

# ADRENAL

Multidisipliner Güncel Yaklaşım

Editörler

Şahin KILIÇ

Murat ŞAMBEL

Selim TAŞ

Mutlu ATEŞ



© Copyright 2024

*Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.*

**ISBN**

978-625-399-577-5

**Yayın Koordinatörü**

Yasin DİLMEN

**Kitap Adı**

Adrenal Multidisipliner Güncel Yaklaşım

**Sayfa ve Kapak Tasarımı**

Akademisyen Dizgi Ünitesi

**Editörler**

Şahin KILIÇ

ORCID iD: 0000-0003-2458-1893

Murat ŞAMBEL

ORCID iD: 0000-0002-3069-7078

Selim TAŞ

ORCID iD: 0000-0001-8492-4603

Mutlu ATEŞ

ORCID iD: 0000-0003-3951-4271

**Yayıncı Sertifika No**

47518

**Baskı ve Cilt**

Vadi Matbaacılık

**Bisac Code**

MED027000

**DOI**

10.37609/akya.2992

**Kütüphane Kimlik Kartı**

Adrenal Multidisipliner Güncel Yaklaşım / editörler : Şahin Kılıç,

Murat Şambel, Selim Taş [ve başkaları...].

Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2024.

312 s. : rnk. res, şekil, tablo. ; 160x235 mm.

Kaynakça ve İndeks var.

ISBN 9786253995775

1. Tip--Adrenal--Anatomi.

## UYARI

*Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve ihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.*

*İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanarak oluşturulması, hekimin kendi sorumluluğundadır.*

*Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.*

## GENEL DAĞITIM

**Akademisyen Kitabevi A.Ş.**

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

[www.akademisyen.com](http://www.akademisyen.com)

# ÖNSÖZ

Sevgili Okuyucu,

Vücudumuzda boyutsal olarak küçük olan ancak işlevsel olarak büyük etkileri bulunan, adrenal bezleri anlamak ve onun muhteşem karmaşıklığını keşfetmek için hazırlanan "**Adrenal: Multidisipliner ve Güncel Yaklaşım**" başlıklı bu kitap, önemli endokrin organlar olan adrenal bezlerin işlevleri hakkında kapsamlı bilgiler içermektedir. Pek çok alanda uzmanlaşmış yazarlar ve araştırmacılar tarafından kaleme alınmış, güncel bilgi ve araştırmalara dayanarak oluşturulmuştur.

Adrenal bezler, vücudumuzdaki birçok endokrin ve metabolik fonksiyonun düzenlenmesinde kritik rol oynarlar. Stresle başa çıkmak, metabolizmayı kontrol etmek, kan basıncını düzenlemek, bağışıklık sistemini düzenlemek ve daha birçok önemli işlevde adrenallerin etkisi vardır. Bu kitap, adrenal sisteminin anatomisini, fizyolojisini, hastalıklarını, benign-malign tümörlerini ve tedavi yöntemlerini, adrenal patolojilerin sağlık üzerindeki etkilerini ele alan çok yönlü bir yaklaşım sunuyor.

Birbirinden değerli yazarların katkılarıyla, adrenal bezlerimizin sadece temel işlevlerini anlamakla kalmıyoruz; aynı zamanda adrenal hastalıkların teşhisinde ve tedavisinde de güncel bilgilere sahip oluyoruz. Endokrinoloji, iç hastalıkları, radyoloji, tıbbi genetik, nükleer tıp, kadın hastalıkları ve doğum, klinik onkoloji, üroloji, genel cerrahi ve patoloji gibi pek çok alanın bir araya gelerek multidisipliner bir bakış açısıyla kaleme alınan bu kitap, tıpta uzmanlık öğrenciliğinden öğretim üyeliğine sağlık profesyonelleri için çok değerli bir kaynak olacaktır. Adrenal sisteminin karmaşıklığını anlamak için yaptığımız bu yolculukta, bilimsel araştırmaların ışığında sağlam bir temel oluşturuyoruz.

Yazarlarımızın özverisi ve uzmanlığı sayesinde, güncel ve doğru bilgilere ulaşmak adına bu kitabı oluşturmak bizim için büyük bir mutluluk ve gurur kaynağı olmuştur. Siz, değerli okuyucularımızın bu çalışmadan en iyi şekilde yararlanacağını umuyoruz.

**"Adrenal: Multidisipliner ve Güncel Yaklaşım"** kitabının, bilgi açlığını gidermede ve adrenal bezleri daha iyi anlamada sizlere rehberlik etmesi dileğiyle, keyifli ve aydınlatıcı bir okuma dileriz.

Sevgi ve saygılarımızla

*Dr. Şahin KILIÇ  
Editörler Adına*



# İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1	Adrenal Gland Embriyolojisi ve Histolojisi.....	1
	Fatma Zeynep ÖZEN	
BÖLÜM 2	Adrenal Anatomi.....	13
	Murat ÖZER	
BÖLÜM 3	Adrenal Fizyolojisi .....	21
	Çağatay ÖZSOY	
BÖLÜM 4	Hipotalamus - Hipofiz – Adrenal Aksın Değerlendirilmesi .....	29
	Emine BİNNETOĞLU	
BÖLÜM 5	Adrenalde Radyolojik Görüntüleme .....	45
	Ahmet Şükrü ALPARSLAN	
BÖLÜM 6	Adrenalde Nükleer Tıp Görüntüleme .....	67
	Evrin SÜRER BUDAK	
BÖLÜM 7	Adrenal İnsidentalomalara Yaklaşım.....	79
	Murat ŞAMBEL	
BÖLÜM 8	Primer Bilateral Adrenal Hiperplazi .....	89
	Elif Vuslat KÖK	
BÖLÜM 9	Addison Hastalığı.....	95
	Gülbin SEYMAN ÇETİNKAYA	
BÖLÜM 10	Primer Hiperaldosteronizm.....	119
	Merve EREN DURMUŞ Gökhan KÖKER	

<b>BÖLÜM 11</b>	<b>Cushing Sendromu (Hiperkortizolizm).....</b>	<b>127</b>
	Ece Gül KÖSE HAMİDİ Nurullah HAMİDİ	
<b>BÖLÜM 12</b>	<b>Adrenokortikal Kanserler.....</b>	<b>139</b>
	Esmâ UĞUZTEMUR	
<b>BÖLÜM 13</b>	<b>Feokromositoma ve Adrenal Medullar Kanser.....</b>	<b>153</b>
	Murat BEYATLI Nurullah HAMİDİ	
<b>BÖLÜM 14</b>	<b>Paraganglioma.....</b>	<b>167</b>
	Osman ERGÜN	
<b>BÖLÜM 15</b>	<b>Nöroblastom.....</b>	<b>179</b>
	Adem YAŞAR	
<b>BÖLÜM 16</b>	<b>Konjenital Adrenal Hiperplazi.....</b>	<b>189</b>
	Yasin AKTAŞ Mahmut Taha ÖLÇÜCÜ	
<b>BÖLÜM 17</b>	<b>Gebelik ve Adrenal Hastalıklar.....</b>	<b>209</b>
	Orkun HAN	
<b>BÖLÜM 18</b>	<b>Adrenal Hastalıkların Tanı ve İzleniminde Genetik Yaklaşım.....</b>	<b>217</b>
	Barış PAKSOY	
<b>BÖLÜM 19</b>	<b>Adrenal Cerrahilerde Anestezi Yönetimi.....</b>	<b>235</b>
	Tayfun SÜGÜR Hayri Fatih METİNYURT	
<b>BÖLÜM 20</b>	<b>Açık Adrenal Cerrahisi.....</b>	<b>249</b>
	Oğuz ERGİN	

<b>BÖLÜM 21</b>	<b>Laparoskopik Adrenal Cerrahisi.....</b>	<b>265</b>
	Halit ÖZGÜL	
<b>BÖLÜM 22</b>	<b>Robotik Adrenal Cerrahisi.....</b>	<b>275</b>
	Şahin KILIÇ	
<b>BÖLÜM 23</b>	<b>Adrenal Cerrahisi Komplikasyonlarının Yönetimi ve Postoperatif Takip .....</b>	<b>283</b>
	Veysel BAYBURTLUOĞLU Engin DOĞANTEKİN	
<b>BÖLÜM 24</b>	<b>Adrenalektomi Patolojisi.....</b>	<b>289</b>
	Hayriye CANIK YAŞAR	





# YAZARLAR

**Uzm. Dr. Yasin AKTAŞ**  
Ankara Beytepe Şehit Murat Erdi Eker  
Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği

**Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Şükrü  
ALPARSLAN**  
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Radyoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Veysel BAYBURTLUOĞLU**  
Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Üroloji Kliniği

**Uzm. Dr. Murat BEYATLI**  
Ümraniye Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Üroloji Kliniği

**Doç. Dr. Emine BİNNETOĞLU**  
Özel Çorlu Vatan Hastanesi, Dahiliye  
Kliniği

**Dr. Öğr. Üyesi Evrim SÜRER BUDAK**  
Akdeniz Üniversitesi Hastanesi,  
Nükleer Tıp AD.

**Uzm. Dr. Gülbin SEYMAN ÇETİNKAYA**  
Başasistan, İzmir Katip Çelebi  
Üniversitesi Atatürk Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları  
Kliniği

**Doç. Dr. Engin DOĞANTEKİN**  
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Üroloji Kliniği

**Uzm. Dr. Merve EREN DURMUŞ**  
Mersin Anamur Devlet Hastanesi, İç  
Hastalıkları Kliniği

**Uzm. Dr. Oğuz ERGİN**  
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Üroloji Kliniği

**Doç. Dr. Osman ERGÜN**  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Üroloji AD.

**Uzm. Dr. Ece Gül KÖSE HAMİDİ**  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Endokrinoloji ve Metabolizma  
Hastalıkları Kliniği

**Doç. Dr. Nurullah HAMİDİ**  
Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Üroloji Kliniği

**Uzm. Dr. Orkun HAN**  
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

**Uzm. Dr. Şahin KILIÇ**  
Başasistan, Antalya Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

**Uzm. Dr. Elif Vuslat KÖK**  
Kırşehir Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

**Dr. Öğr. Üyesi Gökhan KÖKER**  
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İç Hastalıkları Kliniği

**Uzm. Dr. Hayri Fatih METİNYURT**  
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Anestezi Kliniği

**Uzm. Dr. Barış PAKSOY**  
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Tıbbi Genetik Değerlendirme Merkezi

**Uzm. Dr. Tayfun SÜGÜR**  
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Anestezi Kliniği

**Uzm. Dr. Esmâ UĞUZTEMUR**  
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Dr. Öğr. Üyesi Adem YAŞAR**  
Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi Üroloji AD.

**Dr. Öğr. Üyesi Hayriye CANİK YAŞAR**  
Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji AD.

**Doç. Dr. Mahmut Taha ÖLÇÜCÜ**  
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Üroloji Kliniği

**Dr. Öğr. Üyesi Fatma Zeynep ÖZEN**  
Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Patoloji AD.

**Uzm. Dr. Murat ÖZER**  
Abdulkadir Yüksel Devlet Hastanesi,  
Üroloji Kliniği

**Uzm. Dr. Halit ÖZGÜL**  
Başasistan Antalya Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi  
Kliniği

**Uzm. Dr. Çağatay ÖZSOY**  
Abdulkadir Yüksel Devlet Hastanesi,  
Üroloji Kliniği

**Uzm. Dr. Murat ŞAMBEL**  
Başasistan Antalya Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Üroloji Kliniği

# ADRENAL GLAND EMBRİYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Fatma Zeynep ÖZEN<sup>1</sup>

## | FETAL VE DOĞUM SONRASI DÖNEMDE ADRENAL BEZİN GELİŞİMİ

Adrenal gland steroid ve katekolamin üreten iki endokrin sistemden yani medüller ve kortikal bölge olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Bu iki kısım embriyolojik açıdan farklıdır. Sadece memelilerde insan adrenal korteksi ve medullası arasında görülen iç içe geçmiş büyüme paterni izlenir. Prototipik bir memelide (örneğin sıçan), medulla, korteks tarafından düzgün bir şekilde çevrelenmiş merkezi bir çekirdek halindedir (1).

## | ADRENAL KORTEKS EMBRİYOLOJİSİ

Adrenal korteks mezodermal kökenlidir. Gebeliğin altıncı haftasında henüz embriyo 9 mm iken, kortekin primordia'sı mezenterik kökte, gelişmekte olan gonadın medialinde ve böbreğin önünde (mezonefroz) bilateral hücresel kümelermeler halinde gözlenir (Şekil 1) (2-4). Korteksin primordia'sı iki grup mezektimal hücreden oluşur: Bunlardan biri geçici fetal korteksin öncüsünü, diğeri ise adrenal kapsül ve onun destekleyici bağ dokusu çatısını oluşturur (2,4). Gelişim sürecinde adrenal gland, karaciğer, ve böbrek dokusu yakın mesafede gelişim gösterir (Fotoğraf 1A, 1B). Gebeliğin yedinci haftasında, primordia daha belirgin hale gelir. Yavaş yavaş çöломik zardan ayrılır ve eozinofilik, lipidden fakir sitoplazmaya sahip polihedral hücreler meydana getirir. Bu hücrelerin sayısı ve boyutu hızla artar (5). Nihayetinde fetal korteksin büyük bölümünü oluşturan bir dizi paralel sütun ve hücre kordonu meydana gelir. Bezin iç eozinofilik çekir-

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Amasya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji AD., fatma.zeynep.ozen@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2468-8375

## |SONUÇ

Adrenal gland, korteks ve medulla olmak üzere iki kısımdan oluşmakta olup embriyolojik kökenleri birbirinden farklıdır. Bu farklılık geniş kapsamlı endokrin yanıtla ve fizyolojik olaylara neden olmaktadır.

## |KAYNAKLAR

1. Symington T (1969). *Functional Pathology of the Human Adrenal Gland*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins.
2. Narayan RK, Kumar A, Verma M. *The Development and Anatomy of Adrenal Glands*, Licensee IntechOpen; 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.108799>
3. Keene MFL, Hewer EE. Observations on the development of the human suprarenal gland. *J Anat* 1927;61:302-324.
4. Crowder RE. The development of the adrenal gland in man, with special reference to origin and ultimate location of cell types and evidence in favour of the "cell migration" theory. *Carnegie Inst Contrib Embryol* 1957;26:193-210.
5. Ledbetter DJ, Johnson PRV (2018). *Endocrine Surgery in Children*. Berlin, Heidelberg: Springer.
6. Kidneys SV (2014). *Textbook of Anatomy:Abdomen and Lower Limb*. 2nd ed. NewDelhi: Elsevier.
7. Mitty HA. Embryology, anatomy, and anomalies of the adrenal gland. *Seminars in Roentgenology*. 1988;23(4):271-279
8. Ekholm E, Niemineva K. On prenatal changes in the relative weights of the human adrenals, the thymus and the thyroid gland. *Acta Paediatr* 1950;39:67-86.
9. Mills, S E (2012). *Histology for Pathologists 4th Ed*. Philadelphia, Wolters Kluwer Health/ Lippincott Williams & Wilkins.
10. Ross MH, Wojciech P (2016) *Histology: A Text and Atlas With Correlated Cell and Molecular Biology 7th Edition*. London: Wolters Kluwer.
11. Reed RJ, Patrick JT. Nodular hyperplasia of the adrenal cortical blastema. *Bull Tulane Univ Med Fac*. 1967;26:151-157.
12. Wong TW, Warner NE. Ovarian thecal metaplasia in the adrenal gland. *Arch Pathol*. 1971;92:319-328.
13. Fidler WJ. Ovarian thecal metaplasia in adrenal glands. *Am J Clin Pathol*. 1977;67:318-323.
14. Sasano H, Imatani A, Shizawa S, et al. Cell proliferation and apoptosis in normal and pathologic human adrenal. *Mod Pathol* 1995;8:11-17.
15. Neville AM, O'Hare MJ (1982). *The Human Adrenal Cortex 1st ed*. London: Springer. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4471-1317-1>
16. Quinan C, Berger AA. Observations on human adrenals with especial reference to the relative weight of the normal medulla. *Ann Intern Med*. 1933;6:1180-1192.

## ADRENAL ANATOMİ

Murat ÖZER<sup>1</sup>

### |GİRİŞ

Temel olarak bakıldığında adrenal bezlerin uzun bir tarihi vardır. Bu tarih ilk olarak Bartolomeo Eustachius tarafından 16. yüzyılın ortalarında yapılan ilk anatomik çizimlerle başladı. Piccolomineus ve Baunin 1586`da bu bezleri sup-rarenal bezler olarak tanımladı. Georges Cuvier 19. yüzyılda adrenal bezlerin korteks ve medulla olarak anatomik alt birimlerini betimledi. Addison adrenal yetmezliği, Cushing hiperaldosteronizmi tanımlayarak adrenal bezlerin önemi-ne dikkat çekti (1,2).

Cerrahi açıdan Amerika`da Charles Mayo, İsviçre`de Roux feokromasitoma hastalarında ilk başarılı adrenalectomiye 1926 yılında gerçekleştirerek tıp literatüründe yerlerini aldılar (1). Bu adrenal bez araştırmalarındaki ve anlayışındaki kilometre taşları, adrenal bez bozukluklarının bilgisine katkıda bulunmuş ve uygun yönetim stratejilerinin gelişmesine yardımcı olmuştur. Adrenal bez anatomisi hakkında bu bölümde elde edeceğimiz bilgiler kitabımızın ilerleyen bölümlerinde okuyucu için önemli olacaktır.

### |MORFOLOJİ

Adrenal bezler abdominal kavitenin ortasında retroperitoneal alanda böbrek üst kutbunun süperomedialinde bulunurlar. Adrenal bezlerin yerleşim yerleri sağda ve solda farklılık göstermekte olup gerota fasyası içinde yer alan adrenal bezler böbrek üst polünden konnektif bir doku ile ayrılırlar. Bu konnektif doku adrenal

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Abdulkadir Yüksel Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, murat\_ozr@windowlive.com, ORCID iD: 0000-0002-8275-7095

## KAYNAKLAR

1. Yeh MW, Livhits MJ, Duh QY (2017). The Adrenal Glands. In: Townsend MC, Daniel BR, Mark EB, et al (Eds.), *Sabiston textbook of surgery* (20<sup>th</sup> ed., pp 963-995). Canada: Elseiver.
2. Norton JA (1999) Adrenal. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, et al (Eds) *Principles of surgery* (pp 1630-1655). New York: McGraw-Hill.
3. Edis AJ, Grant CS, Egdahl RH (1984) Surgery of the adrenals. Edis AJ, Grant CS, Egdahl RH (Eds), *Manual of endocrine surgery* (pp 151-242). New York: Springer-Verlag.
4. Avisse C, Marcus C, Patey M, et al. Surgical anatomy and embryology of the adrenal glands. *Surg Clin North Am.* 2000;80(1):403-415. doi:10.1016/s0039-6109(05)70412-6
5. Couldwell WT, Simard MF, Weiss MH, et al (1999) Pituitary and adrenal. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, et al (Eds) *Principles of surgery* (pp 1613-1661). New York: McGrawHill.
6. Dobbie JW, Symington T. The human adrenal gland with special reference to the vasculature. *J Endocrinol.* 1966;34(4):479-489. doi:10.1677/joe.0.0340479
7. Newsome HH (2001) Adrenal glands. Greenfield LJ, Mulloholland MW, Oldham KT, et al (Eds), *Surgery: scientific principles and practice* (pp 1307-1323). Philadelphia: Lippincott.
8. Kebebew E, Duh QY (2001). Operative strategies for adrenalectomy. Doherty GM, Skogsed B (Eds), *Surgical endocrinology* (pp 273-288) Philadelphia: Lippincott.
9. Scholten A, Cisco RM, Vriens MR, Shen WT, Duh QY. Variant adrenal venous anatomy in 546 laparoscopic adrenalectomies. *JAMA Surg.* 2013;148(4):378-383. doi:10.1001/jama-surg.2013.610
10. Paterson EJ (2002) Laparoscopic adrenal anatomy. Gagner M, Inabnet WB (Eds) *Minimally invasive endocrine surgery* (pp 167-173). Philadelphia: Lippincott.
11. Dyson M (1995) Endocrine system. Bannister LH, Berry MM, Collins P, et al (Eds) *Gray's anatomy* (pp 1882-1907). New York: Churchill Livingstone.
12. Duh QY, Lui C, Tyrrell JB, Biglieri EG (2003) Adrenals. Way LW, Doherty GM (Eds), *Current surgical diagnosis and treatment* (pp 797-813). New York: Lange.
13. Netter FH (2003) *Atlas of human anatomy*. Teterboro: Icon Learning Systems.

## ADRENAL FİZYOLOJİSİ

Çağatay ÖZSOY<sup>1</sup>

### |GİRİŞ

Adrenal gland, korteks ve medulladan oluşmaktadır. Kortekste mineralokortikoidler, glukokortikoidler ve adrenal androjenleri içeren steroid hormonlar sentezlenmektedir. Medullada katekolaminler, epinefrin ve norepinefrin sentezlenmektedir.

### |KORTEKS

Adrenal korteks, glukokortikoidler, mineralokortikoidler ve androjen öncüllerini üreten steroidogeneze rol alır (Şekil 1). Üç farklı histolojik/fonksiyonel bölgeden oluşmaktadır. Zona glomerulosa (en dış tabaka), zona fasikulata (orta tabaka) ve zona retikularis (en iç tabaka) (1). Her katman öncü kolesterolden steroid hormonları üretir. Ancak üretilen spesifik steroid hormon, bölgesel spesifik enzimler nedeniyle her katmanda farklılık gösterir. Zona glomerulosa mineralokortikoidler, zona fasikulatada glukokortikoidler, zona retikulariste ise androjen öncülleri (çoğunlukla dehidroepiandrostenodion ve az miktarda androstenodion) üretilir.

Kolesterol hücreye girdikten sonra, steroidojenik akut düzenleyici protein (StAR), dış mitokondriyal zarıdan iç mitokondriyal zara kolesterol taşınmasını sağlar (2). Daha sonra, mitokondri iç zarındaki CYP11A1 enzimi (kolesterol desmolaz, P450<sub>sc</sub>) yoluyla kolesterol pregnenolona dönüştürülebilir. CYP11A1, steroid hormon üretiminin hız sınırlayıcı basamağını katalize eder ve adrenal korteksin üç katmanında da eksprese edilir. ACTH, bu hız sınırlayıcı

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Abdülkadir Yüksel Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, cagatayozsoy89@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2124-865X

## |KAYNAKLAR

1. Burford NG, Webster NA, Cruz-Topete D. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Modulation of Glucocorticoids in the Cardiovascular System. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(10).
2. Baranowski ES, Arlt W, Idkowiak J. Monogenic Disorders of Adrenal Steroidogenesis. *Hormone research in paediatrics*. 2018;89(5):292-310.
3. Miller WL. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: A Brief History. *Hormone research in paediatrics*. 2018;89(4):212-23.
4. Kline GA, Prebtani APH, Leung AA, Schiffrin EL. Primary aldosteronism: a common cause of resistant hypertension. *CMAJ*:2017;189(22):E773-e8.
5. Wagner CA. Effect of mineralocorticoids on acid-base balance. *Nephron Physiology*. 2014;128(1-2):26-34.
6. Papadopoulou-Marketou N, Vaidya A, Dluhy R, et al. Hyperaldosteronism. (2020). Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al.,(Eds). *Endotext (Internet)*. South Dartmouth (MA): MD-Text.com, Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279065/>
7. Utriainen P, Laakso S, Liimatta J, et al. Premature adrenarache--a common condition with variable presentation. *Hormone research in paediatrics*. 2015;83(4):221-31.
8. Reyes P, Ashraf MA, Brown KN (2023). Physiology, Cellular Messengers. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538154/>
9. Dutt M, Wehrle CJ, Jialal I (2023). Physiology, Adrenal Gland. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537260/>
10. Paravati S, Rosani A, Warrington SJ (2022). Physiology, Catecholamines. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507716/>



# HİPOTALAMUS - HİPOFİZ – ADRENAL AKSIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Emine BINNETOĞLU <sup>1</sup>

## |GİRİŞ

Hipotalamus, endokrin sistemin koordinasyon merkezi olarak kabul edilebilir. Üst kortikal uyarılardan, otonomik fonksiyondan, çevresel faktörlerden (ısı, ışık gibi) ve endokrin geri bildirimden gelen sinyalleri birleştirir. Hipotalamus, vücuttaki çoğu endokrin sistemi etkileyerek hormonların salınımına neden olan hipofiz bezine sinyaller iletir. Hipotalamik peptitler, büyümeyi, süt üretimini ve su dengesini etkilemenin yanı sıra tiroid bezinin, böbreküstü bezinin ve gonadların işlevlerini doğrudan etkiler. Bu bölümde özellikle adrenal bezi etkileyen hipotalamik-hipofizer-adrenal (HHA) aksın değerlendirilmesi üzerinde durulacaktır.

