

**T.C**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ADRENAL İNSİDENTALOMALI HASTALARIN KLİNİK VE  
LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ, TAKİP VE TEDAVİ  
SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Hava Meltem HACİBEKTAŞOĞLU**

**TRABZON-2016**

**T.C**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ADRENAL İNSİDENTALOMALI HASTALARIN KLİNİK VE  
LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ, TAKİP VE TEDAVİ  
SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Hava Meltem HACİBEKTAŞOĞLU**

**Tez danışmanı: Prof. Dr. Cihangir EREM**

**TRABZON-2016**

## ÖZET

### **Adrenal İnsidentalomalı Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri, Takip ve Tedavi Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi**

'İnsidentaloma' terimi, adrenal kitleyi düşündüren herhangi bir semptom ya da bulgu olmayan hastalarda radyolojik tetkikler veya abdominal cerrahi girişimler esnasında tesadüfi saptanan adrenal kitleleri tanımlamaktadır. Gelişmiş görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanılmasıyla birlikte adrenal kitlelere sık olarak rastlanılmaya başlanmıştır. Bu kitlelerin çoğunluğu benign, nonfonksiyonel kitleler olup, daha az bir kısmı primer adrenokortikal karsinom veya hormon salgılayan lezyonlardır. Adrenokortikal karsinomlar, nadir görülen ve kötü prognoza sahip tümörlerdir. Bu çalışmanın amacı; kliniğimizde 2005-2015 yılları arasında adrenal insidentaloma tanısı ile takip ve tedavi edilen hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini, takip ve tedavi sonuçlarını değerlendirmektir. Toplam 217 hasta tespit edildi. Bu hastalar kitle boyutlarına göre değerlendirilmeye alındı. Hormonal testleri yapıp fonksiyonel olup olmadığı tespit edildi. 217 hastanın % 63.6'sı nonfonksiyonel kitle, fonksiyonel kitlelerden SCS %10.6, PHA %9.2, feokromositoma %9.2 CS %6.9, KAH %0.4 olduğu tespit edildi. Adrenal insidentalomalar en fazla kadınlarda görüldü (%66.4). Kitle boyutu ortalama 28,38 mm olup en fazla sağ adrenal bezde olduğu tespit edildi. İlk tanıda en sık kullanılan görüntüleme yönteminin BT olduğu saptandı. Görüntülemelerin en sık nedeni ise gastroenterolojik nedenlerdi. Yaşlara göre analiz yapıldığında tüm yaş gruplarında nonfonksiyonel kitleler daha sık görülürken AI'ların en sık 40-64 yaş aralığında olduğu bulundu. 18-39 yaş aralığında fonksiyonel kitlelerden en fazla feokromositoma ve PHA görüldü. 65 yaş üzerinde fonksiyonel kitlelerde en fazla SCS tespit edildi. Feokromositoma ve CS'unda kitle boyutu nonfonksiyonel kitlelere ve PHA'e göre anlamlı büyük saptandı. Feokromositoma hastalarının NFK'li hastalara göre daha genç olduğu gözlemlendi. Metabolik özellikler açısından fonksiyonel kitleli hastalarda NFK'li hastalara göre HT daha sık bulundu. Biyokimyasal parametreler açısından serum potasyum düzeyinin fonksiyonel kitlelerde NFK'lere göre daha düşük olduğu görüldü. Bu durumun sırasıyla PHA ve kortizol salgılayan tümörlerden kaynaklandığı saptandı. Kortizol salgılayan tümörlerde NFK'li hastalara

göre total-K, LDL-K ve trigliserid düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu. Boyutlar açısından değerlendirme yapıldığında hem nonfonksiyonel adenomların ve hem de fonksiyonel kitlelerin çoğunluğu <4 cm grubunda saptandı. Tümör boyutu gruplarındaki yüzde oranlar açısından <4 cm grubunda en sık NFA ve PHA, 4-6 cm grubunda, NFA, feokromositoma ve CS, >6 cm grubunda CS ve ACC yer aldı. Adrenal insidentaloma boyutu <6cm ile >6cm karşılaştırıldığında >6 cm üzerinde olanlarda malignite olasılığının anlamlı yüksek olduğu görüldü. Operasyon yapılan kitlelerin çoğunluğunu feokromositoma (%24,5), aldosteron salgılayan adenom (%18,9), CS (%12,2), NFA (%11,3) ve ACC (%7,5) oluşturdu. Opere olan hastalar olmayanlara göre daha gençti. Karsinomlarda DM sıklığı NFA'lara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Subklinik CS hastalarının nonfonksiyonel kitleli hastalara göre anlamlı olarak daha ileri yaşta olduğu tespit edildi. Ek olarak SCS'lu hastalarda NFK'li hastalara göre dislipidemi, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve DM sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Takip edilen NFA'lu 56 vakanın % 4'ünde SCS ve %4'ünde idiyopatik hiperaldosteronizm geliştiği görüldü. Sonuç olarak abdominal görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımına bağlı olarak saptanan AI sıklığı giderek artmaktadır. Adrenal insidentalomaların çoğunluğu benign, küçük boyutlu (<4cm) ve hormonal olarak inaktiftir. Çok küçük bir oranı primer adrenal karsinomdur. Büyük ve/veya hormon salgılayan tümörlerde cerrahi tedavi tercih edilmelidir. Ayrıca, NFA'lar boyut ve hormon salgısı açısından takip edilmelidirler.

## SUMMARY

### **Retrospective Evaluation of Clinical And Laboratory Features, Follow-Up And Treatment Outcomes of Patients with Adrenal Incidentaloma**

The term ‘incidentaloma’ indicates coincidentally found adrenal masses during radiological studies or abdominal surgical interventions in patients who have no symptoms or signs suggesting an adrenal mass. Adrenal masses are more frequently being discovered after widely availability of advanced imaging modalities for diagnosis. These are most often benign, nonfunctional masses and fewer of them are primary adrenocortical carcinoma or hormone secreting lesions. Adrenocortical carcinomas are uncommon tumors with poor prognosis. The objective of this study is to evaluate the follow-up and treatment outcomes of patients’ clinical and laboratory features who were followed in our clinic with adrenal incidentaloma (AI) diagnosis between years 2005 and 2015. A total of 217 patients were identified. These patients were assessed according to their mass size. Hormonal tests were performed and the masses were identified whether functional or not. It was determined that 63.6% of 217 patients had nonfunctional masses (NFM) and within patients with functional masses 10.6% were identified to have subclinical Cushing's syndrome (SCS), 9.2% primary hyperaldosteronism (PHA), 9.2% pheochromocytoma, 6.9% Cushing’s syndrome (CS) and 0.4% congenital adrenal hyperplasia (CAH). Adrenal incidentalomas were observed mostly in women. Average mass size was 28.38mm and they were most detected on the right adrenal gland. The imaging modality more often used at the time of initial diagnosis was detected as computed tomography (CT) scan. Gastroenterological disorders were also the most common indication for imaging modalities. Performing an analysis according to ages AIs were most commonly found between ages 40-64 while nonfunctional masses were more common in all age groups. Among the functional masses pheochromocytoma and PHA were principally observed between ages 18-39. SCS was the most commonly detected among functional masses after age 65. Mass size was significantly greater in patients with pheochromocytoma and CS compared to nonfunctional masses and PHA. It was observed that patients with pheochromocytoma were younger than patients with CAH. Hypertension (HT) was found more common in patients with

functional masses than patients with NFM with regard to metabolic features. Serum potassium level was lower in patients with functional masses compared with NFMs with regard to biochemical parameters. This situation caused by PHA and cortisol secreting tumors respectively. In patients with cortisol secreting tumors total cholesterol, LDL cholesterol and triglyceride levels were found significantly higher than patients with NFMs. Making an assessment in terms of size both the majority of nonfunctional adenomas and functional masses were in <4cm group. According to the percentile ratios by tumor size groups NFA and PHA were most common in <4cm group, NFA, pheochromocytoma and CS in 4-6cm group and CS and ACC were the highest in >6cm group. Comparing adrenal incidentaloma tumor sizes <6cm with >6cm group, possibility of malignancy was significantly higher for tumors >6cm. Masses that required surgical operation were principally pheochromocytoma (24.5%), aldosterone secreting adenoma (18.9%), CS (12.2%), NFA (11.3%) and ACC (7.5%). Patients who underwent surgical intervention were younger than the ones who did not undergo surgery. Diabetes Mellitus (DM) was found significantly higher in patients with carcinoma compared with nonfunctional adenomas. Patients with subclinical CS were found to be significantly older by age compared with patients who had nonfunctional masses. Additionally, dyslipidemia, impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and DM were higher in patients with SCS than those who had NFM with statistical significance. During follow-up period of 56 cases 4% of them developed SCS and 4% of them developed idiopathic hyperaldosteronism. As a consequence AIs are more commonly being detected in an increasing pattern due to wide usage of abdominal imaging modalities. Most of the adrenal incidentalomas are benign, small sized (<4cm) and hormonally inactive tumors; very low percentage of them are primary adrenal carcinoma. Surgical treatment should be preferred for large and/or hormone secreting tumors. NFAs also must be followed for size and hormone secretion.

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

ÖZET.....	i
SUMMARY .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Giriş ve tanım .....	2
2.2. Epidemiyoloji .....	2
2.3. Etyoloji .....	3
2.4. Ayırıcı Tanı .....	5
2.5. Adrenal İnsidentalomanın Değerlendirilmesi .....	8
2.5.1. Klinik Değerlendirme .....	9
2.5.2. Radyolojik Değerlendirme.....	9
2.5.3. Hormonal Değerlendirme .....	12
2.5.3.1. Kortizol Aksı .....	12
2.5.3.2. Metanefrin –Katekolamin Aksı .....	14
2.5.3.3. Aldosteron Aksı .....	14
2.5.3.4. Subklinik ve Klinik (Açık) Cushing Sendromu .....	15
2.5.3.5. Feokromositoma .....	17
2.5.3.6. Primer Hiperaldosteronizm .....	18
2.5.3.7. Adrenokortikal Kanserler .....	18
2.5.3.8. Konjenital Adrenal Hiperplazi.....	19
2.5.3.9. Adrenal insidentalomaların diğer nedenleri .....	19
2.5.3.9.1. Kist .....	19
2.5.3.9.2. Miyelolipom .....	20
2.5.3.9.3. Nöroblastom .....	20
2.6. Tedavi .....	21
2.7. Takip .....	22

3. MATERYAL VE METOD .....	23
4. BULGULAR .....	29
5. TARTIŞMA .....	45
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER .....	53
7. KAYNAKLAR .....	56





## ŞEKİLLER LİSTESİ

### Sayfa No

Şekil 1. 1991-2005 yılları arasında San Luigi Hastanesinde adrenal insidentaloma teşhis edilen 181 hastanın tanı dağılımı .....	5
Şekil 2. Adrenal insidentalomaların değerlendirilmesi ve tedavisi.....	24
Şekil 3. Adrenal insidentalomaloma boyutu ile yaş arasındaki negatif korelasyon..	34
Şekil 4. Histolojik olarak doğrulanmış adrenal insidentalomaların boyutlarına göre dağılımı .....	40
Şekil 5. Adenom ve karsinom arasında boyut açısından karşılaştırması .....	41
Şekil 6. Histolojik olarak doğrulanmış adrenal insidentalomaların kadın ve erkek cinsiyeti arasındaki dağılımı .....	42
Şekil 7. Histolojik olarak doğrulanmış adrenal insidentalomaların yaş aralıklarına göre dağılımı .....	42

## TABLolar LİSTESİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Tablo 1. Adrenal insidentaloma tiplerinin sıklığı .....	4
Tablo 2. Adrenal insidentalomaların dağılımı .....	5
Tablo 3. Adrenal insidentalomalarda cevaplanması gereken anahtar sorular.....	6
Tablo 4. Biyokimyasal parametreler, çalışma prensipleri ve normal değerleri .....	26
Tablo 5. Hormonal ve metabolik parametrelerin çalışma prensipleri ve normal değerleri .....	27
Tablo 6. Adrenal insidentalomalı 217 hastanın klinik özellikleri (ortalama±SD)...	29
Tablo 7. Adrenal insidentalomalı hastaların başvuru nedenlerinin dağılımı .....	30
Tablo 8. Adrenal insidentalomalı hastaların ilk görüntüleme yöntemi açısından analizi (ortalama±SD) .....	31
Tablo 9. Fonksiyonel durumuna göre adrenal insidentalomalar .....	31
Tablo 10. Adrenal insidentalomaların yaşlara göre özellikleri.....	32
Tablo 11. Fonksiyonel adrenal insidentalomaların, nonfonksiyonel adrenal insidentalomalar ile yaş ve kitle boyutu açısından karşılaştırılması.....	33
Tablo 12. Adrenal insidentalomalı hastaların karşılaştırmalı olarak klinik özellikleri .....	36
Tablo 13. Adrenal insidentalomaların tanı yaşı ile cinsiyet arasındaki ilişki .....	37
Tablo 14. Adrenal insidentalomaların tümör boyutlarına göre dağılımı.....	37
Tablo 15. Feokromositoma, adrenal karsinom, aldosteronoma, CS ve SCS'nun özellikleri .....	38
Tablo 16. Opere edilen hastaların patolojik tanıları, yaş ortalamaları ve tümör çapları .....	40
Tablo 17. Tümör çaplarına göre malign ve benign kitlelerin karşılaştırılması .....	41
Tablo 18. Patolojik olarak doğrulanan feokromositoma, karsinom ve adenom hastalarının HT, DM ve obezite açısından karşılaştırılması.....	43
Tablo 19. Nonfonksiyonel kitleler ve Subklinik CS karşılaştırılması.....	44
Tablo 20. Takip hastalarının değerlendirilmesi .....	44
Tablo 21. Yapılan adrenal insidentaloma çalışmalarının karşılaştırılması .....	49

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AACE</b>	: American Association of Clinical Endocrinologists
<b>ACC</b>	: Adrenokortikal karsinom
<b>ACE</b>	: Anjiokonverting enzim
<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik hormon
<b>Aİ</b>	: Adrenal insidentaloma
<b>AT II</b>	: Anjiyotensin II
<b>BAG</b>	: Bozulmuş açlık glukozu
<b>BGT</b>	: Bozulmuş glukoz toleransı
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>CMV</b>	: Citomegalovirus
<b>CRH</b>	: Kortikotropin serbestleştirici hormon
<b>CS</b>	: Cushing sendromu
<b>CYP 11B</b>	: 11 B hidroksilaz
<b>CYP 21</b>	: 21 hidroksilaz
<b>DHEAS</b>	: Dehidroepiandrosteron sülfat
<b>DM</b>	: Diyabetes mellitus
<b>DST</b>	: Deksametazon supresyon testi
<b>FEO</b>	: Feokromositoma
<b>FK</b>	: Fonksiyonel kitle
<b>HPA</b>	: Hipotalamopitüiter aks
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>HU</b>	: Haunsfield unit
<b>İHA</b>	: İdiyopatik hiperaldosteronizm
<b>İİAB</b>	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
<b>İVP</b>	: İntravenöz piyelografi
<b>KAH</b>	: Konjenital adrenal hiperplazi
<b>MEN</b>	: Multiple endokrin neoplazi
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>NFA</b>	: Nonfonksiyonel adenom
<b>NFK</b>	: Nonfonksiyonel kitle

<b>NIH</b>	: National Institutes of Health (Ulusal Sağlık Enstitüsü)
<b>PAK</b>	: Plazma aldosteron konsantrasyonu
<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografisi
<b>PHA</b>	: Primer hiperaldosteronizm
<b>PRA</b>	: Plazma renin aktivitesi
<b>RIA</b>	: Radyoimmunoassay
<b>SCS</b>	: Sublinik Cushing sendromu
<b>SF</b>	: Serum fizyolojik
<b>17-OHP</b>	: 17 hidroksiprogesteron
<b><sup>18</sup>F- FDG PET</b>	: [ <sup>18</sup> F] 2-fluoro-2- deoksi –D-glukoz pozitron emisyon tomografisi
<b><sup>123</sup>I-MIBG</b>	: <sup>123</sup> I işaretli metaiodobenzylguanidine
<b><sup>131</sup>I-MIBG</b>	: <sup>131</sup> I işaretli metaiodobenzylguanidine

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

'İnsidentaloma' terimi, adrenal kitleyi düşündüren herhangi bir semptom ya da bulgu olmayan hastalarda radyolojik tetkikler veya abdominal cerrahi girişimler esnasında tesadüfi saptanan adrenal kitleleri tanımlamaktadır. Malign hastalık evrelemesinde saptanan ve metastatik olduğu düşünülen kitleler insidentaloma olarak değerlendirilmemektedir (1). Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi inceleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanılmasıyla birlikte adrenal kitlelere sık olarak rastlanılmaya başlanmıştır. Adrenal insidentaloma (Aİ) prevalansı otopsielerde %1-8.7 (2-4) ve görüntüleme yöntemlerinde % 0.5-4.4 olarak bildirilmiştir (5,6). Hastalığın prevalansı yaş ilerledikçe artmaktadır (7). Bu kitlelerin çoğunluğu benign nonfonksiyonel kitleler olup, küçük bir kısmı primer adrenokortikal karsinom veya hormon salgılayan lezyonlardır. Adrenokortikal karsinomlar, nadir görülen ve kötü prognoza sahip tümörlerdir. Adrenal insidentalomaların bir kısmını aşırı kortizol salgılayan adrenal Cushing sendromu (CS), aşırı aldosteron salgılayan primer hiperaldosteronizm (PHA) ve aşırı katekolamin salgılayan feokromositoma oluşturmaktadır. Bu hastalıklardan hiperkortizoleminin olduğu CS tanısı; gece yarısı tükürük kortizolünde artma, deksametazon supresyon testi (DST) nde kortizolün süprese olmaması ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin artışı ile konur. Primer hiperaldosteronizmin tanısı; plazma renin düzeyinin baskılı olması ve ayakta dik pozisyonda ve sodyumdan düşük diyetle renin düzeylerinin yükselmemesi, plazma aldosteron düzeyinin yüksekliği ve tuz yüklemeye aldosteron seviyelerinin baskılanmaması, hipokaleminin olması ve 24 saatlik idrarda potasyum atılımının yüksek olması ile konur. Feokromositoma tanısı için biyokimyasal olarak katekolamin ve metabolitlerinin fazlalığının ortaya konması ve tümörün görüntüleme teknikleri ile lokalize edilmesi gerekir. Bu hastalıkların tedavisinde etyolojiye yönelik olarak medikal ve cerrahi yöntemler kullanılır. Bu kitlelerin benign ve malign olma, nonfonksiyonel veya fonksiyonel olma durumu takip ve tedavilerinde farklılıklara yol açmaktadır (1,2). Bu çalışmanın amacı; kliniğimizde 2005-2015 yılları arasında adrenal insidentaloma tanısı ile takip ve tedavi edilen hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini, takip ve tedavi sonuçlarını değerlendirmektir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Giriş ve Tanım**

‘Adrenal İnsidentaloma’ terimi, adrenal kitleyi düşündüren herhangi bir semptom ya da bulgu olmayan hastalarda radyolojik tetkikler veya abdominal cerrahi girişimler esnasında tesadüfi saptanan adrenal kitleleri tanımlamaktadır. Malign hastalık evrelemesinde saptanan ve metastatik olduğu düşünülen kitleler insidentaloma olarak değerlendirilmemektedir (1). Klinik pratikte BT ve MRG’nin yaygın olarak kullanılması nedeni ile insidental olarak saptanan adrenal kitleler yaygın bir problem haline gelmektedir (8,9). Adrenal insidentalomalar genellikle benign karakterde, hormon salgılamayan, cerrahi gerektirmeyecek zararsız bir adenom veya kist, potansiyel ölümcül kanser veya fonksiyon gösteren endokrin tümör olarak görülebilir. Adrenal dokulara metastazların da sık olması kitlelerde benign ve malign ayırımının yapılmasını önemli hale getirmektedir (10).

Adrenal insidentalomalara yönelik optimal bir yaklaşım belirlenmemiş olmakla birlikte kitlelerin fonksiyonel durumlarının ve malign potansiyelinin varlığı belirlenmelidir. Hastada malignite öyküsü mutlaka araştırılmalıdır. Başlangıç değerlendirmesinde ayrıntılı bir anamnez ve sistemik bir fizik muayeneye ilaveten gerekli radyolojik ve hormonal değerlendirmelerin yapılması gerekir (10-13).

### **2.2. Epidemiyoloji**

Otopsi serilerinde klinik olarak açıklanamayan adrenal kitle prevalansı %1’den %8,7’ye kadar değişmekle birlikte, ortalama olarak %2 civarındadır (2). Modern BT’lerin kullanıldığı serilerde AI prevalansı yaklaşık olarak %4’dür (2,14). Özgeçmişinde kanser öyküsü olan hastalarda AI sıklığı %4.4’e yükselir. Adrenal bezin sıklıkla metastaz yeri olmasından dolayı kanser hastalarında yeni saptanan adrenal kitlelerin yaklaşık %50-75 oranında metastaz olduğu görülmektedir. Meme kanseri, akciğer kanseri, böbrek kanseri, melanom ve lenfoma adrenallere en sık olarak metastaz yapan kanser türleridir (2).

Adrenal kitleler yaş ve cinsiyete bağlı olarak bazı farklılıklar göstermektedir. Klinik raporlarda AI oranı yaşı 30 yaşın altında olan kişilerde %1'den daha az ve yaşı 70 yaşın üzerinde olan kişilerde % 7'ye ulaşan oranlarda görülmektedir (12,15,16). Çocukluk çağı ve adölesan dönemde AI sıklığı çok düşüktür (çocuklardaki kanserlerin %0,3-0,4'ü). Adrenal tümörü olan çocuklarda adrenokortikal karsinom sıklığı yaklaşık %80 civarındadır. Adrenal kanser, 20 yaşın altındaki hastalarda görülen tüm kanserlerin %1,3'ünü oluşturur. Bu oran 6 yaşından küçük hastalarda görülen adrenal kanser oranından daha fazladır (2).

Adrenal insidentaloma kadınlarda erkeklere göre 3-5 kat daha sık olarak görülmektedir. Kadınlardaki bu yüksek oran biliyer hastalıkların kadınlarda daha fazla görülmesi ile açıklanmaktadır. Otopsi serilerinde ise kadın ve erkekteki nonfonksiyonel adrenal adenom sıklığı birbirine yakındır (2).

