1-8,7 iken radyolojik incelemeler değerlendirildiğinde ve özellikle ileri yaştaki populasyonda %10'a ulaşmaktadır (34).

Adrenal insidentalomalara en sık 5. ve 7. dekatlar arasında rastlanmaktadır ve kadınlar ve erkekler arasında anlamlı bir yaş farkı olmadığı gözlenmiştir (32,35,36,37). Hasta yaşı artışı ile adrenal insidentaloma prevalansının artış gösterdiği saptanmıştır, 30 yaş altı genç olgularda prevalans %1 iken 70 yaş üzerinde ise bu oranın %7-10 düzeyinde olduğu görülmüştür (38,39). Çalışmalarda bu kitlelere kadınlarda daha sık rastlandığı belirlenmiştir. Kadın / erkek oranı:1,3-1,5 olarak saptanmıştır (36). Ancak otopsi serilerinde cinsiyet farkı olmadığı izlenmektedir. Kadınlarda insidentaloma prevalansının daha yüksek olmasının nedeninin tanısal amaçlı abdominal görüntüleme yöntemlerinin erkeklere oranla daha sık kullanılması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (32,33,35,36,40) .

Adrenal kitleler vakaların %50-60'ında sağ adrenal bezde, %30-40'ında sol adrenal bezde, %10-15'inde ise her iki adrenal bezde lokalizedir (35,41,42). Bunun nedeninin görüntüleme amacıyla daha sık olarak kullanılan USG'nin sol adrenal bezin görüntülenmesinde BT'ye göre yetersiz olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Çünkü BT ve otopsi serilerinde her iki adrenal bez arasında benzer dağılım gözlenmektedir (32,35,41,42)

İki taraflı adrenal kitleler iyi huylu ve kötü huylu patolojilerle beraber görülebilir. Metastatik hastalık, konjenital adrenal hiperplazi (KAH), kortikal adenom, lenfoma, tüberküloz ve histoplazma gibi enfeksiyöz durumlar, hemoraji, ACTH bağımlı cushing, feokromasitoma, amiloidoz gibi infiltratif hastalıklar her iki adrenal bezde kitle görülebilen durumlardır (43). Barzon ve arkadaşlarının yaptığı 202 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada %82 FAA, %18 fonksiyonel adrenal adenom saptanmış, her iki adrenal bezde kitlesi olan 31 hastanın %29'unda fonksiyonel adrenal adenom saptanmış. Her iki adrenal bezde kitlesi olan hastalarda endokrin hiperfonksiyon oranı daha yüksek bulunmuş, adrenokortikal hiperfonksiyonun her iki adrenal bezde kitle ile artabileceği görüşü ortaya çıkmış (41).

Adrenal insidentaloma terimi aynı şekilde saptanmış birçok farklı patolojiyi içermektedir. Literatürlerde tahminen adrenal insidentalomalı hastaların %80'inde FAA, %5'inde SCS, %5 feokromasitoma, %1 primer aldosteronomizim, <%5 adrenokortikal karsinom ve %2.5 metastatik lezyon saptanmış olup geriye kalanları ganglionöroma, myelolipom ve benign kistler oluşturur (33,44). Bu farklı patolojiler çeşitli başlıklar altında toplanarak sınıflandırılabilir. Yapılan araştırmalarda bu patolojilerin nedenleri ve sıklığı çok farklı oranlarda bildirilmiştir (Tablo 1).

Adrenal insidentalomalı hastalara yaklaşımda önemli nokta, morbidite ve mortalite üzerine ciddi etkileri nedeniyle benign ve fonksiyonsuz kitlelerin, malign ve hormon salgılayan kitlelerden ayırıcı tanısının yapılmasıdır (45,46).

**Tablo 1: Adrenal insidentaloma etiyolojisi ve sıklığı (45)**

ETİYOLOJİ	SIKLIK( %)
Adrenal Kortikal Tümörler	
<b>Adenom</b>	<b>36-94</b>
Nodüler Hiperplazi	7-17
Karsinom	1,2-11
Adrenal Meduller Tümörler	
Feokromasitoma	1,5-23
Ganglionöroma	0-6
Ganglionöroblastom, Nöroblastom, Karsinom	<1
Diğer Adrenal Tümörler	
Myelolipom	7-15
Lipom	0-11
Lenfoma, Hemanjiom, Anjiomiyolipom, hamartom, Liposarkom, Miyom, Fibrom, Nörofibrom, Teratom	<1
Kist ve Psödokist	4-22
Hematom ve Hemoraji	0-4
İnfeksiyon, Granulomatöz lezyonlar	<1
Metastazlar ( meme, böbrek, akciğer, over, melanom, lenfoma, lösemi )	0-21
Psöoadrenal Kitleler ( Mide, Pankreas, Karaciğer, Böbrek, Lenf nodu, Vasküler lezyon, Teknik hatalar)	0-10

### Adrenokortikal Adenomlar

Benign FAA'lar genellikle klinik semptom vermezler ve insidental olarak saptanırlar (47). Otopsi serilerinde %3, abdominal BT çekilen hastaların ise %1'inde izlenirler (48).

Eğer adrenal adenom hormon üretiyorsa fonksiyonel adrenal adenom, hormon üretimi yoksa FAA olarak adlandırılır. Adrenal adenomların %85'i fonksiyonsuzdur. Fonksiyonel bir adrenal adenom tedavi edilmezse, bunun ciddi

sonuçları olabilir (49). Önceki çalışmalarda FAA'ların tüm adrenal insidental kitlelere oranı %71 ile %84 arasında bildirilmiştir (32,35,36).

BT adrenal kitleleri ayırt etmede etkili bir görüntüleme yöntemidir. Adrenal adenomlar hücre içi yağdan zengin oldukları için yoğunlukları düşüktür, kontrastsız görüntülemelerde <10 HU yoğunlukta olanlar benignidir. Bu kriterin duyarlılığı %71, özgünlüğü %98'dir (39).



**Şekil 4** : Benign adrenal adenom olgu, kontrastsız BT, dansite :-13,6 .

MRG'de karşıt faz görüntülerde Si'sinin %20'den fazla düşüş göstermesi adenom için tanısal kabul edilir. Malign adrenal lezyonlarda ayrıca sınırlı difüzyon da görülmesi önemli bir ipucudur (50).

Hem BT hem de MRG teknikleri ile adenomlar yüksek oranda tanınabilse de %10 kadar adenom görüntüleme yöntemleriyle ortaya konacak kadar yağ içermeyebilir veya karakteristik boyanma özellikleri göstermeyebilir (51).

### **Adrenokortikal Karsinom**

Popülasyonun yaklaşık %0.1'inden azında görülen oldukça nadir tümörlerdir. Kadınlarda daha sıklıkla görülür. Görülme yaşı olarak hayatın 1-2. dekadında birinci piki, 5-6. dekadında ise ikinci piki yaparlar (52).

26 tane uluslararası çalışmadan elde edilen verilerde tüm adrenal insidentalomalıların %5 inden azında adrenokortikal tümör saptanmıştır (36). Adrenokortikal tümörlerin üçte ikisi hormonal olarak aktiftir, belirgin hiperkortizolizm ve virilizasyon eğilimi vardır (53). Tümör çapı  $\leq 4$ cm iken

adrenokortikal karsinom saptanma oranı %2 iken tümör çapı 4-6 cm arasında iken bu oran %6, çap > 6 cm olduğunda bu oran %25'e yükselmektedir (33).



**Şekil 5:** Kontrastlı BT adrenal karsinoma görüntüsü. Sağ adrenalde ince ok ile gösterilen heterojen kitle (adrenal karsinom) ve kalın ok ile gösterilen retroperitoneal lenf nodu .

### Adrenal Metastaz

Malignite öyküsü olmayanlarda adrenal bezlerde nadiren metastatik hastalık bulunur. Uluslararası 2 çalışmanın analizlerinde adrenal insidentalomalarda % 2.1 -2.5 arasında matastatik lezyonlar bildirilmiştir (44).

Akciğer, meme, mide, böbrek kanserleri, malign melanom ve lenfomalar adrenal bezlere sıklıkla metastaz yapar (54). Görüntülemelede metastatik lezyonlar düzensiz kenarlı, heterojendir ve olguların %10-15'inde her iki adrenal bezi tutarlar (40,54,55). Metastatik lezyonların boyutu 0,8 cm ile 20 cm arasında değişir (54,55).

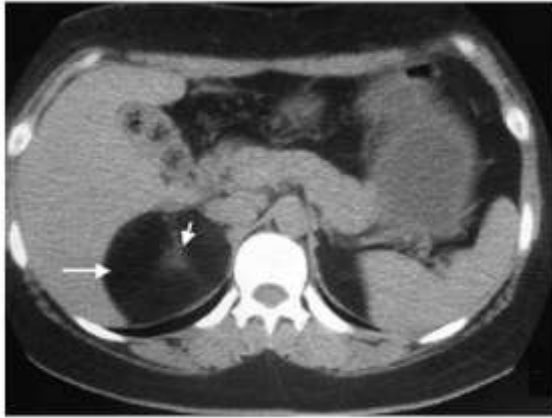


**Şekil 6 :** Küçük hücreli akciğer kanseri adrenal metastaz BT görünümü

## Adrenal Myelolipom

Adrenal bezin nadir görülen biyokimyasal olarak fonksiyonsuz, benign bir tümürüdür. Görüntüleme yöntemleri ile kesin tanısını koyabilecek spesifik özellikleri vardır, makroskopik olarak yağ dokusu ve kemik iliği kökenli hematopoetik elementler içerir (56). Asemptomatik olgular kanama ve kitlenin büyüme riski düşük olduğundan konservatif olarak tedavi edilirler (45). Myelolipomlar heterojen ve düşük dansiteli lezyonlardır, -30 HU ile -100 HU arasındadırlar ve küçük kalsifikasyon alanları içerebilirler (56).

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.

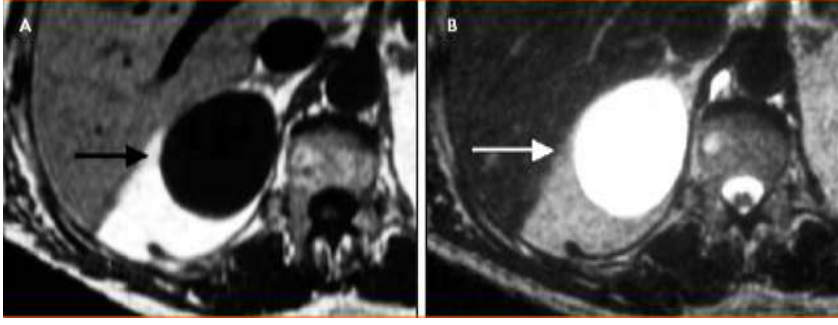


**Şekil 7:** Adrenal myelolipom BT görünümü

## Adrenal Kistler

Adrenal kistlerin yaklaşık %45'i endotelyal, %9'u epitelyal, %7 kadarı parazitik kistler, %39'u ise psödokistlerdir (57). Psödokistler genellikle adrenal hemorajiye sekonder gelişirler. Parazitik kistler ise sıklıkla hidatik kistlerdir (58). BT'de düzgün yüzeyli, yuvarlak, düşük dansiteli, ince duvarlı bir kitle olarak görülür. MRG ile T1 ağırlıklı imajlarda homojen ve hipointens, T2 ağırlıklı imajlarda hiperintens olarak görülen kistler basit kist olarak değerlendirilir ve sadece izlenmeleri genellikle yeterlidir. Komplike kistlerde aspirasyon ya da malignitenin ekarte edilmesi için cerrahi rezeksiyon gerekebilir (45).

Genellikle klinik semptom vermezler ve insidental olarak saptanırlar. Hemoraji, enfeksiyon veya rüptür olursa karın ağrısı görülebilir.

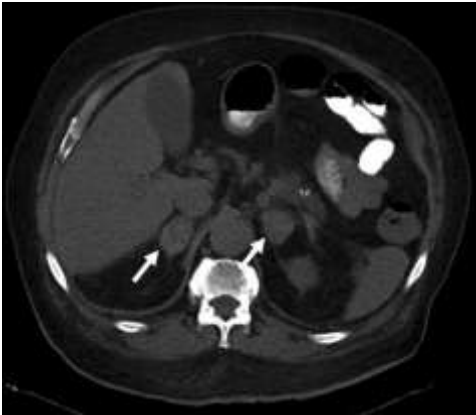


**Şekil 8:** Adrenal kist BT görünümü

### **Adrenal Hemoraji**

Travmatik ve travmatik olmayan sebepleri olabilir (59). Eğer sebep travmaysa genellikle lezyon tek taraflıdır. Travmatik olmayan nedenler arasında fizyolojik stres, kanama diyatezi ile birlikte altta yatan adrenal tümör ve idiyopatik durumlar sayılabilir (60).

Akut ve subakut hemorajilerde lezyonun dansitesi 50-90 HU 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. MRG'de akut dönemde T1 ağırlıklı görüntülerde izointens veya hafif hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens lezyon olarak izlenir. Hemorajinin başlamasından 7-10 gün sonra, subakut dönemde hem T1 hem T2 ağırlıklı incelemede hiperintens görülür; kronik dönemde ise gerek T1 gerek T2 ağırlıklı incelemede lezyon çevresinde hipointens görünüm izlenebilir. Hemorajinin diğer kitle lezyonları ile ayırımında, gradiyent eko inceleme de faydalı olabilir (60,61).



**Şekil 9:** Bilateral adrenal hemoraji olgu BT görünümü



## **Malignite Açısından Değerlendirme**

Adrenal insidentalomaların büyük çoğunluğu benign, FAA'lardır ancak bazılarının primer yada metastatik maligniteler olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Adrenal insidentaloma serilerinde primer olarak adrenalenden kaynaklanan karsinom sıklığı % 0-35 olarak saptanmıştır (32,40). Çok farklı oranların bulunmasında hasta seçiminin çok önemli rolü vardır. Literatürde yer alan 1096 hasta içeren bir çalışmada klinik olarak sessiz primer adrenokortikal karsinom oranının %4,6 olduğu gözlenmiştir (35).

Tümörün boyutu benign-malign ayrımı açısından değerlendirmeye alınan önemli bir parametredir. Tümör boyutu arttıkça malignite olasılığı da artış göstermektedir (32,37,62,63,64,65). Tümör çapı <4cm iken adrenokortikal karsinom saptanma oranı %2 iken tümör çapı 4-6 cm arasında iken bu oran %6, çap > 6 cm olduğunda bu oran %25'e yükselmektedir (33). İtalyan adrenal tümörler çalışma grubu'nun yapmış olduğu çalışmada 887 adrenal insidentalomalı hastada adrenokortikal karsinomaların kitle boyutu ile anlamlı bir ilişki sergilediği gösterilmiştir. Adrenokortikal karsinomaların %90'ında kitle çapının 4 cm'in üzerinde olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada adrenokortikal karsinomu belirlemede tümör çapı için 4 cm eşik değer olarak alındığında duyarlılık %90 iken özgüllük düşük saptanmıştır (62). Her ne kadar tümör boyutu malignite yönünden şüphe uyandıran bir bulgu olsa da, farklı adrenal kitlelerin de büyük boyutlarda karşımıza çıkması nedeniyle tek başına bir belirleyici olarak kullanılamaz (66).

Adrenal tümörün MRG ya da BT'de saptanan radyolojik görünüm özellikleri histolojik tipinin belirlenmesinde yol gösterici olabilir. Bu özellikle cerrahi rezeksiyon için gerekli boyut kriterlerini göstermeyen kitlelerde yardımcı olmaktadır (62). Adenokarsinomların değerlendirilmesinde BT en değerli tekniktir. Adrenal karsinomların BT görüntüsü geniş, düzensiz şekilli bir kitle şeklindedir. Adenomların yüksek lipid içeriği benign tümörlerin karsinomlardan ayrılmasında oldukça yararlıdır. Kontrastsız BT'de < 0 HU altında değere sahip tümörlerde benign adenom tanısı %100'e yakın düzeydedir. Ayrıca adenomların kontrasttan yıkanması adenom olmayanlara göre oldukça hızlıdır. Santral nekroz ve tümör kalsifikasyonu adrenokortikal karsinomlu olguların %20-30'unda görülmektedir. Karsinomlarda İV kontrast madde uygulaması sonrası kontrastlanma heterojendir. Tümörün sol renal ven ya da inferior vena

kavaya venöz uzanımı sık görülür ve genellikle bu görüntü kontrastlı imajlarda saptanır (59).

Adrenal adenokarsinomların MRG görüntüleri de oldukça spesifik görüntü verebilirler. Karsinomlar MRG'de hem T1 hem de T2 ağırlıklı imajlarda heterojen ve hiperintens görüntü verir. Bunun nedeni bu tümörlerde sık rastlanan kanama ve santral nekrozdur. Kontrast madde uygulanımı ile yoğun kontrast tutan ve kontrastlanmanın olmadığı nodüler alanlar şeklinde heterojen bir görüntü verir (59).

USG ya da BT eşliğinde adrenal kitlelerden yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisinin (İİAB) sitolojik değerlendirmesi, adrenal tümör ile metastatik adrenal tümörü ayırt etmede yararlı olabilir. Ancak benign adrenal kitleyi adrenal karsinomdan ayırt edemez. Bu nedenle İİAB bilinen adrenal dışı malignitesi olup evreleme açısından değerlendirilen ya da adrenal dışında malignite şüphesi olanlarda kullanılabilir. İİAB'nin adrenal insidentaloma saptanmış, malignite anamnezi olmayan bir hastada kanıtlanmış bir etkinliği yoktur (33,45,63,66).

### **Hormonal Değerlendirme**

Adrenal insidentalomaların çoğunluğunu benign FAA'lar oluştursa da, %15-20'ye varan oranlarda hormon sekresyonu yaptıkları bildirilmiştir (32,35).

Endokrin hiperfonksiyon ciddi morbidite ile ilişkili olduğundan adrenal kitlelerin değerlendirilmesinde ikinci önemli basamak kortikal ve medüller fonksiyonların bazal değerler ve dinamik testler ile değerlendirilmesidir (45). Mantero ve ark. tarafından adrenal insidentalomalı 1096 olgunun değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada kitlelerin %85'i fonksiyonsuz iken, %9'unda kortizol, %4'ünde katekolamin, %2'sinde ise aldosteron sekresyonu saptanmıştır (35). Tümör boyutu arttıkça endokrin aktivite gösteren adrenal insidentalomaların oranı artış göstermekle beraber çapı  $\leq 1$  cm olan kitlelerde anlamlı düzeyde hipersekresyon oldukça nadirdir. Barzon ve ark. tarafından yapılan ve 75 insidentalomalı hastanın en az 2 yıl süre ile takip edildiği çalışmada hastaların yaklaşık %10'unda takip süreci içinde endokrin hipersekresyon geliştiği gözlenmiştir. Bu da hastalarda düzenli takibin önemini göstermektedir (67).