Adrenal fonksiyonun değerlendirilmesi, ilgili adrenal hormonların, bunların metabolitlerinin ve sıklıkla bunların salgılanmasını düzenleyen sekretagogların ölçülmesini gerektirir. Endokrinolojide hastalıkların tanısı ve takibi hormon düzeylerine bakılarak yapılmaktadır. Günümüzde immuno-assay yöntemi ile hormon düzeyleri ölçülmektedir. Ama bu yöntem ile düşük seviyedeki hormonların ölçümlerinde yanlışlıklar ortaya çıkabilmektedir. Son yıllarda steroid hormon ölçümlerinde "likid kromatografi/mass spektrometri"(LC-MS/MS) yöntemi ile bakılması önerilmeye başlanmıştır. Fakat henüz dünyada yaygın kullanımı yoktur. Kortizol sonucunun yorumlanması, onu ölçmek için kullanılan testin türüne bağlıdır (1-7). Mevcut teknikler şunları içerir:

1. Poliklonal antikor kullanan immünolojik testler: Bu antikorlar, kortizol olmayan glukokortikoidlerle çapraz reaksiyona girdiği için daha yüksek kortizol sonucu verir.

<sup>1</sup> Doç. Dr., Özel Çorlu Vatan Hastanesi, Dahiliye Kliniği, edemirbas1@yahoo.com, ORCID iD: 0009-0008-9523-5166

vardiya sistemi ile çalışan kişilerde uyku düzeni değişken olduğu için bakılması uygun değildir.

## | SONUÇ

Sonuçların doğru yorumlanması, aşağıdakileri içeren bir dizi faktöre bağlıdır;

- » Herhangi bir tahlil için normatif verilerin kaynağı ve doğruluğu
- » Örnek toplamanın uygun zamanlaması (örn. kortizol salgısı diürnaldir)
- » Numune toplama, ilaç kullanımı ve laboratuvar hatası gibi durumları belirleme

Tüm laboratuvar hataları tespit edilemez, ancak sonuçları değerlendirmek için bazı yararlı ilkeler vardır. En önemlisi, herhangi bir sonucun, özellikle de tutarlı verilerle çeliştiğinde yanlış olabileceğinin farkında olmaktır. Örnek olarak, idrar kortizolü yükselirse, serum veya tükürükteki akşam kortizolünün de yükselmesi beklenir. Bu üç testle ilgili olarak, tükürük veya idrar kortizolünün doğru olması muhtemeldir ve akşam kortizolünün hatalara karşı daha duyarlı olduğu belirtilmektedir. Çelişkili sonuçlar aynı veya başka bir laboratuvarda kontrol edilmeli ve tekrarlanmalıdır. Tutarsız laboratuvar verileri karşısında tanı konmamalıdır.24 saat boyunca değişken konsantrasyonlar tükürük ve dolaşımdaki hormon düzeylerinin günlük bir ritmi olabilir. Kortizol gibi bazı hormonlar için, varyasyonlar oldukça büyük olabilir, uyanmadan birkaç saat önce çok yüksek seviyelere yükselir, gün boyunca pulsatil azalan değerler ve akşamları ve uyku periyodunun erken saatlerinde en düşük değerler olur (77). Bu testler için zamana özel normal aralıklar aranmalı ve test stratejileri buna göre planlanmalıdır. Örnek olarak, sabahın erken saatlerinde değil, akşam geç saatlerde serum veya tükürük kortizol düzeylerinin ölçülmesi Cushing sendromunun tanısında yararlıdır. Klinisyenler, hastalarının olağandışı uyku saati kalıplarına (örn. Gece vardiyası) dikkat etmelidir.

## | KAYNAKLAR

1. Sbardella E, Isidori AM, Woods CP, et al. Baseline morning cortisol level as a predictor of pituitary-adrenal reserve: a comparison across three assays. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86:177.
2. Manosroi W, Phimphilai M, Khorana J, et al. Diagnostic performance of basal cortisol level at 0900-1300h in adrenal insufficiency. *PLoS One* 2019; 14:e0225255.
3. Ravindran R, Carter JL, Kumar A, et al. Pre-test Cortisol Levels in Predicting Short Synacthen Test Outcome: A Retrospective Analysis. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2022; 15:11795514221093316.

4. Kumar R, Carr P, Wassif W. Diagnostic performance of morning serum cortisol as an alternative to short synacthen test for the assessment of adrenal reserve; a retrospective study. *Postgrad Med J* 2022; 98:113.
5. El-Farhan N, Pickett A, Ducroq D, et al. Method-specific serum cortisol responses to the adrenocorticotrophin test: comparison of gas chromatography-mass spectrometry and five automated immunoassays. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78:673.
6. Woods CP, Argese N, Chapman M, et al. Adrenal suppression in patients taking inhaled glucocorticoids is highly prevalent and management can be guided by morning cortisol. *Eur J Endocrinol* 2015; 173:633.
7. Michaelidou M, Yadegarfar G, Morris L, et al. Recalibration of thinking about adrenocortical function assessment: how the 'random' cortisol relates to the short synacthen test results. *Cardiovasc Endocrinol Metab* 2021; 10:137.
8. Schmidt IL, Lahner H, Mann K, et al. Diagnosis of adrenal insufficiency: Evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and Basal serum cortisol in comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4193.
9. Deutschbein T, Unger N, Mann K, et al. Diagnosis of secondary adrenal insufficiency: unstimulated early morning cortisol in saliva and serum in comparison with the insulin tolerance test. *Horm Metab Res* 2009; 41:834.
10. Hägg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 26:221.
11. Galbois A, Rudler M, Massard J, et al. Assessment of adrenal function in cirrhotic patients: salivary cortisol should be preferred. *J Hepatol* 2010; 52:839.
12. Tan T, Chang L, Woodward A, et al. Characterising adrenal function using directly measured plasma free cortisol in stable severe liver disease. *J Hepatol* 2010; 53:841.
13. Klose M, Lange M, Rasmussen AK, et al. Factors influencing the adrenocorticotropin test: role of contemporary cortisol assays, body composition, and oral contraceptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1326.
14. Dichtel LE, Schorr M, Loures de Assis C, et al. Plasma Free Cortisol in States of Normal and Altered Binding Globulins: Implications for Adrenal Insufficiency *Diagnosis*. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104:4827.
15. Cornes MP, Ashby HL, Khalid Y, et al. Salivary cortisol and cortisone responses to tetracosactrin (synacthen). *Ann Clin Biochem* 2015; 52:606.
16. Ambroziak U, Kondracka A, Bartoszewicz Z, et al. The morning and late-night salivary cortisol ranges for healthy women may be used in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83:774.
17. Qureshi AC, Bahri A, Breen LA, et al. The influence of the route of oestrogen administration on serum levels of cortisol-binding globulin and total cortisol. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66:632.
18. Bayram F, Müderris II, Güven M, et al. Comparison of high-dose finasteride (5 mg/day) versus low-dose finasteride (2.5 mg/day) in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 2002; 147:467.
19. Al-Khawajah MM. Finasteride for hirsutism: a dose finding study. *Saudi Med J* 1998; 19:19.
20. Sbardella E, Isidori AM, Woods CP, et al. Baseline morning cortisol level as a predictor of pituitary-adrenal reserve: a comparison across three assays. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86:177.
21. Raff H, Brock S, Findling JW. Cosyntropin-stimulated salivary cortisol in hospitalized patients with hypoproteinemia. *Endocrine* 2008; 34:68.
22. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:364.

23. Tordjman K, Jaffe A, Greenman Y, et al. Comments on the comparison of low and high dose corticotropin stimulation tests in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:4530; author reply 4532.
24. Raff H, Findling JW, Wong J. Short loop adrenocorticotropin (ACTH) feedback after ACTH-(1-24) injection in man is an artifact of the immunoradiometric assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:678.
25. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:364.
26. Wade M, Baid S, Calis K, et al. Technical details influence the diagnostic accuracy of the 1 microg ACTH stimulation test. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:109.
27. Ospina NS, Al Nofal A, Bancos I, et al. ACTH Stimulation Tests for the Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:427.
28. Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 139:19
29. Contreras LN, Arregger AL, Persi GG, et al. A new less-invasive and more informative low-dose ACTH test: salivary steroids in response to intramuscular corticotrophin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61:675.
30. Peechakara S, Bena J, Clarke NJ, et al. Total and free cortisol levels during 1 µg, 25 µg, and 250 µg cosyntropin stimulation tests compared to insulin tolerance test: results of a randomized, prospective, pilot study. *Endocrine* 2017; 57:388.
31. Borst GC, Michenfelder HJ, O'Brian JT. Discordant cortisol response to exogenous ACTH and insulin-induced hypoglycemia in patients with pituitary disease. *N Engl J Med* 1982; 306:1462.
32. Hawkins JB Jr, Burch WM. Rapid tests of adrenocortical function. Intravenous versus intramuscular administration of synthetic ACTH. *N C Med J* 1989; 50:30
33. Ramadoss V, Lazarus K, Prevost AT, et al. Improving the Interpretation of Afternoon Cortisol Levels and SSTs to Prevent Misdiagnosis of Adrenal Insufficiency. *J Endocr Soc* 2021; 5:bvab147.
34. Husni H, Abusamaan MS, Dinparastisaleh R, et al. Cortisol values during the standarddose cosyntropin stimulation test: Personal experience with Elecsys cortisol II assay. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13:978238.
35. Mahzari M, AlSohaim A, Al Mulla A, et al. Variations in cortisol response in patients with known and suspected adrenal insufficiency. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101:e32557.
36. Hawley JM, Owen LJ, Lockhart SJ, et al. Serum Cortisol: An Up-To-Date Assessment of Routine Assay Performance. *Clin Chem* 2016; 62:1220.
37. Zha L, Li J, Krishnan SM, et al. New Diagnostic Cutoffs for Adrenal Insufficiency After Cosyntropin Stimulation Using Abbott Architect Cortisol Immunoassay. *Endocr Pract* 2022; 28:684.
38. Gasco V, Bima C, Geranzani A, et al. Morning Serum Cortisol Level Predicts Central Adrenal Insufficiency Diagnosed by Insulin Tolerance Test. *Neuroendocrinology* 2021; 111:1238.
39. Hamrahian AH, Yuen KC, Gordon MB, et al. Revised GH and cortisol cut-points for the glucagon stimulation test in the evaluation of GH and hypothalamic-pituitary-adrenal axes in adults: results from a prospective randomized multicenter study. *Pituitary*. 2016; 19(3): 332-41.
40. Cegla J, Jones B, Seyani L, et al. Comparison of the overnight metyrapone and glucagon stimulation tests in the assessment of secondary hypoadrenalism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78:738.
41. Jubiz W, Meikle AW, West CD, et al. Single-dose metyrapone test. *Arch Intern Med* 1970;

- 125:472.
42. Fiad TM, Kirby JM, Cunningham SK, et al. The overnight single-dose metyrapone test is a simple and reliable index of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40:603.
  43. Gibney J, Healy ML, Smith TP, et al. A simple and cost-effective approach to assessment of pituitary adrenocorticotropin and growth hormone reserve: combined use of the overnight metyrapone test and insulin-like growth factor-I standard deviation scores. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3763.
  44. Steiner H, Bähr V, Exner P, et al. Pituitary function tests: comparison of ACTH and 11-deoxy-cortisol responses in the metyrapone test and with the insulin hypoglycemia test. *Exp Clin Endocrinol* 1994; 102:33.
  45. Endert E, Ouwehand A, Fliers E, et al. Establishment of reference values for endocrine tests. Part IV: Adrenal insufficiency. *Neth J Med* 2005; 63:435.
  46. Reimondo G, Paccotti P, Minetto M, et al. The corticotrophin-releasing hormone test is the most reliable noninvasive method to differentiate pituitary from ectopic ACTH secretion in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58:718.
  47. Nieman LK, Chrousos GP, Oldfield EH, et al. The ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test and the dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1986; 105:862.
  48. Nieman LK, Oldfield EH, Wesley R, et al. A simplified morning ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1308.
  49. Tsagarakis S, Tsigos C, Vasiliou V, et al. The desmopressin and combined CRH-desmopressin tests in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome: constraints imposed by the expression of V2 vasopressin receptors in tumors with ectopic ACTH secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1646.
  50. Orth DN, DeBold CR, DeCherney GS, et al. Pituitary microadenomas causing Cushing's disease respond to corticotropin-releasing factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55:1017.
  51. Newell-Price J, Morris DG, Drake WM, et al. Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1640.
  52. Pecori Giraldi F, Invitti C, Cavagnini F, Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The corticotropin-releasing hormone test in the diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome: a reappraisal. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54:601.
  53. Lacroix A, Felders RA, Stratakis CA, et al. Cushing's syndrome. *Lancet* 2015; 386:913.
  54. Sharma ST. AACE Adrenal Scientific Committee. An Individualized Approach to the Evaluation of Cushing Syndrome. *Endocr Pract* 2017; 23:726.
  55. Tuck ML, Sowers JR, Asp ND, et al. Mineralocorticoid response to low dose adrenocorticotropin infusion. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52:440.
  56. Findling JW, Raff H. Diagnosis of Endocrine Disease: Differentiation of pathologic/neoplastic hypercortisolism (Cushing's syndrome) from physiologic/non-neoplastic hypercortisolism (formerly known as pseudo-Cushing's syndrome). *Eur J Endocrinol* 2017; 176:R205.
  57. Galm BP, Qiao N, Klibanski A, et al. Accuracy of Laboratory Tests for the Diagnosis of Cushing Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105.
  58. Isidori AM, Kaltsas GA, Mohammed S, et al. Discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5299.
  59. Aron DC, Raff H, Findling JW. Effectiveness versus efficacy: the limited value in clinical pra-

- ctice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1780.
60. Elamin MB, Murad MH, Mullan R, et al. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1553.
  61. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1526.
  62. Pecori Giralaldi F, Ambrogio AG, De Martin M, et al. Specificity of first-line tests for the diagnosis of Cushing's syndrome: assessment in a large series. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4123.
  63. Raff H, Auchus RJ, Findling JW, et al. Urine free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome: is it worth doing and, if so, how? *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:395.
  64. Chan KC, Lit LC, Law EL, et al. Diminished urinary free cortisol excretion in patients with moderate and severe renal impairment. *Clin Chem* 2004; 50:757.
  65. Fenske M. Urinary free cortisol and cortisone excretion in healthy individuals: influence of water loading. *Steroids* 2006; 71:1014.
  66. Shi L, Maser-Gluth C, Remer T. Daily urinary free cortisol and cortisone excretion is associated with urine volume in healthy children. *Steroids* 2008; 73:1446.
  67. Raff H, Findling JW. A new immunoradiometric assay for corticotropin evaluated in normal subjects and patients with Cushing's syndrome. *Clin Chem* 1989; 35:596.
  68. Frete C, Corcuff JB, Kuhn E, et al. Non-invasive Diagnostic Strategy in ACTH-dependent Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105.
  69. Al-Arudi R, Abdelmannan D, Arafah BM. Biochemical diagnosis of adrenal insufficiency: the added value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements. *Endocr Pract* 2011; 17:261.
  70. Laudat MH, Cerdas S, Fournier C, et al. Salivary cortisol measurement: a practical approach to assess pituitary-adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:343.
  71. Raff H, Raff JL, Findling JW. Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2681.
  72. Castro M, Elias PC, Quidute AR, et al. Out-patient screening for Cushing's syndrome: the sensitivity of the combination of circadian rhythm and overnight dexamethasone suppression salivary cortisol tests. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:878.
  73. Evans PJ, Peters JR, Dyas J, et al. Salivary cortisol levels in true and apparent hypercortisolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984; 20:709.
  74. Hermus AR, Pieters GF, Borm GF, et al. Unpredictable hypersecretion of cortisol in Cushing's disease: detection by daily salivary cortisol measurements. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 128:428.
  75. Mosnier-Pudar H, Thomopoulos P, Bertagna X, et al. Long-distance and long-term follow-up of a patient with intermittent Cushing's disease by salivary cortisol measurements. *Eur J Endocrinol* 1995; 133:313.
  76. Papanicolaou DA, Mullen N, Kyrou I, et al. Nighttime salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4515.
  77. Sbardella E, Isidori AM, Woods CP, et al. Baseline morning cortisol level as a predictor of pituitary-adrenal reserve: a comparison across three assays. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86:177.

## ADRENALDE RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

Ahmet Şükrü ALPARSLAN<sup>1</sup>

### |GİRİŞ

Her iki adrenal bez; böbreklerin süperior-mediya komşuluğunda, perirenal alanda retroperitonda yer alırlar. Diyafragmatik krusa komşu, genellikle ters “Y” şeklindedir. Mediya ve lateral bacakları vardır. Adrenal bezler yaklaşık 5 gr (2-6 gr) ağırlığında olup, bezlerin boyu 4-6 cm uzunluğunda, eni 2-3 cm genişliğindedir. Bezin beslenmesi süperior, orta ve inferior adrenal arterden olup, böbrek ve tiroidden sonra vücuttaki en fazla kanlanan organlar arasındadır. Venöz drenajı genellikle tektir. Girişimsel radyolojik işlemlerden olan adrenal venöz örneklemede bu anatominin bilinmesi önem arz etmektedir. Adrenal bez korteks ve medulladan oluşur. Medulla epinefrin ve norepinefrin, korteks ise kortizol, aldosteron ve androjenik steroidleri salgılar. Bununla ilişkili olarak da birçok adrenal kortikal adenom yüksek lipid içeriği ihtiva etmektedir.

Adrenal tümörler bezin korteks veya medullasından kaynaklanmakta olup fonksiyonel veya nonfonksiyonel olabileceği gibi benign veya malign de olabilirler (1).

Başka bir nedenle yapılan görüntüleme sırasında saptanan adrenal lezyonların benign ya da malign ayrımının yapılması önemlidir. Adrenal kitleler günlük pratiğimizde karşımıza iki şekilde çıkarlar. Herhangi bir nedenle yapılan görüntüleme esnasında rastlantısal olarak karşımıza çıkan 1 cm'den büyük kitleler yani insidentalomalar ve adrenal bez hastalıkları araştırılırken tespit edilen non-insidentalomalar olarak iki gruba ayırabiliriz. Saptanan kitlenin düzensiz sınırlı olması, lokal invazyon göstermesi, heterojen ekojenite veya dansitede olması

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği,  
ahmet\_alparslan@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-7083-5618

**|KAYNAKLAR**

1. Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Adrenal mass imaging with multidetector CT: Pathologic conditions, pearls, and pitfalls. *Radiographics*. 2009;29:1333-51.
2. Glazer HS, Weyman PJ, Sagel SS, Levitt RG, McClellan BL, et al. Nonfunctioning adrenal masses: incidental discovery on computed tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1982; 139: 81-85.
3. Gören F. Adrenal Kitlelerin Analizi. Uzmanlık Tezi. Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2008.
4. Sutton D. Textbook of Radiology and Imaging. Sixth Edition. Volume 2. 1998;1061-83.
5. Tuncel E (2002). *Klinik Radyoloji*. (2<sup>nd</sup> ed). Baskı. İstanbul: Güneş&Nobel.
6. Esen K, Apaydın FD. Abdominal İncelemelerde İleri BT Teknikleri ve Protokolleri. *Trd Sem* 2020; 8: 21-37.
7. Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Adrenal imaging with multidetector CT: Evidence-based protocol optimization and interpretative practice. *Radiographics* 2009; 29: 1319-31.
8. Stadler A, Schima W, Prager G, et al. CT density measurements for characterization of adrenal tumor sex vivo: Variability among three CT scanners. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 671-5.
9. Slattery JM, Blake MA, Kalra MK, et al. Adrenocortical carcinoma: contrast washout characteristics on CT. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187: 21-24.
10. Dunnick NR, Korobkin M, Francis I. Adrenal radiology: distinguishing benign from malignant adrenal masses. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 861-867.
11. Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB, et al. State-of-the-art adrenal imaging. *Radiographics* 2001; 21: 995-1012.
12. Yazıcı Z, Doğan Ö, Kuyucu M, et al. Adrenal kitlelerin tanısında kimyasal şift MRG'nin değeri: kantitatif değerlendirme. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2002; 8:377-83.
13. Semelka RC, Shoenut JP, Kroeker MA, et al. Focal liver disease: comparison of dynamic contrast-enhanced CT and T2-weighted fatsuppressed, FLASH, and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging at 1.5 T. *Radiology*. 1992;184(3):687-94.
14. Kodallı N. Baş Boyun Tümörlerinin Tedavi Sonrası Takibinde Dinamik Kontrastlı MRG. *Bilgi Tomogr Bul*. 2005;3:141-5.
15. Jordan E, Poder L, Courtier J, et al. Imaging of Nontraumatic Adrenal Hemorrhage. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(1):W91-8
16. Ricci Z, Chernyak V, Hsu K, et al. Adrenal cysts: natural history by long-term imaging follow-up. (2013) *AJR*. American journal of roentgenology. 201 (5): 1009-16.
17. Michelle MA, Jensen CT, Habra MA, et al. Adrenal cortical hyperplasia: diagnostic workup, subtypes, imaging features and mimics. (2017) *The British journal of radiology*. 90 (1079): 20170330.
18. Blake M, Holalkere N, Boland G. Imaging Techniques for Adrenal Lesion Characterization. *Radiol Clin North Am*. 2008;46(1):65-78.
19. Dunnick NR. Adrenal imaging. *AJR* 1990; 154: 927-32.
20. Henley DJ, Van Heerden JA, Graut CS, et al. Adrenal cortical carcinoma, a continuing challenge. *Surgery* 1983; 94: 926-31.
21. Khafagi FA, Gross GM, Shapiro B, et al. Clinical significance of the large adrenal mass. *Br J Surg* 1991; 78: 828-33.
22. Elsayes K, Mukundan G, Narra V et al. Adrenal Masses: Mr Imaging Features with Pathologic Correlation. *Radiographics*. 2004;24 Suppl 1:S73-86).
23. Kawashima A, Sandler CM, Ernst RD, et al. Imaging of non traumatic hemorrhage of the adrenal gland. *Radiographics*. 1999;19(4):949-63.
24. Korobkin M, Francis IR. Adrenal imaging. *Semin Ultrasound CT MR*. 1995;16(4):317-30. 60.



25. Mukherjee JJ, Peppercorn PD, Reznick RH, et al. Pheochromocytoma: effect of non ionic contrast medium in CT on circulating catecholamine levels. *Radiology*. 1997;202(1):227-31.
26. Santhanam P, Taïeb D. Role of (18) F-FDOPA PET/CT Imaging in Endocrinology. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(6):789-98.
27. Feinstein RS, Gatewood OM, Fishman EK, et al. Computed tomography of adult neuroblastoma. *J Comput Assist Tomogr*. 1984;8(4):720-6
28. Kushner BH. Neuroblastoma: a disease requiring a multitude of imaging studies. *J Nucl Med*. 2004;45(7):1172-88.
29. Kammen BF, Elder DE, Fraker DL, et al. Extraadrenal myelolipoma: MR imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 721-723. 89.
30. Yıldız L, Akpolat I, Erzurumlu K, et al. Giant adrenal myelolipoma: a case report. *Pathol Int* 2000; 50: 502-504.
31. Elsayes KM, Mukundan G, Narra VR, et al. Adrenal masses: MR imaging features with pathologic correlation. *RadioGraphics* 2004;24:73- 86
32. Fishman EK, Kuhlman JE, Jones RJ. CT of lymphoma: spectrum of disease. *RadioGraphics* 1991; 11: 647-69.