Beyaz ırkda adrenal adenomlar daha sık görülür. Vakaların % 50-60'ında sağ adrenal bez, %30-40'ında ise sol adrenal bez etkilenirken %10-15'inde ise lezyon bilateraldir (2). Sağ adrenal predominansı, USG'nin sol adrenal bezde kitle tespitinde daha yetersiz olmasından dolayıdır (14). BT taramalarında ve otopsi serilerinde taraf farklılığı bildirilmemiştir (2,17).

### **2.3. Etyoloji**

Adrenal tümörlerin çoğunluğu monoklonaldır. Multiple endokrin neoplazi MEN -1 (MEN1), MEN-2 (RET), CARNEY kompleksi (PRKAR1A) ve McCune-Albright (GNAS1) sendromlarında, sendromun bir bileşeni olarak adrenal tümör görülebilir. MEN1, GNAS1, PRKAR1A somatik mutasyonları sporadik adrenokortikal adenomların küçük bir kısmında tanımlanmıştır. Sporadik makronodüler adrenokortikal hiperplazi vakalarının bir kısmında aberran eksprese edilen membran reseptörleri (gastrik inhibitör peptit,  $\beta$ -adrenerjik, lüteinizan hormon, vasopressin V1 ve interlökin-1 reseptörleri) tanımlanmıştır (18).

Adrenal insidentalomalar, genellikle benign olup, vakaların %70'i adrenal adenomdur. Kortizol sekrete eden adrenal adenomlar % 1-29 ve aldosteron sekrete eden adrenal adenomlar %1.6-2.3 oranında görülürler (19). Feokromositoma sıklığı %1.5-23 ve adrenal kanser %1.2-11 oranındadır (19). Adrenal insidentaloma

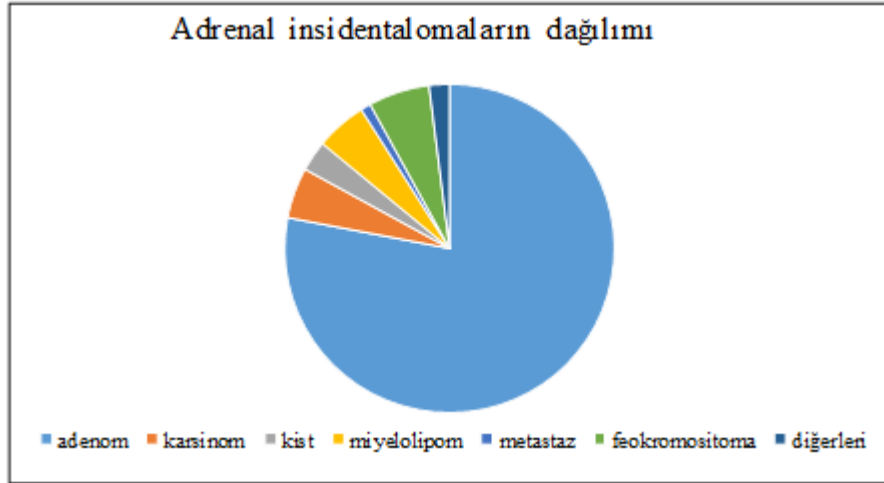
kitesinin kanser olma riski kitle boyutu ile ilişkili iken, adrenale metastaz yapan kanserler için aynı ilişki gösterilememiştir (19). Diğer Aİ nedenleri arasında adrenal kistler, ganglionöromlar, miyelolipomlar, hematomlar ve diğer kanserlerin adrenale metastazları sayılabilir (20). Ayrıca, kalıtsal endokrin kanser sendromlarında (McCune Albright sendromu, MEN gibi) ve konjenital adrenal hiperplazilerde adrenal bezde lezyon olarak tek taraflı hiperplazi ve/veya adenomlar görülür (20).

İtalya’ da 1004 hastayı içeren çok merkezli retrospektif bir çalışmada cerrahi geçiren 380 hastanın patolojik incelemesinde; adrenokortikal adenom %52, adrenokortikal karsinom %12, feokromositoma %11 ve miyelolipom %8 olarak tespit edilmiştir (17). Bu çalışmada adrenokortikal karsinom ve feokromositoma oranı beklendiğinden daha yüksek bulunmuştur. 1991-2005 yılları arasında 181 hastanın alındığı diğer bir çalışmada en sık tümör tipi olarak adrenal adenom tespit edilmiştir (20) (Şekil 1). Medikal merkezlerde görüntüleme ve klinik kriterler ile saptanan serilerin cerrahi seri olarak kullanıldığı çalışmalarda Aİ etyolojisini kesin olarak belirlemek zordur (20). Tablo 1’de Aİ’larda klinik ve cerrahi çalışmalarda bildirilen en sık tümör tipleri ve sıklığı gösterilmiştir (21).

**Tablo 1.** Adrenal insidentaloma tiplerinin sıklığı.

Tip	Ortalama( % )	Aralık
<b>Klinik çalışmalar</b>		
Adenom	80	33-96
Nonfonksiyonel	75	1-84
Kortizol sekrete eden	12	1.0-29
Aldosteron sekrete eden	2.5	1.6-3.3
Feokromositoma	7.0	1.5-14
Karsinom	8.0	1.2-11
Metastaz	5.0	0-18
<b>Cerrahi çalışmalar</b>		
Adenom	55	49-69
Nonfonksiyonel	69	52-75
Kortizol sekrete eden	10	1.0-15
Aldosteron sekrete eden	6.0	2.0-7.0
Feokromositoma	10	1.1-23
Karsinom	11	1.2-12
Miyelolipom	8.0	7.0-15
Kist	5.0	4.0-22
Ganglionörom	4.0	0-8.0
Metastaz	7.0	0-21





**Şekil 1.** 1991-2005 yılları arasında San Luigi Hastanesinde adrenal insidentaloma teşhis edilen 181 hastanın tanı dağılımı.

#### 2.4. Ayırıcı Tanı

Adrenal kitlelerin çoğu nonfonksiyonel benign adrenokortikal adenomlar olmasına rağmen, bütün AI'lar hormonal olarak aktif veya nonfonksiyonel ve malign veya benign olup olmadıkları açısından dikkatli olarak değerlendirmeli özellikle malign tümörler gözden kaçırılmamalıdır (22). Adrenal insidentaloma olarak kendini gösteren çeşitli patolojik hastalıklar Tablo-2' de özetlenmiştir (22).

**Tablo 2.** Adrenal insidentalomaların dağılımı.

(1) Adrenal korteks tümörleri
(a) Adenom, noduler hiperplazi, konjenital adrenal hiperplazi (KAH)
(b) Karsinom
(2) Adrenal medülla tümörleri
(a) Feokromositoma
(b) Ganglionöroma/ nöroblastoma/ganglionöroblastoma
(3) Diğerleri
(a) Miyelolipom
(b) Metastazlar
(c) Hamartom, teratom, lipom, hemanjiom gibi muhtelif kitleler
(d) Enfeksiyonlar
(i) Fungal: histoblastomikoz, koksidiomikoz ve blastomikoz
(ii) Viral: sitomegalovirus (CMV)
(iii) Parazitik
(e) Granülomlar
(i) Tüberküloz
(ii) Sarkoidoz
(f) Kist ve psödokistler
(g) Hemoraji

Klinik uygulamada AI'ları araştırmaya başlarken Tablo 3'de belirtilen anahtar soruların cevabının verilmesi önerilmektedir (21, 23).

**Tablo 3.** Adrenal insidentalomalarda cevaplanması gereken anahtar sorular.

<ol style="list-style-type: none"><li>1. Popülasyonda AI'nin sıklığı nedir?</li><li>2. Popülasyonda AI'nin nedenleri nedir?</li><li>3. AI'nin çeşitli tiplerini ayırt etmede kullanılan görüntüleme yöntemlerinin tanısal doğruluğu nedir?</li><li>4. AI'nin sekretuvar aktivitesini saptamada kullanılan çeşitli histokimyasal testlerin tanısal doğruluğu nedir?</li><li>5. AI'nin malign transformasyon riski nedir?</li><li>6. Açık (klinik) hipersekresyona dönüşüm riski nedir?</li><li>7. Subklinik Cushing Sendromunun (SCS) morbidite ve mortalitesi nedir?</li><li>8. SCS'nun yönetimi ve tedavisi nedir?</li><li>9. Adrenalektomi için uygulanan cerrahi teknikler nedir?</li><li>10. Takip nasıl yapılır?</li></ol>
---

Adrenokortikal kanserin önemli derecede insan hayatını etkilediğine şüphe yoktur ve mümkün olduğu sürece, cerrahi tedavi yapılması gerektiğine dair yeterli kanıtlar vardır. MacFarlane, adrenokortikal karsinomda en seçkin tedavinin cerrahi rezeksiyon olduğunu, uzun sağkalımla ilişkili en güçlü faktörün cerrahi sınırları temiz rezeksiyon olduğunu (19) ve bu mümkün olmadığında adrenokortikal kanserde ortalama sağ kalım süresinin yaklaşık 3 ay olduğunu bildirmiştir (15). Adrenokortikal kanser şüphesi radyolojik kriterler ile artar ve histopatolojik olarak doğrulanır. Bununla birlikte kesin tanı, çevre dokuya invazyon, damar ve kapsül invazyonu ve metastaz ile konur. Adrenal ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) primer adrenokortikal kanseri adenomdan ayırt etmede yetersiz kaldığı için bu amaçla kullanılamaz (20). Adrenokortikal kanser riski tümör boyutu ile ilişkilidir (20). Çok merkezli İtalyan çalışmasında cut-off (kesme) değerinin 4 cm olarak belirlenmesinin adrenokortikal karsinomu benign lezyonlardan ayırmada en yüksek sensitiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (17). Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI), kapsayıcı kanser kayıtlarında tümör boyutu arttıkça kanser olma olasılığının benzer olduğunu doğrulamıştır (24). Adrenokortikal kanser (ACC) olan 192 hastanın alındığı bir çalışmada tümör boyutunun  $\geq 4$  cm olmasının ACC için 96% sensitivite ve %52 spesitiviteye sahip olduğunu göstermiştir (24). Bununla birlikte AI'daki

malignite prevalansı genel olarak düşük olduğundan görüntüleme sonrası tümör boyutuyla ilişkili malignite olma olasılığı da düşüktür (24).

Adrenal insidentalomalardan feokromositomanın, özellikle teşhis edilmediğinde morbidite ve mortalitesinin yüksek olması nedeniyle dışlanması oldukça önemlidir. Hafif hipertansiyon veya normotansif olan feokromositoma hastalarının sayıları önemli derecede yüksektir (20). İtalya ve İsviçrede çok merkezli Aİ serisinde normotansif ve hafif hipertansiyonu olan hastaların yaklaşık %50'sinde feokromositoma olduğu tespit edilmiştir (17, 25). Diğer taraftan, 1978'den 1995 yılına kadar Mayo Klinik serisinde ilk tanıda Aİ şeklinde prezente olan vakaların yaklaşık %10'unda sporadik benign feokromositoma bulunmuştur. Yine vakaların %90'ında hipertansiyon, idrar katekolaminleri ve metanefrinlerinde artma tespit edilmiştir (10). Bu bulgular feokromositomanın hafif semptomlar ile ortaya çıkabileceğini doğrulamıştır (2). Nitekim, nadir birkaç seride feokromositoma tanısı sadece otopsi ile konulabilmiştir (2).

Genel olarak, insidental feokromositomalar 4 cm'den büyük kitlelerdir (26). Büyük feokromositomalar katekolaminleri daha fazla metabolize ettikleri için küçük feokromositomalara göre daha şiddetli klinik semptomlara neden olurlar (27). Adrenal feokromositoma tanısında BT'nin sensitivitesi %93 ile %100 arasında değişmektedir (28). Manyetik rezonans görüntüleme, adrenal ve sık olmayan adrenal dışı feokromositomayı teşhis etmede BT'den daha yüksek oranda spesifiteye sahiptir (29). T<sub>2</sub> ağırlıklı MRG'de tümörde adrenokortikal karsinom ve metastaza göre daha yoğun sinyal tutulumu (hiperintens) olduğundan bu yöntem tanıda oldukça yararlıdır (2). <sup>131</sup>I veya <sup>123</sup>I işaretli metaiodobenzylguanidine (<sup>131</sup>I- MIBG, <sup>123</sup>I-MIBG) ile çekilen adrenal sintigrafi, tümörün fonksiyonel karakterini ve lokalizasyonunu belirlemeye olanak verir. Bu tekniğin sensitivitesi BT ve MRG ile karşılaştırıldığında düşük (%78) olsa da spesifitesi oldukça (%100) yüksektir. Bilgisayarlı tomografi, MRG gibi diğer görüntülemelerde şüpheli görüntüleme bulguları ve laboratuvar verileri tespit edildiğinde yada malign veya multifokal feokromositoma şüphesinde MIBG sintigrafisinin kullanılması oldukça faydalıdır (27). Feokromositomaların 1/3'ünün nonspesifik görüntüleme ile belirlenmesi, adrenal kitleye sahip olan her hastanın uygun biyokimyasal test ile taranmasını zorunlu kılar. Tarama, İİAB ve operasyon tarihi belirlendiğinde çok daha fazla önemlidir (17). Acil cerrahi

müdahale, uygun hazırlık sonrasında küratif tedavi iken, tanısı konulmamış feokromositoma vakalarının %80'inin cerrahi müdahalesi mortal seyreder (15).

Adrenal bezler yaygın bir metastaz sahası olduğundan değişik serilerde adrenal dışı malignitesi olan hastalarda adrenal beze metastaz oranlarının %32 ile %73 arasında değiştiği bildirilmiştir (15). Metastaza ait morfolojik BT görüntü özellikleri nonspesifiktir. Adrenal İİAB, adrenal dışı kanser öyküsü olan hastalarda ve kontrastsız BT'de dansitesi >20 Hounsfield ünitesi (HU) olan heterojen kitlelerde faydalı olabilir (15). Adrenal İİAB öncesi feokromositoma mutlaka dışlanmalıdır. Adrenal dışı malignitenin net olmadığı durumlarda primer tümör için tüm vücut taraması yapılması ve gerektiğinde adrenal İİAB yapılması uygundur. Adrenal metastazı olan sınırlı vakada elektif tedavi uygun olabilir (20).

## **2.5. Adrenal İnsidentalomaların Değerlendirilmesi**

İnsidental olarak adrenal kitle saptanan bir hastada temel yaklaşım kitlenin benign/malign ayrımının yapılması ve hormonal durumunun (fonksiyonel, nonfonksiyonel; sekretuar, nonsekretuar hormonal aktif veya inaktif) değerlendirilmesidir. Hastanın değerlendirilmesindeki ilk basamaklar anamnezde iyi bir sistem sorgulaması ve fizik muayene ile adrenal hiperfonksiyon bulgularının saptanması olmalıdır (30). İnsidental adrenal kitlelerin büyük bir kısmı nonfonksiyonel olsa da CS, feokromositoma veya PHA ile ilgili klasik sistem sorgulaması ve fizik muayene ihmal edilmemelidir. Adrenal kitle nedeni ile yönlendirilmiş olan bir hasta değerlendirilirken dikkate alınması gereken önemli noktalardan biri de kitle ile ilgili radyolojik yorumdur (30). Endokrinolojik olarak hormon aktivitesi değerlendirilmesi gereken lezyonlar; adenomlar, karsinomlar ve feokromositoma şüphesi bulunan lezyonlardır. Adrenal kistler, lipomlar, miyelolipomlar ve benzeri lezyonlarda ileri endokrinolojik incelemeye gerek yoktur (30). Ancak unutulmamalıdır ki çok nadiren de olsa kistik lipomatö ve miyeloid yapıdaki adrenal lezyonların aşikar hormon fazlalığı sendromları ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu nedenle hasta bazında değerlendirme önem taşımaktadır. Bilateral adrenal bez metastazlarında, özellikle büyük boyutta olanlarda ise adrenokortikal yetmezlik açısından uyarı testleri yapılması gerekebilir (30). Adrenal adenomların

genel radyolojik özellikleri olarak; genellikle 3 cm'den küçük olmaları, yuvarlak veya oval, düzgün sınırlı, homojen olmaları, genellikle soliter ve tek taraflı olarak saptanmaları, kontrastsız BT'de kitlenin dansitesinin <10 HU olması, kontrast sonrası ciddi vaskülarizasyonun olmayışı ve kontrast maddenin kitleden hızla temizlenmesi (10 dakikada %50'den fazla kontrast madde washout'u) sayılabilir (10).

### **2.5.1. Klinik Değerlendirme**

Bazı adrenal kitle olgularında klinik belirtiler olmasa da sorgulama ve dikkatli bir fizik muayene ile bazı ipuçları elde edilebilir. Bulgu vermeyen CS hastalarında otonom kortizol salgılayan kortikal adenom olabilir (31).

Hipertansiyon ve glukoz intoleransı olan, trunkal obeziteli, osteoporozu olan hastalarda CS, hipertansiyona eşlik eden hipokalemi ve alkalozu olan hastalarda ise PHA düşünülmelidir (32).

Hipertansif hastaların %1'inden daha azında görülen feokromositoma olgularında kanda artan katekolaminlere bağlı olarak aşırı sempatik stimülasyon nedeniyle paroksizmal frontal baş ağrısı, aşırı terleme, çarpıntı, yüzde solukluk ve anksiyete görülebilir. En sık rastlanan belirti epizodik veya sürekli devam eden kronik hipertansiyondur. Daha az sıklıkla virilizasyon veya feminizasyona sebep olan adrenal kitlelerle de karşılaşmaktadır (32). Adrenokortikal kanserlerin 2/3'ü başlangıçta androjen ve kortizol fazlalığına bağlı semptomlar ile varlığını gösterir. Malignite öyküsü, sigara öyküsü veya kilo kaybı öyküsü metastatik lezyonları düşündürülebilir. Hiperandrojenizm öyküsü olan unilateral veya bilateral adrenal kitleler yaygın olmamasına rağmen eğer varsa konjenital adrenal hiperplaziye akla getirmelidir. Antikoagülan kullanan hastalarda adrenal hemoraji olasılığı düşünülmelidir (22).

### **2.5.2. Radyolojik Değerlendirme**

Adrenal BT, adrenal tümörlerin görüntüleme çalışmalarında köşe taşıdır. Adrenal lezyonun boyutu, yoğunluğu, kalsifikasyonu, nekrozu, lokal invazyon ve

metastazları hakkında bilgi sağlar (33). Adrenal protokol boyunca ilk görüntüler alınır. Eğer adrenal lezyonun dansitesi 10 HU'den fazla ise washout (kontrast maddeden temizlenme) yüzdesini hesaplamak için kontrast sonrası 1. ve 15. dakikalarda görüntü alınır (22).

BT'de adrenal kitlenin değerlendirilmesi için önemli üç kriter; HU'nun ölçülmesi, lezyon boyutları ve washout yüzdesidir (22). Adrenal adenomlar, yüksek miktarda yağ üreten doku içerdikleri için düşük HU'ye sahiptirler (22). Kontrast verilmeden ölçülen HU, benign kitleyi malign kitleden ayırmada oldukça değerlidir. <10 HU'lik bir değer, adenom ve hiperplaziyi adenom dışı lezyonlardan ayırmada spesifitesi %100'e yakındır (34,35). Yağdan fakir adenomların büyük bir kısmı BT'de kullanılan washout tekniği ile teşhis edilebilir. Bu teknik, kontrast öncesi ve kontrast madde verilmesini takiben 60 saniye sonraki ölçüm azalmasının yüzdesi hesaplanarak elde edilir. Adrenal lezyonun mutlak washout oranı, 15 dakika içinde %60'ın veya göreceli washout oranı % 40'ın üzerinde ise bu oluşum yüksek oranda adenom lehinedir (36,37). Değişken raporlarla birlikte, 15. dakika fazında alınan görüntülemenin adenomu, adenom dışı kitleden ayırt etme sensitivitesi %87 ve spesifitesi %94 oranındadır (22). Bununla birlikte adenomların yaklaşık %30'u büyük oranda yağ içermediğinden kontrastsız BT'de adenom dışı kitlelerden ayırt edilemeyebilir. Feokromositomanın washout özelliği kanser washout özelliği ile benzerdir (38,39).

Tümör boyutu 4 cm'den büyük olduğunda malignite riski artar. Bununla birlikte kontrastsız kesitlerde tümör boyutu <5 cm ise tümörde nekroz ve kalsifikasyon yoksa ve dansite < 10 HU ise bu kitlenin malignite riskinin % 0'a yakın olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (34,35,40). Dört cm'den büyük AI'ların fonksiyonel olup olmadığı dikkate alınmaksızın cerrahi olarak çıkarılmalıdır (17,24,41). Tümör boyutundaki büyüme en önemli malignite habercisi olmakla birlikte maligniteyi dışlamak veya doğrulamak için tek kriter cut-off değeri değildir (42,43). 3-12 aylık sürede kitlede 0,8 cm'lik mutlak büyüme, benign ve malign arasındaki değişikliği %72 sensitivite ve %81 spesifite ile belirler (42).

Adrenal adenomları diğer adrenal kitlelerden ayırmak için kullanılan MRG'de yağdan zengin lezyonlar dış faz sekansta iç faz sekansa göre sinyal yoğunluk kaybı gösterirler. Bu bulgunun tanıdaki değeri BT protokolüne benzer veya

hafifçe daha yüksektir (44-46). Bununla birlikte adrenokortikal karsinom, feokromositoma ve berrak hücreli renal kanserlerde dış faz sekans görüntülerde sinyal kaybı gözlenir (47).

I-131-iodometil-norcholesterol (NP-59) ve 6-metil-75 selenometil-19-norkolesterol gibi 2 radyoizotopun kullanıldığı sintigrafik analiz metotları adrenal kitlelerin adrenokortikal kaynağını görüntülemek ve adenomları, adenom olmayan kitlelerden ayırmak için kullanılır (20). Adrenalde adenom olmayan kitleler adenomlar ile karşılaştırıldığında radyonüklid maddeyi anlamlı derecede daha az tutarlar (48). Potansiyel malignite teşhis gücüne ilave olarak, adrenal sintigrafisi, hormonal olarak aktif adenomları nonfonksiyonel adenomlardan, adrenal hiperplaziden ve diğer adrenal hastalıklardan ayırt etmeye yardımcı bir yöntemdir (48). Bununla beraber NP- 59 adrenal sintigrafisi 2 cm'den küçük lezyonlarda güvenilir değildir. Son yıllarda adrenal sintigrafisi kullanımı diğer radyolojik tekniklerin gelişmesi nedeniyle azalmıştır (49).