Ayrıntılı anamnez (terleme, çarpıntı, baş ağrısı vb..), fizik muayene (mor stria, santral obezite, boyun hörgüçü, aydede yüzü, hipertansiyon vb..) ve

laboratuvar incelemesi (hipokalemi vb.) hiperfonksiyone kitle varlığında yol göstericidir. Ancak bu bulguların bulunmaması feokromositoma, aldosteronoma, kortizol ya da androjen salgılayan tümör gibi fonksiyonel bir tümör varlığını ekarte ettirmez. Adrenal insidentalomalı hastalarda SCS ve sessiz feokromositoma daha sık olarak saptandığından tüm insidentalomalı hastalar bu açıdan taranmalıdır. Hipertansif ve/veya hipokalemisi olan adrenal insidentalomalı hastalarda ise primer hiperaldosteronizm açısından da değerlendirilme yapılmalıdır (33,45,66). Androjen (testosteron, DHEA, 17-hidroksiprogesteron, 11- deoksikortizol) seviyesinin ölçülmesi klinik ve/veya radyolojik malignite şüphesi olmadıkça rutinde önerilmemektedir (68).

## **Fonksiyonel Adrenal Tümörler**

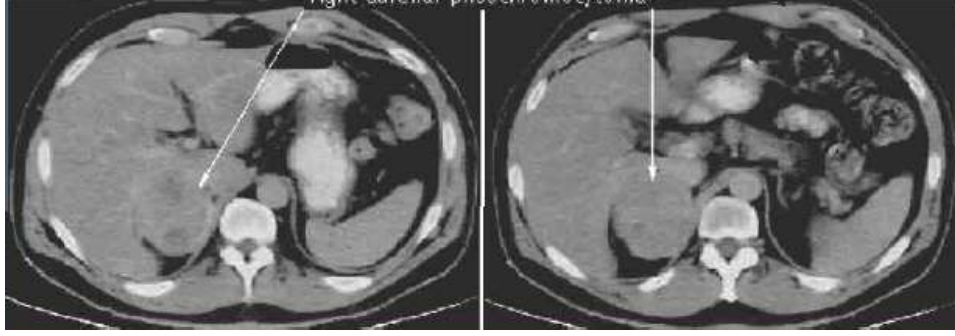
### **Feokromasitoma**

Adrenal medulladaki kromaffin hücrelerden kaynaklanan, katekolamin üreten ve salgılayan tümördür. Sıklıkla hem epinefrin hem norepinefrin salınır.

Adrenal insidentalomalarda feokromasitoma prevalansı %1,5-11 arasında değişmektedir (35,32,40,46,65,69). İtalyan endokrinoloji topluluğu adrenal tümörler çalışma grubu'nun yapmış olduğu çalışmada insidental feokromositoma en sık ikinci hiperfonksiyone tümör (%4,2) olarak saptanmıştır (35). Hipertansiyon hastaların yalnızca yarısında sürekli bir bulgudur, olguların 1/3'ünde paroksizmal iken, 1/5'inde hipertansiyon yoktur. Otopsi çalışmaları sonucunda %76'ya varan oranlarda klinik olarak sessiz feokromositoma olguları saptanmıştır (66,70) Kesin tanı için 24 saatlik idrarda katekolamin veya metanefrin atılımlarının değerlendirilmesi en yüksek sensitiviteye sahip yöntemdir (32,35,45,46,66). 24 saatlik idrarda metanefrin atılımı 1800 mcg üzerinde olması, plazma metanefrin düzeyinin 3-4 kat artması feokromasitoma için diagnostiktir, sensitivitesi %77-97 arasında, spesifitesi %69- 98 arasındadır (70,71).

Feokromasitoma multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromunun 2A ve 2B tipleri, von Hippel-Lindau hastalığı, nörofibromatozis, Sturge Weber sendromu ve Carney sendromu ile ilişkili olabilir (72).

Adrenal feokromasitomada lokalizasyon tespiti için BT en iyi yöntemdir (73).



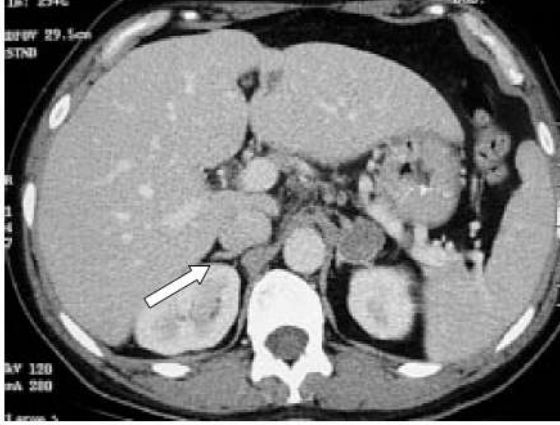
**Şekil 10:** Feokromasitoma BT görünümü

MRG'de, T2 görüntülerde karakteristik yüksek yoğunlukta sinyal görülmesi benzer şekilde mükemmel sonuç verir (74). Fakat, ekstraadrenal feokromositomalar, metastatik veya rekürren hastalıkta ve MEN 2 ile beraber olan feokromositomalarda MRG, BT'ye göre daha üstündür. Bu tümörlerin lokalizasyonu için BT ile kombine edilmiş <sup>131</sup>I-metaidobenzylguanidine (MIBG) sintigrafisi de yararlıdır (75).

### **Aldosteronoma**

Aldosteron salgılayan adenomlar adrenal insidentalomaların %1,5-3,3'ünü oluşturmaktadır (41,63,76,77). Serum potasyum düzeyinde hafif düşüklük (<3,8 mEq/L) saptanması ve/veya hipertansiyon varlığı primer hiperaldosteronizm şüphesini doğurur (78). Hipokaleminin derecesine bağlı olarak daha az görülen semptomlar kas krampları, yorgunluk, periyodik paralizi, polidipsi, poliüri ve noktüri sayılabilir (79).

Plazma aldosteron düzeyinin (ng/dl) plazma renin aktivitesine (ng/ml/saat) oranı primer aldosteronizm için belirleyicidir (80,81,82). Mayo klinik araştırmacıları plazma aldosteron konsantrasyonu 15 ng/dl 'nin üzerinde olduğunda aldosteron renin oranının  $\geq 20$  olmasının yüksek sensitivitesi olduğunu belirtmişlerdir (83).



**Şekil 11:** Aldosteronoma BT görünümü

Primer hiperaldosteronizmi olguların yaklaşık üçte birinde neden aldosteron salgılayan adrenal adenom, daha nadir olarak adrenal kortikal karsinomdur. Geriye kalan üçte ikisinde neden adrenal bezin hiperplazisidir ve genellikle her iki adrenal bezdedir. Adrenal adenom ve primer adrenal hiperplazinin ayrımının yapılması önemlidir, çünkü adrenal adenomda tek taraflı adrenalectomi başarılı sonuç verirken primer adrenal hiperplazide medikal olarak minerolokortikoid reseptör antagonistleri en iyi yaklaşımdır (84).

## **Kortizol Üreten Adrenal Adenom**

### **Subklinik Cushing Sendromu**

Adrenal insidentaloması olan olgularda klinik olarak tipik cushing sendromu belirti ve bulguları olmaksızın otonom ve düzensiz kortizol sekresyonu olması SCS olarak tanımlanmaktadır (85). Literatürde preklinik ve subklinik terimleri birbirlerinin yerine kullanılmışlardır. SCS biyokimyasal testler ile konulmuş bir tanıdır. Kullanılan tanısal kriterlere bağlı olarak SCS prevalansı %5-30 arasında değişmektedir (36,41,69,76,77).

Adrenal insidentaloma hastalarının SCS açısından taranması hastalığın erken tanınması ile ortaya çıkabilecek metabolik hastalıkların erken dönemde önlenmesini, yaşam kalitesinin artmasını sağlar ayrıca tek taraflı adrenalectomi planlanan adrenal insidentalomalı hastalarda SCS'nin saptanması ile gelişebilecek operasyon sonrası adrenal krizin önlenmesi sağlanır. Çünkü bu

hastalarda negatif glukokortikoid geri beslenme ile ACTH baskılanmış ve karşı taraf adrenal bez atrofiye uğramış olabilir (65).

Subklinik kortizol fazlalığını belirlemede cushing sendromu taramasında kullanılan biyokimyasal testler kullanılmaktadır. Bu testler sadece kortizol fazlalığına spesifik olmayan hipertansiyon, obezite, diyabet gibi bulguları olan SCS hastalarını değerlendirmede çok uygun ve yeterli olmamaktadır. Kesinleşmiş klinik ipuçları olmadığından gerçek pozitif ve yalancı pozitif test sonuçları arasındaki ayırmda güç olmaktadır. Kullanılan biyokimyasal metodlar nedeniyle oluşan kargaşa otonom kortizol sekresyon düzeyindeki değişkenliğe eklenerek bu tabloyu tanımlamada ortak bir tanı kriteri oluşturulmasında zorluk çıkarmaktadır (85,86,87).

Biyokimyasal testlerin yanlış pozitif sonuç vermesi ile ilgili problemin çözümü olarak, araştırmacılar SCS tanısını koymak için HPA aks fonksiyonlarını gösteren testlerden en az 2 farklı hormonal bozukluğun ortaya konulması gerektiğini düşünmektedirler (35,41,85,87). HPA aks fonksiyonlarını gösteren testler tablo 2'de belirtilmiştir.

**Tablo 2:** HPA aks fonksiyon bozukluğunu gösteren hormonal testler

- 1 mg Deksametazon supresyon testi ile kortizolün baskılanmaması
- Bazal ACTH düzeyinin baskılanması
- Serum DHEA-S düzeyinin düşmesi
- 24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımının artması
- CRH Stimulasyonuna yeterli ACTH yanıtı alınmaması
- Gece plazma kortizol düzeyinin artması
- Günlük serum kortizol ritminin kaybı

Normal bazal kortizol düzeylerine rağmen kortizolün fizyolojik sirkadyen ritminin kaybı SCS'li olgularda sık bildirilmiştir (64,69, 85,88).

24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımı cushing sendromu tanısında kullanılmaktadır ve serbest kortizol atılımının normal değere göre 4 kat artış göstermesi anlamlıdır (88). Testin yanlış negatiflik oranı %11, obez hastalarda

ise yanlış pozitiflik oranı %27'dir. SCS saptanan olguların %57'sinde ve hafif düzeyde idrarda serbest kortizol atılım artışı gözlenmiştir. SCS'li olgularda idrarda serbest kortizol atılım artışı geç ve sıklıkla aşikar cushing sendromunda ortaya çıkan bir bulgudur. Yetersiz duyarlılığı nedeniyle idrarda serbest kortizol atılımı SCS taraması için çok da kullanışlı bir test değildir (64, 69, 87, 88, 89, 90, 91).

SCS'lu olgularda serum kortizol artışı düşükde olsa ACTH sekresyonunu baskılayacak düzeydedir. Çalışmalarda klinik bulgu vermeyen bu tümörlerde ACTH seviyelerinin düşük ya da saptanamayacak düzeyde olduğu belirtilmiştir (69,77,87,89,90). Bu hastalarda CRH stimülasyonu ile yeterli ACTH ve kortizol yanıtı alınamayabilir. Yapılmış çalışmalarda CRH testine hastaların verdiği ACTH ve kortizol yanıtlarının geniş bir varyasyon ve farklı örnekler göstermesi nedeniyle bu testin yorumlanması çok kolay değildir (64,92). CRH uyarısı ile yeterli ACTH ve kortizol yanıtı alınamayan hastalarda cerrahi sonrası adrenal yetmezlik riski vardır (69).

Adrenal insidentalomalı olgularda serum DHEA-S düzeylerindeki düşüşün otonom kortizol üretiminin ACTH sekresyonunu suprese etmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (42,64,87,91,93). Ancak serum DHEA-S düzeyleri fizyolojik olarak yaşla beraber düşüş göstermektedir. Bu da ileri yaşın hastalığı olan insidentalomalarda düşük serum DHEA-S düzeyine neden olabilir, ileri yaşlarda bu testi kullanırken hastanın yaşı gözönüne alınmalıdır (64).

Deksametazon supresyon testi (DST) adrenal insidentalomalı hastalarda sublinik hiperkortizolizmin taranmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Amerikan ulusal sağlık enstitüsü bilim konferansı bildirisinde gece yarısı 1 mg DST, otonom kortizol sekresyonunun belirlenmesinde standart test olarak önerilmiştir(33). Test sonrası çıkan kortizol değerinin ne olması gerektiği bir görüş ayrılığıdır. 2002 yılında ulusal sağlık enstitüsü (NIH), kortizol seviyesinin tam (yeterli) baskılanma düzeyi için 5 mcg/dl değerini göstermiştir. Fransız endokrinoloji birliği ise SCS'nin 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 SCS için eşik değer 5 mcg/dl olarak bildirilmiştir (34,38). Yüksek doz DST'nin cushing sendromu ayırıcı tanısı dışında kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur (85).

Adrenal insidentalomaların endokrin özellikleri ile ilgili zengin veri olsada, sessiz hiperkortizolizmin zararlı etkileri ile ilgili veri azdır (65). SCS'nin araştırılmasındaki belirsizliklere rağmen, klinik olarak bulgu vermeyen adrenal adenomlu hastaların birçoğunun az da olsa kortizol fazlalığına maruz kalabileceği düşünülmektedir (94). Bu hastalarda en azından hipertansiyon, obezite ve diyabet gibi metabolik sendrom içinde tanımlanan, cushing sendromunun uzun süreli komplikasyonlarına rastlanabilir (85,88). İtalya'da yapılan 1004 adrenal insidentalomalı hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada hipertansiyon prevalansı %42, obezite prevalansı %28, diyabet prevalansı ise %10 saptanmıştır (62). Adrenal insidentalomalı 887 hastayı inceleyen diğer bir çalışmada ise hipertansiyon %46, obezite %36, diyabet ise %21 oranında saptanmıştır (69). Terzolo ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise adrenal kitlesi klinik bulgusu olmayan, normoglisemik ve obez olmayan hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon ve insülin rezistansı saptanmıştır. Bu bulguların SCS'li hastalarda FAA'lu hastalara oranla daha sık olduğu gözlenmiş, gece yarısı serum kortizol konsantrasyonu ve OGTT ile saptanan insülin duyarlılık indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon saptanmıştır (94).

Fernandez-Real ve ark. FAA'lu hastalarda bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet prevalansının oldukça yüksek olduğunu saptamışlardır (95). Tauchmanova ve ark. ise adrenal insidentalomalı 126 hasta arasında SCS kriterlerine sahip 28 hastada kontrol grubuna kıyasla artmış kan basıncı, yüksek bel kalça oranı, yüksek trigliserit, total ve LDL- kolesterol, fibrinojen düzeyleri ve belirgin düzeyde artış gösteren karotis arter intima-medya kalınlığı ile anlamlı oranda artmış bir kardiyovasküler risk profili olduğunu göstermişlerdir (96). Adrenal insidentalomalılarda mortalite çoğunlukla kardiyovasküler olaylarla ilişkilendirilmiştir ama mortalite oranının genel popülasyondan yüksek olup olmadığı bilinmiyor (67, 97).

Osteoporozda kortizol fazlalığına bağlı olarak ortaya çıkabilecek bir komplikasyondur ancak klinik bulgusu olmayan adrenal insidentalomalı hastalarda kemik mineral yoğunluğu ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir (88). Araştırmacıların bir kısmı ögonadal ya da hipogonadal SCS'li hastalarda kemik kitlesinde azalma saptarken (98,99), bazı araştırmacılar ise kemik mineral yoğunluğu açısından hastalar ve kontrol grubu arasında fark



saptamamıştır (100,101). Morelli ve arkadaşları spinal deformite indeksi, kemik kalitesinin klinik indeksi ve vertebral fraktürlerin insidansını araştırmış, adrenal insidentalomalı 103 hasta tanı anı, 12 . ayda ve 24. ayda değerlendirilmiş, hastalar SCS+ ve SCS – iki gruba ayrılmış. SCS+ hastalarda yeni vertebra fraktürü insidansı SCS – ‘den daha yüksek saptamışlardır (102).

Adrenal insidentalomalı hastaların takibi sırasında belirgin klinik tablonun oluşması olguların çok az bir kısmında olsada, bu hastalarda subklinik hiperkortizolizmin ortaya çıkış oranının farklı çalışmalarda %0-11 arasında olduğu saptanmıştır (36). Çapı 3 cm ve üzerinde olan kitlelerde daha küçük kitlelere göre sessiz hiperfonksiyon ortaya çıkma riski daha yüksektir. Bu riskin 3-4 yıl sonra tamamen ortadan kalkmasa da, plato çizerek devam edeceği düşünülmektedir (67,103). Bazı hastalarda ise subklinik hiperkortizolizmin spontan olarak düzeldiği gözlenmiştir (89). Hastalığın subklinik formdan aşikar cushing sendromuna ilerleyiş riskini değerlendiren çalışmalarda bu riskin oldukça düşük olduğu saptanmıştır (65,77,85).

SCS’li hastaların tedavisi ya adrenalectomi ya da sıkı takip olmalıdır (85). Ancak SCS’li hastalarda, hastalığın klasik cushing sendromuna ilerleyişi nadir olduğundan bu hastaların cerrahiden yarar görüp görmediği tartışmalıdır (65). Otonom kortizol sekresyon miktarı olgular arasında değişkenlik gösterdiğinden cerrahi ile sağlanacak metabolik yarar da farklılık gösterecektir. Plazma ACTH konsantrasyonu baskılı olan, idrarda serbest kortizol atılımı yüksek olan SCS’li olgularda, bu endokrinolojik bulguları normal olan genç (yaş<40) adrenal insidentalomalı hastalarda, yakın zamanda ortaya çıkan veya tedaviye dirençli cushing sendromu ile ilişkili olabilecek metabolik hastalığı (hipertansiyon, obezite, diyabet) olanlarda cerrahi tedavi uygulanmalıdır (65).

Cerrahi için aday olmayan hastalarda ise hipertansiyon, diyabet, dislipidemi ve metabolik sendromun diğer bulgularının saptanması, tedavisi ve kontrolü açısından düzenli ve dikkatli bir takip programı uygulanmalıdır (104). Subklinik hiperkortizolizmi olan hastalarda operasyon sonrası adrenal yetmezlik nedeniyle perioperatif glukokortikoid replasmanı gereklidir (32,33). Bu hastalar HPA aksının düzelmesi açısından takip edilmelidir. Endokrin ya da sintigrafik verilere dayanılarak operasyon sonrası adrenal yetmezlik riskinin değerlendirilmesi zor olduğundan tüm hastalarda adrenalectomi sonrası kısa süreli steroid replasmanı yapılması önerilmektedir (85). HPA aksının sağlam

olduğunun belirlenmesi sonrası steroid tedavisi kesilmelidir. Tüm veriler birbiri ile uyumlu olmasada, adrenalektomi sonrası bu hastalarda kardiyovasküler risk profiline iyileşeceği düşünülmektedir (65,96,105). Bu hastalarda otonom kortizol salınımı ve zararlı etkileri olgular arasında farklılık gösterdiğinden, bu olgulara yaklaşımda amaç kardiyovasküler ve metabolik olayların önlenmesi ise hayat tarzı değişikliği, farmakolojik tedaviler ve cerrahiyide içine alacak şekilde tüm olası müdahaleler, risk, kar ve sonuçlar açısından karşılaştırılarak tedavi şekli belirlenmelidir (85). NIH paneline göre, biyokimyasal anormallikleri düzeltene adrenalektominin uzun dönem sonuçlara ve hayat kalitesine etkisi bilinmemektedir (33).

