



**T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ONKOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN
HASTALARDA ADRENAL LEZYON SIKLIĞI**

**Arş. Gör. Dr. Samet BOZKURT
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Hacer DEMİR**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2025

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ONKOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARDA
ADRENAL LEZYON SIKLIĞI

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Gör. Dr. Samet BOZKURT

Danışman
Doç. Dr. Hacer DEMİR

AFYONKARAHİSAR 2025

BİLİMSEL UYGUNLUK SAYFASI

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Tezi Hazırlayanın

Adı Soyadı: Samet BOZKURT

İmza :

Danışmanın

Ünvanı Adı Soyadı: Doç.Dr. Hacer DEMİR

İmza :

KABUL ONAY SAYFASI

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Onkoloji Polikliniğine Başvuran Hastalarda Adrenal Lezyon Sıklığı

Tezi Hazırlayan : Arş. Gör. Dr. Samet BOZKURT

Tez Savunma Tarihi: 28.04.2025

Tez Kabul Tarihi : 28.04.2025

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Hacer DEMİR

İş bu çalışma jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Meltem BAYKARA

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları A.D.

Üye

Doç. Dr. Hacer DEMİR
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri
Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Mahmut APAYDIN
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri
Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Endokrinoloji Bilim Dalı

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlık aşamasının her anında yoğun çalışma temposuna rağmen bilgi, birikim, tecrübeleri ile ilgi ve desteğini esirgemeyen, sabırla her konuda yardımcı olan değerli tez hocam Doç. Dr. Hacer DEMİR' e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile katkıda bulunan İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Meltem BAYKARA başta olmak üzere tüm İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, mutluluk duyduğum tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Her daim sevgi, güven ve desteklerini yanımda hissettiğim annem Gülsüm BOZKURT' a ve babam Refik BOZKURT' a,

Akademik çalışma süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan, tez hazırlık sürecinde akademik desteklerini esirgemeyen kardeşim Dr. Öğrt. Gör. Hilal BOZKURT' a

Uzmanlık eğitimi süresince en büyük fedakarlığı yaparak bu süreci kolaylaştıran, her saniyesinde desteğini yanımda hissettiğim sevgili eşim Dr. Sevtap BOZKURT' a, sevgili kızım Eylül Azra BOZKURT' a, sevgili oğlum Giray Mete BOZKURT' a teşekkür ederim.

Dr. Samet BOZKURT
Afyonkarahisar, Nisan 2025

ONKOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARDA ADRENAL LEZYON SIKLIĞI

Arş. Grv. Dr. Samet BOZKURT

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları

Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi

Nisan 2025

Danışman: Doç. Dr. Hacer DEMİR

ÖZET

Dünyada ve Türkiye’de kanser sıklığı giderek artmaktadır. Kanser tanısı ve evrelemede kullanılan bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ve ultrasonografi (USG) ile adrenal kitleler tespit edilmektedir. Adrenal bezlerde benign, malign veya metastatik kitleler bulunabilmektedir. Adrenal kitleler rastlantısal olarak tespit edilen insidentalomalar adrenal bez hastalıklarına yönelik yapılan tetkiklerde tespit edilen noninsidentalomalar olarak iki grupta incelenmektedir. Adrenal kitleler fonksiyonel ve nonfonksiyonel olabilir. Fonksiyonel adrenal kitleler cushing sendromu, primer hiperaldosteronizm, konjenital adrenal hiperplazi ve feokromasitoma kliniği ile görülebilirler. Non fonksiyonel kitleler adenom, kist, myelolipom, nöroblastom, hemoraji, enfeksiyon, adrenokortikal karsinom ve metastaz kaynaklı olabilir.

Çalışmamızda 5 yıllık dönemde onkoloji polikliniğine başvuran hastalarda tanı, tedavi takibi ve evreleme aşamasında yapılan görüntülemeler ile saptanan adrenal lezyonları benign, malign ve metastatik olma durumu, kitle boyutları, radyolojik özellikleri, onkolojik tanıları ile ilintisi, görülme sıklığı, hasta yaşı, cinsiyet dağılımı açısından araştırmayı amaçladık. 5 yıllık dönemde onkoloji polikliniğine başvuran 5071 hasta incelenmiş olup 910 hastada adrenal lezyon tespit edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %40,4 (n=368)’ü kadın, %59,6’sı (n=542) erkekti. Ortalama yaş $63,95 \pm 11,23$ idi.

Hastaların onkolojik tanılarının dağılımı incelendiğinde birinci sırada %32,5 (n=296) ile akciğer kanserleri, ikinci sırada %13,6 (n=124) ile meme kanserleri, üçüncü sırada %10,2 (n=93) ile kolon kanserleri yer almıştır. Adrenal lezyonların anatomik olarak yerleşimleri incelendiğinde %29,56 (n=269) ile her iki adrenal bezde yerleşim gözlenmiştir. Tek taraflı yerleşime sahip adrenal lezyonların %26,68 (n=171) ile sağ adrenal bezde, %73,32 (n=470) ile sol adrenal bezde yer aldığı tespit edilmiştir.

İncelenen hastaların %93,07 (n=847)’sine BT, %61,2 (n=557)’sine 18FDG-PET/BT, %33,30 (n=303)’una MRG uygulanmıştır. Adrenal bezlerde radyolojik olarak 11 farklı lezyon tariflenmiştir. Radyolojik olarak en sık tanımlanan lezyon %30,7 (n=279) ile nodüler kalınlaşma, ikinci sıklıkta %24 (n=218) ile diffüz kalınlaşma olarak kaydedilmiştir. Metastaz %20,2 (n=184), adenom %17,3 (n=157), hiperplazi %5,7 (n=52) oranında raporlanmıştır.

Adrenal metastazı olan hastalarda en sık tanı %57,1 (n=105) ile akciğer kanseri olarak bulunmuştur. Sırasıyla kolorektal kanserler %8,7 (n=16), meme kanserleri %8,2 (n=15), renal karsinomlar %6,5 (n=12) oranında tespit edilmiştir. Çalışmamızda incelenen 5 adrenokortikal karsinom yer almıştır.

Kanser hastalarında tespit edilen adrenal kitlelerin metastaz olduğu varsayımını değerlendiren çalışmamızdaki BT incelemelerinde adrenal insidentaloma sıklığı %14,4 olup literatürde bildirilen %4,2-7,1 oranından daha yüksektir. Elde ettiğimiz sonuçlarda metastaz oranımız %20,2'dir. Kanserli hastalarda tespit edilen adrenal lezyonların %79,8'nin metastaz olmadığını göstermektedir.

Kanser hastaların tanı, evreleme ve takibi sırasında tespit edilen tesadüfi adrenal kitlelerin takip ve değerlendirmesi hastanın genel yönetimini etkileyebilecek diğer malignitelerin ve komorbiditelerin tespitine neden olabilir. Bu nedenle insidentalomaların malignite potansiyelini ve fonksiyonel durumunu değerlendirmek için uygun görüntüleme yöntemleri ve biyokimya tetkikleri ile değerlendirilmesi gerekmektedir. İnsidentalomaların yönetimi kılavuzlardaki yönergeler takip edilmelidir.

Çalışmamızdaki sonuçları doğrulamak, klinisyen kararlarını etkileyen radyoloji raporlarında standardize edebilmek ve hangi hastaya ileri tetkik ve tedavi uygulanacağına karar verebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İnsidentaloma, adrenokortikal karsinom, Cushing sendromu, feokromositoma, primer hiperaldosteronizm, metastaz.

FREQUENCY OF ADRENAL LESIONS IN PATIENTS APPLYING TO ONCOLOGY CLINIC

Dr. Samet BOZKURT

**Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine
Department of Internal Medicine**

April 2025

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Hacer DEMİR

ABSTRACT

The incidence of cancer is increasing in the world and in Turkey. Adrenal masses are detected by computerized tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) and ultrasonography (USG), which are used in the diagnosis and staging of cancer. Benign, malignant or metastatic masses can be found in the adrenal glands. Adrenal masses are examined in two groups as incidentalomas detected incidentally and nonincidentalomas detected during examinations for adrenal gland diseases. Adrenal masses can be functional or nonfunctional. Functional adrenal masses can be seen with the clinical features of Cushing syndrome, primary hyperaldosteronism, congenital adrenal hyperplasia and pheochromocytoma. Non-functional masses can be caused by adenoma, cyst, myelolipoma, neuroblastoma, hemorrhage, infection, adrenocortical carcinoma and metastasis.

In our study, we aimed to investigate the adrenal lesions detected by imaging during diagnosis, treatment follow-up and staging in patients who applied to the oncology clinic in a 5-year period in terms of benign, malignant and metastatic status, mass sizes, radiological features, correlation with oncological diagnoses, incidence, patient age and gender distribution. In the 5-year period, 5071 patients who applied to the oncology clinic were examined and adrenal lesions were detected in 910 patients. Of the patients included in our study, 40.4% (n=368) were female and 59.6% (n=542) were male. The mean age was 63.95 ± 11.23 years.

When the distribution of oncological diagnoses of the patients was examined, lung cancers were in the first place with 32.5% (n=296), breast cancers were in the second place with 13.6% (n=124), and colon cancers were in the third place with 10.2% (n=93). When the anatomical localization of adrenal lesions was examined, localization was observed in both adrenal glands with 29.56% (n=269). It was determined that unilateral adrenal lesions were in the right adrenal gland with 26.68% (n=171), and in the left adrenal gland with 73.32% (n=470).

Of the patients examined, 93.07% (n=847) underwent CT, 61.2% (n=557) underwent 18FDG-PET/CT, and 33.30% (n=303) underwent MRI. 11 different lesions were described radiologically in the adrenal glands. The most frequently identified lesion radiologically was nodular thickening (30.7%) (n=279), followed by diffuse thickening (24%) (n=218). Metastasis was reported at a rate of 20.2% (n=184), adenoma at a rate of 17.3% (n=157), and hyperplasia at a rate of 5.7% (n=52).

The most common diagnosis in patients with adrenal metastasis was lung cancer with a rate of 57.1% (n=105). Colorectal cancer was detected at a rate of 8.7% (n=16), breast cancer at a rate of 8.2% (n=15), and renal carcinoma at a rate of 6.5% (n=12). There were 5 adrenocortical carcinomas examined in our study.

In our study evaluating the assumption that adrenal masses detected in cancer patients are metastases, the frequency of adrenal incidentalomas in CT scans was 14.4%, which is higher than the 4.2-7.1% reported in the literature. Our results show that our metastasis rate is 20.2%. It shows that 79.8% of adrenal lesions detected in cancer patients are not metastases.

Follow-up and evaluation of incidental adrenal masses detected during diagnosis, staging and follow-up of cancer patients may lead to the detection of other malignancies and comorbidities that may affect the general management of the patient. Therefore, incidentalomas should be evaluated with appropriate imaging methods and biochemical tests to evaluate their malignant potential and functional status. The guidelines in the management of incidentalomas should be followed.

Further studies are needed to confirm the results of our study, to standardize the radiology reports that affect clinician decisions, and to decide which patients will receive further examination and treatment.

Keywords: Incidentaloma, adrenocortical carcinoma, Cushing syndrome, pheochromocytoma, primary hyperaldosteronism, metastasis.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
BİLİMSEL UYGUNLUK SAYFASI.....	ii
KABUL ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TARİHÇE.....	3
2.2. EMBRİYOLOJİ	3
2.3. ANATOMİ	4
2.4. HİSTOLOJİ	5
2.5. FİZYOLOJİ.....	7
2.6. ADRENAL TÜMÖRLER.....	9
2.6.1. Fonksiyonel Adrenal Kitlelerin Oluşturduğu Klinik Tablolar.....	10
2.6.1.1. Cushing Sendromu.....	10
2.6.1.2. Primer Hiperaldosteronizm	14
2.6.1.3. Konjenital Adrenal Hiperplazi	16
2.6.1.4. Feokromasitoma.....	17
2.6.2. Nonfonksiyone Adrenokortikal Tümörler	19
2.6.2.1. Adenom.....	19
2.6.2.2. Kist.....	20
2.6.2.3. Myelolipom.....	21
2.6.2.4. Nöroblastom.....	21
2.6.2.5. Hemoraji	22
2.6.2.6. Enfeksiyonlar	22
2.6.2.7. Hemanjiom.....	23
2.6.2.8. Adrenokortikal Karsinom	23

2.6.2.9. Metastazlar	29
2.6.2.10. İnsidentalomalar.....	30
2.6.3. Radyolojik Değerlendirme	32
3. GEREÇ YÖNTEM.....	38
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇLAR	59
7. KAYNAKLAR.....	60



KISALTMALAR DİZİNİ

¹⁸F-FDG	: ¹⁸ Flor Florodeoksiglukoz
3βHSD	: 3β Hidroksisteroid Dehidrogenaz
ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AKK	: Adrenokortikal karsinom
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CBG	: Kortizol Bağlayıcı Globülin
CM	: Santimetre
COMT	: Katekol O Metiltransferaz
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CS	: Cushing sendromu
DHEA	: Dihidroepiandrosteron
DHEA-S	: Sülfatlanmış Dihidroepiandrosteron
DM	: Diabetes Mellitus
DST	: Deksametazon Supresyon Testi
Ga-68 DOTATE PET	: Galyum Dotate Pozitron Emisyon Tomografisi
HT	: Hipertansiyon
HU	: Hounsfield Ünitesi
IMAD	: İzole Mikronodüler Adrenokortikal Hastalık
KAH	: Konjenital adrenal hiperplazi
KG	: Kilogram
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MAO	: Monoamin Oksidaz
MEN	: Multipl Endokrin Neoplazi
MİBG	: Metiyodobenzilguanidin
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NF	: Nörofibromatozis
PA	: Primer hiperaldosteronizm
PBMAH	: Primer bilateral makronodüler adrenal hiperplazi
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi
PKOS	: Polikistik over sendromu

PPNAD	: Primer Pigmente Nodüler Adrenokortikal Hastalık
RAAS	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
StAR	: Steroidojenik Akut Regülatör Protein
SUV	: Standart Uptake Değeri
USG	: Ultrasonografi
VCI	: Vena Cava İnférieur
VHL	: Von Hippel Lindau



TABLÖLER DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Adrenal tümörlerin histolojik sınıflaması	11
Tablo 2. Cushing Sendromu belirti ve bulguları	12
Tablo 3. Adrenokortikal karsinom TNM evrelemesi ve TNM' ye göre evre (AJCC 8. versiyon).....	25
Tablo 4. AKK ve Adenom arasındaki görüntüleme karakteristikleri.....	26
Tablo 5. Radyolojik çalışmalarda adrenal insidentaloma Prevalansı	30
Tablo 6. Adrenal insidentaloma ile prezente olan lezyonlar	31
Tablo 7. Adrenal insidentalomaların görülme sıklığı.....	31
Tablo 8. Kanseri tanı grupları	39
Tablo 9. Adrenal lezyon saptanan hastaların ortalama yaş dağılımı	41
Tablo 10. Komorbiditelerin dağılımı.....	42
Tablo 11. Obesite ve onkolojik tanı grupları ilişkisi	43
Tablo 12. Adrenal lezyonu olan hastalarda bölgelere göre kanser dağılım oranları tablosu	44
Tablo 13. Adrenal metastazı olan hastalarda kanserlerin dağılımı.....	45
Tablo 14. Adrenal lezyon sıklıkları	46
Tablo 15. Bilateral adrenal metastazı olan hastalarda kanser dağılımı	47
Tablo 16. Tek taraflı adrenal lezyonların dağılımı	47
Tablo 17. Adrenal metastazı olan hastalarda kanser tanılarının dağılımı.....	48
Tablo 18. Adrenal lezyonların progresyon açısından dağılımı.....	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Adrenal bezlerin anatomik ilişkileri.....	6
Şekil 2. Adrenal bezlerin anatomik görünümü.....	6
Şekil 3. Kortekste hormon sentezi.....	8
Şekil 4. Adrenal lezyon saptanan hastaların cinsiyetlere göre yaş grafiği	41



1. GİRİŞ

Dünyada ve Türkiye’de kanser sıklığı giderek artmaktadır. Kanser tanı ve evrelemesinde kullanılan bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ve ultrasonografi (USG) ile adrenal kitleler tespit edilmektedir.

Adrenal kitleler iki grupta incelenmektedir. Birinci grupta insidentalomalar yer almaktadır. Adrenal bez hastalıklarının kliniği ile ilgili şikâyeti olmayan hastaların çeşitli nedenlerle yapılan radyolojik tetkikleri esnasında veya laparatomide rastlantısal olarak tespit edilen; asemptomatik 1 cm’den büyük adrenal kitlelere insidentaloma adı verilmektedir (1). Adrenal bez hastalıklarına yönelik yapılan tetkiklerde tespit edilen noninsidentalomalar ise ikinci grubu oluşturmaktadır. Kanser evrelemesi esnasında saptanan kitleler insidentaloma olarak değerlendirilmemektedir (2). İnsidentalomaların tespit edilme oranı %5-10 olup otopsi serilerinde adrenal adenom sıklığı %1-32 arasında değişmektedir (3).

Adrenal bezlerin metastazları sıktır. Otopsi serilerinde metastaz sıklığı %13-27 arasında değişmektedir. Akciğer, primer böbrek tümörleri en sık metastaz yapan kanserlerdir. Ayrıca meme, pankreas kolon over kanserleri ile malign melanomun metastazları da görülebilmektedir (4, 5).

Adrenal kitlelerin değerlendirilmesinde kesitsel görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır ve adrenal kitlelerdeki yağ içeriğine duyarlıdır. Adenom karakterindeki lezyonlar yağ içeriği açısından zenginken malign lezyonlar yağ bakımından fakirdirler. Bilgisayarlı tomografide yağ içeriği ile kitlenin benign malign ayrımı yapılabilir. Bilgisayarlı tomografinin atenuasyon derecesinin ölçülmesi (Hounsfield Ünitesi olarak ifade edilir) tanı için avantaj sağlar. Manyetik rezonans görüntülemede adrenal kitlelerin tespitinde ve karakterizasyonunda bilgisayarlı tomografi kadar etkindir. Dokunun glukoz alım esasına dayanan pozitron emisyon tomografi ^{18}F -FDG ile yapılmaktadır. FDG alımının değerlendirilmesi yani standart tutulum değerinin (SUV) tespiti kantitatif olarak karaciğer ile mukayese edilerek yapılmaktadır (6, 7).

Adrenal bezde anormallik tespit edildiğinde benign-malign ayrımı yapılmalı, hormonal yönden aktivite gösterip göstermediği değerlendirilmelidir. Ayrıca onkolojik tanıli hastalarda saptanan adrenal lezyonların metastatik olup olmadığı ve/veya primer adrenal malignite olasılığı açısından sorgulanmalıdır (6, 8). Bunlara ilave olarak hormon aktif olan adrenal bez anormalliklerinin adrenalektomi açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Operasyon kararı alınmayan hastaların takip prosedürleri izlenmelidir. Çalışmamızda 1 Ocak 2018 – 31 Aralık 2023 tarihleri arasında onkoloji polikliniğine başvuran hastalarda tanı, tedavi takibi ve evreleme aşamasında yapılan görüntülemeler ile saptanan adrenal lezyonları benign, malign ve metastatik olma durumu, kitle boyutları, radyolojik özellikleri, onkolojik tanıları ile ilintisi, görülme sıklığı, hasta yaşı, cinsiyet dağılımı açısından araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Adrenal bez ilk olarak İtalyan anatomist Bartolomeo Eustachia tarafından tanımlanmıştır (9).

Korteks ve medulla olarak anatomik kısmının varlığı 1805 yılında Cuvier tarafından tariflenmiştir. 1855 yılında yayınlanan Addison'un gözlemlerine kadar, adrenal bezlerin fonksiyonlarının hayati olduğu bilinmemekteydi (10).

Hayvanlar üzerindeki deneysel adrenalektomi çalışmaları bilinen Brown-Sequard 1856 yılında sürrenal bezin yaşam için vazgeçilmez olduğunu açıkça ortaya koymuştur. İlk olarak 1886 yılında feokromasitoma tanımlanmıştır (11).

1913 yılında Turney ve 1926 yılında Parkes-Weber adrenal tümör kaynaklı glukokortikoid fazlalığı tariflenmiştir. 1932 yılında Harvey Cushing bilateral adrenal kortikal hiperplazili hastalarda, cushing sendromunu (CS) tanımlamıştır (11). Feokromasitomanın ilk klinik tanısı Vaquez ve Donzolet tarafından 1926 yılında yapılmıştır (12).

Ingle ve Kendall 1937 yılında sürrenal bez hormonlarının pitüiter bez üzerinde negatif feed-back etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. 1943 yılında adrenokortikotropik hormon (ACTH) tanımlanmıştır (11).

Aldosteron 1952 yılında Simpson ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. 1955 yılında Conn, sürrenal kitleden aldosteron salgısına bağlı kliniği tanımlayıp “primer hiperaldosteronizm” adını vermiştir (13).

2.2. EMBRİYOLOJİ

Sürrenal bezler korteks ve medulladan oluşur. Korteks periferik yerleşimli olup medulla merkezde yer almaktadır. Korteks ve medullanın embriyolojik olarak kökenleri farklıdır. Korteks gebeliğin 4-5. Haftasında mezodermden oluşur (14). Medulla ise ektodermden köken alır . Adrenal medulladaki nöroektoderm kökenli kromaffin hücreler gestasyonun 2. ayında fetal kortekse göç ederek yerleşirler (15).

Adrenal bez gelişim anomalileri aksesuar adrenal doku ve adrenal heterotopidir. Aksesuar adrenal doku ‘adrenal rest’ olarak adlandırılır. Korteks veya medulladan oluşabilir. Adrenal bezin ve genitoüriner organ gelişimi ve göçü ile ilişkilidir. Adrenal artıklar, retroperitonda ve gonadal göç hattında herhangi bir yerde olabilir ve %1 oranında görülür (16). Bu göç esnasında aksesuar hücre toplulukları böbrek seviyesinde paraaortik ganglionlarda, aortun alt kısmında, mediastende, mesane ve vajina etrafında görülebilir. En sık olarak da adrenal bezler etrafında, böbrekte, testiste, over ve çevresindeki bağ dokuda bulunur. Bu anormal yerleşimli adrenal dokularda hormonal aktivite ve malign değişimler görülebilir (17).

Vertebral hat boyunca yer alan sempatik pleksus ve zincir, kranyal sinirler ile arterlerle beraber göç eden sempatik nöronlar aynı kökenden gelmektedir (18). Aort bifurkasyonu ve inferior mezenterik arter kökünde yer alan medulla dokularına Zuckerlandl organları adı verilmektedir. Feokromasitomaların %10-20’lik kısmı Zuckerlandl organlarında görülebilir. Bu ektodermal kökenli hücrelerden malign nöroblastoma, ganglionöroblastoma ve benign ganglionöroblastomalar gelişir. Nöral krestten kaynaklı bu tümörlerin insidansı çocukluk çağında sık olmakla beraber yetişkinlerde oranı azalır (19).

2.3. ANATOMİ

Adrenal bezler, vertebranın her iki yanında torakal 11. vertebra ile lomber 1. vertebranın hizasında perirenal fasya ve yağ dokusu ile sarılmış olarak bulunur (15). Retroperitoneal yerleşimli sürrenal bezler böbreklerin üst iç tarafında yerleşirler (20). Sürrenal bezler yaklaşık 5 gr (2-6 gr) ağırlığındadır. Cinsiyetler arası varyasyon yoktur (21). Uzunluğu 4-6 cm. genişliği 2-3 cm. olup sarı-turuncu renklidir. Bezler bir kapsülle çevrelenmiştir. Feokromasitoma ve malign neoplazm durumlarında bu kapsülün bütünlüğü önemlidir. Her ikisi de 11. veya 12. kostalar hizasındadır. Bazen sağ bez soldakine göre daha yukarı yerleşimli olabilir (22).