[<sup>18</sup>F] 2-fluoro-2-deoksi-D-glukoz pozitron emisyon tomografisi (<sup>18</sup>F-FDG PET) veya PET/BT'nin rutin teknik olmamasına rağmen adrenal kitleleri yüksek sensitivite ve spesifitesi ile karakterize ettiği bildirilmiştir. Yöntemin sensitivitesi %93-100 ve spesifitesi %80-100'dir (49,50). Nekrotik ve hemorajik malign kitleler düşük FDG tutulumu ile yanlış negatif sonuç verebilirler. Metomidate –PET, %89 sensitivite ve %96 spesifite ile adrenal kaynaklı kitleleri, adrenal dışı kaynaklı kitlelerden ayırt eder. PET görüntülemesi 1 cm'den küçük lezyonlar için güvenilir değildir. Bu boyuttaki metastatik lezyonlar karaciğere göre daha az radyoaktif madde tutulumu gösterirler. PET/BT'nin kullanımı tek başına PET kullanımından daha fazla avantaj sağlar. BT ile kitlenin morfolojisi değerlendirilirken PET ile metabolik aktivitesi ölçülür. FDG tutulumu ile anatomik lokalizasyonu doğrulanır. BT yoğunluğu ve washout yapıldığında analizler kaydedilmiş olmalıdır (49,50). Transkutanöz iğne biyopsisi veya İİAB, insidental adrenal kitleler için bazı bulguların doğruluğunu göstermede kullanılır (48). Adrenal İİAB; BT veya MRG ile adrenal adenom dışlandıktan sonra adrenal dışı kanseri bilinen hastalarda adrenal lezyonu adrenal dışı bir lezyondan ayırt etmek amacıyla kullanılır. Adrenal İİAB, görüntüleme testlerinde uyumsuzluk olduğunda ve tümör şüphesi olduğunda faydalı olabilir. Biyopsi, BT veya USG eşliğinde yapılmalıdır. Doğruluğu fazla olmakla

beraber %15 vakada yararlı değildir (48). Adrenal İİAB'nin komplikasyonları pnömotoraks, kanama ve bakteriyemidir (48). Bazı örneklerde, iğne yolu boyunca metastatik seeding (kanser hücrelerinin ekimi) olduğu bildirilmiştir (48).

### **2.5.3. Hormonal Değerlendirme**

#### **2.5.3.1. Kortizol Aksı**

İnsidental olarak saptanmış adrenal kitlelerin aktivitelerinin değerlendirilmesinde kortizol aksı, üzerinde en çok araştırma yapılan ve görece karmaşık noktalar içeren yolaktır. Adrenal adenomu olan bireylerde sağlıklı insanlar ile karşılaştırıldığında metabolik sendrom parametrelerinin daha sık rastlanması CS'nun klasik bulgularını taşımayan bu kişilerde yeni bir tanımlama yapılması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Subklinik CS (SCS), hiperkortizolemi olmayan ve adrenal adenomu saptanmış bireylerde “sessiz” otonom kortizol salgısını tanımlamak için kullanılmaktadır (51). Adrenal adenomlu bireylerde, SCS olanlarda ve hatta nonfonksiyonel adrenal adenomlu bireylerde de metabolik sendrom bileşenleri tanımlanmış ve bu durum adrenal adenomun sinsi, rutin laboratuvar tetkiklerin saptayabileceği eşik değerlerin altında veya biraz üstünde sürekli olarak kortizol üretme kapasitesine bağlanmıştır (30). SCS'nun tanısı için tanımlanmış bir kriter veya kriterler grubu yoktur. Klinik çalışmalarda benimsenen görüş aşağıdaki şekildedir:

- Gece tek doz 1 mg veya 2 gün–2 mg/gün DST'inde (Liddle testi) kortizol supresyonunun sağlanamaması,
- Kortizolün diüurnal ritminde bozulma,
- Adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeyinin 5 pg/ml veya 10 pg/ml'den küçük olması (suprese ACTH),
- 24 saatlik idrar kortizol atılımının yüksek olması,
- Azalmış (suprese) dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) düzeyleri.

Cushing Sendromu şüphesi olan bir hastada yukarıdaki kriterlerden en az 2 tanesinin bulunması SCS tanısını destekler (30). Deksametazon supresyon testi (gece tek doz 1 mg veya 2 gün 2 mg/gün) endojen hiperkortizolemi tanısında sık kullanılan



bir testtir. Klasik tarama testi, eşik serum kortizol değerinin 5µg/dl olarak kabul edildiği gece tek doz 1 mg DST'dir. Bu testin belirgin klinik glukokortikoid salgı otonomisini iyi yansıttığına inanılmaktadır. Birçok yazar ve merkezin uyguladığı gibi eşik kortizol değerinin 1,8 µg/dl'nin altına çekilmesiyle testin duyarlılığında (%92 – 95) artış sağlanmakta ancak özgüllük azalmaktadır (30). DST dışındaki diğer kortizol aks testlerinin tüm Aİ'lı vakalarda uygulanıp uygulanmayacağı ise netlik kazanmamıştır. Literatürdeki çalışmalarda SCS tanısının konması için yukarıda da sözü edilen diğer testlerin uygulandığı görülse de rutin klinik uygulamada önemli olan SCS'nu dışlamak olduğu için yüksek duyarlılıktaki DST'ler bunun için yeterli görünmektedir. Young, Aİ'ya yaklaşımı ele aldığı derlemesinde 1 mg DST'ni tarama testi olarak önermekte ve supresyon olmadığı durumlarda 2 gün 2 mg/gün'lük DST uygulanmasını ve yine pozitif sonuç alınması durumunda ise diğer testlerin yapılmasını önermektedir (10). Tüm bu verilerin ışığında Aİ'lı hastalarda, DST, SCS'nu dışlamak için ilk olarak tercih edilmesi gereken dinamik test olarak kabul edilmektedir. Otonom kortizol salgısını destekleyen diğer bir test, kortizol salgısının diüurnal ritminin kaybolmasıdır. Saat 23.00–24.00 civarında ve hasta uyanık iken elde edilen serum kortizol değerinin 7,5µg/dl'den ve hasta uyurken 1,8µg/dl'den fazla olmasının yüksek duyarlılık ve özgüllükte otonom kortizol salgısını yansıttığı saptanmıştır (30). Plazma ACTH düzeyleri, otonom kortizol salgısı saptandıktan sonra adrenal/adrenal dışı ayırımında daha önemli olsa da Aİ nedeni ile değerlendirilen hastada bazı kaynaklara göre 5 pg/ml bazılarında göre 10 pg/ml üstündeki değerler adrenal kökenli otonom hiperfonksiyonu dışlayabilir. 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi Aİ'lı hastalarda kullanışlı bir tarama testi değildir (30). Örneklerin çalışılmasında kullanılan değişik biyokimyasal metotların varlığı ve sonuçların önemli ölçüde bu teknik ile olan ilişkisi, örnek toplama sorunları, yalancı-Cushing Sendromu'nda görülen yükseklikler nedeni ile testin duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Ayrıca, idrar serbest kortizolündeki artışlar CS'nun görece ileri evrelerinde görüldüğü için SCS'lu kişilerde saptanabilecek normal değerler tanısız zorluklara neden olabilmektedir (30). Otonom kortizol salgısına bağlı olarak baskılanan ACTH düzeylerinin düşük (baskılı) DHEAS düzeylerine neden olduğu ve bunun da Aİ'lı hastalarda otonom kortizol üretimi için bir gösterge olarak kullanılabilceğini gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (30).

Ancak DHEAS ölçümleri için en önemli handikap yaş ile DHEAS düzeylerinin azalmasıdır. Adrenal adenomların görülme sıklığının da yaşla arttığı düşünülecek olursa bu testin seçilmiş hasta gruplarında uygulanmasının daha uygun olacağı ortaya çıkmaktadır (30).

### **2.5.3.2. Metanefrin-Katekolamin Aksı**

Feokromositoma, kliniği oldukça gürültülü ve tipik semptomları olan bir durum olsa da Aİ'li bireylerde klinik olarak sessiz feokromositoma saptama olasılığı yaklaşık %5'tir (10). SCS ve PHA'den farklı olarak görüntüleme yöntemlerinde elde edilen özellikli bulgular tanıya katkıda bulunabilir. Bilgisayarlı tomografide tümörün vasküler olması ve i.v kontrast maddenin tümörden geç temizlenmesi feokromositoma ile uyumlu bulgulardır. Ancak radyolojik özellikler tüm vakalarda olmayabilir veya fark edilemeyebilir. Bu nedenle Aİ ile başvuran bir hastada hormonal inceleme yapılması gerekmektedir. Önerilen inceleme yöntemi 24 saatlik idrarda metanefrinlerin (metanefrin ve normetanefrin), katekolaminlerin (epinefrin ve norepinefrin) veya her ikisinin ölçülmesidir. İdrar örneklerinde yüksek katekolamin ve/veya metanefrinlerin saptanmasından sonra tanının plazma metanefrin ve normetanefrin tayini ve/veya <sup>131</sup>I-MIBG sintigrafisi ile doğrulanması önerilmektedir (30).

### **2.5.3.3. Aldosteron Aksı**

Adrenal adenomların %1'inin aldosteron üreten adrenal tümör olduğu gösterilmiştir (10). Sebep oldukları kardiyovasküler risk nedeniyle tedavi edilmeleri hayati önem taşımaktadır. Bu nedenle Aİ nedeni ile değerlendirilen hipertansif hastalarda PHA taraması rutin olarak önerilmektedir. Normokalemik vakalar da olduğu için potasyum düzeyi ile tarama önerilmemektedir (30). Tarama testi olarak kullanılması önerilen test sabah elde edilen kan örneklerinde plazma aldosteron konsantrasyonu (PAK) /plazma renin aktivitesi (PRA) oranıdır. Plazma aldosteron konsantrasyonu ve PRA hastanın volüm durumu, tuz alımı, diüretik kullanımı ve antihipertansif ilaç kullanımından büyük ölçüde etkilendiği için kan örnekleri

alınmadan önce hasta ile ilgili bazı durumların gözden geçirilmesi gerekmektedir (30). Hastanın dehidrate veya aşırı volüm yüklenmiş olmaması, spironolakton, amilorid kullanmıyor olması ve çok sıkı bir tuz kısıtlama diyetinde olmaması önerilmektedir. Anjiotensin converting enzim (ACE)-inhibitörleri veya anjiyotensin (AT)-II antagonisti kullanan hastalarda ilaçların kesilip kesilmemesi gerektiği ile ilgili net bir görüş birliği olmasa da uygun vakalarda hastanın kan basıncı kontrolünü ciddi biçimde etkilemeden yapılacak olan değişiklikler akılcı görünmektedir (30). PAK/PRA oranı  $\geq 20$  olması ve aldosteron düzeyinin de 15 ng/dl'nin üstünde saptanması pozitif sonuç olarak kabul edilmeli ve ileri dinamik (salin infüzyon testi) ve/veya girişimsel (adrenal ven örnekleme) incelemeler planlanmalıdır (30).

#### **2.5.3.4. Subklinik ve Klinik (Açık) Cushing Sendromu**

Subklinik CS genellikle adrenal tümörün kontralateral bezdeki kortizol üretiminin baskılandığı, aşık (klinik) CS belirtileri olmadan otonom kortizol salınımıdır. Sınırlayıcı teşhis kriterleri kullanılarak SCS sendromu tanısı koyulan Aİ'lı hastaların prevalansı %5 civarındadır (22). Birçok yazar, yanlış pozitif test riskini azaltmak için SCS tanımını klasik klinik kortizol hipersekresyon bulguları olmayan Aİ'lı hastalarda hipotalamo-pituitar-adrenal (HPA) aksa ait en az iki testin pozitif olmasını temel alır (52). Subklinik hiperkortizolizmde HPA aksının bozulmuş olduğunun gösterilmesiyle birlikte a) Düşük doz DST'e yetersiz yanıt, b) 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi yüksekliği, c) Düşük sabah plazma ACTH düzeyi, d) Kortizolün diüurnal ritminde bozulma, e) Artmış gece yarısı serum kortizol düzeyi ve f) Kortikotropin releasing hormon (CRH) testine anormal ACTH/kortizol cevabı vardır (52). Ulusal ve Uluslararası Endokrinoloji klavuzlarına göre ve Aİ'lar hiperkortizolizm açısından araştırılmalıdır (52).

Günümüzde gece tek doz 1 mg DST'inin çok sensitif bir tarama testi olduğu kabul edilir. Endokrinoloji klavuzlarına göre CS'ndan şüphe edildiğinde eşik değer 1,8 µg/dl olarak alınmalıdır. Buna karşılık, National Institutes of Health (NIH), American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) kuruluşları yanlış pozitiflik riskini azaltmak için 5 µg/dl'nin cut-off değeri olarak kullanılmasını tavsiye etmektedir (52). Bazı yazarlar klinik tecrübeye dayalı olarak subklinik

hiperkortizolizm taramasının sensitivitesi ve spesifitesi arasındaki uyum açısından  $3\mu\text{g}/\text{dl}$ 'i cut-off değeri olarak kullanılmaktadır (52). Diğer bazı yazarlar ise, AI'li hastaların düşük doz DST ve yüksek doz (2gün,  $8\text{mg}/\text{gün}$ ) DST'i ile taranmasını önerir. Bununla beraber, son bir çalışmada  $8\text{ mg}$  DST'nin sonuçlarının  $1\text{mg}$  DST ile tespit edilen subklinik hiperkortizolizm olasılığını değiştirdiği gösterilmiştir (52).

Son AME Position Statement on Adrenal Incidentaloma kararlarında klinik değerlendirme ve laboratuvar göz önüne alınarak esnek bir yaklaşım önerilmektedir (21). Bu bakımdan  $1\text{mg}$  DST sonrasında serum kortizol değerinin  $1,8\ \mu\text{g}/\text{dl}$ 'den az olması otonom kortizol sekresyonunu etkili bir şekilde dışlar. Buna karşılık  $5\ \mu\text{g}/\text{dl}$ 'den yüksek değerler subklinik hiperkortizolizmi gösterir (52). DST sonrası  $1,8-5\ \mu\text{g}/\text{dl}$  arasında kalan serum kortizol değerlerine yaklaşım ise belirsizdir (52). DST sonrasında serum kortizol değeri  $>1,8\ \mu\text{g}/\text{dl}$  olduğunda hastalar, özellikle obezite, hipertansiyon, diyabet ve osteoporoz varlığında CS açısından tekrar değerlendirilmelidir (52).

Obezite, hipertansiyon, glukoz intoleransı veya diyabet, hiperlipidemi ve osteoporoz prevalansı subklinik hiperkortizolizmin olduğu veya olmadığı sessiz AI hastalarında kontrol ile karşılaştırıldığında daha yüksektir (52). Bu sebepten bu hastalar metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar açısından artmış riske sahiptirler. Çok merkezli, klinik olarak sessiz AI'lı 210 hastanın alındığı retrospektif bir çalışmada artmış gece yarısı serum kortizolü, ( $5,4\mu\text{g}/\text{dl}$  olarak tanımlanır) hastaların artmış kardiyovasküler risk açısından belirlenmesini sağlar (52). Morbidite ve subklinik hiperkortizolizm arasında net bir korelasyon olmamakla birlikte bu konu halen tartışılmaktadır (52). Bu olumsuzluk, çalışmaların çoğunlukla retrospektif olmasından dolayıdır (52).

Yapılan son çalışmalarda CS önceki yıllara göre daha sık olarak görülmektedir (52). Tarama çalışmalarında, gizli hiperkortizolizm, adrenal adenom olduğu bilinmeyen, osteoporotik kırığı ve diyabeti olan hastalarda %1- %9 oranında bulunur (52).

Sonuç olarak, CS'nda laboratuvar bulguları ve klinik fenotip arasındaki ilişkinin net olmadığı hatırlanmalıdır (52). Hiperkortizolizm ciddiyeti morbidite ile ilişkili olmasına rağmen, sessiz adrenal adenomu olan hastalarda yürütülen çalışmalar, preoperatif HPA aks testleri ve subklinik hiperkortizolizm olarak

değerlendirilebilen postoperatif hipokortizolizm arasında yetersiz ilişki olduğunu göstermiştir (52). Diğer taraftan preoperatif tamamen normal HPA aksı, postoperatif hipokortizolizm tanısını dışlayamamaktadır (52).

### **2.5.3.5. Feokromositoma**

Adrenal insidentalomalı hastalarda feokromositoma prevalansı %1.1-11 arasında değişmekle birlikte genellikle %3 civarındadır (22). Rastlantısal olarak tespit edilen feokromositoma vakalarının %50'den fazlası normotansiftir (sessiz feokromositoma) (22). Feokromositoma genellikle BT'de tespit edilir ve kontrastlı kesitlerde vaskülarite artışı dikkat çekicidir. Kistik ve hemorajik değişiklikler nedeniyle nonhomojen bölgeleri olabilir. Kontrastsız kesitlerde kitle dansitesinin <10 HU düşük olması feokromositomayı hemen daima dışlar (22). Sane ve arkadaşları 146 adet 10 HU'den küçük insidentalomalı hastada bu görüşü doğrulamışlardır. Bu hastaların hiçbirinde 24 saatlik idrarda metanefrin ve normetanefrin düzeyleri yüksek saptanmamıştır (53). Klasik feokromositoma T<sub>2</sub> ağırlıklı MRG'de hiperintens olarak görülür. Bununla birlikte vakaların yaklaşık % 25-30'unda bu özellik bulunmaz (54).

Adrenal insidentalomalarda plazma ve idrar metanefrinlerinin (metanefrin ve normetanefrin) taranması en uygun yaklaşımdır. Pratik bir bakış açısı olarak plazma metanefrin düzeyinin normal olması nadir görülen adrenal dışı dopamin salgılayan kitleler hariç hastaların çoğunda feokromositomayı dışlar (27). Genelde plazma ve idrar normetanefrin düzeylerinin normalin üst sınırından 4 kat daha yüksek olması, özellikle tekrar edilip doğrulanmışsa feokromositoma için tanısaldır (22). Bununla beraber adrenal kitleli hastalarda plazma ve/veya idrar metanefrin yüksekliği feokromositomayı özellikle düşündürmelidir (22). Trisiklik antidepresanlar feokromositomanın biyokimyasal olarak değerlendirmesine engel olur (22). Feokromositomaların çoğunda serum ve idrar normetanefrin düzeyi yükselmiştir (22).

### **2.5.3.6. Primer Hiperaldosteronizm**

Hipertansiyonu olan tüm Aİ'li hastalar PHA açısından taranmalıdır (55). Primer hiperaldosteronizm hastalarının önemli bir kısmı normokalemiktir (vakaların yaklaşık %40'ı) (23). Bu nedenle normal serum potasyum değeri ileri araştırmayı engellemez (22). Primer hiperaldosteronizmin prevalansı %1'den az olmakla birlikte bazı yazarlar tarafından %2 olduğu ileri sürülmüştür (22). PAK/PRA oranının ölçülmesi PHA için en iyi başlangıç ve tarama testidir. Bu başlangıç testi, potasyum tutucu diüretikler 4 hafta süreyle kesildikten sonra yapılmalıdır. PAK/PRA oranı >20 olduğu durumlarda doğrulama, (tanı) testi olarak serum fizyolojik (SF) yükleme testi yapılmalıdır. Bu testten önce diüretikler, β-blokerler, klonidin, ACE inhibitörleri ve ARB'ler en az 2 hafta tercihan 4-6 hafta süreyle kesilmelidir. Test öncesi serum potasyum düzeyi düzeltilmelidir (55).

Primer hiperaldosteronizmlili hastaların büyük çoğunluğunda unilateral aldosteron üreten adenom ile idiyopatik hiperaldosteronizm ayırıcı tanısını yapmak için adrenal venöz örnekleme yapılır. Adenom saptanan hastalar kesin tedavi için cerrahiye verilirken, idiyopatik hiperaldosteronizm tanısı alan hastalara ilaç tedavisi uygulanır (22).

### **2.5.3.7. Adrenokortikal Kanserler**

Adrenokortikal kanserler kötü prognozlu bazı hastalarda erken cerrahi uygulandığında kür şansı olan kanserlerdir (22). ACC sıklığı bütün Aİ'lerin toplandığı 26 uluslararası çalışmada %5'den daha az bulunmuştur (2). Bununla beraber ACC prevalansı tümör boyutu ile yakından ilişkili olup prevalans tümör boyutunun 4 cm'den az olduğu durumlarda %2, 4,0-6 cm arasında % 6 ve 6 cm'den büyük olanlarda % 25 oranındadır (2). ACC tümörlerinin çoğunda kontrastsız BT'de kitlenin dansitesi 30 HU'den büyüktür (34). Lezyonda mikrokalsifikasyon, düzensiz tümör sınırları ve heterojenite gibi özellikler bulunur. Büyük kitlelerde çok kesitli BT ve MRG, tümör kaynağını ve vasküler beslenmesini tanımlamada yardımcıdır (22).

### **2.5.3.8. Konjenital Adrenal Hiperplazi**

Konjenital adrenal hiperplaziler adrenal steroidogenez için gerekli enzimlerden bir tanesinin genetik eksikliği sonucu gelişir. Kortizol sentezi gerekli enzimlerden bir tanesinin neredeyse tamamen yokluğu sonucu hastalar çocuklukta adrenal yetmezlik ve tuz kaybetme krizleri ile karşılaşır. Hastaların çoğunda 21-hidroksilaz (CYP21) (>%90) veya 11 $\beta$ -hidroksilaz (CYP11B1) (%5-8) mutasyonları vardır. Kortizol yetmezliğine bağlı artan ACTH seviyeleri, enzim blokajının proksimalinde çalışır durumda olan yolakta üretilen steroidlerin aşırı sekresyonuna neden olur. 21-hidroksilaz eksikliğinde 17-hidroksiprogesteron ve 11  $\beta$ -hidroksilaz eksikliğinde 11-deoksikortizol birikimi görülür. Prekürsör steroidlerin artması sonucu adrenal androjen seviyeleri artar. Sonuç olarak ağır etkilenmiş kızlar doğmadan önce virilize olurlar. Nonklasik KAH'li kız çocukları ve kadınlar daha fazla enzim aktivitesine sahip olduklarından kortizol üretimi yeterli olduğundan hiperandrojenizm ergenlik sonrasında görülür (56).