### **Cushing Sendromu**

Adrenal cushing sendromu kortizol fazlalığının tipik stigmatları ile karakterizedir. Bu belirtiler arasında; ay yüzü, boyun hörgücü, baş ve vücutta yağlanma, yüzün kırmızı görünümü, yüz ve vücutta kılınma, proksimal adalelerde zayıflama, hipertansiyon, ciltte incelme, karında mor çizgiler, kilo alma, travma ile kolay morarma, yüz ve gövdede sivilceler gibi şikayetler sayılabilir (105).

Yaklaşık olarak % 15-20 olguda cushing sendromu adrenal bez kaynaklıdır. Bunların yaklaşık %75'inde sebep adrenal adenom, %25'inde ise adrenal kortikal karsinomdur (106). Cushing sendromundaki yüksek glukokortikoid değerleri nedeniyle ACTH baskılanacağından adenomun yer almadığı adrenal bez bölgelerinde atrofi gelişir (106).

Cushing sendromunun biyokimyasal belirtileri kortizolün fazla salınımı, normal geri beslenme mekanizmasının kaybı ve kortizol sekresyonunun normal sirkadiyan ritminin bozulmasına bağlı olup yapılan testler bu parametrelere dayanmaktadır. Teşhis gece verilen 1 mg deksametazon süpresyon testinin normal ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol değerinin normal olması ile ekarte edilebilir. Gece ölçülen kortizol değerinin de sensitivitesi yüksektir ama hastalar için uygulanabilirliği kolay değildir (105). Eğer ki tarama testleri sınırdan anormallik gösteriyorsa çalışmaya daha spesifik testler ile devam etmek lazımdır ki bunun için 2 gün boyunca 2 mg düşük doz deksametazon testi yapılır.

## **Virilizasyon ve Feminizasyona Neden Olan Tümörler**

Adrenal bez kaynaklı virilizan ve feminizan sendromların klinik belirtileri hastanın yaşına ve cinsiyetine bağlıdır. Konjenital adrenal hiperplazi; düşük kortizol seviyeleri ile beraber olan kortizol prekürsörlerinin hidrosilasyonundaki konjenital defektlere bağlı olarak gelişen bir grup bozukluğu içermektedir. Bunun sonucunda ACTH sekresyonunda artış olur ve bu da adrenal hiperplaziye, adrenal androjenlerin ve kortikosteroidlerin prekürsörlerinde artışa sebep olur. Fazla aldosteron salınımı hipertansiyona sebep olabilir. Şiddetli defektler adrenokortikal yetmezliğe neden olabilir ve bunun sonucunda da akut adrenokortikal yetmezliğe bağlı ölüm gelişebilir (107).

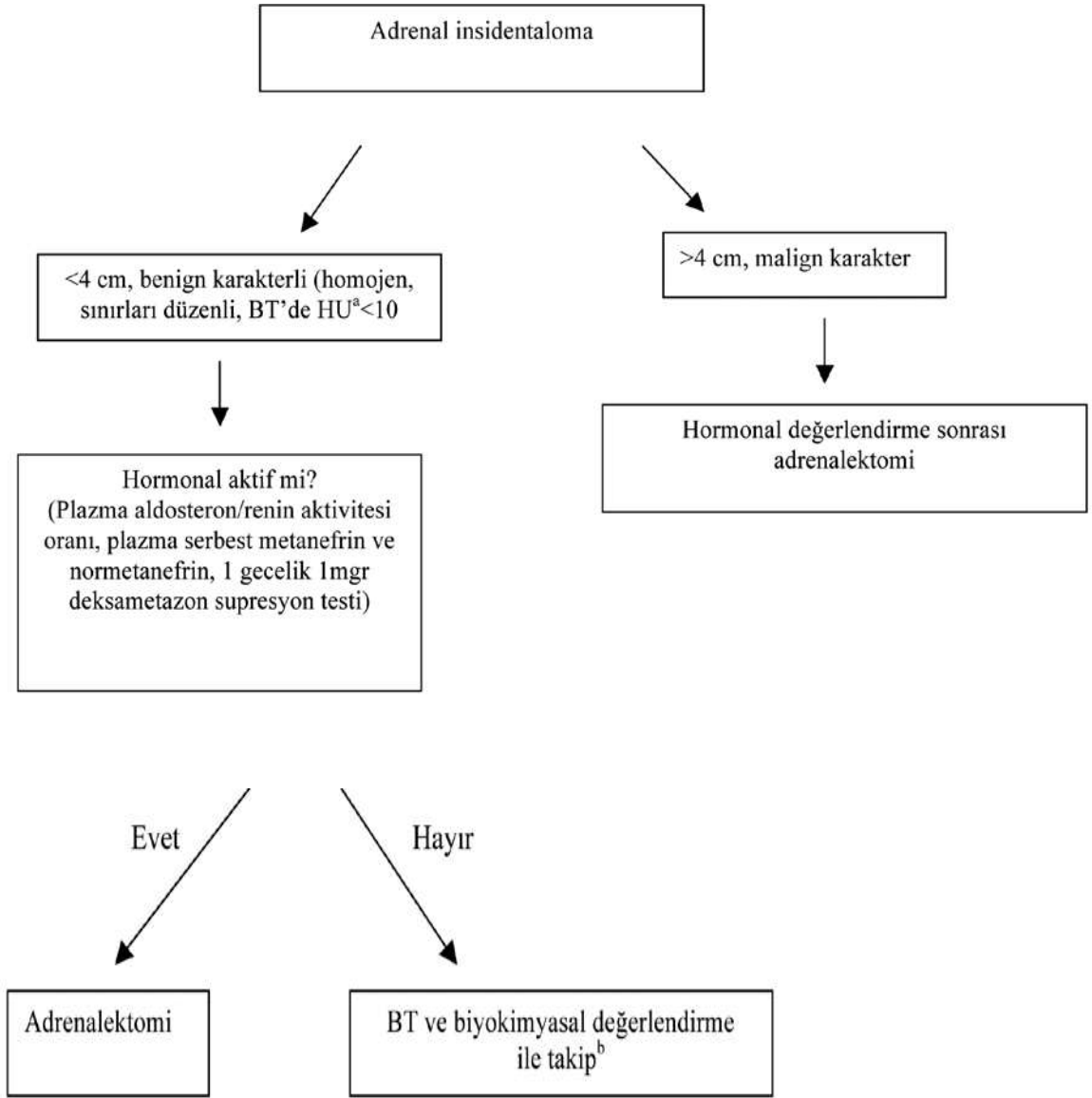
Adenom ve karsinom gibi androjen salgılayan tümörler hirsutizm ile birlikte virilizasyona, akneye, ses kalınlaşmasına, amenoreye, uterus atrofisine, klitoral hipertrofiye, meme boyutunda azalmaya ve kas kütlelerinde artışa sebep olur. (108). Feminizasyona neden olan tümörler nadir olup, sıklıkla malign karakterdedir (109).

## **Tedavi**

Eğer kontrendikasyon yoksa tüm sekretuar adrenal insidentalomalar (feokromasitoma, kortizol, aldosteron sekrete eden adenom) boyutlarından bağımsız olarak cerrahi ile çıkarılmalıdır (110) (şekil 12).

Benign feokromasitomalar operasyon sonrasında yıllık olarak takip edilmelidir, yapılan bir çalışmada 176 benign feokromasitomalı opere hastanın uzun dönem biyokimyasal değerlendirmesinde 29'unun tekrarladığı gösterilmiştir (111).

4 cm'in üzerinde olan fonksiyonel olmayan adrenal lezyonlarda karsinom riskinin artışından dolayı adrenalektomi önerilmektedir (112). Laparoskopik adrenalektomi <6 cm lezyonlar için gold standarttır, fakat son yıllarda daha büyük veya daha küçük invazyonu olmayan potansiyel malign tümörlerde de uygulanmaktadır (113).



**Şekil 12:** Adrenal insidentaloma için değerlendirme algoritması. a HU: Hounsfield ünitesi. b 3. ve 6. ayda ve daha sonraki 2 yilsüresince yıllık görüntüleme; ilk 5 yıl yıllık fonksiyon değerlendirmesi. Kitle 1 cm'den fazla büyürse ve hormonal aktif hale gelirse adrenalektomi önerilir. BT: Bilgisayarlı tomografi. (38)

### Takip

Boyutu 4 cm den küçük ve radyolojik görünümü benign adenoma uygun olan adrenal insidental lezyonlar radyolojik olarak 3-6 ay sonra tekrar değerlendirilmeli sonrasında ise yıllık olarak 1-2 yıl boyunca değerlendirilmelidir

(67,114). Hormonal değerlendirme tanı anında ve 5 yıl boyunca yılda bir kez yapılmalıdır (103). Fonksiyonel olmayan adrenal adenomun 1. , 2. ve 5. yıllarda büyümesi riski sırasıyla %6, %14 ve %29 'dur, hormonal aktif hale gelmesi riski ise sırasıyla %17, %29 ve %47 'dir (103). Benign adenom veya hiperplazinin adrenokortikal tümöre dönüşüm oranı tam bilinmemekle beraber bu dönüşümün çok nadir olduğu tahmin ediliyor (67,97,115).

Takip sırasında tümör büyümesi 1 cm'den fazla olduğunda ve ya hormonal aktiveşme olursa cerrahi eksizyon düşünölmelidir. Güncel olarak stabil fonksiyonel olmayan adrenal lezyonlarda 5 yıl sonrasındaki takip belirsizdir (38).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğine Mart 2010 ile Mart 2014 tarihleri arasında başvuran veya diğer polikliniklerden refere edilen rastlantısal adrenal kitle tanısıyla değerlendirilen hastalar çalışmaya alındı. Mersin Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 24.04.2014 tarih ve 2014/84 sayılı kararla etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak; 18 yaş ve 18 yaşından büyük adrenal insidentaloma tanısı alan hastalar belirlendi. Çalışmada dışlanma kriterleri; 1) Hastanın 18 yaş altında olması, 2) Hastanın bilinen veya yeni ortaya konmuş kanser tanısının olması olarak belirlendi.

Bu çalışma; tek merkezli, retrospektif ve kesitsel bir çalışmaydı. Çalışma verileri retrospektif olarak dosya ve sistem kayıtlarından toplandı. Mersin Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğinde Mart 2010 ile Mart 2014 tarihleri arasında takip edilen 33'ü kadın 13'ü erkek olmak üzere toplam 46 adrenal insidentalomalı hastanın klinik, radyolojik, biyokimyasal sonuçları tarandı ve kaydedildi. Çalışmadaki hastaların özellikleri tablo 3'de belirtildi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların ayrıntılı öyküleri, başvuru nedenleri, başvuru sırasında ve takiplerindeki boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, tansiyon arteryel takibi, cushing sendromuna ait fenotipik özelliklerin varlığı gibi fizik muayene bulguları kaydedildi. Kortizol fazlalığını tespit etmeye yönelik hiperkortizoleminin taramasında standart test olarak kabul edilen gece yarısı 1 mg deksametazon supresyon testi, 1 mg deksametazon supresyon testinde baskılanma olmaması halinde SCS tanısını plazma seviyelerinin düşük olması ile destekleyen DHEA-S ve ACTH düzeyleri ve yüksek olması ile destekleyen 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyleri; feokromasitoma açısından 24 saatlik idrarda metanefrin, normetanefrin, vanilmandalik asit (VMA) atımları; hipertansiyonu ve/veya hipokalemisi olan hastalarda aldosteron sekresyonu yapan adrenal adenomlar açısından, ayakta iken plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeyleri kaydedildi. Bu değerlendirmeleri normal sınırlarda olan hastalarda SCS, cushing sendromu, feokromasitoma, hiperaldosteronizm dışlanmış kabul edildi.

**Tablo 3: Çalışmadaki hastaların özellikleri**

Hasta no	Takip sayısı	Yaş	Cinsiyet	1 mg DST	Kitle lokalizasyonu	Lezyon boyutu (mm)
1	2	68	E	45	Sol	30
2	2	63	E	31	Sol	10
3	4	61	K	18	Sağ	30
4	4	68	E	30	Sağ	30
5	1	63	K	48	Sağ	19
6	1	45	K	190	Sağ	40
7	3	60	E	38	Sağ	15
8	1	37	K	105	Sağ	25
9	2	68	E	33	Sağ	15
10	2	48	K	44	Sol+ Sağ	22 ve 21
11	5	55	K	25	Sol	15
12	5	73	E	49	Sağ	40
13	3	46	K	35	Sol	30
14	2	46	K	27	Sol	25
15	3	57	K	23	Sol+ Sağ	18 ve 16
16	3	43	K	14	Sol	20
17	3	48	K	15	Sol+ Sağ	40 ve 39
18	1	40	K	24	Sağ	20
19	3	58	E	9	Sağ	20
20	3	45	K	19	Sol	20
21	1	57	K	23	Sol	9
22	3	57	K	49	Sol	40
23	3	66	K	47	Sol	15
24	1	48	E	19	Sağ	50
25	1	29	K	22	Sağ	32
26	1	48	K	38	Sol	90
27	1	50	E	16	Sağ	80
28	1	50	K	36	Sol	15
29	2	56	K	19	Sol	15
30	1	28	K	102	Sağ	34
31	1	74	K	139	Sol	24
32	1	43	K	23	Sağ	24
33	2	49	K	15,7	Sol	18
34	2	56	K	19,9	Sol	25
35	5	68	K	47	Sol	40
36	1	65	E	49	Sol	40
37	1	43	E	20	Sol+ Sağ	11 ve 10
38	2	45	K	18	Sağ	13
39	1	52	E	55	Sağ	45
40	1	52	K	85	Sol	13
41	1	65	K	47	Sağ	47
42	1	59	K	28	Sol	13
43	1	69	E	574	Sol+ Sağ	30 ve 14
44	3	56	K	36	Sol	22
45	3	59	K	18	Sol	10
46	1	52	K	47	Sol	10

Hastalar yapılan değerlendirmelerin sonuçlarına dayanılarak SCS, primer hiperaldosteronizm, feokromasitoma ve FAA olarak gruplara ayrıldı. Düşük doz 1 mg DST ile serum kortizol konsantrasyonu 50 nmol/l'nin (1,8 mcg/l) altında olan hastalar FAA olarak belirlendi, 50 nmol/l'nin üzerinde olan hastalarda ilave olarak aşağıda belirtilen kriterlerin en az ikisinde anormallik tespit edilen hastalar kesin SCS olarak kabul edildi. Diğer hastalar ise FAA olarak değerlendirildi.

SCS tanısı için kullanılan kriterler;

- 08:00 DHEA-S düzeyinin düşük olması (yaş ve cinsiyete göre belirlenen normal değerlerin altında olması)

- 08:00 ACTH düzeyinin baskılı olması (<10 pg/ml).

- 24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımının yüksek olması (>379 nmol/gün).

-Geceyarısı (23:00-01:00) serum kortizol düzeyinin baskılanmaması (> 5µg/dl).

- Gece yarısı 1 mg deksametazon supresyon testi sonrası serum kortizol düzeyinin baskılanmaması (>1,8 µg/dl).

-CRH sonrası ACTH düzeyinin 30 pg/ml'nin altında olması.

.

Tüm hastaların ilk başvuruda ve her takibinde bakılan boy, kilo, bel çevresi ölçümleri kaydedildi. Bel çevresi için ksifoid proçes ile umblikus arasında ölçülen en düşük değer kaydedildi. VKi ise kilo/boy<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>) formülü ile hesaplandı. VKi 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> arasında olanlar normal kilolu, 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> arasında olanlar fazla kilolu, 30 kg/m<sup>2</sup> ise obez olarak değerlendirildi (116).

Hastaların ilk başvuruda ve her takibinde rutin laboratuvar yöntemleri ile çalışılan lipid profilleri (total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL- kolesterol, trigliserit), açlık plazma glukozu, DM tanısı olanlarda HbA1c düzeylerini içeren biyokimyasal parametreleri kaydedildi. Açlık plazma glukozu <100 mg/dl normal kabul edildi.

Bakılan tüm parametrelerde biyokimya laboratuvarında belirtilen aralık değerleri normal değer kabul edildi.

Dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) ile kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapıldı. Hastaların kemik mineral yoğunlukları T ve Z skoru kullanılarak kaydedildi. T skoru postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde



osteoporoz tanısı için kullanıldı. Premenopozal kadın, 50 yaş altı erkeklerde osteoporoz tanısı için Z skoru kullanıldı. Buna göre Z skoru -2,0 standart deviasyon (SD) ve altı ise “kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi”, -2,0'nin üstünde ise “kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesi” olarak değerlendirildi. (117).(tablo4)

**Tablo 4:**Dünya Sağlık Örgütü, T skoru değerlerine göre kemik mineral yoğunluğu sınıflaması

	<b>T skoru</b>
<b>Normal</b>	-1 SD ve üstü
<b>Osteopeni</b>	-1 SD ila -2,5 SD arasında
<b>Osteoporoz</b>	-2,5 SD altı
<b>Ciddi osteoporoz</b>	-2,5 SD ve altı + frajilite kırığı varlığı

Hastaların insülin direncini belirlemek için açlık plazma glukozu ile açlık insülin düzeyi kaydedilerek HOMA formülü kullanıldı. Normal bireylerde HOMA değeri 2.7'den düşük olarak bildirilmektedir, 2.7'nin üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır (118) (formül 2).

**Formül 2 :** HOMA Formülü

$$\text{HOMA} = \frac{\text{Açlık insülini } (\mu\text{u/ml}) \times \text{Açlık plazma glukozu } (\text{mg/dl})}{405}$$

405

Daha önceden hipertansiyon tanısı olan ve antihipertansif tedavi alan hastalar ile tansiyon arteryel ölçümleri sistolik kan basıncı  $\geq 140$  mmHg veya  $\geq 90$  mmHg olan hastalar hipertansif hasta kabul edildi.

Daha önceden tip 2 diyabetes mellitus (DM) tanısı olan ve diyabet tedavisi alan hastalar ile DM olmayan hastalarda Amerikan diyabet cemiyeti (ADA) tanı kriterlerine göre tanı konan hastalar tip 2 DM hasta kabul edildi (119).

Daha önceden dislipidemi tanısı olan ve dislipidemi tedavisi alan hastalar ile dislipidemisi olmayan hastalarda total kolesterol  $\geq 200$  mg/dl, düşük

dansiteli lipoprotein (LDL)  $\geq 130$  mg/dl veya trigliserit düzeyi  $\geq 200$  mg/dl olan hastalar dislipidemi kabul edildi (120).

Hastalar eşlik eden metabolik sendrom açısından değerlendirildi. Değerlendirmede NCEP-ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri kullanıldı. Bu kriterler tablo 5'de gösterildi. Bu değerlendirmede kullanılan 5 kriterden 3'ünün olması halinde hastalar metabolik sendrom olarak değerlendirildi (120).