## ADRENALDE NÜKLEER TIP GÖRÜNTÜLEME

Evrım SÜRER BUDAK<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Nükleer tıp görüntülemenin en önemli avantajlarından birisi fonksiyonel görüntülemeye olanak sağlamasıdır. Bu amaçla, radyoizotop ile işaretlenen, enzimler veya membran ilişkili reseptörleri hedef alan biyoaktif maddeler hastaya verilerek vücutta izlediği fizyolojik yolak radyasyon deteksiyonu üzerinden görüntülenir. Biyoaktif maddenin görüntülenecek organa özgü olması, eliminasyonunun hızlı olması, toksik olmaması ve işaretleme sırasında yapısının bozunmaya uğramadan stabil kalması önemlidir. Nükleer tıpta tanı ve tedavi amacıyla kullanılan biyoaktif maddelere radtofarmasötik denmektedir. Özellikle intravenöz (IV) radyofarmasötikler küçük dozlarda kullanıldığından doz-cevap ilişkisine ve ciddi yan etkilere yol açmazlar.

Görüntüleme; sintigrafi, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografi (PET) yöntemleri kullanılmaktadır. SPECT ve PET' in BT ile kombine edildiği hibrit görüntüleme sistemleri (SPECT/BT, PET/BT), fonksiyonel görüntülemeye ek olarak anatomik görüntülemeye de olanak sağladığından tanısal doğruluk oranlarını arttırmaktadır. Maksimum standardize uptake (SUVmax), mean tümör volümü (MTV), total lezyon glikolizis (TLG) gibi PET parametreleri, lezyonların semikantitatif değerlendirmesine; lezyon natürü ve prognostik potansiyeli hakkında yorum yapmaya katkı sağlamaktadır. Nükleer görüntülemede pozitiflik saptanan lezyonların sonrasında radyonüklid tedavi şansının olması da (teranostik yaklaşım) bir diğer avantajdır (1,2). Ayrıca, her geçen gün farklı etki mekanizmalarını ve yolakları hedefleyen radyofarma-

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Nükleer Tıp AD., evrimsurer@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8318-0785

ğeri oldukça yüksektir ve prognostik değeri bulunmaktadır.  $^{11}\text{C}$ -MITO ile adrenokortikal orjin;  $^{18}\text{F}$ -DPA/DOPA ve  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA peptid ile nöroendokrin orijin değerlendirmesi yapılabilmekte, hastalık yayılımı saptanabilmektedir. Önemli bir diğer avantajı ise; pozitif görüntüleme sonrasında teranostik tedavi şansının bulunmasıdır.

## | KAYNAKLAR

1. Gust L, Taieb D, Beliard A, et al. Preoperative  $^{18}\text{F}$ FDG uptake is strongly correlated with malignancy, Weiss score, and molecular markers of aggressiveness in adrenal cortical tumors. *World J Surg* 2012;36 (6):1406–10.
2. Hahner S, Kreissl MC, Fassnacht M, et al. [ $^{131}\text{I}$ ]iodometomidate for targeted radionuclide therapy of advanced adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3):914–22.
3. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass (“incidentaloma”). *NIH Consens State Sci Statements* 2002;19(2):1–25.
4. Kebebew E. Adrenal incidentaloma. *N Engl J Med* 2021;384(16):1542–51.
5. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, et al. Adrenal Incidentaloma. *Endocr Rev* 2020;41(6).
6. Rubello D, Bui C, Casara D, et al. Functional scintigraphy of the adrenal gland. *Eur J Endocrinol* 2002;147(1):13–28.
7. Hahner S, Stuermer A, Kreissl M, et al. [ $^{123}\text{I}$ ]Iodometomidate for molecular imaging of adrenocortical cytochrome P450 family 11B enzymes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(6):2358–65.
8. Hahner S, Kreissl MC, Fassnacht M, et al. Functional characterization of adrenal lesions using [ $^{123}\text{I}$ ]IMTO-SPECT/CT. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(4):1508–18.
9. Weber MM, Lang J, Abedinpour F, et al. Different inhibitory effect of etomidate and ketocozazole on the human adrenal steroid biosynthesis. *Clin Investig* 1993;71(11):933–8.
10. Fassnacht M, Hahner S, Beuschlein F, et al. New mechanisms of adrenostatic compounds in a human adrenocortical cancer cell line. *Eur J Clin Invest* 2000;30(Suppl 3):76–82.
11. Bergstrom M, Bonasera TA, Lu L, et al. In vitro and in vivo primate evaluation of carbon-11-etomidate and carbon-11-metomidate as potential tracers for PET imaging of the adrenal cortex and its tumors. *J Nucl Med* 1998;39(6):982–9.
12. Bergstrom M, Juhlin C, Bonasera TA, et al. PET imaging of adrenal cortical tumors with the 11beta-hydroxylase tracer  $^{11}\text{C}$ metomidate. *J Nucl Med* 2000;41(2):275–82.
13. Bongarzone S, Basagni F, Sementa T, et al. Development of [(18F)FAMTO: a novel fluorine-18 labelled positron emission tomography (PET) radiotracer for imaging CYP11B1 and CYP11B2 enzymes in adrenal glands. *Nucl Med Biol* 2019; 68–69:14–21.
14. Ding J, Zhang Y, Wen J, et al. Imaging CXCR4 expression in patients with suspected primary hyperaldosteronism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47(11):2656–65.
15. Wadsak W, Mitterhauser M, Rendl G, et al. [ $^{18}\text{F}$ ]FETO for adrenocortical PET imaging: a pilot study in healthy volunteers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(6):669–72.
16. Silins I, Sundin A, Nordeman P, et al. Parachloro-2-[(18F)fluoroethyl-etomidate: a promising new PET radiotracer for adrenocortical imaging. *Int J Med Sci* 2021;18(10):2187–96
17. Gross MD, Avram A, Fig LM, et al. Contemporary adrenal scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:547–57.
18. Rufini V, Treglia G, Perotti G, et al. The evolution in the use of MIBG scintigraphy in pheochromocytomas and paragangliomas. *Hormones (Athens)* 2013;12:58–68.
19. de Kraker J, Hoefnagel KA, Verschuur AC, et al. Iodine-131-metaiodobenzylguanidine as initial induction therapy in stage 4 neuroblastoma patients over 1 year of age. *Eur J Cancer*

- 2008;44:551-556.
20. Shulkin BL, Wieland DM, Schwaiger M, et al. PET scanning with hydroxyephedrine: an approach to the localization of pheochromocytoma. *J Nucl Med* 1992;33(6):1125–31.
  21. Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N, et al. 18F-DOPA positron emission tomography for tumour detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *Eur J Nucl Med* 2001;28(1):64–71.
  22. Minn H, Kauhanen S, Seppanen M, et al. 18F-FDOPA: a multiple-target molecule. *J Nucl Med* 2009;50:1915–8.
  23. Ilias I, Yu J, Carrasquillo JA, et al. Superiority of 6-[18F]-fluorodopamine positron emission tomography versus [131I]-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in the localization of metastatic pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4083–7.
  24. Timmers HJ, Eisenhofer G, Carrasquillo JA, et al. Use of 6-[18F]-fluorodopamine positron emission tomography (PET) as first-line investigation for the diagnosis and localization of non-metastatic and metastatic pheochromocytoma (PHEO). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:11–7.
  25. Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, et al. Comparison of 18F-fluoro-LDOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4757–67.
  26. Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, et al. Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol* 2007;25:2262–9.
  27. Wong KK, Arabi M, Bou-Assaly W, et al. Evaluation of incidentally discovered adrenal masses with PET and PET/CT. *Eur J Radiol*. 2012 Mar;81(3):441-50. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.12.060. Epub 2011 Feb 4. PMID: 21295930.
  28. Yun M, Kim W, Alnafisi N, et al. 18F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. *J Nucl Med* 2001; 42:1795–1799.
  29. Kumar R, Xiu Y, Yu JQ, et al. 18F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer. *J Nucl Med* 2004; 45:2058–2062.
  30. Boland GWL, Blake MA, Holalkere NS, et al. (2009) PET/CT for the characterization of adrenal masses in patients with cancer: qualitative versus quantitative accuracy in 150 consecutive patients. *Am J Roentgenol* 192:956–962
  31. Boland GW, Dwamena BA, Jagtiani Sangwaiya M, et al. Characterization of adrenal masses by using FDG PET: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. *Radiology* 2011;259(1):117–26.
  32. Salgues B, Guerin C, Amodru V, et al. Risk stratification of adrenal masses by [(18) F]FDG PET/CT: changing tactics. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021; 94:133–140.
  33. Dinnes J, Bancos I, Ferrante di Ruffano L, et al. Management of endocrine disease: imaging for the diagnosis of malignancy in incidentally discovered adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2016;175(2):R51–64.
  34. Vikram R, Yeung HD, Macapinlac HA, et al. Utility of PET/CT in differentiating benign from malignant adrenal nodules in patients with cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:1545–51.
  35. Ansquer C, Scigliano S, Mirallie E, et al. (18)F-FDG PET/CT in the characterization and surgical decision concerning adrenal masses a prospective multicentre evaluation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010.
  36. Gratz S, Kemke B, Kaiser W, et al. Incidental nonsecreting adrenal masses in cancer patients: intra-individual comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography with computed tomography and shift magnetic resonance imaging. *J Int Med Res* 2010;38:633–44.
  37. Shulkin BL, Koeppe RA, Francis IR, et al. Pheochromocytomas that do not accumulate

- metaiodobenzylguanidine: Localization with PET and administration of FDG. *Radiology* 1993;186:711-5.
38. hulkin BL, Thompson NW, Shapiro B, et al. Pheochromocytomas: imaging with 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-d-glucose PET. *Radiology* 1999;212:35-41.
  39. Pettinato C, Sarnelli A, Di Donna M, et al. 68Ga-DOTANOC: biodistribution and dosimetry in patients affected by neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:72-9.
  40. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, et al. Comparison of 68Ga-DOTATOC PET and 111In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1617-26.
  41. Koukouraki S, Strauss LG, Georgoulas V, et al. Comparison of the pharmacokinetics of 68GaDOTATOC and [18F]FDG in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for 90Y-DOTATOC therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:1115-22.
  42. Sharma P, Mukherjee A, Karunanithi S, et al. Accuracy of 68Ga DOTANOC PET/CT Imaging in Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Syndromes. *Clin Nucl Med*. 2015;40:e351-6.
  43. Chang CA, Pattison DA, Tothill RW, et al. (68)Ga-DOTATATE and (18)F-FDG PET/CT in Paraganglioma and Pheochromocytoma: utility, patterns and heterogeneity. *Cancer Imaging*. 2016;16:22.
  44. Han S, Suh CH, Woo S, et al. Performance of (68)GaDOTA-Conjugated Somatostatin Receptor Targeting Peptide PET in Detection of Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med*. 2019;60: 369-76.
  45. Domanska UM, Kruizinga RC, Nagengast WB, et al. A review on CXCR4/CXCL12 axis in oncology: no place to hide. *Eur J Cancer* 2013;49(1):219-30.
  46. Werner RA, Kircher S, Higuchi T, et al. CXCR4- directed imaging in solid tumors. *Front Oncol* 2019;9:770.
  47. Bluemel C, Hahner S, Heinze B, et al. Investigating the chemokine receptor 4 as potential theranostic target in adrenocortical cancer patients. *Clin Nucl Med* 2017;42(1):e29-34.
  48. Heinze B, Fuss CT, Mulatero P, et al. Targeting CXCR4 (CXC Chemokine Receptor Type 4) for molecular imaging of aldosteroneproducing adenoma. *Hypertension* 2018;71(2):317-25
  49. Ding J, Tong A, Zhang Y, et al. Functional characterization of adrenocortical masses in nononcological patients using [(68)Ga]-pentixafor. *J Nucl Med* 2022; 63:368-375.
  50. Gu Y, Gu W, Dou J, et al. Diagnostic role of prostate-specific membrane antigen in adrenocortical carcinoma. *Front Endocrinol* 2019;10:226. (Lausanne).

## ADRENAL İNSİDENTALOMALARA YAKLAŞIM

Murat ŞAMBEL<sup>1</sup>

### |GİRİŞ

Adrenal insidentalomalar (Aİ); çeşitli sebeplerle hekime başvuran hastalarda, adrenal dışı herhangi bir hastalık araştırılırken yapılan görüntüleme tetkiklerinde tesadüfen saptanan genellikle 10 mm ve üzerindeki adrenal kitlelerdir (1). Diagnostik görüntüleme teknolojilerinin ilerlemesi ile birlikte daha sık karşılaşılan Aİ terimi günümüzden yaklaşık 30 yıl kadar önce tanımlanmıştır (2). Günlük poliklinik rutininde giderek artan abdominal ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) kullanımı ile adrenal insidentalomanın görülme sıklığı da artmıştır.

Adrenal insidentalomaların görülme sıklığı yapılan çeşitli çalışmalarda %1,4-%8 arasında değişkenlik göstermektedir (3). İnsidentalomalar; yirmi yaş altında yaklaşık %0,5 oranında görülürken, yaşla birlikte prevalans artmakta ve elli yaş üzerinde görülme sıklığının %3-7 olduğu tahmin edilmektedir. Özellikle 70 yaş üzerinde, bazı serilerde bu oran %10'lara ulaşabilmektedir (4,5). Prevalansın obez, diyabetik ve hipertansif hastalarda daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (6,7) Ayrıca siyahilere oranla beyaz ırkta daha sık görülmektedir (7). Her iki cins arasında görülme sıklığı açısından anlamlı bir farklılık yoktur ancak genel olarak fonksiyonel tümörler kadınlarda daha fazla görülürken; non-fonksiyonel tümörlere erkeklerde daha fazla rastlanmaktadır (7,8).

Günümüzde saptanan adrenal insidentalomaların önemli bir kısmı benign ve cerrahi müdahale gerektirmeyen adrenokortikal adenomalardır. İnsidentalomalar incelendiğinde; yaklaşık %70-80'i non-fonksiyonel benign adenom, %10-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Başasistan, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, muratsambel@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3069-7078

- a. Primer hiperaldosteronizm
  - b. Adrenal Cushing sendromu
  - c. Feokromasitoma
  - d. Medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan subklinik Cushing sendromu
  - e. Seks hormonları ve steroid prekürsörlerinde artış
3. Takipte radyolojik görüntülemelerde >1cm büyüyen Aİ
  4. Radyolojik görüntülemelerde malignite bulgusu (Adrenokortikal karsinom, metastaz, vs.)
  5. Ciddi boyutlara ulaşan ve çevre organlara kompresyona neden olan miyelolipom, adrenal kist

## SONUÇ

Aİ tespit edilen bir hastaya multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Bu konuda uzman radyolog, endokrinolog ve ürolog birlikte karar almalı, hastanın preoperatif ve post operatif takibi ideal olarak birlikte yapılmalıdır. Cerrahi ise hacimli ve tecrübeli merkezlerde gerçekleştirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med.* 2007;356(6):601-610.
2. Geelhoed GW, Drury EM. Management of the adrenal "incidentaloma". *Surgery.* 1982;92(5):866-874.
3. Tuna MM, İmga NN, Doğan BA, et al. Non-functioning adrenal incidentalomas are associated with higher hypertension prevalence and higher risk of atherosclerosis. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(8):765-768.
4. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):637-644.
5. Hsieh LB, Mackinney E, Wang TS. When to Intervene for Subclinical Cushing's Syndrome. *Surg Clin North Am.* 2019;99(4):747-758.
6. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(6):851-870.
7. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2003;149(4):273-285.
8. Mantero F, Albiger N. A comprehensive approach to adrenal incidentalomas. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48(5):583-591.
9. Barzon L, Fallo F, Sonino N, et al. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol.* 2002;146(1):61-66.
10. Peynirci H, İrteş N, Ermurat S, Sığırlı D, Ersoy C, İmamoğlu Ş. Altı Aylık Dönemde Endokrinoloji Polikliniği'ne Başvuran Adrenal İnsidentaloma Hastalarının Retrospektif Değerlendirilmesi: Tek Merkez Sonuçları. *Uludağ Tıp Derg.* 2012; 38(2): 91-95.

11. Xiao XR, Ye LY, Shi LX, et al. Diagnosis and treatment of adrenal tumours: a review of 35 years' experience. *Br J Urol.* 1998;82(2):199-205.
12. Lumachi F, Borsato S, Tregnaghi A, et al. High risk of malignancy in patients with incidentally discovered adrenal masses: accuracy of adrenal imaging and image-guided fine-needle aspiration cytology. *Tumori.* 2007;93(3):269-274.
13. Angeli A, Osella G, Ali A, et al. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm Res.* 1997;47(4-6):279-283
14. Dinnes J, Bancos I, Ferrante di Ruffano L, et al. Management Of Endocrine Disease: Imaging for the diagnosis of malignancy in incidentally discovered adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2):R51-R64.
15. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, 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. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2):G1-G34.
16. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, et al. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;171(1):201-204.
17. Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, et al. CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170(3):747-752.
18. Fujiyoshi F, Nakajo M, Fukukura Y, et al. Characterization of adrenal tumors by chemical shift fast low-angle shot MR imaging: Comparison of four methods of quantitative evaluation. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180(6):1649-1657.
19. Boland GW. Adrenal imaging: why, when, what, and how? Part 3. The algorithmic approach to definitive characterization of the adrenal incidentaloma. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(2):W109-W111.
20. Metser U, Miller E, Lerman H, et al. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses. *J Nucl Med.* 2006;47(1):32-37.
21. Boland GW, Blake MA, Holalkere NS, et al. PET/CT for the characterization of adrenal masses in patients with cancer: qualitative versus quantitative accuracy in 150 consecutive patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(4):956-962.
22. Yun M, Kim W, Alnafisi N, et al. 18F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. *J Nucl Med.* 2001;42(12):1795-1799.
23. Blake MA, Prakash P, Cronin CG. PET/CT for adrenal assessment. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(2):W91-W95.
24. Chong S, Lee KS, Kim HY, et al. Integrated PET-CT for the characterization of adrenal gland lesions in cancer patients: diagnostic efficacy and interpretation pitfalls [published correction appears in *Radiographics.* 2007 Nov-Dec;27(6):1594]. *Radiographics.* 2006;26(6):1811-1826.
25. Caoili EM, Korobkin M, Brown RK, et al. Differentiating adrenal adenomas from nonadenomas using (18)F-FDG PET/CT: quantitative and qualitative evaluation. *Acad Radiol.* 2007;14(4):468-475.
26. Albano D, Agnello F, Midiri F, et al. Imaging features of adrenal masses. *Insights Imaging.* 2019;10(1):1. Published 2019 Jan 25
27. Quayle FJ, Spitzer JA, Pierce RA, et al. Needle biopsy of incidentally discovered adrenal masses is rarely informative and potentially hazardous. *Surgery.* 2007;142(4):497-504.
28. Paulsen SD, Nghiem HV, Korobkin M, et al. Changing role of imaging-guided percutaneous biopsy of adrenal masses: evaluation of 50 adrenal biopsies. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182(4):1033-1037.
29. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol.* 2010;7(10):754-773.
30. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. 17. Baskı, Ankara: BAYT Bilimsel Araştır-



- malar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2022. p. 13-20.
31. Kim BY, Chun AR, Kim KJ, et al. Clinical Characteristics and Metabolic Features of Patients with Adrenal Incidentalomas with or without Subclinical Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2014;29(4):457-463.
  32. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 1.2019-March 5, 2019.
  33. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1526-1540.
  34. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3266-3281.
  35. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915-1942.
  36. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2656-2666.
  37. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. *Endocr Pract*. 2009;15(5):450-453.
  38. Else T, Kim AC, Sabolch A, et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev*. 2014;35(2):282-326.
  39. Li AY, Dream S. Adrenalectomy. [Updated 2022 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559093/NCCN\\_clinical\\_practice\\_guidelines\\_in\\_oncology\\_neuroendocrine\\_and\\_adrenal\\_tumors](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559093/NCCN_clinical_practice_guidelines_in_oncology_neuroendocrine_and_adrenal_tumors)
  40. Jason DS, Oltmann SC. Evaluation of an Adrenal Incidentaloma. *Surg Clin North Am*. 2019;99(4):721-729.
  41. Alemanno G, Bergamini C, Prosperi P, et al. Adrenalectomy: indications and options for treatment [published correction appears in *Updates Surg*. 2017 Jun 1;:]. *Updates Surg*. 2017;69(2):119-125.
  42. Reimondo G, Muller A, Ingargiola E, et al. Is Follow-up of Adrenal Incidentalomas Always Mandatory?. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2020;35(1):26-35.
  43. Gimm O, Duh QY. Challenges of training in adrenal surgery. *Gland Surg*. 2019 Jul;8(Suppl 1):S3-S9.

## PRİMER BİLATERAL ADRENAL HİPERPLAZİ

Elif Vuslat KÖK<sup>1</sup>

### | GİRİŞ

Primer bilateral adrenal hiperplazi (PBAH) ile ilişkili fonksiyonel klinik sendromlar arasında; adrenokortikotropik hormona (ACTH) bağımlı veya bağımsız Cushing sendromu, primer aldosteronizm ve konjenital adrenal hiperplazi yer alır. Primer bilateral adrenal hiperplazi, Cushing sendromunun (CS) nadir bir nedenidir (1).

PBAH morfolojik olarak makronodüler ve mikronodüler olarak iki gruba ayrılır. Makronodüler form primer bilateral makronodüler adrenal hiperplazi (PBMAH) ve mikronodüler form ise primer pigmente mikronodüler adrenal (PPNAD) ve izole mikronodüler adrenal hiperplazi (iMAD)'dir. Ailesel geçişlerin tanımlanması ve hastalığın bilateral oluşu bu hastalıkların genetik olarak aktarıldığını düşündürmüştür. Bu oran PPNAD vakalarının yaklaşık %70'inde ve PBMAH vakalarının %25'inde doğrulanmıştır. Söz konusu genlerin çoğu, tümör baskılayıcı genlerdir. Tanımlanmış ve sık karşılaşılan genler Tablo 1'de gösterilmiştir (2-5).

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, vuslat.yuksel@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8545-5124

İhtsal ailesel tümör sendromlarının bir parçası olabilir. Son zamanlarda, oldukça fazla sayıda hastanın ARMC5 geninin germ hattı mutasyonlarını taşıdığı gösterilmiştir (13).

## SONUÇ

Bilateral adrenal hiperplazide özellikle PPNAD'de düzensiz olan ana yol PKA yolu gibi görünmektedir. Steroidogenez ve hücrel farklılaşma üzerindeki etkisi ile meydana gelen değişiklikler Cushing sendromuna, sonrasında yavaş büyüyen hiperplaziye ve nodülariteye yol açar. Son on yılda, ARMC5 mutasyonlarının keşfi, PBMAH'ın patogenezi yeni bir bakış açısı getirmiştir. ARMC5'in rolünün tam olarak anlaşılmasını olup anlaşılması neredeyse on yıl daha alabilir. Hücre döngüsü, proteasomal degradasyon ve PKA yolu gibi diğer yollarla çapraz etkileşimi içeren karmaşık bir yapıya sahiptir. Bilateral adrenal hiperplazi gösteren tüm hastalarda, PPNAD hastalarında en azından PRKAR1A analizi ve PBMAH hastalarında ARMC5 analizi dahil olmak üzere genetik tarama önerilmelidir. ARMC5 mutasyonu bilinen hastaların birinci derece yakınları mutasyon için taranmalıdır. Önümüzdeki yıllarda, tüm genomik dizilimi ile mikronodüler adrenal hiperplazinin %30'unu ve PBMAH'ın %75'ini açıklamak için yeni fırsatlar elde edebileceğiz.

## KAYNAKLAR

1. Chevalier B, Vantyghem M-C, Espiard S. Bilateral adrenal hyperplasia: pathogenesis and treatment. *Biomedicines*. 2021;9(10):1397.
2. Lodish M, Stratakis CA. A genetic and molecular update on adrenocortical causes of Cushing syndrome. *Nature reviews Endocrinology*. 2016;12(5):255-262.
3. Yu B, Ragazzon B, Rizk-Rabin M, et al. Protein kinase A alterations in endocrine tumors. *Hormone and Metabolic Research*. 2012;741-748.
4. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, et al. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine*. 1985;64(4):270-283.
5. Stratakis CA, Sarlis N, Kirschner LS, et al. Paradoxical response to dexamethasone in the diagnosis of primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Annals of internal medicine*. 1999;131(8):585-591.
6. Bertherat J, Horvath A, Groussin L, et al. Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase (PRKAR1A): phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(6):2085-2091.
7. Stratakis CA, Boikos SA. Genetics of adrenal tumors associated with Cushing's syndrome: a new classification for bilateral adrenocortical hyperplasias. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2007;3(11):748-757.