### **2.5.3.9. Adrenal İnsidentalomaların Diğer Nedenleri**

#### **2.5.3.9.1. Kist**

Genellikle nonspesifik abdominal ağrı veya bel ağrısının USG, BT, MRG veya intravenöz pyelografi (İVP) ile araştırılması sırasında saptanır. Her iki adrenal bez eşit olarak tutulur. Bilateral adrenal kistlerin sıklığı yaklaşık % 15 oranındadır. Herhangi bir yaşta görülebilmese rağmen en sık 30-50 yaşlarında ve kadınlarda erkeklere göre 3 kez daha sık görülür (57). Küçük adrenal kistler klinik olarak sessizdir; büyüdükleri zaman semptom verirler. Abdominal kitle, komşu organlara bası nedeniyle bulantı, kusma, epigastrik ağrısı gibi gastrointestinal sistem belirtilerine ve bel ağrısına yol açabilir (58)

Adrenal kistlerin radyolojik incelemesinde % 15 oranında kalsifikasyon görülür. Kistler genellikle yuvarlak veya ovaldır (57). Kist duvarında kalınlaşma, düzensizlik veya santral kalsifikasyon gibi atipik görünümelerde kist içine kanama veya adrenal tümörün kistik dejenerasyonu düşünülmelidir (58).

Adrenal kistler dört grupta sınıflandırılmaktadır:

- i. Endotelyal kistler: En sık görülen tiptir. Bütün adrenal kistlerin % 44'ünü oluşturur. Lenfanjiomatöz ve anjiomatöz olarak ikiye ayrılır.
- ii. Psödokistler: İkinci sıklıktadır ve % 39 oranında görülür. Bu kistler normal veya patolojik adrenal bezlerin çevresine veya içine kanamadan dolayı oluşurlar.
- iii. Parazitik kistler (Ekinokokal parazitik kistler): % 6 oranında görülür.
- iv. Retansiyon kistleri: Embriyonal orijinlidir ve % 2 sıklıkta görülür. Adrenal kistler ultrasonografide kistik suprarenal bir kitle olarak görülürler. Böbrek kistlerinin aksine adrenal kistlerin duvarı kalındır. USG ve BT kistin büyüklüğünü tespit etmede eşit değerdedir (59).

#### **2.5.3.9.2. Miyelolipom**

Miyelolipom ilk defa Gierke tarafından 1905 yılında tarif edilmiştir. Nadir olarak görülür. Miyelolipom, olgun yağ hücreleri ve hemopoetik dokudan oluşan, biyokimyasal olarak nonfonksiyonel olan ve nadir görülen benign bir tümördür. Normal kemik iliğine benzeyen miyelolipomun, mezenkimal orijinli olduğu düşünülmektedir. Yanıklar, enfeksiyonlar, arterioskleroz, kanser gibi kronik stresli durumlarda sık olarak görülür. Makroskopik görünümü yağlı bir dokuya benzemekle beraber, yama şeklinde kan yapıcı hücrelerden oluşan kırmızı alanlar içerebilir. Bu tümörlerin çoğu AI olarak tespit edilirler. Miyelolipom USG'de ekojenitesi yüksek bir kitle olarak saptanır. En kesin radyolojik bulgular BT ve MRG ile elde edilir (58)

#### **2.5.3.9.3. Nöroblastom**

Bu tümör, adrenal medulla'nın sempatik ganglionlarından köken alır. Histolojik tablosu yüksek derecede maligniteden (simpatikogonioma), daha az maligniteye (nöroblastom) veya benign (ganglionörom) şekle kadar değişebilir. Nöroblastom terimi, genellikle bu tümörlerin malign şeklini; ganglionörom terimi, ise benign şeklini belirtmede kullanılır (58).



## 2.6. Tedavi

**Tek Taraflı Adrenal Kitleler:** Adrenokortikal kanser ve feokromositoma hastalarının tamamı cerrahi müdahale gerektirir. Feokromositoma hastalarına operasyon (unilateral adrenalectomi) öncesi alfa blokaj ve takiben  $\beta$ -blokaj yapılmalıdır (59). Hızlı büyüyen ve adrenokortikal kanser şüphesi olan kitlelere de cerrahi tedavi uygulanmalıdır (59).

Aldosteron üreten adrenal adenomlu hastalara cerrahi tedavi (unilateral adrenalectomi) uygulanır. Cerrahi öncesi ilaç tedavisi ile normotansiyon sağlanmalı ve varsa hipokalemi düzeltilmelidir. SCS tespit edilmiş bazı hastalarda hiperkortizolemiye bağlı; hipertansiyon, diyabet, obezite ve osteoporoz gibi metabolik bozukluklar mevcutsa cerrahi tedavi önerilir (59).

Dört cm'den büyük ve görüntüleme tekniklerinde kanser şüphesi olan adrenal kitlelerin cerrahi olarak çıkarılması önerilir. Klinik değerlendirme ve hastanın yaşı, yaklaşık 4 cm çapındaki Aİ'ların nasıl takip edileceğine, cerrahi uygulanıp uygulanmayacağına karar verilmesini sağlar (59).

Adrenal miyelolipom, kemik iliğine benzer hematopoetik elemanları içeren matür yağ dokusundan oluşan benign bir tümördür. BT görüntülemesinde adrenal kitle yağ dokusundan zengin ise tanı miyelolipom lehinedir. Adrenal miyelolipomlar sürekli büyümelerine rağmen genellikle cerrahi yapılmadan takip edilmektedir. Bununla beraber kitlenin büyüklüğü 6 cm'yi aştığında ve kitle basısına bağlı semptomlar varsa cerrahi önerilmektedir (59).

**Bilateral Adrenal Kitleler:** Bilateral adrenal kitle yönetimi unilateral kitlelerden farklıdır. Örneğin makronodüler bilateral adrenal hiperplazide boyut farklılığı cerrahi için endikasyon teşkil etmemektedir. Bilateral adrenal kitleler adrenal hiperplazi açısından mutlaka araştırılmalıdır (59).

**Adrenalectomi:** Aldosteron üreten adenom, feokromositoma kitlesi ve kortizol sekrete eden adenomlara cerrahi uygulanması güvenli ve etkilidir. Adrenalectomi laparoskopik olarak veya açık cerrahi ile yapılabilir. Laparoskopik cerrahi, açık cerrahi ile karşılaştırıldığında hastanede kalış süresinin daha kısa olması, yara yerinin çabuk iyileşmesi ve daha az ağrılı olması nedeniyle tercih edilmelidir. Laparoskopik cerrahi, kitle boyutu <10 cm den küçük ve lokal invazyonu

olmayan kitlelere uygulanmalıdır. Kitle boyutu >10 cm ise açık cerrahi ile adrenalectomi önerilir (59).

## 2.7. Takip

Adrenal insidentaloma nedeni ile başvuran hastalar içinde izlem 2 alt grupta yapılmaktadır. Birinci grup, vakaların büyük çoğunluğunu oluşturan benign, nonfonksiyone kortikal adenomlar, ikinci grup ise adrenalectomi önerilmeyen SCS'lu hastalardır. İzlenecek olan parametreler ise; hastaların klinik özellikleri, kitle boyutu ve radyolojik özellikleri ve kitlenin hormonal aktivitesidir. Adrenal kitle boyutu 4 cm'den az ve dansitesi 10 HU'den küçük kitleler 3 ile 6 aylık aralıklarla arayla iki yıl boyunca sonrasında yılda bir kez olmak üzere sonrasında yılda bir kez olmak üzere BT ile takip edilmelidir (33). Radyolojik takip hastanın klinik durumu, kitlenin görüntü özellikleri ve hormonal değerlendirmesine bağlı olarak MR veya BT ile yapılabilir (59). Konu ile ilgili 3 önemli prospektif takip serisinde kitlelerde anlamlı boyut artışı %5–20 arasında gösterilmiş olup spontan küçülen lezyonlar da tanımlanmıştır (2). Benign olarak takipte iken malign adrenal kitle saptanma oranı ise belirgin olarak daha azdır (30). Birçok yazar, takip periyodu boyunca 1 cm'den fazla büyüme tespit edilen adrenal kitlelerin cerrahi olarak çıkarılmasını önermektedir (59). Başlangıçta nonfonksiyone adrenal kitle nedeni ile izleme alınıp izlemde otonom hormon sekresyonu saptanan hastalar da tanımlanmıştır (60). Bu nedenle başlangıçtaki hormonal değerlendirme negatif de olsa yıllık hormonal kontroller önerilmektedir (30). Bununla birlikte gerek radyolojik ve gerekse hormonal takibin maliyet analizi ile ilgili yeterli veri yoktur (30).

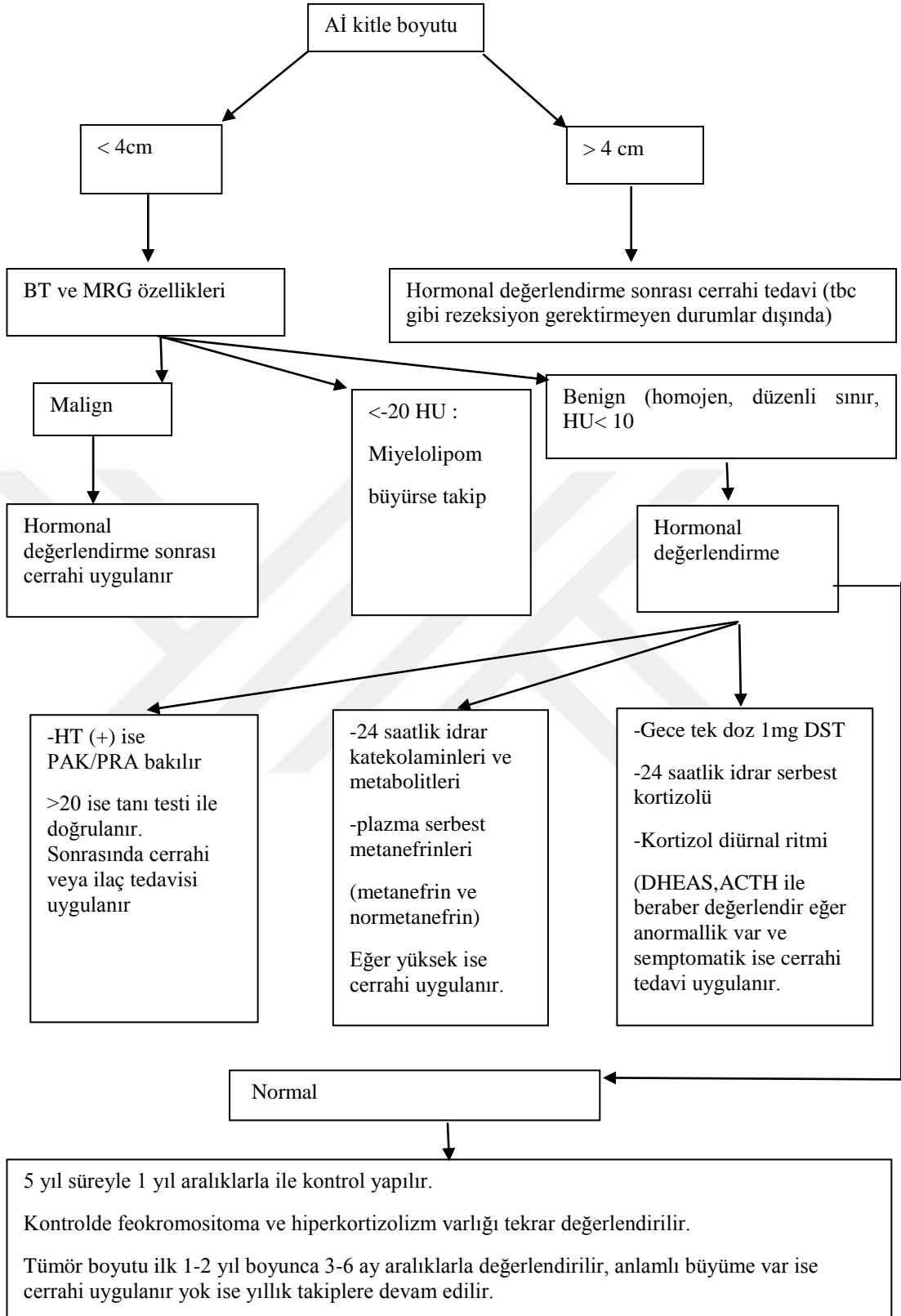
### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı tarafından yürütülmüştür. Çalışma protokolü Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (17.03.2015 tarih ve 2014/143 sayılı dosya numarası ile).

Çalışmada Eylül 2005-Mayıs 2015 arasında yaklaşık 10 yıl boyunca Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniğinde takip ve tedavi edilen 217 hastanın verileri retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri, metastatik kanser tanısı olan hastalar ve yaşı<18 yıl olanlar şeklinde belirlendi. Veri tabanındaki tüm hastaların radyolojik görüntülemesi BT ile yapılmış, benign/malign ayırımı yapılamayan durumlarda, iyotlu kontrast maddeye allerji durumlarında MRG uygulanmış ve adrenal kist takiplerinde USG görüntülemesinden faydalanılmıştır.

Lezyonların BT incelemelerinde yuvarlak veya oval olmaları, düzgün sınırlı, homojen olmaları, i.v. kontrast madde öncesi kitle dansitesi<10 HU ve kontrast sonrası kontrast maddenin hızla temizlendiği (10 dakikada %50'den fazla) lezyonlar, benign lezyonlar olarak yorumlandı.

Adrenal insidentalomalı hastalara klinik ve radyolojik değerlendirmeden sonra metabolik ve hormonal değerlendirme için laboratuvar testleri uygulandı. Bu hastalara yaklaşımda Şekil 2'deki akış şeması kullanıldı (61, 62).



**Şekil 2.** Adrenal insidentalomaların değerlendirilmesi ve tedavisi.

1. Hastalar Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'nde değerlendirildi. Ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Aşık hormon fazlalığı sendromuna ilişkin spesifik fizik muayene bulgularının varlığı kaydedildi. 10-12 saatlik açlığı takiben ertesi gün sabah 8:00-10:00 arasında antekubital venden 12 ml kan örneği alındı. Alınan kanda bazal hormon değerlendirme parametrelerinden; kortizol, ACTH, DHEAS, 17-OHP metabolik değerlendirme parametrelerinden açlık glukozu, lipid paneli, kreatinin, ALT, potasyum (K) düzeyleri tayin edildi. Kullanılan biyokimyasal ve hormonal parametrelerin normal değerleri ve tayin metodları Tablo 4 ve 5'de belirtilmiştir. Biyokimyasal testlerin tümü K.T.Ü Farabi Hastanesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

2. Şekil 2'deki akış şemasına uygun olarak CS araştırmasında tarama testi olarak gece tek doz 1mg DST uygulandı. 1 mg DST sonrasındaki sabah saat 7:30 ve 08:00'de bakılan açlık serum kortizolü 1.8 µg/dl'nin üstünde saptanan hastalara 2 gün 2 mg DST (Liddle testi) uygulandı. Morbid obezite, major depresyon, kronik böbrek yetmezliği gibi HPA ile etkileşimi olan durumlarda doğrudan 2 gün 2 mg DST uygulandı. Gece tek doz 1 mg DST'de baskılanma olmayan hastalarda kortizol diüurnal ritmini değerlendirmek için 24 saat boyunca 4 saat aralıklarla (saat 8:00-12:00-16:00-20:00-24:00-4:00) kan örnekleri alındı. Bu kan örneklerinde serum kortizol düzeyi tayin edildi. İlâveten saat 8:00 ve 24:00'deki kan örneğinde ACTH düzeyi çalışıldı. Bazal durumda eş zamanlı olarak toplanan 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi ölçüldü. Düşük doz DST'nde baskılanma olmayan hastalarda 2 gün 8 mg yüksek doz DST yapıldı. Düşük doz ve yüksek doz DST yapılan hastalardan testin 2. günü sabah toplanmaya başlanan 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi ölçüldü. Yüksek doz DST'nde baskılanma olan hastalarda hipofizer CS (Cushing Hastalığı), olmayan hastalarda ise adrenal CS veya ektopik CS düşünüldü. Bu aşamadan sonra gerekli görüntüleme yöntemleri (hipofiz MRG, adrenal MRG v.s.) yapıldı. Aşık hiperkortizolizm klinik bulguları olan hastalara CS tanısı koyuldu. Subklinik CS tanısı için DST'nde baskılanma olmaması dışında aşağıdaki kriterlerden en az bir tanesinin daha saptanması şart koşuldu; i) ACTH<5 pg/ml, ii) İdrar serbest kortizolünde artma, iii) Suprese DHEAS ve iv) Gece saat 24:00 serum kortizolu >7.5µg/dl (hasta uyanıkken)

3. Feokromositoma araştırmasında Şekil 2'deki akış şeması kullanıldı. Tanı için 24 saatlik idrarda fraksiyone katekolaminler (epinefrin, norepinefrin, dopamin) ve fraksiyone metanefrinler (metanefrin, normetanefrin) ölçümü yapıldı. Normalin üst sınırından 2-3 kat yükseklik anlamlı kabul edildi. Sonrasında katekolamin yüksekliği saptanan hastalarda adrenal BT ve/veya MRG, <sup>131</sup>I-MIBG sintigrafisi yapıldı.

**Tablo 4.** Biyokimyasal parametreler, çalışma prensipleri ve normal değerleri.

Parametre	Cihaz	Yöntem	Kit adı	Normal değerler
Hb	Beckman coulter LH780	Fotometrik	Beckman coulter	12 – 17 mg/dl
WBC	Beckman coulter LH780	Elektrik impedans	Beckman coulter	4.8- 10.8x 10 <sup>3</sup> /µL
PLT	Beckman coulter LH780	Elektrik impedans	Beckman coulter	130-400x 10 <sup>3</sup> /µL
MCV	Beckman coulter LH780	Elektrik impedans	Beckman coulter	80 – 94 fL
Glukoz	Beckman coulter AU5800	Spektrofotometri	Beckman coulter	74 – 106mg/dl
Kreatinin	Beckman coulter AU5800	Spektrofotometri	Beckman coulter	0.67 - 1.17 mg/dl
Sodyum (Na)	Beckman coulter AU5800	ISE	Beckman coulter	136 – 146mEq/L
Potasyum (K)	Beckman coulter AU5800	ISE	Beckman coulter	3.5 - 5.1mEq/L
Total-K	Beckman coulter AU5800	Spektrofotometri	Beckman coulter	120 – 200 mg/dl
Trigliserid	Beckman coulter AU5800	Spektrofotometri	Beckman coulter	50 – 150 mg/dl
HDL-K	Beckman coulter AU5800	Spektrofotometri	Beckman coulter	45 – 65 mg/dl
LDL-K	Beckman coulter AU5800	Spektrofotometri	Beckman coulter	< 160 mg/dl
ALT	Beckman coulter AU5800	Spektrofotometri	Beckman coulter	0 – 45U/L
Kalsiyum (Ca)	Beckman coulter AU5800	Spektrofotometri	Beckman coulter	8.8 - 10.6 mg/dl
Fosfor (P)	Beckman coulter AU5800	Spektrofotometri	Beckman coulter	2.5 - 4.5 mg/dl

**Tablo 5.** Hormonal ve metabolik parametrelerin çalışma prensipleri ve normal değerleri

Parametre	Cihaz	Yöntem	Kit adı	Normal değerler
Serbest kortizol (24 saatlik idrar)	3200 API	LCMS	İn house metod	3.5 – 45 µg/gün
Epinefrin (24 saatlik idrar)	3200 API	LCMS	İn house Metod	0.5 – 20 µg/gün
Norepinefrin (24 saatlik idrar)	3200 API	LCMS	İn house Metod	8 – 100 µg/gün
Metanefrin (24 saatlik idrar)	3200 API	LCMS	İn house Metod	52 – 341 µg/gün
Normetanefrin (24 saatlik idrar)	3200 API	LCMS	İn house Metod	88 – 444 µg/gün
Vanilmandelik asit(VMA) (24 saatlik idrar)	3200 API	LCMS	İn house Metod	1.4 - 6.5 mg/gün
Dopamin (24saatlik idrar)	3200 API	LCMS	İn house metod	65 – 400 µg/gün
HVA (24 saatlik idrar)	3200 API	LCMS	İn house metod	1.4 - 8.8 mg/gün
PRA (ayakta)	Gama counter	RİA	Riaen	0.98-4.18 ng/ml/saat
PAK(ayakta)	Gama counter	RİA	Riazen	3.5 – 30 ng/dl
PRA (yatarak)	Gama counter	RİA	Riazen	0.5-0.64 ng/ml/saat
PAK(yatarak)	Gama counter	RİA	Riazen	1-16 ng/dl
Kortizol	Beckman coulter DXI 800	Kemilüminesans	Beckman coulter	Öğleden Önce : 6.7 - 22.6 ug/dl
ACTH	İmmulite xpi 2000	Kemilüminesans	Beckman coulter	< 46 pg/ml
DHEAS	İmmulite xpi 2000	Kemilüminesans	Beckman Coulter	80 – 560 ug/dl
17-OHP	Mini gamma counter	RİA	Beckman coulter	0.63 - 2.13 ng/ml

4. Primer hiperaldosteronizm tanısı için tarama testi olarak PAK/PRA oranı 20 nin üzerinde olanlar için SF (%0,9 NaCl), 2-4 lt, 500 ml/saatte, 4-6 saatte i.v infüze edilerek dinamik testlerden biri olan SF supresyon testi yapıldı. PAK 6 ng/dl'nin altında olanlarda PHA dışlandı. 10 ng/dl'nin üstünde olan değerlere sahip olan hastalara adrenal ven örnekleme yapıldı. Bu testte sağ ve sol adrenal ven, inferior vena kava ve sol renal venin proksimal ve distalinden kan örnekleri alındı. Serum aldosteron ve kortizol tayinleri yapıldı. Sağ ve sol adrenal venden alınan PAK/kortizol oranlarının bir tarafta 4'den fazla olması durumunda aldosteron salgılayan adenom olduğu düşünülürken, 3'den düşük olması durumunda idiyopatik

hiperaldosteronizm (İHA) düşünöldü. Adenomlarda cerrahi tedavi, İHA'de ise ilaç tedavisi uygulandı.

5. Çapı <4cm olan nonfonksiyonel adrenal kitleye sahip olan hastalar 6 ay-1 yıllık peryotlar ile takibe alındı. Takiplerinde radyolojik ve hormonal değerdirmeleri yeniden yapıldı. Kitle çapında yıllık 1 cm'den fazla büyüme tespit edilen hastalara cerrahi tedavi uygulandı.

6. Fonksiyonel adrenal kitle tespit edilen veya büyüklüğe bakılmaksızın malignite şüphesi olan hastalara veya kitle çapı  $\geq 4$  cm'den fazla olan tüm hastalara cerrahi tedavi uygulandı. Nonfonksiyonel adrenal kistlere semptom oluşturacak kadar büyük boyutlara ulaştığında yine cerrahi tedavi uygulandı.

7. Subklinik CS'lu hastalar genel olarak takip edildi. İzlem sırasında, aşık klinik ve laboratuvar bulguları olan hormon hipersekresyonu gelişirse, radyolojik olarak malignite kuşkusu varsa ya da ciddi metabolik bozukluklar ile ilişkilendirilen SCS'lu hastalarda cerrahi tedavi uygulandı.