**Tablo 5:** Ulusal kolesterol eğitim programı (NCEP) erişkin tedavi paneli III-2001, metabolik sendrom tanı kriterleri

• Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde $> 102$ cm, kadınlarda $> 88$ cm)
• Hipertrigliseridemi ( $\geq 150$ mg/dl)
• Düşük HDL (erkeklerde $< 40$ mg/dl, kadınlarda $< 50$ mg/dl)
• Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg)
• Hiperglisemi (açlık kan glukozu $\geq 110$ mg/dl)

Hastaların ilk başvuruda ve takipte sürrenal bezlerin görüntülemesinde dinamik sürrenal BT veya MRG bulguları kaydedildi. Hastaların başvuru sırasında, 6. ayda ve sonrasında yıllık takiplerde önceki görüntülemesi ile karşılaştırmalı görüntüleme özellikleri kaydedildi, lezyonun yeri, görüntü özelliklerinin adenomla uyumlu olup olmadığı, homojenitesi, boyutu, takibinde lezyon boyutunda artış olup olmadığı gibi bulgular kaydedildi.

### **Biyokimyasal analiz**

Serum kortizolü ve DHEA-S elektrokemilüminens immunoassay yöntemi ile ( Elecsys Systems 2010, Roche Diagnostics, Germany) çalışıldı. DHEA-S için normal değerler; erkeklerde 18-35 yaş: 102,6-450,6  $\mu\text{g/dl}$  35-44 yaş: 93,6-450,6  $\mu\text{g/dl}$ , 45-64 yaş: 54,4-311,2  $\mu\text{g/dl}$ ; kadınlarda 18-44 yaş 51,1-321,2  $\mu\text{g/dl}$  45-54 yaş: 37,1-270  $\mu\text{g/dl}$ , 55-64 yaş: 19,8-216  $\mu\text{g/dl}$  olarak alındı. Serum kortizolü için inter-assay ve intra-assay varyasyon katsayısı %10'dan küçük idi. 24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımı, idrar örnekleri diklorometan ile ekstrakte edildikten sonra elektrokemilüminens immunoassay yöntemi ile (Elecsys Systems 2010, Roche Diagnostics, Germany) çalışıldı. 24 saatlik idrarda metanefrin, normetanefrin ,vanilmandelik asit atılımı HPLC(High-performance liquid chromatography) yöntemi ile (CLC 200, Chromsystems)

çalışıldı. Serum ACTH ise kemilüminesent immünometrik assay yöntemi (Immulite 2000 Analyzer, Diagnostic Products Corporation, USA) ile çalışıldı. Plazma Renin Aktivitesi RIA yöntemi ile (Immunotech- Beckman Coulter, Radyoaktivite okuması için gama counter cihazı ) ile çalışıldı. Aldosteron RIA yöntemi ile (Kit markası: Immunotech- Beckman Coulter, Radyoaktivite okuması için gama counter cihazı) ile çalışıldı. İnsülin kemilüminens immunoassay yöntemi ile (immulite 2000 xpi ) çalışıldı. HgbA1c immüntürbidimetrik yöntemi ile (ROCHE COBAS İNTEGRA 800 ) çalışıldı. Lipid paneli enzimatik, kolorimetrik yöntem ile (ROCHE COBAS İNTEGRA 800 ) çalışıldı. Sodyum ve potasyum elektro kimyasal (ISE :İYON SELEKTİK ELEKTROD) yöntem ile (ROCHE COBAS İNTEGRA 800 ) çalışıldı. Açlık kan şekeri hekzokinaz ile birlikte enzimatik referans yöntemi ile (ROCHE COBAS İNTEGRA 800 ) çalışıldı. Hemogram hidrodinamik odaklanma yöntemi, flow sitometrik yöntem ve hemoglobin SLS (sodyum lauryl sülfat) yöntemi ile (Sysmex XT-2000i ) çalışıldı.

### **İstatistiksel Analiz**

Çalışmadan elde edilen sürekli tipteki veriler ortalama  $\pm$  standart sapma (minimum, maksimum) değer cinsinden özetlendi. Kategorik tipteki veriler ise sayı ve yüzde cinsinden özetlendi, pasta grafiği ile görsel olarak sunuldu. İki grup bakımından karşılaştırma yapılan sürekli tipteki parametreler bağımsız (independent) iki grup t testi ile değerlendirildi. Çalışma grubunda seçilen bazı değişkenler arası doğrusal ilişki olup olmadığı Spearman korelasyon katsayısıyla kontrol edildi. İki kategorik değişken arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı ki-kare testi ile kontrol edildi. İstatistik anlamlılık seviyesi  $p=0,05$  olarak alındı.

## BULGULAR

Çalışmamızda toplam 46 hasta değerlendirildi. Bunların 13'ü (%28,3) erkek, 33'ü (%71,7) kadın idi (Grafik-1).



**Grafik1:**Cinsiyet oranları

Hastaların yaş ortalaması  $54,09 \pm 10,793$  olarak hesaplandı. Yaş aralığı 29 ile 74 arasında idi. Kadın ve erkekler ayrı ayrı değerlendirildiğinde; toplam 33 kadın hastanın yaş ortalaması  $51,61 \pm 10,380$ , yaş aralığının ise 28 ile 74 arasında; 13 erkek hastanın yaş ortalaması  $60,38 \pm 9,465$ , yaş aralığının ise 43 ile 73 arasında olduğu görüldü. Kadın erkek arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ( $p=0,011$ )(tablo 6).

**Tablo 6:** Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	n	%	Ortalama yaş	P
Erkek	13	28,3	$60,38 \pm 9,465$	0,011
Kadın	33	71,7	$51,61 \pm 10,380$	

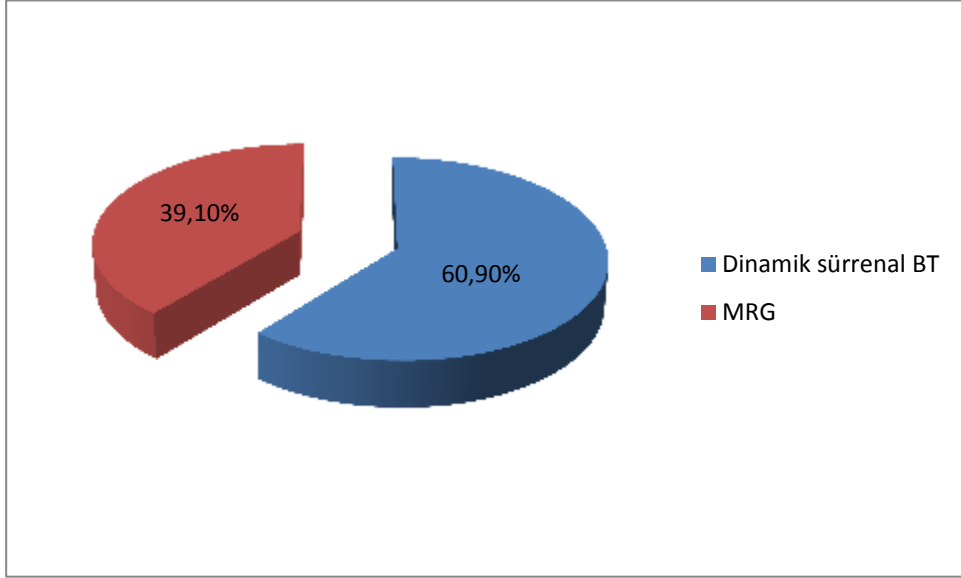
FAA olan 38 hastanın yaş ortalaması  $54,76 \pm 9,76$ , yaş aralığının ise 29 ile 73 arasında olduğu, SCS olan 7 hastanın yaş ortalaması  $51 \pm 16,411$ , yaş aralığının ise 28 ile 74 arasında olduğu görüldü. İki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktur ( $p>0,05$ ).

Adrenal insidentalomalı hastaların tanı öncesi dönemde doktora başvuru nedenleri incelendiğinde en sık başvuru nedeninin 16 (%34,8) hastada karın ağrısı olduğu görüldü. 5 hasta sağ yan ağrısı ile, 3 hasta çeşitli nedenlerle çekilen toraks BT sonrası, 3 hasta karında şişkinlik hissi ile, 3 hasta hepatosteatoz nedeni ile, 2 hasta renal nakil hazırlık için, 2 hasta kolesistektomi operasyonu öncesi, 2 hasta kontrol ultrasonografi sonrası, 2 hasta hipertansiyon nedeni ile, 1 hasta dizüri şikayeti ile, 1 hasta karaciğerde kist nedeni ile, 1 hasta bulantı-kusma ile, 1 hasta nefrolitiazis nedeni ile, 1 hasta viral hepatit nedeni ile, 1 hasta kadın doğum kontrolü için, 1 hasta bel ağrısı nedeni ile torakal MRG sonrası, 1 hasta renal donör hazırlık tetkikleri için doktora başvurmuş ( Tablo 7).

**Tablo 7:** Adrenal insidentaloma tanısı öncesi hastaların doktora başvuru nedenleri.

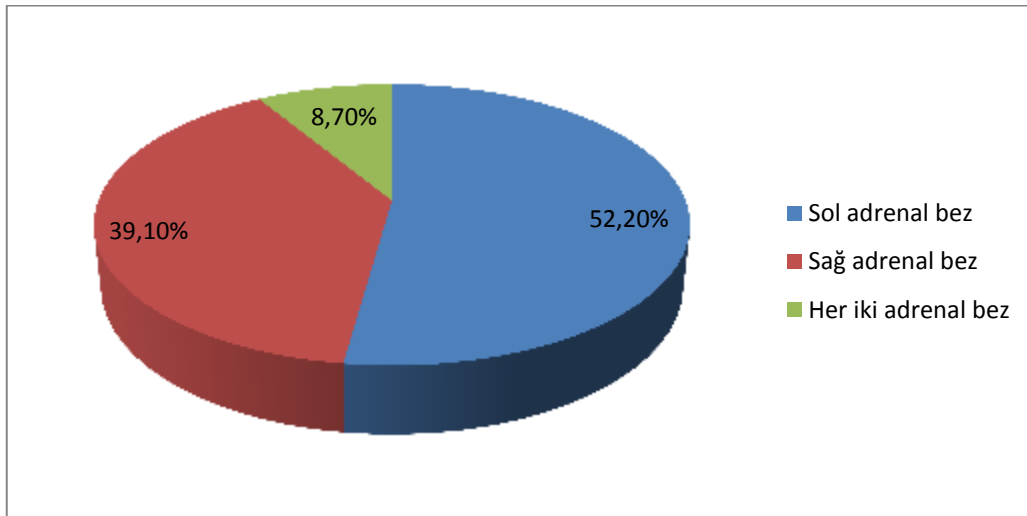
	n	%
<b>Karın ağrısı</b>	16	<b>34,8</b>
<b>Sağ yan ağrısı</b>	5	<b>10,9</b>
<b>Toraks BT</b>	3	<b>6,5</b>
<b>Karında şişkinlik hissi</b>	3	<b>6,5</b>
<b>Hepatosteatoz</b>	3	<b>6,5</b>
<b>Renal nakil hazırlık</b>	2	<b>4,3</b>
<b>Kolesistektomi operasyon öncesi kontrol usg</b>	2	<b>4,3</b>
<b>Kontrol usg</b>	2	<b>4,3</b>
<b>Hipertansiyon</b>	2	<b>4,3</b>
<b>Dizüri</b>	1	<b>2,2</b>
<b>Karaciğerde kist</b>	1	<b>2,2</b>
<b>Bulantı, kusma</b>	1	<b>2,2</b>
<b>Nefrolitiazis</b>	1	<b>2,2</b>
<b>Viral Hepatit</b>	1	<b>2,2</b>
<b>Kadın doğum kontrolü</b>	1	<b>2,2</b>
<b>Bel ağrısı nedeni ile torakal MR</b>	1	<b>2,2</b>
<b>Renal donör hazırlık</b>	1	<b>2,2</b>
<b>Toplam</b>	<b>46</b>	<b>100</b>

Rastlantısal olarak USG veya herhangi bir radyolojik görüntüleme yöntemiyle saptanan adrenal insidental kitlelerin radyolojik lokalizasyonu, özellikleri ve takibi dinamik sürrenal BT veya MRG kullanılarak yapıldı. 28 hastada (% 60,87) dinamik sürrenal BT, 18 hastada (% 39,13) sürrenal MRG yöntemi kullanılmıştır (grafik 2).



**Grafik2:** Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin dağılım oranı.

Radyolojik olarak tespit edilen lezyonların 18'i (% 39,1) sağ adrenal bezde, 24'ü sol adrenal bezde (% 52,2) iken 4 hastada (% 8,7) her iki adrenal bezde tespit edildi (Grafik 3).



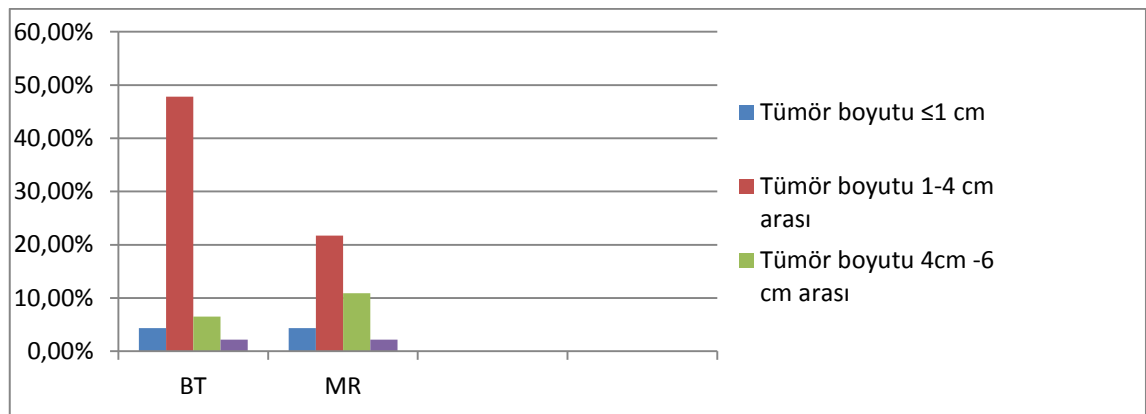
**Grafik 3:** Adrenal insidental kitlelerin lokalizasyon oranları.

Adrenal insidentalomalı hastalarda radyolojik olarak belirlenen tümör boyutları 9 mm ile 90 mm arasında idi (ortalama  $26,8261 \pm 16,53186$  mm). İlk radyolojik görüntüleme MRG yöntemiyle hastaların 2'sinin (%4,3) tümör boyutu  $\leq 1$  cm, 10'unun (%21,7) 1cm ile <4 cm arasında, 5'inin (%10,9) tümör boyutu 4-6 cm arasında, 1'inin (%2,2) tümör boyutu 6 cm'in üzerinde 80 mm olarak saptandı. Dinamik BT yöntemiyle 2'sinin (%4,3) tümör boyutu <1 cm, 22'sinin (%47,9) 1-4 cm arasında, 3'ünün (%6,5) tümör boyutu 4-6 cm arasında, 1'inin (%2,2) 6 cm'in üzerinde 9 cm olarak saptandı. Toplamda 10 (%21,7) hastanın lezyon boyutu 4 cm'in üzerindedir.

FAA hastaların radyolojik olarak belirlenen tümör boyutu ortalaması 24,8158 mm idi, tümör boyutu aralığı ise 9 mm ile 90 mm arasında idi. SCS hastaların radyolojik olarak belirlenen tümör boyutu ortalaması 30,1429 mm idi, tümör boyutu aralığı ise 13 mm ile 45 mm arasında idi. SCS olan grupta tümör boyutu FAA olan gruptan büyük olmakla beraber iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktur ( $p>0,05$ ).

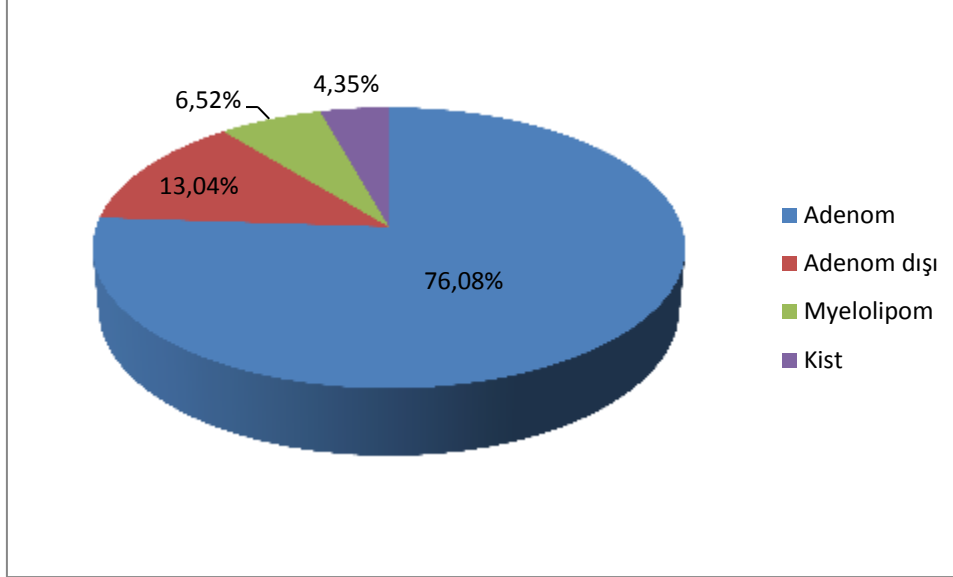
**Tablo 8:** Adrenal insidentalomaların tümör boyutu dağılım oranları

	MRG		BT		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%
<1 cm	2	4,3	2	4,3	4	8,6
1-4 cm	10	21,7	22	47,9	32	69,6
4-6 cm	5	10,9	3	6,5	8	17,4
6 cm üzeri	1	2,2	1	2,2	2	4,4
<b>TOPLAM</b>	<b>18</b>	<b>39,1</b>	<b>28</b>	<b>60,9</b>	<b>46</b>	<b>100</b>



**Grafik 4:** Adrenal insidentalomaların tümör boyutu dağılım oranları

Adrenal kitlelerin radyolojik yöntemlerle 35'i (% 76,08) adenom olarak belirlenirken 6'sı (%13,04) adenom dışı, 3'ü (%6,52) myelolipom, 2'si (%4,35) kist olarak yorumlandı (grafik 5).

