



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BİLATERAL ADRENAL İNSİDENTALOMALAR MEN 1 ya da MEN 4 BİLEŞENİ OLABİLİR Mİ?

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖNGÜN ŞAHİN

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mustafa ÜNÜBOL

AYDIN 2019

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BİLATERAL ADRENAL İNSİDENTALOMALAR MEN 1 ya da MEN 4 BİLEŞENİ OLABİLİR Mİ?

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖNGÜN ŞAHİN

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mustafa ÜNÜBOL

AYDIN-2019

Bu çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri tarafından TPF-17020 no'lu proje ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyiminden her zaman faydalandığım, hem bir hoca hem de bir ağabey olarak hep yol göstericim olan ve kendisi ile çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum değerli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mustafa ÜNÜBOL'a ,

İç hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Sabri BARUTCA nezdinde uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde büyük katkı ve emekleri olan İç Hastalıkları öğretim üyesi tüm değerli hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim sırasında beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, bana bu süreçte destek olan, acı tatlı bir sürü anı biriktirdiğimiz doktor, hemşire ve personel tüm çalışma arkadaşlarıma,

Büyük bir sabır ve özveri ile beni yetiştiren, kaç yaşıma gelirim aynı sabır ve özveriyi her daim üzerimde hissettiğim değerli anne ve babama,

Doğduğumdan beri destekleri ve dualarını üzerimden hiçbir zaman esirgemeyen, varlıklarını hep yanımda hissettiğim, benim için ikinci anne ve baba olan değerli dedem ve babanneme teşekkür ederim.

Dr. Öngün ŞAHİN

Aydın, 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
TABLolar DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
EKLER DİZİNİ	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Adrenal İnsidentaloma Anatomisi ve Histolojisi.....	2
2.2. Adrenal İnsidentaloma Tanımı, İnsidansı ve Prevalansı	3
2.3. Adrenal İnsidentalomaya Yaklaşımlar	5
2.3.1. Adrenal İnsidentalomada Biyokimyasal Değerlendirme.....	5
2.3.2. Adrenal İnsidentalomada Görüntüleme Teknikleri	7
2.4. Adrenal İnsidentalomada Asemptomatik Hiperkortizolizm.....	9
2.5. Adrenal İnsidentalomada Feokromasitoma	10
2.6. Adrenal İnsidentalomada Aldosteron Üreten Adenomlar	11
2.7. Adrenal İnsidentalomada Malignensi Bulguları.....	11
2.7.1. Malignensi Öyküsü Olan Hastada Adrenal İnsidentaloma.....	12
2.7.2. Adrenal İnsidentalomada Adrenokortikal Karsinom.....	13
2.8. Adrenal İnsidentalomada Diğer Sebepler	14
2.9. Özel Durumlarda Adrenal İnsidentaloma Yönetimi.....	14
2.10. Bilateral Adrenal İnsidentalomalar.....	14
2.11. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi.....	15
2.12. Fonksiyonel Adrenal İnsidentalomada Yönetim.....	15
2.12.1. Asemptomatik Hiperkortizolizm	15

2.12.2. Kortizol Sekrete Eden Adenom.....	15
2.12.3. Feokromasitoma	16
2.12.4. Aldosteron Üreten Adenom.....	16
2.12.5. Fonksiyonel Olmayan Benign Adrenal İnsidentaloma.....	17
2.13. Adrenal İnsidentalomada Cerrahi.....	18
2.14. Multiple Endokrin Neoplazi (MEN)	20
2.14.1.MEN 1 ve MEN 4 Genel Bilgiler.....	20
2.14.2. MEN 1 Epidemiyolojisi.....	21
2.14.3. MEN 1 Klinik Özellikleri.....	21
2.14.4. MEN 1 Tanısının Temeli.....	22
2.14.5. MEN 1 Genetiği	25
2.14.5.1. Menin Proteini	27
2.14.5.1.1. Menin ve Epigenetik Regülasyonu.....	27
2.14.5.2.Genetik Testler ve MEN 1 Taraması.....	28
2.14.5.2.1. Paratiroid Tümör Taraması.....	30
2.14.5.2.2. Pankreatik NET Taraması	30
2.14.5.2.3. Pituiter Tümör Taraması.....	31
2.14.5.2.4. Timik, Bronkopulmoner ve Gastrik NET Taraması	31
2.14.5.2.5. Adrenal Tümör Taraması.....	31
2.14.6.MEN 4	31
2.14.6.1. CDKN1B Germline Mutasyonlu Hastalarda Fenotipik Özellikler.....	34
2.14.6.1.1. Primer Hiperparatiroidizm.....	34
2.14.6.1.2. Pituiter Adenom.....	34
2.14.6.1.3. Nöroendokrin Duodenopankreatik Tümörler	34
2.14.6.1.4. Adrenal Neoplazi.....	34

2.14.6.1.5. MEN 4 İlişkili Diğer Tümörler.....	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM	36
3.1. Hasta Grubu Seçimi.....	36
3.2. Serum Örneklerinin Değerlendirilmesi	37
3.2.1. Kandan DNA İzolasyonu.....	38
3.2.2. Primer Dizaynı ve Sentezi	39
3.2.3.PCR Optimizasyonu ve PCR.....	39
3.2.4.PCR Ürünlerinin Jelde Yürütülmesi.....	40
3.2.5. PCR Ürünlerinin Saflaştırılması	40
3.2.6. Sekans PCR Yöntemi	41
3.2.7. Sekans PCR Saflaştırılması	42
3.3. İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	61
ÖZET	63
SUMMARY	65
KAYNAKLAR.....	67
EK:GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI	79

TABLolar DİZİNİ

Tablo I. Çeşitli Adrenal İnsidentaloma Sıklıkları.....	4
Tablo II. Adrenal İnsidentaloma İzlemi İçin Öneriler.....	18
Tablo III. MEN 1, MEN 2A, MEN 2B, MEN 4'teki Tümör Spektrumu	22
Tablo IV. MEN Sendromları, Karakteristik Tümörleri ve İlişkili Genetik Anormallikler	23
Tablo V. Bazı Germline MEN 1 Mutasyonları.....	26
Tablo VI. MEN 1 Gelişimi İçin Yüksek Risk Barındıran Bireyleri Biyokimyasal ve Radyolojik Tarama Testi Kılavuzunun Özeti	30
Tablo VII. CDKN1B Germline Değişiklikleri ve Klinik Bulguları.....	33
Tablo VIII. MEN 1 ve MEN 4 Primer Sekansı.....	39
Tablo IX. PCR Bileşenleri.....	39
Tablo X. PCR Koşulları.....	40
Tablo XI. Sekans PCR Bileşenleri	41
Tablo XII. PCR Programı.....	42
Tablo XIII. Adrenal Adenomlardaki Hemogram ve Biyokimyasal Değişkenler.....	44
Tablo XIV. Adrenal Adenomlardaki Komorbiditeler	44
Tablo XV. Adrenal Adenomların Fonksiyonalitye Değerlendirmesi.....	49
Tablo XVI. Adrenal Adenomlar ve Kontrol Grubunun Genotipik Özellikleri	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Bilinen Adrenal Dışı Malignitesi Olan Hastada Adrenal Kitleye Yaklaşım	13
Şekil 2. Adrenal İnsidentaloma Yönetimi	19
Şekil 3. MEN 1 Tanısının Temeli.	24
Şekil 4. Germline ve Somatik MEN 1 Mutasyonları	26
Şekil 5. MEN 1 Gen Polimorfizmi Sıklığı	27
Şekil 6. MEN 1 Geni ve Menin Proteininin Sistematik Gösterimi	28
Şekil 7. 1091 MEN 1 ve 42 FIHP (Familial İzole Hiperparatiroidizm) Hastasında MEN 1 Mutasyon Tipleri ve Sıklıkları	28
Şekil 8. MEN 1 ve MEN4'te p27 Ekspresyon Yolakları	32
Şekil 9. MEN 4'e Yaklaşım	35
Şekil 10. p27 Proteininin Yapısı	36

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AACE:	Amerikan Klinik Endokrinologları Birliği (American Association of Clinical Endocrinologists)
AAES:	Amerikan Klinik Endokrin Cerrahları Birliği (American Association of Endocrine Surgeons)
ACC:	Adrenokortikal Kanser
ACTH:	Adrenokortikotropik Hormon
AIP:	Aril Hidrokarbon Reseptör İnterakting Protein
AP-1:	Aktive Edici Protein-1 (Activating protein-1)
Ark:	Arkadaşları
BGT:	Bozulmuş Glukoz Toleransı
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CDK:	Siklin Bağımlı Kinaz
CDKN:	Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörleri
CDKN1B:	Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörü 1B
DHEA-S:	Dehidroepiandrosteron Sülfat
DNA:	Deoksiribonükleik Asit
dNTP:	Deoksiribonükleozit trifosfat
ddNTP:	Dideoksiribonükleozit trifosfat
DST:	Deksametazon Baskılama Testi
EDTA:	Etilendiamin Tetraasetik Asit
eGFR:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
¹⁸F-FDG-PET:	Flor 18 İşaretili Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi
FHH:	Ailevi (Familial) Hipokalsiürik Hiperkalsemi

FIHP:	Familial İzole Hiperparatiroidizm
5-HIAA:	5-Hidroksiindolasetik Asit
GH:	Büyüme Hormonu (Growth hormon)
H3K4:	Trimetilat Histon 3'ün Lizin 4 Rezidüsü
HU:	Housfielt Ünitesi
IGF-1:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (Insulin-Like Growth Factor 1)
¹³¹⁻¹²³I-MIBG:	I 131-123 İşaretili Metaiodobenzilguanidin
İİAB:	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
K⁺ :	Potasyum
Kip:	Kinaz inhibitör Proteinleri
LOH:	Heterozigozite Kaybı
MAPK: Kinase)	Mitojenin Aktive Ettiği Protein Kinaz (Mitogen-Activated Protein Kinase)
MEN:	Multipl Endokrin Neoplazi
MLL:	Mixed Lineage Leukemia
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTC:	Meduller Tiroid Karsinomu
NET:	Nöroendokrin tümör
ng/dL:	nanogram/desilitre
ng/ml:	nanogram/mililitre
µg/dL:	mikrogram/desilitre
nmol/L:	nanomol/litre
NEJM:	New England Journal of Medicine
NIH:	National Institutes of Health;
NP-59:	¹³¹ I-6-betaiodometil- norkolesterol

PBMAH:	Primer Bilateral Adrenokortikal Hiperplazi
PCR:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PI3K:	Fosfotidil İnozitol 3 Kinaz (Phosphatidyl inositol-3 kinase)
PPoma:	Pankreatik Polipeptitoma
PTH:	Parathormon
pHPT:	Primer Hiperparatiroidizm
pmol/L:	pikomol/litre
PRA:	Plazma Renin Aktivitesi
PRL:	Prolaktin
SDB:	Süksinat Dehidrogenaz B
SDC:	Süksinat Dehidrogenaz C
SDD:	Süksinat Dehidrogenaz D
SUV39H1:	supresor of variegation 3-9 homolog family protein
USG:	Ultrasonografi
VIP:	Vazoaktif İntestinal Peptit
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
VIPoma:	Vazoaktif İntestinal Polipeptioma
VMA:	Vanilmandelik Asit
ZES :	Zollinger Ellison Sendromu

EKLER DİZİNİ

Ek 1: Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı	79
---	----

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Adrenal insidentalomalar, adrenal bezle ilgili herhangi bir hastalık şüphesi yokken, görüntüleme yöntemleri ile rastlantı sonucu saptanan adrenal kitlelerdir. Adrenal insidentalomalar, görüntüleme yöntemlerinin sık kullanılması ile birlikte sık görülmektedir. Tesadüfen saptanan adrenal kitlelerin sıklığı, otopsi serilerinde %6 (%1-32) olarak bulunmuştur. Adrenal dışı herhangi bir nedenle çekilen abdominal bilgisayarlı tomografilerde (BT) prevalansı %2-7 olarak bulunmuştur (1-3). Adrenal insidentalomaların en önemli bölümünü korteksten kaynaklanan adenomlar oluşturmaktadır. Adrenokortikal kanser ve metastazlar daha nadir görülmektedir (4-6). Yapılan çalışmalarda, adrenal kitlelerin hastaların %50-60'ında sağ adrenal bezde, %30-40'ında sol adrenal bezde ve %10-15 bilateral olduğu görülmektedir (1). Adrenal insidentaloma saptanan bir hastada, kitlenin malign olup olmadığı ve hormonal olarak aktivitesi olup olmadığı araştırılmalıdır. Klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak değerlendirilmeleri gerekmektedir. Bu değerlendirmeler sonucu takip ve tedavisi planlanmaktadır (4-7). Adrenal insidentaloma etiyopatogenezini araştırmak üzere yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ancak tam olarak nedenleri ortaya konulamamıştır (4-6). Adrenal insidentaloma kılavuzlarında, bilateral adrenal insidentalomalar için ek bir öneri bulunmamaktadır (4-7). Her bir taraftaki adrenal kitlelerin, tek taraflı adrenal kitle gibi değerlendirilmesi ve aynı görüntüleme protokolü uygulanarak benign mi malign mi olduğunun araştırılması önerilmektedir. Çoklu endokrin bez tümörü gibi kabul edilmektedir (7).

Çoklu endokrin bez tümörlerinde multiple endokrin neoplazilerin (MEN) olabileceği bilinmektedir. MEN'ler çeşitli tümörlerin birlikteliği ile oluşan bir tablodur. MEN 1, tümör supresör gen MEN 1 (11q13) de mutasyona bağlı oluşan otozomal dominant bir hastalıktır (MEN 1 geni, 610 aa, menin proteinini kodlar). MEN 1'de yirmiden çok endokrin ve endokrin dışı tümörün birlikteliği vardır. Bu nedenle her olası hastayı veya ailelerini kapsayacak basit, net bir tanım yapmak olası değildir. Pratik bir MEN 1 tanımı, MEN 1'le ilişkili tümörlerden ikisinin geliştiği hasta şeklinde yapılabilmektedir. MEN 1'in en sık bileşenleri, paratiroid, pankreatik adacık ve ön hipofiz tümörleri olmakla birlikte, adrenokortikal tümörler, karsinoid tümörler, menenjiom, lipom, kollajenom ve fasial anjiofibromlar görülebilmektedir. MEN 1'li hastalarda %40 oranında adrenokortikal tümörler görülebileceği belirtilmektedir. Klasik olmayan MEN 1 ilişkili iki tümör varlığında da

(adrenal tümör, paratiroid adenom vb) MEN 1 açısından genetik tarama yapılması önerilmektedir (8).

MEN 4, MEN ailesine son eklenen, daha önce MEN X olarak bilinen gruptur. Cdkn1b/CDKN1B gende germline mutasyonlar oluşmaktadır. Bu gen, p27Kip1'i kodlar; bu, her ikisi de, siklin / siklin bağımlı kinaz kompleksine bağlanan ve inhibe eden, böylece hücre döngüsü ilerlemesini önleyen varsayımsal bir tümör supresörü olarak kabul edilmektedir (8, 9). Paratiroid ve hipofiz tümörleri sık olmakla birlikte bilateral adrenal kitleler, Zollinger Ellison sendromu, gastrinoma, nöroendokrin tümörler (NET) ve karsinoidleri kapsamaktadır. Özellikle MEN 1 düşünülüp, menin geni negatif saptanan hastalarda araştırılması önerilmektedir (9).

Sonuç olarak, adrenal insidentalomaların tam olarak nedenleri ortaya konulamamıştır. MEN 1 ve MEN 4'lü hastalarda adrenal adenomlar görülebilmektedir. Çoklu endokrin bez tümörlerinde MEN açısından araştırmalar önerilmektedir. Literatür taramasında, bilateral adrenal adenomlu hastalarda MEN 1 ve MEN 4 açısından değerlendirme yapan çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, çoklu endokrin tümörü olması nedeniyle bilateral adrenal insidentaloma saptanan hastalarda, etiopatogenezde MEN 1 ya da MEN 4'ün yer alıp almadığının araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Adrenal Bezin Anatomisi ve Histolojisi

Adrenal bez, toplam ağırlığı 8-10 gram olup her iki böbreğin üst iç bölümünde, retroperitoneal alanda yer almaktadır. Korteks ve medulla olmak üzere 2 bölümden oluşur. Adrenal bezlerin fibröz bir kapsülü vardır. Adrenal korteks, bezin %85-90'ını oluştururken, %10-15'ini ise adrenal medulla oluşturur. Adrenal korteks, zona glomeruloza, zona fasikülata ve zona retikularis adında 3 tabaka içermektedir. Zona glomeruloza adrenal korteksin yaklaşık %15'idir ve aldosteron üretiminden sorumludur. Zona glomerulozada 17 α -hidroksilaz aktivitesi olmadığından kortizol ve androjen üretimi olmaz. Zona fasikülata ise en kalın tabaka olup korteksin yaklaşık %75'ini oluşturur. Zona fasikülata ve zona retikularis tabakaları tek bir birim gibi faaliyet gösterir. Bu tabakalar 17 α -hidroksilaz aktivitesine sahip olduklarından glukokortikoidler, androjen ve östrojen hormonlarını üretilir. Zona fasikülata ve

zona retkulariste 11 β -hidroksilaz aktivitesi olmadığı için deoksikortikosteron, kortikosteron ve aldosterona dönüştürülemez. Katekolaminler ise adrenal medullada sentezlenir (10).

2.2.Adrenal İnsidentalomanın Tanımı, İnsidansı ve Prevalansı

Adrenal hastalıklarla ilişkili olmayan semptomlar nedeniyle yapılan görüntüleme yöntemleri ile tesadüfen tespit edilen adrenal kitlelere adrenal insidentaloma denilmektedir. (11). Tanıma uyabilmesi için, istenmiş olan görüntüleme yöntemlerinin adrenal bezle ilişkilendirilmeyen bir belirti ve bulgu nedeniyle istenmesi ve olgunun bilinen herhangi bir malignitesinin olmaması gerekmektedir (12). Hastada yeni tanı konulmuş arteriyel hipertansiyon varken adrenal kitle saptandıysa, kanser tanısı varken evreleme amaçlı tetkik ediliyorsa ya da kanser şüphesi ile araştırılıyorsa, bu tetkikler sırasında saptanan adrenal kitleler, insidentaloma tanımının dışında tutulmaktadır (13)

Adrenal insidentaloma saptandığı zaman kitlenin malign olup olmadığı ve hormonal olarak aktif olup olmadığı klinik, laboratuvar ve radyoloji ile araştırılmalıdır (14). Adrenal insidentalomaların çoğunluğunu, korteks kaynaklı adenomlar oluştururken kanser ve adrenal beze metastazların nadiren görüldüğü bilinmektedir (1).

Adrenal insidentalomaların prevalansı otopsi serilerinde %6 (%1-32) olarak bulunmuştur (1-3,15). Adrenal dışı herhangi bir nedenle çekilen abdominal BT'de prevalansı %2-7 olarak bulunmuştur (1-3). Radyolojik çalışmalar göstermiştir ki 50 yaşından sonra prevalansı yaklaşık %3 civarında olup ileri yaşta bu oran %10'lara çıkmaktadır. Çocuklarda ise çok nadir görülmektedir (1, 3, 15-17).

Fonksiyonel olmayan benign adrenal adenomlar, adrenal adenomların %80'ini oluşturmaktadır (18). Son çalışmalar göstermiştir ki adrenal insidentalomalı hastalar arasında adrenokortikal karsinomların prevalansı %2-5 arasında, adrenal metastazlar %1-2 ve feokromasitomalar da %3-6 arasında görülmektedir (12, 19-21). Diğer vakalar ise adrenal kist, ganglionörom, myelolipom ve hematoma gibi sebeplerdir (Tablo I).

Adrenal bez, çok çeşitli kanserler için metastaz alanı olabilmektedir (akciğer kanseri, meme kanseri, renal kanser, melanom, lenfoma vb). Kanser hastalarında yapılan kohort çalışmaları göstermiştir ki; bunlardaki adrenal kitlelerin %50-75'i metastazdır (22).

Kim ve arkadaşlarının çalışmalarında fonksiyonel adrenal tümör insidansı %41,3 olarak saptanmıştır (23). Fakat başka çalışmalarda %13,6 ve %18 olarak bulunmuştur (24, 25). Fonksiyonel adrenal adenomlardan; feokromasitoma insidansı ortalama %6,2, Cushing

sendromu insidansı %8,1, hiperaldosteronizm insidansı %3,9 bulunmuş olup adrenokortikal karsinom ve adrenal metastaz insidansları ise % 2,6'dır (23-25).

Tablo I: Adrenal İnsidentalomaların fonksiyonel ve malignite değerlendirilmesi (26)

	Ortalama (%)	Görülme sıklığı aralığı (%)
Klinik Çalışmalar		
Adenom	80	33-96
Fonksiyone olmayan adenom	75	71-84
Kortizol sekrete eden	12	1-29
Aldosteron sekrete eden	2,5	1,6-3,3
Feokromasitoma	7	1,5-14
Karsinom	8	1,2-11
Metastaz	5	0-18
Adrenalektomi yapılan hastalardaki çalışmalar		
Adenom	55	49-69
Fonksiyone olmayan adenom	69	52-75
Kortizol sekrete eden	10	1-15
Aldosteron sekrete eden	6	2-7
Feokromasitoma	10	11-23
Karsinom	11	1,2-12
Myelolipom	8	7-15
Kist	5	4-22
Ganglionörom	4	0-8
Metastaz	7	0-21

Adrenal insidentalomalar nadiren bazı genetik sendromlarla birlikte görülebilmektedirler. Carney kompleksi, McCune Albright sendromu, Li-Fraumeni sendromu, Beckwith-Wiedemann sendromu, Von Hippel Lindau ve MEN'ler adrenal adenomların görülebildiği genetik hastalıklar arasında yer almaktadır (27, 28).

Bilateral adrenal insidentalomaların etiyojisinde ise tek taraflı adrenal adenomlardan farklı olarak metastatik hastalıklar, konjenital adrenal hiperplazi, lenfoma, enfeksiyonlar (fungal, tüberküloz), hemoraji, ACTH bağımlı Cushing sendromu, feokromasitoma, amiloidoz bulunmaktadır (27).

2.3.Adrenal İnsidentalomaya Yaklaşım

Son kılavuzlara göre adrenal insidentalomalar, aşağıdaki maddelerden en az birini içeriyorsa, multidisipliner bir uzman takımı ile değerlendirilmelidir (7).

- ✓ Görüntülemeler benign lezyonla uyumlu değilse
- ✓ Hormon aşırı üretiminin kanıtları varsa
- ✓ İzlemede tümörde büyüme saptandıysa
- ✓ Adrenal cerrahi düşünülüyorsa

2.3.1.Adrenal İnsidentalomalarda Biyokimyasal Fonksiyonel Değerlendirme

Glukokortikoid, mineralokortikoid, cinsiyet steroidleri ve katekolaminlerde aşırı üretim sadece klinik bazı sendromlara sebep olmakla kalmaz, aynı zamanda morbidite ve mortalite artışı ile de ilişkilidir (27). Caplan ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarına göre malign hastalık öyküsü olmayan adrenal adenomlu hastalarda aldosteron, kortizol ya da katekolamin hipersekresyonu %12-23 arasındadır (29). Bu sebeple lezyonun hormon aşırı üretimi yapıp yapmadığı önemlidir (30).

Asemptomatik hiperkortizolizm, feokromasitoma ya da malignite açısından klinik, biyokimyasal ve görüntüleme çalışmaları bütün hastalara uygulanmalıdır. Hipertansiyon ya da hiperkalemi varsa aldosteronizm açısından da değerlendirilmelidir (26).

Cushing sendromu açısından Lee ve ark. kılavuzunda 24 saatlik üriner serbest kortizolden çok 1 mg (deksametazon supresyon testi) DST bakılmasını önerirler (18, 31). European Society of Endocrinology kılavuzunda kortizol aşırı üretimi açısından 1 mg DST yapılması önerilmektedir (7). 1 mg DST ile kortizol <1.8 µg/dL arasında saptanması normal olarak değerlendirilmektedir (32).

Feokromasitoma için en sensitif tarama plazma serbest metanefrini olmasına rağmen, plazma serbest normetanefrini, 24 saatlik idrarda total metanefrin, 24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrin de kullanılabilir (33).

Primer aldosteronizm açısından plazma aldosteron/renin aktivite oranı en iyi tarama yöntemidir (34). Eş zamanlı hipertansiyonu ve açıklanamayan hipokalemisi olan hastalarda aldosteron/renin aktivite oranına primer aldosteronizm açısından bakılmalıdır. Klinik ve görüntülemelerde adrenokortikal karsinom düşünülüyorsa cinsiyet hormonlarına ve steroid prekürsörlerine bakılması önerilmektedir (7).

Son kılavuzlara (7, 18) göre insidentalomalara ilgili genel öneriler şu şekilde sıralanabilir:

- Adrenal insidentalomalı bütün hastalar klinik, biyokimyasal olarak ve görüntülemelerle adrenal hormon üretimi ya da malignite açısından değerlendirilmelidir.
- Asemptomatik hiperkortizolizmi dışlamak için 1 mg DST bütün hastalara önerilir.
- 1 mg DST kan sonucu 50 nmol/L ya da 1.8 µg/dL seviyesi ve altında ise otonom kortizol sekresyon ihtimali dışlanabilir; 1.9-5.0 µg/dL(51-140 nmol/L) arasında ise ihtimal dahilindedir; 5,0 µg/dL(140 nmol/L) üzerinde ise otonom kortizol sekresyonunun bir delili olarak görülebilir. Otonom kortizol sekresyonu saptandığında Tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon ve asemptomatik vertebral fraktür için de tarama yapılmalıdır.
- Katekolamin metabolitlerinin testi, 24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrin ve plazma metanefrinini içermeli, feokromasitomayı dışlamak için tüm adrenal insidentalomalı hastalara uygulanmalıdır.
- Eş zamanlı hipertansiyonu ya da hipokalemisi olan hastalarda da primer hiperaldosteronizmi dışlamak için plazma aldosteron/renin aktivite oranına bakılması önerilir.
- Hastada adrenal dışı kanser öyküsü varsa, adrenal metastaz ve feokromasitoma ihtimali akılda bulunmalıdır.
- Eğer bilateral adrenal metastaz, invaziv hastalık ya da adrenal içine kanama şüphesi varsa hipoadrenalizm açısından değerlendirme önerilir.
- Bilateral adrenal tümörü olan hastalarda konjenital adrenal hiperplazi ayrımı açısından, sabah 17-hidroksiprogesteron testine bakılması önerilir.
- Görüntülemelerde sonuçlar belirsiz ise ve nadir görülen bir tümörden şüpheleniyorsak, adrenal dışı malign tümörlü hastada biyopsi yapılabilir. Biyopsi yapılacaksa, biyopsi öncesi feokromasitoma dışlanmalıdır.

- 2 gün düşük doz DST ile kortizol 1,8 µg/dL(50 nmol/L) ve daha fazla ise Cushing sendromu tanısı konulabilir. Hipertansiyon, obezite, diyabetes mellitus ve osteoporoz gibi klinik bulguları olan hastalarda tükürük kortizolüne, üriner serbest kortizolüne de bakılmalıdır.
- 1 mg DST sonucu 5 µg/dL ve daha yüksek gelen asemptomatik hastalarda asemptomatik hiperkortizolizm tanısı konulabilir.
- Salin ya da yüksek doz tuz yüklemesi sonrası aldosteron baskılanmazsa, aldosteron sekrete eden adenom tanısı konulabilir.
- Fassnacht ve arkadaşları, normal hormon sonuçları olan hastalarda klinik olarak yeni gelişen bir endokrin aktivite bulgusu olmadıkça hormonal testlerin tekrarlanması gerektiğini söylemişlerdir (7).

2.3.2. Adrenal İnsidentalomada Görüntüleme

Görüntüleme çalışmalarının ana amacı, malign tümörleri erken evrede tanımak ve cerrahi rezeksiyonla kür sağlanmasıdır (26). Tipik testler BT, MRG ve ¹⁸F-FDG-PET'tir (18). Bütün adrenal insidentalomalara görüntüleme yapılması önerilir. Böylece homojen olup olmadığı, lipitten zenginliği, malignite potansiyeli değerlendirilir (7).

MRG VE BT'nin birbirine üstünlükleri yoktur. MRG, BT'ye göre biraz daha pahalı bir tetkiktir (35, 36). BT görüntülemeleri, adrenal insidentaloma takibi sırasında primer görüntüleme olarak önerilir. Benign adrenal kitle görünümünde olanlarda (<10 HU, homojen, <4 cm olanlarda) BT sonrası diğer görüntülemelere gerek yoktur. BT bulguları belirsizse ve tanı koymada yetersiz kaldığında MRG tercih edilir. Tanı açısından arada kalınan adrenal lezyonlarda, ilk görüntülemeden 6-12 ay sonra BT tekrarı ya da MRG çekilmesi önerilir (7). BT'de 10-30 HU arasında görülen lezyonlar için MRG kullanılabilir. Kimyasal şift MRG, konvansiyonel MRG'ye göre azalmış T1 sinyali ve artmış T2 sinyali ile malignite veya feokromasitoma açısından tanı koymada daha iyidir (35, 36). Adrenokortikal adenomlar MRG'de T2 ağırlıklı intensitede karaciğerle benzerdir; malign tümörlerde ise T2 ağırlıklı intensitede karaciğere göre artış vardır (7).