### **İstatiksel Analiz**

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Sociel Sciences) for Windows 13.0 programı kullanıldı. Sayısal verilerin özetlenmesinde ortalama ve standart sapma, niteliksel verilerin özetlenmesinde sayı ve yüzdeler kullanıldı. İki grup arasında niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Kolmogorow Simirnov testiyle değerdlerin normal dağılım uygunlukları tespit edildikten sonra uygulanacak istatistiki yöntem belirlendi. İki grup arasındaki ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uyuyorsa student-t testi uymuyorsa Mann- Whitney U testi kullanıldı. Üç grup arasındaki ölçümsel veriler karşılaştırıldığında veriler normal dağılıma uyuyorsa ANOVA, uymuyorsa Kruskall- Wallis Testi kullanıldı. Kruskall- Wallis testinde üç grup arasında anlamlı fark saptandığı durumlarda farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek amacıyla Bonferroni Düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için veriler normal dağılıma uyuyorsa Pearson, uymuyorsa Spearman korelasyon analiz testleri kullanıldı.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Veri tabanındaki toplam 217 hastanın genel özellikleri Tablo 6'da özetlenmiştir. Tüm vakalar dikkate alındığında kadınlarda AI'ların daha sık olduğu görüldü. Hastaların %66,4'ü kadın, %33,6'sı erkekti. Ortalama yaş 57,7±13,25 yıl olarak saptandı. Vakaların % 21'i 40 yaş altında, %29'u 65 yaş üzerindedir. En büyük tümör çapı 150 mm ve en küçük tümör çapı 5 mm, ortalama tümör çapı 28,38±22,43 mm olarak tespit edildi. Kitlelerin çoğu sağ adrenal bezdeydi (%49,8). Dislipidemi, LDL-K≥130 mg/dL ve/veya HDL-K<40 mg/dL ve/veya TG≥150mg/dL olarak tanımlandı ve adrenal insidentalomalı hastalarda en fazla dislipidemi (%65,7) tespit edildi.

**Tablo 6.** Adrenal insidentalomalı 217 hastanın klinik özellikleri (ortalama±SD).

Yaş (yıl)	57,7±13,2
Cinsiyet K/E n (%)	144/73 (66,4/33,6)
Ağırlık (kg)	77,58±14,07
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29,18±5,6
Tümör çapı (mm)	28,38±22,43
Tümör lokalizasyonu Sağ/ Sol/ Bilateral n (%)	n 108/90/19 (%) 49,8/41,5/8,8
Komorbid hastalıklar n (%)	
Hipertansiyon	105 (%48,3)
Glukoz intoleransı	68 (%31,3)
Dislipidemi	142 (%65,7)
Biyokimyasal analiz	
K (mmol/L)	4,2±0,49
Kreatinin (mg/dL)	0,71±0,23
Açlık kan glukozu (mg/dL)	111,4±36,98
Total-K (mg/dL)	188,7±42,9
LDL-K (mg/dL)	124,9±34,29
Trigliserid (mg/dL)	157,49±100,92
HDL-K (mg/dL)	49,27±12,71

Abdominal ve torakal görüntüleme dahil görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasının en sık nedeni Tablo 7'de belirtildiği gibi gastroenterolojik semptomlar (%25,8), ikinci sırada genitoüriner semptomlar (%17), üçüncü sırada ise

genel sağlık muayenesiydi. En az görülen neden ise hematolojik ve nörolojik nedenler idi (%2).

**Tablo 7.** Adrenal insidentalomalı hastaların başvuru nedenlerinin dağılımı.

Başvuru nedeni	n (%)
Gastroenterolojik nedenler	56 (%25,80)
Genitoüriner nedenler	37 (%17,05)
Genel sağlık kontrolü	34 (%15,66)
Kardiyovasküler nedenler	30 (%13,82)
Nonspesifik semptomlar	17 (%7,83)
Respiratuvar nedenler	12 (%5,52)
Acil nedenler	9 (%4,14)
Kanser taraması	9 (%4,14)
Nörolojik nedenler	2 (%0,92)
Hematolojik nedenler	2 (%0,92)
Diğer nedenler	9 (%4,14)

Tablo 8’de belirtildiği üzere adrenal insidentalomalar ilk olarak en sık BT ile saptandı (%65,9). Hasta takiplerinde ise en sık MRG (%54,4) kullanıldı. Vakaların %90,3’nde tek taraflı, %9,7’sinde bilateral adrenal kitle mevcuttu. Tek taraflı kitlelerin %54,5’i (n=108) sağ ve %45,5’i (n=90) sol tarafta gözlendi. Sağ ve sol taraflı kitle boyutları karşılaştırıldığında sağ taraftaki kitleler sola göre istatistiksel anlamlı olarak daha büyüktü ( $30,78\pm20,53\text{mm}$ ’ye  $25,66\pm25,15\text{mm}$ ) ( $p<0,001$ ). Bilgisayarlı tomografi, MRG ve USG’nin tespit ettiği ortalama tümör boyutları birbirleri ile karşılaştırıldığında USG’nin tespit ettiği ortalama tümör boyutu ( $40,5\pm32,05\text{ mm}$ ) BT’nin ve MRG’nin tespit ettiği tümör boyutuna göre ( $27,43\pm21,15\text{mm}$ ) anlamlı büyük olduğu tespit edildi ( $p=0,004$ ). BT ile MRG arasında tespit edilen ortalama boyutlar karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,923$ ).

**Tablo 8.** Adrenal İnsidentalomalı hastaların ilk görüntüleme yöntemi açısından analizi (ortalama±SD).

	No n (%)	Tümör çapı (mm)	Tümör lokalizasyonu Sağ/Sol/Bilateral n (%)	Küçük tümörler (<10 mm)
<b>BT</b>	143 (%65,9)	27,43±21,15	64 (44,8)/65 (45,4)/14 (9,8)	4
<b>MRG</b>	36 (%16,6)	26,74±17,46	16 (44,4)/16 (44,4)/4 (11,2)	0
<b>USG</b>	38 (%17,5)	40,5±32,05*	28 (73,7)/9 (23,7)/1 (2,6)	1

\*p<0,05, BT'ye göre

Tüm vakalarda en sık patoloji %63,6 oranı ile nonfonksiyonel kitleler (NFK)'di (Tablo 9). Fonksiyonel tümörler arasında en sık görülen hormonal bozukluk SCS idi (%10,6). Bunu feokromositoma (%9,2), primer hiperaldosteronizm (%9,2) ve klinik CS (%6,9) takip etti.

**Tablo 9.** Fonksiyonel durumuna göre adrenal insidentalomalılar.

	Hasta sayısı, n (%)
NFK	138 (%63,6)
Fonksiyonel tümör	79 (%36,4)
Subklinik Cushing sendromu	23 (%10,6)
Cushing sendromu	15 (%6,9)
Primer hiperaldosteronizm	20 (%9,2)
Feokromositoma	20 (%9,2)
KAH	1 (%0,4)

\*Feokromositoma vakalarından bir tanesi feokromositoma+ganglionöroma

Yaş gruplarına (18-39, 40-64, 65 yaş ve üzeri) göre analiz yapıldığında tüm yaş gruplarında en sık olarak nonfonksiyonel adenomların (NFA) görüldüğü tespit edildi (Tablo 10). Bunu 18-39 yaş grubunda sırasıyla PHA, feokromositoma, CS, 40-64 yaş grubunda PHA, feokromositoma, klinik CS ve SCS'nun, ≥65 yaş grubunda ise SCS, PHA, klinik CS ve feokromositomanın takip ettiği görüldü. Ayrıca SCS'nun görülme oranının 65 yaş üzerindeki vakaların yaklaşık %20'sini oluşturduğu gözlemlendi. Feokromositomanın görülme sıklığı ise genç yaş grubu olan 18-39 yaş arasında Aİ'li tüm vakalar %19'a kadar arttığı tespit edildi. Primer hiperaldosteronizmin 18-39 yaş grubunda feokromositoma gibi yüksek oranda (%19) olduğu gözlemlendi. Subklinik CS'nun ise 40-64 yaş aralığında daha fazla olduğu

saptandı (%20,6). NFA vakalarının %65,9'u (n=83) 40-64 yaş grubunda, %27,8'i  $\geq 65$  yaş grubunda ve %6,3'ü 18-39 yaş grubunda saptandı. Yaş gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ( $p=0,099$ ). SCS vakalarının sıklığı yaşla birlikte artarak en yüksek oranda (%59,1) 65 yaş ve üzeri grupta görüldü. Bunu %36,4 ile 40-64 yaş grubu ve %4,5 ile 18-39 yaş grubu takip etti. Yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p=0,005$ ). Cushing sendromu vakalarının en sık 40-64 yaş grubunda saptandı (%64,3). Bunu  $\geq 65$  yaş grubu (%28,6) ve 18-39 yaş grubu (%7,1) takip etti. Feokromositoma vakalarının %63,2'si 40-64 yaş grubunda, %21,1'i 18-39 yaş grubunda ve %15,8'i  $\geq 65$  yaş grubunda saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,132$ ). PHA vakalarının %60'ı 40-64 yaş grubunda, %20'si 18-39 yaş grubunda ve %20'si  $\geq 65$  yaş grubunda görüldü. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,21$ ).

**Tablo 10.** Adrenal insidentomaların yaşlara göre özellikleri.

	Tüm hastalar n=217(%)	18-39 yaş grubu n=21(%)	40-64 yaş grubu n=133(%)	65 yaş ve üzeri grup (n=63)(%)
Cinsiyet(K/E)	144/73	18/3	86/47	40/23
Takip Görüntüleme (BT/MRG/USG)(%)	65,9/16,6/17,5	90,9/0/9,1	67,1/11/21,9	75/10,7/14,3
Tümör çapı (mm)	28,4 $\pm$ 22,4	37,3 $\pm$ 34,2	28,3 $\pm$ 20,3	25,6 $\pm$ 21,5
Nonfonksiyonel adenom, n (%)	126 (58,1)	8(38,1)	83(62,4)	35(55,5)
SCS, n (%)	22(10,6)	1(4,76)	8(6)	13(20,6) <sup>§</sup>
CS, n (%)	14(6,4)	1(4,76)	9(6,7)	4(6,3)
Feo, n (%)	19(8,8)	4(19,04)	12(9)	3(4,76)
Ganglionöroma n (%) (nonfonksiyonel)	2(0,9)	1(4,76)	0	1(1,58)
PHA, n (%)	20(9,2)	4(19)	12(9)	4(6,3)
ACC, n (%) <sup>*</sup>	4(1,8)	1(4,76)	2(1,5)	1(1,58)
Adrenal kist, n (%)	2(0,9)	0	2(1,5)	0
KAH, n (%)	1(0,4)	0	1(0,75)	0
Onkositom, n(%)	2(0,9)	0	2(1,5)	0
Feo+ganglionöroma, n (%)	1(0,5)	0	0	1(1,58)
Hemorajik nekroz n(%)	1(0,5)	0	0	1(1,58)
Adrenal miyelolipom n(%)	3 (1,4)	1(4,76)	2(1,5)	0

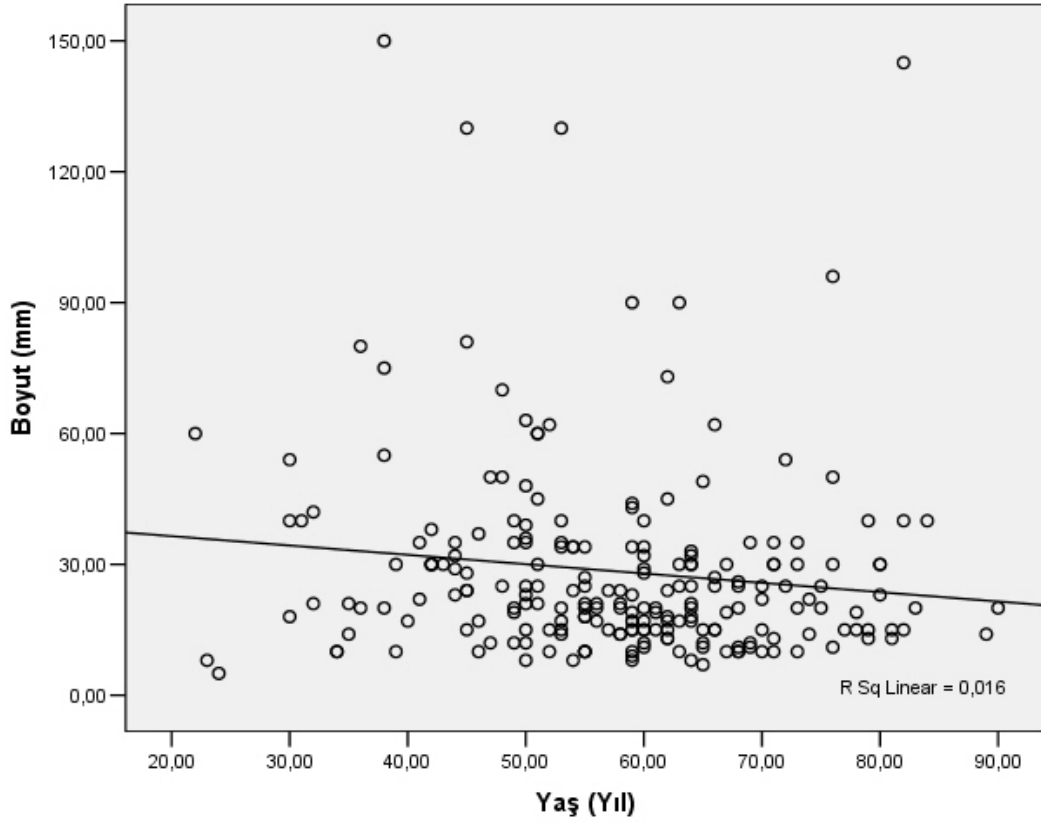
\* 1 vaka SCS ve 1 vaka CS'dur. §:  $p=0,005$   
**PHA:** Primer hiperaldosteronizm, **ACC:** Adrenokortikal karsinoma, **KAH:** Konjenital adrenal hiperplazi

Tablo 11’de yaş ortalamaları açısından fonksiyonel kitleler (FK) ile nonfonksiyonel kitleler karşılaştırıldı. Subklinik CS’lu hastalarda yaş ortalaması NFK’li hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p=0,009$ ). Bu durumun aksine feokromositomalı hastalarda yaş ortalaması NFK’li hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p=0,007$ ). Cushing Sendromu hastaları ve PHA hastaları ile NFK vakaları arasında karşılaştırma yapıldığında ise anlamlı bir fark saptanmadı (PHA için  $p=0,22$ , CS için  $p=0,82$ ). Tüm Aİ’li vakalar dikkate alındığında Aİ boyutu ile yaş arasında negatif korelasyon ( $r : -0,162$ ,  $p=0,017$ ) saptandı (Şekil 3). Tümör çapları açısından karşılaştırıldığında feokromositoma ve CS grubunda tümör çapı NFK grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,001$ ). Subklinik CS ve PHA grubunda NFK grubuna göre anlamlı bir fark saptanmadı (SCS için  $p=0,11$  ve PHA için  $p=0,48$ ).

**Tablo 11.** Fonksiyonel adrenal insidentalomaların, nonfonksiyonel adrenal insidentalomalar ile yaş ve kitle boyutu açısından karşılaştırılması.

Tanı	Ortalama yaş (yıl)	Ortalama kitle boyutu (mm)	Kadın/erkek(n)
NFK n=138*	58,12±12,17	24,56±18,58	91/47
SCS n=23	65,2±13,35 <sup>§</sup>	25,91±12,64	14/9
CS n=15	57,40±14,74	60,53±45,28 <sup>©</sup>	11/4
FEO n=20	49,95±13,94 <sup>§</sup>	39,65±12,98 <sup>©</sup>	15/5
PHA n=20	54,50±14,51	22,4±15,7	12/8

§  $p<0,01$  nonfonksiyonel kitlelere göre ©  $p<0,001$  nonfonksiyonel kitlelere göre  
\*1 KAH vakası değerlendirme dışı bırakıldı.



**Şekil 3.** Adrenal insidentaloma boyutu ile yaş arasında negatif korelasyon ( $r=-0,162$ ;  $p<0,005$ ).

Tablo 12’de nonfonksiyonel kitlelerin fonksiyonel kitleler ile karşılaştırmalı olarak klinik özellikleri özetlenmiştir. Tabloda kayıp veri olmasından dolayı n değeri her özellik için ayrı ayrı belirtildi. Nonfonksiyonel kitleler ile fonksiyonel kitleler cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,943$ ). Yaş açısından karşılaştırıldığında bu iki grup arasında istatistiksel fark tespit edilmedi ( $p=0,621$ ). Tümör boyutu açısından fonksiyonel kitleler ile NFK karşılaştırıldığında FK boyutu istatistiksel olarak anlamlı büyük bulundu ( $p<0,001$ ). Diyabetes mellitus, bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı, glukoz intoleransı başlığı altında toplandı ve buna göre değerlendirme yapıldı. Fonksiyonel kitleler ve NFK bu açıdan karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,555$ ). Hipertansiyon sıklığı açısından fonksiyonel kitleler ve NFK karşılaştırıldığında fonksiyonel kitlelerde hipertansiyon oranı anlamlı olarak daha yüksek gözlemlendi ( $p=0,002$ ). Dislipidemi açısından bu iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,395$ ). Fonksiyonel kitleler, NFK ile karşılaştırıldığında her iki grupta kitlelerin

çoğunlukla tek taraflı olduğu gözlemlendi, istatistiksel fark saptanmadı ( $p=0,506$ ). Biyokimyasal değerler açısından bu iki grup karşılaştırıldığında potasyum dışında diğer biyokimyasal parametrelerde anlamlı fark tespit edilmedi (K ( $p=0,006$ ), kre ( $p=0,33$ ), AKŞ ( $p=0,595$ ), Total-K ( $p=0,111$ ), LDL-K ( $p=0,195$ ), TG ( $p=0,105$ ), HDL-K ( $p=0,687$ )). Fonksiyonel kitlelerden kortizol salgılayan tümörler ile NFK grubu karşılaştırıldığında kortizol salgılayan tümörlerde potasyum anlamlı olarak düşük ( $p=0,011$ ) saptanırken total-K, LDL-K, trigliserid istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Boyut açısından karşılaştırıldığında kortizol salgılayan kitleler ( $39,57\pm 34,13\text{mm}$ ) ve feokromositoma ( $39,65\pm 12,98\text{mm}$ ) NFK'den ( $24,56\pm 18,58\text{mm}$ ) anlamlı derecede büyük saptandı ( $p<0,001$ ). PHA kitleler ile NFK karşılaştırıldığında PHA grubunda serum potasyum düzeyi anlamlı derecede daha düşük tespit edildi ( $p=0,004$ ). Boyut ve diğer parametrelerde her iki grup arasında fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Feokromositoma ile NFK ( $58,12\pm 12,17\text{yıl}$ ) karşılaştırıldığında yaş açısından feokromositoma hastaları ( $49,9\pm 13,9$  yıl) anlamlı olarak genç tespit edildi ( $p=0,007$ ). Fonksiyonel kitleler kendi aralarında da karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Subklinik CS ve CS, kortizol salgılayan tümörler başlığı altında değerlendirildi ( $n=38$ ). Gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark saptandı ( $p=0,007$ ). Bu farkın feokromositomanın kortizol üreten kitlelere göre daha genç yaşta görülmesinden kaynaklandığı tespit edildi. Potasyum açısından değerlendirme yapıldığında PHA'de potasyumun feokromositomaya göre anlamlı düşük olduğu tespit edildi ( $p=0,007$ ). HDL-K açısından gruplar arası değerlendirme yapıldığında PHA'de HDL-K'ün feokromositomaya göre anlamlı olarak düşük olduğu bulundu ( $p=0,03$ ). Tümör boyutu açısından karşılaştırma yapıldığında feokromositomaların PHA'e göre anlamlı olarak büyük boyutlarda olduğu tespit edildi ( $p<0,001$ ). Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,595$ ). Hipertansiyon ve dislipidemi görülme sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla  $p=0,272$ ,  $p=0,172$ ). Glukoz intoleransı açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,239$ ).

**Tablo 12.** Adrenal insidentalomalı hastaların karşılaştırmalı olarak klinik özellikleri•.

	NFK	FK	Kortizol salgılayan tümör (SCS+CS)	PHA	FEO
n (%)	138 (%64,1)	78(%35,94)	38(%48,1)	20(%25,64)	20 (%25,64)
Kadın n (%)	92(%42,39)	52(%66,7)	25(%65,8)	12(%60)	15(%75)
Yaş (yıl)	58,12±12,17	57,14±15,05	62,31±14,30	54,5±14,51	49,95±13,94 <sup>Ⓢ,§</sup>
Ağırlık (kg)	77,40±13,4	77,83±15	79,48±14,03 (n=27)	80,83±15,4 (n=12)	72,46±16,03 (n=15)
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29,37±5,3	28,92±6,0	29,7±5,6 (n=27)	28,75±6,3 (n=12)	27,66±6,7 (n=15)
Tümör boyutu (mm)	24,56±18,58	35,19±26,82 <sup>§</sup>	39,57±34,13 <sup>§</sup>	22,4±15,7 <sup>€</sup>	39,65±12,98 <sup>§,**</sup>
Tümör lokalizasyonu					
Unilateral /bilateral %	89,9/10,1	93,6/6,4			
Komorbid hastalıklar n (%)					
Hipertansiyon n (%)	40,58 n=56	62,8 <sup>§</sup> n=49	57,9 (n=22)	75 (n=15)	60 (n=12)
Glukoz intoleransı n (%)	29,9 n=41	33,8 n=27	44,7 (n=17)	25 (n=5)	25 (n=5)
Dislipidemi n (%)	62,5 n=87	70,9 n=55	81,5 (n=30)	70 (n=14)	55,6 (n=11)
Biyokimyasal analiz					
K (mmol/L)	4,3±0,4 (n=129)	4,1±0,5 <sup>§</sup> (n=75)	4,1±0,5* (n=38)	3,7±0,7 <sup>§,€</sup> (n=17)	4,4±0,4 (n=20)
Kreatin(mg/dL)	0,7±0,2 (n=134)	0,7±0,2 (n=75)	0,7±0,2 (n=38)	0,7±0,2 (n=17)	0,6±0,1 (n=20)
AKŞ (mg/dL)	110±36,08 (n=135)	113,9±38,68 (n=75)	119±39,92 (n=37)	101,3±32,4 (n=18)	115,7±40,7 (n=20)
Total-K (mg/dL)	183,8±41,49 (n=81)	195,8±44,32 (n=55)	204,4±41,5* (n=26)	182,6±57,5 (n=10)	191,0±40,17 (n=19)
LDL-K (mg/dL)	122,1±33,93 (n=97)	129,6±34,68 (n=57)	137,57±30,6* (n=28)	125,4±40,8 (n=11)	119,7±35,7 (n=18)
Trigliserid (mg/dL)	145,3±78,72 (n=87)	176±126,15 (n=57)	193,7±90,5* (n=27)	162,6±132 (n=11)	158,5±164,5 (n=19)
HDL-K (mg/dL)	48,9±13,19 (n=87)	49,81±12,04 (n=54)	48,57±10,2 (n=26)	43,20±11,7 <sup>€</sup> (n=10)	55,27±12,89 (n=18)
§:p<0,01 * p<0,05 nonfonksiyonel kitlelere göre ©: p<0,01, kortizol üreten kitlelere göre €p<0,05, feokromositomaya göre ** : p<0,001, primer hiperaldosteronizme göre • 1 KAH vakası değerlendirilme dışı bırakıldı.					