8. Gunther DF, Bourdeau I, Matyakhina L, et al. Cyclical Cushing syndrome presenting in infancy: an early form of primary pigmented nodular adrenocortical disease, or a new entity? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(7):3173-3182.
9. Espiard S, Bertherat J. Carney complex. *Endocrine Tumor Syndromes and Their Genetics*. 2013;41:50-62.
10. KIRSCHNER MA, POWELL JR RD, LIPSETT MB. Cushing's syndrome: nodular cortical hyperplasia of adrenal glands with clinical and pathological features suggesting adrenocortical tumor. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1964;24(10):947-955.
11. Vassiliadi DA, Tsagarakis S. Diagnosis and management of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Endocrine-Related Cancer*. 2019;26(10):R567-R581.
12. Espiard S, Benomar K, Loyer C, et al. European recommendations for the management of adrenal incidentalomas: A debate on patients follow-up. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(1):45-48.
13. Assié G, Libé R, Espiard S, et al. ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(22):2105-2114.

## ADDİSON HASTALIĞI

Gülbin SEYMAN ÇETİNKAYA<sup>1</sup>

### |GİRİŞ

Kronik primer adrenal yetmezlik (Addison Hastalığı) ilk kez Thomas Addison tarafından 1855 yılında kendi ismiyle tanımlandığında bilateral adrenal harabiyete sebep olan tüberküloz en sık neden olarak biliniyordu (1). Günümüzde ise primer adrenal yetmezliğe (PAY) sebep olarak tüberküloz sadece %7-20, otoimmün hastalıklar %70-90 oranında sorumlu tutulmaktadır. Geriye kalan sebepler, diğer enfeksiyöz hastalıklar, adrenal bezlerin kanser-lenfoma ile infiltrasyonu, adrenal bezlerin kanama-infarkt ve ilaçlar olarak kabaca tanımlanabilir (2-4). Yaygın tüberküloz-mantar enfeksiyonları, bu hastalıkların yaygın görüldüğü ülkelerde halen en sık sebep olarak görülse de tüberküloz kontrolünün artmasıyla Addison hastalığı insidansı azalmaktadır. Hastalığın yaygınlığı batı ülkelerinde milyonda 35-144 olarak bildirilmektedir (5-8). Primer adrenal yetmezlik nedenleri:

#### 1. Otoimmün Adrenalit

- » İzole adrenal yetmezlik
- » Otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 (OPS tip 1): Addison hastalığı, hipoparatiroidizm, mukokütanöz kandidiazis, primer gonadal yetmezlik, malabsorbsiyon
- » Otoimmün poliglandüler sendrom tip 2 (OPS tip 2, Schmidt sendromu): Addison hastalığı, otoimmün tiroid hastalıkları, primer gonadal yetmezlik, Tip 1 diabetes mellitus

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Başasistan, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, gulbinseyman@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1354-4555

- » Damar yolu açılmalıdır.
- » Serum kortizol, ACTH, aldosteron, renin ve kan biyokimyası elektrolitler için kan alınmalı ve sonuçlar beklenmeden damar yolundan ivedi şekilde tedaviye başlanmalıdır.
- » Sıvı tedavisi: 2-3 litre izotonik salin solüsyonu tek veya tabloya hipoglisemi eşlik ediyorsa %5 dekstroz solüsyonu ile beraber hızlıca damar yolundan verilir (2-6 saat). Bu esnada sıvı fazlalığına sebebiyet vermemek için tansiyon-nabız, idrar miktarı ve serum elektrolitleri çok iyi takip edilmelidir. Hipotonik solüsyonlardan dilüsyonel hiponatremi yapabileceği için kaçınılmalıdır. Sıvı tedavisi hastanın kliniğine göre 24-48 saat uygulanmalıdır.
- » 100 mg hidrokortizon IV bolus olarak verilir ve ilk 24 saatte, 100 mg olarak 6 saatte bir tekrar edilir. Hastanın genel durumu düzeliyorsa 2-3-4. günlerde 6 saatte bir 50 mg. hidrokortizon ile tedaviye devam edilir. Beşinci gün 30 mg/gün seviyesine düşülür ve oral replasman tedavisi planlanır. Daha önceden adrenal yetmezlik tanısı almamış hastalarda serum kortizol düzeyini etkilemediği için IV deksametazon tercih edilebilir. 4 mg deksametazon IV olarak 1-5 dakika içinde infüze edilir. Doz 12 saat arayla yinelenir. Bu dozlarda her iki glukokortikoidin de yeterince mineralokortikoid etkisi olduğundan, sıvı tedavisi kesildiğinde veya glukokortikoid dozu azaltıldığında mineralokortikoid tedaviye başlanmalıdır (64).

### *Akut adrenal kriz kontrol altına alındıktan sonraki yapılacaklar*

- » 24-48 saat IV salin tedavisine daha düşük hızda devam edilmesi
- » Adrenal krizi tetikleyen olası enfeksiyonun araştırılıp tedaviye başlanması
- » Bilinen adrenal yetmezliği olmayan hastalarda kısa süreli ACTH stimülasyon testiyle tanının kesinleştirilmesi
- » Adrenal yetmezlik tipinin araştırılması
- » Glukokortikoid dozunun altta yatan sebep izin verirse 3-4 gün içinde azaltılması ve oral idame glukokortikoid tedaviye geçilmesi
- » Primer adrenal yetmezlik hastalarında salin infüzyonu kesildiğinde, 0.1mg oral fludrokortizon tedavisine başlanması

## **| KAYNAKLAR**

1. Addison T. On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal Capsules, Highley, London 1855.
2. Irvine WJ, Barnes EW. Adrenocortical insufficiency. Clin Endocrinol Metab 1972; 1:549.

3. Zelissen PM, Bast EJ, Croughs RJ. Associated autoimmunity in Addison's disease. *J Autoimmun* 1995; 8:121.
4. Chabre O, Goichot B, Zenaty D, Bertherat J. Group 1. Epidemiology of primary and secondary adrenal insufficiency: Prevalence and incidence, acute adrenal insufficiency, long-term morbidity and mortality. *Ann Endocrinol (Paris)* 2017; 78:490.
5. Nomura K, Demura H, Saruta T. Addison's disease in Japan: characteristics and changes revealed in a nationwide survey. *Intern Med* 1994; 33:602.
6. Willis AC, Vince FP. The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *Postgrad Med J* 1997; 73:286.
7. Laureti S, Vecchi L, Santeusano F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1762.
8. Erichsen MM, Lovas K, Skinningsrud B, et al. Clinical, immunological and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:4882.
9. Husebye ES, Lovas K. Immunology of Addison's disease and premature ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; 38:389.
10. Betterle C, Scalici C, Presotto F, et al. The natural history of adrenal function in autoimmune patients with adrenal autoantibodies. *J Endocrinol* 1988; 117:467.
11. Spinner MW, Blizzard RM, Childs B. Clinical and genetic heterogeneity in idiopathic Addison's disease and hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1968; 28:795.
12. Ahonen P, Myllarniemi S, Spila I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990; 322:1829.
13. Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60:355.
14. Trencle DL, Morley JE, Handwerger BS. Polyglandular autoimmune syndromes. *Am J Med* 1984; 77:107.
15. Scott HS, Heino M, Peterson P, et al. Common mutations in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy patients of different origins. *Mol Endocrinol* 1998; 12:1112.
16. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2983.
17. Vita JA, Silverberg SJ, Goland RS, et al. Clinical clues to the cause of Addison's disease. *Am J Med* 1985; 78:461.
18. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, et al. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:597.
19. Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, et al. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:407.
20. Feldman RD, Gros R. Vascular effects of aldosterone: sorting out the receptors and the ligands. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2013; 40:916.
21. Jacobs TP, Whitlock RT, Edsall J, Holub DA. Addisonian crisis while taking high-dose glucocorticoids. An unusual presentation of primary adrenal failure in two patients with underlying inflammatory diseases. *JAMA* 1988; 260:2082.
22. Piedrola G, Casado JL, Lopez E, et al. Clinical features of adrenal insufficiency in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45:97.
23. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3:216.

24. Erichsen MM, Lovas K, Skiningsrud B, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:4882.
25. Mitchell AL, Pearce SH. Autoimmune Addison disease: pathophysiology and genetic complexity. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8:306.
26. DUNLOP D. EIGHTY-SIX CASES OF ADDISON'S DISEASE. *Br. Med J* 1963; 2:887.
27. JARVIS JL, JENKINS D, SOSMAN MC, THORN GW. Roentgenologic observations in Addison's disease: a review of 120 cases. *Radiology* 1954; 62:16.
28. Valenzuela GA, Smalley WE, Schain DC, et al. Reversibility of gastric dysmotility in cortisol deficiency. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:1066.
29. Tobin MV, Aldridge SA, Morris AI, et al. Gastrointestinal manifestations of Addison's disease. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:1302.
30. McBrien DJ, Jones RV, Creamer B. Steatorrhea in Addison's disease. *Lancet* 1963; 1:25.
31. Irvine WJ, Barnes EW. Adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol Metab* 1972; 1:549.
32. Ebinger G, Six R, Bruyland M, Somers G. Flexion contractures: a forgotten symptom in Addison's disease and hypopituitarism. *Lancet* 1986; 2:858.
33. Shapiro MS, Trebich C, Shilo L, Shenkman L. Myalgias and muscle contractures as the presenting signs of Addison's disease. *Posgrad Med J* 1988; 64:222.
34. Leigh H, Kramer SI. The psychiatric manifestations of endocrine disease. *Adv Intern Med* 1984; 29:413.
35. Calvo Catala J, Hortelano Martinez E, Gonzalez-Cruz Cervellera MI, et al. (Calcification auricular cartilages in a patient with adrenal insufficiency: presentation of a case and review of the literature). *An Med Interna* 1994; 11:496.
36. Letizia C, Centanni M, Scuro L, et al. High plasma levels of endothelin-1 in untreated Addison's disease. *Eur J Endocrinol* 1996; 135:696.
37. Ahn SW, Kim TY, Lee S, et al. Adrenal insufficiency presenting as hypercalcemia and acute kidney injury. *Int Med Case Rep J* 2016; 9:223.
38. Stacpoole PW, Interlandi JW, Nicholson WE, Rabin D. Isolated ACTH deficiency: a heterogeneous disorder. Critical review and report of four new cases. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61:13.
39. THORN GW, FORSHAM PH. A test for adrenalcortical insufficiency; the response to pituitary adrenocorticotrophic hormone. *J Am Med Assoc* 1948; 137:1005.
40. Spry C. Eosinophilia in Addison's disease. *Yale J Biol Med* 1976; 49:411.
41. Oelker W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335:1206.
42. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002; 23:327.
43. Galbois A, Rudler M, Massard J, et al. Assessment of adrenal function in cirrhotic patients: salivary cortisol should be preferred. *J Hepatol* 2010; 52:839.
44. Klose M, Lange M, Rasmussen AK, et al. Factors influencing the adrenocorticotropin test: role of contemporary cortisol assays, body composition and oral contraceptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1326.
45. Hagg E, Asplund K, Lithner F. Value of plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987 Feb;26(2):221-6.
46. Finucane FM, Liew A, Thornton E, et al. Clinical insights into the safety and utility of the insulin tolerance test (ITT) in the assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69:603.
47. Burgos N, Ghayee HK, Singh-Ospina N. Pitfalls in the interpretation of the cosyntropin stimulation test for the diagnosis of adrenal insufficiency. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*



- 2019; 26:139.
48. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 Feb; 101(2):364-89.
  49. Park YJ, Park KS, Kim JH, et al. Reproducibility of the cortisol response to stimulation with the low dose (1 microrg) of ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51:153.
  50. Dickstein G, Shechner C, Nicholson WE, et al. Adrenocorticotropin stimulation test: effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low dose test. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:773.
  51. Oelkers W, Diederich S, Bahr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity and aldosteron. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:259.
  52. Bernels K, Staub JJ, Gessler A, et al. Combined stimulation of adrenocorticotropin and compound-S by single dose metyrapone test as an outpatient procedure to assess hypothalamic-pituitary-adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5470.
  53. Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 139:194.
  54. DynaMed. Adrenal Insufficiency in Adults. EBSCO Information Services. Accessed February 18, 2022. <https://www.dynamed.com/condition/adrenal-insufficiency-in-adults>.
  55. Derendorf H, Möllmann H, Barth J, et al. Pharmacokinetics and oral bioavailability of hydrocortisone. *J Clin Pharmacol* 1991; 31:473.
  56. Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Apr;94(4):1059-67.
  57. UpToDate. Lynnette K Nieman. Diagnosis of adrenal insufficiency in adults.2022. (cited 2022 Feb 18); Available from: <https://www.update.com/contents/diagnosis-of-adrenal-insufficiency-in-adults>.
  58. Smith SJ, MacGregor GA, Markandu ND, et al. Evidence that patients with Addison's disease are undertreated with fludrocortisone. *Lancet* 1984; 1:11.
  59. Flad TM, Conway JD, Cunningham SK, McKenna TJ. The role of plasma renin activity in evaluating the adequacy of mineralocorticoid replacement in primary adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45:529.
  60. Alkatabi AA, Cosma M, Elamin MB, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3676.
  61. Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kampe O. Adrenal insufficiency. *The Lancet*. 2021; 397(10274):613-29.
  62. Purnell JQ, Brandon DD, Isabella LM, et al. Association of 24-hour cortisol production rates, cortisol-binding globulin and plasma-free cortisol levels with body composition, leptin levels and aging in adult men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:281.
  63. Salem M, Tainsh RE Jr, Bromberg J, et al. Perioperative glucocorticoid coverage . A reassessment 42 years after emerge of a problem. *Ann Surg* 1994; 219:416.
  64. Taylor RL, Grebe SK, Singh RJ. Quantitative, highly sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for detection of synthetic corticosteroids. *Clin Chem* 2004; 50:2345.

## PRİMER HİPERALDOSTERONİZM

Merve EREN DURMUŞ<sup>1</sup>  
Gökhan KÖKER<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Primer hiperaldosteronizm, adrenal dışı bir sebebi olmaksızın aldosteron sekresyonunun fazla olması ve bununla birlikte de reninin suprese olmasıdır. 1955 yılında Conn tarafından tanımlanmıştır. Bu hastalarda hipopotasemi ve hipertansiyon da kliniğe eşlik eder. Sekonder hipertansiyon vakalarının önemli bir yüzdesini primer hiperaldosteronizm hastaları oluşturur ve tüm hipertansif hastaların ise yaklaşık %5-15'inde sebep primer hiperaldosteronizmdir (1). Tansiyonun evrelerine göre hastalığın görülme yüzdesi de değişmektedir. Örneğin erken evre tansiyon hastalarında %2, ciddi hipertansiyon hastalarında %13, tedaviye dirençli vakalarda ise %20 olarak görülmektedir (2,3). Bunlara göre çok az da olsa normotansif kişilerde de primer hiperaldosteronizm saptanabilir. Her ne kadar hastalarda hipertansiyon ve hipokalemi saptanması önemli bir bulgu olsa da hastaların yaklaşık %60'ında potasyum seviyelerinin normal olacağı unutulmamalıdır. Övolemi, aldosteron yüksekliği, renin supresyonu, hipernatremi, magnezyum düşüklüğü, sol ventrikül hipertrofisi, metabolik alkaloz bu hastalarda görülebilir (4). En sık sebepleri aldosteron üreten adenom ve bilateral idiopatik adrenal hiperplazidir. En sık sebebi olan aldosteron üreten adenom genel olarak tek taraflıdır ve tedavisi de cerrahidir. İkinci en sık sebep olan bilateral adrenal hiperplazide ise tedavi medikaldir. Bilateral veya unilateral mikro-makronodüler adrenal hiperplazi olguları ise iki tipe ayrılır; bunlardan

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Mersin Anamur Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, drmerveeren@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5847-6699

<sup>2</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, gkhnkkr@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1745-8002

## KAYNAKLAR

1. Young WF, Jr. 2003. Minireview: primary aldosteronism--changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 144:2208-13
2. Khan U, Gomez-Sanchez C. 2004. Primary aldosteronism: Evolving concepts in diagnosis and treatment. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 11:153-7
3. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, et al., Weissmann P. 2002. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 40:892-6
4. Mattsson C, Young WF, Jr. 2006. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nature clinical practice. Nephrology* 2:198-208; quiz, 1 p following 30
5. Cobb A, Aeddula NR. 2023. Primary Hyperaldosteronism. In *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Narothama Aeddula declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Number of.
6. Uwaifo GI. Primary aldosteronism.
7. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al. 2004. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 89:1045-50
8. Lim PO, MacDonald TM. 2003. Primary aldosteronism, diagnosed by the aldosterone to renin ratio, is a common cause of hypertension. *Clinical endocrinology* 59:427-30
9. Stowasser M, Gordon RD, Rutherford JC, et al. 2001. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS* 2:156-69
10. Young WF, Jr. 2002. Primary aldosteronism: management issues. *Annals of the New York Academy of Sciences* 970:61-76
11. Young WF, Jr. 2003. Primary aldosteronism - treatment options. *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society* 13 Suppl A:S102-8
12. Stewart PM. 1999. Mineralocorticoid hypertension. *Lancet* 353:1341-7
13. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. 2003. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *American journal of hypertension* 16:925-30
14. Futterman LG, Lemberg L. 2004. The resurrection of spironolactone on its golden anniversary. *American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses* 13:162-5.

## CUSHİNG SENDROMU (HİPERKORTİZOLİZM)

Ece Gül KÖSE HAMİDİ<sup>1</sup>  
Nurullah HAMİDİ<sup>2</sup>

### | GİRİŞ

Adrenal korteksten aşırı glukokortikoid salınımına bağlı gelişen hiperkortizolizm tablosuna CS'nin tanısı ve özellikle tedavisi endokrinoloji uzmanı ve gerektiğinde adrenal cerrahisini yapacak olan uzmanların oluşturduğu multidisipliner hekim grubu tarafından yönetilmelidir. CS'li hastalarda cerrahiye yapacak olan genel cerrah veya üroloğun rolü hangi hastaya adrenalectomi yapacağını iyi seçmekten başlar.

Kitabın bu bölümünde normal hipotalamus-hipofiz-adrenal aks, CS'nin etiyojisi, patofizyolojisi, CS'nin belirtileri, CS'nin tedavisi ve prognozu hakkındaki bilgilere yer verilmiştir.

### | NORMAL HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-ADRENAL AKS

Adrenal korteks zona glomerülosa, zona fasikülata ve zona retikularis adı verilen 3 tabakadan oluşur. Glukokortikoidler esasen adrenal korteksin ikinci tabakası olan zona fasikülata'dan sentezlenir. İnsan vücudundaki temel glukokortikoid kortizoldür. Kortizol salınımı, anterior hipofizde yer alan kortikotrop hücreler tarafından salgılanan ACTH (Adrenokortikotropin hormon) hormonunun kontrolü altındadır. ACTH salınımı ise esasen hipotalamustan salınan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) kontrolü altındadır. CRH'a ek olarak oksitosin

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, ecegulkose@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5954-6847

<sup>2</sup> Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, dr.nhamidi86@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6825-1813

bloke eden aminoglutetimid, ketokonazol, metirapone ve mitotan gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Bu konu hakkında çalışmalar devam etmektedir.

## | CUSHİNG SENDROMUNDA PROGNOZ

Kortizol seviyesi normal olan hastalara göre CS'li hastalarda yaşam beklentisinin düşük olması beklenmektedir. Hiperkortizolizmin düzeltilmesi yaşam süresini uzatsa da tam anlamıyla sağlıklı bireylerin seviyesine uzatamaz (18). Başarılı tedavilerden sonra kortizol seviyeleri normale gelen hastalarda dahi kardiyovasküler hastalık gelişim riski yüksektir.

## | KAYNAKLAR

1. Findling JW, Raff H. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34(2):385-402
2. Jacobson L. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34(2):271-292.
3. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, et al. Cushing's syndrome. *Lancet.* 2006; 367(9522):1605-1617.
4. Kutikov A, Crispen PL, Uzzo RG. Patophysiology, evaluation, and medical management of adrenal disorders. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA(eds.) *Campbell-Walsh Urology.* Eleventh ed. Philadelphia 2016. P. 1528-1576.e8.
5. Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 1995;332(12):791-803.
6. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Johns Hopkins Hosp Bull.* 1932; 50:137-195.
7. Porterfield J, Thompson G, Young W, et al. Surgery for Cushing's syndrome: an historical review and recent ten-year experience. *World J Surg.* 2008; 32(5):659-677.
8. Aniszewski JP, Young WF, Thompson GB, et al. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World J Surg.* 2001; 25 (7): 934-940.
9. Carey RM, Varma SK, Drake CR Jr, et al. Ectopic secretion of corticotropin- releasing factor as a cause of Cushing's syndrome. A clinical, morphologic, and biochemical study. *N Engl J Med.* 1984;311(1):13-20.
10. Young WF Jr, du Plessis H, Thompson GB, et al. The clinical conundrum of corticotropin-independent autonomous cortisol secretion in patients with bilateral adrenal masses. *World J Surg.* 2008;32(5):856-862.
11. Sippel RS, Elaraj DM, Kebebew E, et al. Waiting for change: symptom resolution after adrenalectomy for Cushing's syndrome. *Surgery.* 2008;144: 1054-1061.
12. Iacobone M, Albiger N, Scaroni C, et al. The role of unilateral adrenalectomy in ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia (AIMAH). *World J Surg.* 2008;32(5):882-889.
13. Swain JM, Grant CS, Schlinkert RT, et al. Corticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia: a clinicopathologic correlation. *Arch Surg.* 1998;133(5):541-546.
14. Lacroix A, Bourdeau I. Bilateral adrenal Cushing's syndrome: macronodular adrenal hyperplasia and primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34(2):441-458.
15. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, et al. Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008; 37(1):135-149.

16. Sippel RS, Chen H. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Surg Clin North Am.* 2004;84(3):875-885.
17. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):637-644.
18. Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34(2):327-339
19. Tsagarakis S, Vassiliadi D, Thalassinos N. Endogenous subclinical hypercortisolism: diagnostic uncertainties and clinical implications. *J Endocrinol Invest.* 2006;29(5):471-482.
20. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(5):1526-1540.
21. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5593-5602.
22. Raff H, Findling JW. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann Intern Med.* 2003;138(12):980-991.
23. Findling JW, Raff H. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34(2):385-402
24. Hopkins RL, Leinung MC. Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34(2):371-384
25. Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, et al. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):358-362.
26. Utz AL, Swearingen B, Biller BM. Pituitary surgery and postoperative management in Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34(2):459-478,
27. Vella A, Thompson GB, Grant CS, et al. Laparoscopic adrenalectomy for adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1596-1599.
28. Chow JT, Thompson GB, Grant CS, et al. Bilateral laparoscopic adrenalectomy for corticotrophin-dependent Cushing's syndrome: a review of the Mayo Clinic experience. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(4):513-519.
29. Assie G, Bahurel H, Coste J, et al. Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing's disease: a reappraisal of Nelson's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):172-179.
30. Gil-Cárdenas A, Herrera MF, Díaz-Polanco A, et al. Nelson's syndrome after bilateral adrenalectomy for Cushing's disease. *Surgery.* 2007;141(2): 147-152.
31. Walz MK. Extent of adrenalectomy for adrenal neoplasm: cortical sparing (subtotal) versus total adrenalectomy. *Surg Clin North Am.* 2004;84(3): 743-753.