¹⁸F-FDG-PET ya da PET/BT tetkiki diğer tetkiklerle tanımlanması zor olan ya da potansiyel malign olan tümörler için yardımcı olabilir (37-39). ¹⁸F-FDG-PET yöntemi ile gereksiz cerrahiden kaçınılabilir (40). 17 hastalık bir metastatik feokromasitoma çalışma raporuna göre ¹⁸F-FDG-PET, ¹³¹⁻¹²³I-MIBG(metaiodobenzilguanidin) taramasına göre daha

duyarlıdır (41). Fakat bir ¹⁸F-FDG-PET, maligniteyi ayırt edemeyebilir, bu sebeple ¹⁸F-FDG-PET, diğer görüntülemelerde tümör bulunmadıysa ya da feokromositoma şüphesi varsa kullanılabilir (18).

Benign ve malign tümör ayırımında kontrastsız BT en iyi yöntemdir (≤ 10 HU için benign adenom spesifitesi %71-79, sensitivitesi %96-98) (26,45,46). Adenomların %10-40 kadarı düşük yağ barındırdığı için bunlarda $HU > 10$ saptanır (42). Lezyon boyutu ve washout paterni de benign malign ayırımında önemlidir (43). Adenomlar, intravenöz kontrastı hızlıca alır ve hızlıca boşaltırlar. Malign adrenal lezyonlar ise kontrastı hızlıca alır fakat yavaş boşaltırlar. Göreceli washoutu $> 40\%$, mutlak washoutu $> 60\%$ ise adrenal lezyonun benign olduğu varsayılır (7).

4-6 cm'den büyük, düzensiz kenara sahip ve heterojenitesi olan, atenüasyonu 10 HU ya da daha fazla olan, 10-15 dakika sonraki kontrast washoutu $< 40\%$ olan, kalsifikasyon içeren ve çevre dokuya invazyon gösteren lezyonlar malignite açısından anlamlıdır (27, 44, 45).

Kontrastlı olmayan BT, adrenal tümörün benign olup olmadığının araştırılması için başlangıç görüntüleme tetkiki olmalıdır (18). Görüntülemelerde adrenal kanser şüphesi olan hastalarda cinsiyet hormonları ve steroid prekürsörlerine bakılması son kılavuzlarda önerilmiştir (18). Malign bir tümörden şüpheleniyorsak ve BT bulguları kesin değilse, ¹⁸F-FDG-PET ya da PET/BT ayırıcı tanı için kullanılabilir (46). Ultrasonografinin insidentalomalardaki duyarlılığı BT ve MRG'ye göre düşüktür. Bu nedenle insidentaloma izleminde kullanımı önerilmez (7).

Sintigrafik değerlendirmelerde ise ¹³¹Iyodin (I), ¹³²I-işaretili metaiodobenzilguanidine (MIBG) ve ¹³¹I-6-betaiodometil- norkolesterol (NP-59) kullanılmaktadır. Ayrıca ¹¹¹In-Octreotid sintigrafisi de feokromositoma ve diğer semptomeduller hastalıkların tanımlanması ve lokalizasyonunda kullanılır. Adrenal insidentalomalarda sintigrafik tetkikler, sadece malign veya bilateral feokromositoma şüphesi olan vakalarda önerilmektedir (1,7).

Bilateral adrenal insidentalomalı hastalarda da klinik muayene, biyokimyasal testler ve görüntüleme yöntemleri, tek taraflı adenomlarda olduğu gibi aynı şekilde uygulanmalıdır. Bilateral adrenal insidentalomalı hastalara yaklaşımla ilgili farklı bir kılavuz yayınlanmamıştır (7).

2.4. Adrenal İnsidentalomada Otonom Kortizol Sekresyonu (Subklinik Cushing sendromu)

Adrenal insidentalomaların yaklaşık %1-29'unu subklinik Cushing sendromu (otonom glukokortikoid hipersekresyonu) oluşturur. Adrenal insidentalomalı hastalarda görülen en sık hormonal anormalliktir. Metabolik sendrom, obezite dislipidemi, arteriyel hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı ve osteoporozla ilişkili olduğu bulunmuştur (1, 20, 47, 48).

Reincke ve ark. fonksiyonel olmayan 13 adrenal insidentalomalı hastada insülin direnci ve hiperinsülinizm olduğunu saptamışlardır (49). Terzolo ve arkadaşlarının çalışmasında subklinik Cushing sendromlu hastalar ile fonksiyonel olmayan adrenal insidentalomalı hastalar karşılaştırıldığında insülin düzeyi, glukoz ve kan basıncının benzer olduğunu saptamıştır (50). Muscogiuri ve ark. hiperinsülinizmin adrenal kitlede büyüme yapabileceğini söylemişlerdir (51). Yener ve ark. 49 fonksiyonel olmayan adrenal insidentalomalı hastada karotis arterde intima-media kalınlığında artış saptamışlardır (52).

Endokrin derneklerinin kılavuzlarına göre tarama için 1 mg DST önerilmektedir. Bununla birlikte kortizol bağlayıcı globulin konsantrasyon artışı yapan durumlar (östrojen, gebelik vb), deksametazon metabolizmasını artıran ilaçlar (barbitürat, fenitoin vb) ile yalancı Cushing gözlenebilmektedir. Bu sebeple 1 mg DST sonucu anormal gelen hastalarda doğrulama yapılması önerilmektedir.

Güncel kılavuzların (Lee, Fassnacht ve ark.) önerilerine göre asemptomatik hiperkortizolizm görülen hastalarda:

- Hipertansiyon, tip 2 diyabetes mellitus ve asemptomatik vertebral fraktür açısından tarama yapılmalı ve uygun tedavi verilmelidir (7).
- Cerrahi tedavi gerekliliği ve kararı yaş, kortizol seviyesi, genel sağlık durumu ve hastanın tercihinine göre bireyselleştirilmelidir.
- Asemptomatik hiperkortizolizimli hastada hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı, dislipidemi ya da osteoporoz kötüleşirse cerrahi düşünülmelidir.
- Kortizol sekrete eden adenom sebebi ile adrenal gland cerrahisi yapılırsa, hipotalamo-hipofizer-adrenal aks düzeleneye kadar glukokortikoid tedavisi uygulanmalıdır.
- Pre-postoperatif glukokortikoid tedavisi ve hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın düzelmesi açısından test uygulanmalıdır.
- Diyabetes mellitus ve hipertansiyon gibi hiperkortizolizmin sebep olabileceği hastalıkları açısından araştırma yapılması önerilir.

- Kortizol üreten adrenal adenomlu hastada adrenalektomi planlanırsa operasyon sırasındaki enfeksiyon riski, preoperatif profilaktik geniş spektrumlu antibiyotiklerle azaltabilir.
- Kortizol üreten adrenal adenomlarda adrenalektomi öncesi ve sonrası steroid yönetimi gereklidir. Kortizol üreten adrenal adenomlu, cerrahiye giden hastada hipotalamo-hipofizer-adrenal aks düzeline kadar steroid tedavisi gereklidir.
- Venöz tromboembolizmi önlemek için aralıklı hava basıncı cihazları ya da basınçlı çoraplar, düşük molekül ağırlıklı heparin ya da unfraksiyone heparin cerrahi sırasında ve sonrasında hasta serbestçe hareket edebilene kadar kullanılmalıdır.
- Aşıkır Cushing bulguları olmayan otonom kortizol sekresyonlu hastalara kortizol salınımı ve komorbiditeler açısından yılda bir değerlendirme yapılması önerilir (7, 18).

2.5.Adrenal İnsidentalomada Feokromasitoma

Adrenal insidentalomaların %3,7'sini feokromasitoma oluşturmaktadır (1). Feokromositomaların büyük çoğunluğu (%86) sporadiktir. Geri kalan feokromositomalar (%14) nörofibromatozis tip 1, von Hippel-Lindau sendromu, multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN 1) ve tip 2 (MEN 2), süksinat dehidrogenaz B, C ve D'yi (SDHB, SDHC ve SDHD) kodlayan gen mutasyonu ile ilişkili feokromositoma/paraganglioma sendromlarına eşlik etmektedir (53, 54). Feokromositomaların %10'u bilateral görülmektedir. Bunlar çoğunlukla aileseldir. Olguların %10'u adrenal dışı yerleşimli olup, %10-13 oranında malign özelliktedirler (16, 54). Feokromasitoma olgularının %50'sinde hipertansiyon mevcut olup hipertansiyona feokromasitoma triadı (baş ağrısı, çarpıntı, terleme üçlüsü) eşlik edebilmektedir. 201 hastalık bir seride olguların %10'unda terleme, baş ağrısı ve çarpıntı olduğu saptanmıştır; bu sebeple hastalar asemptomatik olabileceğinden adrenal insidentalomalı olguların feokromasitoma yönünden taranması önerilir (55). Plazma serbest metanefrin ölçümünün, idrar metanefrin ve katekolaminlerine göre duyarlılığı daha yüksek olup özgüllüğü daha düşük bulunmuştur (31, 56, 57). İdrar normetanefrin değeri >170 mikrogram/gün, idrar toplam metanefrinleri $\geq 1,8$ mg/gün ve VMA ≥ 11 mg/gün olması feokromasitomayı destekler (53, 54). Ortak bir görüş olarak feokromasitoma tanısında ilk basamakta biyokimyasal tetkik olarak plazma metanefrinlerinin kullanımı önerilir (1, 12, 13, 16, 20, 28, 53, 54). Fraksiyone metabolitlerin değerlendirilmesi, toplam metanefrin değerlendirmeden daha üstün bulunmuştur (58).

Feokromasitomada cerrahi planlandığında kardiyovasküler komplikasyonlardan korumak amacı ile cerrahi öncesi α -bloker tedavi başlanması ortak bir öneridir. Cerrahi öncesi serbest sodyum diyeti ve sıvı alınması, postoperatif ciddi hipotansiyonu önler ve katekolaminlerin sebep olduğu kan volüm kontraksiyonunu düzeltir. Post-operatif 7-14 gün kan basıncı ve nabız düzene girene kadar medikal tedavi önerilir (18).

Çoğu feokromasitomalı hastada laparoskopik adrenalektomi gibi minimal invaziv teknikler önerilir. İnfiltratif feokromasitomalı, 6 cm ve daha büyük tümörü olan hastalarda abdominal adrenalektomi komplet rezeksiyonla yapılmalıdır. Cerrahi sonrası kan basıncı, nabız ve kan glukozu takip edilmeli ve gerektiğinde derhal tedaviye başlanmalıdır. Cerrahi sonrası hastalığın tekrarlayıp tekrarlamaması açısından plazma ve üriner fraksiyone metanefrinlerine bakılması önerilir. Yıllık biyokimyasal testlerin, metastaz ya da rekürrens açısından yapılması önerilir (7, 18).

2.6. Adrenal İnsidentalomalarda Aldosteron Üreten Adenom

Aldosteron üreten adenomların toplumda prevalansı % 1 olmakla birlikte hipertansifler arasında prevalansının %5-12 olduğu düşünülmektedir (59). Aldosteron üreten adenomlar; aldosteron yüksekliği, plazma renin aktivitesi (PRA) düşüklüğü ve hipokalemi ile görülürler. En sık bulgusu hipertansiyon olmakla birlikte normokalemik hastalar, hipokalemiklerden fazla görülmektedir. Adrenal insidentaloma ve hipertansiyonu olan 90 hastalık bir çalışmada hastaların %5,5'inde hiperaldosteronizm saptanmıştır (60).

Primer hiperaldosteronizm tanısında en yararlı test, ayakta aldosteron, renin düzeyine bakmak ve oranlamaktır. Plazma aldosteron/PRA (plazma renin aktivitesi) oranı 20 ve üzerinde saptanırsa, otonom mineralokortikoid salgılanmasının gösterilmesi için ek testlere gereksinim duyulur. Testin güvenilirliğinin sağlanması için test yapılmadan altı hafta önce spirololakton, eplerenon, kıvrım diüretiklerin kesilmesi; testten iki hafta önce de beta bloker ve dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerlerinin kesilmesi önerilir. Doğrulama testi olarak salin infüzyon testi, fludrokortizon baskılama testi veya oral tuz yükleme testi yapılması önerilir. İntravasküler volümün genişletilerek aldosteron düzeyinin bu durumda bile baskılanmadığı ve otonom aldosteron salgılandığı gösterilmeye çalışılır. Salin infüzyon testinde 2 litre salin, 4 saatte verilir. İnfüzyon sonrası aldosteron >277.4 pmol/l (ya da >10 ng/dl) olması tanı koydurur. Adrenal insidentalomaya unilateral aldosteron üreten adenom tanısı konulursa laparoskopik adrenalektomi önerilir. Aldosteron üreten adenom hastası

cerrahiyi istemiyorsa ya da cerrahi için uygun değilse, mineralokortikoid reseptör antagonistleri önerilir (7). Plazma aldosteron/PRA oranı normal olan fakat ek tetkiklerde primer aldosteronizm olduğu gösterilen ya da ayırıcı tanı için ek tetkiklerin yapılmasını istemeyen hastaların mineralokortikoid reseptör antagonistleri ile tedavi edilmesi güncel kılavuzların önerisidir (7, 18)

2.7. Adrenal İnsidentalomada Malignite Bulguları

Adrenal kitle 4 cm ve üzerinde ise malignite riski çok artacağı için cerrahi olarak çıkarılması önerilir (61, 62).

Adenomların çoğunda, kontrast ajan verildikten 10-15 dakika sonra kontrastın %50'sinden fazlası boşalır. Adrenal kanser, feokromasitoma ve metastatik kanserlerde ise kontrastın %50'den azı boşalır (63). Düzensiz sınır, heterojen görünüm, çevre dokuya invazyon malignite lehine bulgulardır (64). İzlemede % 20'den fazla ya da 5 mm'den fazla tümör büyümesi de malignite açısından şüphe uyandırıcı bulgulardır (7).

Aşağıdaki bulgular, malignite lehine değerlendirilir:

- 1)Büyüklüğü 4 cm ve üzerindeki insidentalomalar
- 2)Housfielt unit (HU) değeri kontrastsız BT'de 10 HU ve üzerinde olanlar
- 3)Geç fazda kontrast yıkanma oranı yavaş olanlar (mutlak washout<%60, relatif washout<%40)
- 4)Tümör kenarında düzensizlik olması, içeriğinin homojen olmaması, düzensiz gelişme göstermesi ya da invazyon ya da metastaz yapması
- 5)Steroid metabolitlerinde (DHEA-S gibi) anormal artış olması

2.7.1. Malignite Öyküsü Olan Hastada Adrenal İnsidentaloma (Şekil 1)

Hastada adrenal dışı malign bir tümör varsa, bu hastada saptanacak adrenal kitlenin metastaz olma riski yarı yarıyadır (65). Metastatik kanserler genellikle akciğer, böbrek, kolon, göğüs, özefagus, pankreas, karaciğerden kaynaklanıp sıklıkla bilateral olarak görülürler. Malign olup olmadığının tayini için en kullanışlı tetkik BT olacaktır (61, 62). Bilinen malign hastalığı olan hastalarda lezyon, metastaz lehine değerlendirilse bile feokromasitomayı dışlamak için mutlaka plazma ve üriner fraksiyone metanefrinleri görülmelidir (7, 18). Çünkü FDG-PET/BT dahil olmak üzere görüntüleme yöntemleriyle feokromasitoma ile metastaz arasındaki ayrım yapılamaz. Eğer BT bulguları benign lehine yorumlanırsa, ek görüntüleme

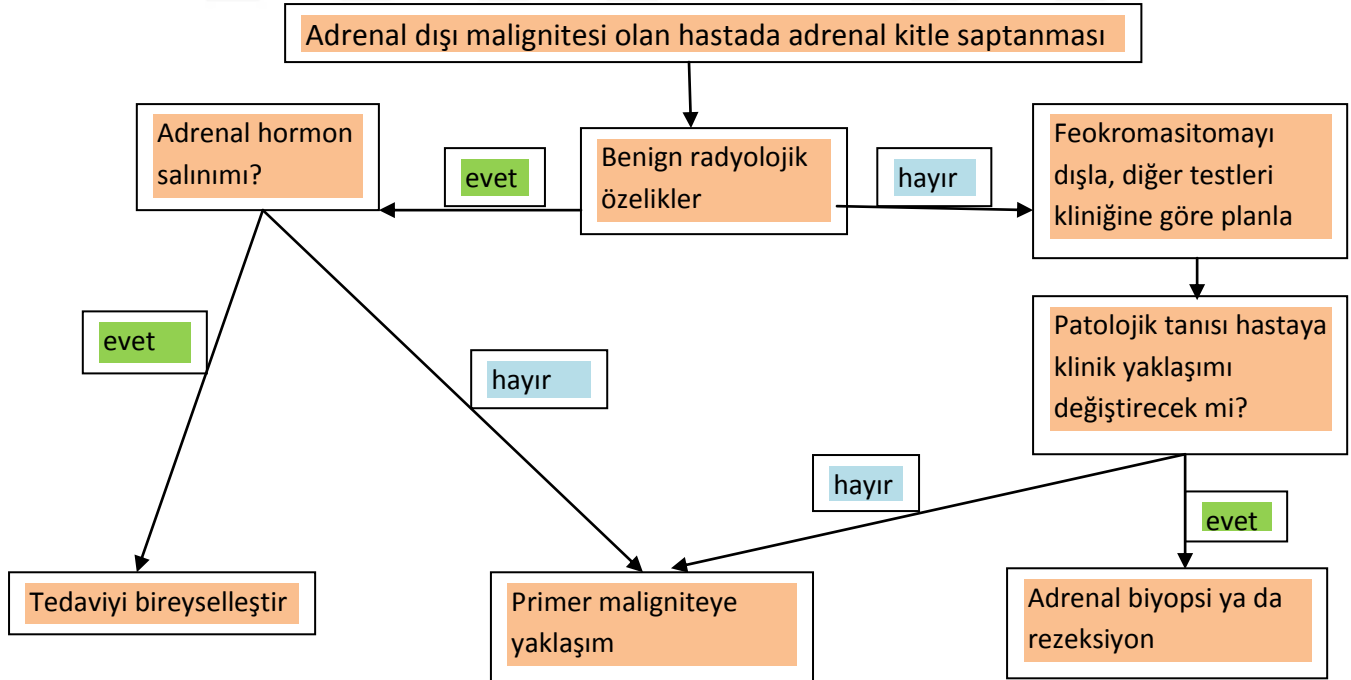
tetkiki önerilmez (18). ¹⁸F-FDG-PET/BT gerekirse ek tanısal inceleme olarak düşünülebilir (7, 18). Adrenal dışı malignitesi olan adrenal kitleli hastaların alındığı 2 çalışmada (toplam 117 hasta) adrenal lezyon/karaciğer tutulum oranı 1,53-1,8 olanları alınmış ve malign tümörleri saptamada sensitivitesi %82, spesifitesi %96 olarak bulunmuştur (66, 67). Arada kalınan vakalarda izlem sırasında adrenal lezyonla birlikte, aynı zamanda metastaz ihtimali araştırılan primer maligniteye de görüntüleme yapılması önerilmektedir (7).

Aşağıdakilerden hepsi birlikte varsa, lezyona biyopsi yapılmalıdır (7, 18):

1. Fonksiyonel olmayan bir tümör mevcut
2. Görüntülemelerde malignite lehine bulgular mevcut
3. Biyopsi sonuçlarına göre uygulanacak tedavi seçenekleri birbirinden farklı

2.7.2. Adrenal İnsidentalomada Adrenokortikal Karsinom

Adrenal insidentalomalar içinde %1,9-25 oranında görülür ve fonksiyonel açıdan aktif olabilirler (47, 48). Yaklaşık %80'i fonksiyoneldir. Yarısından fazlasında cinsiyet hormonları ve steroid prekürsörlerinde artış saptanmıştır. Bu sebeple adrenokortikal karsinom düşünülen ve tanısı net olmayan hastalarda cinsiyet hormonları ve steroid prekürsörlerine bakılması önerilir. Bu hastalarda DHEA-S, androstenedion, 17-hidroksiprogesteron, kadında testosteron, erkekte ve postmenapozal kadında östradiol yükselmiş olabilir (7).



Şekil 1: Bilinen adrenal dışı malignitesi olan hastada adrenal kitleye yaklaşım

2.8. Adrenal İnsidentalomaların Diğer Nadir Sebepleri

Adrenal insidentalomaların diğer ender nedenleri adrenal miyelolipom, ganglionörom, lipom, anjiosarkom, kistler, enfeksiyonlar (tüberküloz gibi), hematoma veya adrenal pseudotümörlerden oluşurlar. Adrenal miyelolipom otopsi serilerinde %0,008-0,2 oranında görülür (68). Çoğunlukla asemptomatik olup % 10 kadarında adrenal fonksiyon bozukluğu saptanmıştır (69). Jung ve ark. bilateral adrenal miyelolipom vakasından bahsetmişlerdir (70).

2.9. Özel Durumlarda Adrenal İnsidentaloma Yönetimi

Çocuk, adolesan, 40 yaş altı erişkin ve gebelerde malignensi riski sebebi ile vakit kaybetmeden adrenal insidentaloma için değerlendirme yapılması önerilir (7, 46). Çocuk, adolesan, 40 yaş altı erişkin ve gebeye görüntüleme istenirken BT'den ziyade MRG ile görüntüleme yapılması kılavuzların ortak görüşü olarak önerilir (7). Yaşlı hastalar ve sağlık güvencesi problemi olanlarda ileri değerlendirmeye, klinik yararı göz önüne alınarak karar verilmesi gerektiği vurgulanmıştır (7, 46)

2.10. Bilateral Adrenal İnsidentalomalar

Bilateral adrenal insidentalomalar, adrenal insidentaloma vakalarının %15'inden daha azını oluştururlar (71). Çoğunda lezyon benignedir (bilateral kortikal adenom, nodüler hiperplazi ya da farklı bilateral nodüller) fakat metastatik lezyonlar, invaziv hastalıklar, konjenital adrenal hiperplazi, bilateral feokromasitoma da bilateral adrenal hiperplazi olarak görünebilir (12). Metastatik lezyonlar genellikle heterojen olup düzensiz kenarı vardır. Metastazların %10-15 kadarı bilateraldir (72).

Klinik yaklaşım, tek taraflı adrenal insidentalomalar gibidir (7). Metastaz şüphesi varsa ve altta yatan kanserin evrelemesi değişecekse feokromasitoma açısından biyokimyasal değerlendirme sonrası biyopsi uygulanabilir (73). Ek olarak, bütün bilateral adrenal insidentalomalı hastalar, adrenal yetmezlik açısından da değerlendirilmelidir (72, 74). Bilateraller adrenal insidentalomalı hastalarda, ek olarak konjenital adrenal hiperplazi açısından 17-hidroksiprogesteron bakılması önerilir. Konjenital adrenal hiperplazilerin %95'ini 21-hidroksilaz eksikliği oluşturduğundan ACTH stimülasyonu sırasında 17-hidroksiprogesteron bakılarak tanısı konulur (7, 75). Bilateral adenomlarda cerrahi endikasyonları ve takibindeki öneriler, tek taraflı adenomlardaki gibidir. Aşırı Cushing olmayan otonom kortizol sekresyonunda cerrahi önerilmez fakat seçilmiş vakalarda yaş,

kortizol sekresyon derecesi, genel durum, komorbiditeler göz önüne alınarak bilateral adrenalektomiye alternatif olarak dominant lezyonun olduğu tarafın tek taraflı adrenalektomisi yapılabilir. Adrenal venöz örnekleme, kortizol salınımının lateralizasyonunda yardımcı olabilir (76-79).

Bilateral adrenal insidentalomalı hastaların bir kısmında aberran reseptörler vardır fakat rutin taraması zordur ve klinik çalışmalar dışında bakılması önerilmez (7).

2.11. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

İnce iğne aspirasyon biyopsisinin adrenal insidentalomalı hastalar arasında duyarlılığı %81-96 ve özgüllüğü %99-100'dür (80, 81). Gerekliliği enderdir (7). Olguların %6-50'sinde biyopsi sonuçları belirsiz gelir ve işlemi yapanın deneyimi bu konuda önemlidir. Nadiren pnömotoraks, enfeksiyon, kanama gibi komplikasyonlar gelişebilir (82). İİAB ile peritoneal boşluğa yayılan adrenal kanserli olgular da bildirilmiştir (12). Görüntüleme tekniklerinin lezyonu tanımlama yetenekleri geliştikçe İİAB gerekliliği azalmıştır (83). İİAB yapılması gerekirse biyopsi yapılmadan feokromasitomanın dışlanması çok önemlidir (84). Adrenal kitlenin adrenokortikal kanser olduğu düşünülüyorsa, biyopsi ile yayılma riski nedeni ile İİAB önerilmez. İnce iğne aspirasyon biyopsisi, adrenal dışında tümörü olup adrenal beze metastaz şüphesi olanlar ile adrenalde enfeksiyon şüphesi olanlarda önerilir.

2.12. Fonksiyonel Adrenal İnsidentaloma Yönetimi

2.12.1. Adrenal İnsidentalomada Asemptomatik Hiperkortizolizm

Bu hastalarda da tipik Cushing sendromu gibi yüksek kan basıncı, dislipidemi, diabetes mellitus, santral obezite, osteoporoz ve fraktür gelişme riski olduğu gösterilmiştir (26, 85-88). İzlemede aşikar sendromuna dönüşme ihtimali çok düşüktür. Yapılan çalışmalarda, otonom kortizol sekresyonlu hastalarda aşikar Cushing gelişme oranı %1'in altında bulunmuştur (20, 21, 85, 89-94).

198 hastalık retrospektif bir çalışmada asemptomatik hiperkortizolizimli hastaların %48'i kardiyovasküler komplikasyonlardan kaybedilmiştir (95). Asemptomatik hiperkortizolizm tedavisinde cerrahi ile medikal tedavinin hangisinin seçileceği konusu tartışmalıdır ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır (96, 97). Eğer cerrahi yapılmasına karar verilirse kortikosteroid replasman tedavisine başlanır ve hipotalamo-hipofier-adrenal aks düzelene kadar devam edilir (18). Cerrahi olmayan hastalar için 5 yıl boyunca yıllık hormon

testleri (1 mg DST ve gerektiğinde diğer ek tetkikler) ve ilk tanısal testten 3-6 ay sonra kontrol görülecek şekilde yıllık görüntüleme önerilir. Aynı zamanda kemik dansitometrisi, açlık kan glukozu, kan basıncı ve kolesterol testleri de yapılmalıdır. Komplikasyonlar kötüye giderse cerrahi düşünölmelidir (31, 98).

2.12.2. Kortizol Sekrete Eden Adrenal Adenom

Hiperkortizolizm; diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, hipokalemi, osteoporoza sebep olabilir ya da mevcut hastalığı kötüleştirebilir. Hiperkortizolizm hastalarında enfeksiyonlara karşı artmış bir risk olduğu saptanmıştır. Anestezi öncesi geniş spektrumlu profilaktik antibiyotikler enfeksiyon riskini azaltabilirler (99). Kortizol üreten adenom sebebi ile cerrahiye giden hastalarda cerrahi sonrası hipoadrenalizmi önlemek için steroid replasmanı önerilir (100, 101). Çünkü ACTH sekresyonu, hiperkortizolizm nedeni ile baskılanmıştır (102). Kısa yarı ömrü sebebi ile hidrokortizon, hipotalamo-pituiter-adrenal aks üzerindeki supresyonu azaltma amacı ile tercih edilir.

2.12.3. Adrenal İnsidentalomada Feokromasitoma

α blokerler, perioperatif kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesinde etkilidir (103, 104). Yeterli olmazsa kalsiyum kanal blokerleri tedaviye eklenebilir (105). β blokerlerin α bloker olmadan kullanılması, hipertansif krize sebep olabileceğinden önerilmemektedir. Metirozin, katekolamin sentezini inhibe ettiğinden α blokerlerle birlikte verilebilir (106). Retrospektif araştırmalar göstermiştir ki α bloker başlanırken yüksek sodyum diyetine geçmek, postoperatif hipotansiyonu önlemektedir (107).

Laparoskopik cerrahide kanama, ağrı, hospitalizasyon süresi ve postoperatif komplikasyonların daha az olduğu görölmüştür (108, 109). Bu sebeple minimal invaziv cerrahi yapılması özellikle feokromasitomada önerilir. Operasyondan 2-4 hafta sonra rekürrens veya metastaz açısından plazma ya da üriner metanefrine bakılması önerilir (103, 110, 111).

2.12.4. Aldosteron Üreten Adrenal Adenom (Primer Hiperaldosteronizm)

Primer hiperaldosteronizm tanısı konulduysa adrenalectomi yapılmalıdır ya da bir mineralokortikoid reseptör antagonisti ile tedavi edilmelidir (112, 113). Tedavi edilmeyen olgularda miyokardiyal fibrozis, sol ventrikül hipertrofisi, aritmiler, miyokardiyal infarkt,

inme, kronik böbrek hasarı gibi komplikasyonlar gelişir. Cerrahiden hemen sonra plazma aldosteron ve reninine bakılması önerilir (114). Cerrahiden sonraki birkaç hafta serbest tuz diyeti verilmesi, kontralateral bezdeki kronik inhibisyon sebebi ile cerrahi sonrası da devam edebilen hiperkaleminin tedavisine yardımcı olacaktır. Hipoaldosteronizm sürekli hale gelirse fludrokortizon bazı vakalarda gerekebilir (115, 116).