Nonfonksiyonel kitleler ve fonksiyonel kitleler Tablo 13’de tanı yaşı ve cinsiyetleri arasında karşılaştırıldı ve hiçbir grupta istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi.



**Tablo 13.** Adrenal insidentalomaların tanı yaşı ile cinsiyet arasındaki ilişki.

Tümör tipi	Total vaka n (ortalama yaş)	Erkek n (ortalama yaş)	Kadın n (ortalama yaş)	p değeri
NFK	138(58,12±12,17)	46(60±9,2)	92(57,2±13,3)	0,167
Kortizol salgılayan tümör	38 (62,31±14,30)	13(67,3±13,4)	25(60,2±14,2)	0,130
KAH	1	1(50)	0	AD
Feokromositoma	20(49,95±13,94)	5(52,6±8,1)	15(49±15,5)	0,793
PHA	20(54,5±14,51)	8(54,8±11,8)	12(54,2±16,5)	0,908
$p>0,05$ , AD: Anlamlı değil				

Tablo 14’de boyutlara göre Aİ verileri özetlendi. Nonfonksiyonel adenomlar ve SCS en fazla <4cm grubunda tespit edildi. 4-6 cm grubunda yine ilk sırayı nonfonksiyonel adenomlar alırken sırasıyla feokromositoma ve CS takip etti. Kitle boyutu 4-6 cm olan grupta NFA’ları feokromositoma takip etti (%20,8) . Adrenal karsinomlar ise en fazla kitle boyutu >6cm olan grupta görüldü (%20). Cushing sendromu, bu aralıkta aynı oranda (%20) görüldü. Kist kitle boyutu 4-6 cm arasında görülürken miyelolipom en fazla kitle boyutu > 6cm olan grupta tespit edildi. Onkositom ve KAH gibi nadir görülen vakalar ise en fazla >6 cm grubunda yer aldı.

**Tablo 14.** Adrenal insidentalomaların tümör boyutlarına göre dağılımı.

Kitle boyutu n (%)	<4 cm 178(%100)	4-6 cm 24(%100)	> 6cm 15(%100)	Toplam vaka 217(%100)
Nonfonksiyonel adenom	119 (66,9)	6 (25,0)	1(6,7)	126 (58,06)
SCS	19 (10,6)	2(8,3)	1(6,7)	22 (10,1)
CS	8 (4,5)	3 (12,5)	3(20)	14 (6,4)
Feokromositoma	12 (6,7)	5 (20,8)	2(13,3)	19 (8,7)
Ganglionöroma*	0	2 (8,3)	0	2 (0,9)
PHA	17(9,5)	2 (8,3)	1(6,7)	20 (9,2)
ACC**	1(0,6)	0	3(20,0)	4 (1,8)
Kist	0	2(8,3)	0	2 (0,9)
KAH	0	0	1(6,7)	1 (0,4)
Onkositom	1(0,6)	0	1(6,7)	2 (0,9)
Feokromositoma+ Ganglionöroma	0	1 (4,2)	0	1 (0,4)
Hemorajik nekroz	1(0,6)	0	0	1 (0,4)
Miyelolipom	0	1 (4,2)	2(13,3)	3 (1,3)
Total n (%)	178(82)	24(11,05)	15(6,9)	217(100)
*Nonfonksiyonel ganglionöroma; **1 vaka CS ve 1 vaka SCS.				

Fonksiyonel kitlelerin ve karsinomların karakteristik özellikleri Tablo 15’de belirtildi. Feokromositomaların çoğunda idrar norepinefrin ve normetanefrinin

düzeyinin artmış olduğu görüldü. Bununla birlikte CS'lu hastaların tamamında gece tek doz 1 mg DST'de patolojik cevap tespit edildi. Aldosteronoma ile takip edilen kişilerin %85 oranında hipertansiyon tedavisi aldığı belirlendi. Adrenal karsinomlu hastaların ise sadece birinde serum DHEAS yüksekliği saptandı ve adrenokortikal adenom ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,25$ ). Bu hastalarda tümör boyutu en düşük 30 mm ve en fazla 130 mm olarak tespit edildi. Adrenal karsinomlu hastaların tamamı primer adrenal karsinomdu ve bu vakaların ikisinde CS ve SCS görülürken diğer ikisi nonfonksiyoneldi.

**Tablo 15.** Feokromositoma, adrenal karsinom, aldosteroma, CS ve SCS'nun özellikleri.

<b>Feokromositoma n=20</b>	
Artmış 24 saatlik idrar epinefrin	12/20
Artmış 24 saatlik idrar norepinefrin	19/20
Artmış 24 saatlik idrar metanefrin	12/20
Artmış 24 saatlik idrar normetanefrini	18/20
Artmış 24 saatlik idrar VMA	13/20
Artmış 24 saatlik idrar dopamini	3/20
Artmış 24 saatlik idrar HVA	1/15
Hipertansiyon tedavisi	14/20
Tümör boyutu	2-6cm (39,65±12,98mm)
<b>PHA n=20</b>	
Düşük serum potasyumu	6/20
Hipertansiyon tedavisi	17/20
Tümör boyutu	1-3 cm (22,4±15,7mm)
<b>CS n=14</b>	
24 saatlik idrarda serbest kortizol yüksekliği	7/14
Patolojik 1 mg DST	14/14
Hipertansiyon tedavisi	10/14
DM tedavisi	4/14
Tümör boyutu	3-6 cm (60,53±45,28mm)
<b>SCS n=23</b>	
24 saatlik idrarda serbest kortizol yüksekliği	6/23
Patolojik 1 mg DST	23/23
Patolojik 2 mg DST	23/23
Patolojik 8 mg DST	0/23
Hipertansiyon tedavisi	15/23
DM tedavisi	13/23
Tümör boyutu	25-70 (55±21,21mm)
<b>Adrenal karsinom n=4</b>	
Yüksek serum DHEAS düzeyi	1 /4
Tümör boyutu	30-130 (82,75±41,83mm)

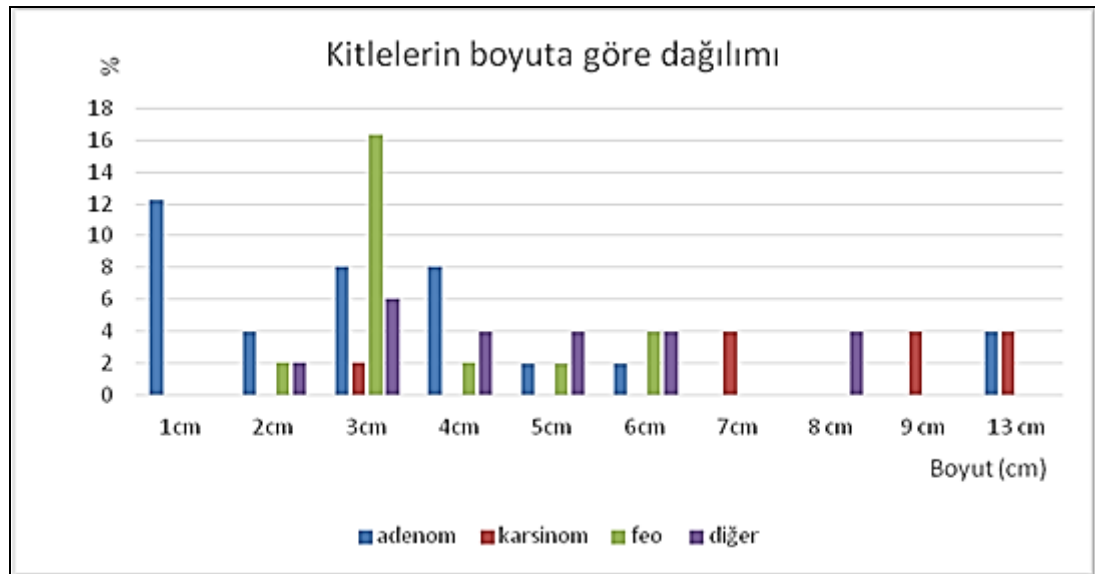
Tablo 16’da operasyon yapılan hastaların patolojik tanılarıyla ilgili veriler özetlendi. Fonksiyonel kitlelerin çoğu ve tümör çapı >4 cm olan nonfonksiyonel kitleler opere edildi (n=53). Opere olanlar arasında en yüksek oranda feokromositoma tespit edildi (%24,5). İkinci sırayı ise PHA takip etti (%18,9). 20 feokromositoma vakasının 14’ü opere edildi (vakalardan bir tanesi kompozit [feokromositoma+ganglionöroma] feokromositoma) idi. Diğer vakalar ise takipten ayrıldılar. Ortalama nonfonksiyonel adenom boyutu 53,3±39 mm olarak tespit edilirken, adrenokortikal karsinom vakaları 82,75±41,83 mm olarak saptandı ( $p<0,05$ ). Şekil 4’de kitlelerin boyutlarına göre dağılımı verilmiştir. Adenom ve karsinom olan grupları karşılaştırıldığında boyutlar arasında anlamlı bir fark saptandı ( $p=0,028$ ) (Şekil 5). Tablo 17’de benign ve malign kitlelerin çaplarına göre karşılaştırılması yapılmış olup patolojik kitle boyutu  $\geq 6$  cm olan grupta olmayanlara göre malignite olma ihtimali anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,042$ ). <4 cm ile  $\geq 4$ cm olan benign ve malign kitleler karşılaştırıldığında ise anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,31$ ). Aynı karşılaştırma <5 cm ile  $\geq 5$  cm olanlar arasında ise yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,092$ ). Benign ve malign kitle ayırımında boyutun  $\geq 4$  cm cut-off değeri olarak kullanılmasının spesifitesi %83, sensitivitesi ise %75 olarak belirlenmekle beraber negatif prediktif değeri %0,5 ve pozitif prediktif değeri ise %7,6 olarak saptandı.  $\geq 6$  cm cut-off değeri alındığında ise sensitivitesi %75, spesifitesi %80 olarak bulunmakla beraber pozitif prediktif değeri %0,2, negatif prediktif değeri %9,7 olarak tespit edildi. Kadın ve erkek cinsiyeti arasında kitle dağılımı Şekil 6’da belirtildiği gibi malign vakaların tamamı kadın cinsinde görülürken kadın ve erkek cinsiyeti arasında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,28$ ). Adenom, feokromositoma vakalarının görülme sıklığı açısından kadın ve erkek arasında anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla  $p=1,0$  ve  $p=0,50$ ). Erkek hastaların %44,4’ünde adenom, %16,7’sinde feokromositoma ve %38,9’unda diğer etyolojili kitleler görülürken; kadın hastaların %42,9’unda adenom, %11,4’ünde karsinom, %28,6’sında feokromositoma ve %17,1’inde diğer nedenlere bağlı Aİ görüldü. Şekil 7’de opere olan hastaların yaş aralıklarına göre aldıkları tanılar ve bu tanıların yüzde oranları gösterildi. Adenomlar en sık 30-60 ve 71-80 yaş grubunda görülürken karsinomlar en sık 71-80 yaş grubunda gözlemlendi. Feokromositoma ise en sık 41-60 yaş grubunda saptandı. Opere olan hastalar ile opere olmayan hastaların yaşları

karşılaştırıldığında ise opere olan hastaların ( $52,8\pm 13,5$  yıl) opere olmayan hastalara göre ( $59,6\pm 12,7$  yıl) anlamlı olarak daha genç olduğu tespit edildi ( $p=0,001$ ).

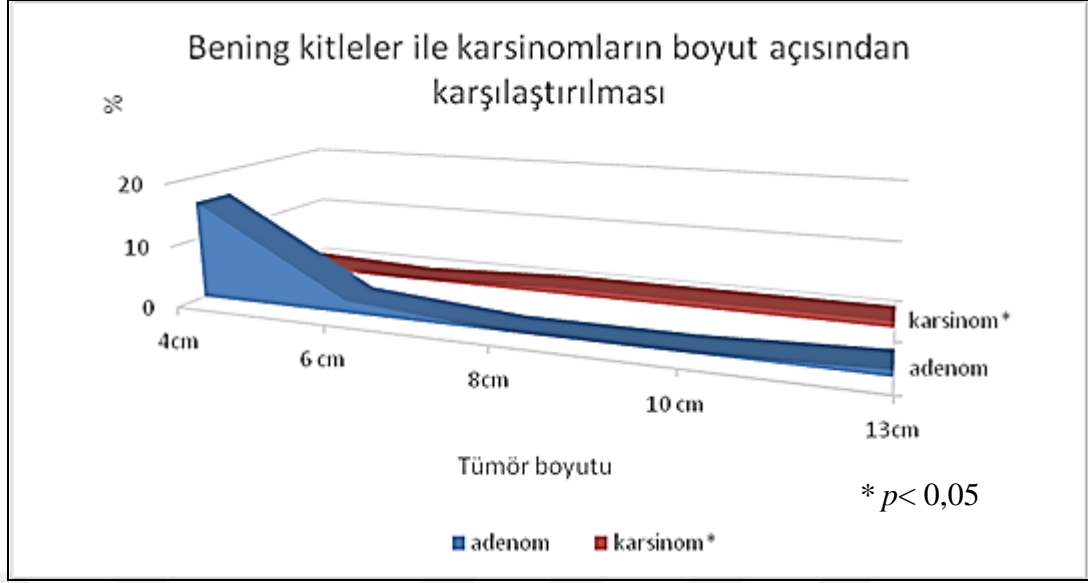
**Tablo 16.** Opere edilen hastaların patolojik tanıları, yaş ortalamaları ve tümör çapları.

Kitle etyolojisi	n (%)	Yaş (yıl)	Tümör çapı (mm)
NFA	6 (11,3)	$58\pm 11,55$	$53,33\pm 39$
SCS	2 (3,8)	$50,5\pm 3,5$	$55\pm 21,21$
Aldosteron salgılayan adenom	10 (18,9)	$49,8\pm 13,46$	$18,8\pm 5,2$
CS	7 (12,2)	$50,83\pm 10,64$	$38,83\pm 12,49$
KAH	1 (1,9)	50	63
Primer ACC	4 (7,5)	$57,75\pm 16,17$	$82,75\pm 41,83^*$
Feokromositoma	13 (24,5)	$48,46\pm 15,63$	$39,61\pm 11,76$
Ganglionöroma	2 (3,8)	$57\pm 26,87$	$52,5\pm 3,5$
Miyelolipom	3 (5,7)	$44\pm 7,5$	$68,66\pm 20,50$
Onkositom	2 (3,8)	$61\pm 2,82$	$60\pm 42,42$
Psödokist	1(1,9)	51	60
Feokromositoma +ganglionöroma	1(1,9)	65	49
Hemorajik nekroz	1(1,9)	74	22

\* $p<0,05$ , nonfonksiyonel adenomlara göre



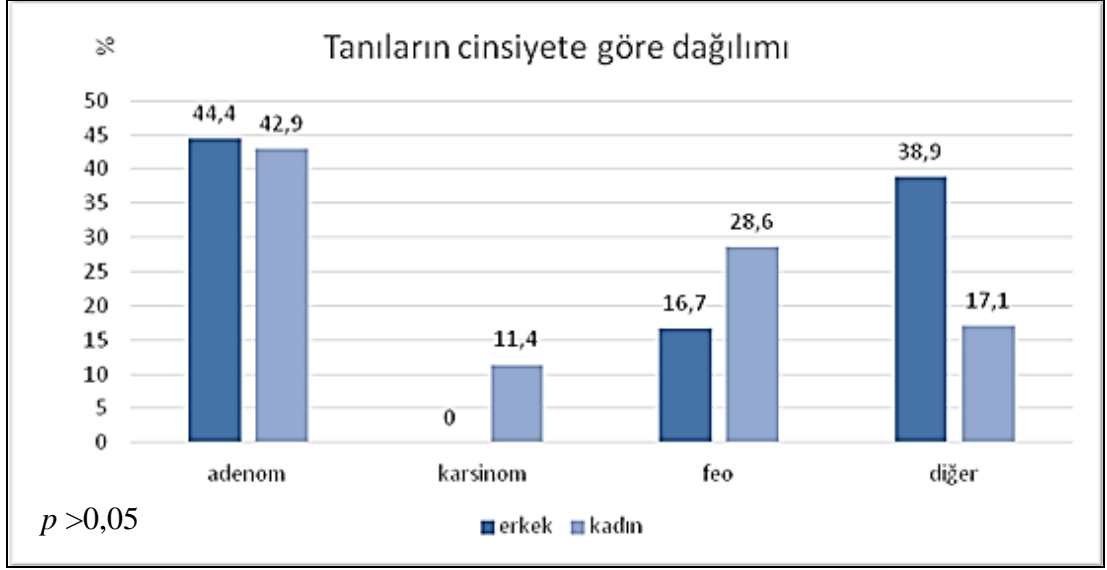
**Şekil 4.** Histolojik olarak doğrulanmış adrenal insidentalomaların boyutlara göre dağılımı.



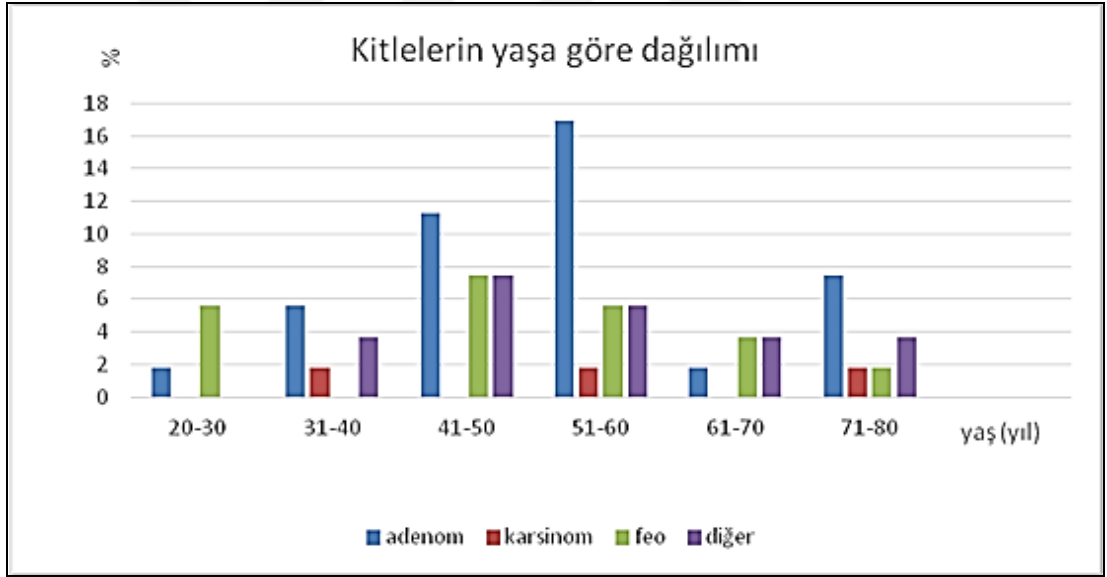
**Şekil 5.** Adenom ve karsinom arasında boyut karşılaştırması.

**Tablo 17.** Tümör çaplarına göre malign ve benign kitlelerin karşılaştırılması.

Tümör çapı	Malign tümör n=4	Benign tümör n=49	<i>p</i> değeri
< 4 cm	1	28	0,31
≥4 cm	3	21	
< 5 cm	1	35	0,092
≥ 5 cm	3	14	
< 6 cm	1	39	0,042
≥ 6 cm	3	10	



**Şekil 6.** Histolojik olarak doğrulanmış adrenal insidentalomaların kadın ve erkek cinsiyet arasındaki dağılımı.



**Şekil 7.** Histolojik olarak doğrulanmış adrenal insidentalomaların yaş aralıklarına göre dağılımı.

Tablo 18’de adenom, karsinom ve feokromositoma hastalarında hipertansiyon, DM ve obezite varlığı açısından yapılan karşılaştırmalar gösterilmiştir. Opere olan karsinom, adenom ve feokromositoma hastaları arasında hipertansiyon varlığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,56$ ). Diyabetes mellitus sıklığı açısından feokromositomalı ve adenomlu hastalar arasında anlamlı

fark tespit edilmedi ( $p=1,000$ ). Buna karşılık karsinomlu hastalarda DM sıklığı adenomlu hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,047$ ). Obezite açısından değerlendirildiğinde ise karsinomlu hastalar ile adenomlu hastalar arasında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=1,000$ ). Feokromositoma ile adenomlu hastalar arasında da anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,27$ ).

**Tablo 18.** Patolojik olarak doğrulanmış feokromositoma, karsinom ve adenom hastalarının HT, DM ve obezite açısından karşılaştırılması.

Tanı	DM var	DM yok	HT var	HT yok	Obezite yok	Obezite var
Adenom (n=22)	4 %18,2	18 %81,8	16 %72,7	6 %27,3	1 %8,3	11 %91,7
Feokromositoma n=13	3 %23,1	10 %76,9	9 %69,2	4 %30,8	3 %33,3	6 %66,7
Karsinom n=4	3 %75*	1 %25	2 %50	2 %50	0 %0	3 %100
p<0,05, adenomlu hastalara göre						

Tablo 19’da nonfonksiyonel kitleler ile SCS karşılaştırıldı ve gerekli veriler özetlendi. Subklinik CS’lu hastaların yaş ortalaması NFK’li hastaların yaş ortalamasına göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,009$ ). Karşılaştırılan vakaların BKİ arasında anlamlı fark bulunmamakla beraber ( $p=0,9$ ) obezite açısından da değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmadı ( $p=1,000$ ). Sabah serum kortizolu SCS grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0,039$ ). 24 saatlik idrarda bakılan kortizol yüksekliği açısından bahsedilen iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,47$ ). Nonfonksiyonel kitleler ile SCS arasında HT sıklığı açısından karşılaştırma yapıldığında SCS grubunda anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,07$ ). Dislipidemi sıklığı açısından karşılaştırıldığında SCS grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü ( $p=0,01$ ). Diyabetes mellitus (DM), bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) gibi hastalıklar da SCS grubunda NFK grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p=0,04$ ).

