

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ADRENAL İNSİDENTALOMALI HASTALARDA
KARDİYOVASKÜLER VE METABOLİK RİSK
ETKENLERİ**

Dr. Burcu YILMAZ

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2013**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ADRENAL İNSİDENTALOMALI HASTALARDA
KARDİYOVASKÜLER VE METABOLİK RİSK
ETKENLERİ**

Dr. Burcu YILMAZ

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aysen AKALIN**

**ESKİŞEHİR
2013**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Burcu YILMAZ'a ait "Adrenal İnsidentalomalı Hastalarda Kardiyovasküler ve Metabolik Risk Etkenleri" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. Aysen AKALIN
İç Hastalıkları A.D.

Üye Prof. Dr. Ayşegül ÖZAKYOL HARMANCI
İç Hastalıkları A.D.

Üye Doç. Dr. Garip ŞAHİN
İç Hastalıkları A.D.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi hazırlama sürecinde bilgi ve deneyimi ile bana yol gösteren tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Aysen AKALIN'a, katkılarından dolayı Prof. Dr. Ayşegül ÖZAKYOL HARMANCI'ya, Doç. Dr. Garip ŞAHİN'e, istatistiksel değerlendirmeleri yapan Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'ndan Arş. Gör. Ahmet MUSMUL' a teşekkür ederim.

ÖZET

Burcu, Y. Adrenal insidentalomalı hastalarda kardiyovasküler ve metabolik risk etkenleri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D. Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2013. Ateroskleroz patogeneğinde inflamatuvar belirteçlerin rol oynadığı sistemik bir hastalıktır ve kronik ilerleyici bir süreçtir. Non-fonksiyonel adrenal adenomun kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom riskini artırıp arttırmadığı ya da bu tip adrenal tümörlerin kardiyometabolik risk faktörleri olan hastalarda daha sık görülüp görülmediğine dair veriler çelişkilidir. Çalışmamızda non-fonksiyonel adrenal adenomun kardiyovasküler ve metabolik risk etkenlerini artırıp arttırmadığını belirlemeyi amaçladık. Çalışmamıza 40 yaş üstü non-fonksiyonel adrenal adenomu olan 50 kişi alındı. Kontrol grubunu yaş ve cinsiyet olarak benzer, VKİ 19-25 arasında olan 15 sağlıklı kontrol ve VKİ ≥ 30 olan 15 obez sağlıklı kontrol oluşturdu. Adrenal insidentalomalı hastalarda kadın hâkimiyeti gözlemlendi ve hastalarda yaş ortalaması, bel çevresi daha yüksek bulundu. Hastalarda sistolik TA daha yüksek ölçüldü ve gece kortizolü ile sistolik TA ve fibrinojen arasında pozitif korelasyon saptandı. Sedimentasyon hastalarda daha yüksek bulundu. Ateroskleroz erken belirteci olan KİMK yaşla artış gösterdi ve hastalarda daha yüksek ölçüldü. Hastalarda KİMK ile sistolik TA, LDL, sedimentasyon, fibrinojen ve homosistein arasında pozitif ilişki saptandı. Elde edilen veriler non-fonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda ateroskleroza yatkınlığın arttığını gösterdi, bu duruma subklinik inflamasyon ve sinsi kortizol otonomisinin neden olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Non-fonksiyonel adrenal insidentaloma, ateroskleroz, subklinik inflamasyon, kortizol otonomisi

ABSTRACT

Yılmaz, Burcu. Cardiovascular and metabolic risk factors in patients with nonfunctional adrenal incidentaloma. Eskisehir Osmangazi University Medical Faculty, Department of Internal Diseases Speciality in Medicine Thesis, Eskisehir, 2013. Atherosclerosis that inflammatory markers play a role in the pathogenesis is a systemic disease and chronic progressive process. The data is conflicting whether nonfunctional adrenal incidentaloma (NFA) increases the risk of cardiovascular disease (CVD) and metabolic syndrome or whether this type of adrenal tumors has been found more often in patients with cardio metabolic risk factors. In our study we aimed to determine whether NFA increases cardiovascular and metabolic risk factors. Our study enrolled 50 people over the age of 40 with NFA. Control group consisted of 15 healthy controls with body mass index (BMI) 19-25 and 15 obese control with BMI ≥ 30 who are similar in age and sex. Women's dominance was observed in patients with NFA and average age, waist circumference was found to be higher in patients. Systolic blood pressure (SBP) was measured higher in patients and midnight serum cortisol was positively correlated with SBP and fibrinogen. Sedimentation was found to be higher in patients. Intima media thickness (IMT), an early marker of atherosclerosis, increased with age and was measured higher in patients. IMT was positively correlated with systolic blood pressure (SBP), low-density lipoprotein (LDL), fibrinogen, sedimentation and homocysteine in patients. The data obtained from this study showed increased susceptibility to atherosclerosis in patients with NFA and this situation was thought to be caused by subclinical inflammation and insidious cortisol autonomy.

Key Words: Nonfunctional adrenal incidentaloma, atherosclerosis, subclinical inflammation, cortisol autonomy

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Adrenal Bezin Embriyolojisi	4
2.3. Adrenal Bezin Histolojisi	6
2.3.1. Korteks	6
2.3.2. Medulla	7
2.4. Adrenal Bezin Anatomisi	7
2.4.1. Komşulukları	7
2.4.2. Damarlar	8
2.4.3. Sinirler	8
2.5. Adrenal Fizyoloji	9
2.6. Adrenal İnsidentaloma	13
2.6.1. Fonksiyonel Adrenal İnsidentalomalar	15
2.6.2. Non-Fonksiyonel Adrenal İnsidentalomalar	24
2.7. Tanı Yöntemleri	28
2.7.1. Biyokimyasal Değerlendirme	29
2.7.2. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri	32
2.7.3. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
4. BULGULAR	40

	Sayfa
5.TARTIŞMA	62
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	75
KAYNAKLAR	77

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC	Adrenokortikal karsinom
ACEI	Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AK	Adrenal karsinom
APA	Aldosteron üreten adenom
ARB	Anjiyotensin reseptör blokerleri
AVP	Arginin vazopressin
BAH	Bilateral adrenal hiperplazi
BIPSS	Bilateral inferior petrozal sinüs örnekleme
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Cm	Santimetre
CRP	C-Reaktif Protein
CRH	Kortikotropin
CS	Cushing sendromu
DDDST	Düşük doz deksametazon supresyon testi
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	Dehidroepiandrosteron-sülfat
DM	Diyabetes mellitus
DXM	Deksametazon
EAS	Ektopik ACTH sendromu
ET-1	Endotelin 1
FDG	F-18 florodeoksiglukoz
GDH	Glukokortikoid ile düzeltilebilir hiperplazi
GIP	Gastrik inhibitor-peptid
Gr	Gram
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA	Homeostasis Model Assesment
HPA	Hipotalamus hipofiz adrenal aks

HPL	Hiperlipidemi
HPLC	Yüksek performanslı likit kromatografi
HScrp	Yüksek duyarlıklı C-Reaktif Protein
HT	Hipertansiyon
HU	Hounsfield Unit
IHA	İdiyopatik hiperaldosteronizm
IL-6	İnterlökin 6
IVKM	İntravenöz kontrast madde
İİAB	İnce iğne aspirasyon biyopsisi
JVÖ	Jügüler venöz örnekleme
KAH	Koroner arter hastalığı
Kg	Kilogram
KİMK	Karotis intima media kalınlık
KSÖ	Kavernöz sinüs örnekleme
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MAO	Monoamin oksidaz
Mcg/dl	Microgram/desilitre
MEN	Multiple Endokrin Neoplazi
Mg	Miligram
Mg/dl	Miligram/desilitre
ml/dak	Mililitre/dakika
Mm	Milimetre
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTHFR	Metilentetrahidrofolat redüktaz
NaCL	Sodyum klörür
NF-1	Nörofibromatozis tip 1
Ng/dl	Nanogram/desilitre
Nmol	Nanomol
NO	Nitrik oksit
NP-59	İyodometil-19-norkolesterol

PA	Primer aldosteronizm
PAD	Plazma aldosteron düzeyi
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
Pg	Pikogram
Pg/ml	Pikogram/mililitre
Pmol/lt	Pikomol/litre
PPNAH	Primer pigmente nodüler adrenal hastalık
PRA	Plazma renin aktivitesi
PTH	Parathormon
RAAS	Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
RIA	Radioimmünoassay
RT	Radyoterapi
SCS	Subklinik Cushing sendromu
TA	Tansiyon
TG	Trigliserit
TNF- α	Tümör nekroz faktör alfa
UAH	Unilateral adrenal hiperplazi
USG	Ultrasonografi
VCI	Vena cava inferior
VHL	Von Hippel Lindau hastalığı
VKI	Vücut kitle indeksi
VMA	Vanilmandelik asit
17-OHCS	17-hidroksikortikosteroid
17-KS	17-ketosteroid
25-OH-D ₃	25-hidroksi kolekalsiferol
1,25(OH)D ₃	Kalsitriol

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Korteks ve medullanın anormal yerleşim yerleri	5
2.2. Sürrenal bezlerin lokalizasyonu ve damarlarının şematik görünümü	9
2.3. Adrenal steroidlerin sentez aşamaları	10
2.4. Negatif feedback mekanizması	11
2.5. Sürrenal medulla hormonları yapım ve yıkım aşamaları	12
4.1. Hasta ve kontrol grubunun inflamasyon belirteçleri açısından karşılaştırılması	45
4.2. Hasta ve kontrol grubunun metabolik parametreler açısından karşılaştırılması	45
4.3. Hasta ve kontrol grubunun aterosklerozun en erken morfolojik bulgusu olan KİMK açısından karşılaştırılması	46

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Adrenal İnsidentalomaların Nedenleri 2009 Kılavuzu	14
2.2. Adrenal İnsidentalomaların Nedenleri 2011 Kılavuzu	14
2.3. Cushing Sendromu Nedenleri 2009 Kılavuzu	17
2.4. PAD ve PRA değerlerine göre tanı olasılıkları	22
2.5. Kitle Çapı ile Adenom-ACC İlişkisi	27
2.6. Adrenokortikal Kanser Evreleme	28
2.7. Plazma Serbest Kortizolü Normal Referans Aralıkları	29
2.8. İdrar Serbest Kortizolü Normal Referans Aralıkları	29
2.9. 17-OHCS ve 17-KS Normal Değerleri	30
2.10. MRG'de karakteristik ölçümler	34
4.1. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı	40
4.2. Hasta ve tüm kontrol grubunun antropometrik özellikler açısından karşılaştırılması	41
4.3. Hasta ve kontrol grubunun KVH risk faktörü olan kronik hastalıklar açısından karşılaştırılması	41
4.4. Hasta ve kontrol grubunun sistolik ve diyastolik TA açısından karşılaştırılması	42
4.5. Hasta ve tüm kontrol grubunun KVH risk göstergeleri olan parametreler açısından karşılaştırılması	43
4.6. Hastalar ile normal kilolu ve obez kontrol grubunun KVH risk göstergeleri olan parametreler açısından karşılaştırılması	44
4.7. Hasta ve kontrol grubunda $25\text{-OH-D}_3 \leq 20$ olanlarla $25\text{-OH-D}_3 > 20$ olanların karşılaştırılması	47
4.8. Hasta ve tüm kontrol grubunda $25\text{-OH-D}_3 \leq 20$ olanlarla, $25\text{-OH-D}_3 > 20$ olanlar arasında normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırılması	47
4.9. Hasta ve tüm kontrol grubunda $25\text{-OH-D}_3 \leq 20$ olanlarla, $25\text{-OH-D}_3 > 20$ olanlar arasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırılması	48
4.10. Adrenal adenomu olan hastalarda çalışılan parametrelerin $25\text{-OH-D}_3 \leq 20$ olanlarla $25\text{-OH-D}_3 > 20$ olanlar arasında karşılaştırılması	49