Sağ adrenal bez vena cava inferiora (VCI) komşudur ve karaciğer alt yüzü temas halindedir. Üçgen şeklindedir (20). Sol sürrenal bez sol böbreğin üst tarafına yerleşmiş olup pankreas, splenik damarların arka tarafında ve sol diafragmatik krusun lateralindedir. Sağ bezin ön üst kısmı karaciğer ile alt kısmı duodenumla, iç kısmı VCI’la; sol bezin ön üst kısmı bursa omentalis ile midenin arka yüzü ile, alt kısmı

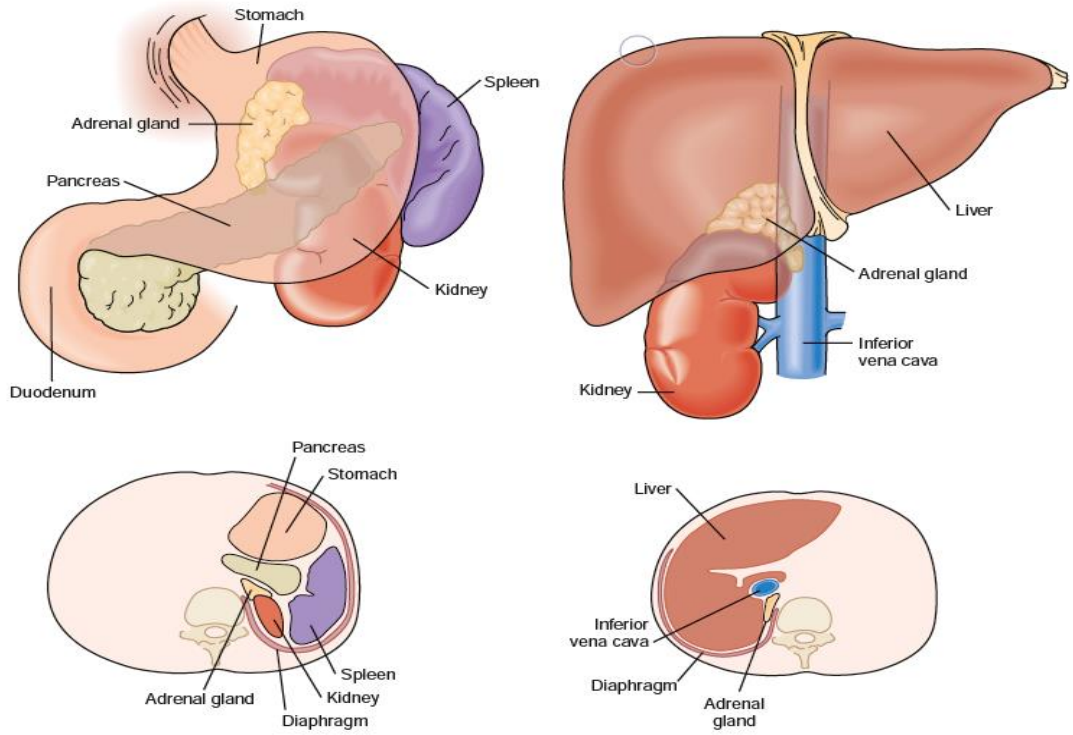
pankreasın kuyruğu ve dalak damarları ile ilişki gösterir (23). Adrenal bezlerin diğer organlarla komşulukları Şekil 1’de gösterilmiştir. Adrenal glandlar nodüler karakterde olup çevresinde yer alan perirenal dokulardan daha sert kıvamdadır (20).

Sürrenal glandlar böbrek ve tiroitten sonra en çok kanlanan organlar arasındadır. Yaygın arteriyel beslenmeye rağmen venöz drenajı tektir. 3 grup arter ile beslenir. İlki arteria frenika inferiordan çıkan süperior adrenal arter olup bezin üst ve iç kısmını kanlandırır. Aortadan çıkan medial renal arter bezin orta bölümünü kanlandırır. Sonuncusu renal arterden ayrılan ve bezin alt tarafını kanlandıran inferior renal arterdir . Sağ adrenal venöz drenaj VCI’ye, sol adrenal venöz drenaj ise öncelikle inferior frenik vene sonrasında sol renal vene olur (14). Adrenal bezlerin vasküler yapıları Şekil 2’de gösterilmiştir.

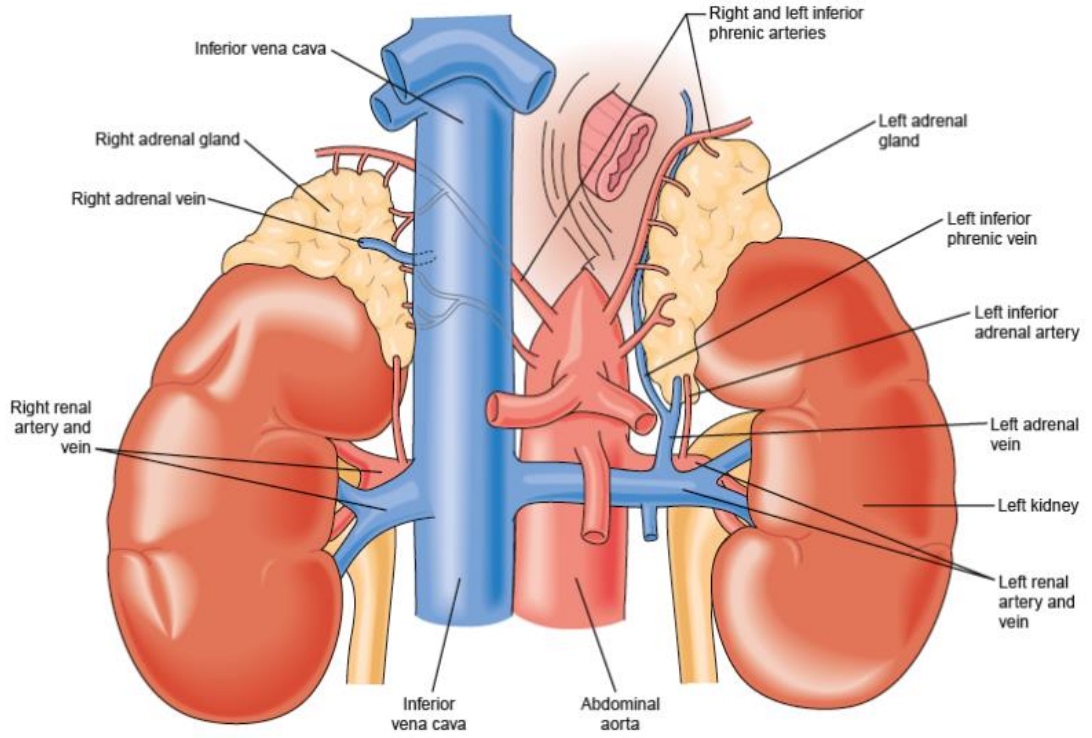
Sürrenal medullanın hormonal aktivitesi için kromaffin hücrelerin innervasyonu önemlidir. Bu hücreler alt torasik ve lomber vertebra hizasındaki sempatik zincirden gelen presinaptik sempatik lifler ile doğrudan innerve edilir. Katekolaminlerin salınımı sempatik kontrol altındadır. Kromaffin hücreler aynı zamanda akson ve dendritlerini kaybetmiş postganglionik sempatik nöronlardır (24).

2.4. HİSTOLOJİ

Sürrenal glandlar korteks ve medulla olarak iki bölümden oluşur. Bu iki bölüm anatomik, embriyolojik ve fizyolojik olarak farklıdır (14). Normal korteks, lipokrom pigmenti ile bol miktarda serbest kolesterol, kolesterol esterleri, trigliseridler ve fosfolipidler gibi steroid öncüllerini bulundurduğundan sarı-kahve renklidir (25).



Şekil 1. Adrenal bezlerin anatomik ilişkileri (26).



Şekil 2. Adrenal bezlerin anatomik görünümü (26)

Korteks yapısı 3 kısımdan oluşur. Dıştan içe zona glomeruloza, zona fasikülata, zona retikularis tabakaları vardır. Zona glomeruloza adrenal bez kapsülünün altında en dışta yer alır. Korteksin %10-15'lik bölümünü oluşturur. Çekirdekleri koyu boyanan, sitoplazmalarında birkaç lipid damlacığı içeren kübik ve silindirik hücrelerin gruplar ve kümeler halinde bulunduğu bir katmandır (25). Korteksin %80'ini oluşturan orta tabaka zona fasikülatadır. Merkezi koyu boyanan çekirdekleri ve sitoplazmasında ince vakuoller olan, zona glomerulozadaki hücrelerden daha büyük, kordonlar yapmış hücrelerden oluşmaktadır. Korteksin %5-7'sini oluşturan en iç kısımda yer alan zona retikularis, paralel kordonlar ve medullaya komşu düzensiz yığınlardan meydana gelmektedir. Her ne kadar ayrı ayrı tariflenmiş olsa da zona glomeruloza, zona fasikülata ve zona retikularis glukokortikoid ve seks steroidlerinin sentez ve salgısında tek bir fonksiyonel birimdir (25).

Sürrenal glandın en iç kısmında medulla yer alır. Toplam bez hacminin %10'unu oluşturur. Kromaffin hücreler sitoplazmalarında katekolaminlerin depolandığı kahverenkli granüller içerir. Başlıca katekolamin adrenalin olup noradrenalin de %15-20 oranında bulunur (15).

2.5. FİZYOLOJİ

Adrenal bezin hormon üretimi ve salgısı organizma için hayati öneme sahiptir. Adrenal bezin korteks ve medulla kısmı embriyolojik ve histolojik olarak farklıdır ve fizyolojik olarak da ayrı değerlendirilmeleri gerekmektedir.

Adrenal kortekste üç hormon sentezlenmektedir. Bunlar zona fasikulatadan salgılanan glukokortikoidler (kortizol, kortikosteron), zona glomerulozadan salgılanan mineralokortikoidler (aldosteron, deoksikortikosteron), zona retikularisten salgılanan seks steroidleri (dihidroepiandrosteron, androstenodion) dir. (26).

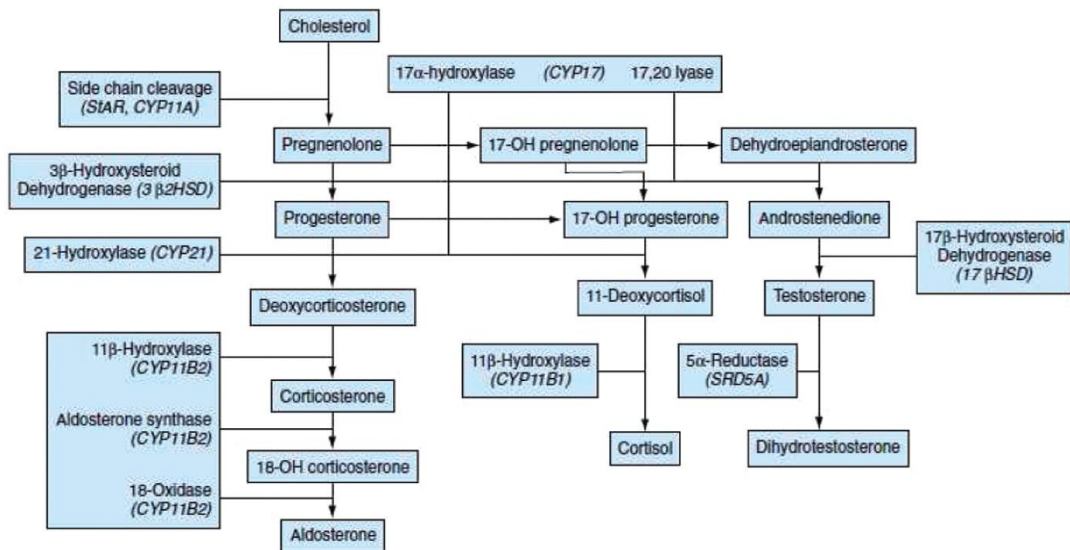
Adrenal hormonların sentezinde dolaşımdaki düşük dansiteli lipoprotein (LDL) den sağlanan kolesterol prekürsördür (Şekil 3). Sentez hücrelerin endoplazmik retikulum ve mitokondri membranında gerçekleşir. Sentezindeki hız kısıtlayıcı basamak kolesterolün sitokrom p 450 sistemi aracılığı ile pregnenolona dönüşümüdür. Kolesterolün mitokondri iç membranındaki bu dönüşüme katılabilmesi için dış membrandan iç membrana steroidojenik akut regülatör protein (StAR) aracılığı ile

taşıması gerekmektedir. StAR proteinini ACTH'nın reseptörüne bağlanması ile indüklenir (27).

Aldosteron hormonun görevi vücudun su ve tuz dengesini ayarlamaktır. Böbreğin distal tubulüne etki ederek Na^+ ve Cl^- Emilimi yaparken H^+ ve K^+ sekresyonu yaparak elektrolit dengesini sağlar. Aldosteron düzeyleri renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) ve K^+ konsantrasyonu ile düzenlenir (28).

Kortizol salgılanması, hipotalamustan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), hipofizden ACTH ve adrenal bezlerden kortizol salgıları arasında meydana gelen hormon uyarıları ile düzenlenir. Kortizol salgısının hipofiz ve hipotalamus üzerine negatif feed back etkisi vardır. ACTH karanlık aydınlık değişimi etkisi ile sirkadiyen ritme sahiptir. ACTH pulsatil salınım gösterir glukokortikoidler metabolizma, intravasküler sıvı hacmi, kan basıncının düzenlenmesi, bağışıklık, uyku ve hafıza üzerinde etkileri mevcuttur. Stres yanıtı olarak katabolik süreci tetikler (29).

Adrenal bez tarafından üretilen steroid hormonların en büyük bölümünü seks steroidleri oluşturmaktadır. DHEA, DHEA-S ve androstenodion üretim miktarı 20 mg/gün den fazladır. Yetişkin fizyolojik homeostazı içerisindeki rolü düşüktür. Adrenal bezden üretilen seks steroidlerinin erkeklerde gonadal seks steroidlerine göre etkisi zayıftır. Kadın cinsiyette ise pubik ve aksiller kılların gelişimi, libido ve iyilik halinin devamı gibi etkileri vardır. Kortizol salgısında olduğu gibi adrenal seks steroidlerinin sirkadiyen ritmi vardır ve ACTH tarafından salınımı kontrol edilir (30).



Şekil 3. Kortekste hormon sentezi (31)

Adrenal medulladan katekolaminler salgılanır. Bunlar adrenalin, noradrenalin ve dopamindir. Adrenalin %80 oranında en fazla salgılanan, dopamin %1 ile en az salgılanan hormondur. Katekolaminler tirozinden sentezlenir (32). Katekolaminlerin bazal sekresyon seviyeleri normalde düşüktür. Stres faktörleri aracılığı ile büyük artışlar gözlenebilir (33).

2.6. ADRENAL TÜMÖRLER

Adrenal bez tümörleri benign, malign; fonksiyonel, nonfonksiyonel olabilirler. Tümörlerin çoğunluğu korteks kökenlidir. Adrenokortikal tümörler olarak adlandırılırlar. Medullanın fonksiyonel tümörü feokromasitoma, nonfonksiyonel tümörleri ise nöroblastoma ve ganglionöroblastomadır. Adrenal bez tümörlerinin histolojik sınıflandırması Tablo 1’de yer almaktadır. Ayrıca adrenal kitleler iki şekilde daha gruplandırılabilir. Birinci grupta insidentalomalar yer almaktadır. Adrenal bez hastalıklarının kliniği ile ilgili şikâyeti olmayan hastaların çeşitli nedenlerle yapılan radyolojik tetkikleri esnasında veya laparatomide rastlantısal olarak tespit edilen; asemptomatik 1 cm’den büyük adrenal kitlelere insidentaloma adı verilmektedir (1). Adrenal bez hastalıklarına yönelik yapılan tetkiklerde tespit edilen noninsidentalomalar ise ikinci grubu oluşturmaktadır. Kanserin evrelemesi esnasında saptanan kitleler insidentaloma olarak değerlendirilmemektedir (2).

Adrenal kitleler, anamnez ve fizik muayeneye, hormonal değerlendirmeye, malignite potansiyeline, radyolojik fenotipine ve kitle büyüklüğüne göre karakterize edilir. Adrenal lezyon tespit edilen çoğu hastada karaciğer ve safra sorunları, böbrek sorunları, bel ağrısı, nonspesifik karın ağrısı gibi adrenal bez hastalıkları ile ilişkilendirilemeyecek yakınmalar vardır. Ancak birçok yakınmanın kökeninde obezite, hipertansiyon, anormal glukoz intoleransı ve depresyon gibi adrenal hormon düzensizliği ile ilişkilendirilebilecek semptomlar mevcuttur. MEN, VHL, NF gibi ailesel geçişli adrenal bez patolojisi oluşturabilecek hastalık öyküsü de bulunabilir.

Adrenal kitlesi olan hastaya optimal yaklaşım net olarak belirlenememiştir. Dikkatli bir öykü, adrenal fonksiyon, malignite belirti ve semptomlarının değerlendirmesi ile başlanması gerekmektedir (34).

Adrenal bezde anormallik tespit edildiğinde benign-malign ayrımı yapılmalı, hormonal yönden aktivite gösterip göstermediği değerlendirilmelidir. Hastanın bilinen

bir malignite tanısı var mı sorgulanmalıdır. Ayrıca onkolojik tanılı hastalarda saptanan adrenal lezyonların metastatik olup olmadığı ve/veya primer adrenal malignite olasılığı açısından değerlendirilmelidir.

Başlangıçta asemptomatik olan adrenal kitleler zamanla semptomatik hale gelebilirler. Asemptomatik kitlelerin ilerleyen sürede semptomatik olup olmayacağını ortaya koyan bir kriter yoktur. Adrenal kitleler nonfonksiyonel adenom olabileceği gibi, fonksiyonel adrenal bir tümör veya mortal seyirli bir malignite de olabilir.

Klinik belirti vermeyen ancak hormonal olarak aktif kitlelerin varlığı subklinik hastalık olarak değerlendirilir. Subklinik hastalığa sahip kitlelerin semptomatik oluncaya kadar geçen süre içerisinde uygun şekilde tedavi edilmemesi morbiditeyi artırır.

2.6.1. Fonksiyonel Adrenal Kitlelerin Oluşturduğu Klinik Tablolar

2.6.1.1. Cushing Sendromu

Cushing sendromu (CS) nun temeli hiperkortizolizmdir. Hiperkortizolizmin sebebi endojen ve eksojen olabilir. Hiperkortizolizmin en sık sebebi – iyatrojenik cushing sendromu olarak adlandırılan – endokrin temelli olmayan hastalıklar için kullanılan sentetik glukokortikoidlerin oral parenteral, topikal ve intranazal kullanımıdır (35). Megastrol asetat kullanımına bağlı olarak da CS ortaya çıkabilir (36). Endojen CS nadir görülen bir durumdur. İnsidansı milyonda 0,7-2,4 vakadır. Kadınlarda 3 kat daha sıktır. Subklinik CS, aşikâr ve klasik CS belirtileri göstermemekle beraber otonomik kortizol salınımı ile karakterize olup insidental saptanan adrenal kitlesi olan hastalarda %5-20 oranında görülmektedir (37). Endojen cushing sendromu ACTH bağımlı ya da ACTH bağımsız olmak üzere iki başlıkta incelenir. ACTH bağımlı CS %80, ACTH bağımsız CS %20 oranında görülmektedir.

Tablo 1. Adrenal tümörlerin histolojik sınıflaması (38)

ADRENAL TÜMÖRLER	
1. KORTEKS TÜMÖRLERİ	
a. EPİTELİYAL i. BENİĞ 1. ADENOMLAR a. CLEAR CELL (SPOĞİOTİK) b. COMPACT CELL c. GLOMERULOSA CELL d. MİXED CELL ii. MALİGN 1. KARSİNOM (ADENOKARSİNOM) b. EPİTELİYAL TÜMÖRE BENZEYEN LEZYONLAR i. NODÜLER 1. TEK NODÜL 2. MULTİPL NODÜL ii. KAPSÜLÜ AŞAN LEZYONLAR iii. AKSESUAR ADRENAL KORTEKS iv. DİĞERLERİ c. MEZENKİMAL TÜMÖRLER VE TÜMÖRE BENZER LEZYONLAR i. BENİĞ 1. MYELOLİPOM 2. LİPOM 3. KİST 4. DİĞER LEZYONLAR ii. MALİGN	
2. MEDULLA TÜMÖRLERİ	
a. NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER i. BENİĞ 1. FEOKROMASİTOMA 2. SEMPATİK PARAGANGLİOMA 3. PARASEMPATİK PARAGANGLİOMA a. KAROTİD CİSİM TÜMÖRÜ b. AORTİK GANGLİON TÜMÖRÜ c. VAGUS GANGLİON TÜMÖRÜ d. GLOMUS TÜMÖRÜ e. DİĞERLERİ 4. BAŞKA YERDE SINIFLANAMAYAN ii. MALİGN 1. MALİĞ FEOKROMASİTOMA 2. MALİĞ SEMPATİK PARAGANGLİOMA 3. MALİGN PARASEMPATİK PARAGANGLİOMA 4. MALİGN PARAGANGLİOMA, BAŞKA YERDE SINIFLANMAMIŞ b. NÖRAL TÜMÖRLER i. BENİĞ 1. NÖROFİBROMA 2. GANGLİONÖROMA ii. MALİGN 1. GANGLİONÖROBLASTOMA 2. NÖROBLASTOMA c. MİX NÖROENDOKRİN-NÖRAL TÜMÖRLER i. BENİĞ ii. MALİGN	

ACTH bağımsız CS, primer adrenal patolojilerden kaynaklanmaktadır. Tek taraflı kortizol üreten adrenokortikal adenom veya karsinoma bağlıdır; daha nadir olarak primer bilateral mikronodüler veya makronodüler adrenal hiperplaziler veya bilateral adrenal adenom/karsinom ile ilişkilidir (39). ACTH bağımlı CS'nun özelliği

normal veya yüksek ACTH düzeyi ve buna bağlı ortaya çıkan bilateral adrenal hiperplazi ve hiperfonksiyonudur. Hemen hemen hepsinde hipofiz adenomu vardır ancak görüntüleme yöntemleri ile her zaman gösterilemezler. Mikroadenom daha yaygın olup makroadenomlar %5-10 oranında görülmektedir (39).

CS geniş spektrumlu bir kliniğe sahiptir. Hiperkortizolizmin neden olduğu belirti ve bulgular Tablo 2’ de yer almaktadır. Yaşı ile uyumsuz HT ve osteoporozu olan genç yaştaki bireyler, CS ile uyumlu ilerleyen klinik belirti ve bulguları olan bireyler ile insidentaloması olan hastalar CS için taranmalıdır (40).

Tablo 2. Cushing Sendromu belirti ve bulguları

CUSHİNG SENDROMU BELİRTİ VE BULGULARI	
Obezite/kilo alımı %95	Hirsutizm %75
Fasiyal pletora %90	Stria %50
Yuvarlak yüz %90	Depresyon/emosyonel labilite %70
Libidoda azalma %90	Kolay morarma %65
Deride incelme %85	Glukoz intoleransı %60
Çocuklarda lineer büyümede yavaşlama %70-80	Kas güçsüzlüğü %60
Menstrual düzensizlik %80	Osteopeni %50
Hipertansiyon %75	Nefrolitiazis %

CS sendromu düşünülen hastalarda tarama testlerine geçilmeden önce oral, inhaler, topikal, rektal, parenteral kullanılan glukokortikoid kullanımı olup olmadığı mutlaka sorgulanmalıdır (41). CS açısından değerlendirme yapılırken anlamlı klinik özelliklere sahip hastalarda fizyolojik hiperkortizolizm akılda tutulmalıdır (42).

CS tansını koymak için klinik şüphe varlığında tarama testi yapmak önerilmektedir. CS tanısı için hiperkortizolemi biyokimyasal olarak doğrulanmalıdır. Sonrasında tarama testleri uygulanmalıdır. Tarama testlerinden en az iki farklı test uygulanmalıdır. Tanı için 2 farklı testin sonuçlarında anormalliğin gösterilmesi gerekir (40). Tanı ve tarama testleri 24 saatlik idrar serbest kortizolü, gece yarısı tükürük kortizolü, 1 mg deksametazon supresyon (DST) testi ve yüksek doz DST testidir. Yüksek doz DST, inferior petrozal sinüs örnekleme, Plazma ACTH düzeyi, Deksa-metazon-CRH testi CS etiyo-lojisine yönelik ayırıcı tanı için kullanılmaktadır (6).

CS bazı klinik manifestasyonlar mevcuttur:

Tek taraflı adrenal tümörler Adrenal CS tanısı alan hastaların çok büyük bir kısmını oluşturur. Adrenal adenom bu hastaların %60'ında, adrenal karsinom %40'ında görülür (43). Adrenokortikal adenomlarda sadece kortizol sekresyonları vardır (39).

Adrenokortikal karsinomalar ise soliter, heterojen ve düzensiz sınır özelliklerine sahiptirler. Adrenokortikal karsinomlu hastaların % 40-70'inde aşikar CS vardır (44). Kortizol ve adrenal androjenlerin üretimi ön plandadır. Kadınlarda adrenal androjen fazlalığına bağlı olarak virilizasyon görülebilir. Aldosteron sentezi de olabilir. Progresif seyreden bu hastalıkta hipertansiyon ve hipokalemi sık görülür (45).

Primer bilateral makronodüler adrenal hiperplazi (PBMAH), CS hastalarının %2'sini oluşturur. Subklinik CS daha sık görülür. Bazı hastalarda androjen ve aldosteron üretimi de saptanabilir (39).