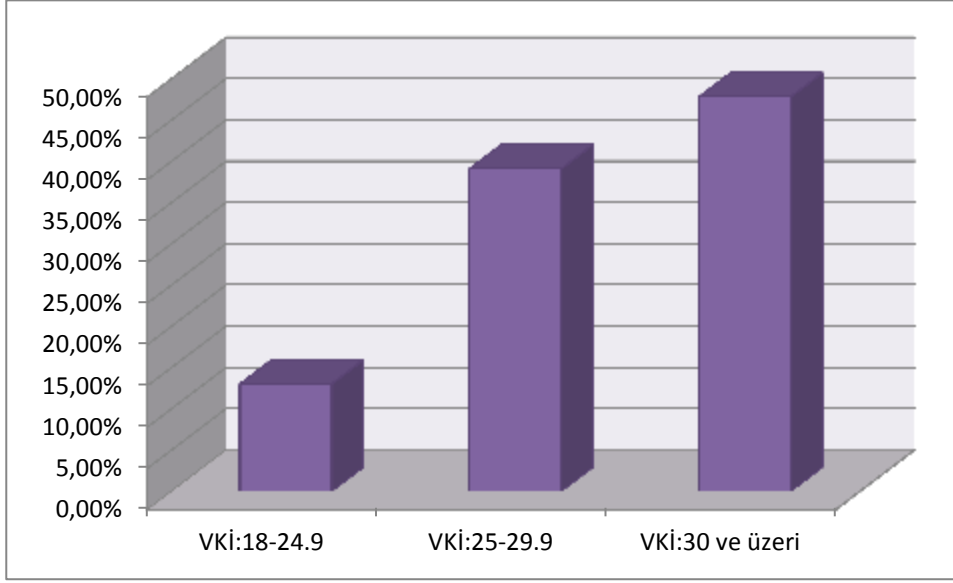


**Grafik 5:** Adrenal insidentalomaların radyolojik karakter oranları

Hastaların ilk başvuruda VKİ ortalaması  $30,2043 \pm 4,97621 \text{ kg/m}^2$  olarak hesaplandı, VKİ aralığı ise 23 ile  $42 \text{ kg/m}^2$  arasında idi. Hastaların 6'sı (% 13,04) normal kilolu, 18'i (%39,12) fazla kilolu, 22'si (%47,84) obez olarak değerlendirildi (Grafik 6).

FAA olan hastaların VKİ ortalaması  $29,7895 \pm 4,81023 \text{ kg/m}^2$  olarak hesaplandı, VKİ aralığı ise 23 ile  $39,6 \text{ kg/m}^2$  arasında idi. FAA olan hastaların %13,2'si (n:5) normal kilolu, %42,1'i (n:16) fazla kilolu, %44,7'ü (n:18) obez olarak değerlendirildi. SCS olan hastaların VKİ ortalaması  $32,0571 \pm 6,05278 \text{ kg/m}^2$  olarak hesaplandı, VKİ aralığı ise 24 ile  $42 \text{ kg/m}^2$  arasında idi. SCS olan hastaların %14,3'ü (n:1) normal kilolu, %28,6'i (n:2) fazla kilolu, %57,1'ü (n:4) obez olarak değerlendirildi. SCS olan grupta VKİ ortalaması daha yüksek olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktur ( $p > 0,05$ ).





**Grafik 6:** Hastaların VKİ'ne göre dağılım oranları

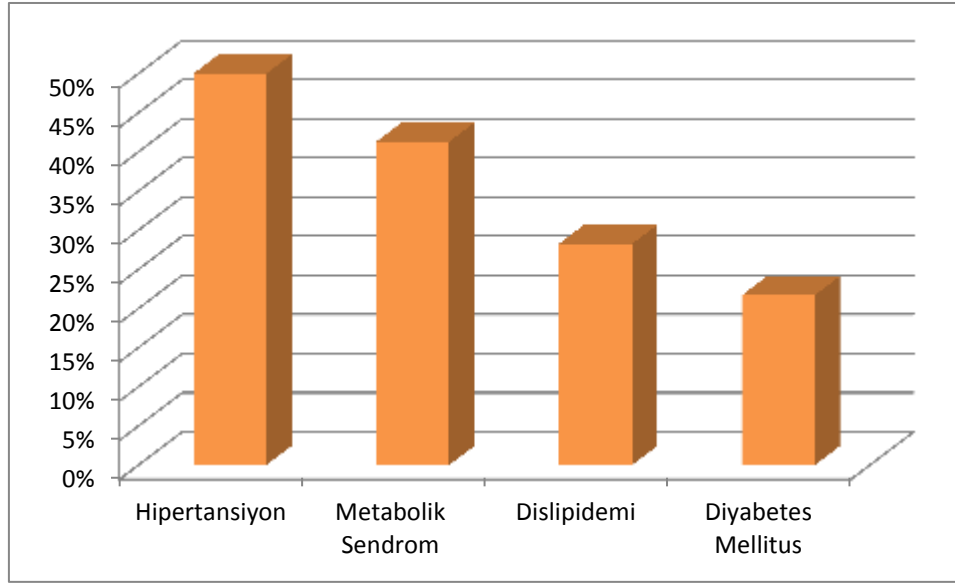
Hastaların ilk başvuruda bel çevresi ortalaması  $100,848 \pm 11,0614$  cm olarak hesaplandı, bel çevresi aralığı ise 80 ile 125 arasında idi. Kadın hastaların bel çevresi ortalaması  $100,909 \pm 11,5660$  cm olarak hesaplandı, bel çevresi aralığı ise 80 ile 125 arasında idi. Erkek hastaların bel çevresi ortalaması  $100,692 \pm 10,1027$  cm olarak hesaplandı, bel çevresi aralığı ise 87 ile 120 arasında idi.

SCS olan hastaların bel çevresi ortalaması  $107 \pm 10,61$  cm olarak hesaplandı, bel çevresi aralığı ise 90 ile 124 arasında idi. FAA olan hastaların bel çevresi ortalaması  $99 \pm 11,0072$  cm olarak hesaplandı, bel çevresi aralığı ise 80 ile 125 arasında idi. SCS olan hastalarda bel çevresi ortalaması daha yüksek olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktur ( $p > 0,05$ ).

Hastalarda hipertansiyon sıklığı %50 (n:23), tip 2 diyabetes mellitus sıklığı %21,7 (n:10), dislipidemi sıklığı %28,26 (n:13) olarak saptandı (Grafik 7).

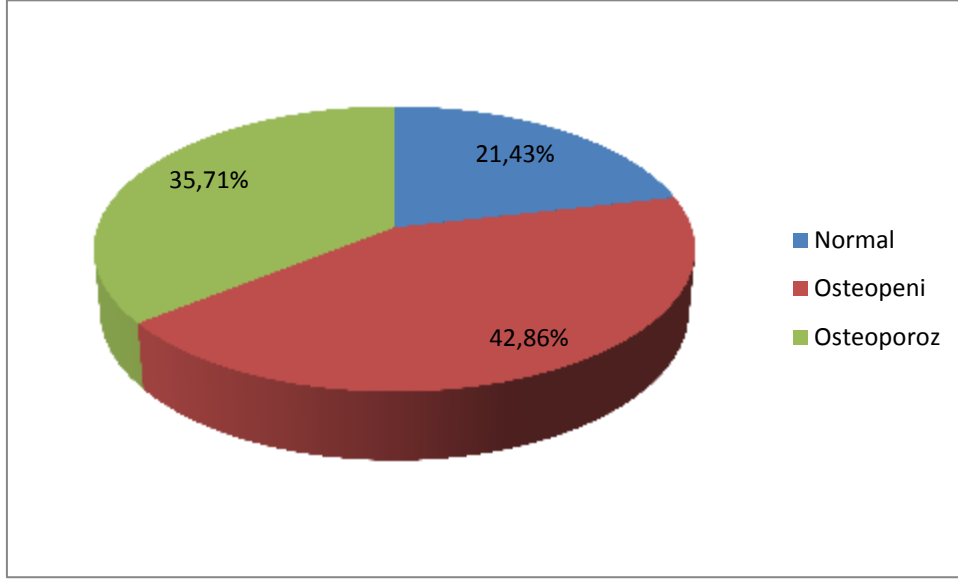
Tip 2 DM olan hastalarda insülin direnci varlığı kabul edilerek Tip 2 DM olmayan 36 hastanın 21'inin insülin direncine bakıldı, geri kalan 15 hastanın başvuruları sırasında insülin kiti olmaması veya tetkik sonuçlarını dış merkezde yaptırmış olmaları nedeni ile HOMA formülü hesaplanamadı. İnsülin direncini belirlemede kullanılan HOMA değeri ortalaması  $1,9381 \pm 1,35860$  olarak hesaplandı, HOMA değeri aralığı ise 0,4 ile 6 arasında idi. Hastaların 4'ünde HOMA-IR 2.7 üzerinde saptandı.

NCEP-ATP III tanı kriterlerine göre metabolik sendromu olan hastalar belirlendi. 19 (%41,304) hastada metabolik sendrom saptandı.



**Grafik 7:** Adrenal insidentalomalı hastalarda hipertansiyon, metabolik sendrom, dislipidemi, diyabetes mellitus sıklığı

Hastaların DEXA ile kemik mineral dansitesi değerlendirildi, ancak hastanemizde bir dönem kullanılan sistemde DEXA ölçümleri kayıtlı olmadığından 18 hastanın DEXA ölçümüne ulaşamadı, osteoporoz olmadığı şeklinde dosyaya kayıt alınmış olup, T ve Z skorları kaydedilemedi. Osteoporoz açısından DEXA ölçümüne ulaşılan 28 hastanın T skoru ortalaması  $-2,3436 \pm 1,34761$  SD olarak hesaplandı, T skoru aralığı ise 0 SD ile  $-5,5$  SD arasında idi, Z skoru ortalaması  $-0,7261 \pm 1,04308$  SD olarak hesaplandı, Z skoru aralığı ise  $-3,15$  SD ile  $0,78$  SD arasında idi. Hastalardan 4 'ü (hasta no:10, 20, 30, 37) premenapozal dönemde bayan veya 50 yaş altı erkek hasta olmaları nedeni ile Z skoru ile değerlendirildi, 4 'üde (%8,7) kronolojik yaşa göre normal kemik kitlesine sahip olarak belirlendi, T skoru ile değerlendirilen 24 hastanın 2'sinde (%4,347) T skoru -1 SD ve üstü saptanarak normal, 12'sinde (%26,8) T skoru -1 ile -2.5 SD arasında saptanarak osteopeni, 10'unda (%21,74) T skoru -2,5 SD altında saptanarak osteoporoz belirlendi. (Grafik 8)



**Grafik 8:** Kemik mineral dansitesine göre sınıflama

FFA kabul edilen hastaların T skoru ortalaması  $-2,2982 \pm 1,24609$  SD olarak hesaplandı, T skoru aralığı ise 0 SD ile -5 SD arasında idi, Z skoru ortalaması  $-0,6595 \pm 1,04376$  SD olarak hesaplandı, Z skoru aralığı ise -2,92SD ile 0,78 SD arasında idi. SCS kabul edilen hastaların T skoru ortalaması  $-2,5100 \pm 1,80081$  SD olarak hesaplandı, T skoru aralığı ise -0,49 SD ile -5,5 SD arasında idi, Z skoru ortalaması  $-0,9700 \pm 1,09944$  SD olarak hesaplandı, Z skoru aralığı ise -3,15 SD ile -0,18 SD arasında idi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ).

İlk başvuruda tüm hastalar feokromasitoma açısından değerlendirildi. 24 saatlik idrarda VMA değeri ortalaması  $5,9602 \pm 2,96981$  mg/gün olarak hesaplandı, VMA değeri aralığı ise 1,7 ile 16,9 mg/gün arasında idi. Metanefrin değeri ortalaması  $120,77 \pm 91,726$  mcg/gün olarak hesaplandı, metanefrin değeri aralığı ise 7 ile 381 mcg/gün arasında idi. Normetanefrin değeri ortalaması  $273,33 \pm 343,286$  mcg/gün olarak hesaplandı, normetanefrin değeri aralığı ise 21 ile 2350 mcg/gün arasında idi. 24 saatlik idrarda 1 hastada (hasta no:26) idrarda metanefrin düzeyi 375 mcg/gün, normetanefrin düzeyi 2350 mcg/gün, vanilmandelik asit düzeyi 15 mg/gün olarak yüksek saptandı.

Hipertansiyonu ve/veya hipopotesemisi olan 23 hastadan bakılan plazma aldosteron konsantrasyonu (PAK) ortalaması  $8,4948 \pm 7,21821$  olarak hesaplandı, PAK aralığı ise 1,2 ile 33,5 arasında idi, plazma renin aktivitesi

(PRA) ortalaması  $3,0535 \pm 4,38077$  olarak hesaplandı, PRA aralığı ise 0,15 ile 16 arasında idi, plazma aldosteron konsantrasyonu/plazma renin aktivitesi oranı ortalaması  $6,6096 \pm 6,05927$  olarak hesaplandı, aralığı ise 0,41 ile 26 arasında idi. Hastalardan 1 tanesinin (hasta no:27) PAK/PRA oranı 26 saptandı, hastanın PAK'u 21 ng/dl PRA'si 0,78 ng/ml seviyesindeydi, hasta serum fizyolojik supresyon testi sonrasında aldosteronoma kabul edildi.

Serum kortizol konsantrasyonu 1 mg DST sonrası ortalama  $55,60 \pm 87,355$  nmol/l olarak saptandı, aralığı ise 9 nmol/l ile 574 nmol/l arasında idi. Hastaların 9'unda (% 19,565) (hasta no 5, 6, 8, 30, 31, 39, 40, 43, 46) serum kortizol konsantrasyonu test sonrası 50 nmol/l (1,8 mcg/dl)'nin üzerinde saptandı.

Hastaların sabah (08:00) serum kortizol konsantrasyonu ortalaması  $346,28 \pm 135,773$  nmol/l olarak hesaplandı, aralığı ise 9 nmol/l ile 574 nmol/l arasında idi.

Bazal 08:00 DHEA-S düzeyleri ise hastaların yaş ve cinsiyetlerine göre belirlenmiş olan normal değerlere göre incelendiğinde hastaların 10'unda (%21,7) (hasta no:6, 7, 8, 22, 30, 36, 38, 40, 43, 44) normal sınırların altında idi.

Hastaların bazal 08.00 ACTH düzeyi 13 hastada 10 pg/ml'nin altında saptandı.

**Tablo 9** :1 mg DST sonrası kortizol değeri 50 nmol/l üzerinde olan hastaların özellikleri

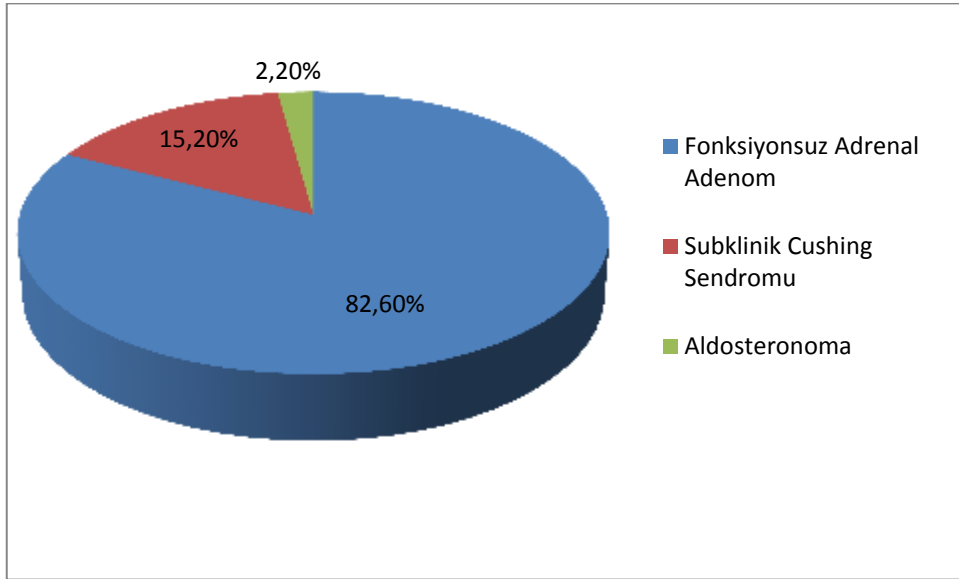
Hasta no	Yaş	1 mg DST (nmol/l)	08:00 DHEA-S (mcg/dl)	24-UFC (µg/gün)	08:00 ACTH (pg/ml)	08:00 Kortizol (nmol/l)	Lezyon boyutu (mm)
6	45	190	26	720	44	568	40
8	37	105	25	670	<5	299	25
30	28	102	<15	1673	<5	554	34
31	74	139	24	937	9	205	24
39	52	55	64,7	560	8	325	45
40	52	85	36	509	91	364	13
43	69	574	<15	570	<5	505	30

( 24-UFC:24 saatlik idrarda kortizol atılımı)

İlk başvuru sonrası yapılan biyokimyasal değerlendirmede 8 (%17,4) hastada hormonal aktivasyon gösteren fonksiyonel adenom saptandı. 7 hasta (%15,2) (hasta no: 6, 8, 30, 31, 39, 40, 43) 1 mg DST'de baskılanma olmamasına ilave olarak HPA aks göstergesi 2 hormonal bozukluğun daha saptanmasıyla SCS olarak değerlendirildi, 1 hasta (%2,2) ise PAK:21, PRA:0,78, PAK/PRA oranı 26 olması nedeni ile primer hiperaldosteronizm olarak değerlendirildi.

SCS'li 7 hastanın 5'inde (%71,4) DHEA-S düzeyi normal sınırların altında saptandı, 5'inde (%71,4) ACTH düzeyi 10 pg/ml'nin altında saptandı. SCS'li hastaların hepsinde 24 saatlik idrarda serbest kortizol atılım miktarı yüksek saptandı.

Hastalar hormonal değerlendirme sonrasında 1 hasta (%2,2) aldosteronoma, 7 hasta (%15,2) SCS ve 38 hasta (%82,6) FAA olarak değerlendirildi (Grafik 9).



**Grafik 9:** Hormonal değerlendirme sonrası FAA, SCS, aldosteronom oranları

SCS ve FAA olarak kabul edilen hastalar kıyaslandığında; SCS olan hastalarda hipertansiyon prevalansı %71,4 (n:5) iken FAA'u olan hastalarda hipertansiyon prevalansı %44,7 (n:17) olarak belirlendi (Grafik 10).

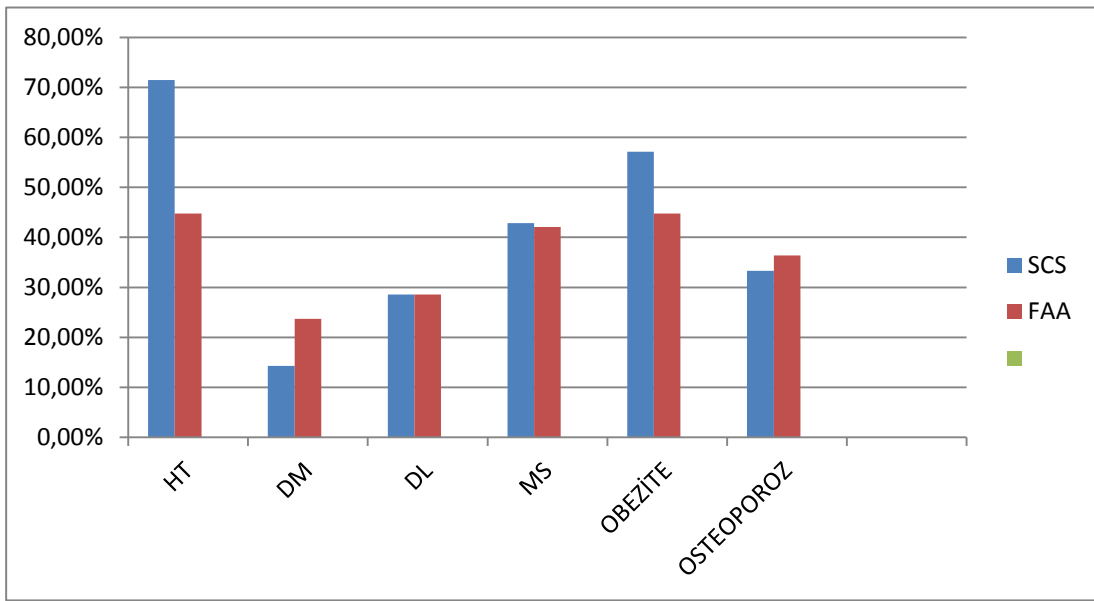
SCS olan hastalarda tip 2 DM prevalansı %14,285 (n:1) iken FAA'u olan hastalarda tip 2 DM prevalansı %23,7 (n:9) olarak belirlendi.