- 4.11. Tüm kontrol grubunda $25\text{-OH-D}_3 \leq 20$ olanlarla,
 $25\text{-OH-D}_3 > 20$ olanlar arasında normal dağılım gösteren
parametrelerin karşılaştırılması

1.GİRİŞ

Sürrenal bezlerle ilişkisi olmayan çeşitli nedenlerle yapılan radyolojik incelemeler sırasında veya laparatomide tesadüfen saptanan; anamnezinde, fizik muayenesinde sürrenal kitle veya sürrenal fonksiyon bozukluğu göstermeyen asemptomatik sürrenal kitlelere insidentaloma adı verilmektedir.

Görülme insidansları post mortem araştırmalarda %1,4 ile %8,7 arasında değişmektedir (1, 2). Bu tümörlerin çoğunluğunu küçük adrenal adenomlar oluşturur.

Adrenal insidentalomaların görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Bunun en önemli sebebi yüksek teknolojiye sahip tanısal yöntemlerin gelişmesi ve kullanıma girmesidir (3). Bu nedenle günümüzde dünya genelinde tesadüfi olarak adrenal kitle saptanan milyonlarca kişi vardır.

Bu tümörlerin yaşla artan insidansı (4, 5) nedeni yaşlanan toplumda adrenal insidentalomanın uygun yönetimi büyüyen halk sağlığı sorunudur (6, 7). Yönetim algoritmaları ve klinik pratik farklı merkezlerde değişkenlik gösterir (6-8, 9-14).

Rastlantı ile adrenal kitle saptanan bir hastada temel yaklaşım kitlenin benign/malign ayrımının yapılması ve hormonal durumunun değerlendirilmesidir.

Tesadüfen belirlenen adrenal kitlelerin önemli kısmını korteksten kaynaklanan adenomlar oluşturmaktadır ve çoğu hormonal olarak inaktif olup, hormon aşırı salınımına ait klasik belirti ve bulguları göstermez. Bununla birlikte non-fonksiyonel adrenal adenomların %5-47'sinde Cushing sendromu bulguları olmaksızın ılımlı kortizol hipersekresyonu vardır, bu durum subklinik otonom glukokortikoid hipersekresyonu veya subklinik Cushing sendromu olarak adlandırılır. Non-fonksiyonel adrenal adenomlu hastalar arasındaki subklinik Cushing sendromu prevalansı, tanımlamak için kullanılan kriterlere bağlıdır. Ancak tanı ölçütlerinde altın standart eksikliği subklinik hiperkortizolizm tanısını belirsiz yapar (15, 16-25). Adrenokortikal kanser ve metastazlar daha nadir görülmektedir.

Adrenal insidentaloma varlığının çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalar adrenal insidentalomalı hastalarda obezite, hipertansiyon, diyabetes mellitus, glukoz intoleransı, hiperürisemi ve dislipidemi sıklığının arttığını göstermektedir. Bu bozuklukların subklinik Cushing sendromunda daha fazla olmakla birlikte non-fonksiyonel adrenal kitlelerde de sık olduğu görülmüştür ve adrenal insidentaloma varlığının metabolik sendrom

nedeni olabileceği ileri sürülmüştür. Artmış kardiyovasküler ve metabolik risk faktörleri varlığının bu tümörlerden çok az da olsa artmış kortizol üretimine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ancak şanssız olarak bu ılımlı kortizol yüksekliği yeterli derecede sensitivite ve spesifite ile gösterilememektedir. Bu metabolik bozukluklar aterosklerozis için iyi bilinen risk faktörleridir. Endojen hiperkortizolizmin cerrahi tedavisinin morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (26-29). Ancak halen non-fonksiyonel adrenal kitlelerin kardiyovasküler hastalık riskini artırıp artırmadıkları, bu tip adrenal kitlelerde otonom adrenal fonksiyon olup olmadığı açık değildir. Bununla birlikte hormonal olarak inaktif ya da ılımlı aktif insidentalomalı hastaların kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından adrenaletomiden fayda görüp görmeyeceği konusunu araştıran, uzun dönem takip gerektiren çalışmaların eksikliği vardır.

Biz bu çalışmada 2010-2013 yılları arasında ESOGÜ Tıp Fakültesi Endokrinoloji Anabilim Dalına başvuran adrenal insidentalomalı 50 hastada feokromasitoma, primer aldosteronizm, Cushing sendromu gibi hormon fazlalığı sendromları dışlandıktan sonra aterosklerozda rolü olan inflamasyon belirteçleri, lipid profili, homosistein, DHEA-S, 25-hidroksi kolekalsiferol (25-OH-D₃) parametrelerini çalışarak ve subklinik ateroskleroz göstergesi olan karotis arter intima media kalınlık ölçümünü yaparak, non-fonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda artmış kardiyovasküler risk faktörlerini ve endotelial disfonksiyonu göstermeyi, adrenal insidentaloma varlığının metabolik sendromun bir nedeni olup olmayacağını değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

1563'te ilk defa Bartolomeo Eustachia tarafından sürrenal bezlerden bahsedildiği, 1713'de Lancisi tarafından bildirilmiştir (30, 31).

Ölümden sonra hızlı şekilde otoliz olarak otopside kapsül şeklinde kalmasından dolayı sürrenal bezler 17-19. yüzyılda suprarenal kapsül olarak adlandırılmıştır (32).

1805 yılında Cuvier tarafından anatomik olarak korteks ve medulla şeklinde isimlendirilmiştir (33).

1855'te Thomas Addison'un adrenokortikal yetmezliğin klasik bulgularını tanımlamasıyla bilimsel ilgi başlamıştır (34).

Birçok hayvan türlerinde adrenalektomi yapan Brown-Sequard'ın 1856 daki deneysel çalışmaları ile sürrenal bezin hayat için gerekli olduğu ortaya konmuştur (31).

1886'da ilk kez Frankel tarafından hipertansiyonla birlikte olan feokromasitoma vakası bildirilmiştir (33). 1889'da Knowsley-Thornton tarafından ilk başarılı adrenalektomi gerçekleştirilmiştir (32).

Feokromositoma için adrenalektomi, 1926'da, ABD'de Charles Mayo, İsviçre'de Roux tarafından yapılmıştır (35). Fakat her iki vakanın ameliyat öncesi tanıları konmamıştır.

Feokromositomanın ilk klinik tanısı 1926 yılında Vaquez ve Donzolet tarafından konulmuştur.

Pincoffs 1929'da sürrenal tümörü olan bir hastada ameliyat öncesi feokromositomanın tanısını doğru olarak saptamış ve Shipley tarafından hastanın ameliyatı başarı ile uygulanmıştır (36).

1895'de George Oliver ve Edward Sharpey-Schafer isimli 2 İngiliz fizyolojist adrenal medullada adrenalin adını verdikleri, köpeklerde kan basıncını yükselten maddeyi göstermiştir. 1897'de John Abel maddeyi saflaştırdıktan sonra aktif bölümüne epinefrin adını vermiştir (37).

1913'de Turney ve 1926'da Parkes-Weber tarafından bir adrenal tümörün sebep olduğu Cushing sendromu bildirilmiştir. 1932'de Harvey Cushing bilateral

adrenal kortikal hiperplazili hastalarda, glukokortikoid fazlalığı sendromunu tanımlamıştır (31).

1937'de Ingle ve Kendall hipofiz üzerinde sürrenal hormonlarının negatif feed-back etkisi olduğunu göstermişlerdir (31). Bundan kısa bir süre sonra adrenokortikotropik hormon (ACTH) tanımlanmış ve 1943'de saf olarak elde edilmiştir (31).

“Kortizon” terimini ilk defa Kendall kullanmıştır (38).

1908-1940 yılları arasındaki araştırmalarda sürrenal korteksin metabolizmada düzenleyici rolü olduğu ve glukokortikoid fonksiyonunun yaşam için gerekli olduğu vurgulanmıştır (31, 38).

1950'de Deming ve Luetscher insan idrarında sodyum iyonunu tutan aldosteron adını verdikleri faktörü saptamışlardır. 1952'de Simpson ve arkadaşları tarafından aldosteron izole edilip gösterilmiştir.

1955 yılında Conn, halsizlik ve hipertansiyonu olan bir hastada, kanda potasyum iyonunun düşük ve sodyum iyonunun yüksek olduğunu tespit etmiştir. Bunun üzerine hastada aldosteron salgılayan tümör olduğu düşünülerek ameliyat edilmiş ve sağ sürrenal bezde tümör olduğu saptanmıştır. Ameliyat sonrası hastanın kliniği tamamen düzelmiştir. Conn, bu sendroma “primer hiperaldosteronizm” adını vermiştir (39).

2.2. Adrenal Bezin Embriyolojisi

Sürrenal bezlerin % 90'ını korteks, % 10'unu medulla oluşturur (40). Sürrenal korteks ve medullanın orijini farklıdır.

Korteks mezoderm kökenlidir, ürogenital kabartıdan gelişir, 2 parçadan oluşur. Kalın fetal korteks, daha sonra yetişkin korteksini oluşturacak olan ince fetal korteks hücre tabakası tarafından sarılmıştır. Sürrenal korteks gestasyonel hayatın 4-6. haftaları arasında çöлом epitelinden gelişir.

Medulla ektodermal orjinlidir. Nöral tüpten kaynaklanan ektodermal hücreler (feokromablastlar) 7. haftada paravertebral, paraaortik ve aortik bifurkasyon hizasında çoğalırlar. Bu hücrelerin bir kısmı suprarenal bölgeye göç ederler.