2.12.5. Fonksiyonel Olmayan Benign Adrenal İnsidentaloma

Fonksiyonel olmayan benign adrenal insidentalomaların tüm adrenal insidentalomalar arasında prevalansı yaklaşık %70-94 arasındadır (1, 19, 29, 48). Tümör fonksiyonalsini değerlendirmek için 4-5 yıl boyunca yıllık hormon testlerine bakılması önerilir. Lee ve arkadaşlarının adrenal insidentalomaya yaklaşım güncel kılavuzuna göre ilk tanıdan sonraki 1-2 yıl boyunca 3-6 ayda bir görüntüleme tetkikleri önerilir. Takibin iki sebebi vardır. Birincisi, benign görünümlü kitle, izlemde hızlı boyut artışı olup olmadığının tayin edilmesidir. İkincisi de, hormonal aktivitesinde değişiklik olup olmadığının tayinidir. Kitlede 1 cm ya da daha fazla büyüme olursa ya da takipte benign görünümde değişme olursa adrenalektomi düşünülmelidir (18).

Fonksiyonel olmayan tümör 2 cm'den küçükse, 10 HU ve altında saptandıysa ve 1 yıldan fazla süre bir takipte boyutta değişme olmuyorsa daha fazla izlem önerilmemektedir (26). Tümör <4 cm ve >10 HU ise ilk görüntülemeden 3-6 ay sonra görüntüleme önerilir, sonra da yıllık görüntülemelere devam edilir. Takip sırasında 0,8-1 cm ve üzerinde bir büyüme 3-12 ayda görülürse adrenalektomi önerilir (117).

Nonfonksiyonel adrenal insidentalomada 4 cm ve daha küçük olanlarda ve görüntülemelerde olumlu özellikler tanımlanmış lezyonlarda periyodik radyolojik görüntüleme ve hormonal değerlendirme önerilir. Tümörün 1, 2 ve 5 yıllık boyut artışı riski sırası ile %6, %14 ve %29 olup eş zamanlı hormon sekresyonu durumunun olma riski de sırası ile %17, %29 ve %47'dir (92). Eğer bir tümör fonksiyonel olursa, subklinik hiperkortizolizm en sık görülen özelliktir; aldosteron ya da katekolamin fazla üretimi takipte daha az karşımıza çıkar. Aşkar Cushing sendromu insidansı %1'den daha azdır ve asemptomatik hormonal anormallik ise %11 oranında raporlanmıştır (20, 85). 3 cm ve daha büyük tümörlerde 3-4 yıl sonra tepe noktası yapacak şekilde asemptomatik hormon sekresyonu potansiyeli vardır (92). Asemptomatik hiperkortizolizm olanlarda NP-59 çekiminde tutulum artmaktadır (91).

Kore'deki çalışmada 159 nonfonksiyonel adrenal tümörlü hasta, ortalama 15-23,1 ay takip edilmiş ve 3'ünde subklinik hiperkortizolizm, 1'inde feokromasitoma izlemde gelişmiştir (23, 25, 118).

2.13. Adrenal İnsidentalomada Cerrahi

Tümör boyutundan bağımsız olarak, hormon sekrete eden ve hipersekresyona bağlı klinik semptomları olan bütün vakalarda cerrahi düşünülmelidir (18). Otonom kortizol sekresyonu sebebi ile cerrahi düşünülen vakalarda ACTH bağımsızlığı ispatlanmalıdır. Cerrahi öncesi feokromasitoma mutlaka dışlanmalıdır (7).

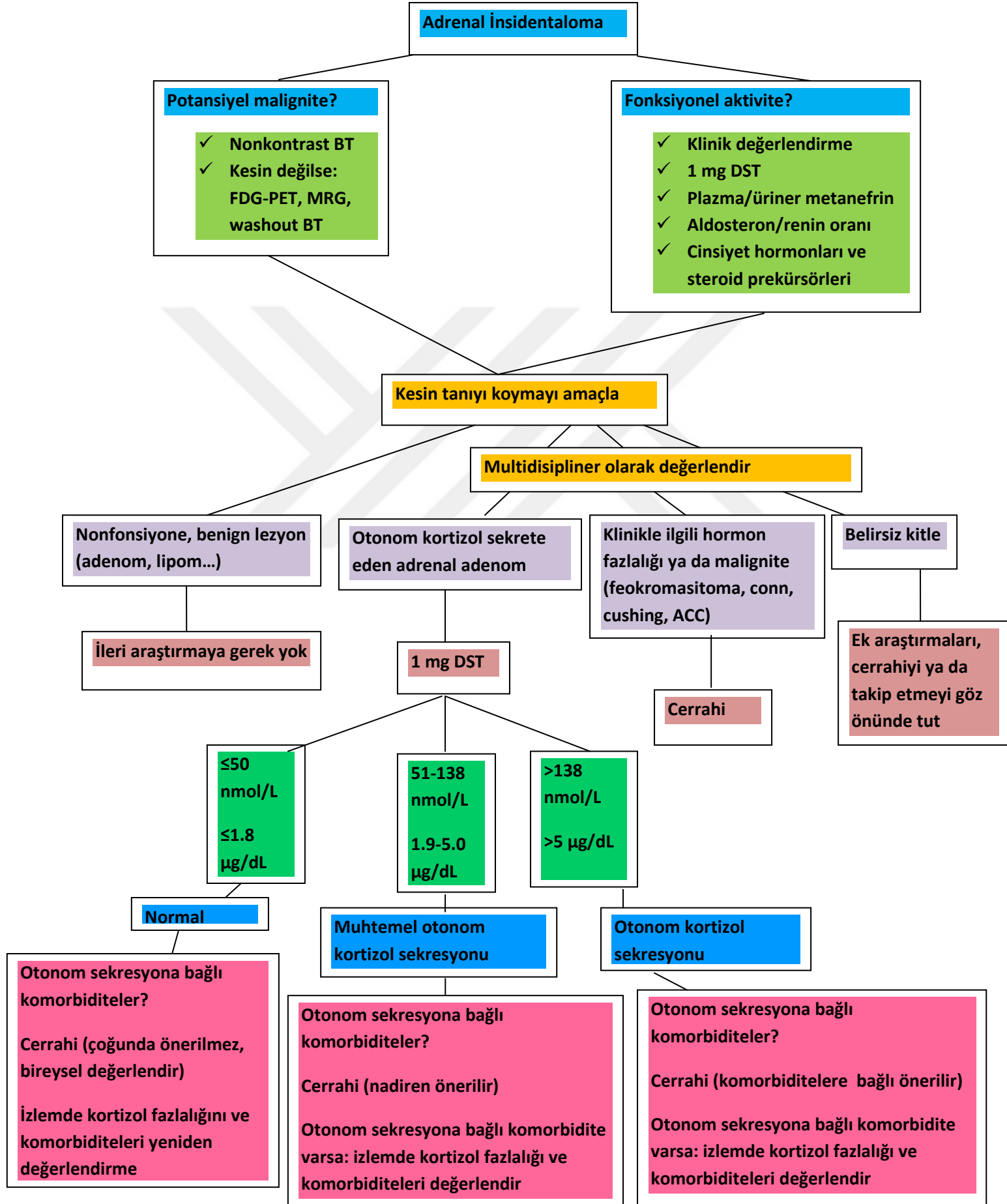
Hormon sekresyonundan bağımsız olarak, 4 cm'den büyük insidentalomalarda malignite riski nedeni ile cerrahi düşünülmelidir. BT bulguları maligniteyi gösteriyorsa, bir tedavi seçeneği olarak cerrahi düşünülmelidir. İzlemde bir hastada anormal artmış adrenal fonksiyon görülürse ya da malignensiyi gösteren bulgular izlem sırasında ortaya çıkarsa cerrahi düşünülmelidir. Malign olduğu düşünülen, ≤ 6 cm olan ve cerrahi planlanan unilateral tümörde eğer lokal invazyon kanıtı yoksa, laparoskopik adrenalectomi önerilir. 4 yıllık izlemde boyut artışı olursa cerrahi düşünülmelidir (1). Fassnacht ve ark. bu boyut artışını %20'lik ya da tümör çapında 5 mm'lik artış olarak tanımlamışlardır. Boyut artışı bu değerlerin altındaysa, 6-12 ay sonra tekrar görüntüleme yapılması önerilir (7).

Kortizol hipersekresyonu düşünülen adrenal kitle cerrahisinde perioperatif glukokortikoid önerilir(7). Diğer adrenal bez atrofik olabilmektedir, fonksiyon kazanıp yeterli steroid sentezleyene kadar fizyolojik dozda glukokortikoid verilmesi önerilmektedir (10, 27).

Tablo II: Adrenal İnsidentaloma İzlemi İçin Öneriler

Öneri	Kime Görüntüleme	İzlem Periyodunda Görüntüleme	İzlem Periyodunda Hormon
NIH consensus statement, 2002	<4 cm	En azından 6 ay ara ile 2 kez BT, boyut artışı yoksa daha fazla izleme gerek yok	1 mg DST Plazma serbest metanefrini
Young, NEJM, 2007		Görüntülemeleri 6-12-24. ayda tekrarlar	K ⁺ ve aldosteron/renin oranı (yüksek kan basıncı ile birlikte ise)
AACE/AAES guidelines, 2009		3-6. ayda görüntüleme, sonra 1-2 yıl boyunca yıllık görüntüleme	

Şekil 2: Adrenal İnsidentaloma Yönetimi (7)



2.14. Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) Sendromları

Multiple endokrin neoplazi, bir hastada iki ya da daha fazla endokrin bezde oluşmuş tümörlerle karakterizedir (Tablo III). Her formu, spesifik endokrin glandlardaki tümör gelişimi ile karakterizedir. MEN'in dört formu mevcut olup şu şekilde adlandırılır: MEN tip 1 (MEN 1) menin mutasyonuna bağlıdır; MEN 2 (eski ismi MEN 2A) RET protoonkogeninin kodladığı tirozin kinaz reseptör mutasyonuna bağlıdır; MEN 3 (eski ismi MEN 2B) RET mutasyonuna bağlıdır; MEN 4 siklin bağımlı kinaz inhibitör (CDNK1B) mutasyonuna bağlıdır (119-121).

Her MEN tipi, spesifik tümörlerle karakterizedir. MEN 1, paratiroid, pankreas adacık ve anterior pituiter tümörlerle; MEN 2 meduller tiroid karsinomu (MTC), feokromasitoma ve paratiroid tümörlerle; MEN 3 meduller tiroid karsinomu, feokromasitoma, marfanoid habitus, mukozal nörinomlar, medüller kornea lifleri, intestinal otonomik ganglion disfonksiyonu ile; MEN 4 (MEN X) paratiroid ve anterior pituiter tümörlerle ilişkili olan adrenal, böbrek, reproduktif organ tümörleri ile karakterizedir. Bütün MEN formlarında otozomal dominant kalıtılır ya da sporadik olarak oluşabilir. Bu ayrımı yapmak zor olabilir çünkü bazı sporadik vakalarda, hastalıklı aile bireyinin ebeveyni semptomlar görülmeden ölmüş olabilir ya da semptomları hiç olmayabilir. Bu durumda vakanın sporadik olduğu sanılır (119, 120).

2.14.1. MEN 1 ve MEN 4 Genel Bilgiler

MEN 1 (Wermer sendromu), paratiroid, pankreas adacık hücresi, anterior pituiter bezlerin tümörlerinden oluşur ve ek olarak adrenal kortikal tümörler, karsinoid, fasiyal anjiofibriomlar, kollagenomlar, lipomatöz tümörler de tanımlanmıştır (121).

MEN 1 geni olan menin, kromozom 11q13 lokalizasyonunda olup 610 aminoasid protein kodlaması yapar ve hücre bölünmesi, genom stabilizasyonu ve transkripsiyon düzenlenmesinde görev yapar. Menin, histon metilasyonu yoluyla epigenetik düzenleme yaparak gen ekspresyonunu azaltabilir ya da artırabilir. Menin, H3K4 (trimetilat histon H3 at lizin 4) gibi mixed lineage leukemia (MLL) kompleksleri subünitini oluşturarak CDK (siklin bağımlı kinaz) inhibitörleri gibi hedef genlerin transkripsiyonel aktivasyonunu kolaylaştırır. Aynı zamanda SUV39H1 (supresor of variegation 3-9 homolog family protein) tarafından yapılacak H3K metilasyonunu engeller. MEN 1 ilişkili tümörler, Knudson'ın çift vuruş hipotezine uyacak şekilde germline ve somatik mutasyonlar barındırır. MEN 4, H3K4

metilasyonu yoluyla aktive olan 196 aminoasit CDK1 p27Kip1'i kodlayan CDKN1B'nin heterozigot mutasyonuna bağlıdır.

2.14.2. MEN 1 Epidemiyolojisi

MEN 1, otozomal dominant olarak kalıtılır ve yüksek penetransı olduğundan beşinci dekatta %80'inde klinik ve %98'inde biyokimyasal tezahürleri ortaya çıkmıştır. Yaş aralığı 5-81 arasında değişmektedir (1,4,7). Random postmortem çalışmalarda MEN 1 insidansı % 0,25 olarak hesaplanmıştır. Hastalık, primer hiperparatiroidizmlili hastalar arasında %1-18 oranında, gastrinomalılarda %16-38 oranında ve pituiter adenomlularda %3'ten daha az sıklıkta görülmektedir (120). Klinik bulguları tümörün yerleşimine ve sekresyonlarına bağlıdır. Paratiroid tümörleri primer hiperparatiroidizme sebep olurlar ve MEN 1 hastalarının %95'inde görülürler (121-124). Pankreas adacık hücreli tümörlere pankreatik nöroendokrin tümör (NET) de denilmekte olup gastrinoma, insülinoma, pankreatik polipeptitoma (PPoma), glukagonoma, vazoaaktif intestinal polipeptitoma (VIPoma) ve nonfonksiyonel tümörlerden oluşurlar ve MEN 1 hastalarının % 40'ında görülürler. Anterior pituiter tümörler prolaktinoma, somatotrofinoma, kortikotrofinoma ve nonfonksiyonel adenomlardan oluşup MEN 1 hastalarının %30'unda görülürler. Bazı MEN 1 hastalarında adrenokortikal tümör, lipoma, karsinoid tümör, fasiyal anjiyofibrom, kollajenolmlar gelişebilir (121, 123-125).

2.14.3. MEN 1 Klinik Özellikler

MEN 1 saptanan hastaların aile üyeleri için önemli sonuçlara sebep olabilmektedir. Birinci derece akrabalarda hastalık gelişme riski %50'dir. MEN 1, yüksek penetransı olduğundan beşinci dekatta hastaların %80'inde klinik ve %98'inde biyokimyasal tezahürleriyle ortaya çıkmıştır. MEN 1'de saptanan tümörlerin, MEN 1 mutasyonu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında çoklu, daha büyük, daha agresif ve tedaviye daha yanıtızsız olduğu görülmüştür. Bu sebeple de MEN 1'li hastalarda beklenen yaşam kısalmıştır. MEN 1'li hastaların prognozu, semptom gelişmeden tümör taraması ve spesifik tedavisi ile iyileştirilebilir. Bu sebeple de MEN 1 hastaları ve onların aileleri, endokrin tümörlerinin tanı ve tedavisi konusunda uzmanlaşmış multidisipliner bir takım çalışması ile değerlendirilmesi gerektiği güncel kılavuzların da önerisidir. Multidisipliner takım, uzman hekimlerden oluşmalıdır (örneğin endokrinolog, gastroenterolog, onkolog) ve nöroendokrin tümör

değerlendirmesinde de endokrin cerrahları, histopatologlar, radyologlar, klinik genetik uzmanları olmalıdır (8).

Tablo III: MEN 1, MEN 2A, MEN 2B, MEN 4'teki Tümör Spektrumu

	MEN 1	MEN 2A	MEN 2B	MEN 4
Pituiter adenom	+			+
Paratiroid adenomu	+	+		+
Meduller Tiroid Kanseri		+	+	
Feokromasitoma		+	+	
Paraganglioma		+		
İnsülinoma	+			
Nöroma			+	

2.14.4. MEN 1 Tanısının Temeli

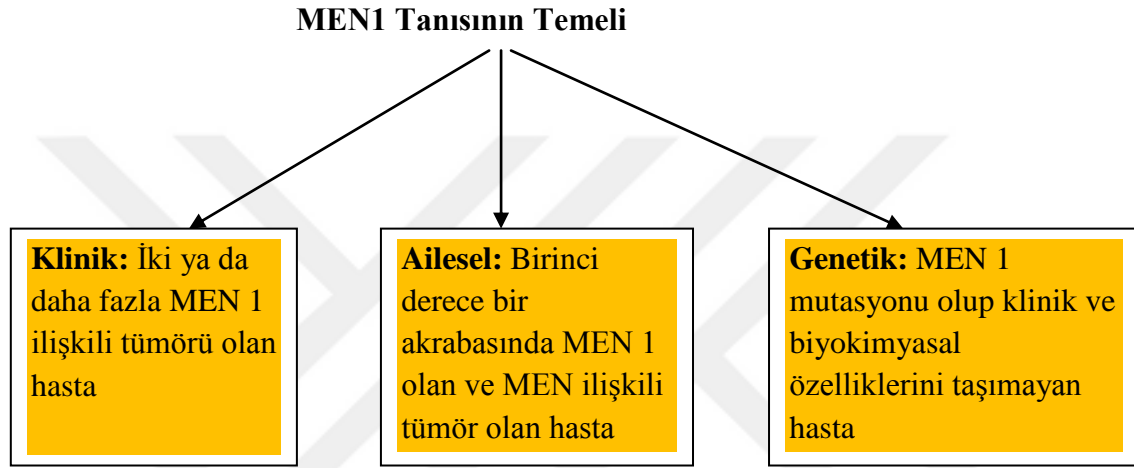
MEN 1 tanısı, üç kriterden biri varsa konulabilir (Şekil 3). İki ya da daha fazla primer MEN 1 ile ilişkili tümör varlığı (örneğin paratiroid adenomu, enteropankreatik tümör, pituiter adenom), hastanın birince derece bir akrabasında MEN klinik tanısı ve MEN 1 ilişkili tümörlerden birinin varlığı, asemptomatik olan ya da henüz biyokimyasal veya radyolojik olarak tümör varlığını gösteren anormalliklerin gelişmediği bir bireyde bir germline MEN 1 mutasyonunun tanımlanması. Yani MEN 1 tanısı, MEN 1 ilişkili iki ya da daha fazla endokrin tümörü olan hastalarda klinik olarak konulmaktadır. Klinik bulguları tümörlerin yerleşim yerleri ve salgıladıkları ürünlere bağlıdır (8, 126).

Tablo IV: MEN Sendromları, Karakteristik Tümörleri ve İlişkili Genetik Anormallikler

Tip (Kromozom Bölgesi)	Tümörler (Tahmini Nüfuz)	Gen (En Sık Mutasyon Kodonları)	
MEN1 (11q13)	Paratiroid adenomu(%90)	MEN1	
	Enteropankreatik tümörler(%30-70)	83/84,	
	Gastrinoma(%40)	4-bp del(%4),	
	İnsülinoma (%10)	119,	
	Pankreatik polipeptitoma (%20-55)	3-bp del (3%),	
	Glukagonoma(<%1)	209–211,	
	VIPoma(<%1)	4-bp del (8%),	
	Pituiter adenom(%30-40)	418,	
	Prolaktinoma(%20)	3-bp del (4%)	
	Somatotrofinoma(%10)	514–516,	
	Kortikotrofinoma(<%5)	del ya da ins (7%)	
	Nonfonksiyonel(<%5)	Intron 4 ss, (10%)	
	İlişkili tümörler		
	Adrenal kortikal tümörler(%40)		
	Feokromasitoma(<%1)		
	Bronkopulmoner NET(%2)		
	Timik NET(%2)		
	Gastrik NET(%10)		
	Kollagenoma(%10)		
	Meningioma(%8)		
MEN2 (10 cen-10q11.2)			
	MEN2A	MTC(%90)	RET 634, missense(örn cys→arg(%85)
		Feokromasitoma(%50)	RET 618, missense(%50)
		Paratiroid adenomu(%20-30)	RET 918, met →thy(%95)
	SADECE MTC	MTC(%100)	
	MEN2B(MEN3)	MTC(%90)	
		Feokromasitoma(%40-50)	
		İlişkili anormallikler	
		Mukozaal nöroma	
		Marfanoid habitus	
	Medullalı korneal sinir lifleri		
	Megakolon		

Tablo IV (devamı). MEN Sendromları, Karakteristik Tümörleri ve İlişkili Genetik Anormallikler

Tip(Kromozom Bölgesi)	Tümörler (Tahmini Nüfus)	Gen (En Sık Mutasyon Kodonları)
MEN4(12p13)	Paratiroid adenomu Pituiter adenom Üreme organ tümörleri (testiküler kanser, nöroendokrin servikal karsinom) ?Adrenal+renal tümörler	CDKN1B Ortak mutasyon tanımlanmamış



Şekil 3: MEN 1 Tanısının Temeli

Paratiroid tümörleri, primer hiperparatiroidizme sebep olurlar ve MEN 1 hastalarının yaklaşık %95’inde ortaya çıkarlar (120, 127). Pankreatik adacık hücreli tümörler, aynı zamanda pankreatik NET diye de isimlendirilir, gastrinoma, insülinoma, glukagonoma, vasoaktif intestinal polipeptidoma (VIPoma) ve nonfonksiyonel pankreatik NET’ten oluşurlar ve yaklaşık MEN 1’lilerin %40-70’inde görülürler (127-130). Anterior pituiter tümörler ise prolaktinoma, somatotrofinoma, kortikotrofinoma, nonfonksiyonel adenomlardan oluşup %30-40 oranında görülürler (127, 131-133). Ek olarak bazı MEN 1 hastaları aynı zamanda adrenokortikal tümör, lipoma, karsinoid tümör, fasyal anjiofibrom, kollagenom ve meningiom geliştirebilirler (Tablo IV) (127, 134).

Etkilenmiş bezlerin birlikteliği ve ilgili patolojik özellikleri (örneğin hiperplazi ya da tek veya multiple paratiroid adenomu), aynı ailedeki aile bireylerinde ve hatta identik ikizlerde bile farklılık gösterebilmektedir (135). MEN 1, bazı ailelerde otozomal dominant olarak kalıtılır fakat MEN 1’lilerin %8-14’ünde ailesel olmayan formu görülür. Moleküler genetik çalışmaları göstermiştir ki MEN 1 hastalarının yaklaşık %10’unda de novo mutasyon

mevcuttur (120, 136). Tedavi edilmezse, MEN 1 hastalarındaki endokrin tümörlerin erken mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

2.14.5. MEN 1 Genetiği

MEN 1 geni kromozom 11q13 üzerinde lokalize olup 610 aminoasitli bir proteini kodlayan 10 eksondan oluşur; menin de denir. Menin, her yerde bulunur ve bölünmeyen hücrelerde nükleer bir protein olarak görülür. MEN 1 mutasyonları totalde 1336 mutasyon (1133 germline ve 203 somatik) olarak karakterize olup 1133 germline mutasyonun 459 farklı mutasyonu 1.830 bp kodlama alanı ve splice bölgesinde yerleşmiştir (125, 137, 138).

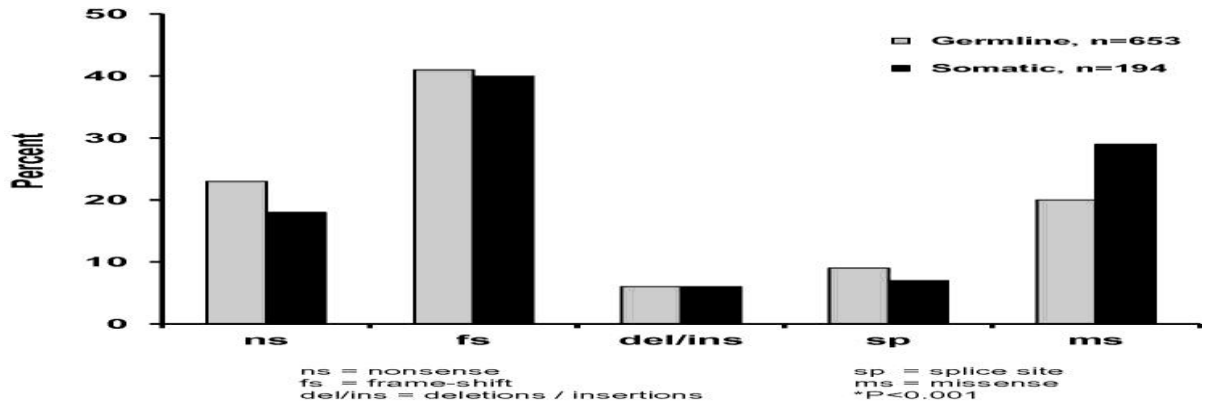
Yaklaşık %23'ü nonsense mutasyon, %41'i çerçeve kayması ve insersiyonlar, %6'sı çerçeve mutasyonu ve insersiyonlar, %9'u ekleme yeri mutasyonu, %20'si missense mutasyon ve %1'i bütün ya da belirli gen mutasyonundan oluşmuştur (139). MEN'lilerin %10'dan fazlasında de novo mutasyon gelişir ve bu mutasyonlar sonraki nesillere iletilebilir (125, 136, 140). MEN 1 hastalarının %5-10'unda MEN 1 gen kodlama bölgesinde mutasyon saptanmayabilir. (141).

MEN 1 mutasyonlarının %75'i inaktive edici mutasyonlar olup tümör supresör gen mutasyonunda beklenenle tutarlıdır. MEN 1 geninin 9 bölgesindeki mutasyonlar, bütün germline mutasyonların %20'sinden fazlasını oluşturur. Bu dokuz tip mutasyonun 5'i delesyonel ve insersiyonel mutasyonlar olup kodon 83, 84 (nt359 del 4), 120 (Lys[K]120 del), 210–211 (nt 738 del 4) ve kodon 514–516 (nt 1656–7 del ya da ins C), intron 4'te yeni alıcı ekleme bölgesi ve 3'ü nonsense mutasyondur (Arg98Stop, Arg415Stop ve Arg460Stop) (136). Bu dokuz bölgedeki mutasyon, bir bakıma sıcak bölgeleri (hot spot) ifade eder (Tablo V). Böyle delesyon ve insersiyonlar, DNA sekans tekrarına sebep olan sıcak bölgeler oluşturabilir (125). Ekzon 2'deki 83 ve 84. kodonların çevresindeki DNA sekansları ve ekson 3'teki 210-211. kodonların, sırasıyla 4-bp delesyonlarını çevreleyen CT ve CA dinükleotid tekrarlarını içerir. Bu bulgu, 4-bp tek iplikli halkanın eksizyonunu takiben dinükleotidin replikasyon sırasında yanlış hizalanmasıyla meydana gelen replikasyon-kayma modeline uyar. Benzer bir replikasyon-kayma modeli kodon 119-120'yi de içerir ve her biri bir lizin (K) rezidüsünü kodlayan AAG nükleotitlerinden oluşur. Kodon 516'nın insersiyon ve delesyonları da bir poli(C)₇ kanalı içerir ve kayma yanlış eşleştirme modeli de bu mutasyonel sıcak bölge ile eşleştirilebilecek en muhtemel mekanizmadır (125, 136). Bu sebeple MEN 1

geninin, onu delesyonel ve insersiyonel mutasyonlara duyarlı hale getirebilecek DNA dizileri içerdiği görülmektedir. Toplam 24 farklı polimorfizm mevcut olup 12'si kodlama bölgesinde, 9'u intronda, 3'ü kodlanmayan bölgededir. Genetik tanı için analiz yaparken mutasyonların ayırt edilmeleri gerektiği için bu polimorfizmlerin oluşumunu tanımak önemlidir. MEN 1 tümörlü hastaların %90'ından fazlasında heterozigozite kaybı (LOH) vardır (142-144). LOH mutasyonu olmayan MEN 1 tümörleri, farklı somatik ve germline MEN 1 gen mutasyonları barındırmaktadır (145).