**Tablo 19.** Nonfonksiyonel kitleler ve Subklinik Cushing Sendromu karşılaştırılması.

	<b>NFK(n=138)<sup>a</sup></b>	<b>SCS(n=23)</b>
Yaş(yıl)	58.1±1,0	65,52±2,7*
Kitle boyutu(mm)	24,5±18,58	25,9±12,6
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29,3±0,6	29,4±0,8
Plazma ACTH(pg/ml)	24,8±23,52	17,3±12,9
Serum kortizol(µg/dl)	13,3±0,4	15,6±1,1**
Artmış İdrar serbest kortizolu(%)	52,6	37,5
DHEA-S (µg/l)	82,5±72,27	111,18±240
Obezite (%)	81,9	82,4
Hipertansiyon(%)	40,3	63,6
Dislipidemi(%)	11,2	40,0**
BAG-BGT-DM(%)	29,9	54,5**
* <i>p</i> < 0,01 ,** <i>p</i> <0,05 <sup>a</sup> 1 KAH vakası değerlendirme dışı bırakıldı		

Nonfonksiyonel kitle tanısı alan 56 hastanın takibinde hastaların 2 tanesinde (%4) idiyopatik hiperaldosteronizm ve 2 tanesinde de (%4) SCS geliştiği tespit edildi (Tablo 20).

Subklinik CS ile takip edilen 6 hastanın 1 tanesinde klinik CS (%20) geliştiği gözlemlendi. Takip hastalarında feokromositoma gelişimi gözlenmedi.

**Tablo 20.** Takip hastalarının değerlendirilmesi.

<b>Takip edilen hastalar</b>	<b>n=56</b>
Ortalama takip süresi (ay)	28,30±23,10
Cushing sendromu gelişen n (%)	1(%1,8)
SCS gelişen n (%)	2 (%4)
Fekromositoma gelişen (%)	-
PHA gelişen n (%) <sup>*</sup>	2 (%4)
* İdiyopatik hiperaldosteronizm	



## 5. TARTIŞMA

Adrenal insidentalomalar, nonfonksiyonel (nonsekretuvar) kitleler olabilmekle beraber, feokromositoma gibi teşhis konulmadığında miyokardit, dilate kardiyomiyopati, kardiyak aritmi ve şok tablosuyla ortaya çıkabilen veya karsinom gibi morbiditesi ve mortalitesi yüksek kitleler olarak da karşımıza çıkabilmektedir (63). Bu nedenle bu kitlelerin teşhis ve tedavi edilmesi oldukça önemlidir. Yapılan araştırmalarda AI prevalansı görüntüleme yöntemlerinde %0,5-4,4 (5,6) ve otopsi serilerinde %1-8,7'dir (2-4). Bu değişkenlik, adrenal adenomu, makronoduler adrenal hiperplaziden ayırmanın zorluğundan kaynaklanmaktadır (20). Adrenal kitleler genel olarak görülme sıklığı birçok bağımsız faktör ile ilişkili olarak artan endokrin tümörlerdir. Artan sıklığın nedenleri olarak; kanıta dayalı teşhis ve tedavinin yaygınlaşması ile USG, BT ve MRG gibi görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılması, ortalama yaşam süresinin uzaması, malignite taramalarının daha sık yapılması, hastaların sağlık kuruluşlarına daha kolay ulaşabilir olması ve malignitelerin artması nedeniyle yapılan radyolojik görüntülemelerin artışı sayılabilir (64-66). Bizim bu çalışmamızda 2010 yılından önce 47 hasta ve sonrasında ise 170 hasta tespit edilmesi bunu destekler niteliktedir.

Adrenal insidentalomaların görülme yaşı ileri yaşlarda artmakla beraber 50-60 yaş aralığında zirve yapmaktadır (20). Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak AI'nın en sık olarak 40-64 yaş grubunda olduğunu tespit ettik. Bu yaş aralığında artmasının nedeni olarak; adrenal bezlerin yaş arttıkça vaskülaritesinin değişmesiyle lokal iskemi ve atrofiye ikincil olarak kortikal nodül formasyonunun oluşması ileri sürülmüştür (17). Mantero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ortalaması  $56\pm 12,9$  yıl, Luton ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada  $53\pm 14$  yıl olarak bulunmuştur (17,67). Çalışmamızda AI'lı vakaların yaş ortalaması literatür ile benzer olarak  $57,7\pm 13,2$  yıl tespit edildi.

Bazı çalışmalarda AI'ların kadın cinsiyetinde daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Bu durum bizim çalışmamızla da uyumludur (17, 68-72). Adrenal insidentalomaların kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmesinin nedeni olarak kadın cinsiyette biliyer hastalıkların prevalansının yüksek olması ve bu nedenle yapılan görüntüleme oranlarının yüksek olması ileri sürülmüştür. Bununla beraber

otopsi serilerinde yapılan çalışmalarda kadın ve erkeklerde Aİ oranlarının birbirine yakın olduğu saptanmıştır (73,74).

Yapılan en geniş çaplı çalışmalardan biri olan ve Mantero ve arkadaşları tarafından yapılan 'A Survey on Adrenal Incidentaloma in Italy' çalışmasında Aİ'lar en sık olarak USG (%70) ile tespit edilmesine rağmen Askitis ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, Çömlekçi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ve bazı diğer çalışmalarda Aİ'lar en sık BT ile saptanmıştır (17,63,69,75). Çalışmamızda Aİ'lar literatürle uyumlu olarak en fazla BT ile tespit edilmiştir. Mantero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada USG'nin daha fazla olmasının nedeni olarak ilk tarama yöntemi olarak USG'nin kullanılması ileri sürülmüştür (17). Oysa USG hem adrenal kitle tipini belirleyememekte ve hem de 3 cm'den küçük çaplı kitlelerin sadece %65'ini saptayabilmektedir (76). Çalışmamızda USG ile tespit edilen kitle boyut ortalaması ile BT ile saptanan kitle boyutu arasında karşılaştırıldığında USG ile tespit edilen kitleler anlamlı olarak büyük bulundu. Bu durum Tabuchi ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonuçları ile uyumsuzdur (77). Yaptığımız çalışmada Aİ'lar en fazla BT ile tespit edilmiş olup (%65,9) USG ikinci sırada yer almaktadır. Boyutu <1 cm olan Aİ'lar çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak BT ile tespit edilmiştir (63). Bu durum ülkemizde hastanın herhangi bir nedenle başvuru esnasında görüntüleme yöntemi olarak USG'nin daha az tercih edildiğini gösterebilir. Fakat çalışmamızda Aİ'lı hastaların takibinde radyasyon ve kontrast madde riskinin daha az olmasından dolayı MRG'nin daha fazla tercih edildiğini gördük.

Mantero ve arkadaşlarının (2000), Kim ve arkadaşlarının (2005) yaptığı çalışmalarda Aİ'ların en sık sağ adrenal bezde (sırasıyla %69,3 ve %68,7) olduğu tespit edilmiştir (17,78). Fakat Cho ve arkadaşları (2013), Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda sol adrenalde kitleler (sırasıyla %56,0 ve %62,0) tespit edilmiştir (72,79). Bu farklılığın nedeni son zamanlarda görüntüleme yöntemlerinin gelişmesine bağlanmaktadır. Bununla beraber BT ile yapılan görüntülemelerde sağ ve sol adrenalde kitle tespitinin benzer olduğu ve USG'nin sağ adrenal kitleyi göstermede daha iyi olduğu belirtilmektedir (80,81). Kendi çalışmamızda sağ adrenal bezde insidentalomanın daha sık (%49,8) olduğunu tespit ettik. Bu sonuçlar yukarıdaki bazı çalışmalarla uygunluk göstermektedir (17,78).

Literatürde Bhargav ve arkadaşlarının 2008 tarihli Hindistan çalışmasında bizim çalışmamızda olduğu gibi AI'lı hastaların başvuru nedenleri arasında gastroenterolojik nedenler %56,6 ile ilk sırada, genitoüriner nedenler ikinci sırada yer almıştır (68). Benzer şekilde Askitis ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı Almanya çalışmasında gastroenterolojik nedenler %25,1 ile ilk sırada, genitoüriner nedenler %12,8 ile 2. sırada ve genel sağlık kontrolü %10,7 ile 3.sırada tespit edilmiştir (63). Yaptığımız çalışmada literatür ile uyumlu olarak ilk sıradaki başvuru nedeni gastroenterolojik nedenler (%25,8), ikinci sırada genitoüriner nedenler (%17,05), üçüncü sırada ise genel sağlık kontrolü (%15,7) yer almaktadır. Bu durumun nedeni kadınlarda gastroenterolojik (biliyer hastalıklar gibi) ve genitoüriner hastalıkların daha sık görülmesine bağlı olarak görüntüleme yöntemlerinin daha fazla kullanılması olabilir.

Yayınlanmış serilerde olduğu gibi çalışmamızda nonfonksiyonel kitleler AI'ların en sık nedeni olarak tespit edildi (%63,6) (Tablo 9) (17,68-71,75,77). Subklinik CS ile ilgili prevalans çalışmalarında %2-25 arasında değişen sonuçlar bildirilmiştir (2,17,51,60,82,83). Çalışmamızda fonksiyonel kitlelerde ise en fazla SCS (%10,6) tespit ettik. Geniş aralıktaki bu durumun en önemli nedeni çalışmalar arasında SCS tanısı için belirlenen kriterlerin birbirinden farklı olmasıdır. Bizim çalışmamızda Subklinik CS tanısı için DST'nde baskılanma olmaması dışında aşağıdaki kriterlerden en az bir tanesinin olması şart koşuldu; i) ACTH<5pg/ml, ii) İdrar serbest kortizolünde artma, iii) Suprese DHEAS, iv) Gece saat 24:00'de serum kortizolü >7.5µg/dl (hasta uyanıkken). Subklinik CS tamamen bir laboratuvar tanısı olduğu için evrensel tanı kriterleri belirlenmedikçe prevalans değerleri arasındaki farklılık saptanması da sürecektir. Tabuchi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PHA oranı %9,3 oranında tespit edilirken, Çömlekçi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise PHA oranı %4 ve feokromositoma oranı %5,3 olarak tespit edilmiştir (69,77). Literatürde fonksiyonel kitle oranları %13,8-41 arasında değişmektedir (72,78,79). Biz fonksiyonel kitleleri %36,3 oranında tespit ettik. Çalışmamızda FK'lerde SCS'undan sonra en fazla PHA (%9,2) ve feokromositoma (%9,2) saptandı. Literatürde feokromositoma oranı %1,5-14 arasında değişmekle birlikte bu oran ortalama %7 civarındadır (2,15,17). Biz de çalışmamızda feokromositoma ve PHA oranları ile ilgili olarak literatür ile benzer sonuçlar elde ettik. Cushing sendromu ise

çalışmamızda %6,9 oranında tespit edildi. Literatürde ise CS oranı %1-29 arasında değişmekle birlikte ortalama %12 oranında görülmektedir (2,15,17). Bizim CS ile ilgili sonuçlarımız literatür ile uyumludur.

Literatürde yaşlara göre çok fazla analiz yapılmamakla birlikte Çömlekçi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada her yaş grubunda nonfonksiyonel adenomlar ilk sırada görülürken SCS en fazla 40-64 yaş arasında, feokromositoma, PHA ve CS en sık 18-39 yaş grubunda bulunmuştur (69). Çalışmamızda literatüre benzer olarak her yaş grubunda nonfonksiyonel adenomlar daha fazla tespit edilirken orta yaşlarda PHA ve feokromositoma gibi fonksiyonel kitlelerin ileri yaşlara göre daha fazla olduğunu gözledik. İleri yaş grubunda ise NFA'dan sonra SCS'nun ikinci sırada olduğunu gördük (Tablo 10). Bu durum klinik olarak fonksiyonel kitlelerin semptomatik olmasından dolayı NFK'lere göre daha erken yaşlarda tespit edilmesinden kaynaklanabilir. Yine SCS vaka sayılarının yaşla artması veya diğer bir ifadeyle tanı anında yaş ortalamasının  $\geq 65$  olması bu tümörlerin fonksiyonel olmasına rağmen klinik bulgu vermemesinden ve bir laboratuvar tanısı olmasıyla açıklanabilir.

Fonksiyonel kitleler ile nonfonksiyonel kitleleri karşılaştırdığımızda SCS ile NFK arasında ortalama yaş açısından anlamlı fark bulundu ( $p=0,009$ ) (Tablo 11). Bu durum literatür ile uyumlu değildir (69,84). Muhtemelen yaptığımız çalışmada SCS vakalarının birçoğunu  $>65$  yaş üzerinde tespit etmemizden kaynaklanmaktadır. Çömlekçi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada feokromositomalı hastaların nonfonksiyonel adenomlara oranla daha genç oldukları tespit edilmiştir (69). Tanı anında feokromositomalı hastaların ortalama yaşı NFK'li hastaların ortalama yaşına göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p=0,007$ ). Bu sonuç Çömlekçi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyumludur (69). Kitle boyutu açısından feokromositoma ve CS'nda kitle boyutu NFK grubuna göre anlamlı olarak daha büyük saptandı ( $p<0,001$ ) (Tablo 11). Bu sonuçlar da literatür ile uyumludur (69,77).

Tablo 21'de Aİ ile ilgili olarak geçmişte yapılan değişik çalışmalarda cinsiyet, lokalizasyon, etyoloji ve HT varlığı bizim çalışmamızın sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Türkiye'den Çömlekçi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NFK oranı %67,4 olarak saptanırken bizim çalışmada %63,6 olarak bulundu. Kortizol üreten kitleler için bu oran Çömlekçi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %14,9 iken

bizim çalışmamızda %17,5 olarak tespit edildi (69). Primer hiperaldosteronizm için ise Tabuchi ve arkadaşlarının yaptığı Japonya çalışmasında %10,5 iken bizim çalışmamızda % 9,2 olarak tespit edildi (77). Tablodaki diğer çalışmalara göre PHA'in fazla tespit edilmesinin nedeni belli olmamakla beraber HT sıklığının fazla olmasına bağlanabilir. Kim ve arkadaşlarının 1992-2003 yılları arasında yürüttüğü çalışmada en fazla feokromositoma oranı tespit edilirken bizim çalışmamızda feokromositoma oranı %9,2 olarak tespit edildi (72). Hipertansiyon sıklığı ile ilgili olarak Çömlekçi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HT sıklığı %54,9 bulunurken (69) bizim çalışmamızda %48,4 olarak bulunmuştur. Bizim sonuçlarımız genel olarak literatürdeki sonuçlar ile uyumludur.

**Tablo 21.** Bazı adrenal insidentaloma çalışmalarının bizim çalışma bulgularımızla karşılaştırılması

Yazar	Yıl	Ülke	n	Erkek (%)	Sol (%)	NFK (%)	Kort üreten Kitle(%)	PHA (%)	Feo (%)	HT (%)
Mantero ve ark.(17)	1980-1995	İtalya	1004	42,5	30,7	85,0	9,2	1,6	4,2	41
Kim ve ark.(78)	1992-2003	Kore	80	51,3	31,3	58,8	11,3	10,0	20,0	40
Çömlekçi ve ark. (69)	2002-2010	Türkiye	376	29,3	ND	67,4	14,9	4,0	5,3	54,9
Cho ve ark. (79)	2004-2011	Kore	282	61,0	56,0	86,2	9,9	1,8	2,1	38,3
Kim ve ark. (72)	2005-2012	Kore	348	44,8	62,0	82,2	6,0	4,6	7,2	ND
Tabuchi ve ark. (77)	2005-2013	Japonya	150	52,7	57,0	72,4	12,5	10,5	4,6	66,2
Bizim çalışmamız	2005-2015	Türkiye	217	33,6	41,5	63,6	17,5	9,2	9,2	48,4

Çalışmamızda NFK ile FK'ler klinik ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 12). Tabuchi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FK'li hastalar NFK'li hastalara göre anlamlı olarak daha genç ve boyutları anlamlı olarak daha büyük bulunurken çalışmamızda yaş açısından fark tespit edilmedi, fakat boyut açısından değerlendirildiğinde sonuç benzerdi (77). Bununla beraber yine aynı çalışmada HT, FK'li hastalarda anlamlı olarak daha fazla bulunurken bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edildi. Fakat glukoz intoleransı ve dislipidemi açısından her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Bu durum literatür ile uyumluydu (77). Tabuchi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fonksiyonel kitlelerde anlamlı olarak hipopotasemi daha çok tespit edilmiş olup biz de benzer sonuçlar elde ettik. Bu durum PHA hastalarda hipopotaseminin daha sık görülmesiyle ilişkili

olabilir. Çalışmamızda feokromositomalar, kortizol üreten kitlelere göre anlamlı olarak daha genç yaşta görülürken literatürde anlamlı fark tespit edilmemiştir (81). Tümör boyutu açısından literatürle uyumlu olarak feokromositomalar PHA'den anlamlı olarak büyük tespit edilmiştir (77). Bizim bulgularımız Tabuchi ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumludur (77).

Yaptığımız çalışmada AI'lı hastaların yaş ortalaması 57,7 yıl olup literatürde ortalama 50-60 yaş arasında pik yapmaktadır (20). Hem nonfonksiyonel kitleler hemde FK'ler için yaş ortalaması cinsiyetler açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 13). Literatürde Askitis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NFK'lerde yaş ortalaması erkeklerde kadınlara göre sınırdan anlamlı yüksekti ( $p=0,053$ ) (63).

Boyutlarına göre AI'lar karşılaştırıldığında nonfonksiyonel adenomları (%66,9) çoğunlukla <4 cm grubunda tespit ettik. Bin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %60,9 oranıyla nonfonksiyonel adenomlar <4 cm grubunda tespit edilmiştir (70). Feokromositomayı %20 oranı ile 4-6 cm lik grupta tespit ettik. Bununla birlikte çalışmamızda tüm feokromositoma vakalarının %63'ü ( $n=12$ ) <4 cm idi. Literatürde de histolojik olarak kanıtlanmış feokromositomaların %73'ünün >4 cm üzerinde olduğu belirtilmektedir (85). Miyelolipom olan kitleleri de en fazla >6cm grubunda tespit ettik. Literatürde de benzer sonuçlar bulunmaktadır (68). Karsinomları ise çalışmamızda en fazla >6cm grubunda tespit ettik. Karsinomların ortalama tümör boyutu, adenomların ortalama tümör boyutuna göre karşılaştırıldığında anlamlı büyük bulundu. Literatürde de adrenal karsinomların çoğu >6 cm grubunda teşhis edilmiştir (68,70). Nitekim bizim çalışmamızda karsinomların ortalama boyutu  $82,75\pm 41,83$  mm olarak bulunmuş olup literatür ile uyumludur. Tümör boyutu ve malignite olasılığını değerlendirdiğimiz Tablo 17'de >6 cm olan grupta karsinomların anlamlı olarak daha fazla görüldüğünü, 4 ile 5 cm arasında ise karsinomların anlamlı derecede görülmediğini tespit ettik. Literatürde Bin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (70). Literatürde <4 cm AI'ların %60'ı benign adenomlar olmakla birlikte %2 oranında adrenal kanser olabildiği bildirilmiştir (66). <4cm, nonfonksiyonel ve benign karakterde görüntüleme özelliklerine sahip kitlelere cerrahi önerilmemektedir. Bununla birlikte 4-6 cm arasında olan kitlelere malign görüntüleme özellikleri

varlığında, tümör yağdan fakir ise ve boyutlarında hızlı bir artış varsa cerrahi tedavi önerilmektedir. Tümör boyutu >6 cm olan kitlelere ise kesin cerrahi olarak tedavi önerilmektedir (66). Opere olan hastaların yaş ortalaması ile takip edilen hastaların yaş ortalaması karşılaştırıldığında operasyon yapılan hastaları anlamlı şekilde daha genç bulduk. Çömlekçi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur (69).

Opere olan feokromositoma, adrenal karsinom, aldosteronoma ve kortizol üreten kitlelerin klinik ve laboratuvar özelliklerinin belirtildiği Tablo 15’de feokromositomalarda idrar katekolamin ve metabolitlerinden özellikle norepinefrin ve normetanefrin başta olmak üzere metanefrin ve epinefrinin çoğunlukla artmış olduğunu tespit ettik. Bu durum Bülow ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki biyokimyasal taramanın patolojik olarak tanımlanmış feokromositoma ile oldukça uyumlu olduğunu göstermektedir (71). Mantero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada feokromositomaların %73’ü >4 cm ve vakaların yarısına yakını normotensif olarak bulunmakla beraber Bülow ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada normotensif bireyler de bulunmaktadır (17,71). Çalışmamızda feokromositomalı hastaların ortalama tümör boyutu 39,65±12,98 mm olup, normotensif bireyler de bulunmaktadır (n=6). Aldosteron sekrete eden adenomların 6’sında hipopotasemi tespit edilirken, 20 vakanın 17’si HT tedavisi almakta idi. Mantero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PHA vakalarının tamamında hipertansiyon ve %60’ında hipopotasemi tespit edilirken benzer durum Bülow ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bulunmuştur (17,71). Kolayca bakılabilen PAK/PRA oranının PHA’i taramak için kabul edilen güçlü bir tarama testidir (10,86-88). Yapılan çalışmalarda normokalemik vakalar olmasından dolayı PAK/PRA oranının PHA taramasında kullanılmasının en iyi seçenek olduğu belirtilmiştir (89,90). Nitekim çalışmamızda 20 vakanın 14’ü normokalemikti. Tümör çapı arttıkça adrenal karsinom olma olasılığının arttığı bilinen bir gerçektir (17,91,92) Çalışmamızda adrenal karsinomların çoğu >6 cm ve DHEAS düzeyleri sadece 1 vakada yüksekti. DHEAS’ın adrenal karsinomlarda yüksek olması beklenir (1,93,94). Tarama testi olarak DHEAS kullanılmasının, adrenal kanseri göstermekte yetersiz bir belirteç olduğu bildirilmiştir (17,82).

Feokromositoma, karsinom ve adenom hastaları komorbid hastalıklar açısından değerlendirildiğinde karsinomlu hastalarda DM sıklığının adenomlu

hastalara göre daha sık bulundu ( $p=0,047$ ). Bu durum vakaların bir tanesinde CS ve diğer bir vakada da SCS olması ile açıklanabilir.