## ADRENOKORTİKAL KANSERLER

Esmâ UĞUZTEMUR<sup>1</sup>

### | İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ

Adrenokortikal kanserler (AKK) adrenal bezden köken alan oldukça nadir rastlanan malignansilerdir. Yıllık insidansı 1 milyonda 0,5-2 yeni vaka olarak tahmin edilmektedir (1,2). Her yaşta görülebilmeye rağmen hayatın iki döneminde pik yapmaktadır. 5 yaşından önce ve 4.ve 5. dekatlarda görülme sıklığı artar (3). Erişkinlerde çocuklara göre daha agresif seyir gösterir. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmesine (Kadın/erkek oranı 1,5-2,5/1) rağmen adrenal kanser hücreleri üzerine östrojenin proliferatif etkisi net değildir.

### | PATOGENEZ

Olguların çoğu sporadik olarak görülse de bazı herediter kanser sendromlarına da eşlik edebilir. Li-Fraumeni sendromu (Sarkom, meme kanseri, lösemi, adrenal gland kanserleri), Beckwith-Wiedeman sendromu (Wilms tümörü, nöroblastoma ve AKK) ve MEN1 (Paratiroid, pituiter, pankreatik NET ve adrenal adenom-karsinom) bunlar arasında sayılabilir. Sporadik adrenokartikal karsinomda sıklıkla TP53 geninin yer aldığı 17p13 kromozomunda heterozigoti kaybı izlenir (4). Aynı zamanda bazı toplumlarda TP53 germline mutasyonu sıklığı çocuklarda daha sık görülmesini açıklayabilir. 1051 hastanın NGS ile değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %8,5'unda patojen veya muhtemel patojen mutasyon saptanmış (çoğunluğu TP53 geni) ve çoğunda aile öyküsü alta yatan sendrom için belirleyici olmamıştır (5). *CTNNB1*, *CDKN2A* (Ciklin dependet kinaz in-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği,  
esmauguztemur@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1822-3870

Hiperkortizolemi: Metirapon AKK'de çok etkili olabilir ve üç ila yedi gün içinde ökortizolemi sağlayabilir. Metirapon ile ökortizolizm sağlanamazsa keto-konazol ve mitotan ile kombinasyon tedavisi kullanılabilir. Tedavi seçimi, çeşitli ülkelerdeki farklı ilaç bulunabilirliğinden etkilenmiştir. Hiperkortizolizmin tıbbi tedavisi aşağıda kısaca özetlenmiştir;

AKK'li hastalar için günde dört kez 250 mg'dan başlayıp günde 6 g'a kadar artan metirapon önerilmektedir. Tek başına metirapon yetersizse veya tolere edilemiyorsa, ketokonazol günde üç kez 200 mg ile başlanır, gerektiğinde günde üç kez 400 mg'a kadar artırılır. Daha yüksek dozlar nadiren daha etkilidir. Etkileri, başlangıçta 24 saatlik idrar kortizolü sık aralıklarla ölçülerek birkaç gün içinde değerlendirilebilir. Yeterli kontrol sağlamak için her iki ilacın ve mitotanın kombinasyonu gerekli olabilir. Ciddi kontrolsüz vakalarda, bir glukokortikoid reseptör antagonisti olan mifepristonun eklenmesi faydalı olabilir.

Adrenal yetmezlik, esas olarak hidrokortizon ile replasman kullanılarak yönetilir. Aldosteron eksikliği fludrokortizon (günde 0,1 ila 0,3 mg) ilavesiyle normal kan basıncı ile potasyum ve renin serum seviyelerini yeniden sağlayacak şekilde ayarlanır.

## |KAYNAKLAR

1. Kerkhofs TM, Verhoeven RH, Van der Zwan JM, et al. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur J Cancer*. 2013 Jul;49(11):2579-86.
2. Kebebew E, Reiff E, Duh QY, et al. Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: have we made progress? *World J Surg*. 2006 May;30(5):872-8. doi: 10.1007/s00268-005-0329-x.
3. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol*. 2003 Jan;169(1):5-11. doi: 10.1016/S0022-5347(05)64023-2.
4. Gicquel C, Bertagna X, Gaston V, et al. Molecular markers and long-term recurrences in a large cohort of patients with sporadic adrenocortical tumors. *Cancer Res*. 2001 Sep 15;61(18):6762-7.
5. Zhang J, Walsh MF, Wu G, et al. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Dec 10;373(24):2336-2346. doi: 10.1056/NEJMoa1508054.
6. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2018 Oct 1;179(4):G1-G46. doi: 10.1530/EJE-18-0608.
7. Bharwani N, Rockall AG, Sahdev A, et al. Adrenocortical carcinoma: the range of appearances on CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Jun;196(6):W706-14. doi: 10.2214/AJR.10.5540.
8. Slattey JM, Blake MA, Kalra MK, et al. Adrenocortical carcinoma: contrast washout characteristics on CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Jul;187(1):W21-4. doi: 10.2214/AJR.04.1751.



9. Shin YR, Kim KA. Imaging Features of Various Adrenal Neoplastic Lesions on Radiologic and Nuclear Medicine Imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2015 Sep;205(3):554-63. doi: 10.2214/AJR.15.14467.
10. Maurea S, Klain M, Mainolfi C, et al. The diagnostic role of radionuclide imaging in evaluation of patients with nonhypersecreting adrenal masses. *J Nucl Med.* 2001 Jun;42(6):884-92.
11. Becherer A, Vierhapper H, Pötzi C, et al. FDG-PET in adrenocortical carcinoma. *Cancer Biother Radiopharm.* 2001 Aug;16(4):289-95. doi: 10.1089/108497801753131363.
12. Mackie GC, Shulkin BL, Ribeiro RC, et al. Use of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating locally recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jul;91(7):2665-71. doi: 10.1210/jc.2005-2612. Epub 2006 Apr 18.
13. Aubert S, Wacrenier A, Leroy X, Devos P, et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol.* 2002 Dec;26(12):1612-9. doi: 10.1097/00000478-200212000-00009.
14. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer.* 2009 Jan 15;115(2):243-50. doi: 10.1002/cncr.24030.
15. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2018 Oct 1;179(4):G1-G46. doi: 10.1530/EJE-18-0608.
16. Allolio B, Hahner S, Weismann D, et al. Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Mar;60(3):273-87. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01881.x.
17. Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Dec;98(12):4551-64. doi: 10.1210/jc.2013-3020.
18. Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, et al. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer.* 2008 Dec 1;113(11):3130-6. doi: 10.1002/cncr.23886.
19. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer.* 2005 Sep;12(3):667-80. doi: 10.1677/erc.1.01029.
20. Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I et al; German ACC study group. Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg.* 2012 Feb;255(2):363-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182367ac3.
21. Gaujoux S, Mihai R; joint working group of ESES and ENSAT. European Society of Endocrine Surgeons (ESES) and European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT) recommendations for the surgical management of adrenocortical carcinoma. *Br J Surg.* 2017 Mar;104(4):358-376. doi: 10.1002/bjs.10414.
22. Srougi V, Bancos I, Daher M, et al. Cytoreductive Surgery of the Primary Tumor in Metastatic Adrenocortical Carcinoma: Impact on Patients' Survival. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Mar 24;107(4):964-971. doi: 10.1210/clinem/dgab865.
23. Crucitti F, Bellantone R, Ferrante A, et al. The Italian Registry for Adrenal Cortical Carcinoma: analysis of a multiinstitutional series of 129 patients. The ACC Italian Registry Study Group. *Surgery.* 1996 Feb;119(2):161-70. doi: 10.1016/s0039-6060(96)80164-4.
24. Bednarski BK, Habra MA, Phan A, et al. Borderline resectable adrenal cortical carcinoma: a potential role for preoperative chemotherapy. *World J Surg.* 2014 Jun;38(6):1318-27. doi: 10.1007/s00268-014-2484-4.
25. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL Jr. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1989 Mar;13(3):202-6. doi: 10.1097/00000478-198903000-00004.

26. Terzolo M, Fassnacht M, Perotti P, et al. Results of the ADIUVO Study, the First Randomized Trial on Adjuvant Mitotane in Adrenocortical Carcinoma Patients. *J Endocr Soc.* 2021 May 3;5(Suppl 1):A166–7. doi: 10.1210/jendso/bvab048.336.
27. Kimpel O, Bedrose S, Megerle F, et al. Adjuvant platinum-based chemotherapy in radically resected adrenocortical carcinoma: a cohort study. *Br J Cancer.* 2021 Oct;125(9):1233-1238. doi: 10.1038/s41416-021-01513-8.
28. Fassnacht M, Allolio B. What is the best approach to an apparently nonmetastatic adrenocortical carcinoma? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Nov;73(5):561-5. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03867.x.
29. Haak HR, Hermans J, van de Velde CJ, et al. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. *Br J Cancer.* 1994 May;69(5):947-51. doi: 10.1038/bjc.1994.183.
30. Van Slooten H, Moolenaar AJ, van Seters AP, et al. The treatment of adrenocortical carcinoma with o,p'-DDD: prognostic implications of serum level monitoring. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1984 Jan;20(1):47-53. doi: 10.1016/0277-5379(84)90033-6.
31. Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, et al. Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma. *Surgery.* 1997 Dec;122(6):1212-8. doi: 10.1016/s0039-6060(97)90229-4.
32. Dy BM, Strajina V, Cayo AK, et al. Surgical resection of synchronously metastatic adrenocortical cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015 Jan;22(1):146-51. doi: 10.1245/s10434-014-3944-7.
33. Lubitz JA, Freeman L, Okun R. Mitotane use in inoperable adrenal cortical carcinoma. *JAMA.* 1973 Mar 5;223(10):1109-12.
34. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;91(6):2027-37. doi: 10.1210/jc.2005-2639.
35. Assié G, Antoni G, Tissier F, et al. Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jan;92(1):148-54. doi: 10.1210/jc.2006-0706.
36. Berruti A, Terzolo M, Sperone P, et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer.* 2005 Sep;12(3):657-66. doi: 10.1677/erc.1.01025
37. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al; FIRM-ACT Study Group. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 2012 Jun 7;366(23):2189-97. doi: 10.1056/NEJMoa1200966.
38. Raj N, Zheng Y, Kelly V, et al. PD-1 Blockade in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2020 Jan 1;38(1):71-80. doi: 10.1200/JCO.19.01586.
39. Habra MA, Stephen B, Campbell M. Phase II clinical trial of pembrolizumab efficacy and safety in advanced adrenocortical carcinoma. *J Immunother Cancer.* 2019 Sep 18;7(1):253. doi: 10.1186/s40425-019-0722-x.

## FEOKROMOSİTOMA VE ADRENAL MEDULLAR KANSER

Murat BEYATLI<sup>1</sup>  
Nurullah HAMİDİ<sup>2</sup>

### | GİRİŞ

Feokromositomalar, adrenal bezin medulla kısmında bulunan ve semptomatik sistemin esas mediyatörü olan katekolaminleri salgılayan kromaffin hücrelerinden kaynaklanan tümörlerdir (1). Yaklaşık yıllık insidans 1-2/100.000'dir (2). Genellikle 40'lı ve 50'li yaşlarda görülme sıklığı daha fazladır (3). İnsidental olarak tanı alan adrenal kitlelerin yaklaşık %5'inde feokromositoma mevcuttur (4). Diğer yandan feokromositoma tanısı alan hastaların %10-25'inde aslında insidental olarak saptanan kitlelerin araştırılması feokromositoma tanısının konduğu bilinmektedir (2, 3, 5, 6).

Feokromositoma yaklaşık %75-90 oranında adrenal yerleşimlidir (7). Olguların %10-25'inde ekstra-adrenal yerleşimli feokromositoma mevcuttur (7). Ekstra-adrenal feokromositomalara paraganglioma da denilmektedir (1, 5, 6). Bunun sebebi bu tümörlerin sempatik ve parasempatik ganglionlara anatomik olarak paralel yerleşmiş kromafin üreten bir ağ olan paraganglialardan gelişmesidir (7). Feokromositoma tümörlerinin adrenal dışı en sık lokalizasyonları; baş, boyun, mediasten, abdomen ve pelvis'tir (8). Paragangliomaların sıklıkla yerleştiği aort bifurkasyonu ve inferior mezenterik arter kökü arasındaki alana ise Zuckerkandl organı adı verilir (6, 8, 9).

Feokromositomalar, nadir olarak gözlense de yaşamı tehdit edebilen tümörlerden biri olduğu unutulmamalıdır (10). Bu nedenle bu hastaların iyi yönetil-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği  
muratbeyatli\_90@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0945-0051

<sup>2</sup> Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji  
Kliniği, dr.nhamidi86@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6825-1813

(3, 10, 25). Nüks riski haricinde kardiovasküler riskin yaşam boyunca devam edebilmesi de yakın takibin bir diğer sebebidir (1, 46). Bu sebeple hastalar kardiovasküler risk faktörleri açısından da yakın takibe alınmalıdır. Kardiyovasküler semptomları ve hipertansiyon durumu devam eden hastalarda metastaz veya karşı adrenalde nüks durumu akla getirilmelidir. Bu amaçla hastalarda ameliyat sonrası ilk bir yıllık dönemde haftalık, daha sonrasında ise aylık aralıklarla kan basıncı takibi yapılmalıdır (1, 47).

## KAYNAKLAR

1. Gardner DG, Shoback DM. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, Tenth Edition*. McGraw-Hill Education; 2017.
2. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: State-of-the-Art and Future Prospects. *Endocrine Reviews* 2003;24:539–53. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0013>.
3. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, et al. Phaeochromocytoma. *The Lancet* 2005;366:665–75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67139-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67139-5).
4. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A Survey on Adrenal Incidentaloma in Italy1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000;85:637–44. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.2.6372>.
5. McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology 11th Edition Review E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2015.
6. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. *Campbell-Walsh Urology: Expert Consult Premium Edition: Enhanced Online Features and Print, 4-Volume Set*. Elsevier Health Sciences; 2011.
7. Ilias I, Pacak K. Current Approaches and Recommended Algorithm for the Diagnostic Localization of Pheochromocytoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;89:479–91. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031091>.
8. Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH. Extra-Adrenal Pheochromocytoma. *The Journal of Urology* 1992;147:1–10. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)37119-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)37119-7).
9. Boedeker CC, Erlic Z, Richard S, et al. Head and Neck Paragangliomas in Von Hippel-Lindau Disease and Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009;94:1938–44. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0354>.
10. Scholz T, Eisenhofer G, Pacak K, et al. Current Treatment of Malignant Pheochromocytoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007;92:1217–25. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1544>.
11. Eisenhofer G, Walther MM, Huynh T-T, et al. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau Syndrome and Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 Display Distinct Biochemical and Clinical Phenotypes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;86:1999–2008. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.5.7496>.
12. Benn DE, Robinson BG. Genetic basis of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;20:435–50. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2006.07.005>.
13. Adler JT, Meyer-Rochow GY, Chen H, et al. Pheochromocytoma: Current Approaches and Future Directions. *The Oncologist* 2008;13:779–93. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0043>.
14. Lairmore TC, Ball DW, Baylin SB, et al. Management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Ann Surg* 1993;217:595–603.

15. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Human Molecular Genetics* 1993;2:851–6. <https://doi.org/10.1093/hmg/2.7.851>.
16. Walther MM, Keiser HR, Linehan WM. Pheochromocytoma: evaluation, diagnosis, and treatment. *World J Urol* 1999;17:35–9. <https://doi.org/10.1007/s003450050102>.
17. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, et al. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocrine-Related Cancer* 2007;14:935–56. <https://doi.org/10.1677/ERC-07-0142>.
18. Neumann HPH, Eng C. The Approach to the Patient with Paraganglioma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009;94:2677–83. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0496>
19. Thompson LDR. Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score (PASS) to Separate Benign From Malignant Neoplasms: A Clinicopathologic and Immunophenotypic Study of 100 Cases. *The American Journal of Surgical Pathology* 2002;26:551.
20. Kimura N, Watanabe T, Noshiro T, et al. Histological grading of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas and relationship to prognosis: A clinicopathological analysis of 116 adrenal pheochromocytomas and 30 extra-adrenal sympathetic paragangliomas including 38 malignant tumors. *Endocr Pathol* 2005;16:23–32. <https://doi.org/10.1385/EP:16:1:023>.
21. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Rev Endocrinol* 2007;3:92–102. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0396>.
22. Neumann HPH, Pawlu C, Pęczkowska M, et al. Distinct Clinical Features of Paraganglioma Syndromes Associated With SDHB and SDHD Gene Mutations. *JAMA* 2004;292:943–51. <https://doi.org/10.1001/jama.292.8.943>.
23. Gu YW, Poste J, Kunal M, et al. Cardiovascular Manifestations of Pheochromocytoma. *Cardiology in Review* 2017;25:215–22. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000141>.
24. Ishibashi M, Takeuchi A, Yokoyama S, et al. Pheochromocytoma with renal artery stenosis and high plasma renin activity. *Japanese Heart Journal* 1975;16:741–8.
25. John H, Ziegler WH, Hauri D, Jaeger P. Pheochromocytomas: can malignant potential be predicted? *Urology* 1999;53:679–83. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(98\)00612-8](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(98)00612-8).
26. Lenders JW, Pacak K, Eisenhofer G. New Advances in the Biochemical Diagnosis of Pheochromocytoma. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002;970:29–40. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04410.x>.
27. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, et al. Biochemical Diagnosis of Pheochromocytoma: How to Distinguish True- from False-Positive Test Results. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003;88:2656–66. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-030005>.
28. Plouin P-F. Use of plasma chromogranin A and urine fractionated metanephrines to diagnose pheochromocytoma? *Nat Rev Endocrinol* 2008;4:314–5. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0812>.
29. Algeciras-Schimmich A, Preissner CM, Young WF Jr, et al. Plasma Chromogranin A or Urine Fractionated Metanephrines Follow-Up Testing Improves the Diagnostic Accuracy of Plasma Fractionated Metanephrines for Pheochromocytoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008;93:91–5. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1354>.
30. Baid SK, Lai EW, Wesley RA, et al. Brief Communication: Radiographic Contrast Infusion and Catecholamine Release in Patients With Pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2009;150:27–32. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-1-200901060-00006>.
31. Motta-Ramirez GA, Remer EM, Herts BR, et al. Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *American Journal Of Roentgenology-New Series* 2005;185:684.
32. Leung K, Stamm M, Raja A, et al. Pheochromocytoma: The Range of Appearances on Ultra-

- sound, CT, MRI, and Functional Imaging. *American Journal of Roentgenology* 2013;200:370–8. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.9126>.
33. Timmers HJLM, Carrasquillo JA, Whatley M, et al. Usefulness of Standardized Uptake Values for Distinguishing Adrenal Glands with Pheochromocytoma from Normal Adrenal Glands by Use of 6-18F-Fluorodopamine PET. *Journal of Nuclear Medicine* 2007;48:1940–4. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.043281>.
  34. Timmers HJLM, Kozupa A, Chen CC, et al. Superiority of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography to Other Functional Imaging Techniques in the Evaluation of Metastatic SDHB-Associated Pheochromocytoma and Paraganglioma. *JCO* 2007;25:2262–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.6297>.
  35. Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, et al. Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography. *Journal of the National Cancer Institute* 2012;104:700–8.
  36. Havekes B, Lai EW, Corssmit EP, et al. Detection and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas: current standing of MIBG scintigraphy and future role of PET imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008;52:419–29.
  37. Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, et al. Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009;94:4757–67.
  38. Pacak K. Preoperative Management of the Pheochromocytoma Patient. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007;92:4069–79. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1720>.
  39. Che Q, Schreiber MJ, Rafey MA. Beta-blockers for hypertension: are they going out of style. *Cleve Clin J Med* 2009;76:533–42. <https://doi.org/10.3949/ccjm.76a.09030>.
  40. Subramaniam R. Pheochromocytoma – Current concepts in diagnosis and management. *Trends in Anaesthesia and Critical Care* 2011;1:104–10. <https://doi.org/10.1016/j.tacc.2011.01.009>.
  41. Ulchaker JC, Goldfarb DA, Bravo EL, et al. Successful outcomes in pheochromocytoma surgery in the modern era. *The Journal of Urology* 1999;161:764–7. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)61762-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)61762-2).
  42. Kinney MAO, Narr BJ, Warner MA. Perioperative management of pheochromocytoma. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2002;16:359–69. <https://doi.org/10.1053/jcan.2002.124150>.
  43. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo A-P, et al. Year of Diagnosis, Features at Presentation, and Risk of Recurrence in Patients with Pheochromocytoma or Secreting Paraganglioma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005;90:2110–6. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1398>.
  44. Goldstein RE, O'Neill JA, Holcomb GW, et al. Clinical Experience Over 48 Years With Pheochromocytoma. *Ann Surg* 1999;229:755.
  45. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, et al. Recent Advances in Genetics, Diagnosis, Localization, and Treatment of Pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001;134:315–29. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-4-200102200-00016>.
  46. Zhou J, Chen H-T, Xiang J, et al. Surgical Treatment of Cardiac Pheochromocytoma: A Case Report. *The Annals of Thoracic Surgery* 2009;88:278–81. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.11.029>.
  47. Stolk RF, Bakx C, Mulder J, et al. Is the Excess Cardiovascular Morbidity in Pheochromocytoma Related to Blood Pressure or to Catecholamines? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013;98:1100–6. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3669>.

## PARAGANGLİOMA

Osman ERGÜN<sup>1</sup>

### |GİRİŞ

Paragangliomalar nadir görülen, nöroendokrin tümörlerdir ve katekolamin (norepinefrin) salgırlar. Genellikle pre-aortik ve paravertebral sempatik pleksus veya kafatasının tabanında bulunurlar ve nadiren retroperitoneal alanda görürler (1). Paragangliomalar norepinefrin salgıladığı halde, adrenal medulladan kaynaklanan, daha farklılaşmış hücrelere sahip olan ve intraadrenal paraganglioma olarak da bilinen nöroblastomalar ve feokromasitomalar epinefrin salgırlar (2). Hem feokromasitomalar hem de paragangliomalar yoğun bir damarlanmaya sahiptir ve parasempatik veya sempatik olabilirler. Genel bir ayırım yaparsak, böbrek üstü bezinin medullasından kaynaklananlar feokromasitoma olarak adlandırılırken, vücudun diğer bölgelerindeki paragangliyalardan kaynaklananlar paraganglioma olarak adlandırılır.

Parasempatik kökenli paragangliomalar genellikle semptomsuz ve aktif olmayan tümörlerdir ve çoğunlukla kafatası tabanında IX ve X kraniyal sinirlerin dağılımında bulunurlar. Buna karşılık, sempatik kökenliler çok aktiftir ve semptomlara neden olurlar ve çoğunlukla toraks, abdomen ve pelvis bölgesinde bulunurlar. Kafa tabanı paragangliomalarına göre daha aktiftirler ve hipersekretuar (norepinefrin) özelliktedirler. Paragangliomalar genellikle tek taraflı tümörlerdir, ancak sporadik tiplerde %1 oranında ve familial tiplerde %20 ila 80 oranında multiple tümör görülebilir (3). Genellikle benign tümörlerdir, ancak küçük bir yüzdesi kötü huylu hale gelebilir ve metastaz yapabilir. Bu nedenle, erken teşhis ve tam cerrahi rezeksiyon genellikle tedavi edicidir ve olumlu bir

<sup>1</sup> Doç. Dr. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD., osmanergun77@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7611-0933

aktiftirler ve semptomlara yol açarlar. Paragangliomalar yoğun olarak kan damarlarıyla beslenen tümörlerdir ve çoğunlukla iyi huyludur, yavaş büyürler. Baş ağrısı, çarpıntı ve yoğun terleme en sık görülen klinik bulgulardır. Tanı için ilk adım, katekolaminlerin aşırı üretiminin belirlenmesidir ve genellikle plazma fraksiyone metanefrin ölçümü ilk tarama testi olarak kullanılır. Aşırı katekolamin üretimi saptandıktan sonra, görüntüleme yöntemleriyle paraganglioma'nın yerinin tespiti takip eder. Paragangliomanın tedavisi ve yönetimi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir ve radyologlar, endokrinologlar, nükleer tıp uzmanları, anesteziistler ve ilgili cerrahi uzmanlık alanlarını içerir. Cerrahi rezeksiyon birincil tedavi yöntemidir.