Tablo V:Bazı MEN 1 Germline Mutasyonları (146)

Mutation ^a	DNA sequence change ^b	Exon	Codon	Predicted effect ^c	Frequency (%) ^d
I	c.249_252delGTCT	2	83-84	fs	4.5
II	c.292C>T	2	98	ns, Arg98Stop	1.5
III	c.358_360delAAG	2	120	if	1.7
IV	c.628_631delACAG	3	210- 211	fs	2.5
V	c.784-9G>A	Intron 4	-	sp	1.9
VI	c.1243C>T	9	415	ns, Arg415Stop	1.5
VII	c.1378C>T	10	460	ns, Arg460Stop	2.6
VIII	c.1546delC	10	516	fs	1.8
IX	c.1546_1547insC	10	516	fs	2.7



Şekil 4: Germline ve Somatik MEN 1 Mutasyon Sıklığı (137)

Polymorphism ^a	DNA sequence change ^b	Exon	Codon change	Reference ^c	Allele frequency ^d
a	c.-533T>A	1	-	Giraud et al. [1998]	0.32
b	c.-533T>C	1	-	Giraud et al. [1998]	0.12
c	c.-39C>G	Intron 1	-	Giraud et al. [1998]	0.20
d	n/a	2	Leu10Leu	Nord et al. [2000]	n/a
e	c.435C>T	2	Ser145Ser	Agarwal et al. [1997]	0.01
f	c.445+183G>A	Intron 2	-	Sato et al. [2000]	0.05
g	c.446-127A>T	Intron 2	-	Fujii et al. [1999]	n/a
h	c.446-58C>T	Intron 2	-	Agarwal et al. [1997]	0.01
i	c.512G>A	3	Arg171Gln	Chandrasekharappa et al. [1997]	0.01
j	c.768T>C	4	Leu256Leu	Agarwal et al. [1997]	0.01
k	c.824+31T>C	Intron 5	-	Villablanca et al. [2002]	n/a
l	c.913-3C>G	Intron 6	-	Cebrian et al. [2003]	0.02
m	c.1026G>A	7	Ala342Ala	Bergman et al. [2000]	0.01
n	c.1050-92C>T	Intron 7	-	Jager et al. [2006]	0.03
o	c.1050-3C>G	Intron 7	-	Bassett et al. [1998]	0.02
p	c.1101A>C	8	Val367Val	Shan et al. [1998]	n/a
q	c.1254C>T	9	Asp418Asp	Chandrasekharappa et al. [1997]	0.42
r	c.1296G>A	9	Leu432Leu	Chandrasekharappa et al. [1997]	0.01
s	c.1299T>C	9	His433His	Schmidt et al. [1999]	0.01
t	c.1350+103G>C	Intron 9	-	Jager et al. [2006]	0.42
u	c.1434C>T	10	Gly478Gly	Fujii et al. [1999]	n/a
v	c.1621G>A	10	Ala541Thr	Chandrasekharappa et al. [1997]	0.04
w	c.1764G>A	10	Lys588Lys	Miedlich et al. [2000]	n/a
x	c.1833*305_1833*307delCTC	10	-	Sato et al. [2000]	0.05

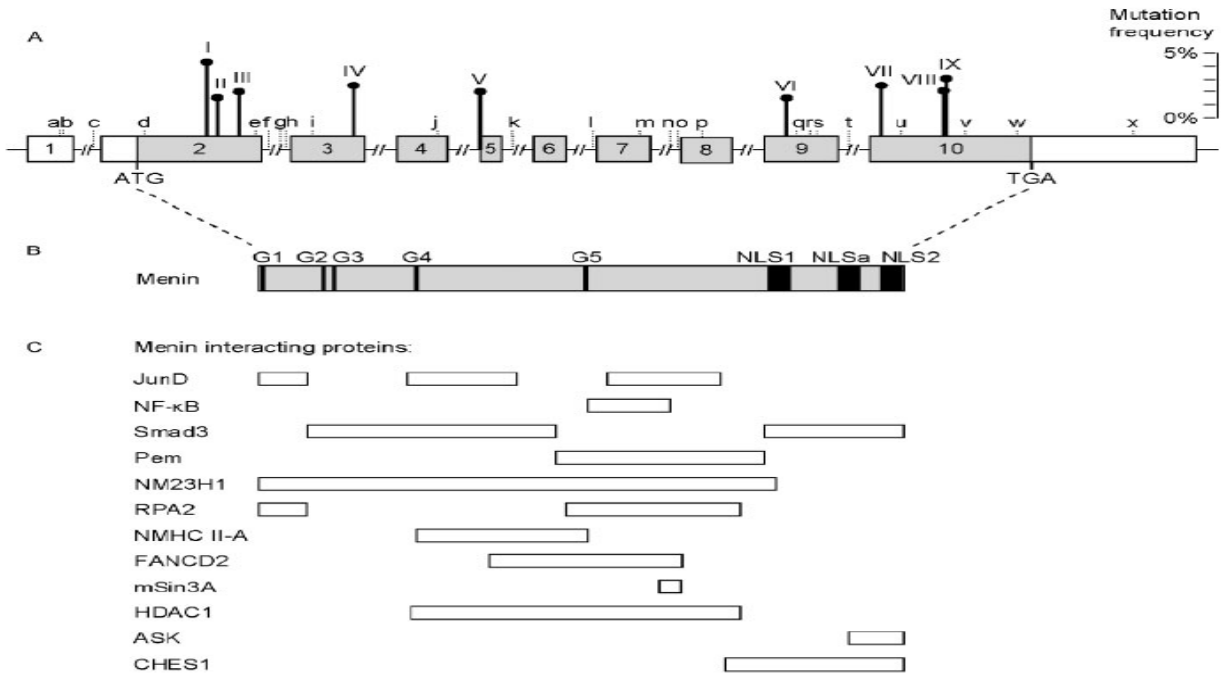
Şekil 5: MEN 1 Gen Polimorfizmi (136)

2.14.5.1. Menin Proteini

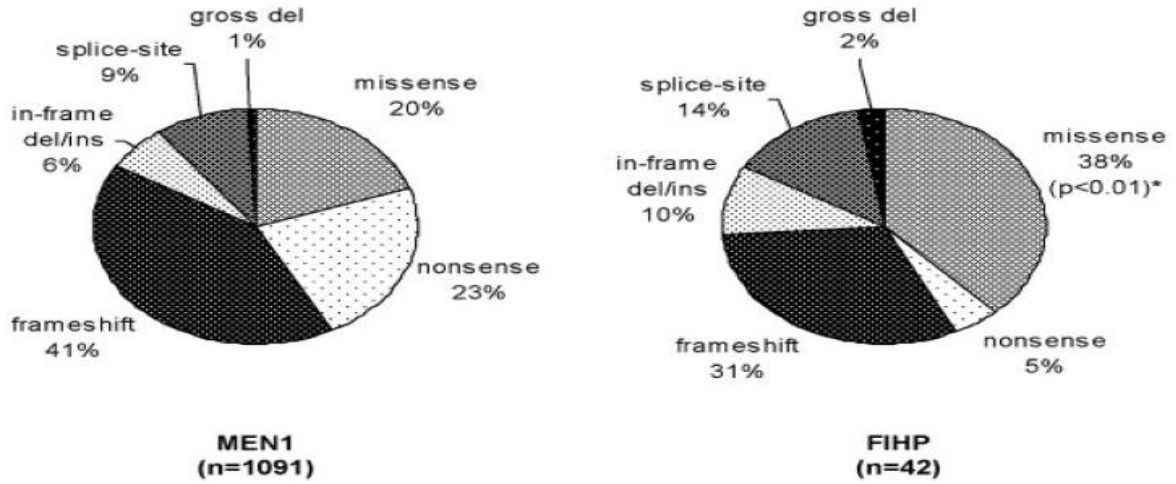
Menin, bölünmeyen hücrelerde çekirdekte olup bölünen hücrelerde sitoplazmada bulunan bir proteindir. Menin AP-1 (activating protein-1), transkripsiyon faktörleri JunD, C-Jun ile temasta olup Jun aracılı transkripsiyonel aktivasyonu baskılar (147, 148). Hussein ve arkadaşlarının çalışmasında MEN 1 eksikliği olan ve menin ekspresyonu sonradan oluşturulmuş Leydig hücreli tümörlü farelerde menin ekspresyonu hücre siklusu arrestine ve apoptoza neden olmuştur (149) ve tam tersi insan fibroblastlarında menin deplesyonu fibroblastların immortal olmasına yol açmıştır (150).

2.14.5.1.1. Menin ve Epigenetik Regülasyonu

Menin, iskele proteini olarak çalışır, histon metilasyonu ya da asetilasyonu üzerinden gen ekspresyonunu azaltıp artırabilir. Örneğin MLL (mixed-lineage leukemia) hastalarında histon metiltransferaz kompleksine katılır; transkripsiyon aktivasyonunu sağlayan H3K4 (histon 3'ün lizin 4 rezidüsü) metilasyonu yoluyla etkir. Menin, farklı epigenetik mekanizmalarla aktivatör ya da baskılayıcı olabilir.



Şekil 6: MEN 1 Geni ve Menin Proteininin Sistemik Gösterimi (136)



Şekil 7: 1091 MEN 1 ve 42 FIHP (Familial İzole Hiperparatiroidizm) Hastasında MEN 1 Mutasyon Tipleri ve Sıklıkları (136)

2.14.5.2. Genetik Testler ve MEN 1 Taraması

MEN 1 genetik testi, MEN 1'li indeks hasta ve semptomatik veya asemptomatik fark etmeksizin birinci derece akrabalarına uygulanmalıdır. Test, mümkün olan en erken zamanda

yapılmalıdır çünkü MEN 1 bulgularının 5 yaşından itibaren görülebileceği gözlenmiştir (8). Otozomal dominant kalıtımından dolayı MEN 1 mutasyon analizi yapmak, diğer aile bireyleri açısından önemlidir; birinci derece akrabalarda hastalık riski %50'dir (121).

MEN 1 mutasyon analizi, bazı yönlerden klinik pratikte işimize yarar:

- Klinik tanının doğrulanması,
- MEN 1 mutasyonu barındıran aile bireylerinin saptanması ve tümör taraması ve erken tanı olanağı yaratması,
- Familial germline mutasyon barındırmayan %50'lik kesimin belirlenerek ileride tümör geliştirme anksiyetesinden hastaların kurtarılması.

Güncel kılavuzların önerisine göre MEN 1 mutasyon analizi, şu gruplara yapılmalıdır:

1. İki ya da daha fazla MEN 1 ilişkili endokrin tümörü (paratiroid, pankreatik ya da pituiter) olan indeks vaka,
2. Birinci derece asemptomatik akrabada bilinen MEN 1 mutasyon taşıyıcılığının olması,
3. Birinci derece akrabada ailesel MEN 1 mutasyon taşıyıcılığı olması (semptomlar, biyokimyasal ve radyolojik değerlendirmede MEN 1 ilişkili tümör göstergeleri) (8).

MEN 1'li ailelerin asemptomatik bireylerinin MEN1 gelişimi açısından biyokimyasal taraması, mortalite ve morbiditeyi azaltmasına yardımcı olacağından olabildiğince erken yapılmalıdır (8). Genellikle 5 yaşından önce hastalık ortaya çıkmaz; vakaların %50'si 20'li yaşlarda ve %95'i 40'lı yaşlar civarında hasta olmuştur (125). Aile bireylerinde klinik ve biyokimyasal bulgular farklı olabileceğinden MEN 1 tümör taraması güç olabilir (121, 144).

Asemptomatik akrabada MEN 1 tümör taraması büyük ölçüde kalsiyum, gastrointestinal hormonlar (gastrin gibi) ve prolaktinin serum düzeyinin ölçümüne ve abdomen ve pituiter bezin görüntülenmesine dayanmaktadır (119, 144).

Tablo VI: MEN 1 Gelişimi İçin Yüksek Risk Barındıran Bireyleri Biyokimyasal Ve Radyolojik Tarama Testi Kılavuzunun Özeti (8)

Tümör	Başlangıç Yaşı	Yıllık Biyokimya Testi	3 Yılda Bir Görüntüleme Testi
Paratiroid	8	Kalsiyum, PTH	İstenmez
Pankreatik Nöroendokrin			
Gastrinoma	20	Gastrin(±gastrik asit çıkışı)	İstenmez
İnsülinoma	5	Açlık glukozu, insülin	İstenmez
Diğer Enteropankreatik	<10	Kromogranin-A, pankreatik polipeptit, glukagon, VIP	MRG,BT ya da EUS(yıllık)
Anterior Pituitar	5	Prolaktin, IGF-1	MRG(3 yılda bir)
Adrenal	<10	Fonksiyonel değilse ve tümör boyutu 1 cm'nin altında ise istenmez	MRG ya da BT yıllık, pankreas da görüntülenir
Önbağırsak Karsinoidi	20	İstenmez	BT veya MRG(her 1-2 yılda bir)

2.14.5.2.1. Paratiroid Tümörleri Taraması

Primer hiperparatiroidizm, MEN 1'li hastaların %90'ında saptanan, en ortak görülen bulgudur (120, 127). MEN 1'li hastalarda, MEN 1 olmayanlara göre hastalığın başlangıç yaşı daha erkendir (25'e karşı 55) (127, 151, 152). Primer hiperparatiroidizm taraması yıllık kalsiyum ve parathormon ölçümünü içermelidir (8).

2.14.5.2.2. Pankreatik NET Taraması

Çalışmalarda pankreas adacık hücre tümörünün yüzdesi %30-80 arasında değişir (153, 154). Tarama pankreatik polipeptit, kromogranin A, insülin, açlık gastrin, glukagon, vazointestinal polipeptit, ve glukozu içerecek şekilde yapılmalıdır (155).

Pankreatik ve duodenal görüntülemelerde Thakker ve ark. manyetik rezonans (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT) ya da endoskopik ultrason kullanılmasını önermişlerdir (8).

2.14.5.2.3. Pituiter Tümör Taraması

Yıllık prolaktin ve IGF-1 seviyelerine bakılması önerilir. Her 3-5 yılda bir pituiter MRG çekilmesi son kılavuzların önerisidir (8, 156).

2.14.5.2.4. Timik, Bronkopulmoner ve Gastrik NET Taraması

Hastada hipergastrinemi varsa her 3 yılda bir biyopsili gastroskopik bakı, peptik ülser hastalığı ve tip II gastrik karsinoid tümör taraması için önerilir. Ek olarak endoskopik ultrason ve somatostatin reseptör sintigrafisi de tanı için yardımcıdır. 1-2 yılda bir BT ya da göğüs MRG önerilir. İdrar 5-HİAA ve kromogranin A'nın değerlendirmesi yararlıdır (8).

2.14.5.2.5. Adrenal Tümör Taraması

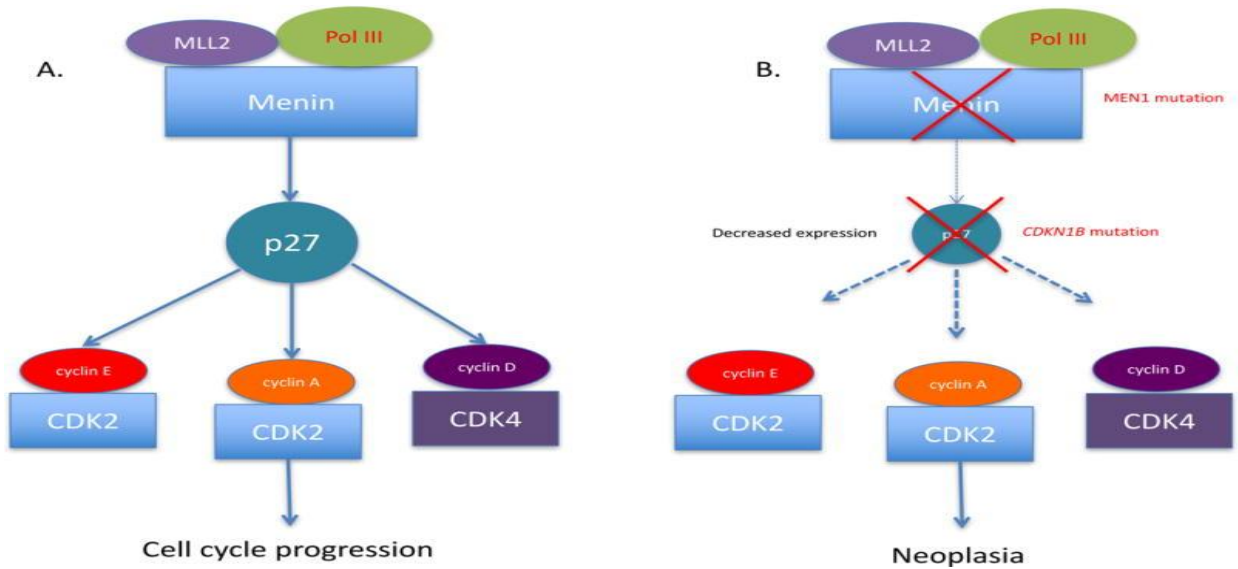
MEN 1'lilerde adrenal tümör taramasında minimal tarama, her 3 yılda bir yapılacak abdomen MRG ya da BT'yi içermelidir. Adrenal lezyonlar, radyolojik özellikleri ve malignite riski açısından görüntülemelerle takip edilmelidir. Adrenal lezyonların biyokimyasal değerlendirmesi kısıtlanmalı ve 1 cm üzerindeki lezyonlar, primer hiperaldosteronizm ve primer hiperkortizolemi kliniğini içeren lezyonlar dikkate alınmalıdır (8, 46).

2.14.6. MEN 4

MEN 4, MEN ailesine katılan en son üyedir. Bilinen MEN 4 hasta sayısı az olduğundan, bu hastaların tanı ve tedavisi için kılavuz hazırlanmasını zorlaştırmaktadır. MEN 1'li hastaların yaklaşık %5-10'unda MEN 1 geninde mutasyon saptanamaz (8, 136, 157) ve bu hastalarda diğer gen mutasyonları olabilir. Bu diğer genlerden biri de CDKN1B'dir. Menin mutasyonu negatif MEN 1 olgularının olası MEN 4 açısından dikkatlice araştırılması gerekir (158). MEN 4 insidansı %1,5-3,7 arasındadır (159-161). CDKN1B, 196 aminoasitlik siklin dependent kinaz inhibitör (CK1) p27^{kip1}'i kodlar ve MEN benzeri sendromlarda fare modellerinde tanımlanmış olup MEN X denilmiştir (162). İlk MEN 4 vakası 2006'da Pellegata ve ark. tarafından negatif MEN 1 mutasyonlu bir ailenin 3 neslinde tanımlanmıştır (162). Georgitsi ve ark. 2007'de yaptığı 37 hastalık bir çalışmada 1 hastada CDKN1B mutasyonu saptanmış (160). Şimdiye kadar 19 MEN 4 vakası literatüre girmiştir (158). Hastalık, otozomal resesif kalıttır. Genetik haritalama çalışmalarında MEN X, fare kromozom 4'ün distal kısmında lokalize olup CK1P27kip1 bölgesini içerir, buna p27 de denir. Kodon 177'de 8 bp'nin homozigot çerçeve kayması mutasyonu missense peptide ve

kodon 218'in sonlanmasına sebep olur (162). Bu CDKN1B mutasyonu, tümör hücrelerinde p27 proteininin yokluğuna sebep olur. MEN 1 kliniği olup MEN 1 mutasyonu saptanamayan hastalarda bu hastalık olabilir. MEN 1 ilişkili tümörü olan hastaların %3'ünde CDKN1B mutasyonu saptanmıştır. 8 farklı heterozigot CDKN1B fonksiyon kaybı mutasyonu tanımlanmıştır ve bu hastalarda, farelerdekinin aksine otozomal resesif değil, otozomal dominant mutasyon olduğu görülmektedir. Nadiren de olsa sporadik olarak da görülebilir(156).

p27 proteini, CDK inhibitörü olarak 1994 ve 1996'da tanımlanmıştır (163, 164). MEN X, 2004'te Piotrowska ve ark. tarafından tanımlanmış olup 2006'da Pellegata ve ark. p27 proteinini kodlayan CDKN1B genini tanımlamıştır (162). CDKN1B geni kromozom 12p13 üzerinde lokalize olup iki kodlama eksonu içerir: nükleer proteini kodlayan 2,5-kb-uzun kodlama bölgesi ve kodlama yapmayan ekson bölgesi. p27 primer olarak siklin E/CDK2'yi inhibe eder (165). P27 proteini MAPK(mitogen-activated protein kinase) ve PI3K(phosphatidyl inositol-3 kinase) tarafından regüle edilir (166-168). Fosforilasyon ve ubiquitinasyon gibi posttranslasyonel mekanizmalarla p27 stabilitesi regüle edilir. MEN X'li farelerde paratiroid adenomu, pankreas adacık hücre hiperplazisi, tiroid C hücre hiperplazisi, bilateral feokromasitomalar, paragangliomalar ve katarakt görülmüştür (162).



Şekil 8: MEN 1 ve MEN 4'te p27 Ekspresyon Yolakları (158)

Menin inaktivasyonu, p27’de azalmaya yol açar; CDKN1B mutasyonları ise p27’de çok daha büyük miktarda azalmaya yol açar (Şekil 8). CDKN1B geninin kodladığı p27Kip1 proteini tümör süpresör gen olup siklin/siklin bağımlı kinaz kompleksini inhibe eder. MEN 4 hastalarında p27Kip1 rezidülerinde çeşitli heterozigot mutasyonlar ve MEN 1 benzeri endokrin lezyonlar (en sık paratiroid ve pituiter adenomlar) mevcuttur. MEN 4 hasta sıklığı az olmasına rağmen bu sendromun keşfi, CDKN1B’nin nöroendokrin tümörlerde tümör duyarlılık geni olarak yeni bir rolü olduğunu göstermiştir (169).

Tablo VII: CDKN1B Germline Değişiklikleri ve Klinik Bulguları (169)

CDKN1B mutasyonu	Paratiroid adenomu	Pituiter tümör	Diğer bulgular
MEN4 (MEN1-like) ATG-32-29del	PHPT		Gastrik karsinoid tümör
ATG-7G>C	PHPT		Bilateral adrenal kitle, nonfonksiyone uterin fibroid
K25fs	PHPT	ACTH sekresyonu	
A55T	PHPT(hepatik metastaz)		Zollinger-Ellison sendromu, gastrinoma
P69L	PHPT	Nonfonksiyone	Bronşial karsinoid, papiller tiroid karsinomu, multiple akciğer metastazı
W76X	PHPT	GH sekresyonu (akromegali)	
P95S	PHPT (2 paratiroid tümörü)		Zollinger-Ellison sendromu, duodenumda kitle-pankresta kuyruk
Stop>Q	PHPT (3 paratiroid tümörü)		
MEN4(diğerleri) G9R	PHPT		
K96Q		PRL sekresyonu	Meme tümörü
I119T		GH sekresyonu	
P133T	PHPT(1 paratiroid tümörü)		

2.14.6.1. CDKN1B Germline Mutasyonlu Hastalarda Fenotipik Özellikler

2.14.6.1.1. Primer Hiperparatiroidizm

CDKN1B mutasyonlu hastaların büyük çoğunluğunda (yaklaşık %81'inde), (MEN 1'lilerde de görüldüğü gibi) paratiroid tümörü saptanır ve primer hiperparatiroidizme sebep olur (169).

2.14.6.1.2. Pituitier Adenom

CDKN1B mutasyon taşıyıcılarında ikinci en sık görülen tümörlerdir (yaklaşık %41,6 oranında, indeks vakalarda). Laktotrop adenomlar prolaktin, somatotroplar GH, kortikotroplar ACTH, tirotroplar TSH sekrete ederler. Fakat büyük çoğunluğu nonfonksiyonel adenomdur. Tablo VII'de görüldüğü gibi MEN 4 hastaları çok farklı pituitier adenom tipleri geliştirirler. Lee ve Pellegata'nın çalışmasında 2 hasta GH salan adenom geliştirmiş ve akromegali olmuş, 1 hasta da ACTH salan adenom geliştirmiş ve Cushing hastalığı ile klinik bulgu vermiştir. 1 hastada nonfonksiyone adenom saptanmış, 1'inde de prolaktinomadan şüphelenilmiştir. Hastalığın başlangıç yaşı 30 ile 79 arasında geniş bir aralıkta yer almıştır (169).

2.14.6.1.3. Nöroendokrin Duodenopankreatik Tümörler

Nonfonksiyonel olabilir ya da hormonal aktif olup gastrin, insülin, ACTH ya da VIP salabilir. Gastrin sekrete eden tümörler (gastrinomalar) peptik ülsera sebep olur ki bu durum ZES ile ilişkilidir (Tablo VII) (9).

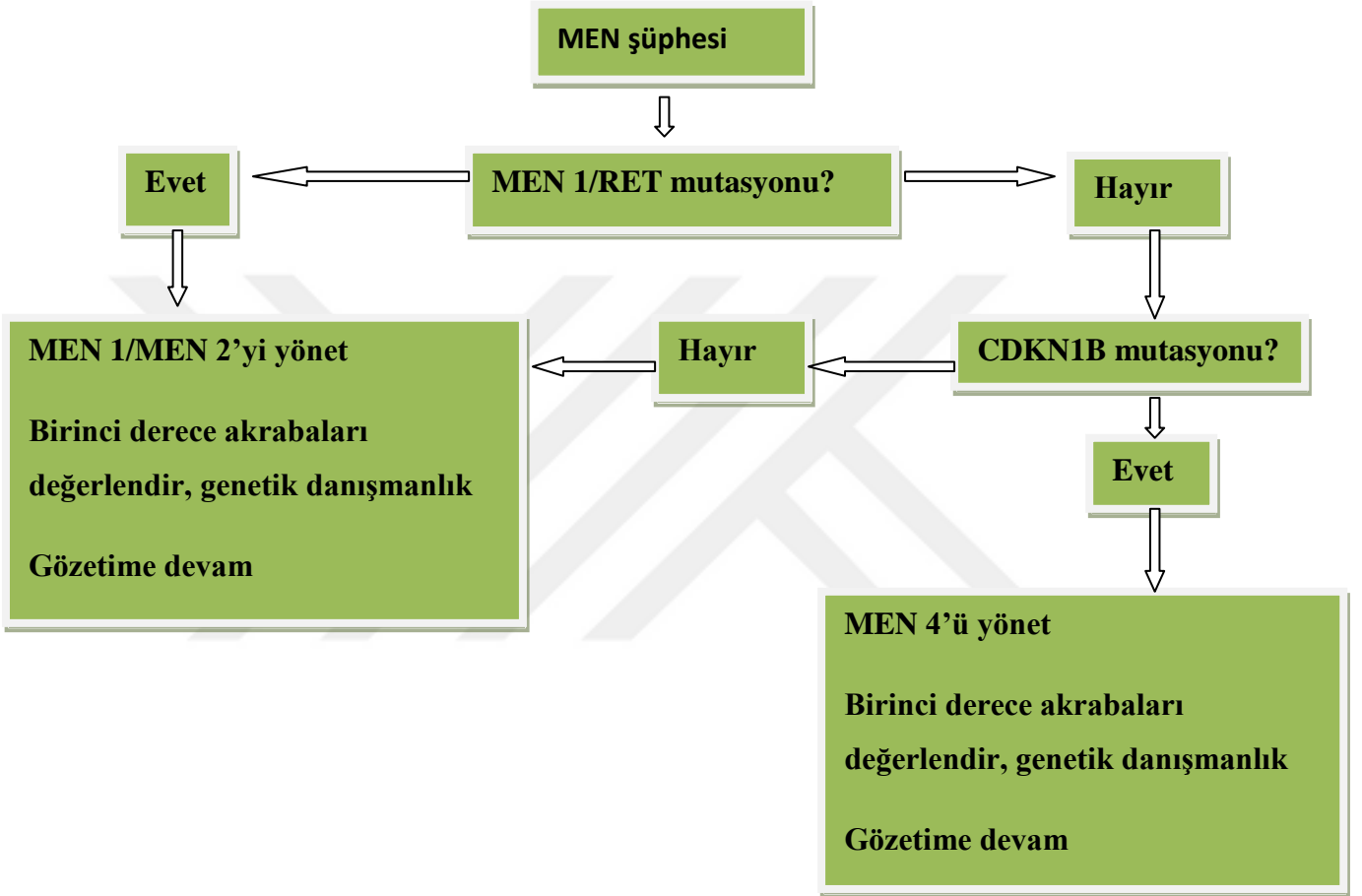
2.14.6.1.4. Adrenal Neoplazi

MEN 1; primer aldosteronizm (170), bilateral adrenal nonfonksiyonel nodüler hiperplazi (171), primer bilateral adrenokortikal hiperplazi (PBMAH) (172) ve adrenokortikal kanser (171) için predispozisyon yaratır fakat MEN 4 için henüz bunu söyleyemiyoruz. MEN X tümörleri farelerde keşfedildiğinde 1 vakada bilateral nonfonksiyonel adrenal nodül saptanmış (Tablo VII). Olgu bazında ACTH bağımlı Cushing sendromu, primer aldosteronizm ya da feokromasitoma için gözetim yapılması önerilir (158).