Primer bilateral mikronodüler adrenal hiperplazinin iki alt tipi vardır: Primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık (PPNAD) ve izole mikronodüler adrenokortikal hastalık (IMAD). PPNAD daha çok görülür. Sürrenallerde 1 cm'nin altın çok sayıda pigmente mikronodüller ile karakterizedir. Nodüller arası dokuda atrofi mevcuttur. IMAD ise sürrenallerde çok sayıda mikrodüler yapılar gözlenmekle beraber pigmentasyon ve nodüller arası dokuda atrofının olmaması ile diğer tipten ayrılır. CS kliniği aşikar veya subklinik olabilir (46).

CS tedavisinde etyoloji ve hiperkortizolizmin düzeyi belirleyici rol oynar. ACTH salgılayan kortikotrof tümörü olan tekrarlayan hiperkortizolizmi olan hastalarda tedavinin temeli transsfenoidal cerrahidir. Adrenal CS'da primer tedavi tek taraflı adrenaektomidir. Cerrahinin kontrendike olduğu durumlarda ya da ertelendiği nadir durumlarda hiperkortizolizmin kontrol edilmesinde steroidogenez inhibitörleri kullanılabilir. Adrenal steroidogenez inhibitörleri ketokonazol, levoketokonazol, metirapon, osilodrosdat ve mitotandır. Ektopik ACTH salgılayan tümörlerde de cerrahi mümkün değilse adrenal steroidogenez inhibitörleri kullanılabilir. Ayrıca konvansiyonel kemoterapi, kinaz inhibitörleri, kabergolin ile oktreotid de kullanılmıştır (42).

PBMAH olgularında CS varlığında oktreotid, β adrenerjik reseptör blokerleri ve gonadotropin salgılatıcı hormon analogu ile hiperkortizolizmin kontrolü sağlanabilir. Farmakolojik tedavinin sağlanamadığı ve aşikâr CS varlığında PBMAH vakalarında bilateral adrenalectomi önerilmektedir. Hafif hiperkortizolizmi olan hastalarda unilateral adrenalectomi uygulanabilir (39). Ancak zamanla diğer sürrenal bezde sekresyon artışı nedeni ile diğer bezin eksizyonu gerekebilir. PPNAD'li hastalarda ise tercih edilen tedavi yöntemi bilateral adrenalectomidir (47).

2.6.1.2. Primer Hiperaldosteronizm

Primer hiperaldosteronizm (PA), vücuttaki sodyum düzeyine uygun olmayan şekilde ve plazma potasyum kontrolü ile RAAS' den bağımsız aldosteron yüksekliği olan bir hastalıktır. Hipertansiyonun bilinen ancak yeterince teşhis edilemeyen nedenlerindendir (48). Hipertansif hastalarda %5-20 sıklıkta görülmektedir (49).

PA, adrenal adenom, tek taraflı veya iki taraflı adrenal hiperplazi veya nadiren adrenal karsinom veya kalıtsal ailesel hiperaldosteronizm durumlarında görülür. İdiyopatik hiperplazi PA'nın %60-70'ini oluşturur. Genellikle bilateral olup bazen tek taraflı da olabilir (50). Aldosteron üreten tek taraflı adenomlar ve aldosteron üreten mikronodüller PA'in %30-40'ını oluştururlar. Mikronodüller boyut olarak 10 mm altında, aldosteron üreten adrenal adenomlar 10 mm üzerinde lezyonlardır. (51).

PA'de en önemli klinik bulgu hipertansiyondur (52). Nadir de olsa PA hastaları normotansif izlenebilir (53). Kan basıncındaki yükselmenin nedeni sodyum tutulmasına bağlı hafif volüm genişlemesidir. Devamlı hipervolemi sistemik vasküler dirençte artışa sebep olarak hipertansiyonun kalıcı olmasına yol açar. Hipervoleminin bir diğer etkisi de renin salgısını baskılamasıdır. Çok düşük renin salgısı PA'de tespit edilir (54).

Hipokalemi PA'de görülen diğer bir klasik klinik bulgudur. Ancak PA tanılı hastaların %48 oranında hipokalemik oldukları tahmin edilmektedir. Ağır kas krampları, tetani, parestezi ve paralizisi görülebilir (55).

Dirençli hipertansiyonu olan, hipertansiyonu olan ancak kendiliğinden ve/veya diüretik ile tetiklenmiş hipokalemisi olan, adrenal insidentaloma birlikteliğinde hipertansiyonu olan, genç yaşta (<30 yaş) hipertansiyonu olan hastalar ile obezite ve

ailesel hipertansiyon yokluğunda 50 yaş altında stroke öyküsü olan hastalar PA açısından mutlaka taranmalıdır (55).

Taramada plazma renin aktivasyonu (PRA) ve plazma aldosteron konsantrasyonu (PAK) ölçümü gerçekleştirilir. PRA aldosteron aşırı salgısına bağlı genişleyen volüme sekonder <1 ng/ml'dir. PAK genellikle >10 ng/dl'dir. PAK/PRA oranı temel olarak değerlendirilmelidir. Normali 4-10'dur. PAK/PRA oranı genellikle >20 ise PA açısından şüpheli kabul edilir. İleri değerlendirme yapılmalıdır (50).

İleri değerlendirme olarak oral tuz yükleme testi, intravenöz serum fizyolojik supresyon testi, postural stimülasyon testi yapılabilir.

Hastanın PA tanısı konulduktan sonra alt tip belirlenmesi gerekmektedir. Bunun belirlenmesi tedavi modalitesini etkiler. Alt tip belirlemek için öncelikle önerilen adrenal BT'dir. Adrenal lezyon tespit edildiğinde intravenöz kontrast uygulama ek bilgi sağlar. Adrenokortikal karsinomun dışlanması etkilidir (50). Eğer PA olan bir hastada BT'de >4 cm adrenal lezyon tespit edilirse adrenokortikal karsinom düşünülmelidir.(56) İki taraflı bez kalınlaşması veya mikronodüler değişiklikleri olan görüntülemeler adrenal hiperplaziyi düşündürür (57). BT bulguları tek tarafı ya da çift taraflı adrenal lezyonları işaret edebilir. Bu durumda PA kaynağı için hastada adrenal venöz örnekleme gerekir (58). Adrenal venöz örnekleme tek taraflı adenom ile bilateral hiperplazi ayrımı yapılabilmesi için standart testtir (59). PA etiyolojisinde tek taraflı adenom varlığında cerrahi tedavi planlanıyorsa, BT normal ise veya iki taraflı anormallik gösteriyorsa ya da 35 yaş üstü hastada iki taraflı anormallik mevcut ise tek taraflı hastalığı kanıtlamak için adrenal ven örnekleme uygulanır (60).

Aldosteron üretimi olan adenom 1,5 cm ve üzerinde çapa sahip ise aldosteron hipersekresyonuna eş zamanlı kortizol sekresyonu da meydana gelebilir (61). Adenom çapı 1,5 cm'nin üzerinde olan PA hastalarında DHEA-S ve 1 mg DST ile bu açıdan tarama yapmak uygundur. Eğer PA hastalarında eş zamanlı kortizol sekresyonu mevcut ise adrenal ven örnekleme gerekli değildir (50).

PA olan hastalarda genel tedavi hedefi, artmış mineralokortikoid aktivitesinin uygun şekilde tedavi edilmesi ile hipertansiyon, hipokalemi ve bunlara bağlı olarak ortaya çıkabilen renal ve kardiyovasküler hasarın önlenmesi ile mortalite morbiditenin

önüne geçilmesidir. PA tanılı hastalarda tek taraflı adenom veya hiperplazisi olan hastalarda tedavi tek taraflı adrenaletomidir. Laparoskopik olarak uygulanabilir. Cerrahi sonrası hipokalemi tüm hastalarda düzelir. %35-60 oranında hastada hipertansiyonda iyileşme sağlanır (62).

İdyopatik hiperplazisi olan hastalarda adrenal adenomu olan hastalara göre daha hafif kliniğe sahip PA tablosu gözlenir. Bu hastaların tedavisinde ön planda mineralokortikoid reseptör antagonisti tercih edilebilir. Bazı durumlarda cerrahi gerekebilir. Bunlar şiddetli PA (spontan hipokalemi ile PAK >30 ng /dl) olan hastalar ile adrenal venöz örneklemede açıkça lateralizasyonu olan hastalarda tek taraflı laparoskopik adrenaletomi düşünülebilir (63).

2.6.1.3. Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), sürrenal kortekste kortizol sentezini engelleyen, buna bağlı olarak adrenal bezde hiperplaziye neden olan, otozomal resesif kalıtılan bir enzim eksikliğidir. Sentez basamaklarında görevli 5 enzimden birisinin eksikliği görülür. En sık görülen enzim eksiklikleri %95 oranında 21 hidroksilaz, %5 oranında 11 β hidroksilazdır. Yan zincir enzimi eksiliği, 17 alfa hidroksilaz enzim eksiliği ve 3 β hidroksisteroid dehidrogenaz enzim eksiliği daha nadir görülür. Glukokortikoid, mineralokortikoid ve seks steroid hormonlarının üretiminde bozukluklar ya da hormon üretim kusur olmadan klinik ve biyokimyasal fenotipik değişiklikler ile ortaya çıkar. Klasik ve nonklasik formları vardır (64).

KAH en fazla 21 hidroksilaz eksikliğinden kaynaklanır ve canlı doğumların 1:10.000-15.000'inde görülür (65). Ambigus genitalenin en sık nedeni KAH' tır (66).

KAH, klasik ve nonklasik formlar olarak iki büyük alt gruba ayrılır. Klasik tipte hastalar enzimatik aktivitenin tamamen kaybolduğu tuz kaybettiren form, enzimatik aktivitenin %1-2 olduğu basit virilizan tip olarak iki grupta incelenirler. Klasik tipteki vakaların %75'i tuz kaybettiren tiptedir (67).

21 hidroksilaz eksikliği KAH'nin en sık nedenidir. %95 sıklıkla CYP21A1P genetik varyasyonu görülmektedir. 21 hidroksilazın kusurlu enzimatik aktivasyonu sonucu glukokortikoid ve mineralokortikoid üretimi azalır ve öncül moleküllerden 17 hidroksiprogesteron birikimine yol açar. Bu KAH tanısında kullanılır. Klasik tuz

kaybettirici ve basit virilizan fenotipleri 21 hidroksoilaz enzim eksiliğinde görülür (64). Hastaların klinikleri enzim düzeylerine göre değişir. %20-60 arasında enzim düzeyi olanlarda nonklasik KAH görülürken, enzim aktivitesi hiç olmayanlar ile %1-2 düzeyinde enzim aktivitesi olanlar ise klasik KAH görülür (68).

Klasik KAH' de klinik glukokortikoid ve mineralokortikoid eksikliğine ile androjen fazlalığına bağlıdır. (69). Tuz kaybettirici form tedavi edilmezse mortal seyreder. Fertilite, erkek ve kadın cinsiyette azalmıştır. Her iki cinsiyette tariflenen infertil durum glukokortikoid replasmanı ile geri dönüşümlüdür (70). Klasik KAH tanısında ACTH uyarı testine gerek yoktur. Teşhis için 17 hidroksoprogesteron ölçümü önemli yer tutmaktadır. Progesteron KAH' de ölçüldüğünde 100 ng/ml üzerindedir (71). Glukokortikoid replasmanı, mineralokortikoid reseptör antagonistleri, kadınlarda östrojen replasmanı ile her iki cinsten ihtiyaç duyulan cerrahi prosedürler tedavinin parçasıdır (72).

Konjenital lipoid hiperplazide StAR proteininde mutasyon vardır. Adrenal hormonların prekürsörü olan kolesterol esterlerinin transferinde yer alan bu proteinin kusurlu olmasında dolayı adrenal hormonların sentezi yapılamaz. Kolesterol esterleri kullanılmadığı için birikir. Genotipik cinsiyet ne olursa olsun hastalar dişi fenotipik yapı ile doğarlar. Yaşamın ilk aylarında ciddi tuz kaybı vardır (73).

2.6.1.4. Feokromasitoma

Adrenal medulla kromaffin hücrelerinden kaynaklanan katekolamin salgılayan tümörler feokromasitoma, adrenal dışı yer alan parasempatik ve sempatik ganglionlarda yer alan kromaffin hücrelerden kaynaklanan katekolamin salgılayan tümörlere ise paraganlioma adı verilmektedir. Histolojik ve klinik prezantasyonundaki benzerlikler ile tedavi yaklaşımlarındaki paralellikler nedeni ile her ikisi de feokromasitoma olarak adlandırılmaktadır. Feokromasitomaların salgıladığı başlıca katekolaminler epinefrin, norepinefrin ve dopamindir (74). Katekolamin salgılayan tümörlerin %95'i intraabdominal, %85-90'ı adrenal bezde, %5-10'u birden fazla lokalizasyonda, %10-15 ekstra adrenal yerleşimlidir (6). Sporadik feokromasitomalar için geçerli onlar kuralı (%10 bilateral, %10 ekstra-adrenal, %10 malign) mevcuttur (75).

Cinsiyetler arası dağılımı eşittir. 4. ve 5. dekatlarda sıklığı artar, ortalama tanı yaşı 40'tır. Kalıtsal formlar daha erken yaşlarda teşhis edilir (76). İnsidansı erişkin hastalarda milyonda 2-8 kişidir. Sporadik olarak görülebileceği gibi Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) tip II, Von Hippel Lindau (VHL) tip II, Nörofibromatozis (NF) tip I, Herediter Paraganglioma gibi ailesel sendromlarının bir parçası olarak da %26-35 oranında görülebilir (74, 75).

Katekolamin üreten tümörlerin malign benign ayrımında güvenilir histolojik kriterler yoktur. Malign olma potansiyelini belirleyen en önemli bulgu metastaz varlığıdır. Metastatik lezyon, tümörün cerrahi olarak çıkarılmasından yıllar sonra bile ortaya çıkabilir. Çevre doku invazyonu ve tümörün 5 cm'den büyük olması malignite riskini artırır (76).

Klasik olarak epizodik baş ağrısı , terleme ve taşikardiden oluşan bir triad ile semptom verir (77, 78). Feokromasitoma tanısı katekolamin deşarjının biyokimyasal olarak ispatlanması ve görüntüleme yöntemleri ile tümörün tanımlanması ile konulur. Feokromasitomanın tanısında kullanılan biyokimyasal analizler plazma ve idrar fraksiyone metanefrin ve katekolaminlerin ölçümüdür. (79, 80).

Feokromasitomanın biyokimyasal olarak tanınmasından sonra radyolojik olarak değerlendirmesi yapılmalıdır. En sık BT ve MRG kullanılmaktadır. Duyarlılıkları %95-100, özgüllükleri %50-70'dir. Özgüllüğünün düşük olmasının başlıca nedeni insidentalomaların prevalansının yüksekliğidir. MRG radyasyon maruziyeti olmamasından dolayı çocuklarda ve gebelerde tercih edilebilir. Kontrast madde kullanıma gerek yoktur. Ancak maliyeti BT' ye göre yüksektir. MRG ekstraadrenal feokromasitomaların tanısında BT' ye göre daha başarılıdır (81).

Feokromasitoma klinik ve biyokimyasal kanıtlarının varlığında abdominal ve pelvik BT veya MRG de kitle görüntülenemediyse tanı yeniden gözden geçirilmelidir. Olası tanı şüphesi varsa tüm vücut nükleer görüntülemesi yapılmalıdır. Bu amaçla galyum dotate pozitron emisyon tomografisi (Ga-68 DOTATE PET), Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG PET), metiyodobenzilguanidin (MİBG) sintigrafisi kullanılabilir (82).

Feokromositoma veya paraganglioma hastalarının hepsinde genetik test düşünülmelidir. Yaklaşık %40'ında hastalık ailevi bir bozukluğun parçası olarak

görülür. Genetik test genellikle ameliyattan sonra patolojik olarak tanı doğrulanınca yapılır (83).

Feokromasitoma ve paragangliomaların temel tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Seçilmiş vakalarda abdominal paraganliomalar laparoskopik olarak çıkarılabilir. Tümörün ulaşılma zorluğu veya malignite karakterizasyonu açık cerrahiye geçişi gerektirebilir (84).

Metastatik feokromasitomada semptomları ve sağ kalımı iyileştirmek için lezyonlar cerrahi olarak çıkarılabilecek anatomik lokalizasyonda ise rezeksiyon önerilmektedir (85). Cerrahi olarak çıkarılamayan metastatik feokromasitomalar için sistemik tedavi düşünülebilir. Siklofosfamid, vinkristin, dakarbazin kullanılan tedavi kombinasyonudur. İkinci sıra tedavide olaparib ve temozolamid kombinasyonu ya da tek başına temozolamid tedavisi verilebilir (86, 87).

2.6.2. Nonfonksiyone Adrenokortikal Tümörler

2.6.2.1. Adenom

Adrenal adenomlar, adrenal bezin en sık görülen kitle lezyonudur. Benign karakterdedir. Sıklıkla insidental olarak tespit edilirler. Nadiren boyutları 4 cm üzerindedirler. Bilinen malignitesi olan hastalarda adrenal metastazlardan ve karsinomlarda ayırt edilmelidir. Adrenal bezin korteksinden köken alırlar. Adrenal adenom hormon üretiyorsa fonksiyonel, üretmiyorsa nonfonksiyonel olarak adlandırılırlar. Adrenal adenomların %85' i nonfonksiyoneldir. Adrenal adenom oluşma mekanizması bilinmemektedir. MEN 1, Beckwith-Wiedemann sendromu ve Carney kompleksi gibi kalıtsal hastalıklar ile konjenital adrenal hiperplazide adenomlar görülebilmektedir. Adrenal adenomların sıklığı yaş ile beraber artar. Adrenal adenomların saptanma oranı %5'dir. Çoğu adrenal adenom BT ve MRG görüntülemelerinde tesadüfen %0,3-11 oranında saptanırlar. Fonksiyonel adrenal adenomların en çok ürettiği hormon kortizoldür. Ayırıcı tanıda adrenokortikal karsinom, feokromasitoma, adrenal metastazlar, adrenal myelolipom ve adrenal granümatöz hastalıklar girer. Radyolojik değerlendirme adenomların tanısında önemli rol oynar. Önceki görüntülemeler ile karşılaştırmalı güncel radyografik görüntülemeler tanıda yardımcıdır. Değişim göstermeyen lezyonların malign olma ihtimali düşüktür. Tipik ve atipik olarak değerlendirilebilirler. Tipik adenomlar 3 cm

altında homojen yapıda ve düşük yoğunluktadırlar. Atipik adenomlar 3 cm'den büyük, hemoraji, kalsifikasyon, nekroz içerebilen yağdan fakir kitlelerdir. Adrenal kitlelerin tanınmasında BT kullanışlıdır. Yağ içeriği zengin olmasından dolayı yoğunlukları düşüktür. Kontrastlı BT'de %50 kontrast yıkanması varsa benign olma ihtimali yüksektir. Duyarlılık %98, özgünlük %100'dür. Kimyasal shift MRG lezyonun yağ içeriğini saptanarak benign malign ayrımında kullanılır. MRG' de karşıt faz görüntülerde %20 sinyal kaybı adenom için tanısaldır. MRG'de kısıtlı difüzyon izlenmesi malign kitlelerde belirgindir. Adenomların kliniği non fonksiyonel olmalarından dolayı asemptomatiktir. Adenom içi kanamalar nadiren görülürler ve sırt ve yan ağrısına neden olurlar. Fonksiyonel adenomlar hiperkortizolizme neden olarak CS'na neden olurlar. Ayrıca hiperaldosteronizm, seks steroid üretimine bağlı olarak akne ve kadınlarda kıllanma artışına neden olabilir. Fonksiyonel adenomların tedavisi cerrahidir. Çoğunlukla laparoskopik adrenalektomi tercih edilir. 4 cm üzerindeki lezyonlar karsinom ihtimaline karşı cerrahi olarak çıkarılmalıdır.

Adrenal adenom tespit edildiğinde hiperaldosteronizm ve hiperkortizolizm klinik semptomları açısından incelenmelidir. Hipertansiyon fonksiyonel adenomlarda en sık gözlenen bulgudur. Hormonal açıdan adenomlar değerlendirilmelidir. Hormonal testler öncesi oral kontraseptif kullanımı testten 6 hafta önce kesilmelidir. 24 saatlik idrarda adrenalın noradrenalin, 24 saatlik idrarda serbest kortizol, bazal ACTH ve kortizol ölçümü, testosteron, 17-hidroksiprogesteron, dihidroepiandrosteron, androstenodion, östradiol ve progesteron gibi seks steroidlerinin ölçümü ile 1 mg DST testi adenomların fonksiyonel açıdan değerlendirmesinde yapılan testlerdir. Non fonksiyonel adenomlar yıllarca sessiz kalabilirler. Nadiren bası yapacak boyutlarda bulunabilirler. Bazen non fonksiyone adenomlar fonksiyonel hale gelebilirler. En az beş yıl süreyle yıllık takiplerle non fonksiyonel adenomlar hormonal ve radyolojik olarak izlenmelidir (6).

2.6.2.2. Kist

Adrenal kistler, benign natürde nadir lezyonlardır. Abdominal ağrı ile başvurabilirler. Genelde küçük boyutlu olup boyutları artarsa semptomatik olabilirler. Abdominal kitle, çevre organlara bası, dispeptik yakınmalar olabilir. Adrenal disfonksiyon hiç raporlanmamıştır. Sıvı içerikleri birkaç mililitreden ciddi miktarlara kadar ulaşabilir. Basit ya da kompleks kist şeklinde görülebilirler. Kalın duvarlı, kalın

septalı, hemoraji ya da yüksek protein içeriğine bağlı olarak yüksek dansiteli olmaları halinde malignitelerden ayırıcı tanıları zorlaşır. Her iki adrenal bezde eşit oranda görülürler. Bilateral olarak görülme sıklığı %15'dir. Radyolojik olarak %15 oranında kalsifiye izlenebilirler.

Kistler dört grupta incelenir. Endotelyal kistler, en sık görülen şeklidir. Bütün sürrenal kistlerin %44'ünü oluşturur. Lenfanjiomatöz ve anjiomatöz olarak ayrılır. Psödokistler, ikinci sıklıktadır. %39 oranında görülür. Bu kistler normal veya patolojik sürrenal bezlerin çevresine veya içine kanaması nedeniyle ortaya çıkarlar. Parazitik kistler (Ekinokokal parazitik kistler) %6 oranında görülür. Retansiyon kistleri %2 sıklıkta olup embriyonal kökenlidir (88). BT de sıvı dansitesinde, MRG'de T1 serilerinde hipointens, T2 serilerinde hiperintens izlenir (89).

2.6.2.3. Myelolipom

Miyelolipom, yağ içeriği zengin, hematopoetik doku komponentleri barındıran nonfonksiyone adrenal tümörlerdendir. Mezenkimal orjinli olduğu düşünülmektedir. Adrenal insidentalomaların %6 ila %16'sını oluşturur. İnsidentalomalar içerisinde ikinci sıklıkta görülür. Boyutları birkaç milimetre 10 cm'den büyük olabilir. En büyük komplikasyonu kanamadır. USG de hiperekojen, BT'de yağ dansitesinde, MRG' de T1 ve T2 serilerde hiperintens görülür. BT' de içerisindeki yağ ve myeloid komponentin varlığından dolayı 20-30 HU dansitesinde görülür. Noktasal kalsifikasyon odakları %25-30 oranında görülebilir. Nadir de olsa hormonal aktivasyonu olabilir. Cushing, KAH ve primer hiperaldosteronizm bildirilmiştir. Malignite şüphesi varlığında, kanama ile komplike olan, 6 cm'den büyük ve işlevsel myelolipomlar cerrahi olarak tedavi edilir. 5 cm'den küçük ve işlevsiz olanlar ise görüntüleme yöntemleri ile izlenebilir. Hormonal aktivasyon açısından beş yılda bir biyokimyasal analiz yapılmalıdır (90).

2.6.2.4. Nöroblastom

Nöroblastom terimi, genellikle bu tümörlerin malign şeklini; ganglionörom terimi, ise benign şeklini belirtmede kullanılır (91). Nöroblastom ve ganglionöroblastomlar nöroendokrin tümörler olup sempatik sinir sistemi boyunca ile en sık adrenal medullada yer alırlar. Kemik, lenf nodu, karaciğer, nadiren akciğer ve beyin metastazı bulunur. Metastaz oranı %60'dır. BT primer tümörün ve

metastazlarının saptanmasında kullanılır. BT’de nöroblastom orta hattı geçen, aortayı öne doğru iten, düzensiz sınırlı yumuşak doku dansitesinde görülür. Nekroz ve hemoraji odakları olabilir. Bu nedenle heterojen kontrast tutulumu izlenir. BT’de %85’inde kaba, amorf, periferik kalsifikasyonlar bulunur (92). Diğer kanserler ile ayırıcı tanısı zordur. Biyopsi gerekmektedir. MRG karaciğer ve merkezi sinir sistemi metastazlarının gösterilmesinde yararlıdır. BT ile solid ve kistik komponentleri heterojen şekilde görüntülenir (93).