## KAYNAKLAR

1. Disick GI, Palese MA. Extra-adrenal pheochromocytoma: diagnosis and management. *Curr Urol Rep* 2007;8(1):83-8. doi: 10.1007/s11934-007-0025-5.
2. Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M, et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA*. 2004;292(8):943-51. doi: 10.1001/jama.292.8.943.
3. Burnichon N, Brière JJ, Libé R, et al. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet*. 2010;19(15):3011-20. doi: 10.1093/hmg/ddq206.
4. Lam AK. Update on adrenal tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of endocrine tumours. *Endocr Pathol*. 2017;28(3):213-227. doi: 10.1007/s12022-017-9484-5.
5. Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2020;38(8):1443-1456. doi: 10.1097/HJH.0000000000002438.
6. Fassnacht M, Assie G, Baudin E, et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1476-1490. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2099.
7. Boedeker CC. Paragangliomas and paraganglioma syndromes. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2011;10:Doc03. doi: 10.3205/cto000076.
8. Berends AMA, Buitenwerf E, de Krijger RR, et al. Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: A nationwide study and systematic review. *Eur J Intern Med*. 2018;51:68-73. doi: 10.1016/j.ejim.2018.01.015.
9. Neumann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med*. 2019;381(6):552-565. doi: 10.1056/NEJMra1806651.
10. Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ, et al. Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(11):5210-6. doi: 10.1210/jcem.86.11.8034.
11. Koopman K, Gaal J, de Krijger RR. Pheochromocytomas and Paragangliomas: New Developments with Regard to Classification, Genetics, and Cell of Origin. *Cancers (Basel)*. 2019;11(8):1070. doi: 10.3390/cancers11081070.
12. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, et al. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005;366(9486):665-75. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67139-5.
13. Liang C, Li W, Wang H, et al. A case of retroperitoneum-originated paraganglioma with mul-



- multiple intracranial and bony metastases. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;117:65-67. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.11.032.
14. He J, Wang X, Zheng W, et al. Retroperitoneal paraganglioma with metastasis to the abdominal vertebra: a case report. *Diagn Pathol* 2013;8(52):1596-8. doi: 10.1186/1746-1596-8-52.
  15. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev*. 1994;15(3):356-68. doi: 10.1210/edrv-15-3-356.
  16. Badaoui R, Delmas J, Dhahri A, et al. Prise en charge d'un paragangliome rétropéritonéal. *Rev Med Interne* 2011;32(5): e62-5. doi: 10.1016/j.revmed.2010.06.005.
  17. Bonomaully M, Khong T, Fotriadou M, et al. Anxiety and depression related to elevated dopamine in a patient with multiple mediastinal paragangliomas. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014;36(4):449.e7-8. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2014.03.003.
  18. Karray O, Saadi A, Chakroun M, et al. Retro-peritoneal paraganglioma, diagnosis and management. *Prog Urol*. 2018 Sep;28(10):488-494. doi: 10.1016/j.purol.2018.06.003.
  19. Canu L, Van Hemert JAW, Kerstens MN, et al. CT Characteristics of Pheochromocytoma: Relevance for the Evaluation of Adrenal Incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(2):312-318. doi: 10.1210/jc.2018-01532.
  20. Eisenhofer G, Keiser H, Friberg P, et al. Plasma metanephrines are markers of pheochromocytoma produced by catechol-O-methyltransferase within tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(6):2175-85. doi: 10.1210/jcem.83.6.4870.
  21. Eisenhofer G, Peitzsch M. Laboratory evaluation of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin chem* 2014;60(12):1486-99. doi: 10.1373/clinchem.2014.224832.
  22. Guignat L, Bidart JM, Nocera M, et al. Chromogranin A and the alpha-subunit of glycoprotein hormones in medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma. *Br J Cancer*. 2001;84(6):808-12. doi: 10.1054/bjoc.2000.1677.
  23. Algeciras-Schimmich A, Preissner CM, Young WF Jr, et al. Plasma chromogranin A or urine fractionated metanephrines follow-up testing improves the diagnostic accuracy of plasma fractionated metanephrines for pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1):91-5. doi: 10.1210/jc.2007-1354.
  24. Mannelli M, Colagrande S, Valeri A, et al. Incidental and metastatic adrenal masses. *Semin Oncol*. 2010;37(6):649-61. doi: 10.1053/j.seminoncol.2010.10.018.
  25. Amodru V, Guerin C, Delcourt S, et al. Quantitative 18F-DOPA PET/CT in pheochromocytoma: the relationship between tumor secretion and its biochemical phenotype. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(2):278-282. doi: 10.1007/s00259-017-3833-y.
  26. Amar L, Baudin E, Burnichon N, et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(10):3822-8. doi: 10.1210/jc.2007-0709.
  27. Van Nederveen FH, Gaal J, Favier J, et al. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and pheochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol*. 2009;10(8):764-771. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70164-0.
  28. Wallace PW, Conrad C, Brückmann S, et al. Metabolomics, machine learning and immunohistochemistry to predict succinate dehydrogenase mutational status in pheochromocytomas and paragangliomas. *J Pathol*. 2020;251(4):378-387. doi: 10.1002/path.5472.
  29. Lenders JW, Duh Q-Y, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6):1915-42. doi: 10.1210/jc.2014-1498.
  30. Wang J, Li Y, Xiao N, et al. Retroperitoneoscopic resection of primary paraganglioma: single-center clinical experience and literature review. *J Endourol* 2014;28(11):1345-51. doi: 10.1089/end.2014.0345.

31. Walz MK, Iova LD, Deimel J, et al. Minimally Invasive Surgery (MIS) in Children and Adolescents with Pheochromocytomas and Retroperitoneal Paragangliomas: Experiences in 42 Patients. *World J Surg.* 2018;42(4):1024-1030. doi: 10.1007/s00268-018-4488-y.
32. Rafat C, Zinzindohoue F, Hernigou A, et al. Peritoneal implantation of pheochromocytoma following tumor capsule rupture during surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(12):E2681-5. doi: 10.1210/jc.2014-1975.
33. Mannelli M. Management and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1073(1):405-16. doi: 10.1196/annals.1353.044.
34. Buitenwerf E, Osinga TE, Timmers H, et al. Efficacy of alpha-blockers on hemodynamic control during pheochromocytoma resection: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(7):2381-2391. doi: 10.1210/clinem/dgz188.
35. van der Zee PA, de Boer A. Pheochromocytoma: a review on preoperative treatment with phenoxybenzamine or doxazosin. *Neth J Med.* 2014;72(4):190-201.
36. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4069-4079. doi: 10.1210/jc.2007-1720.
37. Naruse M, Satoh F, Tanabe A, et al.. Efficacy and safety of metyrosine in pheochromocytoma/paraganglioma: a multi-center trial in Japan. *Endocr J.* 2018;65(3):359-371. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0276.
38. Bholah R, Bunchman TE. Review of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma. *Front Pediatr.* 2017;5:155. doi: 10.3389/fped.2017.00155.
39. Kota SK, Kota SK, Panda S, et al. Pheochromocytoma: an uncommon presentation of an asymptomatic and biochemically silent adrenal incidentaloma. *Malays J Med Sci.* 2012;19(2):86-91.
40. El-Doueihi RZ, Salti I, Maroun-Aouad M, et al. Bilateral biochemically silent pheochromocytoma, not silent after all. *Urol Case Rep.* 2019;24:100876. doi: 10.1016/j.eucr.2019.100876.
41. Kinney MA, Narr BJ, Warner MA. Perioperative management of pheochromocytoma. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 2002;16(3):359-69. doi: 10.1053/jcan.2002.124150.
42. Nölting S, Grossman A, Pacak K. Metastatic phaeochromocytoma: spinning towards more promising treatment options. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2018;127(2-03):117-128. doi: 10.1055/a-0715-1888.
43. Nölting S, Ullrich M, Pietzsch J, et al.. Current management of pheochromocytoma/paraganglioma: a guide for the practicing clinician in the era of precision medicine. *Cancers (Basel).* 2019;11(10). doi: 10.3390/cancers11101505.
44. Patel D, Phay JE, Yen TWF, et al.. Update on pheochromocytoma and paraganglioma from the SSO endocrine/head and neck disease-site work group. Part 1 of 2: advances in pathogenesis and diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(5):1329-1337. doi: 10.1245/s10434-020-08220-3.
45. Eisenhofer G, Lenders JW, Siegert G, et al.. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. *Eur J Cancer.* 2012;48(11):1739-1749. doi: 10.1016/j.ejca.2011.07.016.
46. Hamidi O, Young WF Jr, Gruber L, et al.. Outcomes of patients with metastatic phaeochromocytoma and paraganglioma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(5):440-450. doi: 10.1111/cen.13434.
47. Buhl T, Mortensen J, Kjaer A. I-123 MIBG imaging and intraoperative localization of metastatic pheochromocytoma: a case report. *Clin Nucl Med.* 2002;27(3):183-5. doi: 10.1097/00003072-200203000-00007.

## NÖROBLASTOM

Adem YAŞAR<sup>1</sup>

### |GİRİŞ

Nöroblastomlar, sempatik sinir sistemde bulunan primitif nöral hücrelerden kaynaklanan malign solid tümörlerdir (1). En çok adrenal bezde olmakla birlikte sempatik sinir sistemi yolağında birçok yerde görülebilmektedir. Çocukluk çağında ise en sık ekstrakranial solid tümör olarak bilinir. Başta adrenal bez olmak üzere hastaların yaklaşık %70'inde batında gözlenirken daha az sıklıkla göğüs ve boyun bölgesinde görülmektedir (2). Nöroblastomların takibi esnasında, yaklaşık yarısının spontan küçüldüğü de gözlenebilmektedir (3).

Kuzey Amerika verilerinde her sene yaklaşık 700 vaka bildirilirken, Japonya'da 150-200 arasında, Almanya verilerinde ise yıllık 120 vaka saptandığı bildirilmiştir (4,5). Etnik kökenlere göre insidansı tam olarak aydınlatılamamış olsa da siyahi ırka bakıldığında beyaz ırktan daha az sayıda vaka görüldüğü bildirilmiştir. Cinsiyet ayırımına bakıldığında ise erkeklerde kızlara oranlara nispeten biraz daha fazla görüldüğü saptanmıştır (E/K: 1.2/1) (3).

Ortalama tanı yaşı 17 ay olup, hastaların %90'ı 6 yaş altında tanı alır. Adölesan dönem sonrası nadir olup sadece vaka bildirimleri şeklindedir (6).

Klinik semptom spektrumu çok geniş olup tümör yerleşim yeri ve paraneoplastik sendromlarla ilişkilidir. Yerleşim yeri ile ilişkili olarak; karın ağrısı ve ele gelen kitle, solunum sıkıntısı ve nörolojik semptomlar gözlenmektedir. Metastatik hastalıkta ise genellikle ateş, kemik ağrıları ve kilo kaybı ile hastaneye başvuru şeklindedir (7).

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji AD.,  
ademyasar80@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-4029-1896

sağlamaktadır. Tümör hücrelerinde yoğun olarak bulunan bir yüzey glikolipid antijeni olan disialoganglioside (GD2), immünoterapi için ideal bir hedef olarak kullanılmaktadır. Dinutuximab beta GD2'ye bağlanarak hücrel ve kompleman bağımlı sitotoksiteyi tetikleyerek tümör hücrelerinin parçalanmasını sağlar (36,37).

## KAYNAKLAR

1. Maris JM. Recent advances in neuroblastoma. *The New England Journal of Medicine*. 2010;362:2202-2211.
2. Tsubota S, Kadomatsu K. Origin and initiation mechanisms of neuroblastoma. *Cell and Tissue Research* 2018;372:211-221.
3. Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G, et al. Neuroblastoma. *Nature Reviews Disease Primers* 2016;2:16078.
4. Nakagawara A. COG and JCCG. *The Japanese Journal of Pediatric Hematology / Oncology* 2015;52:359-64.
5. Ward E, DeSantis C, Robbins A, et all. Childhood and adolescent cancer statistics. *Cancer Journal Clinic*. 2014;64:83-103.
6. Goodman MT GJ, Smith MA, Olshan AF, Sympathetic nervous system tumors. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program, 1975-1995. Bethesda, MD; 1999.
7. Neuroblastic tumours of adrenal gland and sympathetic nervous system. Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. Lyon:IARC; 2000:153.
8. Schwab M, Varmus HE, Bishop JM. Human N-myc gene contributes to neoplastic transformation of mammalian cells in culture. *Nature* 1985;316:160-2.
9. Chen Y, Takita J, Choi YL, et al. Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma. *Nature* 2008;455:971-4.
10. Verloes A, Elmer C, Lacombe D, et al. Ondine-Hirschsprung syndrome (Haddad syndrome). Further delineation in two cases and review of the literature. *European Journal of Pediatrics* 1993; 152:75-7
11. Olshan AF, De Roos AJ, Teschke K, et al. Neuroblastoma and parental occupation. *Cancer Causes Control* 1999; 10:539-49.
12. Isogai E, Ohira M, Ozaki Teet all. Oncogenic LMO3 collaborates with HEN2 to enhance neuroblastoma cell growth through transactivation of Mash1. *PLoS One* 2011;6:192-97
13. Lasorella A, Boldrini R, Dominici C, et al. Id2 is critical for cellular proliferation and is the oncogenic effector of N-myc in human neuroblastoma. *Cancer Research Journal* 2002;62:301-6
14. Gestblom C, Grynfeld A, Ora I, et al. The basic helix-loop-helix transcription factor dHAND, a marker gene for the developing human sympathetic nervous system, is expressed in both high- and low-stage neuroblastomas. *Laboratory Investigation Journal* 1999;79:67-79.
15. Pietras A, Hansford LM, Johnsson AS, et al. HIF-2alpha maintains an undifferentiated state in neural crest-like human neuroblastoma tumorinitiating cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2009;106:16805-10.
16. Van Limpt V, Schramm A, van Lakeman A, et al. The Phox2B homeobox gene is mutated in sporadic neuroblastomas. *Oncogene* 2004;23:9280-8.
17. Van Limpt V, Chan A, Schramm A, et all. Phox2B mutations and the Delta-Notch pathway in neuroblastoma. *Cancer Letters* 2005; 228:59-63.
18. Caron H. Allelic loss of chromosome 1 and additional chromosome 17 material are both

- unfavourable prognostic markers in neuroblastoma. *Medical and Pediatric Oncology* 1995; 24:215-21.
19. Schleiermacher G, Janoueix-Lerosey I, Ribeiro A, et al. Accumulation of segmental alterations determines progression in neuroblastoma. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:3122-30
  20. Nakagawara A, Azar CG, Scavarda NJ, et al. Expression and function of TRK-B and BDNF in human neuroblastomas. *Molecular cell biology* 1994; 14:759-67
  21. DuBois SG, Kalika Y, Lukens JN, et al. Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1999; 21:181-9
  22. Yamada S, Ishii E, Nakagawara A, et al. Features and outcome of advanced neuroblastoma with distant lymph node metastasis. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1992; 9:49-56.
  23. Qualman SJ, O'Dorisio MS, Fleshman DJ, et al. Neuroblastoma. Correlation of neuropeptide expression in tumor tissue with other prognostic factors. *Cancer* 1992; 70:2005-12.
  24. Rudnick E, Khakoo Y, Antunes NL, et al. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: clinical outcome and antineuronal antibodies-a report from the Children's Cancer Group Study. *Medical and Pediatric Oncology* 2001; 36:612-22
  25. Christine C, Tom B, John L, et al. Neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(2):28473
  26. Dubois SG, Geier E, Batra V, et al. Evaluation of norepinephrine transporter expression and metaiodobenzylguanidine avidity in neuroblastoma: a report from the Children's Oncology Group. *International Journal of Molecular Imaging*. 2012;2012:250834.
  27. Bodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *Journal of Clinical Oncology* 1993;11:1466-77.
  28. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:298-303.
  29. Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:289-97.
  30. Du L, Liu L, Zhang C, et al. Role of surgery in the treatment of patients with high-risk neuroblastoma who have a poor response to induction chemotherapy. *Journal of Pediatric Surgery* 2014;49:528-533.
  31. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al. Children's Cancer Group. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cisretinoic acid. *The New England Journal of Medicine*. 1999;341:1165-1173.
  32. Hara J. Development of treatment strategies for advanced neuroblastoma. *International Journal of Clinical Oncology*, 2012 17(3), 196-203.
  33. Zhao Q, Liu Y, Zhang Y, et al. Role and toxicity of radiation therapy in neuroblastoma patients: A literature review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2020,149.
  34. Ducassou A, Gambart M, Munzer C, et al. Long-term side effects of radiotherapy for pediatric localized neuroblastoma. *Strahlentherapie Und Onkologie* 2015, 191(7), 604-12.
  35. Hillier K, Cheng WS, Whittle S, et al. Factors Impacting Time to Engraftment in Patients With High-risk Neuroblastoma Following Autologous Stem Cell Transplant. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2020, 42(7),569-74
  36. Sait S, Modak, S. Anti-GD2 immunotherapy for neuroblastoma. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2017, 17(10), 889-90.
  37. Jabbari P, Hanaei S, Rezaei N. State of the art in immunotherapy of neuroblastoma. *Immunotherapy* 2019 ;11(9):831-50.

## KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

Yasin AKTAŞ<sup>1</sup>Mahmut Taha ÖLÇÜCÜ<sup>2</sup>

## |GİRİŞ

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal steroid sentezindeki enzimlerin eksikliği sonucu bozulmuş kortizol biyosentezine yol açan otozomal resesif (OR) bir hastalık grubudur. Steroid sentez bozukluğunun tipine ve şiddetine bağlı olarak, hastalarda hormon replasman tedavisi gerektiren glukokortikoid, mineralokortikoid ve seks steroid üretiminde çeşitli değişiklikler olabilir. Hastalığın kliniği yenidoğanlarda tuz kaybı ve atipik genital organlardan, yetişkinlerde hirsutizm ve düzensiz adetlere kadar değişir (1).

İtalyan bir patolog olan Luigi De Crecchio 1865 yılında, otopside kadın iç anatomisine ve büyük adrenal bezlere sahip olduğu tespit edilen bir erkek hastada bilinen ilk KAH vakasını tanımladı (2). KAH, kortizol biyosentezinde yer alan yollardaki enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyonların neden olduğu yedi adet OR hastalık grubudur: 21-hidroksilaz (21OH), 11 $\beta$ -hidroksilaz (11 $\beta$ OH), 17 $\alpha$ -hidroksilaz (17OH; 17-20 liyaz olarak da bilinir), 3 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrojenaz tip 2 (3 $\beta$ HSD2), steroidojenik akut düzenleyici protein (StAR), P450 kolesterol yan zincir parçalama enzimi (SCC) ve P450 oksidoredüktaz (POR)(1). KAH, glukokortikoid, mineralokortikoid ve seks steroid üretiminde değişiklikler olsun ya da olmasın, bir dizi klinik ve biyokimyasal fenotiple kendini gösterir. KAH'ın hem şiddetli (klasik) hem de hafif (klasik olmayan) formları tanımlanmıştır (1).

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ankara Beytepe Şehit Murat Erdi Eker Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, aktas.yasin.007@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5255-3780

<sup>2</sup> Doç. Dr., SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, matah\_ol@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4721-2807

## SONUÇ

KAH, teşhis edilmediği ve tedavi edilmediği takdirde yüksek morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilecek nadir bir hastalık grubudur. Alternatif adrenal biyobelirteçlerin tanımlanması, steroid üretiminin kökeni ve sentezi hakkında bilgi sağlamıştır ve hastalık yönetimini değiştirme potansiyeline sahiptir. KAH'ın çeşitli formlarının genetiği ve patofizyolojisini daha iyi anlaşıldığından son zamanlarda yeni geliştirilmiş tedavilerde ciddi bir artış meydana gelmiştir.

## KAYNAKLAR

1. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* (London, England). 2017;390(10108):2194-2210.
2. Delle Piane L, Rinaudo PF, Miller WL. 150 years of congenital adrenal hyperplasia: translation and commentary of De Crecchio's classic paper from 1865. *Endocrinology*. 2015;156(4):1210-1217.
3. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(9):4133-4160.
4. New MI. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(11):4205-4214.
5. Finkelstein GP, Chen W, Mehta SP, et al. Comprehensive genetic analysis of 182 unrelated families with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(1):E161-172.
6. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocrine reviews*. 2011;32(1):81-151.
7. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *The New England journal of medicine*. 2003;349(8):776-788.
8. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(5):1570-1578.
9. Nandagopal R, Sinaii N, Avila NA, et al. Phenotypic profiling of parents with cryptic nonclassical congenital adrenal hyperplasia: findings in 145 unrelated families. *European journal of endocrinology*. 2011;164(6):977-984.
10. Khattab A, Haider S, Kumar A, et al. Clinical, genetic, and structural basis of congenital adrenal hyperplasia due to 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2017;114(10):E1933-1940.
11. White PC. Congenital adrenal hyperplasia owing to 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency. *Advances in experimental medicine and biology*. 2011;707:7-8.
12. White PC, Curnow KM, Pascoe L. Disorders of steroid 11 beta-hydroxylase isozymes. *Endocrine reviews*. 1994;15(4):421-438.
13. Reisch N, Högl W, Parajes S, et al. A diagnosis not to be missed: nonclassic steroid 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency presenting with premature adrenarche and hirsutism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(10):E1620-1625.
14. Auchus RJ. Steroid 17-hydroxylase and 17,20-lyase deficiencies, genetic and pharmacologic.

- The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2017;165(Pt A):71-78.
15. Morel Y RF, Plotto I, Simard J, et al (2014). 3B-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. New M, Lekarev O, Parsa A, et al (Eds.) *Genetic steroid disorders. Cambridge (pp 99-109)*, MA: Elsevier.
  16. Krone N, Reisch N, Idkowiak J, et al. Genotype-phenotype analysis in congenital adrenal hyperplasia due to P450 oxidoreductase deficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(2):E257-267.
  17. Miller WL. Disorders in the initial steps of steroid hormone synthesis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2017;165(Pt A):18-37.
  18. Janzen N, Riepe FG, Peter M, et al. Neonatal screening: identification of children with 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency by second-tier testing. *Hormone research in paediatrics*. 2012;77(3):195-199.
  19. Caulfield MP, Lynn T, Gottschalk ME, et al. The diagnosis of congenital adrenal hyperplasia in the newborn by gas chromatography/mass spectrometry analysis of random urine specimens. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(8):3682-3690.
  20. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, et al. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassical adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertility and sterility*. 1999;72(5):915-925.
  21. Auchus RJ, Arlt W. Approach to the patient: the adult with congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(7):2645-2655.
  22. Livadas S, Dracopoulou M, Dastamani A, et al. The spectrum of clinical, hormonal and molecular findings in 280 individuals with nonclassical congenital adrenal hyperplasia caused by mutations of the CYP21A2 gene. *Clinical endocrinology*. 2015;82(4):543-549.
  23. Martinerie L, Pussard E, Foix-L'Hélias L, et al. Physiological partial aldosterone resistance in human newborns. *Pediatric research*. 2009;66(3):323-328.
  24. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, et al. Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(9):4161-4172.
  25. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(2):364-389.
  26. Fisher AD, Ristori J, Fanni E, et al. Gender identity, gender assignment and reassignment in individuals with disorders of sex development: a major of dilemma. *Journal of endocrinological investigation*. 2016;39(11):1207-1224.
  27. Forest MG, David M, Morel Y. Prenatal diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 1993;45(1-3):75-82.
  28. Lajic S, Nordenström A, Hirvikoski T. Long-term outcome of prenatal dexamethasone treatment of 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine development*. 2011;20:96-105.
  29. New MI, Tong YK, Yuen T, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using cell-free fetal DNA in maternal plasma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(6):E1022-1030.
  30. Mushtaq T, Ahmed SF. The impact of corticosteroids on growth and bone health. *Archives of disease in childhood*. 2002;87(2):93-96.
  31. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, et al. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2009;23(2):209-220.
  32. Kamrath C, Hochberg Z, Hartmann MF, et al. Increased activation of the alternative "backdoor" pathway in patients with 21-hydroxylase deficiency: evidence from urinary steroid hormone analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(3):E367-375.