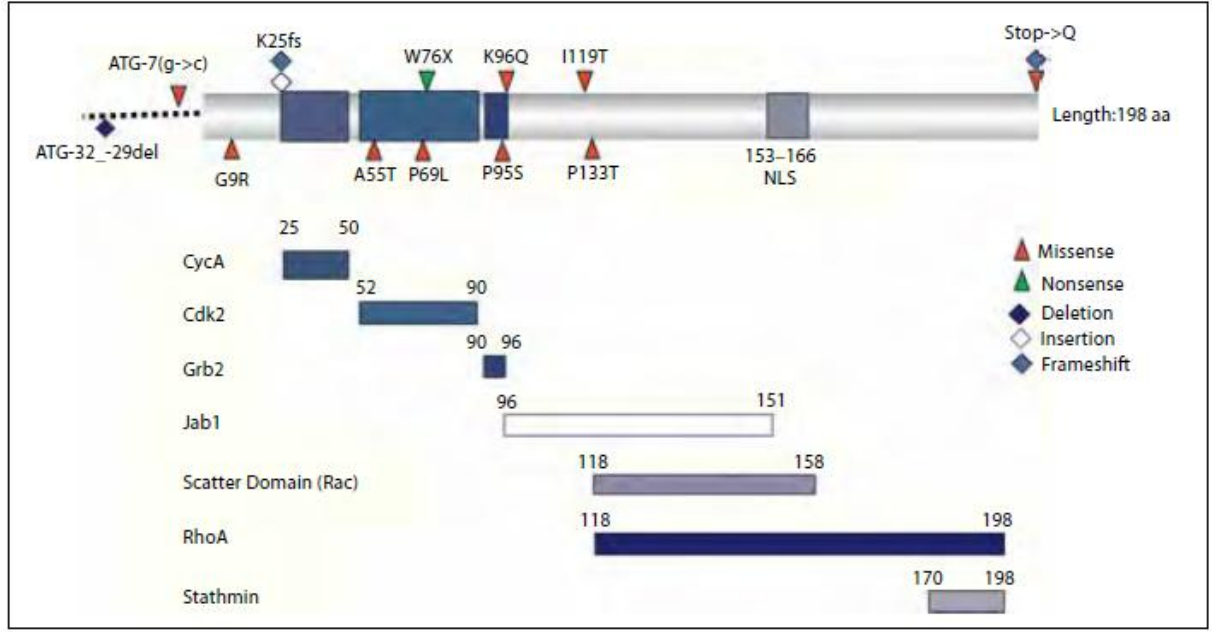
2.14.6.1.5. MEN 4 İlişkili Diğer Tümörler

CDKN1B kromozom 12p13 üzerinde lokalize olup somatik CDKN1B mutasyonu nadirdir ve bir T-hücreli lösemi/lenfoma (p27W76X) hastasında nonsense mutasyon, bir

göğüs kanserlide (p27Q104X) nonsense mutasyon, bir klasifiye edilememiş myeloproliferatif hastalığı olan hastada (p27I119T) saptanmış. Kodon 25'teki delesyon (c.582del25) hastasında da sporadik paratiroid adenomu tanımlanmıştır (169). CDKN1B son zamanlarda primer ovaryan yetmezlikle de ilişkilendirilmiştir (173).



Şekil 9: MEN 4'e Yaklaşım (158)



Şekil 10: p27 Proteininin Yapısı (9)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu Seçimi

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (27.02.2017 tarih ve 53043469-050.04.04 sayılı). Çalışma gözlemsel, tek merkezli, multidisipliner bir çalışma olarak tasarlandı. Çalışmamız Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 2017 yılı ve TPF-17020 nolu kararı ile desteklendi.

Çalışmaya Etik Kurul onayı alındıktan sonra Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda Mart 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran ve çalışmaya dahil edilmeyi kabul eden 18 - 80 yaş arası 63 bilateral adrenal insidentaloma hastası alındı. 40 unilateral adrenal insidentaloma hastası da kontrol grubu olarak dahil edildi. Herhangi bir sebeple BT veya MRG ile abdominal görüntülemesi yapılmış ve adrenal bezleri normal saptanmış, bilinen bir kronik hastalığı olmayan 10 sağlıklı birey de aynı şekilde çalışmaya alındı. Hastalara ve kontrol grubuna çalışmanın amacı, yapılacak işlemler hakkında bilgi

verildi. Çalışmayla ilgili olarak düzenlenmiş olan bilgilendirilmiş onam formu verilerek yazılı onamları alındı.

Hastaların anamnezleri alınıp fizik muayeneleri yapıldı. Anamnezde kullandıkları ilaçlar, kronik hastalık öyküsü (diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kanser öyküsü vb) ile ailelerinde MEN ilişkili olabilecek hastalık varlığı sorgulandı.

Hastaların boy, kilo, bel çevresi ölçümleri, tam kan sayımı, kreatinin, sodyum, potasyum değerleri, açlık glukozu, açlık insülini, insülin direnci değerleri kaydedildi.

Hormonal değerlendirme tetkikleri olarak dosyalarında bakılmış olan 1 mg DST sonuçları, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyleri, 24 saatlik idrarda metanefrin, normetanefrin değerleri, plazma metanefrin değeri, aldosteron, renin aktivitesi değeri, aldosteron/PRA oranı, serum potasyum değerleri dikkate alındı. 1 mg DST ile kortizol değeri baskılanamayan (>1.8mg/dl) hastaların 2 mg deksametazon baskılama testi, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi ve diürenal ritmi değerlendirmek için gece yarısı venöz kortizol düzeyi kaydedildi. Subklinik Cushing sendromu saptanan ve bilateral adrenal insidentaloması olan hastaların sabah ACTH düzeyleri değerlendirildi. Primer hiperaldosteronizm açısından plazma aldosteron/PRA oranı >20 saptanan hastaların salin infüzyon testi sonuçları kaydedildi.

Adrenal görüntüleme sonuçları (BT, MRG, PET-BT), varsa tiroid, paratiroid ve hipofizer görüntüleme sonuçları, varsa operasyon öyküsü olanlarda patoloji sonuçları hastaların dosya bilgilerinden kaydedildi.

3.2. Serum Örneklerinin Değerlendirilmesi

Çalışmayı kabul eden hastalardan ve sağlıklı kontrol grubunun rutin tetkikleri sırasında sağlıklı gönüllülerden MEN 1 ve MEN 4 geni bakılması için EDTA'lı tüpe fazladan 3 cc kan alındı Kan örnekleri santrifüj edildi, soğuk zincirden alınıp hemen – 80 °C'de donduruldu ve örnekler toplandıktan ve kanlar çözüldükten sonra DNA örnekleri izole edilmek üzere Ankara'da bulunan anlaşmalı olarak hizmet alımı yapılan bir laboratuvara gönderildi. Real Time-PCR tekniği ile çalışmamızdaki subtipler için primer sentezlendi ve çalışıldı.

DNA dizilemedeki genel basamaklar şu şekildedir:

1. DNA izolasyonu
2. DNA miktarlarının ölçülmesi
3. Primer dizaynı ve sentezi
4. PCR optimizasyonu ve PCR
5. Agaroz jelde örneklerin yürütülmesi ve jelden kesilmesi
6. PCR ürünlerinin saflaştırılması
7. Sekans PCR
8. Sonuçların biyoinformatik olarak incelenmesi

3.2.1. Kandan DNA İzolasyonu

Kan Örneği için;

- 1,5ML lik tüp içerisine 20uL Proteinase K eklendi.
- Üzerine 250ul Kan eklendi.
- Optional olarak: 20ul RNase A eklendi. Pipetaj yapıldı. Oda sıcaklığında 2 dk bekletildi.
- Daha sonra 200ul BL Buffer eklendi. Vorteks+spin 56°C 10 dk inkübe edildi. Spin atırıldı.
- 200ul absolute ethanol eklendi. Vorteks+spin
- Kolona aktarıldı ve 10,000 rpmde 2 dk santrifüj edildi.
- 600ul BW Buffer eklendi. 10,000rpm de 2 dk santrifüj edildi. Collection tüp yenilendi.
- 700ul TW Buffer eklendi. 10,000rpm de 2 dk santrifüj edildi.
- Boş olarak full speed 14,000rpm de 2 dk santrifüj edildi.
- Temiz ve etiketlenmiş tüp içerisine alındı. 60ul AE Buffer eklendi. Full speed 2 dk santrifüj yapıldı.
- DNA örnekleri -20'ye kaldırıldı.

3.2.2. Primer Dizaynı ve Sentezi

İstenilen bölgeler için biyoinformatik kullanılarak primerler dizayn edildi ve siparişi verildi.

Tablo VIII: MEN 1 ve MEN 4 Primer Sekansları

Ad	5'	Sekans	3'
MEN1-F		CCCGGCTTGCCTTGCAG	
MEN1-R		GGTCATGGATAAGATTCCCAC	
MEN4-F		TGCAGGAACCTCTTCGGC	
MEN4-R		GGTTGGGAAAGGGTCATTAC	

3.2.3. PCR Optimizasyonu ve PCR

Tablo IX ve X'daki koşullarda PCR kuruldu.

Tablo IX: PCR Bileşenleri

PCR Bileşenleri	
Master Mix (GeneAll,Cat no.544-010)	8 μ L
F(10pm)	1 μ L
R(10pm)	1 μ L
DNA	4 μ L
Water	6 μ L
TOTAL	20μL

Tablo X: PCR Koşulları

PCR Koşulları		
95°C	5 dk	1x
95°C	30 sn	40x
60°C	30sn	
72°C	30 sn	
72°C	5 dk	1x
4°C	∞	

3.2.4. PCR Ürünlerinin Jelde Yürütülmesi

0.4gr agaroz (NZYTECH -MB14402)+40mL TBE+ 2uL GelRed(Biotium-Cat no:41003)

Jel elektroforez tankında 100V'da 50 dakika yürütüldü. Jel görüntüleri raporda verildi.

3.2.5. PCR Ürünlerinin Saflaştırılması

GeneAll Gel SV (Cat no: 102-150)kiti ile jelden kesilen bantlar saflaştırıldı.

- Jel görüntüleme cihazı altında istenilen bantlar alkolle temizlenmiş blade ile kesildi.
- Kesilen jel parçası mikrosantrifüj tüpüne konuldu.
- Hassas terazi de tartılır. Örneğin 100mg ise 300ul(3 volume) GB buffer eklendi.
- 50°C'de 5-10 dk inkübe edildi.
- Jel parçası içerisinde erimesi ve karışımın rengi sarı olması beklendi. Pipetaj yapıldı.
- Optional: 1 volume isopropanol eklenip vorteks yapıldı.
- Mix SV kolona aktarıldı.
- 1 dakika santrifüj yapıldı. 10.000rpm. 700ul den fazla konulmamasına dikkat edildi. Eğer fazla ise miktarı aynı işlem iki kere tekrarlandı.
- Collection tüp yenilendi.
- Optional: Üzerine 500ul GB buffer eklenip 30 saniye santrifüj edildi. Collection tüp yenilendi.
- Üzerine 700ul NW Buffer eklendi. 30 saniye santrifüj edildi. Collection tüp yenilendi.

- Herhangi bir wash buffer kalma ihtimaline karşı 1 dk santrifüj yapıldı.
- Kolon temiz ve etiketli 1.5ml lik eppendorfa aktarıldı.
- Üzerine 50ul EB buffer ya da ddH₂O eklendi.
- Yüksek devirde 1 dakika santrifüj edildi.
- Temiz PCR ürünleri -20°C’de saklandı.

3.2.6. Sekans PCR Yöntemi

Sanger Sekans Metodu

DNA polimerazın dNTP’lerin (deoksiribonükleozit trifosfat) yanısıra deoksiribozun 3’pozisyonunda OH grubu taşımayan ddNTP’leri de (dideoksiribonükleozit trifosfat) substrat olarak kullanabilmesine dayanır. Sentezlenen DNA’ya bir ddNTP’ nin katılması ile 3’ pozisyonunda OH grubu olmadığı için kendisine nükleotid ilave edilemez ve zincir sentezi sonlanarak bir DNA parçacığı elde edilir. Deneyde, dört reaksiyon karışımı hazırlanır. Her bir reaksiyon karışımı kalıp DNA zinciri, uygun primer, radyoaktif nükleotid trifosfatların dördü ve az miktarda ddNTP’den sadece birini içerir. Zincir sonlanması için dört reaksiyon tüpünde farklı bir ddNTP bulunur. Elektroforez sonrası DNA bantları otoradyografi ile görüntülenir. Bu bantlar yukarıdan aşağıya doğru okunarak dizi saptanır.

Tablo XI: Sekans PCR Bileşenleri

Sekans PCR Bileşenleri	
Ürün	Miktar
PCR ürünü	5 µl
Primer (F/R) (3.2 pmol)	2 µl
Florasana işaretli Dye Terminatör	1 µl
5X sekans buffer	8 µl
ddH ₂ O	4/0 µl
Total	20 µl

Tablo XII: PCR Programı

PCR PROGRAMI	
95 °C	30SN
95 °C	10SN
50°C	5SN
60°C	4DK
4 °C	∞

3.2.7. Sekans PCR Saflaştırılması

Sephadex ile jel filtreleme metodu kullanılarak saflaştırma gerçekleştirildi.

1. 25 örnek için 1,5 g sefadex tartıldı ve 20 ml'ye saf su tamamlanarak vortekslendi.
2. Kolonlara 850 – 900 µl hazırlanılan sefadex solüsyonundan konuldu.
3. 4600 rpm'de 2 dakika santrifüj edildi. Kolon hazırlanmış oldu.
4. Sekans PCR ürününün hepsi kolona yüklendi.
5. 4800 rpm'de 2 dakika santrifüj edildi.
6. Alt tüpte kalan sıvı cihaz plate yüklendi.
7. Üzerine 5 µl formamid konuldu.

Hazırlanan örnekler 3130xl Genetic Analyzer cihazına yüklendi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Nicel değişkenlerin gruplarda normal dağılıp dağılmadıkları Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren değişkenler için Bağımsız Örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nicel değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler için medyan (25.-75. persantil) olarak verildi. Nitel değişkenler arasındaki bağımlılık ki kare analizi ile belirlendi. Nitel değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistiksel sayı (%) olarak verildi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda Mart 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında polikliniğe başvuran ve çalışmaya dahil edilmeyi kabul eden 63 bilateral adrenal insidentaloma hastası, 40 unilateral adrenal insidentaloma hastası ve 10 sağlıklı birey alındı.

Bilateral adrenal insidentaloması olan hastaların yaş ortalaması 59.71 ± 10.42 , tek taraflı adrenal insidentaloması olan hastaların 57.48 ± 12.71 olup iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması $56,10 \pm 12.54$ olup 3 grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Bilateral adrenal insidentalomalı 63 hastanın 32'si erkek(%50,8), 31'i kadın (%49,2) idi. 40 tek taraflı adrenal insidentalomalı hastanın 20'si kadın (%50), 20'si erkek(%50) idi. Bütün hastalar değerlendirildiğinde 63'ü bilateral adrenal insidentaloma ve 40'ı tek taraflı adrenal insidentaloma olmak üzere toplam 103 hastanın 52'sinin erkek (%50,5), 51'inin kadın (%49,5) olduğu görüldü. Hastaların cinsiyetleri arasında anlamlı istatistiksel farklılık olmadığı görüldü ($p > 0.05$). Tek taraflı adrenal adenom hastalarının 22'sinde (% 55) adenomun sol tarafta yer aldığı tespit edildi.

Bilateral adrenal insidentaloması olan ve tek taraflı adrenal insidentaloması olan hastaların biyokimyasal ve hemogram parametreleri arasındaki karşılaştırmalar Tablo XIII'te verildi.

Hastalar komorbid hastalık yönünden değerlendirildiklerinde bilateral adrenal insidentalomalı hastaların 55'inde (%87,3) komorbid hastalık (diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kanser, obezite, metabolik sendrom, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı gibi) saptandı. Tek taraflı adrenal insidentalomalı hastaların ise 29'unda (%72,5) komorbid hastalık saptandı. Toplam 103 bilateral ve tek taraflı adrenal insidentalomalı hastanın 84'ünde (%81,6) komorbid hastalık saptandı. Bilateral ve tek taraflı adrenal insidentalomalı hastalar arasında istatistiksel herhangi bir farklılık yoktu ($p > 0.05$). Her 2 grup arasında komorbiditeler karşılaştırıldı. Tablo XIV'te verildi.

Tablo XIII: Adrenal İnsidentalomalı Hastalarda Hemogram ve Biyokimyasal Değişkenler

	Bilateral Adrenal İnsidentaloma (n=63)	Tek Taraflı Adrenal İnsidentaloma (n=40)	p değeri
Açlık Plazma Glukoz (mg/dL)	109 (98,50-134,50)	98(88-109)	0.009
LDL (mg/dL)	124(94-150)	106(92-141)	> 0.05
HDL (mg/dL)	48(43-61,50)	47,50(39,25-58)	>0.05
Trigliserid (mg/dL)	126(88,50-152,75)	116(82,75-167,75)	>0.05
Hb (gr/dL)	13,65(11,88-14,43)	13,15(12-14,68)	>0.05
Lökosit (/mkrL)	8775(7155-10525)	8110(7080-9150)	>0.05
Trombosit (/mkrL)	273683,55±86252,89	281175±65320,47	>0.05
25-OH D vitamini (ng/mL)	15,40(9,20-23,30)	15,7(11,90-24,55)	>0.05
TSH (uIU/mL)	1(0,49-1,97)	0,98(0,48-1,77)	>0.05
Açlık İnsülin (µIU/mL)	9,70(7,05-17,05)	11,10(7,3-21,3)	>0.05

Tablo XIV: Adrenal İnsidentalomalı Hastalarda Komorbiditeler

	Bilateral Adrenal İnsidentaloma (n=63)	Tek Taraflı Adrenal İnsidentaloma (n=40)	p değeri
Tip 2 DM	30 (%47,60)	10(%25)	0.022
HT	35 (%55,55)	21(%52,50)	>0.05
KAH	16(%25,40)	10(%25)	>0.05
Kanser	19(%30,16)	1(%2,5)	0.001
Obezite	17(%27)	18(%45)	>0.05
Metabolik Sendrom	16(%25,40)	14(%35)	>0.05
KBH	1(%1,59)	0	>0.05

Bilateral insidentalomalı hastaların vücut kitle indeksi ortanca değeri 27,60 kg/m² (25-32) idi. Bu hastaların 17'sinde (%27) obezite saptandı. Tek taraflı adrenal insidentalomalı hastaların vücut kitle indeksi ortancası 29,55 kg/m² (27,09-34,58) olarak hesaplandı. Bunların da 18'inde (%45) obezite saptandı. Adrenal insidentalomalı toplam 103 hastanın %34'ünde obezite saptandı. Gruplar arasında obezite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). İki grubun vücut kitle indeksi ortancaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Bilateral adrenal insidentalomalı hastaların 16'sında(%25,40) metabolik sendrom varken tek taraflı adrenal insidentalomalı hastaların ise 14'ünde (%35) metabolik sendrom saptandı. Toplam 103 hastanın 30'unda (%29,13) metabolik sendrom saptandı, iki grup birbiri ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Bilateral adrenal insidentalomalı hastaların 30'unda (%47,62) Tip 2 diyabet saptanırken tek taraflı adrenal insidentalomalı hastaların 10'unda (%25) diyabet saptandı. Toplamda 103 hastanın 40'ında (%38,8) Tip 2 diyabet olduğu görüldü. Her iki grup da birbiri ile karşılaştırıldığında bilateral adrenal insidentalomalı hastalarda Tip 2 diyabetin anlamlı şekilde daha fazla olduğu görüldü (p=0.022). Bilateral adrenal insidentalomalı hastalardan diyabeti olan 30 hastanın 24'ünde (%80) diyabet regüleydi. Tek taraflı adrenal insidentalomalı hastalardan diyabetik olan 10 hastanın (%25) 6'sında diyabet regüleydi (%60). Toplam 103 hasta değerlendirildiğinde 40'ının (%38,83) diyabetik olduğu ve 30'unda (%75) diyabetin regüle olduğu, 10'unda (% 25) regüle olmadığı görüldü. Diyabet regülasyonu açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı (p>0.05).

Bilateral adrenal insidentalomalı hastaların sabah açlık plazma glukoz ortancası 109 mg/dL (98,5-134,5) iken tek taraflı adrenal insidentalomalı hastaların ortancası 98 mg/dL (88-109) olarak hesaplandı. Her iki grup birbiri ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde bilateral adrenal insidentalomalı hastaların sabah açlık plazma glukoz ölçümlerinin daha yüksek olduğu görüldü (p=0.009).

Hastalarımız, 25-OH-D vitamini açısından eksiklik ya da yetmezlik olup olmaması yönüyle değerlendirildi. Bilateral adrenal insidentalomalı hastaların 25-OH-D vitamini ölçümü yapıldı. Bunların %7,8'sinde D vitamini seviyesi normaldi, %21,6'sında D vitamini yetmezliği mevcut olup %70,6'sında D vitamini eksikliği vardı. Bilateral adrenal insidentalomalı hastaların D vitamini ortancası 15,4 (9,2-23,3) olarak saptandı ve D vitamini

eksikliği ile uyumlu olarak geldi. Tek taraflı adrenal insidentalomalı hastaların %16,2'sinde D vitamini normaldi, %21,6'sında D vitamini yetmezliği mevcut olup %62,2'sinde D vitamini eksikliği vardı. Tek taraflı adrenal insidentalomalı hastaların ortalama D vitamini ortancası (11,9-24,55) olarak saptandı. İki grup kıyaslandığında D vitamini eksiklik ya da yetmezliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Bilateral adrenal insidenatolomalı hastaların 19'unda (%30,2) komorbid durum olarak solid organ kanseri öyküsü olduğu saptandı. 40 tek taraflı adrenal insidentalomalı hastanın 1'inde (%2,5) kanser öyküsü mevcuttu. Toplam 103 hastanın 20'sinde (%19,4) bilinen ya da eş zamanlı kanser tanısı mevcuttu. Ancak bu hastalarda adrenal kitlenin saptandığı görüntülemeler, altta yatan kanser hastalığına yönelik yapılan radyolojik görüntülemeler değildi. Solid organ kanser öyküsü olup bilateral adrenal insidentaloması olan 2 hastanın adrenal kitlesi radyolojik görünüm ve takipte büyüme yapması nedeniyle metastaz olarak değerlendirildi. Bu 2 olgu dışında tüm olguların BT, MR ve PET bulgularının adrenal adenom lehine olması, en erken 6.ay takip görüntülemelerinde büyüme olmaması nedeniyle metastaz olarak değerlendirilmedi. Bu nedenle hiçbir olguya biyopsi yapılmadı. Adenom olarak takibe alındı. Gruplar birbiri ile kıyaslandığında bilateral adrenal adenomlu hastalardaki önceden tanı almış bilinen solid organ kanser oranının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde tek taraflı adrenal adenomlu hastalardan daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.001$).

6. aydan itibaren görüntüleme yapılan hasta sayısı 58 idi. Ortalama takip süresi $18,12\pm 24,64$ ay olup takibi minimum 6 ay olan hastaların izleminde bilateral adrenal insidentalomalı 2 hastada boyut artışı saptanmıştı. Bu hastalardan birinin sol adrenal adenomu 27×37 mm boyutundan 65×35 mm'ye %78'lik bir artış olmuştu. Aynı hastada eş zamanlı tiroid papiller kanseri saptandı. Diğer bilateral adenomlu hastaya ise adrenal insidentaloma taraması sırasında böbrek malign epitelyal tümörü tanısı konulmuştu. İzlemde sağ ve sol adrenal lezyonların ikisinde de 25×25 mm boyutundan 25×45 mm'ye % 90'lık boyut artışı olmuştu. Hasta opere olmadı, kısa süre sonra ex oldu. Tek taraflı adrenal adenomlu hastaların 31'inin 6. aydan itibaren görüntüleme takibi vardı. 31 hastanın 1'inde takipte $73\times 65\times 47$ mm'den $79\times 71\times 49$ mm'ye artışla %23'lük boyut artışı saptandı. Hasta boyut artışı sebebi ile sağ adrenalden opere olmuş ve patolojisi sürrenal adenom ve basit kist olarak gelmişti. Toplam 103 hastanın 3'ünde (%2,9) boyut artışı saptandığı görüldü. Hastalardan hiçbirine adrenal bez biyopsisi yapılmamıştı.

Bilateral adrenal insidentalomalı hastaların 17 OH progesteron düzeylerine bakıldığında sadece 56 yaşında bir kadın hastada yüksek bulundu. Bu hastanın MEN 4 ve MEN 1 geninde mutasyon saptanmadı. Hastada geç başlangıçlı non-klasik konjenital adrenal hiperplazi düşünülerek genetik analizler planlandı.

Bilateral adrenal insidentaloması olan hastaların 2 tanesi metastaz, 1 tanesi non-klasik konjenital adrenal hiperplazi kabul edildi. Geriye kalan 60 hasta bilateral adrenal adenom olarak değerlendirildi.

Hastalarda başka bir endokrin organdaki bilinen tümör tanıları dosya bilgilerinden araştırıldı. Bilateral adrenal adenomlu hastaların 7'sinde (%11,67) farklı bir endokrin organ tümörü saptandı. Bu hastalar değerlendirildiğinde 3'ünde (%5) hipofiz adenomu (1'i prolaktinoma, 2'si fonksiyonel olmayan adenom), 3'ünde (%5) tiroid malignitesi (2'si tiroid meduller kanseri, 1'i foliküler tiroid karsinomu), 1'inde (%1,67) paratiroid adenomu saptandı. Tek taraflı adrenal adenomlu hastaların 2'sinde (%5) endokrin tümör saptandı. Bu hastaların biri tiroid papiller kanseri (%2,5) iken diğeri fonksiyonel olmayan hipofiz adenomu (%2,5) idi. Toplam 100 hastanın 9'unda (%9) endokrin tümör saptandı. İki grup birbiri ile kıyaslandığında ise endokrin tümör varlığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Bilateral adrenal adenomlu hastaların dominant adenom çapı ortancası 23 mm (15-28) iken tek taraflı adrenal adenomlu hastaların adenom çapı ortancası 25 mm (15-34) idi. Her iki gruptaki hastalar arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Hastalarda aldosteron ölçümleri değerlendirildiğinde bilateral adrenal adenomlu hastaları ortancası 18 ng/dL (11,16-38,62) iken tek taraflı adrenal adenomlu hastaların ortanca değeri 25 ng/dL (11,23-61) olarak hesaplandı. İki grup arasında aldosteron seviyeleri açısından herhangi bir anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Hastalarda plazma renin aktivitesi değerlendirildiğinde, bilateral adrenal adenomlu hastaların ortanca değeri 5,4 ng/ml/saat (1,81-11,7) iken unilateral adrenal adenomlu hastaların ortancası 6,33 ng/ml/saat (2,88-16,46) olarak hesaplandı. Her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Hastalarda aldosteron / PRA oranı bilateral adrenal adenomlu hastalarda oran 4,45 iken, tek taraflı adenomu olan hastalarda 3,31 idi. Aldosteron/PRA oranlarının bilateral adrenal adenomlu hastaların %12,33'ünde oranın 20'den büyük olduğu görüldü. Tek taraflı adrenal adenomluların hepsinde de oranın 20'nin altında olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı şekilde bilateral adrenal adenom hastalarında aldosteron/PRA oranı 20'den büyük olanlar daha fazlaydı (p=0.039).

Bilateral adrenal adenomlu hastalar incelendiğinde 24 saatlik idrarda metanefrin değerlerinin 1 hastada (%1,67) yüksek olduğu görüldü. Tek taraflı adrenal adenomlu hastaların da 1'inde (%2,5) yüksek saptanmış. Toplam 100 hasta beraber değerlendirildiğinde ise 2 hastada (%2) yüksek saptandığı bulundu. Bilateral adrenal adenomlu hastalarda 24 saatlik idrarda normetanefrin değerinin 3 hastada (%5) yüksek olduğu görüldü. Tek taraflı adenomlu hastaların ise 1'inde (%2,5) yüksek saptandı. Toplam 100 hastanın 4'ünde (%4) 24 saatlik idrarda normetanefrin yüksek saptanmıştı. İki grup birbiri ile karşılaştırıldığında ise 24 saatlik idrar normetanefrin ve metanefrin değerleri arasında anlamlı istatistiksel farklılık olmadığı görüldü (p>0.05).

Bilateral adrenal adenomlu hastalarda 41 hastanın (%68.33) 1 mg DST sonucu <1,8 mcg/dL iken 19 hastanın (%31.66) hastanın >1.8 mcg/dL idi. Bu 19 hastadan 12'sinin (%20) 1 mg DST sonucu 1,8-5 mcg/dL aralığında iken 7 hastanın (%11,67) da 1 mg DST sonucu >5 mcg/dL idi. Tek taraflı adrenal adenomlu hastalardan ise 28'inin (%70) 1 mg DST sonucu <1,8 mcg/dL iken hastaların toplam 12'sinde (%30) yüksek olduğu görüldü. Bu 12 hastanın 8'inin (%20) 1 mg DST sonucu 1,8-5 mcg/dL arasında iken 4'ünün (%10) 1 mg DST sonucu >5 mcg/dL idi. Toplam 100 hastanın 69'unun (%69) 1 mg DST'si <1,8'in altında iken hastaların 31'inde (%31) 1 mg DST sonucu >1,8 mcg/dl olarak saptandı. 20'sinin (%20) sonucu 1,8 ile 5 arasında ve 11'inin (%11) sonucu 5'ten büyük saptandı. İki grup birbiri ile kıyaslandığında ise 1 mg DST oranları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

1 mg DST >1,8 mcg/dL olan hastalarda 2 mg DST sonuçları incelendi. Bilateral adrenal adenomlu 19 hastanın 1 mg DST sonucu >1,8 mcg/dL idi. Bu hastaların 4'ünde 2 mg DST <1,8 mcg/dL iken, 15'inde ise >1,8 mcg/dL idi. Tek taraflı adrenal adenomlu olup 1 mg DST >1.8 mcg/dL olan 12 hastanın da 5'inde 2 mg DST<1,8 mcg/dL iken 7'sinde >1,8 mcg/dL olarak sonuçlanmıştı. 2 mg DST sonucu >1.8 mcg/dL olan 22 hastadan 11'inin 1 mg

DST sonucu >5 mcg/dL idi (7'si bilateral, 4'ü tek taraflı adrenal adenom) idi. Bu hastalardan 6'sının ACTH değeri <5 pg/dL, 1'inin ACTH >60 pg/dL, diğer 4 hastanın da 5-15 pg/dL arasında sonuçlandı. Bu hastaların 8'i (3'ü bilateral adrenal adenomlu, 5'i tek taraflı adrenal adenomlu) opere edilmişti. 6 hastanın patolojisi kortikal adenom, 1'inin miyelolipom ve 1'ininki de nekroz olarak geldi.