2.6.2.5. Hemoraji

Adrenal kanama , bütünlüğü bozulmuş vasküler yapılardan adrenal bezlere kanama ile karakterize nadir bir durumdur. Otopsi serilerinde %0,16 ila %1,8 oranında görülür. Adrenal bezler, iyi kanlandıkları için kanamaya karşı hassastırlar. Travma, enfeksiyon, stres, şok, hiperkoagülasyon durumları, kanama bozuklukları ve antikoagülasyon tedaviler altta yatan sebeplerdir. Adrenal hemoraji tedavi edilmez ise adrenal yetmezlik, kardivasküler yetmezlik hatta ölüm görülebilir. Gebelikte kendiliğinden gelişebilir (94). Malign hastalık varlığında adrenal hemorajisi olan hastaların çoğunluğunda metastatik lezyonlar izlenmiştir (95). Adrenal hemoraji tanısı, altta yatan kitleleri tespit etme ve biyokimyasal analizleri başlatma fırsatı verir. Kontrastsız BT, hiperdens kitle şeklinde görülür. Dansitesi 50-90 HU arasındadır ve maligniteden ayırt edilmesi zordur. Subakut adrenal hemoraji içeriğindeki methemoglobin nedeniyle MRG’de T1 ve T2 ağırlıklı serilerde hiperintens alanlar, kronik hemorajide hemosiderin birikimine bağlı olarak hipointens rim gözlenir. Geç dönemdeki hemorajilerde kalsifikasyon ve kistik değişiklikler gözlenebilir (89).

2.6.2.6. Enfeksiyonlar

Adrenal bezlerin mikobakterilerle enfeksiyonu tüberküloz adrenaliti olarak adlandırılır. Adrenal tüberküloz tanı aldığında akciğer tüberküloz odakları her zaman mevcuttur. Akciğer tüberkülozu %6 oranında hematogen yolla adrenal bezlere yayılım gösterir. Tüm endokrin organlar içerisinde en sık etkilenen organdır. Bilateral adrenal bez tüberkülozunda bezler sıklıkla büyümüştür ve nodüler görünüme sahiptir. Tüberküloza bağlı adrenal yetmezlik bezin %90 harabiyetinde ortaya çıkar. Histoplasma capsulatum da immunsuprese hastalarda ortaya çıkar ve tüberküloz benzeri ganülomlar görülür.

HIV ile enfekte hastalarda %17 oranında adrenal yetmezlik görülür. İnflamasyona ve hipotalamo-hipofizer yetmezliğe bağlı olarak ortaya çıkabilir. HIV enfeksiyonu varlığında adrenal bezi en çok enfekte eden ajan %42 oranında CMV'dir. Diğer etkenler sıklık sırasına göre Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium intraselüler, Cryptococcus neoformans, Pneumocystis jirovecii, Pneumocystis carinii, Toxoplasma gondii ve Histoplazma'dır. Adrenal bezin korteksi ve medullası yaklaşık olarak aynı ölçüde etkilenir. Malign lenfomalar ve kaposi sarkomu da ortaya çıkabilir.

Spesifik olmayan bakteriyel enfeksiyonlar, EBV, CMV ve polyomavirüs gibi viral etkenler, Paracoccidia, Blastomyces ve cryptococcus gibi mantarlar adrenal yetmezliğe, CMV enfeksiyonu bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda adrenal bez enfeksiyonlarına, Meningokok Waterhouse-Friderichsen sendromuna neden olabilir.

2.6.2.7. Hemanjiom

Adrenal hemanjiyomlar nadir görülen, iyi huylu, nonfonksiyone tümörlerdir. Genellikle 50 ile 70 yaşları arasında tespit edilirler. Kadınlara daha sık görülür. Görüntülemelerde tesadüfen keşfedilirler. Hemanjiyomlar kavernöz karakterdedir. Kanama en büyük komplikasyonudur. MRG adrenal hemanjiyom için en iyi tanı aracıdır. T2 serilerinde belirgin hiperintensite, T1 serilerinde fokal hiperintensite izlenir. Geç faz BT görüntülerinde periferik nodüler kontrastlanma gösterirler. Santral fibröz skar ve önceki kanama odaklarına bağlı olarak kalsifikasyonlar içerebilirler. Tedavisi cerrahi rezeksiyondur (96).

2.6.2.8. Adrenokortikal Karsinom

Adrenokortikal karsinom (AKK) nadir görülen bir hastalıktır. AKK insidansı yılda 1 milyon kişi de 1-2 vakadır. Kadınlarda daha sık görülür. Kadın erkek oranı 1,5'dur. Adrenal bezde görülen tümörlerin %8-11' ini oluşturur (7). En yüksek insidansa yaşamın 4. ve 5. dekatlarında ulaşır. Çoğunlukla sporadik olarak görülür. Ancak MEN I, Li-Fraumeni, Lynch, familial adenomatöz polipozis koli ve Becwith-Wiedeman sendromları gibi kalıtsal sendromların bir parçası olarak da görülür. Ailevi adenomatöz polipozis, nörofibromatozis tip 1, Werner sendromu, Carney kompleksi ve konjenital adrenal hiperplazi tanılı hastalarda da AKK birlikteliği bildirilmiştir (97).

Hormonal aşırı üretim, paraneoplastik sendrom belirtileri ile yapılan görüntülemelerde veya insidentaloma olarak tespit edilirler (7). Genetik yatkınlığın yanı sıra risk faktörleri net değildir. Erkeklerde sigara içimi ve kadınlarda 25 yaş öncesi oral kontraseptif kullanımı risk faktörü olarak belirlenmiştir (98).

Adrenokortikal karsinomlar üç farklı klinik prezantasyonda karşımıza çıkarlar. Hormon hipersekresyonu semptomları ve belirtileri %40-60 oranında görülür. Tümörün lokal büyümesine bağlı olarak karın ağrısı, yan ağrısı ve erken tokluk gibi nonspesifik semptomlar ile başvuru olabilir. %20-30 oranında ise diğer tıbbi gerekçelerle yapılan görüntülemelerde tesadüfen tanınırlar (44).

Hormon hipersekresyonu AKK'da en sık görülen tablodur. En sık hiperkortizolizm (Cushing sendromu – CS) görülür. Plethora, DM, HT, kas güçsüzlüğü, kas atrofisi, osteoporoz ve hipokalemi ile seyrederek. İkinci sıklıkta adrenal androjenlerin salınımı görülür. Bu durum kadınlarda erkek tipi kellik, hirsutizm, virilizasyon ve adet düzensizlikleri; erkeklerde hiperöstrojenizme bağlı olarak jinekomasti ve testiküler atrofi ile seyrederek (45).

AKK büyük tümörlerdir. Ortalama boyutları 10-13 cm arasındadır. Tümörlerin %9-14'ü <6 cm'dir. %3 oranında <4 cm'dir (44, 45). En sık metastaz bölgeleri akciğer, karaciğer ve kemiktir (99). AKK evrelemesinde Tablo 3'de görülen tümörün boyutu, lenf nodu ve metastaz durumuna göre AJCC/“International Cancer Control Association” tarafından sekizinci TNM (Tümör, Lenf nodu, Metastaz) Evreleme Sistemi sıklıkla kullanılmaktadır (6).

Tablo 3. Adrenokortikal karsinom TNM evrelemesi ve TNM' ye göre evre (AJCC 8. versiyon)

T	Tx	Tümör değerlendirilemiyor
	T0	Primer tümör bulgusu yok
	T1	≤5 cm, ekstraadrenal yayılım yok
	T2	>5 cm, ekstraadrenal yayılım yok
	T3	Herhangi bir çapta tümör, lokal invazyon var, komşu organ invazyonu yok
	T4	Herhangi bir çapta tümör, Komşu organ (böbrek, diyafram, pankreas, dalak, karaciğer) veya büyük damar (renal ven, vena kava) invazyonu var
N	Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
	N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
	N1	Bölgesel lenf nodu tutulumu var
M	M0	Uzak metastaz yok
	M1	Uzak metastaz var

Evre 1	T1 N0 M0
Evre 2	T2 N0 M0
Evre 3	T1 N1 M0
	T2 N1 M0
	T3 herhangi N M0
	T4 herhangi N M0
Evre 4	Herhangi T herhangi N M1

AKK tanısı anamnez ve fizik muayene ile başlar. Sonrasında klinik semptom ve belirtiler ilk biyokimyasal analizleri yönlendirir. Hiperkortizolizmi tespit etmek için bazal ACTH ve kortizol ölçümünü takiben 1 mg DST, gece yarısı tükürük kortizolü ve 24 saatlik idrar serbest kortizolü ölçümü yapılır. ACTH baskılı (<10 pg/ml), artmış kortizol düzeyleri gözlenir (40). Aldosteron düzeylerinin belirlenmesi için plazma renin aktivitesi ve serum aldosteron ölçümü yararlıdır. Aldosteron üretiminin artmadığı durumlarda hiperkortizolizm kaynaklı mineralokortikoid aktivite nedeniyle izole renin baskılanması da görülebilir. DHEA-S ve total veya serbest testosteron her hastada ölçülmelidir (97). Yapılan tetkiklerde feokromasitoma dışlanmalıdır. Plazma ve 24 saatlik idrarda metanefrin ve normetanefrin ölçümü yapılmalıdır. Ameliyat ve takip-tedavi sürecinde beklenmeyen komplikasyonların önlenmesi için yararlı olabilir (100).

Kontrastlı BT veya MRG, tanı ve evreleme ile takip için kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Her iki yöntem de lokal nüksü ve metastatik hastalığı tespit etmek için oldukça uygundur (101). ¹⁸F-Florodeksiglukoz (FDG) ve ¹¹C-Etomidat (MTO) temin edilebildiğinde pozitron emisyon tomografi (PET) ile

görüntüleme, malign lezyonun tanısını ve tümörün adrenokortikal kökenini belirlemek için kullanılabilir. Ayrıca Adrenokortikal karsinomalar adrenal insidentaloma olarak da ortaya çıkabilir (102).

Tesadüfen keşfedilen adrenal kitle heterojen görünümde, boyutu 4 cm 'nin üzerinde veya maligniteye işaret eden görüntüleme özelliklerine varlığında evreleme görüntülemeleri yapılmalı, cerrahi olarak tedavi edilmelidir (103). Adrenal kitlelerin boyutu arttıkça malignite risk oranı da artar. Eğer tespit edilen kitlenin boyutu >4 cm %97 duyarlılık, %52 özgüllük gösterir. >6 cm ise duyarlılık %91 özgüllük %80 olur (104). Benign görüntüleme özelliklerine sahip olmayan 1-4 cm arasındaki kitleler, mutlak washout oranı %60'ın altında, rölatif washout oranı %40'ın altında olan ve şüpheli görüntüleme özelliklerine sahip kitleler ileri tetkike tabi olmalıdır (97). AKK ve adenom arasındaki farklar Tablo 4'de yer almaktadır.

Tablo 4. AKK ve Adenom arasındaki görüntüleme karakteristikleri

LEZYONUN ÖZELLİĞİ	AKK	ADENOM
Boyut	>4 cm	<4 cm
Nekroz	Var	Yok
Kanama	Var	Yok
Kalsifikasyon	Bazen	Yok
Dansite	Heterojen, >10 HU	Homojen, <10 HU
Kimyasal shift MRG	Heterojen sinyal kaybı	Homojen sinyal kaybı
Kontrast	Heterojen, washout <%60	Homojen, washout>%60
SUV PET/CT	Adrenal karaciğer SUV oranı >1,45	Adrenal karaciğer SUV oranı <1,45

AKK, kontrastsız BT' de dansitesi ≤ 10 HU olan, kimyasal shift MRG' de sinyal kaybı gözlenen, lipid açısından zengin olan adenomlardan ayrılır. Adrenal BT protokolü ile AKK karakterizasyonu yapılabilir. AKK, adenomlara göre kontrast yıkanması daha azdır. Heterojen kontrastlanma özelliğindedir. AKK, MRG' de T1 ağırlıklı serilerde karaciğer parankimine göre izointens-hipointens; T2 ağırlıklı serilerde hiperintens izlenir. Kontrastlı görüntülemelerde, hemoraji ve nekroz alanlarına bağlı olarak heterojen, düzensiz periferik kontrastlanma gösterir. BT görüntülemelerinde kalsifikasyonlar %30 oranında tespit edilir. Kaba kalsifikasyonlar ve mikro kalsifikasyonlar şeklinde tespit edilirler. Kalsifikasyonlar, myelolipom ve

feokromasitomalarda %10 oranında görüldüğünden patognomik değildir. Kontrastlı BT, lenf düğümleri, akciğerler, kemikler ve karaciğer gibi metastaz alanlarının tespiti için güvenilirdir. MRG ise komşu organ invazyonlarının gösterilmesinde etkindir.

AKK ^{18}F FDG PET/BT’de tipik olarak yoğun FDG tutulumuna sahip, heterojen bir kitle olarak görüntülenir. Adrenal-karaciğer SUV oranı 1,45’in üzerindedir. %100 duyarlılık, %88 özgüllüğe sahiptir. Adrenal maksimum SUV oranı 3,4 olarak ele alındığında duyarlılık %100 ve özgüllük %70 dir. Benign karakterdeki lezyonları AKK’ dan ayırt etme özelliği %97 duyarlılık, %91 özgüllüğe sahiptir. 10 mm ve daha küçük boyutlu lezyonların karakterizasyonunda düşük duyarlığa sahiptir.

İnce iğne aspirasyonu ile elde edilen bir numuneden yapılan patolojik değerlendirme, benign adrenal kitleyi AKK’ dan ayırt edemez. Ancak, adrenal tümör ile metastatik tümör arasında ayrım yapılabilir. Bu nedenle, adrenal dışında kanser şüphesi varlığında veya bilinen bir kanser için evreleme değerlendirmesi yapılan hastada ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılır. Adrenal bez lezyonlarının ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmadan önce, feokromositoma her zaman biyokimyasal testlerle dışlanmalıdır. Hastanın yaygın metastatik hastalığı olduğu zaten biliniyorsa adrenal biyopsisi gerekli olmaz (105).

AKK tedavisinde ilk basamak varsa hormon hipersekresyonunun kontrol altına alınmasıdır. AKK’ da hiperkortizolizm nedenli metabolik semptomları kontrol etmek için acil ve hızlı bir tedavi gereklidir. Adrenolitik karakterdeki mitotan ve steroidogenez inhibitörleri olan ketakonazol ve metirapon hiperkortizolizmi olan hastaların belirtilerini kontrol etmek için kullanılmaktadır. Glukokortikoid reseptör blokeri olan mifepriston hiperkortizolizme bağlı hiperglisemiyi yönetmek için kullanılabilir. Hiperkortizolemiye bağlı olarak uyarılan mineralokortikoid reseptör aktivasyonu nedeni ile hipertansiyon ve hipokalemiyi tedavi etmek için spriolakton ve eplerenon kullanılabilir. Bu ilaçlar aynı zamanda hiperaldosteronizm varlığında da kullanılabilir. Spriolaktonun mineralokortikoid reseptör antagonisti etkilerinin yanı sıra anti androjen özellikleri de mevcuttur. Hiperkortizolizmin etkilerine bağlı olarak veya AKK’ya sekonder androjen hipersekresyonunda spriolakton ilave olarak bikalutamid ve flutamid gibi androjen reseptör antagonistleri kullanılabilir. Hiperöstrojenizm varlığında aromataz inhibitörleri kullanılabilir (106).

AKK ilk operasyonu, malignitenin uzun vadeli kontrolü için en büyük şanstır. Kötü uygulanmış ilk cerrahi tedavi ile kombine edilmiş kemoterapi veya radyoterapi ile nadiren tedavi edilebilir. Metastaz yapmayan AKK için tercih edilen tedavi yöntemi cerrahi olsa da yaygın uzak metastazı olan AKK' da cerrahi tedavi düşünülmemelidir. Vena kava içindeki tümör trombüsü durumunda adrenalektomi yapılmalıdır. Tümör rezeksiyonu mümkün değilse vena kava stenti uygulanabilir. Bilinen metastatik hastalık durumunda hormon fazlalığının kontrolü için debulking cerrahi planlanabilir.

Adrenalektomi ile beraber lenf nodu diseksiyonun kapsamı konusunda fikir birliği yoktur. Adrenal tümörlerde, ana lenfatik alanlar renal hilus, çölyak ve mezenterik arter orjinlidir. Bölgesel lenf nodu metastazının tespit edilmesi tümör evresinin yükseltilmesi ile daha erken ve daha agresif tedavi başlanması ile sağ kalım üzerine etkilidir.

Benign adrenal lezyonlar için laparoskopik cerrahi altın standart olmasına rağmen malign adrenal lezyonlar için tartışmalıdır. Laparoskopik cerrahide lokal ve peritoneal nüks oranı daha yüksektir. Preoperatif dönemde benign olarak sınıflandırılmayan tüm adrenokortikal lezyonlar için açık cerrahi yaklaşım benimsenmelidir.

Hastalığın yaygınlığı ve ilerleme hızı, nüks durumunda yeniden cerrahi kararını yönlendirir. İlk metastazda tümörün yayılım gösterdiği organ sayısı ve ilk metastaz bölgesi sağ kalımın bir göstergesidir. Peritoneal tümör nüksü olan hastalar en kötü sağ kalıma sahiptir. Hastalığı bir bölge ve bir organa sınırlı olan hastalarda cerrahi endikedir. Bunun dışındaki durumlarda rezeksiyonla ilgili kararlar bireyselleştirilmelidir. Tümörün derecesi sağkalımla ilişkilidir. Düşük dereceli tümörlerde hastalığın ilerleme hızı yavaş olabilir. Nüks ve metastaz bölgelerinin rezeksiyonu ile daha uzun bir sağ kalım sunabilir.

AKK' da tıbbi tedavide mitotan ve mitotan ile kombine edilmiş sitotoksik kemoterapi rejimleri kullanılmaktadır. Mitotan cerrahi sonrası ilk 3 ay içerisinde başlanmalıdır. Tamamen rezeke edilmiş adrenal tümörü olan hastalarda mitotan kullanımının sağ kalıma katkısı olduğu gösterilmiştir. Lokal ileri ve metastatik hastalık durumlarında etoposid, doksorubisin, sisplatin ve mitotan kombinasyonunun etkinliği kanıtlanmıştır (97).

2.6.2.9. Metastazlar

Malign tümörlerin sık metastaz alanlarından bir tanesi de adrenal bezlerdir. Otopsi serilerinde metastatik lezyon sıklığı %13-27 olarak tespit edilmiştir (4, 5). Otopsi serilerinin incelenmesi sonucunda böbrek üstü bezlerine metastaz yapan kanserler akciğer %42, meme %58, mide %16, yemek borusu %10,3, kolorektal kanser %14 ve malign melanomlar %50 oranında olduğunu göstermiştir. Renal hücreli karsinom, hepatosellüler karsinom, mesane karsinomu, lenfoma, testis seminomu ve osteosarkom için böbrek üstü bezlerine metastazlar da bildirilmiştir. Böbrek üstü bezinde kitle ve böbrek üstü bezi dışı malignitesi olan hastalarda, bu kitlenin metastatik olma sıklığı %32 ile %73 arasında değişmektedir. Metastatik lezyonlar çoğunlukla asemptomatiktir. Nadir de olsa adrenal yetmezlik ve hiperaldosteronizm bildirilmiştir. Görüntüleme prosedürü sırasında tesadüfen, kanıtlanmış malignitesi olan hastalarda yapılan görüntülemelerde tespit edilirler. Abdominal BT taramaları olan hastalarda %0,3 ila %5 arasında değişir (107). İzole adrenal kitleleri metastatik lezyonlardan ayırmak çoğunlukla mümkün değildir. Benign ve malign ayrımını yapmanın en iyi yöntemi kesitsel görüntülemelerdeki karakteristik özelliklerini değerlendirmektir. BT’de tespit edilen Hounsfield Ünitesi (HU), kontrast yıkanma oranı, MRG’de yağ içeriği miktarı kitle karakterini belirlemede önemlidir. Malignitesi olan hastalarda tespit edilen kitlelerin görüntüleme karakteristiği benign olsa bile metastaz olasılığının dışlanması histopatolojik değerlendirme ile olmaktadır. Adrenal metastaz varlığı eğer kanser tedavisini etkileyecekse feokromasitoma dışlandıktan sonra adrenal biyopsi yapılmalıdır. Adrenal metastazı olan malignite hastalarında prognoz kötüdür (108). Bu nedenle biyopsi bu hastalarda tercih edilmemektedir. Beklenen yaşam süresinin kısa olmasından dolayı malignitesi olan hastalarda adrenal hormon aksının incelenmesi açısından fikir birliği yoktur.

Adrenal bezlerin metastatik lezyonlarının boyutları sıklıkla >3 cm, düzensiz sınırlı, tek taraflı ya da bilateralirler. Kalsifikasyon nadirdir. Boyutlarının büyük olmasından dolayı hemoraji veya nekroz izlenebilir. Bu nedenle heterojen kontrastlanma gösterirler. Küçük boyutlu metastazların benign lezyonlardan ayrımı zordur. Küçük metastazlar homojen kontrastlanma gösterirler. Ancak mutlak veya rölatif yıkanma oranlarının düşük olması ve dış faz MRG’de sinyal kaybı göstermemeleri nedeniyle benign adenomlardan ayırt edilirler. Lenfomaya bağlı

metastazlarda görülebilir. Diffüz veya kitlesel lezyon şeklinde olabilirler. Kontrast tutulumları azdır. MRG’de T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens görüntülenirler (109).

2.6.2.10. İnsidentalomalar

Adrenal bez hastalıkları ile ilgili olmayan sebeplerle yapılan görüntülemelerde tesadüfen tespit edilen 1 cm den büyük adrenal kitlelere insidentaloma adı verilmektedir(1). İnsidentaloma tanımının kullanılabilmesi için hastanın bilinen bir malignite tanısının olmaması gerekmektedir. Son yıllarda görüntüleme yöntemlerinin sık kullanılması adrenal insidentaloma sayısında artış olmuştur.

İnsidentalomaların tespit edilme oranı %5-10 olup otopsi serilerinde adrenal adenom sıklığı %1-32 arasında değişmektedir (3). Değişik kaynaklarda insidentaloma prevalansı otopsi serilerinde %1,4-6 oranında bildirilmiştir (110). Tablo 5’de gösterildiği gibi radyolojik olarak yapılan değerlendirmelerin analizinde adrenal insidentalomanın ortalama sıklığı %0,64 olduğu, prevalansın %0,35-1,9 arasında değiştiği bildirilmiştir (111).

Tablo 5. Radyolojik çalışmalarda adrenal insidentaloma Prevalansı

Çalışma (Referans)	Adrenal kitle sayısı/ Görüntüleme sayısı	Prevelans (%)
Glazer ve ark. 1982 (8)	16 / 2200	0.60
Prinz ve ark. 1982 (9)	4 / 1423	0.35
Abecassis ve ark. 1985 (10)	19 / 1459	1.30
Belldegrun ve ark. 1986 (11)	88 / 12000	0.70
Herrera ve ark. 1991 (12)	259 / 61054	0.42
Caplan ve ark. 1994 (13)	33 / 1779	1.90
Toplam	531 / 82483	0.64

Adrenal insidentaloma sıklığı yaş ile beraber artış gösterir. Otopsi serilerinden elde edilen verilerde 30 yaşın altında sıklığı %1 iken, 70 yaş üzerinde sıklık %7-10 olarak tespit edilmiştir (110). Kadın erkek oranı farklı çalışmalarda 1,2-2,5 olarak bildirilmiştir (111). Hastaların %50-60’ında sağ adrenal bezde, %30-40’ının sol adrenal bezde ve %10-15’ininde her iki adrenal bezde insidentalomanın varlığı gösterilmiştir

(112). Adrenal insidentaloma olarak değeriendirilen lezyonlar Tablo 6’da, sıklıkları ise Tablo 7’de yer almaktadır.

Tablo 6. Adrenal insidentaloma ile prezente olan lezyonlar(113)

Adrenal Korteks Lezyonları
Adenom (Fonksiyonel olmayan) Adenom (Fonksiyonel)-Kortizol salgılayan, Aldosteron salgılayan Nodüler hiperplazi (Primer bilateral makronodüler adrenal hiperplazi) * Adrenokortikal Karsinom
Adrenal Medulla Lezyonları
Feokromositoma (Benign veya malign) * Ganglionörom Nöroblastoma, gangliyonöroblastom
Diğer Adrenal Lezyonlar
Miyelolipom, lipom Hemanjiyom, anjiyosarkom Hamartom, teratom Kist Metastazlar (akciğer, meme, böbrek, melanom, lenfoma) *
Enfeksiyonlar *
Apse Sitomegalovirüs Mantar/parazitik (histoplazmoz, koksidiyomikoz, tüberküloz)
İnfiltrasyon*
Amiloidoz Sarkoidoz Lenfoma
Adrenal kanama veya hematoma *
Adrenal psödotümörler
Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH) *

* Bilateral adrenal lezyonlar ile kendini gösterebilir.