Subklinik CS'lu ve NFK'li hastaların klinik ve laboratuvar bulgularını karşılaştırdığımızda SCS'lu hastaların NFK'li hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha ileri yaşta olduğunu tespit ettik (SCS:  $65,52\pm 2,7$  yıl, NFK için  $58,1\pm 1$  yıl) ( $p=0,009$ ). Beklendiği şekilde sabah plazma kortizolü SCS grubunda NFK grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,07$ ). Kim ve arkadaşları tarafından yapılan 2014 tarihli çalışmada DM, SCS grubunda NFK'lere göre bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı yüksek bulunmuştur ( $69,75,79$ ). Giordano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dislipidemi açısından SCS ve NFK arasında karşılaştırma yapıldığında SCS grubunda dislipidemi sıklığı anlamlı olarak SCS grubunda yüksek bulunmuştur ( $69,79,84$ ). Ayrıca dislipidemi, DM, BAG, BGT anlamlı olarak SCS grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bizim çalışmamızda dislipidemi ve DM ile ilgili bulgularımız yukarıdaki çalışmalarla uyumludur. Diyabetes mellitus, dislipidemi prevalansının SCS vakalarında fazla olması aslında SCS'nun tamamen asemptomatik olmadığını göstermektedir (75). SCS tarama testlerinin kullanılabilirliği, SCS ile ilgili morbidite ve mortalitenin artışı belirlemesine bağlıdır fakat hala tarama testlerinin ne kadar faydalı olduğu bilinmemektedir. SCS taramasının maliyeti yüksek olmakla beraber maliyet-etkinlik ile ilgili veriler azdır (75).

Retrospektif olarak takip edilen NFA'lu 56 hastanın %4'ünde SCS ve %1,8'inde CS gelişmiş olduğunu tespit ettik. Çömlekçi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da takip edilen vakalarda SCS gelişmiş olduğu tespit edilmiştir (69).

Sonuç olarak, biz KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bozukluğu kliniğine son 10 yılda başvuran Aİ'li 217 hastanın klinik ve laboratuvar özelliklerini araştırdık. Bizim bulgularımızın büyük ölçüde literatürle uyumlu olduğunu gördük. Bunun sebebi olarak literatürdeki birçok çalışmanın da bizim çalışmamızda olduğu gibi retrospektif olması olabilir. Fakat Aİ sürekli değişim halinde olan ve metabolik problemlerin eşlik ettiği bir hastalık grubudur. Bu metabolik değişimin daha iyi değerlendirilmesi için daha fazla sayıda hastanın alındığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Eylül 2005- Mayıs 2015 tarihleri arasında K.T.Ü Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniğinde toplam 217 Aİ'li hastanın tanı takip ve tedavisi yapıldı.
2. Adrenal insidentalomalı hastaların tanı anındaki yaş ortalaması  $57,7 \pm 13,25$  yıldır.
3. Hastaların %66,4'ü kadın ve %33,6'sı erkektir. Adrenal insidentaloma kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 2 kat sık olarak görüldü.
4. Adrenal insidentalomaların %49,8'i sağ adrenal, %41,5'i sol adrenal ve %8,8'i her iki adrenal bezde lokalizeydi.
5. Adrenal insidentaloma tanısı öncesi görüntüleme yöntemleri kullanılmasının en sık nedeni gastroenterolojik semptomlardı (%25,8). Bunu genitoüriner semptomlar (%17) ve genel sağlık kontrolü (%15,7) takip etti.
6. Adrenal insidentalomaların ilk tanısında en sık kullanılan görüntüleme yöntemi BT idi (%65,9). Bunu USG (%17,5) ve MRG (%16,6) takip etti. Adrenal insidentaloma tanısında BT tercih edilmelidir.
7. İlk tanıda batın USG ile saptanan ortalama kitle çapları BT ile saptanan ortalama kitle çapına göre istatistiksel anlamlı olarak büyük bulundu ( $p=0,004$ ).
8. Sağ adrenaldeki ortalama kitle boyutu, sol adrenal kitle çapına göre anlamlı olarak daha büyüktü ( $p<0,001$ ).
9. Adrenal insidentalomaların nedenleri arasında en sık görülen patoloji NFK idi (%63,6). Bunu SCS (%10,6), PHA (%9,2), feokromositoma (%9,2) ve CS (%6,9) takip etti.
10. Yaş gruplarına göre analiz yapıldığında tüm yaş gruplarında (18-39,40-64 ve 65 yaş ve üzeri ) en sık olarak NFA saptandı. Bunu 18-39 ve 40-64 yaş gruplarında PHA, feokromositoma ve CS,  $\geq 65$  yaş grubunda SCS, CS ve PHA takip etti.

11. NFA, CS, feokromositoma ve PHA vakaları en sık 40-64 yaş grubunda (sırasıyla %65,9; %64,3; %63,2 ve %60) ve SCS vakaları en sık  $\geq 65$  yaş grubunda (%59,1) saptandı.
12. SCS'lu hastaların yaş ortalaması NFK'lı hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,009$ ). Feokromositomalı hastalarda yaş ortalaması NFK'lı hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p=0,007$ ).
13. Cushing sendromlu ve feokromositomalı hastalarda ortalama tümör boyutu NFK'lı hastalara göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,001$ ). Feokromositomalı hastalarda da tümör boyutu PHA'lı hastaların tümör boyutuna göre daha büyüktü ( $p<0,05$ ).
14. Fonksiyonel tümörlerde HT sıklığı NFK'lere göre anlamlı olarak yüksekti ( $p=0,002$ ).
15. Fonksiyonel tümörlerde serum potasyum düzeyi NFK'lere göre anlamlı olarak düşük saptandı. Bu düşüklük sırasıyla PHA ve kortizol salgılayan tümörlerden kaynaklanmaktadır.
16. Kortizol salgılayan tümörlerde NFK'lere göre serum potasyum düzeyi anlamlı olarak düşük, total-K, LDL-K ve trigliserid düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,001$ ).
17. Nonfonksiyonel adenom, SCS, CS, PHA ve feokromositoma kitlelerinin boyutu büyük oranda  $<4$  cm idi. 4-6 cm grubunda en sık NFA (%25) ve feokromositoma (%20,8) görülürken  $>6$  cm grubunda en sık CS (%20) ve ACC (%20) görüldü.
18. Operasyon yapılan vakalar sıklık sırasına göre feokromositoma (%24,5), aldosteron salgılayan adenom (%18,9), CS (%12,2) ve NFA (%11,3) olarak saptandı. Opere edilen ACC tümör boyutu NFA'lara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).
19. Patolojik kitle boyutu  $\geq 6$  cm olan grupta olmayanlara göre malign olma olasılığı anlamlı yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Benign-malign kitle ayırımında boyutu  $\geq 4$  cm'lik cut-off değerinin sensitivitesi %75, spesifitesi %83, pozitif prediktif değeri %7,6 ve negatif prediktif değeri %0,5 olarak tespit edildi.

20. Feokromositoma vakalarında en sık olarak idrar norepinefrin ve normetanefrin düzeylerinin arttığı görüldü. İdrar dopamin ve HVA'nın en düşük oranda arttığı görüldü. Feokromositoma tanısında öncelikle 24 saatlik idrar norepinefrin ve normetanefrin tayini tercih edilmelidir.
21. PHA vakalarında hipopotasemi sıklığı %30 olarak saptandı. PHA şüphesi olan vakalarda hipokalemi olmasa da araştırmaya devam edilmelidir.
22. Subklinik CS'lu hastalarda bazal kortizol seviyesi dislipidemi ve prediyabet ve DM sıklığı NFK'li hastalarinkine göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p<0,05$ ).
23. Takip edilen NFA'lu 56 vakanın %4'ünde idiyopatik hiperaldosteronizm ve %4'ünde de SCS geliştiği tespit edildi.
24. Sonuç olarak; adrenal insidentaloma vakaları sürekli değişim gösteren bir hastalık grubu olup mutlaka takip altında olmalıdır. Özellikle SCS ile takipli vakalar DM, BAG, BGT, HT, dislipidemi ve metabolik sendrom gelişimi ve buna bağlı koroner arter hastalığı açısından riskli grup olup takiplerde bu parametreler özellikle değerlendirilmelidir.
25. Nonfonksiyonel adenom ile takipli olan hastalarda diğer fonksiyonel kitlelere dönüşüm olabileceği tespit edilmiş olup takiplerde hormonal değerlendirmenin zorunlu olduğu tespit edilmiştir.
26. Adrenal insidentaloma ile ilgili yapılan birçok çalışma retrospektif olup çalışmalarda kayıp veriler fazla olabilmekle beraber hastaların metabolik problemleri ile ilgili verilere ulaşmak zor olmaktadır. Bu nedenle daha fazla sayıda hastanın alındığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Osella G, Terzolo M, Boretta G, et al: Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas). *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1532-9.
2. Barzon L, Sonino N, Fallo F, et al: Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 273-85.
3. Kokko JP, Brown TC, Berman MM. Adrenal adenoma and hypertension. *Lancet* 1967; 1: 468-70.
4. Hedeland H, Ostberg G, Hokfelt B. On the prevalence of adrenocortical adenomas in an autopsy material in relation to hypertension and diabetes. *Acta Med Scand* 1968;184: 211-4.
5. Glazer HS, Weyman PJ, Sagel SS, et al. Nonfunctioning adrenal masses: incidental discovery on computed tomography. *AJR* 1982; 139: 81-5.
6. Peppercorn PD, Grossman AB, Reznick RH. Imaging of incidentally discovered adrenal masses. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 379-88.
7. Melvin M, Grumbach MD, Beverly MK, Biller et al. Management of the Clinically Inapparent Adrenal Mass (Incidentaloma). *Ann Intern Med* 2003; 138: 424- 30. 8
8. Gross MD, Shapiro B. Clinical review 50. Clinically silent adrenal masses. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993; 77: 885-8 Review.
9. Chidiac RM, Aron DC. Incidentalomas. A disease of modern technology. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1997; 26: 233-53 Review.
10. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007;356(6):601-10.
11. Terzolo M, Bovio S, Pia A, et al. Management of adrenal incidentaloma. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(2):233-43.
12. Mansmann G, Lau J, Balk E, et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004;25(2):309-40.
13. Kapoor A, Morris T, Rebello R. Guidelines for the management of the incidentally discovered adrenal mass. *Can Urol Assoc J* 2011; 4:241-7.
14. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 298-302.
15. Kloss RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995;16:460-484.

16. Young WF Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:159-185;x.
17. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; 85: 637-644.
18. Longo D.L, Kasper D, Jameson JL, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. In: Arit W. Disorders of the Adrenal Cortex 18'th edition. New York: Mc Graw Hill Medical.2012; 2951-2952.
19. Singh PK, Buch HN. Adrenal incidentaoma: evaluation and management. *J Clin Pathol*, 2008; 61:1168-73. Review.
20. Terzolo M. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. 2. Basım edited by John A.H. Wass, Paul Stewart. New York. Oxford University Press; 2011:p:781-788.
21. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists. AME position statement on adrenal incidentaloma. *European Journal of Endocrinology* 2011;164:851-870
22. Subramanian K, Erick M. R, Amir H.H. Evaluation of patients with adrenal incidentalomas. *Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20:161-169. Review.
23. Giorgio A, Marco B. Adrenal incidentaloma. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011;164:851-70
24. Sturgeon C. Shen WT, Clark OH et al. Risk assesment in 457 adrenal cortical carcinomas: how much does tumour size predict the likelihood of malignancy? *J Am Coll Surg*, 2006;202: 423-430.
25. Bulow B. Ahren B. Swedish Research Council Study Group of Endocrine Abdominal Tumours. Adrenal incidentaloma experience of a standardized diagnostic programme in the Swedish Prospective study. *J Int Med*, 2002; 252:239-246.
26. Bravo EL, Tagle R, Pheochromocytoma: state of the art and future prospects. *Endocr Rev*, 2003; 24: 539-553. Review.
27. Lenders JW, Pacak K, Walther MM et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA*, 2002; 287: 1427-1434.
28. Szolar DH, Korobkin M, Reittner P et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology*, 2005; 234:479-485.
29. Kasperlik- Zaluska A, Roslonowska E, Slowinska- Srednicka J, Tolloczko T, Szamowska R, Leowska E et al. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patient. *Clin Endocrinol*, 1997;46: 29-37.

30. Yener S. İnsidental adrenal adenomlu hastalarda uzun dönem takip tümör boyutu, hormonal aktivite ve metabolik parametreler. İzmir. Dokuz Eylül Üniversitesi;2009.
31. Charbonnel B, Chatal JF, Ozanne P. Does the corticoadrenal adenoma with preCushing's syndrome exist? J Nucl Med. 1981;22(12):1059-61
32. Süral Y.S, Çal Ç. Hangi adrenal kitlelere cerrahi ve nasıl? Üroonkoloji bülteni. 2013; 12: 214-217. Review.
33. Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas. J. Clin. Endocrinol Metab 2011;96: 2004-2015.
34. Hamrahian AH, Loachiescu AG, Remer EM, et al. Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value(hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:871-877.
35. Korobkin M, Brodeur FJ, Yutzy GG, et al. Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT attenuation values. AJR Am J Roentgenol 1996;166:531-536.
36. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. Radiology 2002; 222: 629-633.
37. Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, et al. Delayed enhanced CT for differentiation of benign from malignant adrenal masses. Radiology 1996;200:737-742.
38. Yoon JK, Remer EM, Herts BR. Incidental pheochromocytoma mimicking adrenal adenoma because of rapid contrast enhancement loss. AJR Am J Roentgenol 2006; 187:1309-1311.
39. Park BK, Kim CK, Kwon GY, Kim JH. Re-evaluation of pheochromocytomas on delayed contrast-enhanced CT: washout enhancement and other imaging features. Eur Radiol 2007; 17: 2804-2809.
40. Lee MJ, Hahn PF, Papanicolaou N, et al. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis. Radiology 1991;179:415-418.
41. Zeiger MA, Thomson GB, Duh QY, et al. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for management of adrenal incidentalomas. Endocr Pract 2009;15(supply1)-20.
42. Pantolone KM, Gopan T, Remer EM, et al. Change in adrenal mass size as a predictor of a malignant tumor. Endocr Pract 2010; 16:577-587.

43. Yener S, Ertlav S, Secil M et al. Prospective evaluation of tumor size and hormonal status in adrenal incidentalomas. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 32- 36.
44. Israel GM, Korobkin M, Wang C, et al. Comparison of unenhanced CT and chemical shift MRI in evaluating lipid-rich adrenal adenomas. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:215-219.
45. Outwater EK, Siegelman ES, Radecki PD, et al. Distinction between benign and malignant adrenal masses: value of T1-weighted chemical –shift MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165:579-583.
46. Haider MA, Ghai S, Jhaveri K, Lockwood G. Chemical shift MR imaging of hyperattenuating (>10 HU) adrenal masses: does it still have a role? *Radiology* 2004; 231: 711-716.
47. McDermott S, O'Connor OJ, Cronin CG, Blake MA. Radiological evaluation of adrenal incidentalomas: current methods and future prospects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26:21-33.
48. NIH state -of –the science statement on management of clinically inapparent adrenal mass ('incidentaloma'). *NIH Consens State Sci Statements*, 2002;19:1-25. Review.
49. Giles WL, Boland GWL, Blake MA, Hahn PF, Mayo- Smith WW. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology*, 2008; 249:756-75.
50. Park BK, Kim CK, Kim B, Choi JY. Comparison of delayed enhanced CT and <sup>18</sup>F- FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses in oncology patients. *J Comput Assist Tomogr*, 2007; 31:550-556.
51. Terzolo M., Reimondo G., Bovio S., and Angeli A. Subclinical Cushing's syndrome 2004. *Pituitary*. 2004; 7: 217-223.
52. Giorgio A, Marco B. Adrenal incidentaloma. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011;164:851-70.
53. Sane T, Schalin-Jantti C, Raade M. Is biochemical screening for pheochromocytoma in adrenal incidentalomas expressing low unenhanced attenuation on computed tomography necessary? *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2077-2083.
54. Jacques AE, Sahdev A, Sandrasagara M et al. Adrenal phaeochromocytoma: correlation of MRI appearances with histology and function. *Eur Radiol* 2008; 18:2885-2892.
55. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3266-3281.

56. Nieman L. Cecil Medicine (Türkçe). 23. Basım. Edited by Goldman L, Ausiello D. New York. Elsevier and Saunders Press 2011;p:719
57. Tung G A, Pfister R C, Papanicolaou N, Yoder I C, Adrenal cysts; imaging and percutaneous aspiration. Radiology. 1989; 73: 107-112
58. Bayıl S. 2004-2009 yılları arasında ameliyat edilen adrenal kitlesi olan hastaların retrospektif değerlendirilmesi. Adana Çukurova Üniversitesi; 2010.
59. Young W. The adrenal incidentaloma (internet). 2015 (son güncelleme: 8/2015; 10 Ekim. 2015 tarihinde erişildi) Erişim adresi: <http://www.uptodate.com/contents/the-adrenal-incidentaloma>
60. Barzon L., Fallo F., Sonino N., and Boscaro M. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. Eur J Endocrinol. 2002; 146: 61-66.
61. Nieman L. Approach to the Patient with an Adrenal Incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(9):4106-4113.
62. Zeiger M, Thompson G, Duh Q, Hamrahian A, Angelos P, Elaraj D, Fishman Elliot, Kharlip J. American association of clinical endocrinologists and American association of endocrine surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. Endocrine practice vol 15(supply1) 2009 p:4.
63. Askitis D. Kloos C. et al. Complete evaluation of adrenal tumours in a tertiary care institution in Thuringia, Germany. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2015;123:347-352
64. Prinz RA, Brooks MH, Churchill R et al. Incidental asymptomatic adrenal masses detected by computed tomographic scanning. Is operation required? JAMA 1982; 248:701-704
65. Brunt LM, Moley JF. Adrenal incidentaloma. World J Surg. 2001; 25:905-913
66. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). Ann Intern Med. 2003; 138:424-429
67. Luton JP, Martinez M. Outcome in patients with adrenal incidentaloma selected for surgery: an analysis of 88 cases investigated in a single clinical center. European J of Endocrinology 2000; 143: 111-117
68. Bhargava P.R.K, Mishra A. et al. Adrenal incidentalomas: Experience in a developing country. World J Surg 2008; 32:1802-1808.
69. Çömlekçi A, Yener S. Adrenal incidentaloma, clinical, metabolic, follow-up aspects: single centre experience Humana press endocr. 2010; 37: 40-46.



70. Bin X, Qing Y. Et al. Adrenal incidentalomas: Experience from a retrospective study in a Chinese population. *Urologic oncology: seminars and original investigations* 2011; 29: 270-274.
71. Bülow B. Ahren B. Adrenal incidentaloma-experience of a standardized diagnostic programme in the Swedish prospective study. *Journal of Internal Medicine* 2002; 252:239-246.
72. Kim J, Bae KH, Choi YK, Jeong JY, Park KG, et al. Clinical characteristics for 348 patients with adrenal incidentaloma. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2013; 28: 20-25.
73. Russi S, Blumenthal HT, Gray SH. Small adenomas of the adrenal cortex in hypertension and diabetes. *Arch Intern Med.* 1945; 76: 284-291
74. Commons RR, Callaway CP. Adenomas of the adrenal cortex. *Arch Intern Med.* 1948; 81:37-41
75. Kim BY, Chun AR, Kim KJ Clinical Characteristics and metabolic features of patients with adrenal incidentalomas with or without Subclinical Cushing's Syndrome *endocrinol metab* 2014; 29:457-463
76. Suzuki Y, Sasagawa, Suzuki H, Izumi T, Kaneko H, Nakada T et al. The role of ultrasonography in the detection of adrenal masses: comparison with computed tomography and magnetic resonance imaging. *Int Urol Nephrol*, 2001; 32: 303-6
77. Tabuchi Y, Otsuki M et al. Clinical and endocrinological characteristics of adrenal incidentaloma in Osaka region, Japan. *Endocrine J.* 2015.
78. Kim HY, Kim SG, Lee KW, Seo JA, Kim NH, et al. Clinical study of adrenal incidentaloma in Korea. *Korean J Intern Med* 2005; 20:303-309
79. Cho YY, Suh S, Joung JY, Jeong H, Je D, et al. Clinical characteristics and follow-up of Korean patients with adrenal incidentalomas. *Korean J Intern Med* 2013; 28:557-564.
80. Herrera MF, Grant CS, Van Heerden JA, Sheedy PF, Ilstrup DM. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery.* 1991; 110:1014-1021.
81. Yen MC. Sonography of the adrenal glands: normal glands and small masses. *Am J Radiol.* 1980; 135:1167-1171.
82. Rossi R., Tauchmanova L., Luciano A., Di Martino M., Battista C., Del Viscovo L., Nuzzo V., and Lombardi G. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 1440-1448.
83. Terzolo M., Bovio S., Reimondo G., Pia A., Osella G., Borretta G., and Angeli A. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005; 34:423-439.

84. Giordano R, Marinazzo E, Berardelli R. Long-term morphological, hormonal, and clinical follow-up in a single unit on 118 patients with adrenal incidentalomas. *European J Endocrinol* 2010; 162:779-785.
85. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev.* 1994; 15:356-368.
86. Nishikawa T, Saito J, Omura M Prevalence of primary aldosteronism: should we screen for primary aldosteronism before treating hypertensive patients with medication? *Endocr J* 2007; 54:487-495.
87. Yamada M, Mori M Recent advances in the diagnosis and molecular aspects of adrenal-endocrine hypertension. *Japan Med. Assoc J.* 2012; 55:334-338.
88. Olivieri O, Ciacciarelli A, Signorelli D, Pizzolo F, Guarini P, et al. Aldosterone to Renin ratio in a primary care setting: the Bussolengo study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4221-4226.
89. Bravo EL. Primary aldosteronism. Issues in diagnosis and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:271-83.
90. Stowasser M. Primary aldosteronism: Revival of a syndrome. *J Hypertens* 2001;19:363-6.
91. Gajraj H, Young AE. Adrenal incidentaloma. *Br J Surg* 1993;80:422-6
92. Graham DJ, McHenry CR. The adrenal incidentaloma: guidelines for evaluation and recommendations for management. *Surg Oncol Clin N Am* 1998;7:749-764
93. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev.* 1995; 16:460-484.
94. Flecchia D, Mazza E, Carlini M et al. Reduced serum levels of dehydroepiandrosterone sulphate in adrenal incidentalomas: a marker of adrenocortical tumour. *Clin Endocrinol (oxf).* 1995;42:129-34.