Hastalarda saptanan adenomların hormon üretip üretmemeleri yani fonksiyonelite açısından yapılan değerlendirmelerinde; bilateral adrenal adenomlu hastaların 23'ü (%38,33), tek taraflı adrenal adenom hastalarının da 14'ü (%35) fonksiyonel idi. Toplam 100 hastanın 37'si (%37) fonksiyonel adrenal adenom olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel herhangi bir anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Bilateral adrenal adenomlu hastaların 1'inde (%1,67), tek taraflı adrenal adenomlu hastaların 2'sinde (%5) feokromasitoma saptandı. Her iki grup birbiri ile karşılaştırıldığında feokromasitoma açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Toplam 100 adrenal adenomlu hastanın 3'ünde (%3) feokromasitoma mevcuttu. Bilateral adrenal adenom hastalarının 3'ünde (%5) primer aldosteronizm saptanırken tek taraflı adrenal adenom hastalarının hiçbirinde primer aldosteronizm saptanmadı. İki grup birbiri ile karşılaştırıldığında ise primer aldosteronizm açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Toplam 100 adrenal adenomlu hastanın 3'ünde (%3) primer aldosteronizm mevcuttu. Hastalar aşikar cushing sendromu açısından değerlendirildiğinde bilateral adrenal adenomlularda 5 hastada (%8,33) saptandı. Tek taraflı adrenal adenomluların 4'ünde (%10) aşikar cushing sendromu mevcuttu. İki grubun birbiri ile kıyaslanması yapıldığında aşikar cushing sendromu açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Toplam 100 hastanın 9'unda (%9) aşikar cushing sendromu saptandı. Aynı hastalar subklinik cushing sendromu (otonom kortizol hipersekresyonu) açısından değerlendirildiğinde ise bilateral adrenal adenomlularda 14 hastada (%23,33) subklinik cushing sendromu saptanırken tek taraflı adrenal adenomlu hastaların 8'inde (%20) subklinik cushing sendromu saptandı. İki grubun subklinik cushing sendromu açısından karşılaştırılmasında iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Subklinik cushing sendromu ile aşikar cushing sendromu beraber değerlendirildiğinde ise bilateral adrenal adenomlu hastalarda ise 19 hastada (%31,67) cushing sendromu görülürken tek taraflı adrenal adenomlu hastalarda 12 hastada (%30) saptandı. İki grubun karşılaştırılmasında ise iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo XV: Adrenal Adenomların Fonksiyonalite Değerlendirmesi

	Bilateral Adrenal Adenom (n,%)	Tek Taraflı Adrenal Adenom (n,%)	p değeri
Feokromasitoma	1 (%1,67)	2 (%5)	>0.05
Primer Aldosteronizm	3 (%5)	0	>0.05
Cushing Sendromu	5 (%8,33)	4 (%10)	>0.05
Subklinik Cushing Sendromu	14 (%23,33)	8 (%20)	>0.05
Toplam	23 (%38,33)	14 (%35)	>0.05

Bilateral adrenal adenomu olan 6 (%10) hastaya adrenaletomi yapılmıştı. 4 hasta Cushing sendromu, 1 hasta primer aldosteronizm (Conn sendromu), 1 hasta feokromasitoma nedeniyle opere edilmişti. Opere olan 6 bilateral adrenal insidentalomalı hastanın 2'sine bilateral adrenaletomi ve diğer 4'üne sol tek taraflı adrenaletomi uygulanmış. Hastaların patoloji sonuçlarında, 5'i adrenal kortikal adenom, 1'i feokromasitoma idi. Patoloji sonuçlarında malignite saptanmadı. Bilateral adrenal adenomlu hastalardan feokromasitoma tanısı alan hastada aynı zamanda tiroid meduller kanseri saptandı. MEN 2 açısından RET protonkogen mutasyonu istendi. Bu hastada hem RET geninde ekzon 10 mutasyonu (c.1858T>G/p.C620R rs77316810) saptandı (MEN 2A) hem de MEN 4 CDKN1B:c.326T>G (p.Val109Gly) rs2066827 heterozigot tek nükleotid polimorfizmi saptandı. Tek taraflı adrenal adenomu olan 8 hastaya (%20) adrenaletomi uygulanmıştı. 4 hasta Cushing sendromu, 1 hasta atipik adrenal kitle ve subklinik Cushing sendromu nedeniyle, 2 tanesi feokromasitoma, 1 tanesi de adenom boyutu >4 cm olması nedeniyle opere edilmiş. Tek taraflı adrenal adenomluların patoloji sonuçlarında 4 hastada adrenal kortikal adenom, 2 hastada feokromasitoma, 1 hastada myelolipom ve 1 hastada nekroz saptandı. Patoloji sonuçlarında malignite saptanmadı. Toplam 100 hastanın 14'üne (%14) adrenaletomi yapılmıştı. İki grup arasında opere olup olmama açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

Hastaların ailesinde MEN komponenti olan tümör varlığı araştırıldı. Bilateral adrenal adenomlu hiçbir hastanın ailesinde ise MEN komponentli tümör saptanmadı. Tek taraflı

adrenal adenomlu hastaların 1'inin ailesinde (%2,5) MEN komponenti olan tümör saptandı. İki grup birbiri ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$).

İki hasta grubu MEN 4 açısından değerlendirildiğinde bilateral adrenal adenomlu hastaların 32'sinde (%53,33) CDKN1B:c.326T>G (p.Val109Gly) rs2066827 tek nükleotid polimorfizmi [Single Nucleotide Polymorphism (SNP)] saptandı. Saptanan SNP'nin 3 hastada (%5) homozigot ve 29 hastada (%48,33) heterozigot olduğu görüldü. Tek taraflı adrenal adenomlu hastaların 25'inde (%62,5) de rs2066827 SNP saptandı. Saptanan SNP'nin 2 hastada (%5) homozigot olduğu ve 23'ünde (%57,5) heterozigot olduğu görüldü. Toplam 100 hastanın 57'sinde (%57) MEN 4 analizinde rs2066827 SNP saptandı. İki grup karşılaştırıldığında ise istatistiksel herhangi bir anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). MEN 4 geninde normal sağlıklı bireylerde mutasyon olup olmadığını görmek için 10 sağlıklı kontrolde de değerlendirme yapıldı. 6'sında (%60) aynı SNP (rs2066827) pozitif saptandı. SNP saptanan bu 6 bireyin hepsinde heterozigot mutasyon görüldü. 3 grupta sadece rs2066827 SNP saptandı. 3 grup arasında MEN 4 polimorfizmi açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Bilateral adrenal adenomlu hastaların 3'ünde rs2066827 homozigot saptanmıştı. Bu hastalardan birinde prolaktinoma, birinde böbrek malign epitelyal tümörü ve diğerinde mesane kanseri mevcuttu. Tek taraflı adrenal adenomlu hastaların 2'si homozigottu. Bunların birinde tiroid papiller kanseri ve otonom kortizol hipersekresyonu mevcut olup diğerinde otonom kortizol hipersekresyonu vardı. Bu 5 hastanın 2'sinde malignite ve 2'sinde endokrin bez tümörü saptanmıştı.

Tablo XVI: Adrenal Adenomlar ve Kontrol Grubunun Genotipik Özellikleri

CDKN1B	Genotip	Bilateral	Tek Taraflı	Kontrol	p değeri
Rs2066827	GG	3 (%5)	2 (%5)	0	$p>0.05$
	GT	29 (%48,33)	23(%57,5)	6 (%60)	$p>0.05$
	TT	28 (%46,66)	15 (%37,5)	4 (%40)	$p>0.05$

Bilateral ve tek taraflı adrenal adenomlu hastalarda MEN 1 açısından yapılan mutasyon analizinde hiçbirinde MEN 1 geninde mutasyon saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Adrenal insidentaloma sık görülmektedir. 25 serinin değerlendirildiği ve 87065 otopsinin incelendiği bir metaanalizde sıklığı %6 olarak saptanmıştır (%1-32). Adrenal dışı herhangi bir sebeple çekilen abdominal bilgisayarlı tomografilerde prevalansı %2-7 olarak bulunmuştur (1-3, 27). Özellikle otopsilere 70 yaş ve üzerinde yaklaşık %7 oranında görülürken 30 yaşın altındaki hastalarda %1'den daha az olduğu saptanmıştır. Yaşla birlikte adrenal insidentaloma görülme sıklığında artış mevcuttur (13). Chyrek ve ark. tarafından yapılan 2005 hastalık bir çalışmada yaş ortalaması 61 ± 11.3 olarak bulunmuştur (174). Akkuş ve arkadaşlarının 109 hastalık çalışmasında yaş ortalaması 53.3 ± 10.2 yıldır (175). Maher ve ark. 804 hastalık serisinde ortalama yaş 65'tir (176). Barzon ve ark. yaptığı çalışmada bilateral adrenal insidentalomaların yaş ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür (73). Majnik ve ark, Pasternak ve ark, Vassilatou ve ark. çalışmalarında ise unilateral ve bilateral adrenal insidentalomalı hastalar karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet ve VKI açısından fark bulunmadığı görülür (177-179). Bizim çalışmamızda da bilateral adrenal insidentaloması olan hastaların yaş ortalaması 59.71 ± 10.42 , tek taraflı adrenal insidentaloması olan hastaların 57.48 ± 12.71 olup literatürle benzer şekilde bulunmuştur. Bilateral ve tek taraflı adrenal insidentalomalılar arasında fark saptanmamıştır.

Adrenal insidentalomalı hastaların %50-60'ında adrenal kitleler sağ adrenal bezde saptanırken, %30-40'ında sol adrenal bezde saptanmıştır. Bilateral adrenal insidentaloma oranı %10-15 olarak bulunmuştur (1). Barzon ve ark. çalışmasında bilateral adrenal insidentalomaların tüm insidentalomalılar arasındaki oranı %15 (73), Olsen ve ark. çalışmalarında %19 (180), Maher ve ark. %9, Vassilatou ve ark. çalışmalarında ise %24,8 olarak bulunmuştur (179). Chyrek ve ark. çalışmasında bilateral adrenal insidentaloma oranı %23,6'dır (174) Bizim çalışmamızda tek taraflı adenomların çoğunluğu (%55'i) literatürden farklı olarak sol adrenal adenom olarak tespit edildi.

Adrenal insidentalomanın kadın ve erkeklerdeki görülme sıklıkları bazı çalışmalarda benzer bulunmuştur (1). Türkiye'de Çömlekçi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kadınlardaki oranı daha yüksek bulunmuştur (kadın/erkek: 2.41) (181). Maher ve ark. tarafından yapılan 804 hastalık çalışmada hastaların %58'i erkektir (176). Bizim çalışmamızda hastaların %50,5'i erkek cinsiyet olarak saptandı. Bilateral adrenal insidentalomaların %50,8'i erkek iken tek taraflı adrenal adenomlu hastaların %50'si erkekti.

Çalışmamızda erkek oranı biraz daha yüksek olmak üzere oranları birbirine hemen hemen yakın bulundu (erkek/kadın:1.02).

1991-2007 arasında yapılmış 1804 hastalık bir çalışmada, olguların %97,4'ü benign olarak saptanmış. Primer adrenal malignite oranı %1,9, metastaz oranı %0,7 olarak saptanmıştır. %89,7'si fonksiyonel olmayan adenom, %6,4'ü subklinik Cushing, %3,1'i feokromasitoma, %0,6'sı aldosteronomadır (47). Çömlekçi ve ark. çalışmasında adrenal insidentalomalı hastaların %73,5'i fonksiyonel olmayan adenom, %12'si subklinik Cushing sendromu, %5,9'u feokromasitoma, %4,4'ü aşikar Cushing sendromu, %4,4'ü primer hiperaldosteronizmdir (181). 3088 hastalık bir metaanalizde ise %73,9'u fonksiyonel olmayan adenom, %7'si subklinik Cushing sendromu, %4,7'si feokromasitoma, %1,2'si primer hiperaldosteronizm, %4,8'i adrenokortikal kanser ve %2,3'ü metastaz olarak değerlendirilmiştir (48). Barzon ve ark. çalışmasında tek taraflı insidentalomalılarda fonksiyonalite sıklığı % 16 bulunmuş olup bu oran bilateral insidentalomalılarda %29 saptanmış (73). Pasternak ve ark. çalışmasında ise tek taraflılarda fonksiyonalite oranı % 31, bilaterallerde %30 saptanmıştır. Aynı çalışmada subklinik Cushing sendromunun bilaterallerde daha sık görüldüğü de bulgular arasındadır (178). Vassilatou ve ark. çalışmasında da bilateral insidentalomalılarda subklinik Cushing sendromunun daha sık görüldüğü gözlemlenmiştir (175). Paschou ve ark. bilateral adrenal insidentalomalı hastalarda subklinik Cushing sendromunun tek taraflı adrenal insidentalomalı hastalardakinden anlamlı şekilde daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir (182) Broek ve arkadaşlarının 475 kolorektal kanser tanılı hastadaki çalışmasında bu hastalardaki adrenal insidentaloma oranı %10,5 olup bunların %96'sında adrenal metastaz dışlanmıştır (183). İtalya'da yapılan 53 adrenal insidentalomalı bir çalışmada insidentalomalı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek idrar serbest kortizolü ve baskılanmayan 1 mg DST ile daha düşük ACTH konsantrasyonları saptanmış olup buna dayanarak Terzolo ve ark. tarafından bu hastalara "pre-klinik Cushing sendromu" yerine "subklinik Cushing sendromu" denilmesi önerilmiştir (93). Tek merkezli 637 hastalık bir çalışmada subklinik Cushing sendromu bilateral adrenal insidentalomalılarda tek taraflılara göre daha sık görülmüştür(184). Çin'de 103 hastalık bir analizde %7,8 oranında adrenal karsinom ve %9,7 oranında adrenal beze metastaz saptanmıştır (185). Mazurek ve ark. Polonya'da çok nadir görülen tek taraflı adrenal lenfoma vakasını bildirmişlerdir; vakada hormonal değerlendirme normal olup kitle boyutu sebebi ile opere edilmiş ve o şekilde tanı konulmuştur (186). Peynirci ve ark. 11 hastalık

adrenokortikal onkositik neoplazm vakası bildirmişlerdir (187). Bizim çalışmamızda primer adrenal malignite veya metastaz saptanmadı. Bilateral adrenal adenomlu hastalarımızdaki malignite tanısı, tek taraflılara göre anlamlı olarak yüksekti. Bilateral adrenal adenomlu hastalarımızın %38,33'ü fonksiyoneldi. Bilateral ve tek taraflı adenomların %63'ünde fonksiyonel olmayan adrenal adenom, %22'sinde subklinik Cushing sendromu, %9'unda aşikar Cushing sendromu, %3'ünde feokromasitoma ve %3'ünde primer aldosteronizm saptandı. Çalışmamızda bilateral ve tek taraflı adenomlardaki fonksiyonalite oranı %37 olarak saptandı. Literatür verilerinden farklı olarak tüm adrenal adenomlarda fonksiyonalite oranı daha yüksekti. Bilateral adrenal adenomlulara fonksiyonel adrenal adenom oranları literatürle uyumlu şekildeydi. Çalışmamızda subklinik Cushing olguları da literatürdeki oranlara göre daha fazla görülmüş olup bilateral ve tek taraflı adenomlular arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Vassilatou ve ark. çalışmasında bilateral adrenal insidentalomalılarda HT sıklığı daha fazla bulunmuş olup dislipidemi, diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı sıklığı tek taraflı insidentalomalılardakine benzer olarak bulunmuştur (179). Chyrek ve ark. çalışmasında adrenal insidentalomalılarda hipertansiyon oranı %76,6 ve glukoz metabolizma bozukluğu %41,3 oranında görülmüştür (174). Morelli ve ark. çalışmasında HT, diyabet ve dislipidemi bilateral ve tek taraflı adrenal insidentalomalılar arasında benzer iken vertebra fraktür sıklığının bilateral adenomlu hastalarda arttığı saptanmıştır (188). Çok merkezli başka çalışmada 1004 adrenal insidentalomalı hastanın %41'inde hipertansiyon, %10'unda tip 2 diabetes mellitus, %28'inde obezite saptanmıştır (1). Erbil ve ark. yaptığı çalışmada fonksiyonel olmayan benign adrenal insidentalomalıların %17,5'inde diabetes mellitus saptanmıştır (52). Paschou ve ark. çalışmasında bilateral ve tek taraflı adrenal insidentalomalı hastalar arasında obezite, diyabet, glukoz intoleransı, hipertansiyon ve dislipidemi açısından anlamlı fark bulunmadığı açıklanmıştır (182). Japonya'da 80 hastalık bir adrenokortikal adenom çalışmasında subklinik hiperkortizolizmlili hastalarda hipertansiyon riskinin 11,7 kat artmış olduğu gösterilmiştir (189). Bizim çalışmamızda bilateral adrenal insidentalomalı hastaların %47,62'sinde diyabet saptanırken tek taraflı adrenal insidentalomalı hastaların %25'inde diyabet saptanmıştır. Literatür verilerinden farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı şekilde bilateral adrenal insidentalomalı hastalarda tip 2 diyabet daha fazla oranda görülmüştür (p=0,022). Tüm adrenal insidentalomalı hastaların %54,4'ünde hipertansiyon, %37,86'sında tip 2 diyabet ve %38'inin obezite olduğu saptanmış olup literatür verilerine

göre hipertansiyon, diyabet ve obezite bizim çalışmamızda daha fazla oranlarda görülmüş olup bilateral ve tek taraflı adrenal insidentalomalı hastalar arasında herhangi bir istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir.

Muscogiuri ve ark. çalışmasında çalışmasında fonksiyonel olmayan benign adrenal insidentalomalı olguların ortalama VKİ $27.3 \pm 6.4 \text{ kg/m}^2$ (51), Erbil ve ark. çalışmasında $29.4 \pm 2.7 \text{ kg/m}^2$ (52), Yener ve arkadaşlarının çalışmasında $28.8 \pm 4.2 \text{ kg/m}^2$ (190) olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda fonksiyonel olmayan adrenal insidentalomalı olguların ortalama VKİ $29,07 \pm 6,81$ olarak hesaplandı ve literatürle benzer olduğu görüldü.

Yapılan farklı çalışmalarda unilateral ve bilateral lezyonlar arasında boyut farkı saptanmamışken (179, 180, 191) Vassiliadi ve ark. çalışmasında bilateral lezyonların daha büyük olduğu saptanmıştır (79). Fakat Barzon ve ark. çalışmalarında ise tek taraflı lezyonların daha büyük boyutta olduğu görülmüştür (73). Akkuş ve ark. çalışmasında hastaların ortalama adrenal bez çapı $21 \pm 43 \text{ mm}$ olarak bulunmuştur (175). Maher ve ark. çalışmalarında ortalama adrenal adenom çapını 23 mm olarak bildirmişlerdir (176). Bizim çalışmamızda bilateral adrenal insidentalomalı hastaların dominant lezyon çapı ortancası 23 mm (15-28) iken tek taraflı adrenal insidentalomalı hastaların lezyon çapı ortancası 25 mm (15-34) idi. Çalışmamızdaki bilateral adrenal adenomlu hastalarla tek taraflı adrenal insidentalomalı hastalar arasında anlamlı boyut farklılığı saptanmamış olup bulgularımız literatürle benzerdi.

Androulakis ve ark. çalışmasında otonom kortizol ve aldosteron sekresyon prevalansı bilateral ve unilateral adrenal insidentalomalılar arasında benzer saptanmış. Fakat bilateral lezyon grubunda ACTH stimülasyon testi sonrası daha yüksek kortizol seviyeleri, DST sonrası daha yüksek kortizol ve post deksametazon salin infüzyon testi sonrası daha yüksek aldosteron seviyeleri tespit edilmiştir. Buna dayanarak da bilateral lezyonlu hastaların daha belirgin otonom kortizol ve aldosteron sekresyonuna sahip olabileceği düşünülmüştür. Bilateral adrenal insidentalomalılarda açlık glukoz seviyesi ve insülin direnci insidansının belirgin olarak daha yüksek saptanmış olması da bu düşünceyi desteklemektedir (191). Bizim çalışmamızda bilateral adrenal adenomlu hastalarımızın aldosteron/PRA > 20 olanlarının sayısı tek taraflı adenomlulardan anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p=0.039$). Ancak, iki grubun 1 mg DST , 2 mg DST , gece 23.00 kortizolü sonuçlarında ise anlamlı istatistiksel farklılık görülmemiştir. 2 grup arasında subklinik Cushing sendromu, primer aldosteronizm, Cushing sendromu oranları benzer bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bilateral adrenal insidentalomalı

hastalarda açlık plazma glukozunun anlamlı şekilde daha yüksek olduğu ($p=0.009$), tip 2 diyabetin daha sık görüldüğü saptandı ($p=0.022$).

Bilateral adrenal insidentalomada metastaz, primer bilateral makronodüler adrenal hiperplazi, ektojik ACTH sendromu, Cushing hastalığı da göz önünde bulundurulmalı ve bunlarda konjenital adrenal hiperplazi (KAH) olasılığı da düşünülmelidir (192). Falhammar ve Torpy, adrenal insidentaloma şeklinde kliniği ortaya çıkan 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi ile ilgili metaanalizlerinde bazal ve indüklenmiş 17-hidroksiprogesteron yüksekliğinin adrenal insidentaloma çapı ile doğrudan ilişkili olduğunu söylemişlerdir. Bu metaanalizde CYP21A2 mutasyon analizi yapılması yerine 17-hidroksiprogesteron ile konjenital adrenal hiperplazi taraması yapılmasının daha mantıklı bir yöntem olduğu vurgulanmaktadır (193). Falhammar'ın başka bir çalışmasında ise CYP21A2 mutasyonu saptanan 9 KAH hastasının 6'sında bilateral adrenal adenom saptandığı görülür (194). Patocs ve ark. bilateral ve tek taraflı adrenal adenomlu hastalarda CYP21 mutasyon taramasında homozigot ve heterozigot bütün hastalarda ACTH'la indüklenen 17-hidroksiprogesteronun yüksek olduğunu açıklamışlardır (195). Bizim çalışmamızda bilateral adrenal insidentaloma saptanan bir olgumuzda geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi saptandı.

Damjanovic ve ark. glukokortikoid reseptörleri ve ısı şok proteinlerinin glukokortikoid sensitivitesine olan etkisinin Bcl c alleli ve 9 β minör allelindeki varyasyonlar yoluyla azaldığını ve bunun sonucu olarak da kortizol üretimi ve tümör büyümesi üzerindeki kontrolün bozulduğunu söylemişlerdir. Çalışmalarındaki hastaların bel çevresi ölçümü, sistolik ve diyastolik kan basıncı sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (196). Bizim çalışmamızda anlamlı fark bulunmadı.

Fransa'daki bir çalışmada adrenal insidentaloma nedeniyle opere olmuş 103 hastanın patolojisi 50 (%48,54) nonfonsiyonel adrenokortikal adenom, 5 (%4,85) aldesteronoma, 12(%11,65) feokromasitoma, 3 (%2,91) malign ya da şüpheli feokromasitoma, 8 (%7,77) kistik lenfanjiom, 4 (%3,88) metastaz, 4 (%3,88) anjiom, 3 (%2,91) ganglionörom, 4 (%3,88) myelolipom, 1 hiperplazi (%0,97) , 2 hematoma (%1,94) , 2 kist (%1,94) ve 5 (%4,85) hasta da adrenokortikal karsinomdur (197). Yine Fransa'daki başka bir çalışmada adrenal insidentaloma nedeni ile opere olmuş 88 vakalık bir seride olguların %14'ü malign (adrenokortikal karsinom, metastaz, adenokarsinom, sarkom, mezenkimom), %11'i feokromasitoma, %32'si nonsektevar benign adrenal adenomdur (198). Bizim çalışmamızda

ise 14 hastamıza adrenalektomi yapılmış olup (6 bilateral insidentalomalı, 8 tek taraflı insidentalomalı) 9 adrenal kortikal adenom (%64,29) , 3 feokromasitoma (%21,43) , 1 (%7,14) myelolipom, 1 (%7,14) nekroz saptandı. Hiçbirinde malignite saptanmadı.

Adrenal adenomların etiopatogenezine yönelik birçok çalışma mevcuttur. Ancak etiopatogenezi net aydınlatılamamıştır. Adrenal insidentalomalar Beckwith-Wideman (11p15.5), Li-Fraumeni (17p13-p53) gibi kanser formlarıyla da bulunabilmektedir (5, 199). Adrenokortikal karsinomluların bir kısmında EGFR, BRAF, RAS mutasyonları saptanmış olup EGFR, RAS, RAF, MEK, ERK yolak inhibitörlerinin hedefe yönelik tedaviler için araştırılmasının yararlı olacağı öne sürülmüştür (200). Adrenal insidentalomalı hastalarda StAR (steroidogenik akut düzenleyici protein) gen mutasyonları tanımlanmıştır (201). MEN'in de komponenti olan adrenal adenomların MEN komponenti olmalarıyla ilgili literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Literatür verilerinde toplumdaki MEN 4 insidansı %1,5-3,7 arasındadır (159-161). Çalışmamızda bilateral adrenal adenomlu hastaların % 53,33'ünde rs2066827 SNP saptandı. Saptanan SNP 3 hastada (%5) homozigot, 29 hastada (%48,33) heterozigot idi. Tek taraflı adrenal adenomlu hastaların %62,5'inde rs2066827 SNP saptandı. Saptanan SNP, 2 hastada (%5) homozigot ve 23 hastada (%57,5) heterozigot idi. Toplam 100 hastanın 57'sinde (%57) MEN 4 analizinde rs2066827 SNP saptandı. Sağlıklı kontrol grubunda da %60 oranında rs2066827 SNP saptandı. 3 grup arasında farklılık saptanmadı. Varsome veri tabanında rs2066827 SNP'de homozigotluk hiç görülmemişken bizim çalışmamızda adrenal adenomlu gruplarda toplam 5 hastada homozigotluk saptanırken, sağlıklı kontrol grubunda homozigotluk saptanmamıştır. Homozigot saptanan hastaların ikisinde eşlik eden solid organ kanseri, 1'inde tiroid papiller kanseri ve prolaktinoma saptanmıştır.

Varsome, Ensembl, ClinVar'a göre rs2066827 SNP'i olasılıkla benign olarak yorumlanmıştır. Ensembl veri tabanına göre rs2066827 SNP'i minör allel sıklığı (MAF) 0.36, en yüksek popülasyon MAF: 0.40 olarak bildirilmiş. ClinVar veri tabanına göre global MAF 0.35923 bildirilmiştir. Çalışmamızda bilateral adrenal adenomlu hastalarda genotip frekansı TT %0.38, TG %0.58, GG %0.05, tek taraflı adrenal adenomlularda TT %0.47, TG %0.48, GG %0.05, sağlıklı kontrol grubunda TT %0.40, TG %0.60, GG %0 saptandı. Bilateral adrenal adenomlu hastalarda T allel frekansı %0.66, G allel frekansı %0.34, tek taraflı adenomlularda T allel frekansı %0.71, G allel frekansı %0.29, sağlıklı kontrol grubunda T allel frekansı %0.70, G allel frekansı %0.30 olarak bulunmuştur.

MEN 4 için birkaç potansiyel fonksiyonel tek nükleotid polimorfizmi (SNP'ler; 838C>A, -79C>T ve 326T>G) prostat, meme ve tiroid kanseri dahil olmak üzere çeşitli insan kanserleri ile ilişkilendirilmiştir (158). Landa ve ark. 649 sporadik tiroid kanserli hasta üzerinde bir çalışma yapmış ve rs34330 (-79C>T) SNP'si papiller tiroid kanseri foliküler varyant için artmış risk ile ilişkilendirilmiştir. Farklı çalışmalarda SNP rs2066827 (V109G) ile ilgili prostat kanseri, oral skuamöz hücreli karsinom, invaziv epitelyal ovaryan kanser ve meme kanseri ilişkisi gösterilmiştir (202). Lu ve ark. bilgisayar tabanlı veritabanları (EMBASE, PubMed ve CNKI) kullanılarak yapılan 9038 hastalık metaanalizinde rs2066827 polimorfizmi ile kansere duyarlılık değerlendirilmiş. Metaanalizde rs2066827 polimorfizmi incelendiğinde TG genotip taşıyıcılarının, TT genotip taşıyıcılarına göre ovaryan kanser geliştirme riskinin daha az olduğunu bildirmişlerdir (203).