Tablo 7. Adrenal insidentalomaların görülme sıklığı

Klinik Çalışmalar Ortalama	Yüzde	Cerrahi Çalışmalar Ortalama	Yüzde
Adenom	80	Adenom	55
Nonfonksiyone	75	Nonfonksiyone	69
Kortizol salgılayan	12	Kortizol salgılayan	10
Aldosteron salgılayan	2.5	Aldosteron salgılayan	6
Feokromositoma	7.0	Feokromositoma	10
Karsinom	8.0	Karsinom	11
Metastaz	5.0	Miyelolipom	8.0
		Kist	5.0
		Ganglionörom	4.0
		Metastaz	7.0

Adrenal insidentalomaların büyük çoğunluğunu iyi huylu kortikal adenomlar oluşturmaktadır. %52'si adenom, %12'si kortikal karsinom, %8'i metastaz ve %11'i feokromasitoma olarak dağılım gösterir (112). Adrenal korteks ve medulladan kaynaklı tüm tümörler (kortikal adenom, kortikal karsinom, nodüler hiperplazi, nöroblastom), infeksiyöz ve granüloamatöz hastalıklar (abse, amiloidoz, sarkoidoz), kistik ve psödokistik hastalıklar, konjenital adrenal hiperplazi ve psödo adrenal kitleler (komşu organlara ait lezyonlar, vasküler lezyonlar) ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer lezyonlardır (114). Hormon salgılayan insidentalomalar kortizol salgılayarak CS'na, aldosteron salgılayarak PA'e, katekolamin salgılayarak feokromasitomaya neden olabilirler. Bu hormonal salınımına bağlı olarak semptomlara yol açarlar. Adrenokortikal karsinomlarda insidental olarak saptanabilir. Malignitesi olduğu bilinen hastalarda metastaz saptanması da olası bir durumdur. İnsidentalomalar tespit edildiğinde kitlenin benign-malign ayrımı, hormonal olarak aktif olup olmadığı, hastanın bilinen bir malignite öyküsünün olup olmadığı değerlendirilmelidir. Bunun için radyolojik ve biyokimyasal analizlere, seçilmiş vakalarda biyopsiye başvurulur. Bunlara ilave olarak hormon aktif olan adrenal bez anormalliklerinin adrenalektomi açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Operasyon kararı alınmayan hastaların takip prosedürleri izlenmelidir.

2.6.3. Radyolojik Değerlendirme

Adrenal kitlelerin değerlendirilmesinde kesitsel görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır.

BT kitlenin yağ içeriğine dayalı bir görüntüleme olanağı sunar. Yağ içeriği yüksek olan lezyonlarda dansite düşük, yağ içeriği düşük olan lezyonlarda dansite daha yüksektir. Hounsfield ölçeği, dansiteyi gösterir. Kontrastsız BT'de adrenal kitle <10 HU olarak değerlendirilirse, yani yağ içeriği yüksek ise bunun benign bir adenom olma olasılığı %100'dür (115). Adenomların yaklaşık %30'u lipitten fakir adenomlardır. Adenom olmayan lezyonlardan ayırt edilmesi zor olabilir. Görüntülemenin karakteristiği hormonal aktivasyonu tayin edemez. Kontrastsız BT atenuasyonu <10 HU olan veya adrenal kitle çapı <4 cm ve <20 HU kombinasyonu adenom ve nonadenom ayrımını rahatça yapabilmektedir (116).

Adrenal BT protokolü kullanılan görüntüleme yöntemlerinden bir tanesidir. Mutlak washout oranı hesaplanır. Kontrastsız BT'nin olmadığı, kontrastlı BT ile yapılan değerlendirmede tesadüfi olarak saptanan adrenal kitle için rölatif washout oranı hesaplanır. Adenomlar hızlı kontrastlanmakta ve hızlı olarak yıkanmaktadır. Metastatik lezyonlar ise hızlı kontrastlanmakta ancak yavaş yıkanmaktadırlar. Mutlak washout oranı %60'ın, rölatif washout oranı %40'ın üzerinde olan lezyonlar adenom olarak kabul edilmektedir. Bunun dışındaki lezyonlar adenom dışı lezyonlar olarak adlandırılmakta olup diğer görüntüleme yöntemleri (MRG, PET), biyopsi ve cerrahi rezeksiyon gibi yöntemlerle tanı konulabilmektedir (89, 117).

Adrenal MRG, adrenal bezden salgılanan hormonlara bağlı hastalıkların araştırılması, USG ya da BT'de saptanan kitle lezyonlarının karakterizasyonu, adrenal kitlelerin takiplerinde kullanılır. Ayrıca iyonizan radyasyondan kaçınılması gereken hastalarda (gebeler, genç hastalar) da kullanılır. Rutin incelemede kontrast madde kullanımı şart değildir. Adrenal MRG'de en önemli sekans intrasellüler yağ saptamada kullanılan kimyasal shift görüntülemesidir. Adenom ve adenom dışı lezyonların ayırt edilmesinde kullanılır. İç faz ve dış faz T1 ağırlıklı dual eko görüntüler elde olunur. Yağdan zengin adenomlarda dış faz görüntülerde sinyal kaybı ve hipointens görünüm izlenir. Metastaz gibi yağ içermeyen adrenal kitlelerde dış faz serilerde sinyal kaybı izlenmez. Adrenokortikal karsinom, metastazlar ve feokromasitoma T2 ağırlıklı görüntülerde karaciğere göre hiperintens olarak izlenirler, dış fazda sinyal kaybı göstermezler (89).

Adrenal bezlerin metastatik lezyonları sıklıkla büyük (>3cm), düzensiz sınırlı, tek taraflı ya da bilateral kitle şeklinde görüntülenir. Kalsifikasyon nadirdir. Büyük boyutlu olmaları nedeniyle hemoraji veya nekroz alanları içerebilirler ve buna bağlı olarak heterojen kontrastlanma gösterirler. Boyutları küçük olduğunda ise benign lezyonlardan ayırıcı tanıları zorlaşır. Küçük metastazlar homojen kontrastlanma gösterirler. Ancak mutlak veya rölatif yıkanma oranlarının düşük olması ve dış faz MRG'de sinyal kaybı göstermemeleri nedeniyle benign adenomlardan ayırt edilirler. Adrenal bezlerin metastatik tutulumu lenfomaya bağlı da olabilmektedir. Görüntüleme bulguları spesifik değildir (89).

Genellikle adrenokortikal karsinomlar boyutu 4-20 cm arasında değişen, tek taraflı, heterojen, düzensiz konturlu kitleler şeklinde görüntülenirler. Sıklıkla eşlik

eden karaciğer, akciğer, lenf nodu metastazları vardır. Fonksiyonel adrenokortikal karsinomlar erken bulgu verdiklerinden tanı anında daha küçük boyutta olabilirler. Dansiteleri kontrastsız BT’de >10 HU, kontrastlı geç faz görüntülerde >40 HU ölçülmektedir, mutlak yıkanma oranları düşüktür. Heterojen kontrast tutulumu göstermekte olup santrali nekrotik olabilir ve kalsifikasyon içerebilirler. Vasküler invazyon gösterebilirler (89).

Hastada ACTH bağımlı Cushing hastalığı düşünülüyorsa hipofiz MRG tetkiki de yapılmalıdır. Kronik ACTH hiperstimülasyonuna bağlı olarak adrenal bezlerde BT’de sıklıkla bilateral boyut artışı görülür. Diffüz olarak büyük, mikronodüler veya makronodüler görünümde olabilir. Olguların %30’unda ise adrenal bezler BT’de normal görünümündedir (118). Ektopik ACTH üretiminde ise toraks ve abdomenin İV kontrast madde verilmesi sonrası BT ile taranması ektopik kaynağın tespitinde ilk yöntem olarak kullanılmaktadır. BT’nin şüpheli olduğu durumlarda MRG yapılabilir (119). Olguların %12-20’inde ise ektopik ACTH üretiminin kaynağı bulunamamaktadır (120).

ACTH bağımsız Cushing sendromunda, hiperfonksiyone adrenal adenomların görüntüleme bulguları diğer benign fonksiyonel olmayan adenomlarla benzerlik gösterir. En iyi görüntüleme yöntemi BT olup boyutu 2-7 cm arasında, düşük dansiteli veya yumuşak doku dansitesinde, İV kontrast madde uygulanmasında sonra sıklıkla kontrastlanan lezyonlardır. %95’i lipitten zengin içeriğe sahip olup kontrastsız BT’de 10 HU dansite ve altında ölçülürler. Ayrıca MRG’de lipidden zengin adenomlarda dış faz görüntülerde sinyal kaybı görülür. Geri kalan adrenal doku ve karşı adrenal bez ya normal ya da atrofik görünümündedir. Ayrıca nadir görülen tümörlerden olan adrenal kortikal karsinomların yetişkinlerde %30-40’ı fonksiyoneldir (121). BT’de sıklıkla 6 cm’nin üzerinde, nekroz, hemoraji, fibrozis ve kalsifikasyon alanları içeren, tek taraflı kitle şeklinde tespit edilir. Küçük karsinomlar adenomları taklit edebilir. Kontrastsız, kontrastlı, geç kontrastlı alınan BT görüntülerinde hesaplanan mutlak yıkanma oranı ile adenomalar adrenal karsinom ve feokromasitomadan %100 sensitivite ve spesifite ile ayırt edilebilmektedirler (122).

Conn sendromlu (primer hiperaldosteronizm) olgularda görüntülemenin rolü tedaviyi belirleyecek olan adenom ya da hiperplazi ayırıcı tanısının yapılmasıdır. BT’de adenom saptanmaması halinde adrenal bez bacak kalınlığının 3 mm ve daha

fazla olmasının bilateral adrenal hiperplazi tanısında %100 sensitivite, %54 spesifite; kalınlığın 5 mm ve daha fazla olmasının ise %100 spesifite değerine sahip olduğu bildirilmektedir (123). Adrenal hiperplazi olgularının üçte birinde adrenal bez normal görünümde olabilir. Bu vakalarda teknik olarak zor olmakla birlikte adrenal ven kataterizasyonu ile örnekleme yapılabilir. Ayrıca adrenal korteks sintigrafisi de kullanılan yöntemler arasında yer alır.

Adrenal feokromasitomaların görüntülenmesinde BT %93-100 sensitivite oranına sahiptir (124). Nekroz alanları dışında feokromasitomaların kontrastsız BT’de Dansitesi 10 HU dansitenin üzerindedir (125). Geç faz BT görüntülerinde mutlak yıkanma oranına göre adenom dışı lezyon olarak tanımlanır. MRG’de ise T2 ağırlıklı görüntülerde nekroz ve kistik alanlar içermesine bağlı olarak belirgin hiperintensite (126). Ayrıca hızlı ve uzun süreli kontrastlanma gösterir. Adenomlardan farklı olarak dış faz ve iç faz görüntüler arasında faz farkı gözlenmez (127). BT ve MRG’de tümör tespit edilmezse radyonüklit görüntüleme yöntemlerinden faydalanılır.

Nöroblastom ve ganglionöroblastomlarda BT primer tümörün belirlenmesinde, retroperitoneal ve uzak lenf nodu metastazlarının ve diğer organ metastazlarının saptanmasında kullanılır (128). Diğer malignitelerden ayrımı yapılamamakta olup tanı için biyopsi gerekmektedir. MRG evrelemede, karaciğer ve intrakraniyal metastazların saptanmasında, intraspinal lezyonların gösterilmesinde başvuru görüntüleme yöntemidir. Ganglionöroblastomların görüntüleme bulguları, içeriğindeki primitif elemanlara ve diferansiyasyon derecesine bağlı olarak değişkenlik gösterir. BT’de heterojen solid kitle veya kistik komponenti belirgin kitle şeklinde görüntülenebilirler (129).

Akut adrenal hematomlar ise BT’de yuvarlak ya da oval şekilli yüksek dansiteli (50-90 HU) hiperdens lezyonlar şeklinde saptanır. Hematom organize oldukça Dansitesi azalır, kistik değişiklik gösterir. MRG’de hematomlar akut evrede (ilk 7 gün) T1 ağırlıklı görüntülerde izo-hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde belirgin hipointens; Subakut evrede (7 gün-7 hafta) T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerin her ikisinde de hiperintens görüntülenirken kronik evrede (7 haftadan sonra) ise T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde çevresel hipointens rimi olur.(130) Kontrastlı BT ve MRG’de altta yatan kitlede kontrastlanma görülürken, kan elemanlarında kontrastlanma saptanmaz .

Myelolipomalar, BT’de makroskopik yağ içeriğine bağlı olarak yağ dansitesinde ve az miktarda yumuşak doku dansitesinde alanlar içerirler. BT dansiteleri -30 ile -100 HU arasındadır. Punktat kalsifikasyon alanları içerebilir. Benzer olarak, MRG’de içeriğindeki yağ nedeniyle T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens görüntülenirler. Liposarkomdan ayırıcı tanıları zordur, biyopsi gerekebilir.

Adrenal kistler nadir saptanırlar. Kontrastsız BT’de homojen, iyi sınırlı, ince duvarlı, sıvı dansitesinde (0-21 HU) lezyonlar şeklinde izlenirler. Basit ya da kompleks kist şeklinde görüntülenebilirler. Kalın duvarlı, kalın septalı, hemoraji ya da yüksek protein içeriğine bağlı olarak yüksek dansiteli olmaları halinde malignitelerden ayırıcı tanıları zorlaşır. Bazen kalsifiye olurlar. Kontrastlanma göstermezler. Basit kistler kontrastsız BT’de düşük dansitelerine bağlı olarak adenom ile karışabilirler. MRG’de ise basit kistler T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens izlenirler.

Adrenal enfeksiyonlar sıklıkla histoplazmozis, tüberküloz veya diğer granülomatöz enfeksiyonlara ikincil olmaktadır. Görüntüleme tetkiklerinde adrenal bezlerde akut dönemde bilateral ve asimetrik boyut artışı, eşlik eden hemorajik alanlar, kalsifikasyon ve kistik değişiklikler saptanır. Kronik dönemde adrenal bezde atrofi ve kalsifikasyon izlenir.

Adrenal hemanjiomlar benign tümörler olup sıklıkla tesadüfen saptanırlar. Büyük, tek taraflı, hipervasküler lezyonlardır. Geç faz BT görüntülerinde periferik nodüler kontrastlanma gösterirler. Santral fibröz skar ve önceki kanama odaklarına bağlı olarak kalsifikasyonlar içerebilirler. MRG’de T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens görüntülenirler. Önceki kanama alanlarına bağlı T1 ağırlıklı görüntülerde hiperintens alanlar içerebilir (89).

Adrenal tümörlerin neredeyse tamamının abdominal BT ve MRG ile saptanabilmesine rağmen, MIBG şüpheli bulguların karakterizasyonu, multifokal ve metastatik hastalıkların tespitinde yardımcı rol oynar. Adrenerjik tümörlerin, feokromasitomanın ve ekstraadrenal paragangliomaların tanısında ve değerlendirilmesinde I-131 veya I-123 ile işaretli metaiyodobenzilguanidin (MIBG) veya işaretli somatostatin reseptör görüntüleme (SRI) ajanları (Ga-68-DOTA-TOC – Ga-68-DOTA-NOC – Ga-68-DOTA-TATE) kullanılmaktadır. MIBG, noradrenalin

(NA) analogu olarak adrenal medullayı ve hastalıklarını görüntüleme için tanısal ajan olarak geliştirilmiştir (131).

Malign lezyonların saptanmasında, PET ve morfolojik-fonksiyonel bilgi elde edilen PET-BT günümüzde ileri inceleme tetkiki olarak tercih edilmektedir. Ayrıca adrenal korteks kaynaklı tümörlere spesifik C 11-etomidat (METO) gibi spesifik radyofarmasötik ajanlar kullanılmaktadır. Bir adrenal kitlenin FDG tutulumu karaciğerinkinden fazlaysa ve dansitesi kontrastsız BT'de >10 HU ise malign olarak kabul edilir. Maksimum 'Standardized Uptake Values (SUV)' değeri >3,1 ise maligniteyi düşündürür (132, 133).

Biyopsi, görüntüleme tetkiklerinde şüpheli bulguları olan adrenal kitleler ve tedaviye başlamadan önce büyük olasılıkla metastatik olduğu düşünülen adrenal kitlelerde endikedir. Lezyon 4 cm ve üzerindeyse, ultrasonografi ile görüntüleniyorsa, USG eşliğinde perkütan biyopsi işlemi tercih edilebilir. Biyopsi, çapı 4 cm'den büyük bir lezyonlarda adrenokortikal karsinomu tespit etmede %90 duyarlılığa sahiptir. Ancak çoğu adrenal kitlelerde biyopsi işlemi BT eşliğinde gerçekleştirilir. Komplikasyonları arasında enfeksiyon, kanama, komşu organ yaralanması yer almaktadır. İşlem öncesi feokromasitoma ekarte edilmelidir (134).

Adrenokortikal aşırı üretimi düşündüren semptomları olan vakalarda adrenal venöz örnekleme yapılmalıdır. Adrenal venöz örneklemenin temel endikasyonu hiperaldosteronizmin araştırılmasıdır. Hiperaldosteronizm vakalarının çoğunda görüntüleme yöntemleri ile bilateral adrenal hiperplazi veya adenom saptanabilir (135). İşlemin komplikasyon oranı yaklaşık olarak %2,5'dan az olup komplikasyonları arasında inguinal hematoma, adrenal ven rüptürü, adrenal hemoraji yer almaktadır (136).

3. GEREÇ YÖNTEM

Çalışmamız Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi müdahale olmayan bilimsel araştırmalar etik kurulu tarafından 05.07.2024 tarih ve 2024/5 sayılı karar ile çalışmamız onaylanmıştır.

Çalışmamızda Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Onkoloji polikliniğine 01 Ocak 2018 – 31 Aralık 2023 tarihleri arasında başvuran, histopatolojik olarak onkolojik tanısı kesinleşmiş, tanı tarihinden 3 ay öncesi dönemi kapsayan ve tanı amaçlı, histopatolojik tanı tarihinden sonra evreleme, tedavi yanıtı ve takip amaçlı yapılan BT, MRG, PET/BT ile USG görüntülemeleri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya adrenal bezde lezyon saptanan hastalar dahil edilmiştir.

Hastaların retrospektif olarak incelenmesinde hastane bilgi yönetim sistemi verileri ile tıbbi onkoloji polikliniği arşivi hasta dosyalarına ait veriler taranmıştır.

Çalışmaya 18 Yaş altındaki hastalar, tetkik, tedavi ve takip amaçlı başvuru yapmamış veya tanı alma aşamasında olan hastalar, radyolojik ve laboratuvar tetkikleri tamamlanmamış hastalar ile tıbbi onkoloji polikliniğinde takip ve tedavisi devam eden ancak adrenal bezleri kapsayacak görüntülemesi olmayan hastalar dahil edilmemiştir.

Hastaların yaş (yıl), cinsiyet (E/K), boy (cm), ağırlık (kg), vücut kitle indeksi (kg/m^2), sigara içme durumu (içiyor/içmiyor/bırakmış) ve komorbiditeleri kaydedilmiştir. Komorbid hastalıklar içinde DM, HT, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, obezite, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hepatit B, hepatit C, osteoporoz, kronik böbrek yetmezliği ve serebrovasküler hastalık kaydedilmiştir. Bu tanıların dışında kalan komorbid hastalıklar diğer başlığı altında değerlendirilmiştir.

Hastaların onkolojik tanılarının yanı sıra metastaz durumu kaydedilmiştir. Hastaların onkolojik tanıları ICD-10 kodlarına göre belirlendikten sonra Tablo 8’ de belirtildiği gibi sınıflandırılmıştır.

Tablo 8. Kanser tanı grupları

1	Gastrointestinal maligniteler	Özefagus malign neoplazmı Mide malign neoplazmı İnce bağırsak malign neoplazmı Kolon malign neoplazmı Rektum malign neoplazmı Anüs ve anal kanal malign neoplazmı
2	Meme malign neoplazmı	
3	Baş, yüz ve boyun kanserleri	Dudak malign neoplazmları Diş eti malign neoplazmları Dil malign neoplazmları, diğer ve tanımlanmamış kısımlarının Damak malign neoplazmları Tonsil malign neoplazmı Nazofarinks malign neoplazmı Baş, yüz ve boyun malign neoplazmı Larinks malign neoplazmı
4	Üriner sistem kanserleri	Üreter malign neoplazmı Mesane malign neoplazmı Böbrek malign neoplazmı, renal pelvis hariç
5	Akciğer kanserleri	Küçük hücreli akciğer kanserleri Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri
6	Pankreas ve hepatobiliyer sistem kanserleri	Karaciğer ve intrahepatik safra yolları malign neoplazmı Safra kesesi malign neoplazmı Pankreas malign neoplazmı Safra kanalı malign neoplazmı, diğer ve tanımlanmamış bölgelerin
7	Jinekolojik maligniteler	Vajina malign neoplazmı Vulva malign neoplazmı Serviks uteri malign neoplazmı Korpus uteri malign neoplazmı Uterus malign neoplazmı, tanımlanmamış kısım Over malign neoplazmı
8	Cilt kanserleri	Deri malign melanomu Derinin diğer malign neoplazmları
9	Kas iskelet ve bağ doku kanserleri	Bağ dokusu ve yumuşak doku diğer malign neoplazmı Kaposi sarkomu Kemik ve eklem kıkırdağının malign neoplazmı, diğer ve tanımlanmamış Mezotelyoma Retroperiton ve periton malign neoplazmları
10	Primeri bilinmeyen kanserler	Malign neoplazm, bölge belirtilmemiş
11	Endokrin sistem kanserler	Adrenal bez malign neoplazmı Tiroid bez malign neoplazmı
12	Erkek genital sistem kanserleri	Prostat malign neoplazmı Testis malign neoplazmı

Çalışmamıza dahil edilen hastaların kontrastlı ve kontrastsız, abdomeni içeren BT, MRG, PET/BT tetkikleri incelenmiştir. Adrenal bez bölgesini değerlendirilmesine imkan vermeyen pelvik BT ile MRG görüntülemeleri incelemeye alınmamıştır. Tüm abdomen, üst abdomen ve üriner sistem USG tetkikleri incelenerek USG başlığı altında değerlendirmeye dahil edilmiştir.

Hastaların sürrenal lezyonları bulundukları anatomik bölgeye göre sağ, sol ve bilateral olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca BT, MRG, PET/BT ile USG değerlendirmelerine göre diffüz/nodüler kalınlaşmalar, adenom, metastaz, hiperplazi, karsinom, kalsifikasyon, paraganglioma, lipom, anjiomyelipom, kist olarak tasnif edilmiştir. Ancak histopatolojik inceleme yapılmamıştır. Aynı özelliğe sahip birden fazla lezyonu olan hastalarda lezyonların en büyük boyutlu olanı çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda sürrenal bezde metastaz lehine lezyon saptanması halinde, hastanın sürrenal bezde saptanan diğer nonspesifik lezyonları çalışma verisine dahil edilmemiştir. BT çekimi yapılan hastaların belirtilen HU değerleri, PET/BT ile değerlendirilen hastalarda SUV değerleri kaydedilmiştir.

Hastalarda saptanan adrenal lezyonlar progresyon açısından incelenmiştir. Lezyonun uzun çapının %20 artması, PET/BT de SUV'de %25'ten fazla artış olması progresyon olarak değerlendirilmiştir.