33. Jones CM, Mallappa A, Reisch N, et al. Modified-Release and Conventional Glucocorticoids and Diurnal Androgen Excretion in Congenital Adrenal Hyperplasia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(6):1797-1806.
34. White PC. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nature reviews Endocrinology*. 2009;5(9):490-498.
35. Merke DP, Keil MF, Jones JV, et al. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(3):1114-1120.
36. Auchus RJ, Buschur EO, Chang AY, et al. Abiraterone acetate to lower androgens in women with classic 21-hydroxylase deficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(8):2763-2770.
37. Ruiz-Babot G, Hadjimetriou I, King PJ, et al. New directions for the treatment of adrenal insufficiency. *Frontiers in endocrinology*. 2015;6:70.

## GEBELİK VE ADRENAL HASTALIKLAR

Orkun HAN<sup>1</sup>

### |GİRİŞ

Gebelikte oldukça nadir görülen adrenal hastalıklar anne ve fetus açısından önemli morbiditelere yol açabileceği için tanı, tedavi ve takibi çok önemlidir. Gebelikte değişen endokrin metabolizması klinisyen için adrenal hastalıkların tanısını koymayı güçleştirebilir ve gebeliğin kendisi de bu durumu maskeleyebilmektedir (1). Gebelik süresince adrenal bezlerde anatomik ve morfolojik açıdan çok fazla değişim olmaktadır. Doğum eylemini düzenlediğine inanılan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) gebelik esnasında yüzlerce kat artmaktadır (2). Gebelikte 11. haftada, 16 ile 20 hafta arası ve doğum sonrası adrenokortikotropin hormon (ACTH) ve kortizol seviyeleri önemli ölçüde yükselmektedir. Plasental steroidogeneze bağlı olarak gebelikte kortizol düzeyleri, gebe olmayan cushing sendromlu kadınların kortizol düzeyine kadar yükselebilmektedir (3). Ek olarak gebelik döneminde artan östrojen kortizol bağlayıcı globülini artırabilmekte ve kortizolün klirensini azaltmaktadır (4).

Gebelikte renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde plasma renin düzeyleri ilk trimesterde artmakta, üçüncü trimesterde ise 6-7 katına ulaşmaktadır. Artan renin'e bağlı olarak aldosteron düzeyleri de artmakta olup 20 katına ulaşabilmekte ve böbreklerin distal tübüllerinde sodyum tutulmasına neden olmaktadır (5). Progesteronunda böbreklerden potasyum tutulumunu artırdığı unutulmamalıdır. Güçlü bir deoksi mineralokortikoid olan deoksikortikosteron 100 ng/dL ye yükselebilmekte ve sodyum tutulumunu artırmaktadır (1).

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, orkunhan@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1775-2239

melidir (28). Son zamanlarda yardımcı üreme teknikleri aracılığı ile gebe kalan kadınlarda preimplantasyon genetik tarama ile de KAH tanısı konulabilmektedir (31). Gebeliğin erken döneminde fetüsün cinsiyet tayini tedavi açısından oldukça önemli olup karyotip analizinde erkek fetüs tespit edilirse tedavi kesilmesi, kız tespit edilirse de tedaviye devam edilmelidir (30). Uygulanan tedavinin takibinde anne kan basıncı, kilosu, glukozüri, HbA1c ve aşırı ödem belirtilerine dikkat edilmelidir (32). Gebelik süresince uygulanacak olan tedavi dışı fetüsün maskulinizasyonunun derecesini azaltmakla birlikte beyin yüksek doz androjen maruziyetini de önlemektedir (33).

Parenteral deksametazon tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda (34) erken çocukluk döneminde sözel çalışma hafızası testinde deksametazon tedavisi alan grup kontrol grubuna göre daha düşük performans bulunmuş olsa da psikolojik zeka, okul performansı ve davranışsal olarak bir fark bulunamamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Lekarev O, New MI. Adrenal disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25:959-73.
2. McLean M, Smith R. Corticotropin-releasing Hormone in Human Pregnancy and Parturition. *Trends Endocrinol Metab.* 1999;10:174-8.
3. Odagiri E, Ishiwatari N, Abe Y, et al. Hypercortisolism and the resistance to dexamethasone suppression during gestation. *Endocrinol Jpn.* 1988;35:685-90.
4. Casson IF, Davis JC, Jeffreys RV, et al. Successful management of Cushing's disease during pregnancy by transsphenoidal adenectomy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987;27:423-8.
5. Ehrlich EN, Lindheimer MD. Effect of administered mineralocorticoids or ACTH in pregnant women. Attenuation of kaliuretic influence of mineralocorticoids during pregnancy. *J Clin Invest.* 1972;51:1301-9.
6. Lubin V, Gautier JF, Antoine JM, et al. Le syndrome de Cushing durant la grossesse [Cushing's syndrome during pregnancy]. *Presse Med.* 2002;31:1706-13.
7. Pollack RP, Brett EM. Adrenocorticotropic hormone-independent Cushing syndrome manifesting during pregnancy. *Endocr Pract.* 2010;16:260-3.
8. Chui MH, Ozbey NC, Ezzat S, et al. Case report: Adrenal LH/hCG receptor overexpression and gene amplification causing pregnancy-induced Cushing's syndrome. *Endocr Pathol.* 2009;20:256-61.
9. Tajika T, Shinozaki T, Watanabe H, et al. Case report of a Cushing's syndrome patient with multiple pathologic fractures during pregnancy. *J Orthop Sci.* 2002;7(4):498-500.
10. Handler J. Cushing's syndrome with uncontrolled hypertension, occasional hypokalemia, and two pregnancies. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2010;12:516-21.
11. Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, et al. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90: 3077-3083.

12. Morris LE, Park S, Daskvich T, et al. Virilization of a female infant by maternal adrenocortical carcinoma. *Endocrine Practice* 2011; 17: e26–e31.
13. Shaw JA, Pearson DW, Krukowski ZH, et al. Cushing's syndrome during pregnancy: curative adrenalectomy at 31 weeks gestation. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2002; 105: 189–191.
14. Close CF, Mann MC, Watts JF, et al. ACTH-independent Cushing's syndrome in pregnancy with spontaneous resolution after delivery: control of the hypercortisolism with metyrapone. *Clinical Endocrinology* 1993; 39: 375–379.
15. Pricolo VE, Monchik JM, Prinz RA, et al. Management of Cushing's syndrome secondary to adrenal adenoma during pregnancy. *Surgery* 1990; 108: 1072–1077. discussion 1077–1078.
16. Guilhaume B, Sanson ML, Billaud L, et al. Cushing's syndrome and pregnancy: aetiologies and prognosis in 22 patients. *European Journal of Medicine* 1992; 1: 83–89.
17. Suri D, Moran J, Hibbard JU, et al. Assessment of adrenal reserve in pregnancy: defining the normal response to the adrenocorticotropin stimulation test. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91: 3866–3872.
18. Björnsdóttir S, Cnattingius S, Brandt L, et al. Addison's disease in women is a risk factor for an adverse pregnancy outcome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 95: 5249–5257.
19. Ambosi B, Barbeta L, Morricone L. Diagnosis and management of Addison's disease during pregnancy. *Journal of Endocrinological Investigation* 2003; 26: 698–702.
20. Stechova K, Bartaskova D, Mrstinova M, et al. Pregnancy in a woman suffering from type 1 diabetes associated with Addison's disease and Hashimoto's thyroiditis (fully developed autoimmune polyglandular syndrome type 2). *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2004; 112: 333–33.
21. Gradden C, Lawrence D, Doyle PM, et al. Uses of error: Addison's disease in pregnancy. *Lancet* 2001; 357: 1197. 71.
22. McKenna DS, Wittber GM, Nagaraja HN, et al. The effects of repeat doses of antenatal corticosteroids on maternal adrenal function. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2000; 183: 669–673.
23. Wajnrach MP & New MI. Chapter 103: defects of adrenal steroidogenesis. *Endocrinology, Adult and Pediatric* 2010: 1897–1920. 6th Edition.
24. Goto M, Piper Hanley K, Marcos J, et al. In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development. *The Journal of Clinical Investigation* 2006; 116: 953–960.
25. van Runnard Heimel PJ, Schobben AF, Huisjes AJ, et al. The transplacental passage of prednisolone in pregnancies complicated by early-onset HELLP syndrome. *Placenta* 2005; 26: 842–845.
26. Tükel T, Uyguner O, Wei J, et al. A novel semiquantitative polymerase chain reaction/enzyme digestion-based method for detection of large scale deletions/conversions of the CYP21 gene and mutation screening in Turkish families with 21-hydroxylase deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88: 5893–5897.
27. New MI, Carlson A, Obeid J, et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86: 5651–5657.
28. Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Baker SW, et al. Gender development in women with congenital adrenal hyperplasia as a function of disorder severity. *Archives of Sexual Behavior* 2006; 35: 667–684.

29. Hirvikoski T, Nordenström A, Lindholm T, et al. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92: 542–548.
30. Forest MG & Dorr HG. Prenatal therapy in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: retrospective follow-up study of 253 treated pregnancies in 215 families. *The Endocrinologist* 2003; 13: 252–259.
31. Simpson JL. Preimplantation genetic diagnosis at 20 years. *Prenatal Diagnosis* 2010; 30: 682–695.
32. Speiser P, Azziz R, Baskin L, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 95: 4133–4160.
33. Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Baker SW, et al. Gender development in women with congenital adrenal hyperplasia as a function of disorder severity. *Archives of Sexual Behavior* 2006; 35: 667–684.
34. Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, et al. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *The New England Journal of Medicine* 2004; 350: 1304–1313.

## ADRENAL HASTALIKLARIN TANI VE İZLENİMİNDE GENETİK YAKLAŞIM

Bariş PAKSOY<sup>1</sup>

### |GİRİŞ

Adrenal bezden üretilen hormonlar hayatın devamı için gereklidir. Adrenal bezden kaynaklı tümörler, hiperplaziler sporadik veya ailesel kökenli olabilen heterojen bir grup hastalıktır. Son yıllarda genetik bilimi alanında yaşanan gelişmelerle birlikte yeni nesil sekans teknolojisi ön plana çıkmıştır ve tüm genomun genetik mutasyonları incelenebilir hale gelmiştir. Bu sayede çok sayıda hastanın tanı almasına, mutasyonların tanımlanmasına, tanı ve tedavinin kalitesinde artışa sebep olmuştur. Bu bölüm adrenal glandın hastalıkları ile ilişkili genler ve sendromları değerlendirmeyi ve genetik tanı seçeneklerini sunmayı amaçlamaktadır.

### |ADRENAL BEZ HASTALIKLARI

Adrenal bez hastalıklarını gruplara ayırdığımızda yedi başlık altında inceleyebiliriz;

**Adrenal bez tümörleri:** Adrenal beze ait tümörlerin büyük bir çoğunluğu tedavi gerektirmeyen, bulguya yol açmayan kitleler şeklindedir. Bazı kitleler semptomla yol açan hormon üretimine sebep olabilirler. Kortizol hormonu üretimine yol açarak cushing sendromu, aldosteron üretimine yol açarak primer hiperaldosteronizm, adrenaline üretimine yol açarak feokromostoma kliniğine yol açabilirler.

**Adrenokortikal kanser:** Adrenal bezin korteksinden gelişen tümörün büyümesi yıllar almakta ve saptandığında çok sayıda organa metastaz yaptığı görülmektedir.

**Cushing sendromu:** Hipofiz bezi, adrenal bez ve ektopik tümörlerin adrenal hormon üretimi ile artan kortizol seviyeleri sonucu oluşan bir klinik tablodur.

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Değerlendirme Merkezi, drbarispaksoy@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5101-2939

Metabolik hastalıklar		
Yenidoğan adrenolökodistrofisi	PEX	OR
X'e bağlı adrenolökodistrofi	ABCD1	XLR
Smith - Lemni – Opitz sendromu	DHCR7	OR
Primer ksantomatozis(Wolman hastalığı)	LIPA	OR
Mitokondrial hastalıklar	Mito DNA	OR
Nefrotik sendrom tip 1	SGPL1	OR
Aldosteron sentezi ve etkisi ile ilişkili hastalıklar		
Konjenital hipoaldosteronizm	CYP11B2	OR
Mineralokortikoid direnci	NR3C2	OD

## KAYNAKLAR

- 1 National institutes of health (2017) What are some types of adrenal gland disorders? (03.07.2023 tarihinde <https://www.nichd.nih.gov/adrenalgland> adresinden ulaşılmıştır).
- 2 National library of medicine(2019)Adrenal incidentolomas(05.07.2023 tarihinde [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279021/#adren-incidentolomas.DIFFERENTIAL\\_DIAG-NO](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279021/#adren-incidentolomas.DIFFERENTIAL_DIAG-NO) adresinden ulaşılmıştır).
- 3 Lodish M. Genetics of Adrenocortical Development and Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017 Jun;46(2):419-433. doi: 10.1016/j.ecl.2017.01.007.
- 4 Pinto EM et al. Pediatric adrenocortical tumours, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism,2020 sayı 34 <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101448>
- 5 Wang Kathleen H, Kupa Jonida, duffy Kelly et al. “Diagnosis and management of Beckwith-Wiedemann syndrome.” *Frontiers in pediatrics* (2020): 562. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00562>
- 6 National library of medicine(2018) Carney complex (05.07.2023 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1286/> adresinden ulaşılmıştır).
- 7 National library of medicine (2022) APC-assosiated polyposis conditions (05.07.2023 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1345/> adresinden ulaşılmıştır).
- 8 National library of medicine (2018) Hereditary paraganglioma-pheochromacytoma syndromes (05.07.2023 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1548/> adresinden ulaşılmıştır).
- 9 National library of medicine (2018) Von hippel-Lindau syndrome (05.07.2023 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1463/> adresinden ulaşılmıştır).
- 10 Toledo SPA, Lourenço DM, Toledo RA. “A differential diagnosis of inherited endocrine tumors and their tumor counterparts.” *Clinics* 2013; 68(7): 1039–1056.
- 11 National library of medicine (2023) Multipl Endocrine Neoplasia Type 2 (05.07.2023 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1257/> adresinden ulaşılmıştır).
- 12 Witchel SF, Azziz R. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:625105. doi: 10.1155/2010/625105.
- 13 National library of medicine(2016) 21-Hydroxylase-Deficient Congenital Adrenal Hyperplasia. (05.07.2023 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1171/> adresinden ulaşılmıştır).
- 14 Firth HV, Hurst JA. Oxford desk reference. Clinical genetics and genomics. (2. Baskı) Oxford: Oxford University Press

- 15 Parzer SB, Baumgartner MW, Hoepfner W. EMQN best practice guidelines for molecular genetic testing and reporting of 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Hum Genet.* 2020 Oct;28(10):1341-1367. doi: 10.1038/s41431-020-0653-5.
- 16 Scholl UI. Genetics of Primary Aldosteronism. *Hypertension.* 2022 May;79(5):887-897. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.16498.
- 17 Seidel, E., Schewe, J. & Scholl, U.I. Genetic causes of primary aldosteronism. *Exp Mol Med* **51**, 1–12 (2019). <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0337-9>
- 18 Hernández-Ramírez LC, Stratakis CA. Genetics of Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018 Jun;47(2):275-297. doi: 10.1016/j.ecl.2018.02.007.
- 19 Buonocore F, Achermann JC. Primary adrenal insufficiency: New genetic causes and their long-term consequences. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020 Jan;92(1):11-20. doi: 10.1111/cen.14109.



## ADRENAL CERRAHİLERDE ANESTEZİ YÖNETİMİ

Tayfun SÜGÜR<sup>1</sup>  
Hayri Fatih METİNYURT<sup>2</sup>

### |GİRİŞ

Adrenal bez ürettiği hormonların fazla ya da az üretimi sonucu ilgili hastalıklara yol açar ve bu hormonların fizyolojik etkileriyle sonuçlanan perioperatif uygulamalar gerektirir. Adrenal bezler böbreklerin üzerinde, stres ile tetiklenen, üçgenimsi yapıda endokrin bezlerdir. Hormon salgılayan iki tabakaya sahiptir (1):

1. Korteks: Üç tane hormon üretimi yapar

**Aldesteron:** Bu mineralokortikoid yapıdaki hormon renin-anjiyotensin kaskadı ile uyarılır ve renal sistemde potasyum, sodyum üzerinden etki ederek hücre dışı sıvı volümünü değiştirir.

**Kortizol:** En potent glukokortikoid yapıdaki hormon karbonhidrat, protein, yağ asidi metabolizması üzerine çeşitli etkileri vardır.

**Androjenler:** Testosteron, Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve Dihidrotestosteron (DHT). Anestezi yönetimiyle ilgisi yoktur ve bir daha bahsedilmeyecektir.

2. Medulla: Katekolaminler diye adlandırılan epinefrin ve norepinefrin üretir.

### |HORMON YÜKSEKLİĞİ İLE SEYREDEN ADRENAL HASTALIKLAR

#### Mineralokortikoid Yüksekliği ile Sonuçlanan Hastalıklar

**Primer hiperaldesteronizm (Conn Sendromu):** Aşırı aldesteron salınımı adrenal kortekste olan tek taraflı adenomu (aldesteronoma) (%66), bilateral adrenal

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi Kliniği, drtyfnsgr@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2965-460

<sup>2</sup> Uzm. Dr., Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi Kliniği, drfatiqu@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7446-0884

## |KAYNAKLAR

1. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD, (2013). *Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology*, (5<sup>th</sup> Edit.) New York: McGrawHill.
2. Vaidya A, Mulatero P, Baudrand R, et al. The Expanding Spectrum of Primary Aldosteronism: Implications for Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment. *Endocrine reviews* 2018, 39(6):1057-1088.
3. Zarnegar R, Lee J, Brunaud L, et al. Good blood pressure control on antihypertensives, not only response to spironolactone, predicts improved outcome after adrenalectomy for aldosteronoma. *Surgery* 2007, 142(6):921-929.
4. Gockel I, Heintz A, Kentner R, et al. Changing pattern of the intraoperative blood pressure during endoscopic adrenalectomy in patients with Conn's syndrome. *Surgical endoscopy* 2005, 19(11):1491-1497.
5. Zennaro MC, Boulkroun S, Fernandes-Rosa FL. Pathogenesis and treatment of primary aldosteronism. *Nature reviews Endocrinology* 2020, 16(10):578-589.
6. Ferriere A, Tabarin A. Cushing's syndrome: Treatment and new therapeutic approaches. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* 2020, 34(2):101381.
7. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, et al (2017). *Clinical anesthesia* (8<sup>th</sup> ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
8. Dzialach L, Sobolewska J, Respondek W, et al. Cushing's syndrome: a combined treatment with etomidate and osilodrostat in severe life-threatening hypercortisolemia. *Hormones* 2022, 21(4):735-742.
9. Wiedemann T, Peitzsch M, Qin N, et al. Morphology, Biochemistry, and Pathophysiology of MENX-Related Pheochromocytoma Recapitulate the Clinical Features. *Endocrinology* 2016, 157(8):3157-3166.
10. Rednam SP, Erez A, Druker H, et al. Von Hippel-Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2017, 23(12):68-75.
11. Farrugia FA, Charalampopoulos A. Pheochromocytoma. *Endocrine regulations* 2019, 53(3):191-212.
12. Taniguchi H, Kiri N, Kato H, et al. A life-threatening case of pheochromocytoma crisis with hemodynamic instability. *Acute medicine & surgery* 2023, 10(1):858.
13. Peramunage D, Nikravan S. Anesthesia for Endocrine Emergencies. *Anesthesiol Clin* 2020, 38(1):149-163.
14. Naranjo J, Dodd S, Martin YN. Perioperative Management of Pheochromocytoma. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2017, 31(4):1427-1439.
15. Ersoy CÖ, Ersoy, Alparşlan. Feokromositoma ve Paraganglioma: Tanı, Tedavi ve İzlem. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 42 / 1 (March 2016): 47-51.
16. Yadav SK, Johri G, Jha CK, et al. Pre-Operative Selective vs Non-Selective alpha-Blockade in Pheochromocytoma-Paraganglioma Patients Undergoing Surgery: A Meta-Analysis. *Indian journal of endocrinology and metabolism* 2022, 26(1):4-12.
17. Buitenwerf E, Osinga TE, Timmers H, et al. Efficacy of alpha-Blockers on Hemodynamic Control during Pheochromocytoma Resection: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2020, 105(7):2381-2391.
18. Qiang X, Li Y, Bai Q, et al. Adrenocortical pheochromocytoma diagnosed during pregnancy: a case report. *BMC pregnancy and childbirth* 2023, 23(1):527.
19. Meisterling L, Chawla LS, Seneff MG. Treatment of Addison disease and subsequent hypophosphatemic respiratory failure. *Journal of intensive care medicine*. 2012, 27(5):319-321.
20. Woodcock T, Barker P, Daniel S, et al. Guidelines for the management of glucocorticoids during the peri-operative period for patients with adrenal insufficiency: Guidelines from the Association of Anaesthetists, the Royal College of Physicians and the Society for Endocrinology UK. *Anaesthesia* 2020, 75(5):654-663.

## AÇIK ADRENAL CERRAHİSİ

Oğuz ERGİN<sup>1</sup>

### |GİRİŞ

Tarihsel olarak bakıldığında adrenal bezlerin cerrahisi 19. yüzyılın sonunda, spesifik bir yapı olmaktan ziyade karın cerrahisinin bir parçası olarak ortaya çıktı. Knowsley-Thornton 1889'da adrenal tümörü çıkarması sonrası 1926'da Roux ve Rochester ile Charles Mayo, feokromositoma cerrahisini belirtti.

Anterior yaklaşım Cahill tarafından savunulmuş, daha sonra posterior yaklaşım Young tarafından tarif edilmiş ve birçok teknik avantajı belirtmiştir. Günümüzde laparoskopik veya retroperitoneoskopik adenalektomi önerilmesi nedeniyle posterior yaklaşım açık olarak tercih edilmemektedir (1).

Adrenal adenom; fonksiyonel olsun veya olmasın, boyuta bağlı olarak da değişebilen cerrahi endikasyonlar taşımaktadır. Laparoskopik olarak günümüzde ön planda gerçekleştirilse de, cerrahın tecrübesi, kitlenin boyutu, patolojinin bilateral olup olmaması ve vücut yapısı gibi etkenler nedeniyle açık cerrahide yerini korumaktadır (2).

### |CERRAHİ ENDİKASYONLAR

Ultrason dahil diğer ileri tetkik görüntüleme yöntemlerinin artması ile birlikte adrenal kitlelerin çoğu insidental olarak karşımıza çıkmaktadır. İnsidental olsa bile, kitlelerin çapı ve işlevselliğine bağlı olarak operasyon endikasyonları bulunmaktadır. Kitle büyüklüğü ve büyük venöz yapılara yayılım gösteriyor olması, malignite şüphesi olan lenfadenopati, lokal invazyon durumu, tümörün frag-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, o.ergin79@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0784-8365

## |KAYNAKLAR

1. Mihai R. Open adrenalectomy. *Gland Surg* 2019;8(Suppl 1):28-S35. doi: 10.21037/gs.2019.05.10
2. Graham, S. D. (2006). Glenn Ürolojik Cerrahi. (Nihat Arıkan, Çev. Ed.). Ankara: Güneş Kitabevi
3. Uludağ M, Aygün N, İlgör A. Surgical Indications and Techniques for Adrenalectomy. *Med Bull Sisi Etfal Hosp.* 2020;54(1):8–22<sup>o</sup>. Doi: 10.14744/SEMB.2019.05578
4. Vidal O, Saavedra-Perez D, Martos JM, et al. Risk factors for open conversion of lateral transperitoneal laparoscopic adrenalectomy: retrospective cohort study of the Spanish Adrenal Surgery Group (SASG). *Surgical Endoscopy*,2020;34: 3690-3695. doi.org/10.1007/s00423-019-01827-5
5. Ellis H. (2006). The suprarenal glands. Martin Sugden (Ed.), *Clinical Anatomy A revision and applied anatomy for clinical students* (pp. 151).Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd.
6. Ritchie JE, Balasubramanian SP. Anatomy of the pituitary, thyroid, parathyroid and adrenal glands.*Surgery* (Oxford), 2014; 32(10):499-503.
7. Donnellan WL. (1961). Surgical anatomy of adrenal glands.*Annals of surgery*, 1961;154 (Suppl 6), 298.
8. Cesmebasi A, Du Plessis M, Iannatuono M. et al. A review of the anatomy and clinical significance of adrenal veins. *Clinical Anatomy*, 2014; 27(8):1253-1263. DOI: 10.1002/ca.22374
9. Novick AC (2006). *Adrenal Disease Open Surgery*. Andrew C. Novick, J. Stephen Jones (Eds.), *Operative Urology At The Cleveland Clinic* (pp. 17-21). New Jersey: Humana press inc
10. Taneja SS (2012). Ürolojik Cerrahinin Komplikasyonları Önleme ve Yönetim (Önder Yaman, Çev. Ed.). Ankara: Güneş Kitabevi
11. Vaughan Jr, E.D. (2012). *Open Approaches to the Adrenal Gland*. Joseph A. Smith, Jr, Stuart S. Howards, Edward J. McGuire, Glenn M. Preminger (Eds.), *Hinman's Atlas of Urologic Surgery* (3<sup>rd</sup> ed., pp. 1103-1110). Philadelphia: Saunders Elsevier
12. Skandalakis L. J., Skandalakis J. E., Skandalakis P. N. (2009). *Adrenalectomies*. Lee, J. Skandalakis, E. Skandalakis John, and N. Skandalakis Panajiotis (Eds.), *Surgical Anatomy and Technique: a Pocket Manual* (3<sup>rd</sup> ed.,pp. 607-618). New York: Springer Science+Business Media.
13. Mihai R, Donatini, G, Vidal O, et al. Volume-outcome correlation in adrenal surgery—an ESES consensus statement. *Langenbeck's archives of surgery*, 2019;404:795-806.