Fetal korteks doğumdan sonra hızla dejenere olur ve yaşamın ilk yılında tamamen kaybolur. Yetişkin korteks 12 yılda değişimini tamamlar. Ektopik adrenokortikal doku ürogenital çıkıntı ile alakalı olarak yenidoğan infantlarda

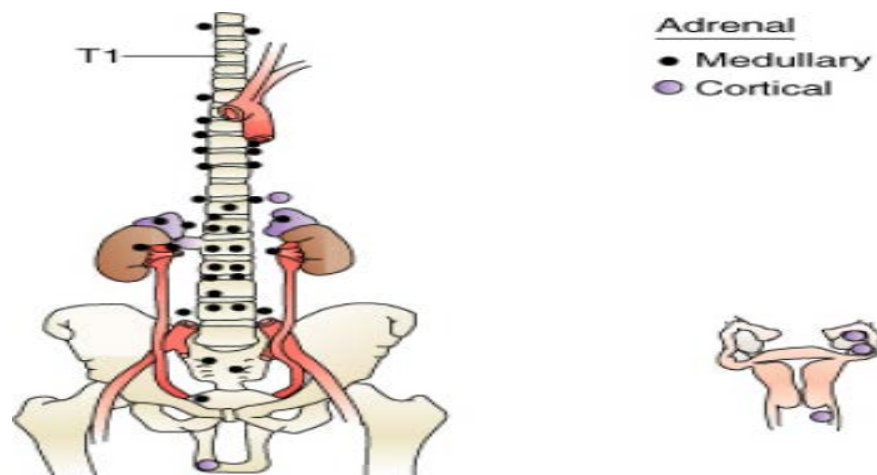
yaygındır. Bu doku hayatın birkaç haftasında atrofiye uğrayarak kaybolur ancak adrenogenital sendrom veya herhangi bir ACTH stimülasyonunda devamlılığını sürdürür (35). Medullayı oluşturacak nöroektodermal kaynaklı kromaffin hücrelerin etrafı, korteksi oluşturacak mezodermal hücreler tarafından sarılır.

Fetal hayatın 4. ayında böbreklerin 3-4 katı büyüklüğünde olan adrenal bezler, 4. aydan itibaren küçülmeye başlar, küçülme bir yaşına kadar sürer. Adrenal bezler doğumda böbreğin 1/3'ü, erişkinde 1/13'ü kadardır (36, 40, 41).

Hücrelerin göçü esnasında bazen korteks ve medulla ayrı ayrı birçok yerde aksesuar hücre toplulukları oluşturur. Bu hücre toplulukları özellikle böbrek hizasındaki paraaortik ganglionlarda, aortun aşağı kısmında, mediastinumda, mesanede, vajinal alanlarda görülür. Adrenokortikal kalıntılar ise en sık sürrenal bezler çevresinde, böbrek içinde, overde, over pedikülünde ve testiste izlenir (Şekil 2.1).

Anormal yerleşimli sürrenal korteksin önemi;

- i. Sürrenal aktivitenin bu kaynaklarda Cushing sendromu ya da metastatik karsinom nedeniyle yapılan adrenalectomi sonrası devam etmesi
- ii. Nefrektomi sırasında anormal yerleşimli normal bezlerin çıkarılması sonrası sürrenal yetmezlik gelişmesi
- iii. Aksesuar ve anormal yerleşimli dokuda neoplastik oluşumların ortaya çıkması nedenlidir.



Şekil 2.1. Korteks ve medullanın anormal yerleşim yerleri (42)

2.3. Adrenal Bezin Histolojisi

Sürrenal bez; korteks ve medulla olarak isimlendirilen iki kısımdan oluşmaktadır. Sürrenal bezin kesitinde, dış tarafta korteks, iç tarafta medulla yer alır. Korteksi örten fibröz kapsülü damarlar delip geçtiği için kapsül bezden ayrılamaz (36).

Normal sürrenal korteks bol miktarda lipokrom pigmenti ve bazı yerlerinde steroid prekürsörleri içerdiğinden sarı-kahverenkli, medulla ise kırmızı-kahverenkli (43).

2.3.1. Korteks

3 ayrı bölümden oluşur.

i. Zona glomeruloza: Korteksin yaklaşık % 10-15'ini oluşturur. Paket yapmış gruplar ve kümeler halinde kübik ve silindirik hücreler bulunur. Çekirdekleri koyu renkte boyanan bu hücrelerin sitoplazmasında birkaç lipid damlacığı vardır. Yapısal olarak en belirgin özelliği ise düz endoplazmik retikulumun ağ şeklinde olmasıdır (43).

ii. Zona fasikülata: Korteksin % 80'ini oluşturur. Kalın orta tabakadır. Zona glomerulozadaki hücrelerden biraz daha büyük, merkezi koyu boyanan çekirdeklere ve ince vakuollerle dolu bir sitoplazmaya sahip olup çok kenarlı hücreler içeren kordonlardan oluşmuştur. Bu hücreler, bazıları tarafından "berrak hücre" olarak adlandırılmıştır.

Vakuoller içindeki lipidler daha çok kolesterol ve kolesterol esterleridir. Kolesterolün fazla miktarda depolanması, steroid hormonların biyosentezine hazırlık olarak yorumlanmıştır. Stres altında olmayan bireylerde fasikülata hücreleri lipidden zengindir. Stres altında olanlarda ise lipid miktarında azalma vardır (43).

iii. Zona retikularis: Korteksin % 5' ini oluşturur. Zona retikulariste birbirine paralel kordonlar ve medullaya dayanan düzensiz yığınlar oluşturan hücreler, temel olarak fasikülatadaki hücrelere benzerdir. Sitoplazmalarında vakuol olmamasından dolayı "kompakt veya koyu hücreler" de denir. Bu hücrelerde düz endoplazmik retikulum sayısı çoktur (43).

Zona fasikülata ve zona retikularis, glukokortikoid ve seks steroidlerini sentez ederek salgılayan tek bir fonksiyonel birim olarak kabul edilir.

2.3.2. Medulla

Santral yerleşimli medulla bez hacminin yaklaşık %10'unu kaplar (36). Embriyolojik olarak kromaffin hücreler (feokromasitler), otonomik ganglion hücreleri ve sürrenal dışı paraganglionik hücrelere dönüşebilen primitif nöroektodermal hücrelerden kaynaklanır (43). Kromaffin hücreler, içinde katekolaminlerin depo edildiği kahverengi intrasitoplazmik granüllerle karakterizedir. Başlıca katekolamin epinefrin olmakla beraber norepinefrin de 1/5 veya 1/6 oranında bulunur (40, 43). Vücudun en büyük epinefrin kaynağıdır.

2.4. Adrenal Bezin Anatomisi

Sürrenal bezler, retroperitoneal olarak, böbreklerin üst iç yanında bulunurlar (38, 40). Perirenal fasya ve yağ dokusu ile çevrilmiş olarak kolumna vertebralisin her iki yanında 11. torasik ve 1. lomber vertebranın laterallerinde yerleşirler (40, 44).

Her bezin ortalama ağırlığı 4-6 gram (gr), eni 2-3 santimetre (cm) ve uzunluğu 4-6 cm'dir (45). Stres sonrası, ACTH sekresyonu nedeniyle sürrenal bezlerin bu boyutlarında değişim gözlenebilir (38).

Sağ sürrenal bez sola göre daha yüksekte ve dış tarafta yerleşir. Şekil olarak üçgene benzeyen sağ sürrenal bez vena cava inferiora yakın yerleşimlidir ve karaciğerin çıplak alanı ile daha sıkı temas halindedir. Sol sürrenal bez sağa göre daha uzun ve geniş olup şekil olarak yarımaya benzer, abdominal aortaya çok yakındır (38, 40, 41).

Sürrenal bezin fibröz kapsülü vardır, çevresinde areolar doku bulunur ve solunumla yer değiştirmez.

2.4.1. Komşulukları

Ön Yüz: Bu yüzde sürrenal bezin damarlarını içeren hilus adını alan bir oluk bulunur. Bu nedenle sağda ve solda komşuluğu farklıdır. Sağda vena cava inferior (VCI), duodenumun birinci ve ikinci parçası, karaciğerin alt yüzü; solda ise pankreas kuyruğu, dalak damarları ve midenin ön yüzü ile komşuluk gösterir.

Arka Yüz: Arka yüz diyafragmaya dayalıdır. Diyafragmanın arka yüzü, 11-12. torasik ve 1. lomber vertebrayı frenikokostal sinüsten ayırır.

İç Kenar: Pleksus solarisin yanısıra, solda aort, aşağıda VCI ile komşudur. Medial sınır; sol çölyak ganglion, sol inferior frenik arter ve sol gastrik artere doğru uzanır.

Dış Kenar: Böbreğin üst ucunun iki kenarı ile komşudur.

Alt Uç: Böbrek damarları ile komşuluk gösterir.

Üst Uç: Diyafragma ile komşuluğu vardır.

2.4.2. Damarlar

Arterler

Değişik yerlerden çıkan 3 grup arter ile kanlanması sağlanır.

i. Superior adrenal arter: Arteria frenika inferiordan çıkar. Bezin üst ve iç kısmında dağılan arterin 7 dalı vardır.

ii. Medial adrenal arter: Aorttan çıkar. Bezin orta kısmında dağılan arterin 2 dalı vardır.

iii. Inferior adrenal arter: Renal arterden çıkar ve bezin alt tarafını besler (38, 41).

Arterlerin anatomik değişiklikleri çok sıktır (Şekil 2.2).

Venler

Sürrenallerin bütün kanı santral vende toplanır, bezin ön yüzünden çıkar.

i. Sağ adrenal ven; direkt olarak VCI'ya dökülür.

ii. Sol adrenal ven; vena frenika inferior ile birleşerek sol renal vene dökülür.

Küçük aksesuar venler nadir değildir, bu venler inferior frenik, renal ve portal venlere drene olurlar.

Venlerin anatomik değişiklikleri sıktır.

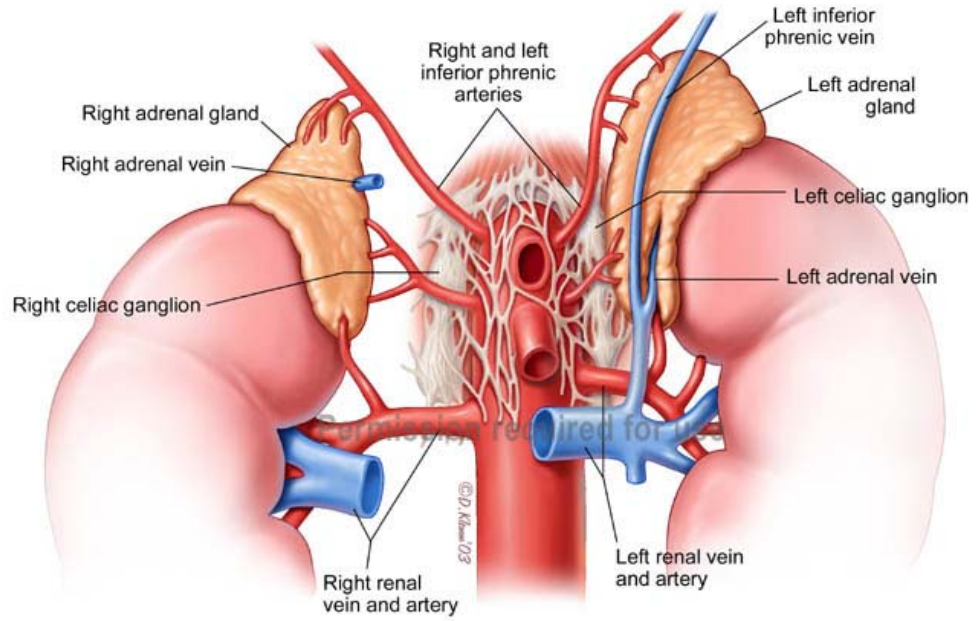
Lenfatikler

Lenfatikler daha çok kapsülü drene ederler. Kortikal ve medullar parankimde lenfatik bulunmaz. Lenfatik drenaj, bölgesel lenf nodları aracılığıyla duktus torasikusa veya direkt olarak sisterna şiliye olur.