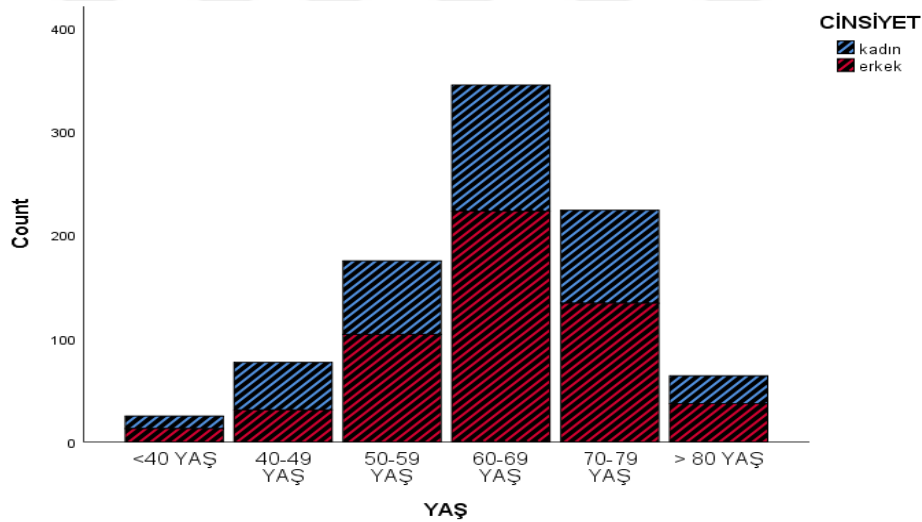
Çalışmamıza dahil edilen hastaların endokrinolojik açıdan değerlendirilmesi için endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları kliniği yönlendirme yapılıp yapılmadığı açısından incelenmiştir.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 26.0 kullanılarak yapıldı. Kategorik Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (medyan) (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde (%) şeklinde gösterildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov-Smirnov testi, iki bağımsız grup karşılaştırmasında normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler χ^2 analiz ile test edildi. Verilerin işlenmesiyle elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak %95 ($p < 0.05$) anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Onkoloji polikliniğine 01 Ocak 2018 – 31 Aralık 2023 tarihleri arasında başvuran toplam 5071 hastanın %17,9’unda (n=910) çalışma kriterleri sağlandığı görülmüştür.

Adrenal lezyon tespit edilen 910 hastanın %40,4 (n=368)’ü kadın,%59,6’sı (n=542) erkekti. Kadın erkek oranı 0,67 olarak bulunmuştur. Medyan yaş kadınlarda 64 (27-89) ve erkeklerde 65 (18-89) olarak bulundu (Tablo 9). Tüm hastalar ele alındığında medyan yaş 65 (18-89) olarak tespit edilmiştir. Hastaların %0,43 (n=4)’ü 30 yaşın altında, %31,64 (n=288)’ü 70 yaşın üzerindedir (Şekil 4).



Şekil 4. Adrenal lezyon saptanan hastaların cinsiyetlere göre yaş grafiği

Tablo 9. Adrenal lezyon saptanan hastaların ortalama yaş dağılımı

	Hasta	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. sapma
Kadın	368	27	89	62,99	12,052
Erkek	542	18	89	64,61	10,610

Çalışmamızda yer alan hastaların komorbiditeleri incelendiğinde ilk üç sırada, %39,9 (n=363) ile hipertansiyon, %29,8 (n=271) ile diabetes mellitus, %22,2 (n=202) ile obezite kaydedilmiştir. Hiperlipidemi %17,7 (n=161), koroner arter hastalığı %16,3 (n=148), kronik obstrüktif akciğer hastalığı %11,4 (n=104), osteoporoz %4,6 (n=42),

hepatit B %4,3 (n=39), serebrovasküler hastalık, kalp yetmezliği ile astım %3,2 (n=29), kronik böbrek yetmezliği %2,1 (n=19) ve hepatit C %0,5 (n=5) oranında tespit edilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Komorbiditelerin dağılımı

Komorbidite	N (%)
Hipertansiyon	363 (39,9)
Diabetes mellitus	271 (29,8)
Obezite	202 (22,2)
Hiperlipidemi	161 (17,7)
Koroner arter hastalığı	148 (16,3)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	104 (11,4)
Osteoporoz	42 (4,6)
Hepatit B	39 (4,3)
Serebrovasküler hastalık	29 (3,2)
Kalp yetmezliği	29 (3,2)
Astım	29 (3,2)
Kronik böbrek yetmezliği	19 (2,1)
Hepatit C	5 (0,5)
Diğer	224 (24,6)

Çalışmaya dahil edilen hastaların sigara içme durumu incelendiğinde; sigara içmeyen %45,2 (n=411), sigara içen %44,3 (n=403), bırakmış %10,4 (n=95) oranında tespit edilmiştir. Hastaların %54,7 (n=498)'sinde sigara öyküsü olduğu görülmüştür. 368 kadın hastanın %79 (n=290)'u sigara içmiyor, %17,1 (n=63)'i sigara içiyor, %3,8 (n=14)'i sigarayı bırakmış; 542 erkek hastanın %22,2 (n=120)'si sigara içmiyor, %62,8 (n=340)'i sigara içiyor, %15 (n=81)'i sigarayı bırakmış olarak tespit edilmiştir. Sigara içen kadınlarda en az 5 paket yılı, en çok 200 paket yılı, sigara içen erkeklerde en az 1 paket yılı, en çok 150 paket yılı sigara içimi tespit edilmiştir. Sigara içen hastalarda %55,6 (n=224) oranında en sık onkolojik tanı akciğer kanseri tespit edilmiştir. Sigara içmeyen hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Sigara içen 403 hastanın %63,4 (n=251)'ünde metastatik hastalık tespit edilmiştir. Sigara içmeyen hastalara göre sigara içen hastalarda metastatik hastalık anlamlı olarak yüksek olarak tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Çalışmamızdaki hastaların ortalama vücut ağırlıkları $72,57 \pm 14,02$ kg, kadınlarda ortalama vücut ağırlığı $72,81 \pm 14,58$ kg, erkeklerde ortalama vücut ağırlığı $72,41 \pm 13,61$ kg olarak tespit edilmiştir. Kadın hastalarda medyan ağırlık 72 (41-128) kg, erkek hastalarda medyan ağırlık 70 (33-120) kg'dır. Vücut ağırlığı açısından cinsiyetler arası anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Ortalama VKİ $26,73 \pm 5,55$, kadınlarda $28,88 \pm 6,16$, erkeklerde $25,37 \pm 4,63$ olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızdaki hastaların %22,2 (n=202)'sinde obezite saptanmıştır. Kadınlarda %34 (n=125) oranında obezite saptanmış olup erkeklerde obezite oranı %14,2 (n=77) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksektir ($p<0,05$). Tablo 11'de belirtildiği gibi obezitesi olan hastaların %29,2 (n=59)'sinde meme malign neoplazmi ve %15,8 (n=31)'inde jinekolojik malignite tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 11. Obesite ve onkolojik tanı grupları ilişkisi

Bölge	Obesite		p
	Yok - n (%)	Var - n (%)	
Gastrointestinal maligniteler	163 (23,1)	36 (7,5)	$>0,05$
Meme malign neoplazmi	65 (9,2)	59 (29,2)	$<0,05$
Baş, yüz ve boyun kanserleri	27 (3,8)	5 (2,5)	$>0,05$
Üriner sistem kanserleri	42 (5,9)	16 (7,9)	$>0,05$
Akciğer kanserleri	264 (37,3)	31 (15,3)	$>0,05$
Pankreas ve hepatobiliyer sistem kanserleri	39 (5,5)	10 (5)	$>0,05$
Jinekolojik maligniteler	28 (4)	32 (15,8)	$<0,05$
Cilt kanserleri	15 (2,1)	2 (1)	$>0,05$
Kas iskelet ve bağ doku kanserleri	5 (0,7)	3 (1,5)	$>0,05$
Primeri bilinmeyen kanserler	11 (1,6)	0 (0)	$>0,05$
Endokrin sistem kanserler	9 (1,3)	1 (0,5)	$>0,05$
Erkek genital sistem kanserleri	40 (5,6)	7 (3,5)	$>0,05$

Çalışmaya dahil edilen hastalar tanı grupları açısından incelendiğinde %32,5 (n=296) ile akciğer kanserleri en sık tanı olarak tespit edilmiştir. İkinci sırada %21,8 (n=199) ile gastrointestinal kanserler, üçüncü sırada %13,6 (n=124) ile meme kanserleri yer almıştır. Kas, iskelet ve bağ doku kanserleri %0,9 (n=8) ile en az görülen onkolojik tanı grubunu oluşturmuştur. Kanser sıklıkları Tablo 12' de verilmiştir.

Tablo 12. Adrenal lezyonu olan hastalarda bölgelere göre kanser dağılım oranları tablosu

Kanser	N (%)
Akciğer kanserleri	296 (32,5)
Gastrointestinal maligniteler	199 (21,8)
Meme malign neoplazmı	124 (13,6)
Jinekolojik maligniteler	60 (6,6)
Üriner sistem kanserleri	58 (6,4)
Pankreas ve hepatobiliyer sistem kanserleri	49 (5,4)
Erkek genital sistem kanserleri	47 (5,1)
Baş, yüz ve boyun kanserleri	32 (3,5)
Cilt kanserleri	17 (1,9)
Primeri bilinmeyen kanserler	11 (1,2)
Endokrin sistem kanserler	10 (1,1)
Kas iskelet ve bağ doku kanserleri	8 (0,9)
Toplam	910 (100)

Çalışmaya alınan 910 hastanın %54,9 (n=500)'unda metastaz saptanmıştır. Kadınlarda %48,5 (n=174), erkeklerde %61,5 (n=326) oranında metastaz tespit edilmiştir. Erkek hastalarda metastatik evrede tanı alma oranı istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışmamızda adrenal anormalliği olan hastaların %20,2 (n=184)'sinde sürrenal metastaz tespit edilmiştir. Kanser tanılarında görülen sürrenal metastaz sıklığı aşağıda belirtilmiştir (Tablo 13). Akciğer kanserli hastaların diğer onkolojik tanıları olan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak sürrenal beze daha sık metastaz yaptığı saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 13. Adrenal metastazı olan hastalarda kanserlerin dağılımı

	Vaka sayısı	Adrenal metastaz
Kanser	N (%)	N (%)
Bronş ve akciğer malign neoplazmı	296 (32,5)	105 (35,5)
Meme malign neoplazmı	124 (13,6)	15 (12,1)
Kolon malign neoplazmı	93 (10,2)	10 (10,6)
Mide malign neoplazmı	57 (6,3)	8 (14)
Prostat malign neoplazmı	43 (4,7)	3 (7)
Rektum malign neoplazmı	38 (4,2)	6 (1)
Böbrek malign neoplazmı, renal pelvis hariç	32 (3,5)	12 (37,5)
Pankreas malign neoplazmı	29 (3,2)	4 (13,8)
Korpus uteri malign neoplazmı	28 (3,1)	3 (10,7)
Mesane malign neoplazmı	21 (2,3)	4 (19)
Over malign neoplazmı	20 (2,2)	1 (5)
Malign neoplazm, bölge belirtilmemiş	11 (1,2)	4 (36,4)
Deri malign melanomu	9 (1,0)	3 (30)
Serviks uteri malign neoplazmı	8 (0,9)	2 (25)
Safra kesesi malign neoplazmı	7 (0,8)	2 (28,5)
Bağ dokusu ve yumuşak doku diğer malign neoplazmı	6 (0,7)	1 (16,6)
Safra kanalı malign neoplazmı, diğer ve tanımlanmamış bölgelerin	6 (0,7)	1 (16,6)
Toplam	834	184

Adrenal bezlerde radyolojik olarak 11 farklı lezyon tariflenmiştir. Radyolojik olarak en sık tanımlanan lezyon %30,7 (n=279) ile nodüler kalınlaşma, ikinci sıklıkta %24 (n=218) ile diffüz kalınlaşma olarak kaydedilmiştir. Metastaz %20,2 (n=184), adenom %17,3 (n=157), hiperplazi %5,7 (n=52) oranında raporlanmıştır. Radyolojik olarak en az sıklıkta tanımlanan lezyonlar %0,1 (n=1) ile anjiyomyolipom ve %0,1 (n=1) ile kist olmuştur (Tablo 14).

Tablo 14. Adrenal lezyon sıklıkları

Lezyon	n (%)
Diffüz kalınlaşma	218 (24,0)
Nodüler kalınlaşma	279 (30,7)
Adenom	157 (17,3)
Metastaz	184 (20,2)
Hiperplazi	52 (5,7)
Karsinom	5 (0,5)
Kalsifikasyon	7 (0,8)
Paraganglioma	2 (0,2)
Lipom	4 (0,4)
Anjiomyelipom	1 (0,1)
Kist	1 (0,1)
Toplam	910 (100)

Çalışmamıza dahil edilen hastaların adrenal lezyonların anatomik olarak yerleşimleri incelendiğinde %29,56 (n=269) ile her iki adrenal bezde yerleşim gözlenmiştir. Tek taraflı yerleşime sahip adrenal lezyonların %26,68 (n=171) ile sağ adrenal bezde, %73,32 (n=470) ile sol adrenal bezde yer aldığı tespit edilmiştir.

Her iki adrenal bezde lezyonu olan hastaların %84,39 (n=227)'ünde bilateral aynı lezyona sahip oldukları tespit edilmiştir. Her iki adrenal bezde yerleşmiş aynı karakterdeki lezyonların %27,31'i (n=62) metastaz ve diffüz kalınlaşma, %24,23 (n=54)' ü nodüler kalınlaşma, %13,66 (n=31)'sı adenom, %7,49 (n=17) hiperplazi kaydedilmiştir. 42 hastada (%15,61) ise bilateral yerleşimli lezyon tespit edilmesine karşılık iki adrenal bezde farklı lezyonların yer aldığı tespit edilmiştir. Adrenal karsinom, kalsifikasyon, paraganglioma, lipom, anjiomyolipom ve kist karakterindeki lezyonların tek taraflı yerleşim gösterdiği tespit edilmiştir.

Her iki adrenal bezde yer alan metastazların %56,45 (n=35)'i bronş ve akciğer kanseri, %9,68 (n=6)'i meme malign neoplazmı, %8,06 (n=5)'sı pankreas malign neoplazmı, %6,45 (n=4)'i böbrek malign neoplazmı kaynaklı olarak tespit edilmiştir (Tablo 15).

Tablo 15. Bilateral adrenal metastazı olan hastalarda kanser dağılımı

Kanser	n (%)
Bronş ve akciğer kanseri	35 (%56,45)
Meme malign neoplazmı	6 (%9,68)
Pankreas malign neoplazmı	5 (%8,06)
Böbrek malign neoplazmı	4 (%6,45)
Rektum malign neoplazmı	3 (%4,85)
Malign neoplazm, bölge belirtilmemiş	2 (%3,23)
Mesane malign neoplazmı	2 (%3,23)
Safra kesesi malign neoplazmı	1 (%1,61)
Serviks malign neoplazmı	1 (%1,61)
Mide malign neoplazmı	1 (%1,61)
Prostat malign neoplazmı	1 (%1,61)
Kolon malign neoplazmı	1 (%1,61)
Toplam	62 (100)

Sağ adrenal beze yerleşim gösteren lezyonların %35 (n=60)'i nodüler kalınlaşma, %24 (n=41)'ü metastaz ve %22,8 (n=39)'i adenom olarak tespit edildi. Sol adrenal beze yerleşim gösteren lezyonların %30,7 (n=144)'si nodüler kalınlaşma, %26,8 (n=126)'i diffüz kalınlaşma ve %18,1 (n=85)'i adenom olarak tespit edilmiştir. Sağ ve sol adrenal beze yerleşen lezyonların sıklıkları Tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16. Tek taraflı adrenal lezyonların dağılımı

	Sağ n (%)	Sol n (%)
Diffüz	21 (%12,2)	126(%26,8)
Nodüler	60 (%35)	144(%30,7)
Adenom	39 (%22,8)	85(%18,1)
Metastaz	41(%24)	72(%15,4)
Hiperplazi	3(%1,8)	31(%6,6)
Karsinom	3(%1,8)	2(%0,4)
Kalsifikasyon	3(%1,8)	3(%0,6)
Paraganglioma	-	2(%0,4)
Lipom	1(%0,6)	3(%0,6)
Anjiomyelipom	-	1(%0,2)
Kist	-	1 (%0,2)
Toplam	171 (100)	470 (100)

Metastatik lezyonların tamamı incelendiğinde %57,1 (n=105) ile en sık bronş ve akciğer kanseri tanısı tespit edilmiş olup ikinci sırada %8,2 (n=15) ile meme malign neoplazmı, üçüncü sırada %6,5 (n=12) ile böbrek malign neoplazmı, dördüncü sırada %5,4 (n=10) ile kolon malign neoplazmı kaydedilmiştir (Tablo 17).

Tablo 17. Adrenal metastazı olan hastalarda kanser tanılarının dağılımı

Kanser	N (%)	Kanser	N (%)
Bronş ve akciğer kanseri	105 (57,1)		
Meme malign neoplazmı	15 (8,2)	Deri malign melanomu	3 (1,6)
Böbrek malign neoplazmı	12 (6,5)	Korpus uteri malign neoplazmı	3 (1,6)
Kolon malign neoplazmı	10 (5,4)	Prostat malign neoplazmı	3 (1,6)
Mide malign neoplazmı	8 (4,3)	Serviks malign neoplazmı	2 (1,1)
Rektum malign neoplazmı	6 (3,4)	Safra kesesi malign neoplazmı	2 (1,1)
Pankreas malign neoplazmı	4 (2,2)	Over malign neoplazmı	1 (0,5)
Mesane malign neoplazmı	4 (2,2)	Safra kanalı malign neoplazmı	1 (0,5)
Malign neoplazm, bölge belirtilmemiş	4 (2,2)	Bağ doku neoplazmı	1 (0,5)
		Toplam	184 (100)

Sağ adrenal bezdeki lezyonlarda medyan boyutu 11,5 (5-150) mm olarak tespit edilmiştir. Sol adrenal bezdeki lezyonlarda medyan boyutu 11,5 (3-117) mm olarak tespit edilmiştir. Tanımlanan 5 adrenal karsinomun 3 tanesinde boyut bilgisi verilmiştir. En büyük boyut 150 mm, en küçük boyut 10 mm'dir. Diğer boyutu belirtilen lezyon 90 mm'dir.

Tanımlanan 184 metastatik adrenal lezyonda medyan boyut 13 (3-117) mm'dir. Benign lezyonların medyan boyut 11 (6-64) mm olarak tespit edilmiştir. Adrenal metastaz boyutu, benign lezyon boyutları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha büyük saptandı ($p<0,05$).

Çalışmamızda yer alan 910 hastanın %61,2 (n=557)'sine ^{18}F FDG-PET/BT uygulanmıştır. %27,8 (n=253) ^{18}F FDG-PET/BT uygulanmış olmasına rağmen sürrenal lezyon raporlanmamıştır. ^{18}F FDG-PET/BT çekimi yapılan hastaların %54,58 (n=304)'inde ^{18}F FDG-PET/BT görüntülemesi ile sürrenal lezyon tespit edilmiştir. ^{18}F FDG-PET/BT ile sürrenal lezyon tespiti yapılan vakaların %48,68 (n=148)'inde SUV değeri belirtilmiştir. Medyan SUV değeri 6,5 (1-35,7) olarak tespit edilmiştir. Metastazların medyan SUV değeri 8,49 (3,1-35,7), benign lezyonların medyan SUV değeri 4,7 (1-18,40) olarak kaydedilmiştir.

Çalışmamızdaki hastaların %93,07 (n=847)'sine BT görüntülemesi yapılmıştır. %86,54 (n=733)'ünde BT ile adrenal anormallik raporlanmıştır. Kontrastsız toraks BT, 910 hastanın %14 (n=127)'üne uygulanmıştır. Kontrastsız toraks BT çekimi yapılan 127 vakanın %7,08 (n=9)'inde sürrenal lezyon tariflenmiştir. Kontrastlı toraks BT görüntülemesi hastaların %82,7 (n=753)'sine uygulanmış olup %6,64 (n=50)'ünde sürrenal lezyon tariflenmiştir. Kontrastsız üst abdomen BT 910 hastanın %10,9 (n=99)'una uygulanmıştır. %78,79 (n=78) oranında sürrenal lezyon tariflenmiştir. Kontrastlı üst abdomen BT 910 hastanın %82,9 (n=854)'unda uygulanmıştır. %79,27 (n=677) oranında sürrenal lezyon tariflenmiştir.

910 vakanın 53 tanesinde HU değeri raporlanmış olup verilen değerlerin tamamı sayısal olarak belirtilmemiştir. HU değerlerine ait istatistik analiz yapılmamıştır.

Kontrastsız üst abdomen MRG, 910 hastanın %0,32 (n=3)'sinde uygulanmış olup %66,67 (n=2)'sinde sürrenal lezyon tariflenmiştir. Kontrastlı üst abdomen MRG, hastaların %33,30 (n=303)'unda uygulanmış olup %62,37 (n=189)'sinde sürrenal lezyon tespiti yapılmıştır. Tespit edilen lezyonların %31,7 (n=60)'si metastaz, %31,2 (n=59)'si adenom, %16,9 (n=32)'u hiperplazi, %11,1 (n=21) nodüler kalınlık artışı, %5,8 (n=11)'i diffüz kalınlık artışı olarak kaydedilmiştir ve karsinom, kalsifikasyon, paraganlioma, lipom, anjiomyelipom, kist tanılarının her birisi %0,5 (n=1) tespit edilmiştir.

Çalışmamızdaki 910 hastanın %12,9 (n=117)'unda USG ile abdominal görüntüleme yapılmış olup sürrenal lezyon raporlanmamıştır.

Sürrenal lezyonlarının progresyon açısından incelenmesi sonucu çalışmamıza dahil olan hastaların %14,3'ünde (n=130) sürrenal lezyonlarında progresyon tespit edilmiştir. Progresyon görülen adrenal lezyonların incelenmesi sonucunda metastazlar %77,7 (n=101) ile ilk sırada yer almıştır. Nodüler lezyonlar %11,5 (n=15) ile ikinci sırada, adenomlar %4,6 (n=6) ile üçüncü sırada yer almaktadır (Tablo 18). Erkek cinsiyete sahip hastaların %16,1 (n=87), kadın cinsiyete sahip hastaların %11,7 (n=43) oranında adrenal lezyonlarda progresyon izlenmiştir. Cinsiyet ile adrenal lezyon progresyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Sigara içmeyen hastalarda %10,2 (n=42), sigara içen hastalarda %18,1 (n=73), sigarayı

bırakmış hastalarda %13,6 (n=15) oranında adrenal lezyonlarda progresyon tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sürrenal bezde metastatik lezyonu olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında metastatik lezyona sahip hastaların progrese olma oranı istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışmamıza dahil edilen adrenal lezyonu olan hastalarda en sık görülen onkolojik tanı akciğer kanseridir. Akciğer kanseri tanısına sahip hastaların adrenal lezyon progresyon oranı %24,3 (n=72), diğer onkolojik tanılara sahip hastalarda adrenal lezyon progresyon oranı %9,4 (n=58) olarak tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 18. Adrenal lezyonların progresyon açısından dağılımı

Lezyon	Progresyon		Toplam
	Yok n (%)	Var n (%)	
Diffüz	213 (27,3)	5 (3,8)	218
Nodüler	264 (33,8)	15 (11,5)	279
Adenom	151 (19,4)	6 (4,6)	157
Metastaz	83 (10,6)	101 (77,7)	184
Hiperplazi	50 (6,4)	2 (1,5)	52
Karsinom	4 (0,5)	1 (0,7)	5
Kalsifikasyon	7 (0,9)	0 (0)	7
Paraganglioma	2 (1,7)	0 (0)	2
Lipom	4 (3,4)	0 (0)	4
Anjiomyelipom	1 (1,3)	0 (0)	1
Kist	1 (1,3)	0 (0)	1
Toplam	780 (100)	130 (100)	910

Bening lezyona sahip 726 hastanın %1,4 (n=10) 'ü fonksiyonel değerlendirme için endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları kliniğine yönlendirilmiştir. Yapılan tetkiklerde fonksiyonel lezyon saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Kanser hastalarının birçoğunda, kanser tanısı veya takip sırasında bir adrenal kitle tespit edilir. Yıllar içerisinde görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artması ile beraber adrenal bezlerde daha çok kitle lezyonu saptanmaktadır. Adrenal kitleler yüksek malignite potansiyeli göstermektedir. Adrenal bez değerlendirmesi dışında yapılan radyolojik tetkikler sonucunda saptanan >1 cm lezyonlar insidentaloma olarak tarif edilmektedir. Yaşla beraber insidentaloma sıklığının artması ve farklı amaçlarla radyolojik tetkiklerinin kullanımının yaygınlaşması adrenal kitlelerin klinik pratikte daha çok karşımıza çıkmasına neden olmaktadır. İnsidentalomaların prevalansı çalışmalarda farklılar nedeni ile değişkenlik göstermektedir. İnsidentalomaların tespit edilme sıklığı %5-10 oranındadır (110). Otopsi serilerinde %1,4-6 oranında, farklı radyolojik değerlendirmelerin analizinde %0,64 oranında sıklığa sahip olduğu, prevalansının da %0,35-1,9 arasında değiştiği bildirilmiştir (111). Onkolojik tanısı olan 5071 hastanın %17,9'unda (n=910) adrenal lezyon saptanmıştır. Onkolojik tanılı hastalarda saptanan adrenal lezyonların metastatik kitle olabileceği varsayımı ile yaptığımız çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarda metastaz oranımız %20,2'dir.