Farklı bir çalışmada rs2066827 polimorfizmi ile meme kanseri riski arasındaki potansiyel ilişkinin kapsamlı bir değerlendirmesinde 3.139 meme kanseri vakasını ve 2.936 kontrol içeren altı epidemiyolojik çalışmanın bir meta-analizindeki veriler; rs2066827 polimorfizminin, genel popülasyonda artan meme kanseri riski ile ilişkili olmadığını göstermiştir (204).

Son zamanlarda yapılan bir meta-analizde de 3799 kontrol ve endokrin olmayan tümörü olan 3591 hastayı (oral skuamöz hücre, prostat, meme kanseri ve pankreas kanseri) kapsayan sekiz çalışma değerlendirmiş ve rs2066827 varyantı ile genel popülasyonda genel kanser riski arasında bir ilişki bulunmamış (205).

Bugalho ve Domingues'in bildirdiği vakada meningiom, papiller tiroid kanseri, paratiroid adenomu, Hürthle hücreli adenom, kolesteatom ve uterin leiomyom görülmüş olup CDKN1B'de nadir bir tek nükleotid değişimi (c.397C>A) saptanmıştır (206). ATG-7G>C (50 UTR) de bir çalışmada bilateral nonfonksiyone adrenal kitle ile ilişkilendirilmiştir (159). ACTH bağımsız Cushing sendromu, primer aldosteronizm, feokromasitoma MEN X'li ratlarda tanımlanmış olup MEN 4'lü hastalarda vaka bazında değerlendirilmesi literatürde önerilmiştir(158, 161).

Longuini ve ark. Brezilya'da 100 MEN 1 hastasıyla yaptığı çalışmada. c.326T>G(V109G) varyasyonunda 30 yaş üstünde kısaltıcı MEN 1 mutasyonu taşıyıcılarında T alleli, çoklu bezlerde tümöre meyil ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu saptamışlardır. Çalışmaya alınan hastalar 50 kadın 50 erkek olacak şekilde ve heterojen etnik gruplardan seçilmiştir. p27 V109G genotip sıklığına bakıldığında 7 hasta GG, 37'si GT, 56'ı TT'dir ve

GT veya TT genotipinde MEN 1 ile ilişkili bezlerde tümör gelişme riskinin 18.3 kat fazla olduğu gösterilmiştir. SNP p27 326'daki G allelinin pituiter adenoma ve sporadik kortikotrofinomaya karşı koruyucu olduğu da gösterilmiştir. Hiperparatiroidizm, hipofiz adenomları ve enteropankreatik ve adrenokortikal tümörler gibi MEN1 ile ilişkili tümörlerin gelişimi ile korelasyon gözlenmemiştir. Çalışma göstermiştir ki p27 tümör supresör geni, MEN 1 germline mutasyonuna bağlı MEN 1 sendromunda hastalık modifiye edici olarak görev yapmaktadır (205).

Barbieri ve ark. rs2066827 GT ve GG genotipinde tiroid meduller karsinomunun daha fazla görüldüğünü göstermişlerdir. Çalışmaya tiroid meduller karsinomu olan ve RET geninde mutasyon saptanmayan 45 hasta alınmıştır. GG+GT genotipi tiroid meduller karsinomlu hastalarda fazla eksprese edilmiş olup tümör riskini artırmaktadır. Tiroid tümörlerinde p27(Kip1) ekspresyonu azalmıştır (207).

Landa ve ark. 649 sporadik tiroid kanserli İspanyol üzerinde bir çalışma yapmış ve tiroid kanserleri (alt tipleri de dahil) ile bir ilişki saptanamamıştır (202).

Sekiya ve ark. rs2066827 polimorfizmi ile ACTH sekrete eden pituiter adenom arasında bir ilişki bulunduğunu saptamışlar. Polimorfik G alleli (GT ya da GG) sporadik MEN 1 ilişkili tümörler açısından risk azalması ile ilişkili bulunmuştur. V109G polimorfizmi sporadik pankreas karsinomu için de koruyucudur (208).

Literatür taramasında MEN 4'lülerin %81'inde primer hiperparatiroidizm ve %41,6'sında pituiter adenom saptanmıştır (159-161). Bizim çalışmamızda bilateral adrenal adenomlu hastaların 1'inde (%1,67) PHP saptanmış, hasta opere olmuş ve patolojisi paratiroid adenomu olarak gelmiştir. Tek taraflı adrenal adenomlu hastalarda PHP hiç görülmemiştir. Hastaların 4'ünde (%4) pituiter adenom görülmüş olup bunlardan 3'ü bilateral adrenal adenomlu hasta diğeri de tek taraflı adrenal adenomlu hastadır. Bu hastaların MEN 1 ve 4 geninde mutasyon saptanmasa bile MEN komponentleri açısından yakın izlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

MEN 1'li 715 hastanın ele alındığı bir metaanalizde hastaların %11,85'inde adrenal insidentaloma saptanmış olup bu vakalar içinde bilateral olanların oranı %12,5 bulunmuştur. MEN 1'lilerin %1,48'inde bilateral adrenal insidentaloma görülmüştür. Bunlarda fonksiyonality oranı %15,3 olup hiperaldosteronizm ve adrenokortikal karsinom; MEN

olmayan adrenal insidentalomalılardan daha sık görülmüştür. (171). Zhu ve ark. Çin'de yaptıkları çalışmada MEN 1'li hastalarda adrenal adenom sıklığını %50 olarak bildirmişlerdir. Çalışmalarında bilateral adrenal adenomlu hasta oranı %31,3'tür (209). Polonya'da 79 MEN 1'li hastanın değerlendirildiği tek merkezli bir çalışmada MEN 1 hastalarında %27,85 oranında adrenal adenom görülmüş olup hiçbiri fonksiyonel değildir. Bu çalışma Sanger sekans yöntemi ile yapılmış ve mutasyon analizi negatif gelen hastalarda NGS ve MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) yöntemiyle çalışılmıştır (210). Burgess ve ark. ise MEN 1'lilerde adrenal adenom görülme sıklığını çalışmalarında %36 olarak açıklamışlardır. MEN 1 ilişkili tümörlerin % 50'sinde heterozigozite kaybının rol aldığı ve MEN 1 'lilerde HRPT2, CaSR, GNA11, AIP genlerinin tarama sırasında önemli olduğu Kamilaris ve ark. tarafından vurgulanmıştır (211). Carvalho ve ark. MEN 1 hastalarını (49 ailesel, 27 sporadik) tNGS (target next generation sequencing) ile çalışıp Sanger sekans ile teyit etmişler; 76 hastada 13 yeni ve 6 tekrarlayan varyant tespit etmişlerdir. 33 hasta benign/olasılıkla benign olarak tanımlanmış, 16 hastada mutasyon saptanmamıştır (212). Random postmortem çalışmalarda MEN 1 insidansı % 0,25 olarak hesaplanmıştır (1,4,7). Bir başka çalışmada MEN 1'li hastalarda MEN görülmeyenlerle kıyaslandığında adrenal insidentaloma patolojilerinde hiperaldosteronizm ve adrenokortikal kanser daha sık görülüp feokromasitoma ise daha seyrek görülmüştür (213). Bizim çalışmamızda hastalarımızda MEN 1 geninde mutasyon saptanmamıştır.

Literatür taramasında adrenal adenomlu hastalarda MEN 1 ve MEN 4 geninde mutasyon araştıran çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız literatürde bilateral adrenal adenomlu hastalarda MEN 1 ve MEN 4 mutasyon taraması yapılan ilk çalışmadır. Bilateral adrenal adenomlu hastalarda MEN 1 ve MEN 4 geninde patojenik mutasyon saptanmadı. Her 3 grupta literatürde benign mutasyon olarak bildirilen MEN 4 geninde SNP saptandı. Çalışmamızda literatürde ilk kez hem bilateral hem tek taraflı adrenal adenomlu toplam 5 hastada MEN 4 geninde CDKN1B:c.326T>G (p.Val109Gly) rs2066827 homozigot SNP saptandı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Adrenal insidentalomalar, adrenal bezle ilgili herhangi bir hastalık şüphesi yokken görüntüleme yöntemleri ile rastlantı sonucu saptanan adrenal kitlelerdir. Yaşla birlikte adrenal insidentaloma görülme sıklığında artış mevcuttur. Çalışmamızda bilateral adrenal adenom görülme yaşı 59.71 olarak saptanmıştır.

Bilateral adrenal insidentalomaların görülme yaşı tek taraflı adenomlardan farklı saptanmamıştır.

Bilateral adrenal insidentalomalı hastaların %27'sinde obezite mevcut olup ortalama VKİ 27.60 kg/m² olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda bilateral adrenal insidentalomalı hastalardaki sabah açlık venöz glukozu ve Tip 2 diyabet görülme sıklığı tek taraflı adrenal adenomlardan anlamlı şekilde daha fazla saptanmıştır.

Çalışmamızda bilateral adrenal adenomlu hastalarda eşlik eden kanser tanısı; tek taraflı adrenal adenomlardan anlamlı şekilde daha fazla saptanmıştır. Bu hasta grubunda adrenal adenom mu metastaz mı ayırımında dikkatli olunması gerektiğini düşünmekteyiz.

Hastalarımızda literatürden farklı olarak otonom kortizol sekresyonu daha fazla görülmüştür. Bilateral adrenal adenomlularda ek risk artışı saptanmamıştır. Adrenal adenomlu hastalarda otonom kortizol sekresyonunun yönetiminin sık görülmesi nedeniyle önemli olacağını düşünmekteyiz.

MEN 1 ve MEN 4 hastalarında adrenal adenomlar görülebilmektedir. Adrenal adenomlu hastalarda MEN 1 ve MEN 4 sıklığını araştıran çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız literatür taramasında bilateral adrenal adenomlularda MEN 1 ve MEN 4 taraması yapan ilk çalışmadır.

Çalışmamızda bilateral adrenal adenomlu hastaların %11.67'sinde, tek taraflı adrenal adenomlu hastaların %5'inde eşlik eden farklı bir endokrin tümör saptandı. Toplam 100 adrenal adenomlu hastanın % 9'unda endokrin tümör mevcuttu. Bu hastaların MEN 1 ve 4 geninde mutasyon saptanmasa bile MEN komponentleri açısından yakın izlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda MEN 1 geninde mutasyon saptanmadı.

Bizim çalışmamızda bilateral adrenal adenomlu hastalarda %50,79 oranında, tek taraflı adrenal adenomlu hastalarda %62,5 oranında ve sağlıklı kontrol grubunda %60 oranında MEN 4 CDKN1B:c.326T>G (p.Val109Gly) rs2066827 SNP saptandı. Bu SNP veri tabanlarında benign SNP olarak bildirilmiştir.

Varsome gen veri tabanında daha önce hiç homozigot rs2066827 SNP bildirilmemiştir. Bizim çalışmamızda 3 bilateral ve 2 tek taraflı adrenal adenomlu hastada homozigot rs2066827 SNP saptandı. Bu nedenle homozigot rs2066827 SNP için daha ileri klinik araştırma gerektiğini düşünmekteyiz.



ÖZET

BİLATERAL ADRENAL İNSİDENTALOMALAR MEN 1 ya da MEN 4 BİLEŞENİ OLABİLİR Mİ?

Amaç: Adrenal insidentalomalar sık olup %10-15 bilateral görülmektedir. Adrenal insidentalomaların tam olarak nedenleri ortaya konulamamıştır. Çoklu endokrin bez tümörlerinde multiple endokrin neoplazilerin (MEN) olabileceği bilinmektedir. MEN 1’li ve MEN 4’lü hastalarda adrenokortikal tümörler görülebilmektedir. Literatür taramasında, bilateral adrenal adenomlu hastalarda MEN 1 ve MEN 4 açısından değerlendirme yapan çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, çoklu endokrin tümörü olması nedeniyle bilateral adrenal insidentaloma saptanan hastalarda, etiopatogenezde MEN 1 ya da MEN 4 geninde mutasyon olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı’nda Mart 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında polikliniğe başvuran ve çalışmaya dahil edilmeyi kabul eden 63 bilateral adrenal insidentaloma hastası, kontrol grubu olarak 40 unilateral adrenal insidentaloma hastası ile 10 sağlıklı birey alındı. MEN 1 ve MEN 4 geninde mutasyon analizi yapıldı. Bulgular SPSS 18’e kaydedilerek istatistiksel analizler yapıldı.

Bulgular: Bilateral adrenal insidentaloması olan hastaların yaş ortalaması 59.71 ± 10.42 olup kontrol grupları ile benzerdi ($p > 0.05$). Çalışmamızda bilateral adrenal adenomlu hastaların %11.67’sinde, tek taraflı adrenal adenomlu hastaların %5’inde, toplam 100 adrenal adenomlu hastanın %9’unda eşlik eden farklı bir endokrin tümör mevcuttu. Bilateral ve tek taraflı adrenal adenomlu hastaların hiçbirinde MEN 1 geninde mutasyon saptanmadı. Bilateral adrenal adenomlu hastaların %53.3’ünde CDKN1B:c.326T>G (p.Val109Gly) rs2066827 tek nükleotid polimorfizmi (SNP) saptandı. Tek taraflı adenomlu hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda aynı mutasyon oranları benzerdi. Bilateral adrenal adenomlu hastaların %5’inde tek taraflı adenomlu hastaların da %5’inde SNP homozigot olup sağlıklı kontrol grubunda homozigot SNP yoktu.

Sonuç: Çalışmamızda adrenal adenomlu hastalarda %9 eşlik eden farklı bir endokrin tümör saptadık. Hiçbir hastada MEN 1 geninde mutasyon saptanmadı. MEN 4 geninde saptanan rs2066827 SNP, veri tabanlarında benign mutasyon olarak yorumlanmıştır. Ancak

CDKN1B:c.326T>G (p.Val109Gly) rs2066827 homozigot SNP daha önce literatürde normal popülasyonda bildirilmemiş olup adrenal adenomlu hastalarda saptanması, mutasyonun adrenal adenomla birlikteliği açısından araştırılmasının önemli olacağını düşündürmektedir. Ayrıca adrenal adenoma eşlik eden farklı bir endokrin tümörü olan hastaların MEN 1 ve 4 geninde mutasyon saptanmasa bile MEN komponentleri açısından yakın izlenmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Bilateral adrenal adenom, MEN 1, MEN 4

İletişim Adresi: ongun.2612@gmail.com



SUMMARY

CAN BILATERAL ADRENAL INCIDENTALOMAS BE A MEN 1 OR MEN 4 COMPONENT?

Objective: Adrenal incidentalomas are common and 10-15% bilateral. The exact causes of adrenal incidentalomas have not been established. It is known that multiple endocrine neoplasms (MEN) may occur in multiple endocrine gland tumors. Adrenocortical tumors can be seen in MEN 1 and MEN 4 patients. In the literature review, there are no studies evaluating MEN 1 and MEN 4 in patients with bilateral adrenal adenoma. In this study, we aimed to investigate the presence of mutations in MEN 1 or MEN 4 gene in etiopathogenesis in patients with bilateral adrenal incidentaloma due to multiple endocrine tumors.

Methods: This study included 63 bilateral adrenal incidentaloma patients admitted to the outpatient clinic of Adnan Menderes University Faculty of Medicine Department of Endocrinology and Metabolic Diseases between March 2017 and December 2018 and 40 unilateral adrenal incidentaloma patients and 10 healthy individuals. Mutation analysis of MEN 1 and MEN 4 genes. Results were recorded in SPSS 18 and statistical analyzes were performed.

Results: Mean age of patients with bilateral adrenal incidentaloma was 59.71 ± 10.42 and was similar to the control groups ($p > 0,05$). In our study, 11.67% of patients with bilateral adrenal adenoma, 5% of patients with unilateral adrenal adenoma, 9% of 100 patients with adrenal adenoma had a different endocrine tumor. No mutation was detected in the MEN 1 gene in any of the patients with bilateral and unilateral adrenal adenomas. Single nucleotide polymorphism (SNP) was detected in 53,3% of patients with bilateral adrenal adenoma. The same mutation rates were similar in patients with unilateral adenoma and in the healthy control groups. In 5% of patients with bilateral adrenal adenoma, 5% of patients with unilateral adenoma were homozygous for SNP and there was no homozygous SNP in healthy controls.

Conclusion: In our study, we found a different endocrine tumor accompanying 9% of patients with adrenal adenoma. There was no mutation in MEN 1 gene. Rs2066827 SNP

detected in MEN 4 gene was interpreted as benign mutation in databases. However, CDKN1B:c.326T>G(p.Val109Gly) rs2066827 homozygous SNP has not previously been reported in the normal population in the literature and its detection in patients with adrenal adenoma suggests that it is important to investigate the association of mutation with adrenal adenoma. We also suggest that patients with a different endocrine tumor associated with adrenal adenoma should be closely monitored for MEN components even if no mutations are detected in the MEN 1 and MEN 4 genes.

Key Words: Bilateral adrenal adenoma, MEN 1, MEN 4.

Address: ongun.2612@gmail.com



KAYNAKLAR

1. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2000;85(2):637-44.
2. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Sheedy PF, Ilstrup DM. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. Surgery. 1991;110(6):1014-21.
3. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. Journal of endocrinological investigation. 2006;29(4):298-302.
4. Kjellman M, Kallioniemi O-P, Karhu R, Höög A, Farnebo L-O, Auer G, et al. Genetic Aberrations in Adrenocortical Tumors Detected Using Comparative Genomic Hybridization Correlate with Tumor Size and Malignancy. Cancer research. 1996;56(18):4219-23.
5. Rosati R, Cerrato F, Doghman M, Pianovski MAD, Parise GA, Custódio G, et al. High frequency of loss of heterozygosity at 11p15 and IGF2 overexpression are not related to clinical outcome in childhood adrenocortical tumors positive for the R337H TP53 mutation. Cancer genetics and cytogenetics. 2008;186(1):19-24.
6. Figueiredo BC, Rodrigues GA, Pianovski MAD, DeLacerda L, Sandrini R, Cavalli LR, et al. Amplification of the Steroidogenic Factor 1 Gene in Childhood Adrenocortical Tumors. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005;90(2):615-9.
7. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. European journal of endocrinology. 2016;175(2):G1-g34.
8. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2012;97(9):2990-3011.
9. Lee M, Pellegata NS. Multiple endocrine neoplasia type 4. Frontiers of hormone research. 2013;41:63-78.
10. Carroll TB AD, Findling JW, Tyrrell JB. Greenspan's Basic&Clinical Endocrinology. Gardner DG SD, editor2011. 285-7 p.
11. Young WF. MANAGEMENT APPROACHES TO ADRENAL INCIDENTALOMAS: A View from Rochester, Minnesota. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2000;29(1):159-85.
12. Young WF. The Incidentally Discovered Adrenal Mass. New England Journal of Medicine. 2007;356(6):601-10.
13. Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, et al. Management of the Clinically Inapparent Adrenal Mass (Incidentaloma). Annals of internal medicine. 2003;138(5):424-9.
14. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. The Lancet. 2005;365(9464):1054-61.
15. Shapiro B, Francis IR, Korobkin M, Gross MD, Kloos RT. Incidentally Discovered Adrenal Masses*. Endocrine reviews. 1995;16(4):460-84.
16. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. Endocrine reviews. 2004;25(2):309-40.
17. Benitah N, Yeh BM, Qayyum A, Williams G, Breiman RS, Coakley FV. Minor morphologic abnormalities of adrenal glands at CT: prognostic importance in patients with lung cancer. Radiology. 2005;235(2):517-22.

18. Lee JM, Kim MK, Ko SH, Koh JM, Kim BY, Kim SW, et al. Clinical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentaloma. *Endocrinology and metabolism*. 2017;32(2):200-18.
19. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocrine reviews*. 1995;16(4):460-84.
20. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. 2003;149(4):273.
21. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *European journal of endocrinology*. 2009;161(4):513-27.
22. Frilling A, Tecklenborg K, Weber F, Kuhl H, Muller S, Stamatis G, et al. Importance of adrenal incidentaloma in patients with a history of malignancy. *Surgery*. 2004;136(6):1289-96.
23. Kim HY, Kim SG, Lee KW, Seo JA, Kim NH, Choi KM, et al. Clinical study of adrenal incidentaloma in Korea. *The Korean journal of internal medicine*. 2005;20(4):303-9.
24. Kim YA, Hwangbo Y, Kim MJ, Choi HJ, Seo JH, Lee Y, et al. Characterization of Incidentally Detected Adrenal Pheochromocytoma. *Endocrinol Metab*. 2012;27(2):132-7.
25. Cho YY, Suh S, Joung JY, Jeong H, Je D, Yoo H, et al. Clinical characteristics and follow-up of Korean patients with adrenal incidentalomas. *The Korean journal of internal medicine*. 2013;28(5):557-64.
26. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al. AME Position Statement on adrenal incidentaloma. 2011;164(6):851.
27. Aron D, Terzolo M, Cawood T. Adrenal incidentalomas. Best practice & research *Clinical endocrinology & metabolism*. 2012;26(1):69-82.
28. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Annals of internal medicine*. 2001;134(4):315-29.
29. Caplan RH, Strutt PJ, Wickus GG. Subclinical hormone secretion by incidentally discovered adrenal masses. *Archives of surgery*. 1994;129(3):291-6.
30. Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(9):4106-13.
31. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young Jr WF. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(2):553-8.
32. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocrine reviews*. 2004;25(2):309-40.
33. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(5):1889-916.
34. Oh J-Y. How to approach and follow adrenal incidentaloma? *The Korean journal of internal medicine*. 2013;28(5):541.
35. Groussin L, Bonardel G, Silvéra S, Tissier F, Coste J, Abiven G, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(5):1713-22.
36. Tessonnier L, Sebag F, Palazzo F, Colavolpe C, De Micco C, Mancini J, et al. Does 18 F-FDG PET/CT add diagnostic accuracy in incidentally identified non-secreting adrenal tumours? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2008;35(11):2018-25.
37. Blake MA, Slattery JM, Kalra MK, Halpern EF, Fischman AJ, Mueller PR, et al. Adrenal lesions: characterization with fused PET/CT image in patients with proved or suspected malignancy—initial experience. *Radiology*. 2006;238(3):970-7.

38. Caoili EM, Korobkin M, Brown RK, Mackie G, Shulkin BL. Differentiating adrenal adenomas from nonadenomas using 18F-FDG PET/CT: quantitative and qualitative evaluation. *Academic radiology*. 2007;14(4):468-75.
39. Nunes ML, Rault A, Teynie J, Valli N, Guyot M, Gaye D, et al. 18F-FDG PET for the Identification of Adrenocortical Carcinomas among Indeterminate Adrenal Tumors at Computed Tomography Scanning. *World journal of surgery*. 2010;34(7):1506-10.
40. Bernardino ME, Walther MM, Phillips VM, Graham SD, Sewell CW, Gedgaudas-McClees K, et al. CT-guided adrenal biopsy: accuracy, safety, and indications. *American Journal of Roentgenology*. 1985;144(1):67-9.
41. Welch TJ, P F Sheedy n, Stephens DH, Johnson CM, Swensen SJ. Percutaneous adrenal biopsy: review of a 10-year experience. *Radiology*. 1994;193(2):341-4.
42. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Platt JF, Dunnick NR, et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology*. 2002;222(3):629-33.
43. Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(7):2004-15.
44. Kanagarajah P, Ayyathurai R, Manoharan M, Narayanan G, Kava BR. Current concepts in the management of adrenal incidentalomas. *Urology annals*. 2012;4(3):137.
45. Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, Grossman AB, Pacak K. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocrine-related cancer*. 2007;14(3):587-99.
46. Lee JM, Kim MK, Ko SH, Koh JM, Kim BY, Kim SW, et al. Clinical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentaloma. *Endocrinology and metabolism*. 2017;32(2):200-18.
47. William F Young J, MD, MScElectron Kebebew, MD, FACS. The adrenal incidentaloma 2019 [updated Mar 2019; cited 8.4.2019 8.4.2019].
48. Androulakis, II, Kaltsas G, Piaditis G, Grossman AB. The clinical significance of adrenal incidentalomas. *European journal of clinical investigation*. 2011;41(5):552-60.
49. Reincke M, Fassnacht M, Vath S, Mora P, Allolio B. Adrenal incidentalomas: a manifestation of the metabolic syndrome? *Endocrine research*. 1996;22(4):757-61.
50. Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G, Reimondo G, Bovio S, et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(3):998-1003.
51. Muscogiuri G, Sorice GP, Priolella A, Mezza T, Cipolla C, Salomone E, et al. The size of adrenal incidentalomas correlates with insulin resistance. Is there a cause-effect relationship? *Clinical endocrinology*. 2011;74(3):300-5.
52. Erbil Y, Ozbey N, Barbaros U, Unalp HR, Salmaslioglu A, Ozarmagan S. Cardiovascular risk in patients with nonfunctional adrenal incidentaloma: myth or reality? *World journal of surgery*. 2009;33(10):2099-105.
53. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Harsoulis F. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocrine-related cancer*. 2007;14(4):935-56.
54. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocrine reviews*. 2003;24(4):539-53.
55. Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A, Tuschy U, Wallaschofski H, Fassnacht M, et al. Frequent incidental discovery of phaeochromocytoma: data from a German cohort of 201 phaeochromocytoma. *European journal of endocrinology*. 2009;161(2):355-61.
56. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *Jama*. 2002;287(11):1427-34.
57. d'Herbomez M, Forzy G, Bauters C, Tierny C, Pigny P, Carnaille B, et al. An analysis of the biochemical diagnosis of 66 pheochromocytomas. *European journal of endocrinology*. 2007;156(5):569-75.

58. Gardet V, Gatta B, Simonnet G, Tabarin A, Chene G, Ducassou D, et al. Lessons from an unpleasant surprise: a biochemical strategy for the diagnosis of pheochromocytoma. *J Hypertens.* 2001;19(6):1029-35.
59. Mazza A, Zamboni S, Armigliato M, Zennaro R, Cuppini S, Rempelou P, et al. Endocrine arterial hypertension: diagnostic approach in clinical practice. *Minerva endocrinologica.* 2008;33(2):127-46.
60. Bernini G, Moretti A, Argenio G, Salvetti A. Primary aldosteronism in normokalemic patients with adrenal incidentalomas. *European journal of endocrinology.* 2002;146(4):523-9.
61. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists.* 2009;15(5):450-3.
62. Kapoor A, Morris T, Rebello R. Guidelines for the management of the incidentally discovered adrenal mass. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada.* 2011;5(4):241-7.
63. Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, Berghold A, Bauernhofer T, Trummer H, et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology.* 2005;234(2):479-85.
64. Fishman EK, Deutch BM, Hartman DS, Goldman SM, Zerhouni EA, Siegelman SS. Primary adrenocortical carcinoma: CT evaluation with clinical correlation. *AJR American journal of roentgenology.* 1987;148(3):531-5.
65. Lenert JT, Barnett CC, Jr., Kudelka AP, Sellin RV, Gagel RF, Prieto VG, et al. Evaluation and surgical resection of adrenal masses in patients with a history of extra-adrenal malignancy. *Surgery.* 2001;130(6):1060-7.
66. Schwartz LH, Panicek DM, Koutcher JA, Brown KT, Getrajdman GI, Heelan RT, et al. Adrenal masses in patients with malignancy: prospective comparison of echo-planar, fast spin-echo, and chemical shift MR imaging. *Radiology.* 1995;197(2):421-5.
67. Uemura S, Yasuda I, Kato T, Doi S, Kawaguchi J, Yamauchi T, et al. Preoperative routine evaluation of bilateral adrenal glands by endoscopic ultrasound and fine-needle aspiration in patients with potentially resectable lung cancer. *Endoscopy.* 2013;45(3):195-201.
68. Manassero F, Pomara G, Rappa F, Cuttano MG, Crisci A, Selli C. Adrenal myelolipoma associated with adenoma. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association.* 2004;11(5):326-8.
69. Tamidari H, Mishra AK, Gupta S, Agarwal A. Catecholamine secreting adrenal myelolipoma. *Indian journal of medical sciences.* 2006;60(8):331-3.
70. Jung SI, Kim SO, Kang TW, Kwon DD, Park K, Ryu SB. Bilateral adrenal myelolipoma associated with hyperaldosteronism: report of a case and review of the literature. *Urology.* 2007;70(6):1223.e11-3.
71. Mazzuco TL, Bourdeau I, Lacroix A. Adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome: diagnosis and treatment. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity.* 2009;16(3):203-10.
72. Casola G, Nicolet V, VanSonnenberg E, Withers C, Bretagnolle M, Saba R, et al. Unsuspected pheochromocytoma: risk of blood-pressure alterations during percutaneous adrenal biopsy. *Radiology.* 1986;159(3):733-5.
73. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Gregianin M, Macri' C, et al. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1998;83(1):55-62.
74. Van Der Kamp HJ, Wit JM. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *European journal of endocrinology.* 2004;151(Suppl_3):U71-U5.