2.4.3. Sinirler

Sürrenal bezlerin innervasyonu otonom sinir sistemi yoluyla. Sempatik preganglionik lifler aşağı torasik ve üst lomber hücrelerin aksonlarından oluşurlar. Parasempatik lifler ise arka vagal trunkusun çölyak dalından gelirler (38). Sürrenal bezlerin sempatik sinirden beslenmesi zengindir, T3-L3 arasından köken alır ve hilumdan adrenal medullaya girerler, epinefrin salınımını kontrol ederler. Vagal sinir, çölyak ganglion aracılığıyla medulladan girer.

Adrenal korteksin sadece vazomotor sinir beslenmesi vardır.



Şekil 2.2. Sürrenal bezlerin lokalizasyonu ve damarlarının şematik görünümü (42)

2.5. Adrenal Fizyoloji

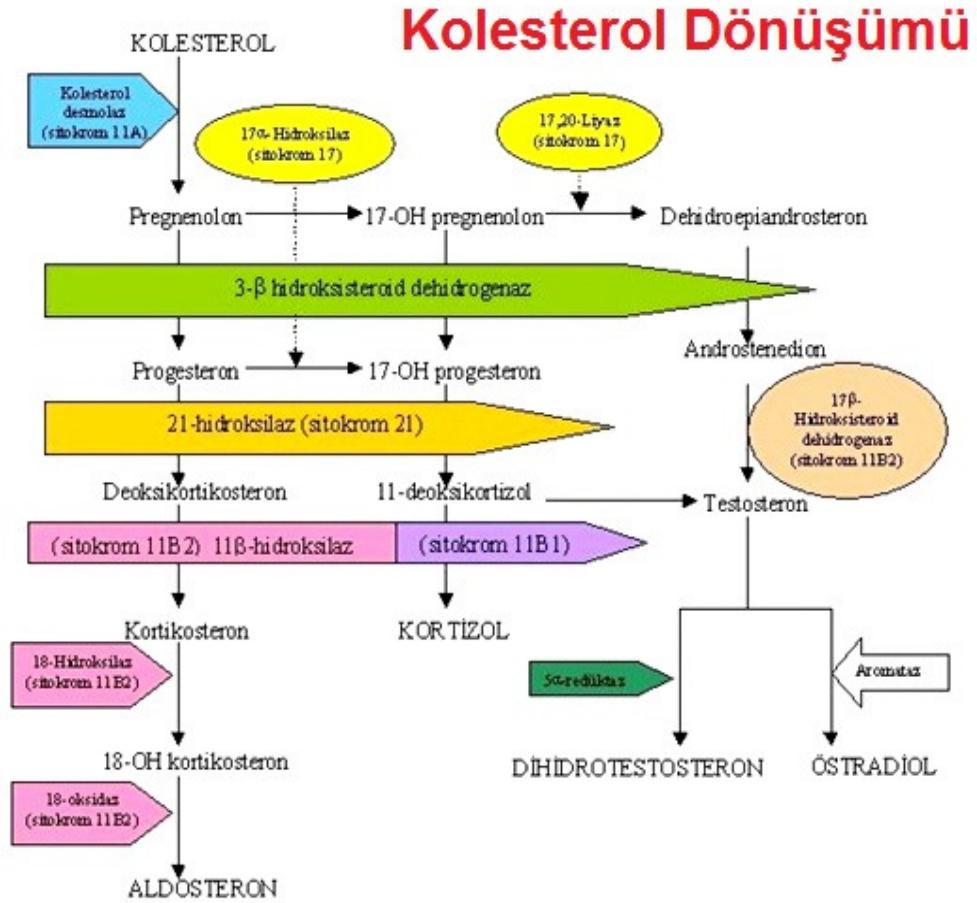
Adrenal korteks, salgıladığı hormonlar nedeniyle organizma için çok önemlidir.

Adrenal korteks; plazma kolesterolünden glukokortikoidler, mineralokortikoidler ve seks steroidleri olmak üzere 3 tip steroid hormon sentezler. Zona glomerülozadan aldosteron, Zona fasikulatadan glukokortikoidler, Zona retikularisten de androjenik steroidler salgılanır.

Glukokortikoidlerin (esas olarak kortizol ve bir miktar kortikosteron) karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması üzerine geniş etkileri vardır. Mineralokortikoidler (esas olarak aldosteron ve bir miktar deoksikortikosteron) sodyum dengesinde ve ekstrasellüler sıvı hacminin devamlılığında önemlidir. Seks steroidlerinin [testosteron, dehidroepiandrosteronsülfat (DHEA), östrojen, progesteron] normal bireylerde sadece küçük etkileri vardır ve steroidogenezin yan ürünü olarak kabul edilebilir.

Steroid sentezinde ilk basamak olan kolesterolün pregnenolona dönüşümü mitokondride gerçekleşirken diğer sentez basamakları endoplazmik retikulumda meydana gelir.

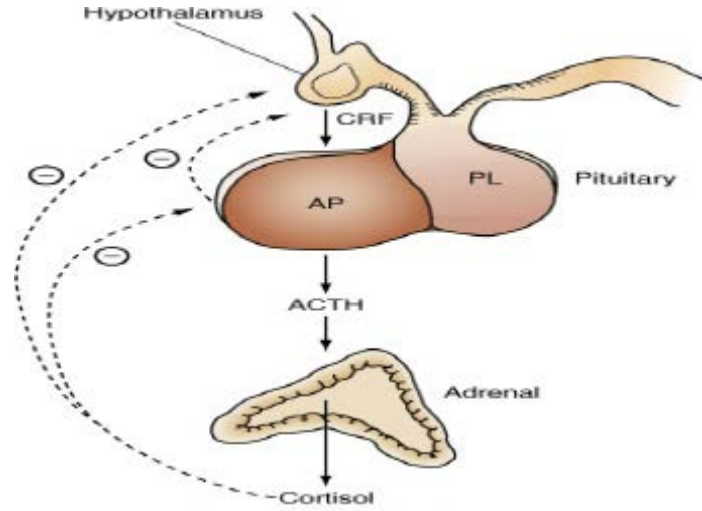
Glukokortikoidler %95 proteine bağlanır ve %75 transkortinle taşınır, plazma yarı ömrü 90 dakikadır. Mineralokortikoidler genellikle serbest form şeklinde salgılanır, %40 albumin ve %20 transkortin ile taşınır, plazma yarı ömrü 15 dakikadır. Zayıf androjen DHEA başlıca DHEA-S şeklinde salgılanır ve periferik dokularda testosteron ve östrojene dönüşür (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Adrenal steroidlerin sentez aşamaları

Glukokortikoid salınımı başlıca hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezlerin hormonal etkileşimleri ile düzenlenir.

Hipotalamik nöronlardan Kortikotropin (CRH) → Hipofiz bezinden adrenokortikotropik hormon (ACTH) → Adrenal korteksten adrenal steroidler salgılanır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Negatif feedback mekanizması

Adrenal medulla hormonlarıyla ilgili ilk çalışma 1894 yılında medulla özünün enjeksiyonundan sonra kan basıncının yükselmesini tespit eden Oliver ve Schaffer tarafından yapılmıştır (46).

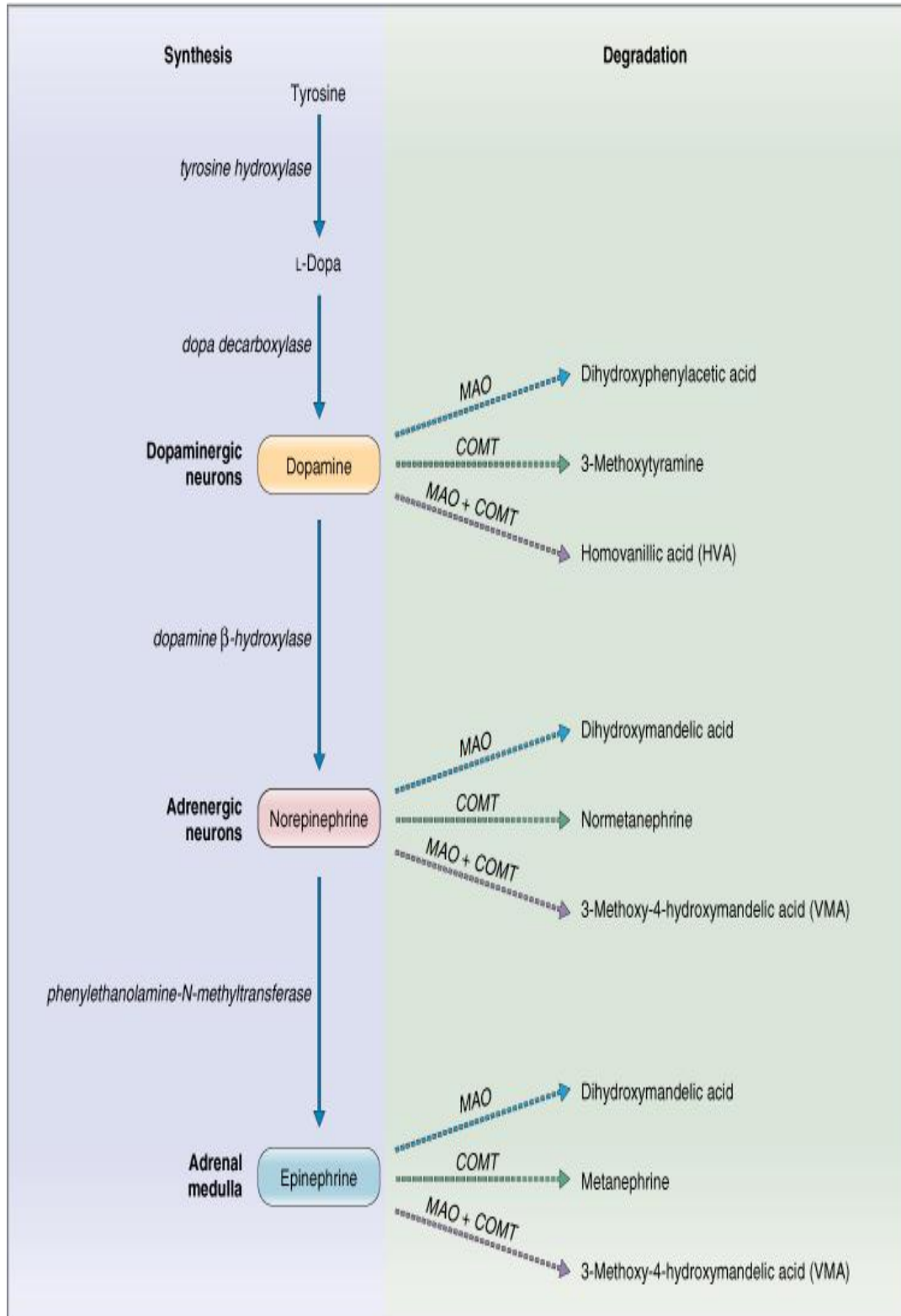
Katekolaminlerden epinefrinin yalnızca sürrenal bezinde bulunmasına karşılık, norepinefrin organizmada daha yaygın bulunur.