Adrenal insidentaloma vakalarının 5. ve 6. on yılda daha sık rastladığı, 15-86 yaşları arasında popülasyonun ortalama yaşının 58 olduğu bildirilmiştir. Cinsiyetler arası yaş farkı saptanmamıştır (112). Qdaisat ve ark.'nın tarafından yapılmış adrenal anormalliklere sahip 7817 kanserli hastanın incelendiği çalışmada hastalar 56-71 yaş aralığında olup medyan yaş 64 yıl olarak bildirilmiştir (137). Çalışmamızdaki hastaların yaş verisi literatür ile benzer olarak bulunmuştur.

Kadın erkek oranı farklı çalışmalarda 1,2-2,5 olarak bildirilmiştir (111). Kadın erkek oranı Herrera ve ark.'nın 342 hastalık serisinde 1,5, Kasperlik ve ark.'nın 208 hastalık serisinde 2,5 olarak bulunmuştur (138, 139). Ancak adrenal dışı primer malignitesi bulunan ve adrenal kitlesi olan hastalarda kadın erkek oranı 0,4-0,80 olarak bildirilmiştir. Kadın ve erkek oranı Erbağ ve ark.'nın 113 hastalık serisinde 0,4, Qdaisat ve ark.'nın 7817 hastalık serisinde 0,80 olarak bulunmuştur (109, 137). Çalışmamızda kadın erkek oranı literatür ile benzer bulunmuştur.

Ekstraadrenal malignitesi bulunan ve adrenal kitlesi olan hastaların yer aldığı çalışmalarla karşılaştırıldığında kadın erkek oranı Erbağ ve ark.'nın çalışmasına göre

yüksek bulunmuştur. Diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında kadın erkek oranının yüksek olmasının nedeni 910 hastalık bir hasta serisine ulaşılması ve çalışmamızda yer alan hastalarda erkeklerde daha sık görülen ve adrenal bezlere metastaz oranı yüksek olan akciğer kanseri tanısının ilk sırada yer alması olarak değerlendirilmiştir (140). Qdaisat ve ark.'nın çalışması ile benzer oran elde edilmiştir. İnsidentalomaların incelendiği çalışmalar ile karşılaştırıldığında kadın erkek oranı Herrera ve ark.'nın, Kasperlik ve ark.'nın çalışmalarından daha düşük kadın erkek oranı tespit edilmiştir. Bu çalışmalar primer onkolojik tansısı olmayan hasta grubu ile yapılmıştır. Barzon ve ark. Tarafından insidentalomaları inceledikleri çalışmalarında kadın cinsiyette komorbiditeleri nedeni ile abdominal görüntülemelerin daha fazla uygulandığı bildirilmiştir (111).

Türkiye'de Arduç ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 113 adrenal insidentaloma hastası incelenmiş ve adrenal insidentaloma hastalarında obezite, hipertansiyon ve diyabet sıklığı yüksek olduğu bulunmuştur. Adrenal insidentalomalı hastalarda diyabet ve hipertansiyon sıklıkları %45, obezite sıklığı %46 ve dislipidemi sıklığı %9,7 olarak bildirilmiştir (141). Mantero ve ark. tarafından yapılan 1004 hastalık bir çalışmada hipertansiyon sıklığı %41, diyabet sıklığı %10 ve obezite sıklığı %28 olarak bildirilmiştir (112). Hipertansiyon ve obezite sıklığı Mantero ve ark.'nın yaptığı çalışma ile benzerdir. Diyabet sıklığı çalışmamızda daha yüksek bulunmuştur. Hipertansiyon sıklığı Arduç ve ark.'nın yaptığı çalışma ile benzer olup dislipidemi sıklığı hasta grubumuzda daha yüksek, diyabet ve obezite sıklığı çalışmamızda daha düşük olarak bulunmuştur. Bahsi geçen çalışmalar primer onkolojik tanısı olmayan hastalar ile yapılmıştır. Çalışmamızda dislipidemi sıklığının Arduç ve ark. göre yüksek olmasının nedeni yaş ortalaması daha yüksek bir hasta grubunun varlığına bağlanmıştır. Mantero ve ark.'nın çalışmasına göre diyabet sıklığının yüksek olması çalışmamızda yer alan hasta grubunun beslenme alışkanlıkları, çevresel etkenlere maruziyeti, yaşam tarzı ve genetik yapıdaki farklılıklara bağlı olarak değerlendirilmiştir. Primer malignite tanısı olan hasta grubumuzun obezite sıklığının düşük saptanması maligniteye bağlı kilo kaybı olarak değerlendirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda adrenal insidentaloması olan hastalarda %20,3-40,7 oranında sigara kullanımı olduğu bildirilmiştir. Ekinci ve ark. adrenal insidentalomaları incelediği 64 hastalık serisinde sigara içme oranı %20,3; Akın ve

ark.'nın 543 hastalık serisinde ise %40,7 olarak bildirilmiştir (142, 143) Byeon ve ark. ekstraadrenal malignitesi olan 22 hastalık bir hasta serisinde adrenal metastazlar incelenmiş olup %40,9'unda sigara içme oranı bildirilmiştir (144). Çalışmamızdaki sigara içme oranı, Ekinci ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre yüksek olarak tespit edilmiştir. Diğer taraftan Akın ve ark.'nın ve Byeon ve ark.'nın yapmış olduğu çalışma ile benzerdir.

Çalışmamızda sigara içen hastalarda %55,6 (n=224) oranında akciğer kanseri tespit edilmiştir. Literatür ile uyumlu bulunmuştur. Ayrıca sigara içen hastalarda sigara içmeyenlere göre adrenal dışı malignitelerden kaynaklı metastatik hastalık oranı daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda sigara içen 403 hastanın %63,4 (n=251)'ünde metastatik hastalık tespit edilmiştir. Yang ve ark. pankreas kanserinin metastatik hastalık oluşturması için sigara içiminin risk faktörü olduğunu göstermiştir (145). Sigara kullanımı kanser metastazlarını kolaylaştırabileceği Huang ve ark. tarafından bildirilmiştir (146). Bulgularımız literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Qdaisat ve ark.'nın tarafından yapılmış adrenal anormalliklere sahip 7817 kanserli hastanın incelendiği çalışmada %22,2 gastrointestinal maligniteler, %12,6 üriner maligniteler, %8 meme kanserleri, %7,2 akciğer kanserleri, %6 erkek genital sistem maligniteleri, %4,3 bağ doku kanserleri ile %2,2 jinekolojik maligniteler olduğu bildirilmiştir. Bu tanıların dışında kalan maligniteler diğer başlığı altında gruplandırılmış ve %29,9 oranında vaka bildirilmiştir (137). Çalışmamızda akciğer kanserleri %32,5 (n=296) ilk sırada yer almıştır. Qdaisat ve ark.'nın çalışmasında bildirilen akciğer kanseri oranına göre oldukça yüksektir. Gastrointestinal maligniteler %21,8 (n=199) oranında tespit edilmiş olup Qdaisat ve ark.'nın çalışması ile benzerdir. Meme kanserleri %13,6 (n=124) oranında olup Qdaisat ve ark.'nın çalışmasına göre daha yüksek bir orana sahip olduğu gözlenmiştir. Qdaisat ve ark.'nın çalışması daha geniş kapsamlı bir vaka sayısına sahip olup hematolojik maligniteleri de içeren heterojen bir grup ile yapılmıştır. Çalışmamızda hematolojik maligniteler yer almamaktadır.

Qdaisat ve ark. tek taraflı adrenal anormalliklerin oranını %69,4 ve bunların %70,2'sinin sol adrenal bez yerleşimli olduğunu bildirmiştir (137). Literatür ile bulgularımız koreledir. Qdaisat ve ark. tarafından yapılan çalışmada nodüler kalınlaşma/hiperplazi %43,5, adenom %22,2, metastaz %17,1, adrenokortikal

karsinom %0,1, kalsifikasyon %0,8, lipom %0,1 anjiomyelipom %0,1, kist ve abse %0,1 oranında bildirilmiştir. Qdaisat ve ark. çalışmasına göre nodüler kalınlaşma, adenom ve kist sıklığı daha düşük; metastaz, karsinom ve lipom oranı daha yüksek tespit edilmiştir. Kalsifikasyon ile anjiomyelipom bulgularımız koreledir.

Qdaisat ve ark. çalışması daha geniş bir vaka serisine ulaşmış olup daha heterojen bir tanı çeşitliliğine sahiptir. Adrenal dışı malignitelerin invazyonu, myelolipoma, lenfoma, abse, granümatöz hastalık, hemoraji, hemanjioma ve feokromasitoma gibi radyolojik tanılar bildirilmiştir. Bu radyolojik tanılar bizim çalışmamızda tespit edilmemiştir. Ayrıca çalışmamızda radyolojik olarak diffüz kalınlaşma olarak tariflenen ve uygulanmış görüntüleme yöntemleri ile karakterize edilememiş adrenal anormallik de çalışmamız verilerinde kaydedilmiştir.

İnsidentalomaları kapsayan çalışmalarda metastaz sıklığı %4-26 arasında bildirilmiştir (147, 148). Bulgularımız literatür ile uyumlu olarak adrenal bezlerde %20,2 (n=184) oranında metastaz tespit edilmiştir. Erkek cinsiyette metastaz oranımız daha yüksek olarak tespit edildi. Byeon ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile korele bulgular elde edilmiş olup renal karsinomlar akciğer kanserleri kolorektal kanserlerde erkek cinsiyetin kötü prognostik faktörlerden olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (144).

Farklı çalışmalarda sürrenal metastazı olan hastalarda sık görülen onkolojik tanılar akciğer, meme, renal karsinomlar ile malign melanomdur. Akciğer kanserinin adrenal metastaz oranı %39 oranında, meme kanserinin adrenal metastazları %35, renal karsinom %14 ve melanom %12 olarak bildirilmiştir (149). Çalışmamızda akciğer kanserlerinin sürrenal metastaz oranı literatür ile benzer, meme kanserinin metastaz oranı daha düşük, renal karsinomun ile malign melanomun metastaz oranı daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda malign melanom tanılı hasta sayısı çok azdır. Meme kanserinin adrenal metastaz oranının düşük olması meme kanseri tarama programlarının etkin uygulanması sonucunda meme kanserinin erken dönemde tanınmasına bağlı olabileceği değerlendirilmiştir. Benzer olarak renal karsinomun bir tarama programının olmaması ve insidental olarak metastatik hastalık evresinde tanınması adrenal metastaz oranının yüksekliği ile sonuçlandığı düşünülmüştür.

Erbağ ve ark.'nın 366 serisinde adrenal metastazı olan hastaların %46,8'inde akciğer kanseri, %8,8' inde kolorektal kanser ve %5,4' ünde meme kanseri tanısı bildirilmiştir (109). Çalışmamız akciğer kanseri ve kolorektal kanser için benzer sonuçlara, meme kanseri açısından daha yüksek orana sahiptir. Çalışmamızın Erbağ ve ark.' dan daha geniş bir vaka serisine ulaşmış olması, meme kanseri insidansının artmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Qdaisat ve ark. adrenal anormallikleri %69,4 tek taraflı olarak tespit etmişlerdir ve bunların %70,2'si sol adrenal bez yerleşimli olarak bildirilmiştir. Bilateral adrenal anormallik %30,6 oranında raporlanmıştır (137). Chen ve ark. adrenal metastazlı hastaların %25,8'inde bilateral adrenal metastaz olduğunu bildirmiştir (150). Çalışmamızdaki bilateral adrenal bezlerde yerleşen lezyonların %27,31 (n=62)'i metastazdır. Verilerimiz literatür ile tutarlılık göstermektedir. Ayrıca bilateral adrenal metastazı olan hastalarda en sık görülen primer malignite akciğer kanseriydi. Bilateral adrenal lezyonun görüldüğü durumlarda akla ilk olarak metastaz gelmeli ve primer malignite açısından araştırılmalıdır (109). Bilateral metastatik lezyonun tespit edildiği durumlarda olasılıkla akciğer kanseri açısından hasta tetkik edilmelidir.

Sasaguri ve ark. adrenal bezde 4 cm. 'den büyük bir kitlenin bulunması metastaz açısından %95,5 oranında öngörü değerine sahip olduğunu bildirmiştir (151). Yanagisawa ve ark.'nın çalışmasında adrenal lezyonların 1,8 cm. ve üzerindeki boyutların metastaz açısından %87 oranında öngörü değerine sahiptir (148). Byeon ve ark. tarafından benign adrenal lezyonlarda $3 \pm 1,9$ cm, metastatik adrenal lezyonlarda $5,1 \pm 3,3$ cm ortalama boyuta sahip oldukları tespit edilmiştir (144). Erbağ ve ark. tarafından benign adrenal lezyonlarda $2,15 \pm 1,52$ cm, metastatik adrenal lezyonlarda $2,5 \pm 2,2$ cm ortalama boyuta sahip oldukları tespit edilmiştir (109). Çalışmamızda metastatik lezyonların benign lezyonlara göre anlamlı olarak daha büyük olduğu tespit edilmiş olup literatür ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

AKK büyük tümörlerdir. Ortalama boyutları 10-13 cm arasındadır. Tümörlerin %9-14'ü <6 cm'dir. %3 oranında <4 cm'dir.(44, 45, 104, 152). Çalışmamızda incelenen 5 adrenokortikal karsinom vakasında literatürde belirtildiği gibi diğer adrenal lezyonlara göre daha büyük boyutlu tümörler olarak tespit edilmiştir. Ancak vaka sayısının az olması çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Primer malignitesi olan bir hastada adrenal kitle BT ve MRG ile net olarak karakterize edilemediğinde ^{18}F FDG-PET/BT tercih edilebileceği ve 3,1 SUV eşik değeri ile %100 duyarlılık, %98 özgüllükle adrenal lezyonların benign ve malign ayrımını yapılabildiğini bildirilmiştir. Metser ve ark. 120 hastayı kapsayan çalışmasında malign lezyonların ortalama SUV değerini $10,13 \pm 5,74$, benign lezyonların SUV değerini $1,78 \pm 0,91$ olarak bildirmişlerdir (153). Çalışmamızdaki bulgular literatür ile uyumludur. Benign lezyonların ortalama $5,95 \pm 3,81$ SUV değeri Metser ve ark.'nın çalışmasından yüksek bulunmuştur. Metser ve ark. çalışması onkolojik tanısı olmayan hastaları endokrinolojik morbiditeleri ve hematolojik maligniteleri içerdiğinden heterojen bir hasta grubuna sahiptir. Çalışmamız sadece onkolojik tanıya sahip hastalar ile yapılmış olması dikkate alındığında radyolojik olarak benign olarak tariflenen lezyonların malign olma potansiyeli de dikkate alınmalıdır.

BT incelemelerinde adrenal insidentaloma sıklığı %4,2-7,1 oranında değişkenlik göstermektedir (154-156). Qdaisat ve ark. kanserli hastaların BT incelemelerinde adrenal lezyon prevalansını %13,5 olarak bildirmiştir (137). Çalışmamızda 910 kanser tanısı olan hasta incelenmiş olup BT ile görüntüleme yapılan hastalarda adrenal lezyon sıklığı %14,4 olarak tespit edilmiştir. Adrenal insidentaloma sıklığı ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir oran saptanmış olup Qdaisat ve ark. çalışması ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızdaki hastaların %93,07 (n=847)'inde BT uygulaması yapılmış ve adrenal lezyonlar raporlanmış olmasına rağmen HU ve washout değerleri açıkça belirtilmemiştir. Çalışmamızın retrospektif olması, radyoloji raporlarında adrenal lezyonlara ait HU ve washout değerlerinin belirtilmemiş olması çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır. Standartları daha iyi belirlenmiş çalışmalara ve sonuç raporlama sistemlerine ihtiyaç bulunmaktadır.

MRG, BT ile benzer tanısallıkla sahiptir ve MRG, kontrastsız BT'de belirsiz kalan adrenal lezyonların karakterize edilmesinde kullanılır (157). Heinz-Peer ve ark.'nın 134 vakalık serisinde MRG ile tanımlanan kitlelerin histopatolojik korelasyonu değerlendirilmiştir. Hastaların %56'sında adenom, %6'sında karsinom ve %6'sında metastaz tespit edilmiştir. Benign ve malign kitlelerin ayrımında duyarlılığı %91, özgüllüğü %94 ve doğruluğu %93 bulunmuştur (158). Çalışmamızda %31,7

(n=60)'si metastaz, %31,2 (n=59)'si adenom olarak kaydedilmiş olup adenom tespit oranımız düşük, metastaz tespit oranımız yüksek olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki metastaz tespit oranımızın yüksekliğinin sebebi hasta grubumuzun primer malignite tanısına sahip olması olarak değerlendirilmiştir.

Adrenal bezler USG incelemesine uygun organlardır (159). Adrenal patolojilerin tespitinde; kolay ulaşılabilir ve ucuz olması sebebiyle öncelikle tercih edilecek yöntemlerden birisi USG olmalıdır. Ancak küçük kitlelerin tespitinde BT ve MRG 'ye göre düşük doğruluğa sahiptir. USG, kistik bir kitleyi solid bir kitleden ayırt etmede yararlıdır. Adrenal bezlerin değerlendirilmesinde sınırlı bir role sahiptir (160). İkinci ve ark.'nın adrenal insidentalomalar üzerine yapmış olduğu çalışmada %51,5 oranında tanıda USG kullanılmıştır (142). Çalışmamızdaki 910 hastanın %12,9 (n=117)'unda USG ile abdominal görüntüleme yapılmış olup sürrenal lezyon raporlanmamıştır. Bağırsaklardaki gaz içeriğinin ve obezitenin USG' nin görüntü kalitesinin bozulmasına neden olması ve kullanıcı bağımlı olan bu görüntüleme yönteminin uygulayan hekimin deneyiminden etkilenmesine bağlı olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamız geniş bir kanser hastası grubu üzerinde olup radyoloji raporlarına dayanarak tespit edilen adrenal lezyonların incelenmesi ile yapılmıştır. Patolojik ve radyolojik korelasyon bulunmamaktadır. Çalışmamızdaki adrenal lezyon tanıları yalnızca radyoloji raporlarının terminolojisine dayanmakta olup hormonal ve histolojik veriler ile desteklenmemiştir. Kanserli hastalarda insidental adrenal kitlelerin tespitini yapan radyologların raporları, hastanın ileri tetkik yapıp yapılmayacağı kararını etkiliyor gibi görünmektedir (161). Radyoloji raporlarında standart terminoloji kullanımı klinik kararların daha sağlıklı alınmasını sağlayacaktır. Retrospektif çalışmamız radyoloji raporlarındaki standardize olmayan dil kullanımı nedeni ile kısıtlılıklar içermesine rağmen kanserli hastalardaki insidental adrenal lezyonların dağılımını görmemizi sağladı.

Kanser hastalarında tespit edilen adrenal kitlelerin metastaz olduğu varsayımını değerlendiren çalışmamızdaki BT incelemelerinde adrenal insidentaloma sıklığı %14,4 olup literatürde bildirilen %4,2-7,1 oranından daha yüksektir (155, 156). Elde ettiğimiz sonuçlarda metastaz oranımız %20,2'dir. Onkoloji kliniğimize başvuran kanserli hastaların insidental adrenal lezyon tespit oranının yüksekliği

hastaların demografik özelliklerinden etkilenmiş olabilir. Diğer yandan adrenal bölgeyi içermeyen görüntüleme yaptırma ihtimali düşük olan kanser tanısı olan hastalar da dikkate alındığında kanserli hastalarda insidental adrenal lezyon sıklığı daha yüksek olabilir.

Kanser hastaların tanı, evreleme ve takibi sırasında tespit edilen tesadüfi adrenal kitlelerin takip ve değerlendirmesi hastanın genel yönetimini etkileyebilecek diğer malignitelerin ve komorbiditelerin tespitine neden olabilir. Bu nedenle insidentalomaların malignite potansiyelini ve fonksiyonel durumunu değerlendirmek için uygun görüntüleme yöntemleri ve biyokimya tetkikleri ile değerlendirilmesi gerekmektedir. Endokrin Derneği/Amerikan Endokrin Cerrahisi Derneği ve Avrupa Endokrinoloji Derneği'nin insidentalomaların yönetimi kılavuzlarındaki yönergeler ile Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneğinin Adrenal ve Gonadal Hastalıklar kılavuzundaki yönergeler takip edilmelidir.

Çalışmamız retrospektif olması, tek merkez deneyimini yansıtmaması, vaka sayısının az olması, tespit edilen adrenal lezyonların endokrinolojik açıdan değerlendirilmemiş olması, adrenal lezyonların sadece radyolojik verilerle ele alınmış olması, histopatolojik olarak radyolojik tanımlanmaların desteklenmemiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

Çalışmamızdaki sonuçları doğrulamak, klinisyen kararlarını etkileyen radyoloji raporlarında standardize edebilmek ve hangi hastaya ileri tetkik ve tedavi uygulanacağına karar verebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Adrenal insidentalomalar, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntülemenin kullanımının artması ile giderek artan sıklıkta karşımıza çıkmaktadır. çalışmamızda tıbbi onkoloji kliniğimize başvuran kanserli hastalarda adrenal insidentalomaların 2018-2023 yılları arasındaki sıklığını araştırmak için 910 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Adrenal lezyonların tanısının konulmasında, lezyonların karakterize edilmesinde ve benign-malign ayrımının yapılabilmesinde bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme yardımcı olabilir. Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografi ile adrenal lezyonlar değerlendirilmiş olsa bile hangisinin performansının üstün olduğunun belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Adrenal kitlelerin boyutu, hastanın kliniği ve fonksiyonel olup olmaması da ayrıca önemlidir. Ayrıca adrenal lezyonların kesin olarak tanımlanması için histopatolojik korelasyon gereklidir. Adrenal kitlelerin tanısında ve tedavi şeklinin belirlenmesinde Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği ile koordineli hareket etmek insidentalomaların yönetimini kolaylaştıracaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Young WF, Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med*. 2007;356(6):601-10.
2. Osella G, Terzolo M, Borretta G, Magro G, Ali A, Piovesan A, et al. Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1994;79(6):1532-9.
3. Park SH, Kim M-J, Kim JH, Lim JS, Kim KW. Differentiation of adrenal adenoma and nonadenoma in unenhanced CT: new optimal threshold value and the usefulness of size criteria for differentiation. *Korean journal of radiology*. 2007;8(4):328-35.
4. Glomset DA. The incidence of metastasis of malignant tumors to the adrenals. *The American Journal of Cancer*. 1938;32(1):57-61.
5. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer*. 1950;3(1):74-85.
6. Adrenal T, Grubu GHÇ. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2019.
7. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European society of endocrinology clinical practice guideline in collaboration with the European network for the study of adrenal tumors. *European journal of endocrinology*. 2016;175(2):G1-G34.
8. Young Jr WF, Kebebew E, Carty SE, Chen W. Evaluation and management of the adrenal incidentaloma. *Up To Date*. 2019.
9. Eustachius B *Opuscula AdRs, Efficio et Administratione*. Venice: V.V., Lucchino; 1564. Cited by:Hiatt JR, Hiatt N. The conquest of Addison's disease. *The American journal of surgery*. 1997;174:280-3.
10. Cuvier G L *CLecons d'anatomie comparee* PB, 1800-1805. Cited by: Mihai,R.Farndon, J.R: . *Surgical Embryology and Anatomy of the Adrenal Glands*. In: Clark, O. H.; Duh, Q. eds. *Textbook of Endocrine Surgery*. 1997:447-9.

11. Gaunt R. History of the adrenal cortex, In: Greep RO, Astwood EB (eds): Handbook of Physiology. American Physiological Society, Washington. 1975;Sec.7: Endocrinology Vol VI: Adrenal gland.:1.
12. Abecassls M, McLoughlin M, Langer B, Kudlow J. Serendipitous adrenal masses: prevalence, significance, and management. The American journal of surgery. 1985;149(6):783-8.
13. Tan S, Mulrow P. Aldosterone in hypertension and adenoma. Bondy PK, Rosenberg LE: Metabolic Control and Disease, p 1501, Saunders, Philadelphia. 1979.
14. Mitty HA, editor Embryology, anatomy, and anomalies of the adrenal gland. Seminars in roentgenology; 1988: Elsevier.
15. Wells S A Jr Santen R J. The pituitary and adrenal glands. In: Sabiston DC : Textbook of Surgery, Ed.13, WB Saunders Co.,1986.
16. Barwick T, Malhotra A, Webb J, Savage M, Reznick R. Embryology of the adrenal glands and its relevance to diagnostic imaging. Clinical radiology. 2005;60(9):953-9.
17. Orchard TG, Clive S van Heerden, Jon A Weaver, Amy. Pheochromocytoma—continuing evolution of surgical therapy. Surgery. 1993;114(6):1153-9.
18. Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH. Extra-adrenal pheochromocytoma. The Journal of urology. 1992;147(1):1-10.
19. Coupland R E, editor. Observations on the size distribution of chromaffine granules and on the identity of adrenaline- and noradrenaline-storing chromaffine cells in vertebrates and man In: Heller, H Lederis, K eds Subcellular organization and function in endocrine tissues Society for Endocrinology memoirs, vol 19 Proceedings of a symposium held at the University of Bristol Society for Endocrinology 1971 1971; Bristol, England.
20. Baxter J D TJB. Baxter J D, Tyrrell J B, The adrenal Cortex. In: Felix P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA : Endocrinology and Metabolism. p.385, McGraw Hill Book Co., New York, 1981.
21. Mills S. Histology for Pathologists. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2007.