75. Ichikawa T, Ohtomo K, Uchiyama G, Fujimoto H, Nasu K. Contrast-enhanced dynamic MRI of adrenal masses: classification of characteristic enhancement patterns. *Clinical radiology*. 1995;50(5):295-300.
76. Debillon E, Velayoudom-Cephise FL, Salenave S, Caron P, Chaffanjon P, Wagner T, et al. Unilateral Adrenalectomy as a First-Line Treatment of Cushing's Syndrome in Patients With Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(12):4417-24.
77. Perogamvros I, Vassiliadi DA, Karapanou O, Botoula E, Tzanela M, Tsagarakis S. Biochemical and clinical benefits of unilateral adrenalectomy in patients with subclinical hypercortisolism and bilateral adrenal incidentalomas. *European journal of endocrinology*. 2015;173(6):719-25.
78. Young WF, Jr., du Plessis H, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Richards ML, et al. The clinical conundrum of corticotropin-independent autonomous cortisol secretion in patients with bilateral adrenal masses. *World journal of surgery*. 2008;32(5):856-62.
79. Vassiliadi DA, Ntali G, Vicha E, Tsagarakis S. High prevalence of subclinical hypercortisolism in patients with bilateral adrenal incidentalomas: a challenge to management. *Clinical endocrinology*. 2011;74(4):438-44.
80. Quayle FJ, Spitler JA, Pierce RA, Lairmore TC, Moley JF, Brunt LM. Needle biopsy of incidentally discovered adrenal masses is rarely informative and potentially hazardous. *Surgery*. 2007;142(4):497-504.
81. Paulsen SD, Nghiem HV, Korobkin M, Caoili EM, Higgins EJ. Changing Role of Imaging-Guided Percutaneous Biopsy of Adrenal Masses: Evaluation of 50 Adrenal Biopsies. *American Journal of Roentgenology*. 2004;182(4):1033-7.
82. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, Mayo-Smith WW, Megibow AJ, Yee J, et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. *Journal of the American College of Radiology*. 2010;7(10):754-73.
83. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocrine reviews*. 1998;19(5):647-72.
84. van der Kamp HJ, Wit JM. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *European journal of endocrinology*. 2004;151 Suppl 3:U71-5.
85. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, Pia A, Osella G, Borretta G, et al. Subclinical Cushing's Syndrome in Adrenal Incidentalomas. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2005;34(2):423-39.
86. Giordano R, Marinazzo E, Berardelli R, Picu A, Maccario M, Ghigo E, et al. Long-term morphological, hormonal, and clinical follow-up in a single unit on 118 patients with adrenal incidentalomas. *European journal of endocrinology*. 2010;162(4):779-85.
87. Tauchmanová L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri E-A, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(11):4872-8.
88. Di Dalmazi G, Vicennati V, Rinaldi E, Morselli-Labate AM, Giampalma E, Mosconi C, et al. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study. *European journal of endocrinology*. 2012;166(4):669-77.
89. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Paoletta A, Boscaro M. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;84(2):520-6.
90. Bernini GP, Moretti A, Oriandini C, Bardini M, Taurino C, Salvetti A. Long-term morphological and hormonal follow-up in a single unit on 115 patients with adrenal incidentalomas. *British journal of cancer*. 2005;92(6):1104-9.
91. Fagour C, Bardet S, Rohmer V, Arimone Y, Lecomte P, Valli N, et al. Usefulness of adrenal scintigraphy in the follow-up of adrenocortical incidentalomas: a prospective multicenter study. *European journal of endocrinology*. 2009;160(2):257-64.

92. Libe R, Dall'Asta C, Barbetta L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. 2002;147(4):489.
93. Terzolo M, Osella G, Ali A, Borretta G, Cesario F, Paccotti P, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma. *Clinical endocrinology*. 1998;48(1):89-97.
94. Nieman LK. Update on subclinical Cushing's syndrome. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2015;22(3):180-4.
95. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, Casadio E, Rinaldi E, Giampalma E, et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2014;2(5):396-405.
96. Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, Pelizzo MR, Schiavi F, Ballotta E. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. *Annals of surgery*. 2009;249(3):388-91.
97. Sereg M, Szappanos A, Tóke J, Karlinger K, Feldman K, Kaszper É, et al. Atherosclerotic risk factors and complications in patients with non-functioning adrenal adenomas treated with or without adrenalectomy: a long-term follow-up study. *European journal of endocrinology*. 2009;160(4):647-55.
98. Chiodini I. Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(5):1223-36.
99. Cui X, Yang L, Li J, Bu S, Wei Q, An Z, et al. Perioperative endocrine therapy for patients with Cushing's syndrome undergoing retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy. *International journal of endocrinology*. 2012;2012.
100. Davenport E, Lennard T. Acute hypercortisolism: what can the surgeon offer? *Clinical endocrinology*. 2014;81(4):498-502.
101. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(8):2807-31.
102. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *The Lancet*. 2006;367(9522):1605-17.
103. Plouin P-Fo, Duclos J-M, Soppelsa F, Boubilil G, Chatellier G. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(4):1480-6.
104. Lentschener C, Gaujoux S, Tesniere A, Dousset B. Point of controversy: perioperative care of patients undergoing pheochromocytoma removal—time for a reappraisal? *European journal of endocrinology*. 2011;165(3):365-73.
105. Lebuffe G, Dosseh ED, Tek G, Tytgat H, Moreno S, Tavernier B, et al. The effect of calcium channel blockers on outcome following the surgical treatment of phaeochromocytomas and paragangliomas. *Anaesthesia*. 2005;60(5):439-44.
106. Perry RR, Keiser HR, Norton JA, Wall RT, Robertson CN, Travis W, et al. Surgical management of pheochromocytoma with the use of metyrosine. *Annals of surgery*. 1990;212(5):621.
107. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(11):4069-79.
108. Shen WT, Grogan R, Vriens M, Clark OH, Duh Q-Y. One Hundred Two Patients With Pheochromocytoma Treated at a Single Institution Since the Introduction of Laparoscopic Adrenalectomy. *Laparoscopic Pheochromocytoma Treatment*. *Archives of surgery*. 2010;145(9):893-7.
109. Agarwal G, Sadacharan D, Aggarwal V, Chand G, Mishra A, Agarwal A, et al. Surgical management of organ-contained unilateral pheochromocytoma: comparative outcomes of laparoscopic and conventional open surgical procedures in a large single-institution series. *Langenbeck's archives of surgery*. 2012;397(7):1109-16.

110. Kinney MAO, Narr BJ, Warner MA. Perioperative management of pheochromocytoma. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2002;16(3):359-69.
111. Amar L, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Januszewicz A, Prejbisz A, Timmers H, et al. Long-term postoperative follow-up in patients with apparently benign pheochromocytoma and paraganglioma. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2012;44(5):385-9.
112. Parthasarathy HK, Menard J, White WB, Young WF, Jr., Williams GH, Williams B, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2011;29(5):980-90.
113. Karagiannis A, Tziomalos K, Papageorgiou A, Kakafika AI, Pagourelis ED, Anagnostis P, et al. Spironolactone versus eplerenone for the treatment of idiopathic hyperaldosteronism. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2008;9(4):509-15.
114. Young Jr WF. Minireview: primary aldosteronism—changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology*. 2003;144(6):2208-13.
115. Mattsson C, Young WF, Jr. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nature clinical practice Nephrology*. 2006;2(4):198-208; quiz, 1 p following 30.
116. Fischer E, Hanslik G, Pallauf A, Degenhart C, Linsenmaier U, Beuschlein F, et al. Prolonged zona glomerulosa insufficiency causing hyperkalemia in primary aldosteronism after adrenalectomy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(11):3965-73.
117. Kannan S, Remer EM, Hamrahian AH. Evaluation of patients with adrenal incidentalomas. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2013;20(3):161-9.
118. Jeong HS, Kim HJ, Kim HS, Kim SW, Shin CS, Park DJ, et al. Clinical characteristics for 132 patients with adrenal incidentaloma. *Journal of Korean Endocrine Society*. 2007;22(4):260-5.
119. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia—syndromes of the twentieth century. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998;83(8):2617-20.
120. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2010;24(3):355-70.
121. Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD, et al. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 1996;89(9):653-69.
122. Benson L, Ljunghall S, Akerstrom G, Oberg K. Hyperparathyroidism presenting as the first lesion in multiple endocrine neoplasia type 1. *The American journal of medicine*. 1987;82(4):731-7.
123. Calender A, Giraud S, Lenoir GM, Cougard P, Chanson P, Proye C. [Hereditary multiple endocrine neoplasia. New genetic data and clinical applications in type 1 multiple endocrine neoplasia]. *Presse medicale*. 1995;24(11):542-6.
124. Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC, Doppman JL, Collins FS, Liotta LA. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. *Annals of internal medicine*. 1998;129(6):484-94.
125. Bassett JH, Forbes SA, Pannett AA, Lloyd SE, Christie PT, Wooding C, et al. Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *American journal of human genetics*. 1998;62(2):232-44.
126. Turner JJ, Christie PT, Pearce SH, Turnpenny PD, Thakker RV. Diagnostic challenges due to phenocopies: lessons from Multiple Endocrine Neoplasia type1 (MEN1). *Human mutation*. 2010;31(1):E1089-101.
127. Falchetti A, Brandi ML, Tonelli F, Mannelli M, Lips CJM, Lombardi G, et al. CONSENSUS: Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(12):5658-71.
128. Thomas-Marques L, Murat A, Delemer B, Penfornis A, Cardot-Bauters C, Baudin E, et al. Prospective endoscopic ultrasonographic evaluation of the frequency of nonfunctioning

pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(2):266-73.

129. Kann PH, Balakina E, Ivan D, Bartsch DK, Meyer S, Klose KJ, et al. Natural course of small, asymptomatic neuroendocrine pancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1: an endoscopic ultrasound imaging study. *Endocrine-related cancer*. 2006;13(4):1195-202.

130. Gibril F, Venzon DJ, Ojeaburu JV, Bashir S, Jensen RT. Prospective study of the natural history of gastrinoma in patients with MEN1: definition of an aggressive and a nonaggressive form. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(11):5282-93.

131. Trouillas J, Labat-Moleur F, Sturm N, Kujas M, Heymann M-F, Figarella-Branger D, et al. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. *The American journal of surgical pathology*. 2008;32(4):534-43.

132. Verges B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(2):457-65.

133. Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database. *Clinical endocrinology*. 2012;76(4):533-9.

134. Asgharian B, Chen YJ, Patronas NJ, Peghini PL, Reynolds JC, Vortmeyer A, et al. Meningiomas may be a component tumor of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2004;10(3):869-80.

135. Flanagan DE, Armitage M, Clein GP, Thakker RV. Prolactinoma presenting in identical twins with multiple endocrine neoplasia type 1. *Clinical endocrinology*. 1996;45(1):117-20.

136. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Human mutation*. 2008;29(1):22-32.

137. Agarwal SK, Kester MB, Debelenko LV, Heppner C, Emmert-Buck MR, Skarulis MC, et al. Germline mutations of the MEN1 gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *Human molecular genetics*. 1997;6(7):1169-75.

138. The European Consortium on MEN1. Linkage disequilibrium studies in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Human genetics*. 1997;100(5-6):657-65.

139. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Human mutation*. 2008;29(1):22-32.

140. Zablewska B, Bylund L, Mandic SA, Fromaget M, Gaudray P, Weber G. Transcription regulation of the multiple endocrine neoplasia type 1 gene in human and mouse. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(8):3845-51.

141. Cavaco BM, Domingues R, Bacelar MC, Cardoso H, Barros L, Gomes L, et al. Mutational analysis of Portuguese families with multiple endocrine neoplasia type 1 reveals large germline deletions. *Clinical endocrinology*. 2002;56(4):465-73.

142. Friedman E, Sakaguchi K, Bale AE, Falchetti A, Streeten E, Zimering MB, et al. Clonality of parathyroid tumors in familial multiple endocrine neoplasia type 1. *The New England journal of medicine*. 1989;321(4):213-8.

143. Larsson C, Skogseid B, Oberg K, Nakamura Y, Nordenskjold M. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature*. 1988;332(6159):85-7.

144. Thakker RV, Bouloux P, Wooding C, Chotai K, Broad PM, Spurr NK, et al. Association of parathyroid tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 with loss of alleles on chromosome 11. *The New England journal of medicine*. 1989;321(4):218-24.

145. Pannett AA, Thakker RV. Somatic mutations in MEN type 1 tumors, consistent with the Knudson "two-hit" hypothesis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(9):4371-4.
146. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol*. 2014;386(1-2):2-15.
147. Agarwal SK, Guru SC, Heppner C, Erdos MR, Collins RM, Park SY, et al. Menin interacts with the AP1 transcription factor JunD and represses JunD-activated transcription. *Cell*. 1999;96(1):143-52.
148. Yumita W, Ikeo Y, Yamauchi K, Sakurai A, Hashizume K. Suppression of insulin-induced AP-1 transactivation by menin accompanies inhibition of c-Fos induction. *International journal of cancer*. 2003;103(6):738-44.
149. Hussein N, Casse H, Fontaniere S, Morera AM, Asensio MJ, Bakeli S, et al. Reconstituted expression of menin in Men1-deficient mouse Leydig tumour cells induces cell cycle arrest and apoptosis. *European journal of cancer*. 2007;43(2):402-14.
150. Lin SY, Elledge SJ. Multiple tumor suppressor pathways negatively regulate telomerase. *Cell*. 2003;113(7):881-9.
151. Fasting hypoglycemia, hypercalcemia and hyperprolactinemia. Multiple endocrine neoplasia, type 1? *The American journal of medicine*. 1974;57(4):611-9.
152. Machens A, Schaaf L, Karges W, Frank-Raue K, Bartsch DK, Rothmund M, et al. Age-related penetrance of endocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): a multicentre study of 258 gene carriers. *Clinical endocrinology*. 2007;67(4):613-22.
153. Anlauf M, Garbrecht N, Henopp T, Schmitt A, Schlenger R, Raffel A, et al. Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: distinct clinico-pathological and epidemiological features. *World journal of gastroenterology*. 2006;12(34):5440-6.
154. Dralle H, Krohn SL, Karges W, Boehm BO, Brauckhoff M, Gimm O. Surgery of resectable nonfunctioning neuroendocrine pancreatic tumors. *World journal of surgery*. 2004;28(12):1248-60.
155. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2000;29(3):541-67.
156. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2014;386(1-2):2-15.
157. Concolino P, Costella A, Capoluongo E. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): An update of 208 new germline variants reported in the last nine years. *Cancer genetics*. 2016;209(1-2):36-41.
158. Alrezk R, Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. MEN4 and CDKN1B mutations: the latest of the MEN syndromes. *Endocrine-related cancer*. 2017;24(10):T195-t208.
159. Agarwal SK, Mateo CM, Marx SJ. Rare germline mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes in multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(5):1826-34.
160. Georgitsi M, Raitila A, Karhu A, van der Luijt RB, Aalfs CM, Sane T, et al. Germline CDKN1B/p27Kip1 mutation in multiple endocrine neoplasia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(8):3321-5.
161. Molatore S, Marinoni I, Lee M, Pulz E, Ambrosio MR, degli Uberti EC, et al. A novel germline CDKN1B mutation causing multiple endocrine tumors: clinical, genetic and functional characterization. *Human mutation*. 2010;31(11):E1825-35.
162. Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H, Samson E, Bink K, Hofler H, et al. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(42):15558-63.

163. Polyak K, Lee MH, Erdjument-Bromage H, Koff A, Roberts JM, Tempst P, et al. Cloning of p27Kip1, a cyclin-dependent kinase inhibitor and a potential mediator of extracellular antimitogenic signals. *Cell*. 1994;78(1):59-66.
164. Hengst L, Reed SI. Translational control of p27Kip1 accumulation during the cell cycle. *Science*. 1996;271(5257):1861-4.
165. Sheaff RJ, Groudine M, Gordon M, Roberts JM, Clurman BE. Cyclin E-CDK2 is a regulator of p27Kip1. *Genes & development*. 1997;11(11):1464-78.
166. Andreu EJ, Lledo E, Poch E, Ivorra C, Albero MP, Martinez-Climent JA, et al. BCR-ABL induces the expression of Skp2 through the PI3K pathway to promote p27Kip1 degradation and proliferation of chronic myelogenous leukemia cells. *Cancer research*. 2005;65(8):3264-72.
167. Donovan JC, Milic A, Slingerland JM. Constitutive MEK/MAPK activation leads to p27(Kip1) deregulation and antiestrogen resistance in human breast cancer cells. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276(44):40888-95.
168. Pagano M, Tam SW, Theodoras AM, Beer-Romero P, Del Sal G, Chau V, et al. Role of the ubiquitin-proteasome pathway in regulating abundance of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27. *Science*. 1995;269(5224):682-5.
169. Lee M, Pellegata NS. Multiple endocrine neoplasia type 4. *Endocrine Tumor Syndromes and Their Genetics*. 41: Karger Publishers; 2013. p. 63-78.
170. Beckers A, Abs R, Willems PJ, van der Auwera B, Kovacs K, Reznik M, et al. Aldosterone-secreting adrenal adenoma as part of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): loss of heterozygosity for polymorphic chromosome 11 deoxyribonucleic acid markers, including the MEN1 locus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1992;75(2):564-70.
171. Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, Niccoli P, Cardot-Bauters C, Rohmer V, et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'etude des Tumeurs Endocrines database. *European journal of endocrinology*. 2012;166(2):269-79.
172. Stratakis CA, Boikos SA. Genetics of adrenal tumors associated with Cushing's syndrome: a new classification for bilateral adrenocortical hyperplasias. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2007;3(11):748-57.
173. Ojeda D, Lakhali B, Fonseca DJ, Braham R, Landolsi H, Mateus HE, et al. Sequence analysis of the CDKN1B gene in patients with premature ovarian failure reveals a novel mutation potentially related to the phenotype. *Fertility and sterility*. 2011;95(8):2658-60.e1.
174. Cyranska-Chyrek E, Szczepanek-Parulska E, Olejarz M, Ruchala M. Malignancy Risk and Hormonal Activity of Adrenal Incidentalomas in a Large Cohort of Patients from a Single Tertiary Reference Center. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(10):1872.
175. Akkuş G, Güney IB, Ok F, Evran M, İzol V, Erdoğan Ş, et al. Diagnostic efficacy of 18F-FDG PET/CT in patients with adrenal incidentaloma. 2019;8(7):838.
176. Maher DJ, Williams E, Grodski S, Serpell JW, Lee JC. Adrenal incidentaloma follow-up is influenced by patient, radiologic, and medical provider factors: A review of 804 cases. *Surgery*. 2018;164(6):1360-5.
177. Majnik J, Patocs A, Balogh K, Toth M, Gergics P, Szappanos A, et al. Overrepresentation of the N363S variant of the glucocorticoid receptor gene in patients with bilateral adrenal incidentalomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(7):2796-9.
178. Pasternak JD, Seib CD, Seiser N, Tyrell JB, Liu C, Cisco RM, et al. Differences Between Bilateral Adrenal Incidentalomas and Unilateral Lesions. *JAMA surgery*. 2015;150(10):974-8.
179. Vassilatou E, Vryonidou A, Ioannidis D, Paschou SA, Panagou M, Tzavara I. Bilateral adrenal incidentalomas differ from unilateral adrenal incidentalomas in subclinical cortisol hypersecretion but not in potential clinical implications. *European journal of endocrinology*. 2014;171(1):37-45.

180. Olsen H, Nordenstrom E, Bergenfelz A, Nyman U, Valdemarsson S, Palmqvist E. Subclinical hypercortisolism and CT appearance in adrenal incidentalomas: a multicenter study from Southern Sweden. *Endocrine*. 2012;42(1):164-73.
181. Comlekci A, Yener S, Ertlav S, Secil M, Akinci B, Demir T, et al. Adrenal incidentaloma, clinical, metabolic, follow-up aspects: single centre experience. *Endocrine*. 2010;37(1):40-6.
182. Paschou SA, Kandaraki E, Dimitropoulou F, Goulis DG, Vryonidou A. Subclinical Cushing's syndrome in patients with bilateral compared to unilateral adrenal incidentalomas: a systematic review and meta-analysis. Springer; 2016.
183. van den Broek J, Geenen R, Heijnen L, Kobus C, Schreurs H. Adrenal Incidentalomas During Diagnostic Work-up of Colorectal Cancer Patients: What is the Risk of Metastases? *Annals of surgical oncology*. 2018;25(7):1986-91.
184. Patrova J, Jarocka I, Wahrenberg H, Falhammar H. CLINICAL OUTCOMES IN ADRENAL INCIDENTALOMA: EXPERIENCE FROM ONE CENTER. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2015;21(8):870-7.
185. Tao H, Lu Z, Li H. A Clinical analysis of 103 cases of adrenal incidentaloma. *Zhongguo yi xue ke xue yuan xue bao Acta Academiae Medicinae Sinicae*. 2003;25(2):172-5.
186. Przybylik-Mazurek E, Darczuk A, Huszno B, Budzynski A, Rembiesz K, Galazka K, et al. [Primary adrenal lymphoma in incidentally discovered adrenal tumour]. *Przegląd lekarski*. 2006;63(8):701-5.
187. Peynirci H, Taskiran B, Dik N, Saraydaroglu O, Ersoy C. Oncocytic neoplasms; rare adrenocortical tumours - a report of eleven patients. *Endokrynologia Polska*. 2018;69(6):682-7.
188. Morelli V, Palmieri S, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Cairoli E, Zhukouskaya V, et al. Bilateral and unilateral adrenal incidentalomas: biochemical and clinical characteristics. *European journal of endocrinology*. 2013;168(2):235-41.
189. Oki K, Yamane K, Nakanishi S, Shiwa T, Kohno N. Influence of adrenal subclinical hypercortisolism on hypertension in patients with adrenal incidentaloma. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2012;120(4):244-7.
190. Yener S, Genc S, Akinci B, Secil M, Demir T, Comlekci A, et al. Carotid intima media thickness is increased and associated with morning cortisol in subjects with non-functioning adrenal incidentaloma. *Endocrine*. 2009;35(3):365-70.
191. Androulakis, Il, Kaltsas GA, Markou A, Tseniklidi E, Kafritsa P, Pappa T, et al. The functional status of incidentally discovered bilateral adrenal lesions. *Clinical endocrinology*. 2011;75(1):44-9.
192. Bourdeau I, El Ghorayeb N, Gagnon N, Lacroix A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Differential diagnosis, investigation and therapy of bilateral adrenal incidentalomas. *European journal of endocrinology*. 2018;179(2):R57-r67.
193. Falhammar H, Torpy DJ. CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA DUE TO 21-HYDROXYLASE DEFICIENCY PRESENTING AS ADRENAL INCIDENTALOMA: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2016;22(6):736-52.
194. Falhammar H. Non-functioning adrenal incidentalomas caused by 21-hydroxylase deficiency or carrier status? *Endocrine*. 2014;47(1):308-14.
195. Patocs A, Toth M, Barta C, Sasvari-Szekely M, Varga I, Szucs N, et al. Hormonal evaluation and mutation screening for steroid 21-hydroxylase deficiency in patients with unilateral and bilateral adrenal incidentalomas. *European journal of endocrinology*. 2002;147(3):349-55.
196. Damjanovic SS, Antic JA, Ilic BB, Cokic BB, Ivovic M, Ognjanovic SI, et al. Glucocorticoid receptor and molecular chaperones in the pathogenesis of adrenal incidentalomas: potential role of reduced sensitivity to glucocorticoids. *Molecular medicine (Cambridge, Mass)*. 2013;18:1456-65.

197. Proye C, Jafari Manjili M, Combemale F, Pattou F, Ernst O, Carnaille B, et al. Experience gained from operation of 103 adrenal incidentalomas. *Langenbeck's archives of surgery*. 1998;383(5):330-3.
198. Luton JP, Martinez M, Coste J, Bertherat J. Outcome in patients with adrenal incidentaloma selected for surgery: an analysis of 88 cases investigated in a single clinical center. *European journal of endocrinology*. 2000;143(1):111-7.
199. Herrmann LJ, Heinze B, Fassnacht M, Willenberg HS, Quinkler M, Reisch N, et al. TP53 germline mutations in adult patients with adrenocortical carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(3):E476-E85.
200. Kotoula V, Sozopoulos E, Litsiou H, Fanourakis G, Koletsis T, Voutsinas G, et al. Mutational analysis of the BRAF, RAS and EGFR genes in human adrenocortical carcinomas. *Endocrine-related cancer*. 2009;16(2):565.
201. Caiola S, Stigliano A, Maroccia E, Toscano V. Molecular analysis of the gene of steroidogenic acute regulatory protein (StAR) in adrenal incidentaloma. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*. 2000;36(1):111-5.
202. Landa I, Montero-Conde C, Malanga D, De Gisi S, Pita G, Leandro-Garcia LJ, et al. Allelic variant at -79 (C>T) in CDKN1B (p27Kip1) confers an increased risk of thyroid cancer and alters mRNA levels. *Endocrine-related cancer*. 2010;17(2):317-28.
203. Lu Y, Gao K, Zhang M, Zhou A, Zhou X, Guan Z, et al. Genetic Association Between CDKN1B rs2066827 Polymorphism and Susceptibility to Cancer. *Medicine*. 2015;94(46):e1217.
204. Jia Z-M, Liu Y, Cui S-Y. Lack of association between cyclin-dependent kinase inhibitor 1B rs2066827 polymorphism and breast cancer susceptibility. *Tumor Biology*. 2014;35(6):5527-31.
205. Longuini VC, Lourenço DM, Sekiya T, Meirelles O, Goncalves TD, Coutinho FL, et al. Association between the p27 rs2066827 variant and tumor multiplicity in patients harboring MEN1 germline mutations. *European journal of endocrinology*. 2014;171(3):335-42.
206. Bugalho MJ, Domingues R. Uncommon association of cerebral meningioma, parathyroid adenoma and papillary thyroid carcinoma in a patient harbouring a rare germline variant in the CDKN1B gene. *BMJ case reports*. 2016;2016.
207. Barbieri R, Bufalo N, Secolin R, Assumpcao L, Maciel RMdB, Cerutti JM, et al. Polymorphisms of cell cycle control genes influence the development of sporadic medullary thyroid carcinoma. *European journal of endocrinology*. 2014;171(6):761-7.
208. Sekiya T, Bronstein MD, Benfini K, Longuini VC, Jallad RS, Machado MC, et al. p27 variant and corticotropinoma susceptibility: a genetic and in vitro study. *Endocrine-related cancer*. 2014;21(3):395-404.
209. Zhu Y, Zhang HB, Lu L, Li NS, Fu Y, Wang O, et al. [Adrenal lesions in patients of multiple endocrine neoplasia type 1]. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2010;90(38):2689-92.
210. Soczomski PW, Jurecka-Lubieniecka B, Rogozik N, Tukiendorf A, Jarzab B, Bednarczuk T. Multiple Endocrine Neoplasia type 1 in Poland: a two center experience. *Endokrynologia Polska*. 2019.
211. Kamilaris CDC, Stratakis CA. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An Update and the Significance of Early Genetic and Clinical Diagnosis. *Frontiers in endocrinology*. 2019;10:339.
212. Carvalho RA, Urtremari B, Jorge AAL, Santana LS, Quedas EPS, Sekiya T, et al. Germline mutation landscape of multiple endocrine neoplasia type 1 using full gene next-generation sequencing. *European journal of endocrinology*. 2018;179(6):391-407.
213. Singh G, Jialal I. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN I, Wermer Syndrome). *StatPearls*. Treasure Island (FL)2019.

Ek: Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 27/02/2017-E.12431



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 53043469-050.04.04
Konu : Kararlar

Sayın Yrd.Doç.Dr. Mustafa ÜNÜBOL
Öğretim Üyesi

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23.02.2017 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 12 nolu karar aşağıda sunulmuştur.
Bilgilerinize sunarım.

e-İmzalıdır

Prof.Dr. Mustafa Selim ÖZKÖK
Başkan

KARAR: 12

Protokol No : 2017/1096
Sorumlu Yürütücü : Yrd.Doç.Dr. Mustafa ÜNÜBOL
İç Hastalıkları AD/Endok. ve Met.Hast.BD

Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Mustafa ÜNÜBOL'un "**Bilateral adrenal insidentalomalar men 1 yada men 4 bileşeni olabilir mi ?**" konulu yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde (ADÜBAP başvuru onay belgesinin dosyaya konulmak üzere gelmesi şartıyla) gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 14.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun, [Sonuç Raporu (web'te), BGOF (Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu-gönüllüler tarafından bizzat kendilerinin kendi adı-soyadını yazması ve imzalamasının sağlanması ile adreslerinin eksiksiz olarak formlara yazılmasına dikkat edilmelidir.) ve ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)]lerin gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Adnan Menderes Üniversitesi Merkez Kampüs Tıp Fakültesi Merkez Kampüs Kepez
Mevki 09010 Efeler/Aydın
Telefon No: 0256 225 31 66 / 4506 Faks No: 0256 212 31 69
E-Posta: goetik@adu.edu.tr İnternet Adresi:
<http://www.adu.edu.tr/tip-fakultesi>

Bilgi için: Necla Yıldız

Unvan: Memur

*Evrakın Güvenli Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.
Evrak sorgulaması https://eys.adu.edu.tr/en/Vision/Validate_Doc.aspx?V=BE49V8DZ adresinden yapılabilir.*