Adrenal medulla santral sinir sisteminin etkisi altındadır, katekolaminler sempatik sinir sistemi boyunca sentezlenir. Sempatoadrenal sistemde tirozinin, tirozin hidroksilaz ile 3,4-dihidroksifenilalanine hidroksilasyonu sentez aşamasının hız sınırlayıcı ve ilk basamağıdır (Şekil 2.5).

Norepinefrin daha sonra feniletanolamin n-metiltransferaz ile epinefrine dönüşür. Bu enzim glukokortikoidler ile indükte olur, epinefrinin ana kaynağı glukokortikoidlerin yüksek yoğunlukta bulunduğu kromaffin hücrelerdir (47, 48).

Normal şartlarda medulladan fazla katekolamin salınmaz, korku, stres, kızgınlık gibi sempatik uyarı sonucu preganglionik sempatik sinirlerden çıkan asetilkolin granüllerden katekolamin salınmasını başlatır, katekolaminlerin %80'i epinefrin, %20'si norepinefrindir.

Dolaşımdaki katekolaminleri inaktive eden başlıca enzimler monoaminoksidaz (MAO) ve katekol O-metiltransferaz (COMT)'tur. Enzimlerin en yüksek miktarda bulunduğu yer karaciğer ve böbrektir. İnsanlarda idrarda atılan katekolamin metabolitlerinin %60'ını 3-metoksi-4-hidroksimandelik asit (VMA) oluşturur.



© Elsevier. Costanzo: Physiology 3E www.studentconsult.com

Şekil 2.5. Sürenal medulla hormonları yapım ve yıkım aşamaları

2.6. Adrenal İnsidentaloma

Adrenal kaynaklı fonksiyonel bir hastalığı düşündüreren anamnez ve fizik muayene bulgusu vermeyen hastalarda, adrenal dışı nedenlerle uygulanan görüntüleme yöntemleri ile rastlantısal olarak saptanan kitlelere “adrenal insidentaloma” adı verilmektedir.

Adrenal insidentalomaların görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Bunun en önemli nedeninin hastalara uygulanan görüntüleme yöntemlerindeki artış olduğu düşünülmektedir (49).

Kanser şüphesi ile araştırılan ya da kanser nedeniyle evreleme tetkikleri yapılan hastalarda saptanan adrenal kitleler ile yeni tanı konmuş arteriyel hipertansiyonu olan hastaların tetkikleri sırasında saptanan adrenal kitleler insidentaloma tanımının dışında tutulmaktadır (50).

Görülme insidansları post mortem araştırmalarda %1.4 ile %8.7 arasında değişmektedir (1, 2). Bu tümörlerin çoğunluğunu küçük adrenal adenomlar oluşturur. Çapı 1.5 cm’den büyük olanların prevalansı %1.8 iken, 6 cm’den büyük olanların % 0.0025’ tir (51-55).

Adrenal insidentalomalara en sık 5. ve 7. dekatlar arasında rastlanır ve kadınlar ile erkekler arasında anlamlı bir yaş farkı olmadığı görülmüştür (56-59).

Yaşlanma ile adrenal glandlarda gelişen yerel iskemi ve atrofiye kortikal hücrelerin fokal nodüler proliferasyon cevabı vermesinin, adrenal kortekste mikrohemorajik değişikliklerin sıklaşmasının ve adrenal korteks kalınlığında azalma olmasının nodüler oluşumların gelişimini kolaylaştırdığı düşünülmektedir (60, 61).

Kadınlarda adrenal kitlelere daha sık rastlandığı ve kadın/erkek oranının 1.3-1.5 olduğu görülmüştür. Ancak otopsi serilerinde cinsiyet farkı olmadığı izlenmektedir. Bu durumun tanısal amaçlı abdominal görüntüleme yöntemlerinin erkeklere oranla kadınlarda daha sık kullanılması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (50, 56, 57, 58, 62).

Adrenal kitleler vakaların %50-60’ında sağ bezde, %30-40’ında sol bezde bulunur, %10-15’inde ise bilateral lokalizasyonludur (58, 63, 64). Bilgisayarlı tomografi (BT) ve otopsi serilerinde her iki adrenal bezde benzer dağılım gözlenmesi nedeni, bu durum ultrasonografinin (USG) sol adrenal bezi görüntülemeye yetersiz kalmasına bağlanmıştır (57, 58, 63, 64). Adrenal kitleli bir kişi ile karşılaşıldığında

cevaplanması gereken iki soru vardır: 1- Kitle benign mi malign mi? 2- Hormonal olarak aktif mi değil mi?

Adrenal insidentaloma terimi aynı şekilde saptanmış birçok farklı patolojiyi içermektedir. Yapılan araştırmalarda bu patolojilerin prevalansları çok farklı oranlarda bildirilmiştir (Tablo 2.1-2.2).

Tablo 2.1. Adrenal İnsidentalomaların Nedenleri 2009 Kılavuzu

Etyoloji	Sıklık(%)
Adrenal kortikal tümörler	
Adenom	36-94
Nodüler hiperplazi	7-17
Karsinom	1,2-11
Adrenal medüller tümörler	
Feokromasitoma	1,5-23
Ganglionöroma	0-6
Ganglionöroblastoma, nöroblastoma	nadir
Diğerleri	
Myelolipom	7-15
Lipom	0-11
Lenfoma, hemanjiom, anjiomyolipom, fibrom, nörofibrom, teratom	nadir
Kist ve psödokistler	4-22
Hematom	0-4
Enfeksiyon, granülomatozis	nadir
Metastaz (meme, böbrek, akciğer, over karsinoma, lenfoma, lösemi, melanoma)	0-21
Psödoadrenal kitleler (mide, pankreas, böbrek, karaciğer, vasküler lezyonlar, lenf nodu + teknik artefaktlar)	0-10

Tablo 2.2. Adrenal İnsidentalomaların Nedenleri 2011 Kılavuzu

	Ortalama (%)	Dağılım
Klinik Çalışmalar		
Adenom	80	33-96
Non fonksiyone	75	71-84
Kortizol sekrete eden	12	1.0-29
Aldosteron sekrete eden	2.5	1.6-3.3
Feokromositoma	7.0	1.5-14
Karsinoma	8.0	1.2-11
Metastaz	5.0	0-18
Cerrahi Çalışmalar		
Adenom	55	49-69
Non fonksiyone	69	52-75
Kortizol sekrete eden	10	1.0-15
Aldosteron sekrete eden	6.0	2.0-7.0
Feokromositoma	10	11-23
Karsinoma	11	1.2-12
Miyelolipom	8.0	7.0-15
Kist	5.0	4.0-22
Ganglionöroma	4.0	0-8.0
Metastaz	7.0	0-21

2.6.1. Fonksiyonel Adrenal İnsidentalomalar

Feokromositoma

Adrenal medullanın kromaffin dokusundan kaynaklanan tümörlerdir. Paraganglioma ise adrenal dışı yerleşimli sempatik veya parasempatik zincirin kromaffin hücreli tümörüdür. Sempatik paragangliomalar sıklıkla göğüs, karın ve pelviste yerleşir. Parasempatik paragangliomalar başlıca baş ve boyunda (karotid cismi, glomus vagale gibi) bulunurlar. Parasempatik kökenli paragangliomalar nadiren (%5'ten az) aşikâr katekolamin sentezi yaparak klinik belirtilere yol açarlar.

Feokromositoma herhangi bir yaşta görülebilir. Fakat en sık 20-50 yaşları arasında izlenir (65). Erkek ve kadında sıklığı eşittir.

Otopsi serilerine göre prevalans %0.1'dir. Hipertansif nüfustaki prevalansı %0.2-0.6'dır.

Feokromositomada tümörün büyüklüğü çok küçük nodülden, 3600 gram ağırlığında kitle şekline kadar değişebilir; ama genellikle 3-5 cm çapında ve kapsüllüdür (36, 66).

Klinik tablo hormon salgılanma özelliklerine, salgılanan hormon farklılığına ve bireylerarası değişen katekolamin sensitivitesine göre değişkenlik gösterir. Normal adrenal medullanın aksine, feokromositomalar epinefrinden çok norepinefrin salgılar. Feokromositomada klasik triad hipertansiyon eşliğinde çarpıntı, baş ağrısı (%49-56) ve terleme (%44-47) ataklarıdır. Bu ataklara anksiyete (%15), panik, tremor, bulantı ve parestezi eşlik eder. Daha nadir olarak konstipasyon, baş dönmesi, yorgunluk ve karın ağrısı gibi belirtiler olabilir. Semptomlar atipik olabildiği için feokromositoma tanısında en önemli faktör klinik şüphedir.

Feokromositoma %10'lar tümörü olarak bilinir, çünkü bu tümörlerin %10'u malign, %10'u bilateral, %10'u multifokal, %10'u ekstra adrenal, %10'u herediter olup sıklıkla çocuklarda olur ancak bu kural sporadik vakalar için geçerlidir. Ailesel feokromositomada malignite %26-35'tir, tümörün bilateral, multifokal, ekstra adrenal olma, daha erken yaşlarda ortaya çıkma ve rekürrens sıklığı sporadik vakalara göre genellikle (farklı ailesel tiplere göre değişmekle beraber) artmıştır. Vakaların yaklaşık %15-20'sini ailesel feokromositoma oluşturur.

Feokromositomalar bazen sık görülmeyen sendromlarla birliktelik gösterir. Multiple Endokrin Neoplazi (MEN) 2A ve 2B, Von Hippel-Lindau hastalığı (VHL),

Nörofibromatozis tip 1 (NF-1), Tuberoskleroz, Sturge-Weber hastalığı ve Carney's sendromu olarak sayılabilir. Vakaların %7.5-27'sinde aşikâr sendromik belirti olmadan veya aile öyküsü yokken germline mutasyonları saptanır.