22. Anderson J Kj, Cadeddu J. Surgical Anatomy of the Retroperitoneum, Adrenals, Kidneys, and Ureters. Campbell-Walsh Urology. p.3-37. 2007. .
23. W.Richard Webb WEB, Nancy M. Major. . Fundamentals of Body CT .Adrenal Glands; 303-316.
24. Paulsen dF. Basic Histology. Stamford: Appleton & Lange; 1996.
25. Cotran R S KV, Robbins S L. Robbins Pathologic Basis of Disease. Ed.4, p.1248, WB Saunders, Philadelphia, 1989.
26. Stocco DM, Clark BJ. Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells. Endocrine reviews. 1996;17(3):221-44.
27. Arlt W, Stewart PM. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2005;34(2):293-313.
28. Turgut S. Anjiotensin dönüştürücü enzim ve I/D polimorfizmi. Medical Journal of Süleyman Demirel University. 2005;12(4):53-7.
29. Jacobson L. Hypothalamic–pituitary–adrenocortical axis regulation. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2005;34(2):271-92.
30. Finkelstein M, Shaefer JM. Inborn errors of steroid biosynthesis. Physiological Reviews. 1979;59(2):353-406.
31. KISA E. Adrenal Bezlerin Anatomisi ve Fizyolojisi. Türkiye Klinikleri Urology-Special Topics. 2021;14(2):1-11.
32. Young J B; Landsberg L. Catecholamines and the Adrenal Medulla. In: Wilson, J. D. Foster, D. W. Kronenberg, H. M. Larsen, P. R. eds. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998:665-728.
33. Guimarães S, Moura D. Vascular adrenoceptors: an update. Pharmacological reviews. 2001;53(2):319-56.
34. Moreira Jr SG, Pow-Sang JM. Evaluation and management of adrenal masses. Cancer Control. 2002;9(4):326-34.
35. Nutting C, Page S. Iatrogenic Cushing's syndrome due to nasal betamethasone: a problem not to be sniffed at! Postgraduate medical journal. 1995;71(834):231.
36. Mann M, Koller E, Murgo A, Malozowski S, Bacsanyi J, Leinung M. Glucocorticoidlike activity of megestrol: a summary of food and drug

- administration experience and a review of the literature. *Archives of Internal Medicine*. 1997;157(15):1651-6.
37. Wagner-Bartak NA, Baiomy A, Habra MA, Mukhi SV, Morani AC, Korivi BR, et al. Cushing syndrome: diagnostic workup and imaging features, with clinical and pathologic correlation. *American Journal of Roentgenology*. 2017;209(1):19-32.
 38. Williams ED, Siebenmann R, Sobin LH, Organization WH. Histological typing of endocrine tumours: World Health Organization; 1980.
 39. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *The lancet*. 2015;386(9996):913-27.
 40. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(5):1526-40.
 41. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson A, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos G, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(12):5593-602.
 42. Nieman LK, Lacroix A, Martin K. Clinical manifestations of adrenal insufficiency in adults. UpToDate Waltham, MA: UpToDate [https:// www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-adrenal-insufficiency-in-adults](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-adrenal-insufficiency-in-adults) Last updated November. 2016;4.
 43. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *The Lancet*. 2006;367(9522):1605-17.
 44. Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2009;23(2):273-89.
 45. Abiven G, Coste J, Groussin L, Anract P, Tissier Fdr, Legmann P, et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(7):2650-5.

46. Bourdeau I, Parisien-La Salle S, Lacroix A. Adrenocortical hyperplasia: A multifaceted disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;34(3):101386.
47. Maillet M, Bourdeau I, Lacroix A. Update on primary micronodular bilateral adrenocortical diseases. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2020;27(3):132-9.
48. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(5):1889-916.
49. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, et al. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(14):1811-20.
50. Young W, Kaplan N. Pathophysiology and clinical features of primary aldosteronism. UpToDate. 2016.
51. Williams TA, Gomez-Sanchez CE, Rainey WE, Giordano TJ, Lam AK, Marker A, et al. International histopathology consensus for unilateral primary aldosteronism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(1):42-54.
52. Mattsson C, Young Jr WF. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nature clinical practice nephrology*. 2006;2(4):198-208.
53. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, Carey RM, Hopkins PN, Williams GH, et al. The unrecognized prevalence of primary aldosteronism: a cross-sectional study. *Annals of Internal Medicine*. 2020;173(1):10-20.
54. Clore J, Schoolwerth A, Watlington CO. When is cortisol a mineralocorticoid? *Kidney international*. 1992;42(6):1297-308.
55. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(9):3266-81.

56. Sheaves R, Goldin J, Reznick RH, Chew SL, Dacie JE, Lowe DG, et al. Relative value of computed tomography scanning and venous sampling in establishing the cause of primary hyperaldosteronism. *European journal of endocrinology*. 1996;134(3):308-13.
57. Gleason PE, Weinberger MH, Pratt JH, Bihle R, Eller D, Donohue JP. Evaluation of diagnostic tests in the differential diagnosis of primary aldosteronism: unilateral adenoma versus bilateral micronodular hyperplasia. *The Journal of urology*. 1993;150(5):1365-8.
58. K YM. Yaytokgil M. Konjenital adrenal hiperplazi, primer aldosteronizm, adrenal medulla hastalıkları (feokromositoma ve paraganglioma). Altuğ MU, Aydın C, editörler. *Adrenal Hastalıkları ve Cerrahi Tedavisi*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri. 2021:32-40.
59. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, Lenders JW, Naruse M, Plouin PF, et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension*. 2014;63(1):151-60.
60. Lim V, Guo Q, Grant CS, Thompson GB, Richards ML, Farley DR, et al. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in predicting surgical cure of primary aldosteronism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(8):2712-9.
61. Wu W-C, Peng K-Y, Lu J-Y, Chan C-K, Wang C-Y, Tseng F-Y, et al. Cortisol-producing adenoma-related somatic mutations in unilateral primary aldosteronism with concurrent autonomous cortisol secretion: their prevalence and clinical characteristics. *European Journal of Endocrinology*. 2022;187(4):519-30.
62. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clinical endocrinology*. 2007;66(5):607-18.
63. Sukor N, Gordon RD, Ku YK, Jones M, Stowasser M. Role of unilateral adrenalectomy in bilateral primary aldosteronism: a 22-year single center experience. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(7):2437-45.

64. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *The Lancet*. 2017;390(10108):2194-210.
65. Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Human Reproduction Update*. 2004;10(6):469-85.
66. Merke DPB, Stefan R. Congenital adrenal hyperplasia *The Lancet* 2005;365(9477):2125-36.
67. Auchus RJ. The classic and nonclassic congenital adrenal hyperplasias. *Endocrine Practice*. 2015;21(4):383-9.
68. Otten B, Stikkelbroeck M, Claahsen-van Der Grinten H, Hermus A. Puberty and fertility in congenital adrenal hyperplasia. *Abnormalities in puberty*. 2005;8:54-66.
69. New MI, DUPONT B, PANG S, POLLACK M, LEVINE LS, editors. An update of congenital adrenal hyperplasia. *Proceedings of the 1980 Laurentian Hormone Conference*; 1981: Elsevier.
70. Dessinioti C, Katsambas A. Congenital adrenal hyperplasia. *Dermato-endocrinology*. 2009;1(2):87-91.
71. Miller WL. Fetal endocrine therapy for congenital adrenal hyperplasia should not be done. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2015;29(3):469-83.
72. Şimşek Y, Polat S, Riepe FG, Diri H, Tanrıverdi F, Karaca Z, et al. 17-Alpha Hydroxylase Deficiency: A Rare Case of Primary Amenorrhea and Hypertension. *Turkish Journal of Endocrinology & Metabolism*. 2014;18(4).
73. Sahakitrungruang T. Clinical and molecular review of atypical congenital adrenal hyperplasia. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*. 2015;20(1):1.
74. Erdoğan MF. Multipl endokrin neoplaziler. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, editörler. *İç Hastalıkları*. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003. p.2416-30.

75. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Harsoulis F. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocrine-related cancer*. 2007;14(4):935-56.
76. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. *The Lancet*. 2005;366(9486):665-75.
77. STEIN PP, BLACK HR. A Simplified Diagnostic Approach to Pheochromocytoma A Review of the Literature and Report of One Institution's Experience. *Medicine*. 1991;70(1):46-66.
78. Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney international*. 1991;40(3):544-56.
79. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young Jr WF. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(2):553-8.
80. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *Jama*. 2002;287(11):1427-34.
81. Kudva YC, Sawka AM, Young Jr WF. The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(10):4533-9.
82. Timmers HJ, Taïeb D, Pacak K, Lenders JW. Imaging of pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocrine Reviews*. 2024;45(3):414-34.
83. Neumann HP, Young Jr WF, Eng C. Pheochromocytoma and paraganglioma. *New England journal of medicine*. 2019;381(6):552-65.
84. Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Koch JA, Neumann HP, Petersenn S, et al. Laparoscopic and retroperitoneoscopic treatment of pheochromocytomas and retroperitoneal paragangliomas: results of 161 tumors in 126 patients. *World journal of surgery*. 2006;30:899-908.
85. Ellis RJ, Patel D, Prodanov T, Sadowski S, Nilubol N, Adams K, et al. Response after surgical resection of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma:

- can postoperative biochemical remission be predicted? *Journal of the American College of Surgeons*. 2013;217(3):489-96.
86. Tong A, Li M, Cui Y, Ma X, Wang H, Li Y. Temozolomide is a potential therapeutic tool for patients with metastatic pheochromocytoma/paraganglioma—case report and review of the literature. *Frontiers in endocrinology*. 2020;11:61.
87. Hadoux J, Favier J, Scoazec JY, Leboulleux S, Al Ghuzlan A, Caramella C, et al. SDHB mutations are associated with response to temozolomide in patients with metastatic pheochromocytoma or paraganglioma. *International Journal of Cancer*. 2014;135(11):2711-20.
88. Scheible W, Coel M, Siemers P, Siegel H. Percutaneous aspiration of adrenal cysts. *American Journal of Roentgenology*. 1977;128(6):1013-6.
89. Aydın. Z. Adrenal lezyonların değerlendirilmesinde radyolojik görüntüleme yöntemleri. Altuğ MU, Aydın C, editörler. *Adrenal Hastalıkları ve Cerrahi Tedavisi*. 1. Baskı. Ankara. Türkiye Klinikleri. 2021:50-7.
90. Bokhari MR, Zulfiqar H, Leslie SW, Garla VV. Adrenal myelolipoma. 2017.
91. Kocatürk C. Mediastinal nörojenik tümörler. *Toraks Cerrahisi Bulteni*. 2011;2(2):106-16.
92. Kushner BH. Neuroblastoma: a disease requiring a multitude of imaging studies. *Journal of Nuclear Medicine*. 2004;45(7):1172-88.
93. Mehta N, Tripathi R, Popli M, Nijhawan V. Bilateral intraabdominal ganglioneuroblastoma in an adult. *The British Journal of Radiology*. 1997;70(829):96-8.
94. Wang TN, Padmanaban V, Bashian EJ, Davis HW, Kirsch MJ, Phay JE, et al. Clinical characteristics and outcomes of adrenal hemorrhage. *Surgery*. 2024;176(1):76-81.
95. Marti JL, Millet J, Sosa JA, Roman SA, Carling T, Udelsman R. Spontaneous adrenal hemorrhage with associated masses: etiology and management in 6 cases and a review of 133 reported cases. *World journal of surgery*. 2012;36:75-82.

96. Alhajri K, Alhasan I, Alzerwi N, Abudaff N. Adrenal haemangioma. Case Reports. 2011;2011: bcr1220103604.
97. Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, et al. Adrenocortical carcinoma. Endocrine reviews. 2014;35(2):282-326.
98. Hsing AW, Nam JM, Co Chien HT, McLaughlin JK, Fraumeni Jr JF. Risk factors for adrenal cancer: an exploratory study. International journal of cancer. 1996;65(4):432-6.
99. Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M. Management of adrenocortical carcinoma. Clinical endocrinology. 2004;60(3):273-87.
100. Song G, Joe BN, Yeh BM, Meng MV, Westphalen AC, Coakley FV. Risk of catecholamine crisis in patients undergoing resection of unsuspected pheochromocytoma. International braz j urol. 2011;37:35-41.
101. Bharwani N, Rockall AG, Sahdev A, Gueorguiev M, Drake W, Grossman AB, et al. Adrenocortical carcinoma: the range of appearances on CT and MRI. American journal of roentgenology. 2011;196(6):W706-W14.
102. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, Mayo-Smith WW, Megibow AJ, Yee J, et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. Journal of the American College of Radiology. 2010;7(10):754-73.
103. Hussain S, Belldegrün A, Seltzer S, Richie J, Gittes R, Abrams H. Differentiation of malignant from benign adrenal masses: predictive indices on computed tomography. American journal of roentgenology. 1985;144(1):61-5.
104. Sturgeon C, Shen WT, Clark OH, Duh Q-Y, Kebebew E. Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: how much does tumor size predict the likelihood of malignancy? Journal of the American College of Surgeons. 2006;202(3):423-30.
105. Jhala NC, Jhala D, Eloubeidi MA, Chhieng DC, Crowe DR, Roberson J, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the adrenal glands: analysis of 24 patients. Cancer Cytopathology: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2004;102(5):308-14.
106. Jasim S, Habra MA. Management of adrenocortical carcinoma. Current oncology reports. 2019;21:1-11.

107. SPARTALIS E, DRIKOS I, IOANNIDIS A, CHRYSIKOS D, ATHANASIADIS DI, SPARTALIS M, et al. Metastatic Carcinomas of the Adrenal Glands: From Diagnosis to Treatment. *Anticancer Research*. 2019;39(6):2699-710.
108. Wagnerova H, Lazurova I, Felsoci M. Adrenal metastases. *Bratislavske Lekarske Listy*. 2013;114(4):237-40.
109. Erbag G, Asik M, Eroglu M, Gunes F, Sen H, Ukinc K, et al. Adrenal Metastazlar. *Uluslararası Klinik Araştırmalar Dergisi*. 2014;2(1):21-5.
110. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocrine reviews*. 1995;16(4):460-84.
111. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *European journal of endocrinology*. 2003;149(4):273-85.
112. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Alì A, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(2):637-44.
113. D. K. Adrenal insidentaloma. Altuğ MU, Aydın C, editörler. *Adrenal Hastalıkları ve Cerrahi Tedavisi*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri. 2021:24-31.
114. ERBİL Y, BARBAROS U. Adrenal İnsidentalomalara Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri General Surgery-Special Topics*. 2008;1(2):10-6.
115. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass (incidentaloma). *Annals of internal medicine*. 2003;138(5):424-9.
116. Hamrahian AH, Ioachimescu AG, Remer EM, Motta-Ramirez G, Bogabathina H, Levin HS, et al. Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(2):871-7.
117. Oyar O, Adanır E, Gülsoy UK, Çandır Ö. Adrenal kitlelerin ayırıcı tanısında bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılan iğne biyopsilerinin yeri. *Medical Journal of Süleyman Demirel University*. 2003;10(4).

118. Sohaib SA, Hanson JA, Newell-Price JD, Trainer PJ, Monson JP, Grossman AB, et al. CT appearance of the adrenal glands in adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172(4):997-1002.
119. Vincent JM, Trainer PJ, Reznick RH, Marcus AJ, Dacie JE, Armstrong P, et al. The radiological investigation of occult ectopic ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Clin Radiol.* 1993;48(1):11-7.
120. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4955-62.
121. Boscaro M, Fallo F, Barzon L, Daniele O, Sonino N. Adrenocortical carcinoma: epidemiology and natural history. *Minerva Endocrinol.* 1995;20(1):89-94.
122. Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, Berghold A, Bauernhofer T, Trummer H, et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology.* 2005;234(2):479-85.
123. Lingam RK, Sohaib SA, Vlahos I, Rockall AG, Isidori AM, Monson JP, et al. CT of primary hyperaldosteronism (Conn's syndrome): the value of measuring the adrenal gland. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181(3):843-9.
124. Quint LE, Glazer GM, Francis IR, Shapiro B, Chenevert TL. Pheochromocytoma and paraganglioma: comparison of MR imaging with CT and I-131 MIBG scintigraphy. *Radiology.* 1987;165(1):89-93.
125. Motta-Ramirez GA, Remer EM, Herts BR, Gill IS, Hamrahian AH. Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185(3):684-8.
126. van Gils AP, Falke TH, van Erkel AR, Arndt JW, Sandler MP, van der Mey AG, et al. MR imaging and MIBG scintigraphy of pheochromocytomas and extraadrenal functioning paragangliomas. *Radiographics.* 1991;11(1):37-57.
127. Namimoto T, Yamashita Y, Mitsuzaki K, Nakayama Y, Makita O, Kadota M, et al. Adrenal masses: quantification of fat content with double-echo chemical shift in-phase and opposed-phase FLASH MR images for differentiation of adrenal adenomas. *Radiology.* 2001;218(3):642-6.

128. Kushner BH. Neuroblastoma: a disease requiring a multitude of imaging studies. *J Nucl Med.* 2004;45(7):1172-88.
129. Mehta N, Tripathi RP, Popli MB, Nijhawan VS. Bilateral intraabdominal ganglioneuroblastoma in an adult. *Br J Radiol.* 1997;70:96-8.
130. Itoh K, Yamashita K, Satoh Y, Sawada H. MR imaging of bilateral adrenal hemorrhage. *J Comput Assist Tomogr.* 1988;12(6):1054-6.
131. van der Harst E, de Herder WW, Bruining HA, Bonjer HJ, de Krijger RR, Lamberts SWJ, et al. [123I]Metaiodobenzylguanidine and [111In]Octreotide Uptake in Benign and Malignant Pheochromocytomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2001;86(2):685-93.
132. Zettinig G, Mitterhauser M, Wadsak W, Becherer A, Pirich C, Vierhapper H, et al. Positron emission tomography imaging of adrenal masses: 18 F-fluorodeoxyglucose and the 11 β -hydroxylase tracer 11 C-metomidate. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2004;31:1224-30.
133. Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca BB, Latronico AC, Carneiro PC, Ferreira Alves VA, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer.* 2000;88(4):711-36.
134. Patil R, Ona MA, Papafragkakis C, Duddempudi S, Anand S, Jamil LH. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of adrenal lesions. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology.* 2016;29(3):307.
135. Stowasser M, Gordon RD, Rutherford JC, Nikwan NZ, Daunt N, Slater GJ. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* 2001;2(3):156-69.
136. Young Jr WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery.* 2004;136(6):1227-35.
137. Qdaisat A, Bedrose S, Ezzeldin O, Moawad AW, Yeung S-CJ, Elsayes KM, et al. The prevalence and spectrum of reported incidental adrenal abnormalities in abdominal computed tomography of cancer patients: The experience of a comprehensive cancer center. *Frontiers in Endocrinology.* 2022;13:1023220.

138. Kasperlik-Zaluska A, Rosłonowska E, Słowińska-Srzednicka J, Migdalska B, Jeske W, Makowska A, et al. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. *Clinical endocrinology*. 1997;46(1):29-37.
139. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Sheedy PF, Istrup DM. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery*. 1991;110(6):1014-21.
140. Chrisoulidou A, Rakitzi P, Boudina M, Apostolidou-Kiouti F, Poimenidou E, Papanikolaou A, et al. Patients with extra-adrenal malignancies and adrenal lesions have similar rates of subclinical hypercortisolism compared with patients with true adrenal incidentalomas. *Hormones*. 2019;18:85-9.
141. Arduc A, Isik S, Ozuguz U, Tutuncu YA, Kucukler FK, Ozcan HN, et al. Relationship between thyroid nodules and non-functioning adrenal incidentalomas and their association with insulin resistance. *Endocrine research*. 2014;39(3):99-104.
142. Ekinci F, Soyaltın U, Yaşar H, Akar H, Demirci Yıldırım T, Ugur MC, et al. Assessment of adrenal incidentaloma patients. *The Journal of Tepecik Education and Research Hospital*. 2016.
143. Akın Ş, Dağdelen S, Yıldız BO, Gürlek A, Erbaş T, Bayraktar M. İNİDİTAL ADRENAL LEZYONLARIN KLİNİK, HORMONAL VE HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ SONUÇLARI. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2020;21(2):150-6.
144. Byeon KH, Ha YS, Choi SH, Kim BS, Kim HT, Yoo ES, et al. Predictive factors for adrenal metastasis in extra-adrenal malignancy patients with solitary adrenal mass. *Journal of surgical oncology*. 2018;118(8):1271-6.
145. Yang J, Chheda C, Lim A, Hauptschein D, Zayou L, Tang J, et al. HDAC4 mediates smoking-induced pancreatic cancer metastasis. *Pancreas*. 2022;51(2):190-5.
146. Huang R-Y, Chen GG. Cigarette smoking, cyclooxygenase-2 pathway and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. 2011;1815(2):158-69.

147. van den Broek J, Geenen R, Heijnen L, Kobus C, Schreurs H. Adrenal incidentalomas during diagnostic work-up of colorectal cancer patients: what is the risk of metastases? *Annals of surgical oncology*. 2018;25:1986-91.
148. Yanagisawa M, Malik DG, Loehfelm TW, Fananapazir G, Corwin MT, Campbell MJ. Adrenal tumors found during staging and surveillance for colorectal cancer: benign incidentalomas or metastatic disease? *World Journal of Surgery*. 2020;44:2282-7.
149. McLean K, Lilienfeld H, Caracciolo JT, Hoffe S, Tourtelot JB, Carter WB. Management of isolated adrenal lesions in cancer patients. *Cancer Control*. 2011;18(2):113-26.
150. Chen J, He Y, Zeng X, Zhu S, Li F. Distinguishing between metastatic and benign adrenal masses in patients with extra-adrenal malignancies. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:978730.
151. Sasaguri K, Takahashi N, Takeuchi M, Carter RE, Leibovich BC, Kawashima A. Differentiation of benign from metastatic adrenal masses in patients with renal cell carcinoma on contrast-enhanced CT. *American Journal of Roentgenology*. 2016;207(5):1031-8.
152. Paton BL, Novitsky YW, Zerey M, Harrell AG, Norton HJ, Asbun H, et al. Outcomes of adrenal cortical carcinoma in the United States. *Surgery*. 2006;140(6):914-20.
153. Metser U, Miller E, Lerman H, Lievshitz G, Avital S, Even-Sapir E. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses. *Journal of Nuclear Medicine*. 2006;47(1):32-7.
154. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *Journal of endocrinological investigation*. 2006;29:298-302.
155. Grossman A, Koren R, Tirosh A, Michowiz R, Shohat Z, Rahamimov R, et al. Prevalence and clinical characteristics of adrenal incidentalomas in potential kidney donors. *Endocrine Research*. 2016;41(2):98-102.
156. Hammarstedt L, Muth A, Wängberg B, Björnelid L, Sigurjónsdóttir HA, Götherström G, et al. Adrenal lesion frequency: a prospective, cross-sectional

- CT study in a defined region, including systematic re-evaluation. *Acta radiologica*. 2010;51(10):1149-56.
157. Adam SZ, Nikolaidis P, Horowitz JM, Gabriel H, Hammond NA, Patel T, et al. Chemical shift MR imaging of the adrenal gland: principles, pitfalls, and applications. *Radiographics*. 2016;36(2):414-32.
158. Heinz-Peer G, Hönigschnabl S, Schneider B, Niederle B, Kaserer K, Lechner G. Characterization of adrenal masses using MR imaging with histopathologic correlation. *AJR American journal of roentgenology*. 1999;173(1):15-22.
159. Gooding GA. Ultrasonic spectrum of adrenal masses. *Urology*. 1979;13(2):211-4.
160. Albano D, Agnello F, Midiri F, Pecoraro G, Bruno A, Alongi P, et al. Imaging features of adrenal masses. *Insights into imaging*. 2019;10:1-16.
161. Wickramarachchi BN, Meyer-Rochow GY, McAnulty K, Conaglen JV, Elston MS. Adherence to adrenal incidentaloma guidelines is influenced by radiology report recommendations. *ANZ journal of surgery*. 2016;86(6):483-6.