SCS olan hastalarda dislipidemi prevalansı %28,6 (n:2) iken FAA' u olan hastalarda dislipidemi prevalansı %28,9(n:11) olarak belirlendi.

SCS olan hastalarda metabolik sendrom prevalansı %42,8 (n:3) iken FAA' u olan hastalarda metabolik sendrom prevalansı %42,1 (n:16) olarak belirlendi.

SCS olan hastalarda osteoporoz prevalansı %33,33 (n:2) iken FAA' u olan hastalarda osteoporoz prevalansı %36,36 (n:8) olarak belirlendi.

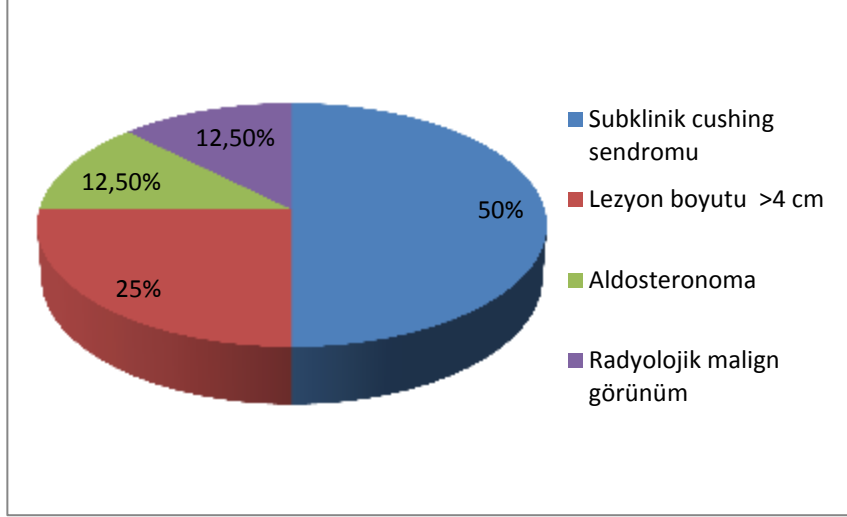
SCS olan hastalarda obezite prevalansı %57,1 (n:4) iken FAA' u olan hastalarda obezite prevalansı %44,7 (n:17) olarak belirlendi.



**Grafik 10:** SCS ve FAA' lu hastalarda komorbidite oranlarının karşılaştırılması

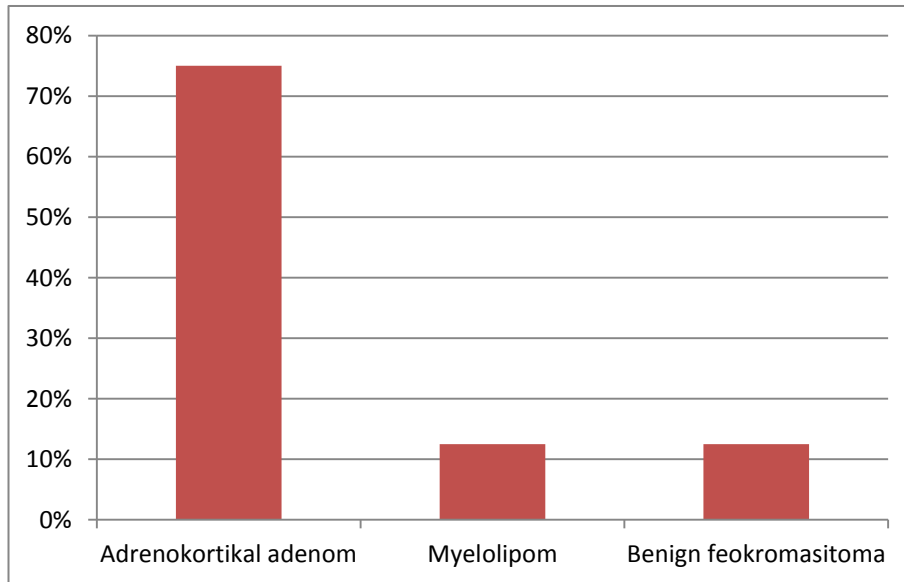
İlk değerlendirme sonrasında hormonal aktivasyon gösteren hastalara operasyon önerildi. Kitle boyutu 4 cm' in üzerinde olan radyolojik şüphe bulunan hastalara operasyon önerildi. İlk başvuru sonrasında 8 hasta (hasta no:6, 8, 24, 25, 26, 27, 30, 40) opere edildi. Bunlardan 4' ü (hasta no 6, 8, 30, 40) SCS nedeni ile opere edildi. 1 hasta (hasta no:27) aldosteronoma nedeni ile opere edildi. 2 hasta (hasta no 24, 26) lezyon boyutunun 4cm' in üzerinde olması nedeni ile opere edildi. 1' i (hasta no:25) ise radyolojik olarak dinamik BT adenom dışı olarak yorumlanmış olup malignite olasılığı şeklinde yorumlanması nedeni ile opere edildi. Lezyon boyutu 90 mm olan 26 no' lu hastanın 24 saatlik idrarda metanefrin, normetanefrin, VMA atılımında yüksek saptanmıştı hastanın patoloji sonucu adrenokortikal adenom ile uyumlu geldi (Grafik 11).

Opere olmayan 3 SCS hastasının tek başvurusu mevcuttu, sonraki kontrollere gelmediler. Kitle boyutu 4 cm ve üzerinde olan hastalardan 6 sı opere olmadı. Bu hastalardan 3 'ünün (hasta no:12,22,35) radyolojik takiplerinde kitle boyutunda değişiklik olmadı, diğer 3 hastanın da tek başvurusu mevcuttu.



**Grafik 11:** Hastaların operasyon nedenleri

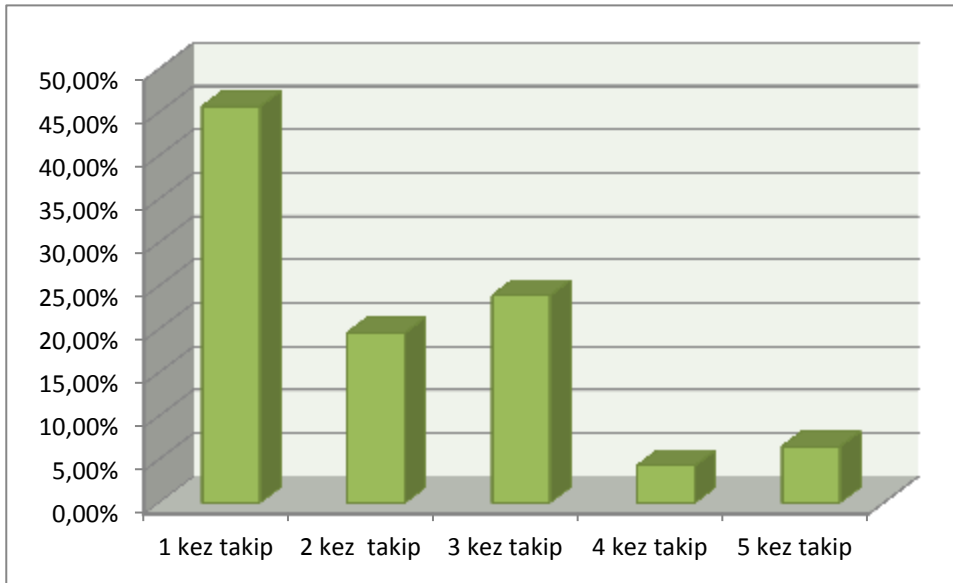
Hastaların operasyon sonrasında patoloji sonuçlarından 1'i myelolipom (hasta no:24), 1'i benign feokromasitoma (hasta no:25), 6'sı adrenokortikal adenomla uyumlu geldi (Grafik 12).



**Grafik 12:** Opere edilen hastaların patoloji sonucu dağılım oranı

4 hastada (%8,7) (hasta no:10,15,37,43) her iki adrenal bezde kitle saptandı. Her iki adrenal bezde kitlesi olan hastalarda 17-OH progesteron düzeyleri normal saptandı, hastalarda KAH dışlandı. Yapılan hormonal değerlendirmede hastaların %25'inde (n:1) SCS saptandı. 4 hasta da radyolojik olarak dinamik sürrenal BT ile değerlendirilen kitleler, 10 mm ile 27 mm arasında, 10 HU'in altında, yıkanma yüzdesi 15. dk'da %60'ın üzerinde saptandı, hastaların lezyon özelliklerinin benign olması nedeni ile hastalar radyolojik takibe alındı. SCS olan hastaya operasyon önerildi, diğer 3 hasta takibe alındı.

Adrenal insidentaloma nedeni ile başvuran hastaların 21'inin (%45,7) bir başvurusu mevcuttu, 9'u (%19,6) 2 kez takibe geldi, 11'i (%23,9) 3 kez takibe geldi, 2'si (%4,3) 4 kez takibe geldi, 3'ü (%6,5) 5 kez takibe geldi (Grafik 13).



**Grafik 13:** Hastaların takip sayısı

Hastaların kontrol takiplerinde VKİ'ine göre fazla kilolu olan 4 hastanın VKİ'inde artış tespit edildi, 3 'ü VKİ'ne göre obez olarak değerlendirildi. VKİ'ne göre obez olan 2 hastanın ise VKİ'inde gerileme olduğu görüldü ancak hastalar yine obez olarak değerlendirildi, fazla kilolu olan 1 hasta ise kilo vererek normal kiloya geriledi. Kilolarında değişim olan 7 hasta da FAA grubundaydı. Hastaların her takipte kaydedilen VKİ'ne göre durumları tablo 10'da belirtilmiştir.



**Tablo 10:**Hastaların takiplerdeki VKİ'lerine göre sınıflandırılması

	Normal kilolu		Fazla kilolu		Obez		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>VKİ-1</b>	6	<b>13,04</b>	18	<b>39,12</b>	22	<b>47,84</b>	<b>46</b>	100
<b>VKİ-2</b>	4	<b>16</b>	11	<b>44</b>	10	<b>40</b>	<b>25</b>	100
<b>VKİ-3</b>	4	<b>23,5</b>	4	<b>23,5</b>	9	<b>53</b>	<b>17</b>	100
<b>VKİ-4</b>	1	<b>20</b>	2	<b>40</b>	2	<b>40</b>	<b>5</b>	100
<b>VKİ-5</b>	-	-	1	<b>33,3</b>	2	<b>66,7</b>	<b>3</b>	100

Kontrol takiplerine gelen hastalarda dislipidemisi olan FAA grubunda olan hastalardan 8'inin dislipidemisinin düzelmediği, yalnızca bir hastanın dislipidemisinin düzeldiği saptandı.

Kontrol takiplerine gelen hastalarda FAA grubunda olan tip 2 DM hastaların 3'ünün hemoglobin A1c değerinde yükselme saptanırken yalnızca bir hastanın hemoglobin A1c değerinin hedef değere gerilediği saptandı.

Hastaların takipleri sırasında yeni tanı konan hipertansiyon, tip 2 DM, dislipidemi saptanmadı.

Hastaların sonraki takiplerinde yapılan yıllık hormonal değerlendirmede, hormonal aktivasyon saptanmadı.

Hastaların radyolojik takibinde iki hasta hariç hepsinin lezyon boyutu stabil seyretti. 1 hastanın (hasta no:16) MRG takibinde 20 mm olan lezyonun 3. takipte 35 mm'ye büyüdüğü gözlemlendi, 1 cm'nin üzerinde büyüme olması nedeni ile hastaya operasyon önerildi. 1 hastanın ise (hasta no:17) BT takibinde 30 mm olan lezyonun 3. takipte 25 mm'ye gerilediği gözlemlendi.

## TARTIŞMA

Sürrenal bezlerle ilişkisi olmayan çeşitli nedenlerle yapılan radyolojik incelemeler sırasında veya laparotomide tesadüfen bulunan asemptomatik sürrenal kitlelere insidentaloma adı verilmektedir (35). Radyoloji alanındaki teknolojik ilerlemeyle sıklığı artış gösteren adrenal insidentalomalar, subklinik hastalıkların daha sık oranda ortaya çıkmasına neden olmuştur (86). Adrenal insidentaloma, en sık adrenokortikal adenom olmak üzere farklı patolojilerin oluşturduğu heterojen bir hastalıktır (77,92).

Mantero ve ark'larının yaptığı bir çalışmada hastaların adrenal insidentaloma tanısı öncesinde abdominal görüntüleme nedenleri %36 spesifik olmayan semptomlar, %36 biliyer ve renal koluğu de kapsayan karın ağrısı, %8 cerrahi sonrası, %1,5 akut batın, %1,5 abdominal travma ,%17 diğçerleri olarak belirlenmiştir (35). Bizim çalışmamızda ise en sık başvuru nedeninin literatiürle uyumlu biçimde hastaların %34,8'inde karın ağrısı olduğı görüldü. %10,9 hasta sağ yan ağrısı ile, %6,5 hasta çeşitli nedenlerle çekilen toraks BT sonrası, %6,5 hasta karında şişkinlik hissi ile, %6,5 hasta hepatosteatoz nedeni ile, %4,3 hasta renal nakil hazırlık için, %4,3 hasta kolesistektomi operasyonu öncesi, %4,3 hasta kontrol ultrasonografi sonrası, %4,3 hasta hipertansiyon nedeni ile, %2,2 hasta dizüri şikayeti ile, %2,2 hasta karaciğçerde kist nedeni ile, %2,2 hasta bulantı-kusma ile, %2,2 hasta nefrolitiazis nedeni ile, %2,2 hasta viral hepatit nedeni ile, %2,2 hasta kadın doğum kontrolü için, %2,2 hasta bel ağrısı nedeni ile torakal MRG sonrası, %2,2 hasta renal donör hazırlık tetkikleri için doktora başvurmuş.

Yapılmış birkaç çalışmada adrenal insidentalomalara en sık 5. ve 7. dekatlar arasında rastlanmaktadır , kadınlar ve erkekler arasında anlamlı bir yaş farkı olmadığı gözlenmiştir (32,35,36,37). Bizim çalışmamızda yaş ortalaması 54,09 ± 10,793 (29-74) idi. Kadın hastaların yaş ortalamasının 51,61±10,380 (28-74) ; erkek hastaların yaş ortalamasının 60,38 ±9,465 (43-73) arasında olduğı görüldü.Kadın erkek arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p=0,011).

Çalışmalarda adrenal insidentalomaların kadınlarda daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Kadın / erkek oranı:1,3-1,5 olarak saptanmıştır (36). Ancak otopsi

serilerinde cinsiyet farkı olmadığı izlenmektedir. Kadınlarda insidentaloma prevalansının daha yüksek olmasının nedeninin tanısal amaçlı abdominal görüntüleme yöntemlerinin erkeklere oranla daha sık kullanılması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (32,33,35,36,40) . Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastaların %28,3'ü erkek, %71,7'si kadındı. Kadın/Erkek oranı 2,53'dü.

Adrenal kitleler vakaların %50-60'ında sağ adrenal bezde, %30-40'ında sol adrenal bezde, %10-15'inde ise her iki adrenal bezde lokalizedir (35,41,42). Görüntüleme amacıyla daha sık olarak kullanılan USG'nin sol adrenal bezin görüntülenmesinde BT'ye göre yetersiz olmasına bağlı olarak adrenal insidentalomalar sağ adrenal bezde daha sık gözlenmiştir. Ancak BT ve otopsi serilerinde her iki adrenal bez arasında benzer dağılım gözlenmektedir (32,35,41,42). Bizim çalışmamızda kitle lokalizasyonu tamamen sürrenal BT veya MRG'ye göre kaydedildiğinden, adrenal kitleler % 39,1 sağ adrenal bezde, % 52,2 sol adrenal bezde iken % 8,7 her iki adrenal bezde tespit edildi .

Metastatik hastalık, KAH, kortikal adenom, lenfoma, tüberküloz ve histoplazma gibi enfeksiyöz durumlar, hemoraji, ACTH- bağımlı cushing, feokromasitoma, amiloidoz gibi infiltratif hastalıklar her iki adrenal bezde kitle görülebilen durumlardır (43). Barzon ve arkadaşlarının yaptığı 202 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada %82 FAA, %18 fonksiyonel adrenal adenom saptanmış, her iki adrenal bezde kitlesi olan 31 hastanın %29'unda fonksiyonel adrenal adenom saptanmış. Her iki adrenal bezde kitlesi olan hastalarda endokrin hiperfonksiyon oranı daha yüksek bulunmuş, adrenokortikal hiperfonksiyonun bilateral adrenal kitle ile artabileceği görüşü ortaya çıkmış (41). Bizim çalışmamızda 4 hastada her iki adrenal bezde kitle saptandı. Her iki adrenal bezde kitlesi olan hastaların %25'inde SCS saptandı, %75'i FAA kabul edilerek takibe alındı.

Belirgin klinik bulguları olan hastalarda bazal testlerin yapılması veya deksametazon baskılama testleri cushing sendromu tanısında çok güvenilir sonuçlar vermektedir. SCS'de ise kortizol fazlalığının düzeyi hastalar arasında farklılıklar gösterdiğinden tanı kriterlerinin tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü tartışmalıdır. SCS'de tüm hastalarda kullanılabilecek altın standart bir test bulunmamaktadır (86).

İdrarda serbest kortizol atılımı cushing sendromu tanısında yol gösterici bir test olsa da, hafif hiperkortizolizmin saptanmasında duyarlılığı düşüktür (62,64,86,88,89,90). Mantero ve ark. (35) 92 SCS tanılı hastanın 69'unda (%75); Reincke ve ark. (69) SCS'li 8 hastanın sadece 1'inde (%13); Libe ve ark. (33) 12 SCS hastasının 4'ünde (%33) Morioka ve ark. (121) ise 7 SCS hastasının 2'sinde (%29) idrarda serbest kortizol atılımında hafif düzeyde artış saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise SCS kabul edilen hastalarda %100 idrarda serbest kortizol atılımında artış saptandı. 1'inde 5 kat kadar idrarda serbest kortizol atılımında artış saptanmıştır, diğer 6 hastada ise idrarda serbest kortizol düzeyinde hafif artış saptanmıştır.