Genetik tarama yapılması gereken durumlar:

- Ailede feokromositoma veya paraganglioma öyküsü olması
- Bilateral feokromositoma varlığı
- Feokromositomanın erken yaşta ortaya çıkması (<20 yaş)
- Paraganglioma
- Genetik hastalığı düşündüren bulguların varlığı

Adrenal insidentalomaların yaklaşık %5'inin feokromositoma olduğu tespit edilmiştir. Klinik olarak sessiz feokromositomalar da tehlikeli olabilir. Bu nedenle adrenal insidentalomalı tüm vakalarda feokromositoma açısından biyokimyasal tarama yapılmalıdır. Bunun dışında feokromositoma araştırılması gerekenler:

- Feokromositoma belirti ve bulgusu olanlarda (hiperadrenerjik ataklar)
- Dirençli hipertansiyon
- Genç yaşta hipertansiyon (<20 yaş)
- Ailede feokromositoma veya MEN-2, VHL hastalığı, NF-1 öyküsü
- Anestezi, entübasyon, cerrahi, gebelik, anjiyografi sırasında hipertansif atak ve açıklanamayan şok
- İdiopatik dilate kardiyomiopati

Malign benign ayrımında güvenilir histolojik ölçüt yoktur. Maligniteyi belirleyen en önemli bulgu metastaz varlığıdır. Ayrıca çevre dokuya invazyon ve tümörün büyük (>5 cm) olması malignite riskini artırır. Ekstra adrenal feokromositomalar sıklıkla multisentrik ve çok sıklıkla da malign (%40) olarak kabul edilmektedir (67).

Cushing Sendromu ve Subklinik Cushing Sendromu

Adrenokortikal tümörlerin en sık klinik görünümü Cushing sendromu (CS) şeklindedir (68).

CS'nin yıllık insidansı normal popülasyonda milyonda 2 olarak bildirilmiştir (69). Yüksek riskli (obezite, kötü kontrollü diyabet ve adrenal insidentaloma) popülasyonların taranması sonucunda %2 gibi daha yüksek oranlar (70) ve erkeklere oranla kadınlarda dört kez daha siktir. En sık 30-40 yaşlarında saptanır.

Egzojen glukokortikoid kullanımı dışlandığında CS, ACTH bağımlı veya bağımsız olarak sınıflandırılır (Tablo 2.3.). ACTH bağımlı CS olgularının %60-80'inde neden hipofizer bir mikroadenom olup buna Cushing hastalığı denir. Çeşitli tümörlerden salgılanan ACTH'a bağlı olarak gelişen ektopik ACTH sendromuna en sık neden olan hastalık küçük hücreli akciğer kanseridir.

Tablo 2.3. Cushing Sendromu Nedenleri 2009 Kılavuzu

ACTH-bağımlı CS	%80-85	ACTH-bağımsız CS	%15-20
Cushing hastalığı	80	Adrenal adenom	10
Ektopik ACTH sendromu	10	Adrenal karsinom	5
Nedeni bilinmeyen	5	Makronodüler hiperplazi (AIMAH)	<2
		Primer pigmente nodüler adrenal hastalık (PPNAD; Carney kompleksi)	<2
		McCune Albright sendromu	<2
		Gastrik-inhibitor-peptid (GIP) reseptör veya β -adrenerjik reseptörler ektopik ekspresyonu	Çok nadir

Cushing sendromunda glukokortikoidlerin fazla salgılanmasına bağlı belirtiler görülür. Bu belirtiler arasında; santral obezite, aydede yüzü, pletore, libido kaybı, *deride incelmeye**, adet düzensizliği, hipertansiyon, hirsutizm, akne, *deride kolay çürük oluşumu**, glukoz intoleransı, *proksimal miyopati**, osteopeni/kırık, böbrek taşı, çocukta lineer büyümede azalma sayılabilir. CS'de depresyon, anksiyete ve mani dâhil olmak üzere birçok nörokognitif fonksiyon bozukluğu görülebilir. (*) işaretli olanların tanısal spesifitesi yüksek olup, psödo-Cushing sendromunun (klinik fenotipik bulguların benzerlik gösterdiği durumlar; nöropsikiyatrik hastalıklar, alkol bağımlılığı, yeme bozuklukları, kötü kontrollü diyabet, multipl skleroz, gebelik gibi) ayırıcı tanısında yardımcı olur.

CS şüphesi durumunda hastaların ilk değerlendirmesinde yüksek sensitivitesi olan testlerden bir ya da ikisi ile tarama yer alır.

Cushing sendromu açısından taranması gereken olgular (71);

*Bulunduğu yaşa göre anormal özellikleri olan hastalar

- Erken başlayan osteoporoz
- Genç yaşta başlayan hipertansiyon

- Genç bir kişide cilt atrofisi (cildin incilmesi ve kolay ekimoz oluşumu)

*Cushing sendromuna daha spesifik özellikleri olan hastalar

- Kolay berelenme
- Pletorik yüz
- Anormal yağ dağılımı (özellikle supraklaviküler ve temporal bölgelerde)
- Mor renkli stria
- Proksimal kas güçsüzlüğü
- Çocuklarda kilo artışı ile beraber büyüme hızında yavaşlama
- Yeni ortaya çıkan huzursuzluk, psikiyatrik belirtiler, algılamada, kavramada ve hafızada azalma

*Çok sayıda ve ilerleyici özelliği olan hastalar

- Örneğin santral tipte obezite ile beraber;
 - Supraklaviküler ve dorsoservikal yağ dokuda artış
 - Artmış lanugo tipi kıllanma

*Spesifik klinik tanısı olan hastalar

- İnsidental adrenal kitle
- Polikistik over sendromu
- Vertebral fraktürün eşlik ettiği osteoporoz

Yenilenmiş kılavuzlar taramaya gece tükürük kortizolü, deksametazon supresyon testi ve 24 saatlik idrar serbest kortizolü testlerinden biri ile başlanmasını önermektedir (72).

Tarama testleri:

- Gece boyu deksametazon (DXM) supresyon testi
- Gece yarısı kortizolü (23⁰⁰-24⁰⁰)
- Gece tükürük kortizolü (En sensitif ve spesifik olanıdır.)
- İdrar serbest kortizolü
- Testlerin kombinasyonu

Kesin tanı testleri

- Düşük doz (2 gün 2 mg) DXM supresyon testi
- Düşük doz (2 gün 2 mg) DXM supresyon testi + CRH testi

Ayırıcı tanı testleri

- Bazal plazma ACTH ölçümü (09⁰⁰)
- Yüksek doz (2 gün 8 mg veya tek doz 8 mg) DXM supresyon testi
- CRH stimülasyon testi
- Bilateral inferior petrozal sinüs örnekleme (BİPSS)
- Jügüler venöz örnekleme (JVÖ)
- Kavernöz sinüs örnekleme (KSÖ)

Tanıda kullanılan görüntüleme yöntemleri;

Hipofiz: Tüm ACTH bağımlı CS olgularında hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önerilmektedir. Klasik klinik bulgu ve dinamik testlerin hipofizer hastalığı gösterdiği, 6 milimetreden (mm) büyük adenomu olan olgularda invaziv testler gereksizdir ve MRG tek başına tanısaldır (73).

Adrenal: ACTH'den bağımsız CS'de, adrenal bezin BT ve MRG ile görüntülenmesi tanının son aşamasıdır (73). Adrenal karsinom ayırıcı tanısında her iki yöntem de faydalıdır.

Ektopik ACTH Sendromu: Tümörün lokalizasyonu için BT, MRG ve nükleer tıp yöntemleri kullanılır. Ektopik ACTH sendromuna en sık neden olan tümörler akciğer, bronş, pankreas ve timusun karsinoid tümörleridir. Ayırıcı tanıda medüller tiroid kanseri, feokromositoma ve küçük hücreli akciğer kanseri de düşünülmelidir. Bu tümörlerin çoğu somatostatin reseptörü taşır ve somatostatin reseptör sintigrafisi ile görüntülenebilir.

Tedavi yaklaşımı etyolojiye göre değişir ve tedavi alternatifleri cerrahi tedavi, radyoterapi (RT) ve medikal tedavidir.

Hastaların tedaviden yarar görüp görmediğinin belirlenmesinde kortizol (%93 sensitivite ve %74 spesifite) ve ACTH diurnal ritmi, gece tükürük kortizolu (%100 sensitivite ve %98 spesifite) (74), DXM supresyon testleri, 24 saatlik idrar serbest kortizol düzeyleri, CRH stimülasyon testi ve loperamid testi kullanılabilir (75, 76). Postoperatif 48. saatte bakılan erken dönem serum kortizol değerinin <2,5 miligram/desilitre (mg/dl) olması remisyonu tayin etmede güçlü bir gösterge olarak kabul edilebilir (77). Hastanın postoperatif altıncı ayda halen kortikosteroid replasman tedavisine ihtiyaç duyması, steroid replasman ihtiyacı olmayanlarda ise

endojen hiperkortizoleminin olmadığına gösterilmesi hastanın tedaviden fayda gördüğünü gösterir.

Subklinik Cushing Sendromu (SCS) klinik olarak fonksiyonel olmayan adrenal adenom olgularında, hipofiz tarafından kontrol altına alınamayan otonom kortizol hipersekresyonu olarak tanımlanmaktadır (78). Hastalığın prevalansı tek bir tanısı testin bulunmaması ve kullanılan tanı kriterlerinin farklı olmasına bağlı olarak %5-20 arasında değişmektedir (78, 79). Klasik Cushing sendromu tablosuna dönüş olguların az kısmında görülmektedir (80, 81, 82).

SCS biyokimyasal testlerle konulmuş bir tanıdır, taraması için kullanılan en yaygın ve en sensitif test düşük doz deksametazon supresyon testidir(DDDST). Yetersiz duyarlılığı nedeniyle idrar serbest kortizol atılımı çok da kullanışlı bir test değildir (83-89). Gece tükürük kortizolünün sensitivitesi konusundaki çalışma sonuçları ise çelişkilidir, bu nedenle tarama amaçlı önerilmez. Adrenal insidentalomalı hastaların SCS açısından taranması iki açıdan önemlidir. Birincisi genel popülasyona oranla bu olgularda artmış olan hipertansiyon (HT), ateroskleroz, obezite, bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diyabetes mellitus (DM), dislipidemi, osteoporoz gibi metabolik ve kardiyovasküler hastalıkların erken dönemde önlenmesidir (84, 85, 87, 90, 91). İkincisi ise bu hastalarda glukokortikoid feed back ile ACTH baskılanmasına bağlı kontrateral adrenal bezde atrofi ihtimali olması nedeniyle adrenalectomi planı olan insidentalomalı hastalarda gelişebilecek postoperatif adrenal krizin önlenmesidir.

Çalışmalarda SCS tanısı için aşağıdaki ölçütler farklı birlikteliklerle kullanılmıştır (90).