## LAPAROSKOPIK ADRENAL CERRAHİSİ

Halit ÖZGÜL<sup>1</sup>

### |GİRİŞ

Toplumda kapalı ameliyat olarak da bilinen minimal invaziv cerrahi yöntemi, vücutta minimum düzeyde hasar oluşturması hedeflenerek küçük kesilerle yapılan ameliyattır. Gagner *ve ark.* ilk olarak 1992'de minimal invaziv yöntemlerden biri olan laparoskopik adrenal cerrahisini tanımlamıştır (1).

Minimal invaziv cerrahinin başarılı bir şekilde uygulanması, bazı temel faktörlere bağlıdır. Laparoskopik yaklaşım, adrenal bölgenin optimum şekilde açığa çıkarılmasına izin verir. Endoskop tarafından sağlanan büyütme, retroperiton gibi anatomik olarak karmaşık ve tehlikeli bir bölgenin diseksiyonu sırasında yararlıdır. Anatomik açıdan bakıldığında, adrenal bezin vasküler yapısı iyi tanımlanmıştır. Retrospektif ve karşılaştırmalı çalışmalarda, açık adrenalectomi ile karşılaştırıldığında; postoperatif ağrının az olması, hasta memnuniyetinin iyi olması, hastanede kalış ve iyileşme süresinin kısa oluşu minimal invaziv adrenalectominin avantajları olarak görülmektedir (2-4).

Laparoskopik adrenalectomi (LA) için kontrendikasyonlar; periadrenal dokuya tümör invazyonunun radyolojik olarak gösterilmesi, önceden rezeke edilmiş bir adrenal kitlenin lokal nüksü ve ciddi kardiyopulmoner hastalık varlığı olarak belirtilmektedir (5).

Büyük bir adrenal tümör için LA'nın rolü tartışmalıdır. Hem büyük bir adrenal tümörün çıkarılmasındaki teknik zorluklar, ameliyat süresini uzatabilir, kan kaybını artırabilir ve perioperatif komplikasyonlara yol açabilir, hem de malignite riskinin tümörün boyutuna bağlı olması nedeniyle minimal invaziv cerrahi

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Başasistan, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, halitozgul38mail.com, ORCID iD: 0000-0003-4571-9097

**KAYNAKLAR**

1. Gagner M, Lacroix A, Bolté E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1992;327:1033.
2. Assalia A, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg* 2004;91:1259-74. 10.1002/bjs.4738
3. Imai T, Kikumori T, Ohiwa M, et al. A case-controlled study of laparoscopic compared with open lateral adrenalectomy. *Am J Surg* 1999;178:50-3.
4. Hallfeldt KK, Mussack T, Trupka A, et al. Laparoscopic lateral adrenalectomy versus open posterior adrenalectomy for the treatment of benign adrenal tumors *Surg Endosc* 2003;17:264-7
5. Autorino R, Bove P, De Sio M, et al. Open Versus laparoscopic adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: a meta-analysis of surgical and oncological outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2016;**23**(4):1195–1202.
6. Li L, Yang G, Zhao L, et al. Baseline demographic and clinical characteristics of patients with adrenal incidentaloma from a single center in China: a survey. *Int J Endocrinol*. 2017
7. Wu K, Liu Z, Liang J, et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for localized (stage 1/2) adrenocortical carcinoma: experience at a single, high-volume center. *Surgery*. 2018;**164**(6):1325–1329.
8. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, 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. *Eur J Endocrinol*. 2016;**175**
9. Asari R, Koperek O, Niederle B. Endoscopic adrenalectomy in large adrenal tumors. *Surgery*. 2012;152:41–9
10. Henry JF. Minimal invaziv adrenal cerrahi. *En İyi Uygulama Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15 :149-60.
11. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg* 2017;152:784-91
12. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141
13. Babic B, De Roulet A, Volpe A, et al. Is VTE Prophylaxis Necessary on Discharge for Patients Undergoing Adrenalectomy for Cushing Syndrome? *J Endocr Soc* 2018;3:304-13.
14. Economopoulos KP, Phitayakorn R, Lubitz CC, et al. Should specific patient clinical characteristics discourage adrenal surgeons from performing laparoscopic transperitoneal adrenalectomy? *Surgery* 2016;159:240-8.
15. Anderson KL, Jr, Thomas SM, Adam MA, et al. Each procedure matters: threshold for surgeon volume to minimize complications and decrease cost associated with adrenalectomy. *Surgery* 2018;163:157-64.
16. Hauch A, Al-Qurayshi Z, Kandil E. Factors associated with higher risk of complications after adrenal surgery. *Ann Surg Oncol* 2015;22:103-10.
17. Palazzo F, Dickinson A, Phillips B, et al. Adrenal surgery in England: better outcomes in high-volume practices. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;85:17-20.
18. Coste T, Caiazzo R, Torres F, et al. Laparoscopic adrenalectomy by transabdominal lateral approach: 20 years of experience. *Surg Endosc* 2017;31:2743-51
19. Park HS, Roman SA, Sosa JA. Outcomes from 3144 adrenalectomies in the United States: which matters more, surgeon volume or specialty? *Arch Surg* 2009;144:1060-7.
20. Chen Y, Scholten A, Chomsky-Higgins K, et al. Risk Factors Associated With Perioperative Complications and Prolonged Length of Stay After Laparoscopic Adrenalectomy. *JAMA Surg* 2018;153:1036-41

## ROBOTİK ADRENAL CERRAHİSİ

Şahin KILIÇ<sup>1</sup>

### |GİRİŞ

Minimal invaziv adrenalektominin (laparoskopik ve robotik) açık cerrahiye göre daha erken iyileşme, daha kısa hastanede kalış süresi, daha az postoperatif ağrı, daha az transfüzyon gereksinimi ve daha az yara yeri morbiditesi gibi avantajları vardır (1, 2).

Gagner ve ark. tarafından 1992 senesinde ilk defa tanımlanan laparoskopik adrenalektomi (3), küçük ve orta büyüklükteki adrenal lezyonların tedavisinde neredeyse açık adrenalektominin yerini almış ve benign adrenal kitlelerin standart tedavisi olarak kabul edilmiştir.

Robot kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte, birçok yüksek hacimli üçüncü basamak merkez robotik adrenalektomiye geleneksel laparoskopik adrenalektomiye alternatif bir tedavi olarak benimsenmiştir. Robotik cerrahinin laparoskopik cerrahiye göre cerraha sağladığı daha iyi ergonomi, büyütülmüş üç boyutlu görüntü ve rotasyonel hareket kolaylığı gibi avantajları vardır. Bu avantajlar sayesinde, dar bir alanda olan, çevresinde bir çok hayati yapı bulunan ve hassas bir cerrahi gerektiren adrenal bezinin cerrahisi kolaylaşmaktadır (4).

Robotik adrenalektomi, transperitoneal veya retroperitoneal yolla uygulanabilir (5). Transperitoneal yaklaşım, geniş bir operasyon alanı ve adrenal damarlara doğrudan erişim sağlar. Ancak, bu yaklaşımda intraperitoneal organ yaralanması riski daha fazladır. Retroperitoneal yaklaşımda karın içi organlarla ilişki olmaması avantaj iken, bölgenin dar olması, ameliyat sırasında net yol gösterici anatomik noktaların olmaması, göreceli olarak zor olan port yerleşimi ve küçük

<sup>1</sup> Uzm. Dr.,Başasistan, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, sahinkilic84@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2458-1893

## |SONUÇ

Hasta pozisyonlaması ve uygun trokar yerleşimi robotik adrenalektomide en önemli iki basamak olarak sayılabilir. Bu basamaklar cerrahinin sonucuna doğrudan etki edebilmektedir. Bu açıdan bakıldığında preoperatif planlama hayati önem taşımaktadır. Literatürde tanımlanmış olan pozisyonlama ve trokar yerleşim şemaları oldukça yararlı olabilmektedir. Ancak planlanan ameliyat yeri ve hastanın anatomisine göre özel duruma uyum sağlamak önemlidir.

## |KAYNAKLAR

1. Brunt LM, Doherty GM, Norton JA, et al. Laparoscopic adrenalectomy compared to open adrenalectomy for benign adrenal neoplasms. 1996;183(1):1-10.
2. Turner DJ, Miskulin JJCOiO. Management of adrenal lesions. 2009;21(1):34-40.
3. Gagner MJNEJM. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. 1992;327:1033.
4. Brandao LF, Autorino R, Laydner H, et al. Robotic versus laparoscopic adrenalectomy: a systematic review and meta-analysis. 2014;65(6):1154-61.
5. Chai YJ, Kwon H, Yu HW, et al. Systematic review of surgical approaches for adrenal tumors: lateral transperitoneal versus posterior retroperitoneal and laparoscopic versus robotic adrenalectomy. 2014;2014.
6. Bentas W, Wolfram M, Bräutigam R, et al. Laparoscopic transperitoneal adrenalectomy using a remote-controlled robotic surgical system. 2002;16(6):373-6.
7. Choi YS, Lee JS, Yi JWJM. Comparative Analysis of Laparoscopic and Robotic Transperitoneal Adrenalectomy Performed at a Single Institution. 2022;58(12):1747.



# ADRENAL CERRAHİSİ KOMPLİKASYONLARININ YÖNETİMİ VE POSTOPERATİF TAKİP

Veysel BAYBURTLUOĞLU<sup>1</sup>  
Engin DOĞANTEKİN<sup>2</sup>

## | GİRİŞ

Adrenal bez cerrahisi günümüzde adrenal kaynaklı endokrin bozuklukları düzeltmek ya da malign adrenal kitlelerin tedavisi amacıyla sıklıkla uygulanmaktadır. Cerrahi yöntemler zaman içerisinde açık cerrahiden laparoskopik tekniklere doğru geçiş göstermiş, günümüzde ise robotik cerrahi uygulamaları birçok merkezde yapılı hale gelmiştir. Her yöntemin kendine özgü avantajları ve dezavantajları olmakla birlikte adrenal bezin endokrin fonksiyonları olması nedeni ile yöntemden bağımsız olarak endokrin komplikasyonlar açısından da hastanın hem preoperatif hazırlığı hem de postoperatif takibi iyi yapılmalıdır.

Adrenal cerrahinin komplikasyonlarını intraoperatif komplikasyonlar ve postoperatif komplikasyonlar olmak üzere iki başlık altında değerlendirmek mümkündür.

## | İNTRAOPERATİF KOMPLİKASYONLAR

Adrenal cerrahide görülebilecek komplikasyonlar tercih edilen yönteme ve insizyona göre değişebilmekle birlikte kanama, komşu organ hasarı gibi cerrahi komplikasyonlar görülebilmektedir.

Laparoskopik adrenalectomi ilk kez 1992 yılında Gagner ve arkadaşları tarafından tanımlandıktan sonra hızlı bir şekilde benign adrenal kitlelerde altın

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, bayburtluogluveysel@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4960-2187

<sup>2</sup> Doç. Dr., Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, engindogantekin@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-7665-8181

Adrenal cerrahi sonrasında görülebilecek komplikasyonlar Tablo 2'de özetlenmiştir (5).

Tablo 2. Adrenal cerrahinin postoperatif komplikasyonları (5)

<p><b>Primer Aldosteronizmi hastada:</b>          Hipokalemi: Aniden gelişen postayum kaybına sekonder          Hiperkalemi: Kontralateral adrenal bezin aldosteron salgılamada yetersizliğine sekonder</p>
<p><b>Cushing Sendromu olan hastada:</b>          Yetersiz steroid replasmanı nedeni ile hipokortikoidizm gelişmesi          Osteoporozla sekonder fraktür          Hiperglisemi          Yara iyileşmesinde sorun          Enfeksiyon riskinde artış</p>
<p><b>Feokromasitomada:</b>          Tümörün çıkartılmasının ardından alfa adrenarjik blokaja sekonder hipotansiyon</p>
<p><b>Genel Komplikasyonlar</b>          Kanama          Pnömotoraks          Pankreatit          Pnömoni          Uzamış ileus          İntraabdominal koleksiyon</p>

## KAYNAKLAR

1. Al-Jalabneh T, Al-Shawabkeh O, Al-Gwairy I, et al. Laparoscopic Versus Open Adrenalectomy: a Retrospective Comparative Study. *Med Arch*. 2021;75(1):41-44. doi:10.5455/med-arch.2021.75.41-44.
2. Çiçek MÇ, Yavaşcaoğlu İ (2022). Benign ve Malign Adrenal Tümörlerinde Cerrahi Tedavi. 'Kadioğlu A. (ed.)' *Güncel Üroloji* 3. Baskı (pp 1319-1331). İstanbul: TÜD/Türk Üroloji Akademisi Yayını.
3. Kastelan D, Knezevic N, Zibar Tomsic K, et al. Open vs laparoscopic adrenalectomy for localized adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;93(4):404-408. doi:10.1111/cen.14251
4. Koparal MY, Sözen S (2020). Adrenal Cerrahi Tedavi, Doğan HS (Ed), *Ürolojik Cerrahi Kitabı* (pp 685-689), Ankara: Ürolojik Cerrahi Derneği Yayını.
5. Wein, Kavoussi, Novick, Partin, Peters. *Campbell-Walsh Üroloji* 10. Baskı (Önder YAMAN, Çev Ed.) Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2014
6. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 1889-1916 doi:10.1210/jc.2015-4061.
7. Schreiner F, Anand G, Beuschlein F. Perioperative Management of Endocrine Active Adrenal Tumors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(2-03):137-146. doi:10.1055/a-0654-5251.

8. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2807-2831 doi:10.1210/jc.2015-1818.
9. McAninck JW, Lue TF. Adrenal Bez Hastalıkları 'Kadıoğlu A(ed)' *Smith Tanagho* (19<sup>th</sup> ed.) (pp 509-520) Güneş Tıp Kitapevi, 2021).
10. Boscaro M, Sonino N, Scarda A, et al. Anticoagulant prophylaxis markedly reduces thromboembolic complications in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3662-3666 doi:10.1210/jcem.87.8.8703.
11. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1915-1942 doi:10.1210/jc.2014-1498
12. Kinney MA, Narr BJ, Warner MA. Perioperative management of pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 359-369.

## ADRENALEKTOMİ PATOLOJİSİ

Hayriye CANIK YAŞAR<sup>1</sup>

### | ADRENAL KORTEKS TÜMÖRLERİ

#### Adrenokortikal Adenom

Adrenal korteks hücrelerinden köken alan benign bir tümördür. Fonksiyonel veya non-fonksiyonel olabilir. Çoğu non-fonksiyonel olduğu için gerçek insidansı bilinmemekle beraber, otopsi serilerinde %8.7, radyolojik incelemelerde %4 dolayında olduğu tahmin edilmektedir (1). İnsidans yaşla birlikte artmaktadır, 30 yaşın altındaki hastaların <%1'inde ve 70 yaşın üzerindeki hastalarda ise %7 civarında rapor edilmiştir (2). Kadınlarda insidans daha yüksek olup, kadın/erkek oranı 1.6:1'dir (3). Olguların birçoğu sporadiktir ve bazı sendromlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Fonksiyonel olanlar hiperaldosteronizm, hiperkortizolizm-cushing sendromu, virilizasyon ve feminizasyon şeklinde klinik tablo- larla ortaya çıkabilir (1, 29).

Tümör genellikle 50 gram altında olmakla birlikte pediatrik hastalarda 500 grama kadar çıkabilir (4). Kapsüllü, kapsülsüz veya pseudokapsüllü olabilir. Unilateral, solid ve iyi sınırlı nodül şeklinde olup kesit yüzü altın sarısı/ten rengindedir.

Mikroskopik incelemede çevre adrenal doku ile karşılaştırıldığında, adenom hücreleri farklı, daha geniş sitoplazmalı, nükleer boyutta farklılıklar mevcuttur. Hücre sınırları belirgin, hücreler zona fasciculataya benzeyen bol miktarda köpüklü sitoplazmaya sahiptir (Şekil 1). Cushing sendromunda balon hücrelerinden oluşan lipid açısından zengin geniş sitoplazmaya sahip hücre kümeleri görülür. Onkositik ve miksoid varyantı vardır.

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji AD., drhcanik@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3633-8735

olup nadir rastlanılan lezyonlardır. Metastazlar ise adrenal dokuda primerlerden daha sık rastlanılan tümörlerdir. Genellikle bilateral olup birçok doku ve organ-dan kaynaklanabilir (29).

## KAYNAKLAR

1. Lerario AM, Moraitis A, Hammer GD. Genetics and epigenetics of adrenocortical tumors. *Mol Cell Endocrinol.* 2014 Apr 5;386(1-2):67-84. doi: 10.1016/j.mce.2013.10.028
2. Jain SM. Adrenal incidentaloma: A puzzle for clinician. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013 Oct;17(Suppl 1):S59-63. doi: 10.4103/2230-8210.119507
3. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol.* 2004 Mar 1;22(5):838-45. doi: 10.1200/JCO.2004.08.085
4. Lloyd RV. Adrenal cortical tumors, pheochromocytomas and paragangliomas. *Mod Pathol.* 2011 Apr;24 Suppl 2:S58-65. doi: 10.1038/modpathol.2010.126
5. Musella M, Conzo G, Milone M, et al. Preoperative workup in the assessment of adrenal incidentalomas: outcome from 282 consecutive laparoscopic adrenalectomies. *BMC Surg.* 2013 Nov 27;13:57. doi: 10.1186/1471-2482-13-57
6. Sharma E, Dahal S, Sharma P, et al. The Characteristics and Trends in Adrenocortical Carcinoma: A United States Population Based Study. *J. Clin. Med. Res.* 2018;10:636-640. doi: 10.14740/jocmr3503w
7. Lam AK. Adrenocortical Carcinoma: Updates of Clinical and Pathological Features after Renewed World Health Organisation Classification and Pathology Staging. *Biomedicines.* 2021 Feb 10;9(2):175. doi: 10.3390/biomedicines9020175
8. Shariq OA, McKenzie TJ. Adrenocortical carcinoma: current state of the art, ongoing controversies, and future directions in diagnosis and treatment. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021 Jul 20;12:20406223211033103. doi: 10.1177/20406223211033103
9. Kamilaris CDC, Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. Adrenocortical tumorigenesis: Lessons from genetics. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020 May;34(3):101428. doi: 10.1016/j.beem.2020.101428. Epub 2020 May 23
10. Else T, Kim AC, Sabolch A, et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev.* 2014 Apr;35(2):282-326. doi: 10.1210/er.2013-1029
11. Lim J.S., Lee S.-E., Kim J.H., et al. Characteristics of adrenocortical carcinoma in South Korea: A registry-based nationwide survey. *Endocr. Connect.* 2020;9:519-529. doi: 10.1530/EC-20-0196
12. Mete O, Erickson LA, Juhlin CC, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Adrenal Cortical Tumors. *Endocr Pathol.* 2022 Mar;33(1):155-196. doi: 10.1007/s12022-022-09710-8
13. Glenn JA, Else T, Hughes DT, et al. Longitudinal patterns of recurrence in patients with adrenocortical carcinoma. *Surgery.* 2019 Jan;165(1):186-195. doi: 10.1016/j.surg.2018.04.068
14. Margonis GA, Kim Y, Prescott JD, et al. Adrenocortical Carcinoma: Impact of Surgical Margin Status on Long-Term Outcomes. *Ann Surg Oncol.* 2016 Jan;23(1):134-41. doi: 10.1245/s10434-015-4803-x
15. Fassnacht M, Johanssen S, Fenske W, et al. Improved survival in patients with stage II adrenocortical carcinoma followed up prospectively by specialized centers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Nov;95(11):4925-32. doi: 10.1210/jc.2010-0803
16. Mizdrak M, Tičinović Kurir T, Božić J. The Role of Biomarkers in Adrenocortical Carcinoma: A Review of Current Evidence and Future Perspectives. *Biomedicines.* 2021 Feb 10;9(2):174. doi: 10.3390/biomedicines9020174

17. Farrugia FA, Charalampopoulos A. Pheochromocytoma. *Endocr Regul.* 2019 Jul 1;53(3):191-212. doi: 10.2478/enr-2019-0020
18. Mannelli M, Lenders JW, Pacak K, et al. Subclinical phaeochromocytoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug;26(4):507-15. doi: 10.1016/j.beem.2011.10.008
19. Ezzat Abdel-Aziz T, Prete F, Conway G, et al. Phaeochromocytomas and paragangliomas: A difference in disease behaviour and clinical outcomes. *J Surg Oncol.* 2015 Oct;112(5):486-91. doi: 10.1002/jso.24030. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26337393.
20. Fishbein L, Leshchiner I, Walter V, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Cancer Cell.* 2017 Feb 13;31(2):181-193. doi: 10.1016/j.ccell.2017.01.001
21. Jimenez C, Rohren E, Habra MA, et al. Current and future treatments for malignant pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. *Curr Oncol Rep.* 2013 Aug;15(4):356-71. doi: 10.1007/s11912-013-0320-x
22. Dahia PL. Novel hereditary forms of pheochromocytomas and paragangliomas. *Front Horm Res.* 2013;41:79-91. doi: 10.1159/000345671
23. Hamidi O, Young WF Jr, Iñiguez-Ariza NM, et al. Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma: 272 Patients Over 55 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Sep 1;102(9):3296-3305. doi: 10.1210/jc.2017-00992
24. Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, et al. Pathological grading for predicting metastasis in phaeochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* 2014 May 6;21(3):405-14. doi: 10.1530/ERC-13-0494
25. Mishra AK, Agarwal G, Kapoor A, et al. Catecholamine cardiomyopathy in bilateral malignant pheochromocytoma: successful reversal after surgery. *Int J Cardiol.* 2000 Oct;76(1):89-90. doi: 10.1016/s0167-5273(00)00363-6
26. Nonaka K, Makuuchi H, Naruse Y, et al. Surgical excision of malignant pheochromocytoma in the left atrium. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000 Feb;48(2):126-8. doi: 10.1007/BF03218106
27. Chung C, Boterberg T, Lucas J, et al. Neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2021 May;68 Suppl 2(Suppl 2):e28473. doi: 10.1002/pbc.28473
28. Colon NC, Chung DH. Neuroblastoma. *Adv Pediatr.* 2011;58(1):297-311. doi: 10.1016/j.yapd.2011.03.011
29. Osamura R. Y., Kloppel G., Rosai J. (2017). Tumours of the adrenal medulla and extra-adrenal paraganglia, Lloyd R. V (Ed.), *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs* (4th ed., pp. 197-203). Lyon: IARC Publications.
30. Papaioannou G, McHugh K. Neuroblastoma in childhood: review and radiological findings. *Cancer Imaging.* 2005 Sep 30;5(1):116-27. doi: 10.1102/1470-7330.2005.0104