SCS'li hastalarda plazma ACTH supresyonu yapılan çalışmalarda farklı oranlarda saptanmıştır. Morioko ve ark. (121) plazma ACTH supresyonunu %100, Rossi ve Libe (100,103) ise %42 oranında saptanmıştır. Kasperlik-Zaluska ve ark. (40) ise 98 adrenal insidentalomalı hastanın 33'ünde plazma ACTH konsantrasyonunun belirlenen normal sınırın altında olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda, plazma ACTH düzeyinin supresyonu tüm adrenal insidentalomalı hastalarda %28,26 olarak saptandı. SCS kabul edilen hastalarda ACTH %71,4'ünde baskılı olduğu saptandı. Kullandığımız tanı kriterleri doğrultusunda FAA olarak değerlendirdiğimiz %17,3 olguda da plazma ACTH konsantrasyonu baskılı bulunmuştur.

Birçok çalışma tümör boyutu ve HPA aks disfonksiyonunu gösteren parametreler arasında anlamlı korelasyon olduğunu göstermiştir (67,122,123). Tsagarakis ve ark. DST sonrası serum kortizol konsantrasyonunu tümör boyutu ile anlamlı korelasyon gösterdiğini belirlemişlerdir (93). Bu çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda 1 mg DST sonrası serum kortizol konsantrasyonu ile adrenal insidentaloma tümör boyutu arasında elde edilen korelasyon istatistiksel anlamlı değildir ( $p=0,054$ ). SCS'u olan grupta da adenom boyutu ile DST sonrası serum kortizol konsantrasyonunun anlamlı korelasyon göstermediği saptandı ( $p:0,879$ ).

Düşük doz DST subklinik hiperkortizolizm tanısı için önerilen en doğru test olarak düşünülmektedir (45,64,65,93,123). Genellikle çalışmalarda HPA aksına ait en az iki bozukluğun varlığında SCS tanısı konulmuştur (35,41,87,89,100,123). Bizim çalışmamızda kesin SCS tanısının konulmasında

düşük doz 1 mg DST serum kortizol konsantrasyonunun baskılanamaması esas kriter olarak alınmış ve yanlış pozitifliğin önlemesi için bunun dışında en az 2 parametrenin varlığında SCS düşünülmüştür. Deksametazon supresyon testleri sadece hiperkortizolizmin taranmasında değil, aynı zamanda hiperkortizolizmin düzeyinin de belirlenmesinde kullanılabilceği düşünülmektedir (85,93).

Çalışmalara seçilen hasta popülasyonuna, dahil edilen hasta sayısına ve kullanılan tanısal kriterlerin farklılığına bağlı olarak SCS prevalansı %5-20 arasında değişmektedir (35,36,41,64,69,77,89,90). Mantero ve ark. tarafından yürütülen en geniş adrenal insidentaloma serisine sahip çalışmada ise SCS prevalansı %9,2 olarak belirlenmiştir (35). Ambrosi ve ark. ise 32 hastanın değerlendirildiği çalışmada SCS prevalansını %12 olarak saptamıştır (124). Rossi ve ark. ise insidentalomalı hastalar arasında bu oranı %24 olarak saptamıştır (100). Çömlekçi ve arkadaşları 376 hastanın değerlendirildiği çalışmada SCS prevalansını %12,5 olarak saptamıştır (125). Bizim çalışmamızda ise SCS prevalansı % 15,2 olarak saptandı.

Önceki çalışmalarda FAA'ların tüm adrenal insidental kitlelere oranı %71 ile %84 arasında bildirilmiştir (32,35,36). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla benzer biçimde adrenal insidentalomaların %82,6 FAA olarak değerlendirildi.

26 tane uluslararası çalışmadan elde edilen verilerde tüm adrenal insidentalomalıların %5 inden azında adrenokortikal tümör saptanmıştır (36). Bizim çalışmamızda adrenokortikal karsinom saptanmadı.

Tümör boyutu benign-malign ayrımı açısından önemli bir parametredir. Tümör boyutu arttıkça malignite olasılığı da artış göstermektedir (32,37,62,63,64,65). Tümör boyutu, farklı adrenal kitlelerinde büyük boyutlarda karşımıza çıkması nedeniyle tek başına bir belirleyici olarak kullanılamaz (66). Bu bilgiyi destekler biçimde bizim çalışmamızda lezyon boyutu 50 mm ve 90 mm olan iki hastanın patoloji sonuçları sırasıyla myelolipom ve adrenokortikal adenom ile uyumlu geldi.

Aldosteron salgılayan adenomlar adrenal insidentalomaların %1,5-3,3'ünü oluşturmaktadır (41,63,76,77). Bizim çalışmamızda hastaların %2,2'sinde aldosteronoma saptandı.

Adrenal insidentalomalarda feokromasitoma prevalansı %1,5-11 arasında değişmektedir (35,32,40,46,65,69). Otopsi çalışmaları sonucunda %76'ya varan oranlarda klinik olarak sessiz feokromositoma olguları saptanmıştır (66,70). Kesin tanı için 24 saatlik idrarda katekolamin veya metanefrin atılımlarının değerlendirilmesi en yüksek sensitiviteye sahip yöntemdir (32,35,45,46,66). 24 saatlik idrarda metanefrin atılımı 1800 mcg üzerinde olması, plazma metanefrin düzeyinin 3-4 kat artması feokromasitoma için diagnostiktir, sensitivitesi %77-97 arasında, spesifitesi %69- 98 arasındadır (70,71). Bizim çalışmamızda ise 24 saatlik idrarda metanefrin, normetanefrin ve VMA atılımı normal aralıklarda saptanan semptomsuz bir hasta BT görüntülemesinde lezyon malignite yönünde değerlendirilmiş olması nedeni ile opere edildi ve patoloji sonucu benign feokromasitoma ile uyumlu saptandı.

SCS'nin araştırılma sürecindeki belirsizliklere rağmen, klinik olarak bulgu vermeyen adrenal adenomlu birçok hastanın az da olsa kortizol fazlalığına maruz kalabileceği düşünülmektedir (104). Bu hastalarda hipertansiyon, obezite ve diyabet gibi metabolik sendrom içinde tanımlanan, cushing sendromunun uzun süreli komplikasyonlarına rastlanabilir (85,88). İtalya'da yapılan 1004 adrenal insidentalomalı hastayı alan çok merkezli bir çalışmada hipertansiyon prevalansı %42, obezite prevalansı %28, diyabet prevalansı ise %10 saptanmıştır (62). 887 adrenal insidentalomalı hastayı inceleyen diğer bir çalışmada ise hipertansiyon %46, obezite %36, diyabet ise %21 oranında saptanmıştır (69). Türkiye'de yapılan 376 adrenal insidentalomalı hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hipertansiyon, metabolik sendrom, tip 2 diyabetes mellitus ve hiperlipidemi prevalansları sırasıyla %54,9, %48,1, %18,4 ve %59,6 olarak saptanmış (125). Çalışmamızda adrenal insidentalomalı hastalarda hipertansiyon prevalansı %50, obezite prevalansı %47,8, diyabetes mellitus prevalansı %21,7, metabolik sendrom prevalansı %41,3 olarak saptandı.

Yener ve arkadaşları tarafından Türkiye'de yapılan 231'i FAA, 42'si SCS olan 273 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hipertansiyon, dislipidemi, metabolik sendrom, prediyabet, tip 2 diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık prevalansları sırasıyla %54, %59, %47, %23, %18, %8 olarak saptanmış (126). Aynı çalışmada HT prevalansı SCS'de %68,2,

FAA'da %51,7; dislipidemi prevalansı SCS'de %58,9, FAA'da %59,1; MS prevalansı SCS'de %52,6, FAA'da %45,9; prediyabet prevalansı SCS'de %24,3, FAA'da %22,9; tip 2 DM prevalansı SCS'de %16,6, FAA'da %18,7; kardiyovasküler hastalık prevalansı SCS'de %19,5 FAA'da %6,7 olarak saptanmıştır. Hipertansiyon, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık prevalansı SCS olan grupta yüksek saptanmış olmakla beraber iki grup arasında sadece kardiyovasküler hastalık oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0,016).

Bizim çalışmamızda ise FAA ve SCS ayrı ayrı değerlendirildiğinde; hipertansiyon prevalansı SCS'de %71,4, FAA'da %44,7; tip 2 diyabetes mellitus prevalansı SCS'de %14,3, FAA'da %23,7; dislipidemi prevalansı SCS'de %28,6, FAA'da %28,9; metabolik sendrom prevalansı SCS'de %42,8, FAA'da %42,1; obezite prevalansı SCS'de %57,1, FAA'da %44,7 olarak belirlendi. Hipertansiyon ve obezite prevalansı SCS olan grupta daha yüksek saptandı, ancak FAA grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,005).

Türkiye'de yapılan TURDEP-II çalışmasında kadınların bel çevresi ortalaması 93 cm erkeklerin bel çevresi ortalaması 97 cm olarak saptandı (127). Bizim çalışmamızda ise adrenal insidentaloması olan kadınlarda bel çevresi ortalaması  $100,909 \pm 11,566$  cm, erkeklerde bel çevresi ortalaması  $100,692 \pm 10,1027$  cm olarak hesaplandı. SCS olarak değerlendirilen hastaların bel çevresi ortalaması ise  $107 \pm 10,61$  cm olarak diğerlerinden daha yüksek belirlendi.

Osteoporoz da kortizol fazlalığına bağlı olarak ortaya çıkabilecek bir komplikasyondur. Fakat klinik bulgusu olmayan adrenal insidentalomalı hastalarda kemik mineral yoğunluğu ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir (87). Araştırmacıların bir kısmı ögonadal ya da hipogonadal SCS'li hastalarda kemik kitlesinde azalma saptarken (98,99), bazı araştırmacılar ise kemik mineral yoğunluğu açısından hastalar ve kontrol grubu arasında fark saptamamıştır (100,101). Bizim çalışmamızda ise adrenal insidentaloma tespit edilen hastalarda osteoporoz prevalansı %35,7 osteopeni prevalansı %42,86 saptandı. Osteoporoz prevalansı FAA'ü olan hastalarda %36,36, SCS olan

hastalarda %33,3 olarak belirlendi, iki grup arasında anlamlı istatistiksel bir fark saptanmadı.

Adrenal insidentalomalı hastaların takibi sırasında belirgin klinik tablonun oluşması olguların çok az bir kısmında olsa da, bu hastalarda subklinik hiperkortizolizmin ortaya çıkış oranının farklı çalışmalarda %0-11 arasında olduğu saptanmıştır (36). Barzon ve ark. tarafından yapılan ve 75 insidentalomalı hastanın en az 2 yıl süre ile takip edildiği çalışmada hastaların yaklaşık %10'unda takip süreci içinde endokrin hipersekresyon geliştiği gözlenmiştir (67). Bizim çalışmamızda ise hastaların sonraki takiplerinde yapılan hormonal değerlendirmede SCS saptanmadı.

Çalışmalarda kortizol sekrete eden adrenal adenomlarda metabolik parametrelerdeki bozulmayla SCS'nin ilişkisi gösterilmiştir (85). Bununla birlikte FAA'u olanlarda birçok antropometrik ve laboratuvar parametrelerinde bozulma saptanmıştır (94). Kortizol sekresyon dinamikleri ile ilgili sınırlı veri olmasına rağmen FAA da ılımlı bir kortizol otonomisinin olabileceği düşünülmektedir (85,94,96,100). Yener ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada 114 FAA hastasının takip sırasında VKİ, bel çevresi ölçümlerinde belirgin yükselme saptanmış, takip sırasında yeni ortaya konan tip 2 DM, kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom, hipertansiyon, dislipidemi prevalansları sırasıyla %1,8, %3,5, %7,5, %10,5, %23,7 olarak saptanmıştır (126). Bizim çalışmamızda takip sırasında yeni tanı hipertansiyon, tip2 DM, dislipidemi saptanmadı. Takiplerde FAA grubunda olan hastalardan 8'inin dislipidemisinin düzelmediği, yalnızca bir hastanın dislipidemisinin düzeldiği saptandı, tip 2 DM hastaların 3'ünün hemoglobin A1c değerinde yükselme saptanırken yalnızca bir hastanın hemoglobin A1c değerinin hedef değere gerilediği saptandı. Yine FAA grubunda olan 4 hastanın VKİ'inde artış, 3 hastanın VKİ'inde azalma saptandı.

Takip sırasında tümör büyümesi 1 cm'den fazla olduğunda ve ya hormonal aktifleşme olursa cerrahi eksizyon düşünülmelidir (38). Bizim çalışmamızda ise bir hastanın 3. takibinde 15 mm'lik büyüme saptandı.



## SONUÇ VE ÖNERİLER

Rastlantısal saptanan adrenal insidentaloma pek çok farklı patoloji ile karşımıza çıkabilir.

En sık 5. ve 7. dekatlarda görülen adrenal insidentalomada yaş ortalaması 54'dür.

Kadınlarda daha sık görülür.

En sık karın ağrısı nedeni ile yapılan USG sonrasında ortaya çıkar.

Hastalarda en sık FAA görülmektedir. Hastalarda %15-20 oranında hormon sekresyonu vardır.

Adrenal insidentaloma tespit edilen tüm hastalar morbidite ve mortalite üzerine ciddi etkileri nedeniyle benign, malign, fonksiyonsuz ve hormon salgılayan kitleler açısından hormonal ve radyolojik olarak mutlaka değerlendirilmelidir.

Adrenal insidentaloma hastalarının SCS açısından taranması hastalığın erken tanınması ile ortaya çıkabilecek metabolik hastalıkların erken dönemde önlenmesini ve yaşam kalitesinin artmasını sağlar.

Adrenal insidentalomalı hastalarda hipertansiyon, diyabetes mellitus, obezite, osteoporoz ve metabolik sendrom prevalansları yüksektir.

Adrenal insidentalomaların radyolojik değerlendirmesinde dinamik sürrenal BT veya MRG güvenilir yöntemlerdir.

Çalışmamızın kısıtlılığı retrospektif olmasıdır, bu nedenle adrenal insidentalomalarla ilgili tedaviye yön verebilecek prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Vaughan ED. Adrenal anatomy and preparation for adrenal surgery , Hinman's Atlas of Urologic Surgery, Chapter 168,2012; 1095-1102.
2. Jeffrey A N, Adrenal. In: Seymour I, Schwartz MD (eds): Principles Of Surgery, 2,1999, p.1630-33,
3. Williams P L, Warwick R W, Dyson M, Bannister L H, Gray's anatomy. New York: Churchill Livingstone; 1989:1468-1472.
4. Mitty HA. Embryology, anatomy, and anomalies of the adrenal gland. Semin Roentgenol 1988; 23:271-9.
5. Welch T J, Sheedy II P F. The Adrenal Glands. In: Haaga J R, Lanzieri CF, Gilkeson R C (eds). CT and MR imaging of the Whole Body Volume 2. 4th ed. Missouri: Mosby, 2003:1511-36.
6. Harrison T S, Adrenal Glands. In: Schwartz SI: Principles of Surgery. Ed.4, McGraw Hill Book Co, Singapore, 1985:1488-1455
7. <http://www.endocrinesurgery.net.au/adrenal-anatomy/>
8. Cotran R S, Kumar V, Robbins S L, Robbins Pathologic Basis of Disease. Ed.4, WB Saunders, Philadelphia, 1989:1248-1255
9. Wells S A Jr, Santen R J, The pituitary and adrenal glands. In: Sabiston DC: Textbook of Surgery, Ed.13, WB Saunders Co. 1986.
10. Gröndal S; Hamberger B, Adrenal Physiology. In: Clark, O. H. ; Duh, Q. eds. Textbook of Endocrine Surgery. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997:461-465.
11. Han TS, Walker BR, Arlt W, Ross RJ, Treatment and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia Nature Reviews Endocrinology 2014 10;115–124.
12. Crowder RE. Development of the adrenal gland in man with special referance to origin and ultimate locations of cell types and evidence of favour of cell migration theory. Contrib Embryol 1975; 36:193-210.

13. Barron J. Pheochromocytoma: diagnostic challenges for biochemical screening and diagnosis. *J Clin Pathol.* 2010;63(8):669–674.
14. Thurston W, Wilson RS. The Adrenal Glands. In: Rharboumack C M, Wilson S R, Charboneau J W. *Diagnostic Ultrasound Volume 1.* 3th ed. Missouri: Elsevier Mosby, 2005:425-42
15. Dietrich CF, Wehrmann T, Hoffmann C et al: Detection of the adrenal glands by endoscopic or transabdominal ultrasound. *Endoscopy*, 1997; 29(9): 859–64
16. Ilias I, Sahdev A, Reznick R et al: The optimal imaging of adrenal tumors: a comparison of different methods. *Endocr Relat Cancer*, 2007; 14: 587–99
17. Blake MA, Kalra MK, Maher MM et al: Pheochromocytoma: An Imaging Chameleon. *Radio Graphics*, 2004; 24: 87–99
18. Weir J, Abrahams P: W step – Tomografia Komputerowa. *Atlas Obrazowy Anatomii Człowieka.* Polish edition, Urban & Partner, Wrocław, 2005; IX–XI [in Polish]
19. Lucyna P, Andrzej C, Artur JS, Jarosław BC. Adrenal incidentaloma imaging – the first steps in therapeutic management . *Pol J Radiol*, 2013; 78(4): 47-55.
20. Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH: Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011; 96(7): 2004–15.
21. Stajgis M, Guzikowska-Ruszkowska I, Horst-Sikorska W et al: CT diagnostic imaging of adrenal adenomas. *Pol J Radiol*, 2005; 70(2): 62–68.
22. Pantalone KM, Gopan T, Remer EM et al: Change in adrenal mass size as a predictor of a malignant tumor. *Endocr Pract*, 2010; 16: 577–87.
23. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology.* 2002;222:629-633.

24. Szumowski J, Simon JH. Proton chemical shift imaging. 2nd ed. St. Louis: Mosby, 1992:479-521.
25. Brunaud L, Bresler L, Descotes JL, Joffre F, Hubert J. Imagerie des incidentalomes surrénaliens. Prog Urol 2003;13:921-30.
26. Fottner C, Helisch A, Anlauf M, et al. 6-18F-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to 123I-meta-iodo-benzyl-guanidine scintigraphy in the detection of extra-adrenal and hereditary pheochromocytomas and paragangliomas: correlation with vesicular monoamine transporter expression. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:2800-10.
27. Hoefnagel CA. Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: Role in the management of neural crest tumors. Eur J Nucl Med 1994; 21:561- 81.
28. Sahdev A., Reznick R.H. Adrenal Imaging Grainger & Allison's Diagnostic Radiology, Chapter 44, 2014; 1008-1033.
29. Yoh T, Hosono M, Komeya Y, et al. Quantitative evaluation of norcholesterol scintigraphy CT attenuation value, and chemical shift MR imaging for characterizing adrenal adenomas. Ann Nucl Med 2008;22:513-9.
30. Gust L, Taieb D, Beliard A, et al. Pre-operative 18F-FDG uptake is strongly correlated with malignancy Weiss score, and molecular markers of aggressiveness in adrenal cortical tumors. World J Surg 2012;36:1406-10.
31. Yoon M, Kim S, Retroperitoneal Pleomorphic Liposarcoma Mimicking Adrenal Cancer in F-18 FDG PET / CT. 16 April 2010, Nucl Med Mol Imaging. 2010 Sep;44(3):230-1.
32. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally discovered adrenal masses. Endocr Rev, 1995; 16: 460-84.
33. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). Ann Intern Med. 2003;138:424-429.

34. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Klavuzu. 8. baskı, 2015, sayfa 71-80.
35. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study group on adrenal tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:637-44.
36. Barzon L, Sonino N, Fallo F, et al. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*, 2003; 149: 273-85.
37. Barzon L, Fallo F, Sonino N, et al. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2002, 146;61-66
38. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr Pract* 2009;15:1-20.
39. Boland GW, Blake MA, Hahn PF, Mayo-Smith WW. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology* 2008;249:756-75.
40. Kasperlik-Zeluska AA, Rosłowska E, Słowinska-Srzednicka J, et al. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1997; 46-1: 29-37
41. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. Incidentally discovered adrenal tumours: endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998, 83; 55-62.
42. Flecchia D, Mazza E, Carlini M, et al. Reduced serum levels of dehydroepiandrosterone sulphate in adrenal incidentalomas: a marker of adrenocortical tumor. *Clin Endocrinol*, 1995, 42; 129-34.
43. Gupta P, Bhalla A, Sharma R. Bilateral adrenal lesions. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2012 Dec;56(6):636-45.

44. Young WF Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29:159-185.
45. Barzon L, Boscaro M. Diagnosis and Management of Adrenal Incidentalomas. *J Urology*, 2000; 163: 398-407.
46. Ross NS, Aron DC. Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med*, 1990; 323: 1401-1405.
47. Dunnick NR, Korobkin M, Francis I. Adrenal radiology: Distinguishing benign from malignant adrenal masses. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 160:861-7.
48. Miyake H, Maeda H, Tashiro M, et al. CT of adrenal tumors: Frequency and clinical significance of low-attenuation lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 152:1005-7.
49. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Klavuzu. 8. baskı, 2015, sayfa 50-70.
50. Haider MA, Ghai S, Jhaveri K, Lockwood G. Chemical shift MR imaging of hyperattenuating (> 10 HU) adrenal masses: does it still have a role? *Radiology* 2004;231:711-6.
51. Newhouse JH, Heffess CS, Wagner BJ, et al. Large degenerated adrenal adenomas: Radiologic pathologic correlation. *Radiology* 1999; 210:385-99
52. Agrons GA, Lonergan GJ, Dickey GE, et al. Adrenocortical neoplasms in children: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1999; 19:989-1008.
53. Icard P, Goudet P, Charpenay C, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg.* 2001;25:891-897.
54. Lam KY, Lo CY. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30 year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002; 56: 95-101.

55. 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;124:1115-1122.
56. Cyran KM, Kenney PJ, Memel DS, et al. Adrenal myelolipoma. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166:395-400.
57. Foster DG. Adrenal cysts. Review of literature and report of case. *Arch Surg* 1966; 92:131-43
58. Otal P, Escourrou G, Mazerolles C, et al. Imaging features of uncommon adrenal masses with histopathologic correlation. *RadioGraphics* 1999; 19:569-81.
59. Dunnick NR, Korobkin M, Francis I. Imaging of adrenal incidentalomas: Current Status. *AJR Am J Roentgenol*, 2002; 179: 559-568
60. Kawashima A, Sandler CM, Ernst RD, et al. Imaging of nontraumatic hemorrhage of the adrenal gland. *Radiographics* 1999; 19:949-63.
61. Song JH, Mayo-Smith WW, Current Status of Imaging for Adrenal Gland Tumors, *Surg Oncol Clin N Am* 2014; 23:847-61
62. Angeli A, Osella G, Ali A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm Res*, 1997; 47: 279-283
63. Aso Y, Homma Y. A survey on incidental adrenal tumours in Japan. *Journal of Urology*, 1997; 147: 1478-1481.
64. Osella G, Terzolo M, Borretta G, et al. Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994; 79: 1532-1539.
65. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2000; 29-1: 43-56.
66. Arnaldi G, Masini AM, Giacchetti G, et al. Adrenal incidentaloma. *Braz J Med Biol Res*, 2000; 33(10): 1177-1189

- 67.Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. Risk factors and long term follow up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84: 520-526
- 68.Tabarin A, Bardet S, Berherat J, et al. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. *Ann Endocrinol* 2008;69:487—500.
- 69.Reincke M, Nieke J, Krestin GP, et al. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma: comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75: 826-832.
- 70.Lenders J, Pacak K, Walther M, et al. Biochemical Diagnosis of Pheochromocytoma. *JAMA*, 2002; 287(11): 1427-1434
- 71.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- 558
- 72.Welch T J, Sheedy II P F. The Adrenal Glands. In: Haaga J R, Lanzieri C F, Gilkeson R C (eds). *CT and MR imaging of the Whole Body Volume 2*. 4th ed. Missouri: Mosby, 2003:1511-36
- 73.Geoghegan JG, Emberton M, Bloom SR, Lynn JA, Changing trends in the management of phaeochromocytoma. *Br J Surg*. 1998 Jan;85(1):117-20.
- 74.Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:479-491.
- 75.Quint LE, Glazer GM, Francis IR, Shapiro B, Chenevert TL, Pheochromocytoma and paraganglioma: comparison of MR imaging with CT and I-131 MIBG scintigraphy. *Radiology*. 1987 Oct;165(1):89-93.
- 76.Mantero F, Masini AM, Opocher G, et al. Adrenal incidentaloma: an overview of hormonal data from the National Italian Study Group. *Horm Res*, 1997; 47: 284-289.



77. Caplan RH, Strutt PJ, Wickus GG. Subclinical hormone secretion by incidentally discovered adrenal masses. *Arch Surg*, 1994; 129: 291-296.
78. Seiler L. Diagnosis of primary aldosteronism: value of different screening parameters and influence of antihypertensive medication. *Eur J Endocrinol*, 2004; 150 - 3: 329-37.
79. Huang YY, Hsu BR, Tsai JS. Paralytic myopathy—a leading clinical presentation for primary aldosteronism in Taiwan. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:4038-4041.
80. Young WF Jr. Mini review: primary aldosteronism—changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology*. 2003;144:2208-2213.
81. Hamlet SM, Tunny TJ, Woodland E, Gordon RD. Is aldosterone/renin ratio useful to screen a hypertensive population for primary aldosteronism? *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1985;12: 249-252
82. Young WF Jr. Primary aldosteronism—treatment options. *Growth Horm IGF Res*. 2003;13(suppl A):S102-S108.
83. Young WF Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29:159-185.
84. Young WF Jr. Adrenal-dependent hypertension. *Probl Gen Surg*. 2003;20:68-80
85. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, et al. Subclinical Cushing's Syndrome in adrenal incidentalomas, *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2005; 34: 423-439
86. Chidiac RM, Aron DC. Incidentalomas. A disease of modern technology. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1997; 26: 233-253
87. Ross NS. Epidemiology of Cushing's syndrome . *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1994; 23: 539-546
88. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5593-5602.

89. Terzolo M, Ali A, Osella G, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998; 48: 89-97
90. Fernandez-Real JM, Ricart-Engel W, Simo R. Pre-clinical Cushing's syndrome: Report of three cases and literature review. *Horm Res*, 1994; 41: 230-235
91. Terzolo M, Osella G, Ali A, et al. Low dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S) level is not a good predictor of hormonal activity in non selected patients with incidentally detected adrenal tumours. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81: 1726-1729
92. Terzolo M, Osella G, Ali A, et al. Different patterns of steroid secretion in patients with adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81: 740-744.
93. Tsagarakis S, Roboti C, Kokkoris P, et al. Elevated postdexamethasone suppression cortisol concentrations correlate with hormonal alterations of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with adrenal incidentalomas. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 1998; 49: 165-171
94. Terzolo M, Pia A, Ali A. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 998-1003
95. Fernandez-Real JM, Ricart EW, Simo R, et al. Study of glucose tolerance in consecutive patients harbouring incidental adrenal tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998; 49: 53-56.
96. Tauchmanova 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: 4872-4878.
97. Siren J, Tervahartiala P & Sivula A. Natural course of adrenal incidentalomas: seven-year follow-up study. *World Journal of Surgery* 2000; 24: 579-582.

98. Chiodini I, Torlantino M, Carnevale V, et al. Bone loss rate in adrenal incidentalomas: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 5337-5341
99. Chiodini I, Tauchmanova L, Torlantino M, et al. Bone involvement in eugonadal male patients with adrenal incidentaloma and subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 5491-5494
100. 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: 1440-1448
101. Tauchmanova L, Rossi R, Nuzzo V, et al. Bone loss determined by quantitative ultrasonometry correlates inversely with disease activity in patients with endogenous glucocorticoid excess due to adrenal mass. *Eur J Endocrinol*, 2001; 145: 241-247
102. Morelli V, Eller-Vainicher C & Salcuni AS. Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism: a multicenter longitudinal study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2011; 26: 1816–1821
103. Libe R, Dall'Asta C, Barbetta L, et al. Long term follow up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*, 2002; 147: 489-494
104. Angeli A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma- a modern disease with old Complications (editorial comment). *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 4869-4871.
105. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A, The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. [Review] [286 refs]. *Endocr. Rev.* 19:647, 1998.
106. Choyke PL, Doppman JL. Case 18: Adrenocorticotropic hormone dependant Cushing syndrome. *Radiology* 2000; 214:195-8.
107. Hughes I A, Congenital adrenal hyperplasia--a continuum of disorders. *Lancet*. 1998 Sep 5;352(9130):752-4.

108. Sciarra F, Tosti Croce C, Toscano V, Androgen-secreting adrenal tumors. [Review] [40 refs]. *Minerva Endocrinol.*1995; 20-63.
- 109.Lanigan D, Choa RG, Evans J, A feminizing adrenocortical carcinoma presenting with gynaecomastia. *Postgrad Med J.* 1993 Jun;69(812):481-3.
- 110.Wang TS, Cheung K, Roman SA, Sosa JA. A cost-effectiveness analysis of adrenalectomy for nonfunctional adrenal incidentalomas: is there a size threshold for resection? *Surgery*2012;152:1125-32.
- 111.Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, Zinzindohoue F, Chatellier G, Plouin PF. 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
- 112.Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, et al. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer* 2008;113:3130-6.
- 113.Gaujoux S, Bonnet S, Leconte M, et al. Risk factors for conversion and complications after unilateral laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg* 2011;98(10):1392-9
- 114.NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). NIH Consens State Sci Statements. 2002;19:1-25.
- 115.Höfle G, Gasser RW, Lhotta K, Janetschek G, Kreczy A, Finkenstedt G. Adrenocortical carcinoma evolving after diagnosis of preclinical Cushing's syndrome in an adrenal incidentaloma: a case report. *Horm Res.* 1998;50:237-242.
- 116.Pi-Sunyer F. Clinical guidelines on identification, evaluation and treatment of obesity and overweight in adults. *Obes Res*, 1998; 6: 515-595
117. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu. *Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu*. 7. Baskı, 2015

118. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu. Metabolik Sendrom Klavuzu. 1. Baskı, 2009
119. Standards of medical care in diabetes-2009. Diabetes Care 2009;32(suppl 1):S13-S61.
120. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486- 97.
121. Morioko M, Fujii T, Matsuki T, et al. Preclinical Cushing's syndrome: report of seven cases and review of the literature. Int J Urology, 2000; 7: 126-132.
122. Aron DC. Adrenal incidentalomas and glucocorticoid autonomy. Clin Endocrinol, 1998; 49: 157-158
123. Bardet S, Rochmer V, Murat A, et al. 131I-6-iodomethylnorcholesterol scintigraphy: an assessment of its role in the investigation of adrenocortical incidentalomas. Clin Endocrinol, 1996; 44: 587-596
124. Ambrosi B, Passini E, Re T, Barbetta L, The clinical evaluation of silent adrenal masses. J Endocrinol Invest, 1997; 20: 90-107
125. Comlekci A, Yener S, Ertlav S, et al. Adrenal incidentaloma, clinical, metabolic, follow-up aspects: single centre experience. Endocrine 2010;37:40–6.
126. Yener S, Ertlav S, Secil M, et al. Increased risk of unfavorable metabolic outcome during short-term follow-up in subjects with nonfunctioning adrenal adenomas. Med Princ Pract. 2012;21(5):429-34.
127. Satman İ, Ömer B, Tutuncu Y, Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013 Feb;28(2):169-80.

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik hormon
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>CRH</b>	:Kortikotropin salgılatıcı hormon
<b>DEXA</b>	:Dual enerji X-ray absorptiyometri
<b>DHEA</b>	:Dehidroepiandrosteron
<b>DHEA-S</b>	:Dehidroepiandrosteron sulfat
<b>DST</b>	:Deksametazon supresyon testi
<b>FAA</b>	:Fonksiyonsuz adrenal adenom
<b>GE</b>	:Gradyent eko
<b>HU</b>	:Haunsfield unit
<b>HPA</b>	:Hipotalamus-hipofiz-adrenal
<b>İİAB</b>	:İnce iğne aspirasyon biyopsisi
<b>İV</b>	:İntravenöz
<b>K</b>	:Potasyum
<b>KAH</b>	:Konjenital adrenal hiperplazi
<b>MEN</b>	:Multiple endokrin neoplazi
<b>MRG</b>	:Manyetik rezonans görüntüleme
<b>MİBG</b>	:Metaiodobenzilguanidil
<b>Na</b>	:Sodyum
<b>NCEP ATP III</b>	: Ulusal kolesterol eğitim programı erişkin tedavi paneli III
<b>NIH</b>	:Ulusal sağlık enstitüsü
<b>OGTT</b>	:Oral glukoz tolerans testi
<b>11-B-HSD</b>	:11-B Hidroksisteroid dehidrogenaz
<b>18-F-FDG</b>	:18 floro-2-deoksi-glukoz
<b>PAK</b>	:Plazma aldosteron konsantrasyonu
<b>PRA</b>	:Plazma renin aktivitesi
<b>SCS</b>	:Subklinik cushing sendromu
<b>SSS</b>	:Santral sinir sistemi
<b>SD</b>	:Standart deviasyon

<b>Si</b>	:Sinyal intensite
<b>SiBY</b>	:Sinyal intensite baskılanma yüzdesi
<b>TE</b>	:Time to echo
<b>24-UFC</b>	:24-saatlik idrarda serbest kortizol atılımı
<b>USG</b>	:Ultrasonografi
<b>VKi</b>	:Vücut kitle indeksi
<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografisi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No.
<b>Şekil 1.</b> Sürenal bezlerin lokalizasyonu ve damarlarının şematik görünümü	9
<b>Şekil 2.</b> Adrenal korteks ve medulla	10
<b>Şekil 3.</b> Adrenal steroidlerin sentez aşamaları	12
<b>Şekil 4.</b> Benign adrenal adenom kontrastsız BT, dansite :-13,6 .	20
<b>Şekil 5.</b> Kontrastlı BT adrenal karsinoma görüntüsü. Sağ adrenalde ince ok ile gösterilen heterojen kitle (adrenal karsinom) ve kalın ok ile gösterilen retroperitoneal lenf nodu	21
<b>Şekil 6.</b> Küçük hücreli Akciğer Kanseri adrenal metastaz BT görünümü	21
<b>Şekil 7.</b> Adrenal myelolipom BT görünümü	23
<b>Şekil 8.</b> Adrenal kist BT görünümü	23
<b>Şekil 9.</b> Bilateral Adrenal hemoraji BT görünümü	25
<b>Şekil 10.</b> Feokromasitoma BT görünümü	27
<b>Şekil 11.</b> Aldosteronoma BT görünümü	28
<b>Şekil 12.</b> Adrenal insidentaloma için değerlendirme algoritması	35



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablolar</b>		<b>Sayfa No.</b>
<b>Tablo 1</b>	Adrenal insidentaloma etiyolojisi ve sıklığı	<b>19</b>
<b>Tablo 2</b>	HPA aks fonksiyon bozukluğunu gösteren hormonal testler	<b>29</b>
<b>Tablo 3</b>	Çalışmadaki hastaların özellikleri	<b>38</b>
<b>Tablo 4</b>	Dünya Sağlık Örgütü, T skoru değerlerine göre kemik mineral yoğunluğu sınıflaması	<b>40</b>
<b>Tablo 5</b>	Ulusal kolesterol eğitim programı (NCEP) erişkin tedavi paneli III-2001, metabolik sendrom tanı kriterleri	<b>41</b>
<b>Tablo 6</b>	Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı	<b>43</b>
<b>Tablo 7</b>	Adrenal insidentaloma tanısı öncesi hastaların doktora başvuru nedenleri	<b>44</b>
<b>Tablo 8</b>	Adrenal insidentalomaların tümör boyutu dağılım oranları	<b>47</b>
<b>Tablo 9</b>	1 mg DST 50 nmol/l üzerinde olan hastaların özellikleri	<b>51</b>
<b>Tablo 10</b>	Hastaların takiplerdeki VKİ'lerine göre sınıflandırılması	<b>56</b>

## GRAFİKLER DİZİNİ

<b>Grafikler</b>		<b>Sayfa No.</b>
<b>Grafik 1</b>	Cinsiyet oranları	<b>43</b>
<b>Grafik 2</b>	Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin dağılım oranı	<b>45</b>
<b>Grafik 3</b>	Adrenal insidental kitleleri lokalizasyon oranları	<b>45</b>
<b>Grafik 4</b>	Adrenal insidentalomaların tümör boyutu dağılım oranları	<b>46</b>
<b>Grafik 5</b>	Adrenal insidentalomaların radyolojik karakter oranları	<b>47</b>
<b>Grafik 6</b>	Hastaların VKİ'ne göre dağılım oranları	<b>48</b>
<b>Grafik 7</b>	Adrenal insidentalomalı hastalarda hipertansiyon, metabolik sendrom, dislipidemi, diyabetes mellitus sıklığı	<b>49</b>
<b>Grafik 8</b>	Kemik mineral dansitesine göre sınıflama	<b>50</b>
<b>Grafik 9</b>	Hormonal değerlendirme sonrası FAA, SCS, aldosteronom oranları	<b>52</b>
<b>Grafik 10</b>	SCS ve FAA'lu hastalarda komorbidite oranlarının karşılaştırılması	<b>53</b>
<b>Grafik 11</b>	Hastaların operasyon nedenleri	<b>54</b>
<b>Grafik 12</b>	Opere edilen hastaların patoloji sonucu dağılım oranı	<b>54</b>
<b>Grafik 13</b>	Hastaların takip sayısı	<b>55</b>

## FORMÜLLER DİZİNİ

<b>Formüller</b>	<b>Sayfa No.</b>
<b>Formül1</b> BT'de boyanmanın yıkanma yüzdesi	<b>15</b>
<b>Formül 2</b> HOMA formülü	<b>40</b>