- Günlük serum kortizol ritminin kaybı
- DXM baskılama testleri ile kortizolün baskılanmaması
- 08⁰⁰/24⁰⁰ kortizol oranında düşüklük
- İdrarla serbest kortizol atılımının artışı
- CRH testine yeterli ACTH yanıtının olmaması
- Bazal plazma ACTH düzeyinde düşüklük
- Bazal serum DHEA-S düzeyinde düşüklük

SCS tanısının konulması için en az iki farklı hormonal bozukluk olmalıdır (58, 63, 86, 87, 92).

Normal bazal kortizol düzeylerine rağmen kortizolün fizyolojik sirkadyen ritminin kaybı subklinik Cushing sendromlu (SCS) olgularda sıklıkla bildirilmiştir (84, 85, 87, 88). Serum DHEA-S düzeylerinde düşüş en sık rastlanan hormonal bozukluktur. Bu düşüklük otonom kortizol üretiminin ACTH sekresyonunu suprese etmesine bağlıdır, ayrıca fizyolojik olarak yaşla birlikte düşüş gösteren DHEA-S ileri yaş hastalığı olan adrenal insidentalomada bu nedenle düşük bulunabilir (64, 85). SCS'li hastalarda tedavi ya adrenaletomi ya da yakın takip olmaktadır (93, 94). Metabolik olarak etkilenmiş olgularda cerrahi seçeneği gündeme gelmelidir (95). Hastalar adrenal yetmezlik riski nedeniyle steroid tedavisi ile operasyona verilmelidir ve adrenaletomi sonrası hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın (HPA) düzeldiği görülene dek steroid replasmanına devam edilmelidir (79). Günümüzde yıllık deksametazon supresyon testi ile takip önerilmektedir.

Conn Sendromu

Adrenal insidentalomaların %1-3'ünü oluşturur. Zona glomeruloza aktivitesinde patolojik artma sonucu meydana gelir (96). En sık 30 ile 50 yaşları arasında görülür ve kadınlarda erkeklere oranla üç kat fazladır (97). Sol sürrenal bezde daha sık rastlanır (97). Conn sendromuna sebep olan tümörün çapı genellikle 0.5-1.5 cm'dir, nadiren 2-3 cm'den büyük olur (98).

En sık görülen klinik belirtiler; hipertansiyon, kas zaafiyeti, polidipsi, poliüri, baş ağrısı, hipokalemik alkalozdur (99). Primer aldosteronizm (PA) prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte esansiyel HT vakalarının %5-15'inde nedenin PA olduğu öngörülmektedir. Mineralokortikoid hipertansiyonuna (MH) yol açan 5 nedenden en sık görülenidir. Bunlar;

- Aldosteron üreten adenom (APA; Conn Sendromu) (%65)
- Bilateral adrenal hiperplazi (BAH) (%30-40)
- Glukokortikoid ile düzeltilebilir hiperaldosteronizm (GDH) (%1-3)
- Unilateral adrenal hiperplazi (UAH)
- Adrenal karsinom (AK)
- Ektopik aldosteron üreten tümörler

PA hipertansiyon, hipokalemi, düşük plazma renin aktivitesi (PRA) ve yüksek aldosteron sekresyonu ile karakterize bir sendromdur. Sekonder

hiperaldosteronizm ise bir eksternal uyarı sonucunda renin-angiotensin-aldosteron sistemindeki kompensatuar reaksiyon sonucu oluşur.

Genellikle 2 cm'den küçük olmaya eğilimli olduğu için BT'de saptanması oldukça zordur (100, 101). Tedaviye dirençli hipertansiyon ve hipokaleminin varlığında Conn sendromu için şüphelenilmelidir. Adrenal insidentaloma vakalarında hasta normotansif ve potasyum düzeyi 3,9 mEq/L'nin üzerinde ise hiperaldosteronizm araştırmak gereksizdir.

APA düşündürülenler;

- 50 yaştan küçük olma
- Şiddetli hipokalemi (<3 mmol/L)
- Plazma aldosteron yüksekliği > 700 pikomol/litre (pmol/L) veya 25 nanogram/desilitre (ng/dl)
- Yüksek idrar aldosteron düzeyi > 30 mikrogram/24 saat
- 18 hidrokortikosteron düzeyinin 100 ng/dl üzerinde olması (% 82 sensitivite)

Rastgele, aynı anda plazma aldosteron düzeyinin (PAD), PRA'ne oranına bakarak ilk değerlendirme başlar (Tablo 2.4.). Hipokalemi olsun ya da olmasın PDA/PRA oranının 30'un üzerinde olması aldosteron salgılayan bir tümör açısından ileri tetkiki gerektirirken, bu oranın 50'nin üzerinde olması primer hiperaldosteronizm için tanısaldır (50, 102, 103).

Tablo 2.4. PAD ve PRA değerlerine göre tanı olasılıkları

Plazma Aldosteron Düzeyi/Plazma Renin Aktivitesi (ng/dl) / (ng/ml)	Klinik Tanı
< 20	Normotansif veya esansiyel hipertansiyon
≥30	Primer aldosteronizm tanısında; % 90 sensitif, % 91 spesifik
≥50	MH tanı olasılığı çok yüksektir.

PAD ve PRA oranına bakmak için yapılan ilk taramada sabah 8-10 arası yapılacak örnek alımı yeterlidir. Bu test için postür değişimi önemli değildir. Etkileyecek ilaçlar “anjyotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEI) ve anjyotensin reseptör blokerleri (ARB) (PRA'ni yükseltebilmeleri nedeniyle), beta blokerler, spironolaktone ve eplerenone, yüksek doz amiloride (>5 mg)” 6 hafta

önce kesilmelidir. Alfa blokerler, kalsiyum kanal blokerleri (verapamil) testi etkilemez. Hipokalemi aldosteron sekresyon inhibisyonu yapması nedeni düzeltilmelidir. Tuz kısıtlı diyet uygulayan olgulara en az 4 gün süreyle 1 gr/gün sodyum klorür (NaCl) verilir ve tuz kısıtlanmamış diyet uygulaması önerilir.

Tanıda kullanılan diğer testler;

- İntravenöz serum fizyolojik supresyon testi
- Oral tuz yükleme testi
- Kaptopril uyarı testi
- Fludrokortizon supresyon testi
- Postür değişimine PAD ve PRA yanıtları

APA, BAH ve GDH ayrımı mutlaka yapılmalıdır. APA tedavisi cerrahidir, cerrahi ile hipertansiyonun düzelleme oranı %30-69'dur, beraberinde hipokalemi de düzelir. BAH'de ise cerrahi sonrası hipertansiyonda kür oranı %19'dur. Bu nedenle medikal tedavi (spironolakton başta olmak üzere aldosteron antagonistleri) verilir.

APA ve BAH ayrımını yapmak için birçok değişik metod bulunmakla birlikte en güvenilir yöntem adrenal ven örneklemesidir (104). Sağ ve sol adrenal venden alınan aldosteron oranlarınının 4'den fazla olması APA'yı düşündürürken, 3'den düşük olması BAH'ı düşündürür. Fakat teknik olarak zor olan bu girişimsel yöntemin komplikasyon oranı %5'tir. Tek taraflı ve 1 cm'den büyük soliter nodülü daha fazla araştırmaya gerek yoktur (105). Fakat, küçük bir soliter nodül veya unilateral/bilateral multiple nodüller varlığında APA ve idiyopatik hiperaldosteronizm (IHA) ayrımı güvenilir olmaz, çünkü adenomların çok sıklıkla aldosteron salgılamayan nodüller ile birlikteliği mevcuttur (106). Bu tür vakalarda adrenal ven örneklemesi ile tanı doğrulanmalıdır (107).

Virilizasyona ve Feminizasyona Sebep Olan Nedenler

Seks hormonu salgılayan tümörler son derece nadirdir. Virilizasyon veya feminizasyon ile kendini belli eden tümörler genellikle erken dönemde semptomatik olur ve bu nedenle çoğunlukla insidental olmazlar.

Adenom ve karsinom gibi androjen salgılayan tümörler hirsutizm ile birlikte virilizasyona, akneye, ses kalınlaşmasına, amenoreye, uterus atrofisine, klitoral hipertrofiye, meme boyutunda azalmaya ve kas kütlelerinde artışa neden olur (108).

Feminizasyona neden olan tümörler ise nadir olup, sıklıkla malign karakterdedir (109).

DHEA-S artışı adrenal androjenlerin varlığını düşündürür ve adrenal kitlenin büyüklüğü ile orantılıdır. Benign-malign ayrımı için önemli olan DHEA-S adrenal karsinomda oldukça yüksek değerlere ulaşır (110).

Virilizasyona ve feminizasyona neden olan tümörlerin tedavisi adrenalektomidir.

2.6.2. Non-Fonksiyonel Adrenal İnsidentalomalar

Adenom

Sıklığı otopsi çalışmalarında %1,4-8,1 olarak değişen adenom (111) morfolojik olarak normal adrenal hücrelere benzeyen benign bir neoplazi olarak tarif edilir. Adenom genellikle iyi lokalize olur, yuvarlak ve kapsüllüdür. Adenomlar genellikle tektir, çoğu 2 cm'yi aşmaz ve tipik olarak küçük lezyonlardır (112-121) 5 cm ve 50 gramı aştığı nadir durumlarda ayırıcı tanıda karsinom düşünülmelidir (121)

Genellikle kendini fonksiyonel otonomi ile gösterir (30). Çoğunlukla ya kortizol ya da aldosteron salgılar, androjen üretimi nadirdir. Feminizasyona sebep olan lezyonlar çoğunlukla kanser olarak değerlendirilir (3).

Nodüler hiperplazi ile ayırıcı tanısının yapılması zordur. Adenom genellikle tek ve kapsüllüdür, nodüler hiperplazi multinodüler ve kapsülsüzdür (122). Adenom ve hiperplazi yaşlılarda ve patofizyolojik olarak atherosklerotik hastalık, diyabet ve hipertansiyonlu hastalarda iskemik dönemleri takiben kompensatuar rejenerasyona ikincil daha sık görülür (123).

Kist

Sürrenal kistler, nadir görülen benign lezyonlardır (124). Her iki sürrenal bezi eşit olarak tutar. Bilateral sürrenal kistler %15 kadardır (124, 125). 30-50 yaşlarında ve kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha sık görülür (124). Küçük kistler klinik olarak sessizken, büyüdüklerinde bası nedenli bulantı, kusma, epigastrik ağrı, abdominal kitle ve bel ağrısı gibi belirtilere neden olur (126, 127).

Kistler genellikle yuvarlak veya ovaldir (124). Kist duvarında kalınlaşma, düzensizlik veya santral kalsifikasyon (radyolojik incelemede %15) gibi atipik görünüm; kist içine kanama ya da sürrenal tümörün kistik dejenerasyonunu düşündürür (127).

Kistler dört grupta sınıflandırılmaktadır:

i. Endotelial kistler: Tüm sürrenal kistlerin %44' n  oluşturan en sık görülen Őeklidir. Nispeten küçük boyutlu kistlerdir. Lenfanjiomat z ve anjiomatöz olarak ayrılır.

ii. Ps dokistler: %39 oranıyla ikinci sıklıkta görülen kistlerdir. Sıklıkla adrenal hasar ve hemoraji sonrası oluşan, epitelyal duvar yapısı bulunmayan kistlerdir.

iii. Epitelyal kistler: %9 oranında görülür. Kistik adenomlar, glandüler veya retansiyon kistleri ya da embriyonel artıkların kistik değişimi Şeklinde olabilir.

iiii. Parazitik kistler: %6 oranında görülür. Sıklıkla ekinokokkal enfeksiyonlara sekonder oluşur.

Myelolipom

Olgun yağ hücreleri ve hemopoetik dokudan oluşan, hormon salgılamayan ve nadir görülen benign bir tümördür (128). Boudreaux ve arkadaşları, gerek hematopoetik, gerek sürrenal komponentleri ihtiva eden proliferatif oluŐum olarak tanımlamıŐlardır (129). Genelde tek taraflıdır ve 5 cm'den k c kt r, ancak 5 kilograma (kg) varan dev kitleler de bildirilmiştir. Sıklıkla 5-6. dekatta rastlanan etyolojisi tam olarak bilinmeyen lezyonlardır. Sürrenal gland içindeki pluripotansiyel hücrelerin metaplazisi sonucu oluŐtuĐu düşünülmektedir. Yanıklar, enfeksiyonlar, arterioskleroz, kanser gibi kronik stresli durumlarda sıklıkla görülür.

Genelde asemptomatik olup klinik önem taŐımazlar. Bazen, büyük boyutlara ulaŐıklarında künt karın ağrısına ve retroperitoneal kanamaya neden olurlar, %10 vakada Cushing sendromu, Conn sendromu ve konjenital adrenal hiperplazi ile birlikte bulunurlar. Ayrıca sürrenal myelolipom olgularında ekstramedüller hematopoez de akla gelmelidir.

Ayırıcı tanısında renal anjiomyelolipom, retroperitoneal liposarkom, lenfanjiom, yüksek oranda yağ içeren teratom düşünülmelidir (130).

Nöroblastom

Tümör nöral krest ve sempatik ganglionlardan orjin almaktadır. En sık sürrenal medulladan gelişir. Ancak %35-50 oranında sempatik ganglionlardan da çıkabilir.

Histolojik olarak oldukça malign (sempatikonöroma), hafif derecede malign (nöroblastoma) ve benign (ganglionöroma) natürde olabilir.

En sık klinik bulgu orta hattı geçen ağrısız kitledir. Vasküler yapılara invazyon sık izlenir. Kanda katekolaminler ile idrarda vanilmandelik asit ve homovalenik asit düzeyleri %70 vakada artmış olarak bulunur.

Sempatik sinir sisteminin iyi differansiye tümörü ganglionöroma benign olmasına karşın nadir olarak bölgesel lenf nodlarına metastazı yapar (131).

Adrenokortikal Karsinom

Adrenokortikal karsinomlar nadirdir (66, 132, 133). Tüm malign hastalıkların %0.02 ile %0.2'sini kapsadığı düşünülmektedir. Her yaşta görülebilmemesine karşın, çocukluk çağında nadirdir. 40 yaşından sonra sıklığı artar ve en çok 5. dekatta görülür (66, 134-141). Kadın erkek oranı eşittir.

Karsinomların yaklaşık yarısı hormonal belirtilerle beraberdir (133, 142). Önceleri vakaların sadece %10'unun non-fonksiyonel olduğu düşünülmekteyken günümüzde bu oranın %50 olduğu kabul edilmektedir (132, 133, 142). Yaklaşık %45'i sadece glukokortikoid, %45'i glukokortikoid ve androjen, %10'u sadece androjen salgılar. Sadece mineralokortikoid salgılayan tümörler çok nadir görülür. (<%1) Feminizasyona sebep olan tümörler nadirdir ve genellikle malign seyir gösterir (66). Fonksiyonel tümörler kadınlarda, non-fonksiyonel tümörler ise erkeklerde daha sık görülür (66, 133).

Genel olarak fonksiyonel karsinomlarla non-fonksiyonel karsinomların prognozu aynıdır (117). Çocukluk çağındaki karsinomlar malign olmaya eğilimlidir (66).

Adrenokortikal tümörler, ailevi kanser sendromlarının bir parçası olabildiği gibi sporadik olarak da belirebilirler (143). Bu sendromlar:

- Li-Fraumeni Sendromu
- Familyal Polipozis Koli Sendromu
- Gardner Sendromu
- Turcot Sendromu
- Cowden Sendromu
- MEN Tip-1 ve Tip-2
- Backwith-Wiedeman Sendromu

- Nörofibromatozis
- Konjenital Adrenal Hiperplazi olarak sayılabilir.

Tipik klinik bulguları; büyük tümör boyutu, karın ağrısı, ateş (tümör nekrozuna bağlı) ve daha önce tarif edilen hormonal sendromlara ait semptomlardır. Ancak karsinoma bağlı Cushing vakalarının kliniği kanser olmayan Cushing vakalarından biraz farklıdır. Malign Cushing vakalarında aydede yüz, ense ve supraklaviküler yağ birikimi ile santral obezite gibi bulgular daha az görülür.

Adrenokortikal kitleler sıklıkla büyük boyutlara ulaşırlar. Klinik olarak non-fonksiyonel tümörlerin yaklaşık yarısı palpe edilir kitle şeklinde ortaya çıkar. Primer adrenal karsinom prevalansı kitle boyutu ile doğrudan ilişkilidir (Tablo 2.5). Kitle büyüdükçe malignite oranı da artar (144).

Tablo 2.5. Kitle Çapı ile Adenom-ACC İlişkisi

Tümör Çapı (cm)	Adenom	Karsinom (ACC)*
≤4	%65	%2
4.1-6	%28	%6
>6	%18	%25

*Kitle boyutu dikkate alınmazsa karsinom prevalansı %0.75'tir.

Adrenokortikal karsinomlar (ACC), malignitesi oldukça yüksek, prognozu kötü ve saldırgan neoplazmlardır (132, 133, 145). Adrenokortikal karsinomlar teşhis edildiği zaman hastaların %70-75'inde metastaz vardır (146, 147). Diğer hastaların çoğunda teşhisten sonra 2 yıl içinde metastaz gelişir (148). Metastaz yerleri;

- Karaciger %60
- Bölgesel lenf nodu %40
- Akciger %40
- Periton, plevra, kemik %10-15
- Karşı böbrek ve sürrenal bez, beyin, cilt %2-7

Adrenokortikal karsinomda malignensi ölçütü çok spesifik değildir. Kesin olan kıstas metastaz ve komşu dokulara lokal invazyonun olmasıdır. Görüntüleme yöntemleri ile benign ve malign ayırımı yapılamamakla beraber, bazı bulgular maligniteyi işaret edebilir (144).

- > 4 cm olması
- Düzensiz kenarlı olması

- Homojen olmaması (nekroz, hemoraji, kalsifikasyon)
- Kontrast tutması
- BT'de hiperdens görülmesi → Hounsfield Ünite (HU) 20 <
- MRG T2'de intensite artışı
- Lenf nodu büyüklüğü

Adrenokortikal karsinom Evre I-IV arasında sınıflandırılmaktadır (149). Tümörün evresi prognozda çok önemlidir, 5 yıllık yaşam süresi Evre I-II'de %53, Evre III'de %24, Evre IV'de %0'dır (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. Adrenokortikal Kanser Evreleme

T	T ₁	Tümör ≤5 cm, invazyon yok
	T ₂	Tümör >5 cm, invazyon yok
	T ₃	Herhangi büyüklükte tümör, lokal invazyon mevcut ancak komşu organ tutulumu yok
	T ₄	Herhangi büyüklükte tümör, komşu organları lokal invaze etmiş
N	N ₀	Bölgesel lenf nodları (-)
	N ₁	Bölgesel lenf nodları (+)
M	M ₀	Uzak metastaz (-)
	M ₁	Uzak metastaz (+)
Evre	I- T ₁ N ₀ M ₀ II- T ₂ N ₀ M ₀ III- T ₁ N ₁ M ₀ , T ₂ N ₁ M ₀ , T ₃ N ₀ M ₀ IV- T ₁₋₄ N ₀₋₁ M ₁ , T ₃₋₄ N ₀₋₁ M ₀	

Adrenokortikal karsinomlarda tedavi seçenekleri cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi olup yapılan kombine tedavi sonuçları iyi değildir (150, 151). Evre I, II ve III'te tedavi cerrahidir. Evre IV'te ortalama yaşam süresi 3 aydır ve cerrahi, hasta gençse ve soliter tümörü varsa endikedir. Cerrahi sonrası adjuvan tedavi olarak mitotan kullanılabilir fakat inoperabl, rekürren ve metastatik tümörlerde daha etkili olduğu ispatlanmıştır (152). Mitotanı tolere edemeyenlerde (nörotoksisite, bulantı, diyare gibi yan etkiler nedeniyle) ketokonazol tedavisi de denenebilir.

2.7. Tanı Yöntemleri

Sürrenal kitlelerin tanısında kullanılan tetkik yöntemleri üç grupta toplanabilir:

- Biyokimyasal Değerlendirme

- Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri
- İğne Aspirasyon Biyopsisi

2.7.1. Biyokimyasal Değerlendirme

Biyokimyasal tetkik sürrenal patolojilerin değerlendirilmesinde vazgeçilmez ilk adımdır. Hem fonksiyonel hem de non-fonksiyonel tümörlerde, klinik olarak feokromositoma ve Cushing sendromundan şüphelenilmese bile yapılmalıdır (136).

1. Kortizol sirkadiyen ritmi:

Kortizol salınımı diüurnal bir ritim gösterir (Tablo 2.7). Gece kortizolünün yüksek saptanması, etioloji ne olursa olsun CS için spesifite ve sensitivitesi oldukça yüksek bir testtir (73).

Tablo 2.7. Plazma Serbest Kortizolü Normal Referans Aralıkları

Zaman	Alt Sınır	Üst Sınır	Birim
08.00-09.00	140 (153)	700 (153)	nmol/L
	5 (154)	25 (154)	mcg/dl
23.00	80 (153)	350 (153)	nmol/L
	2.9 (154)	13 (154)	mcg/dl

Sınırlayıcı en önemli sorun rutin uygulama zorluğudur. Bu nedenle gece tükürük kortizolü ölçümü önerilmiştir (155). Tükürük akımının özelliklerinden, bağlayıcı protein düzeyini etkileyen durumlardan ve yaştan etkilenmemesi önemli avantajlarıdır. Ancak psödo-Cushing olgularında da pozitif saptanabilir. Yine de mevcut testler karşılaştırıldığında en sensitif ve spesifik olanı gece yarısı tükürük kortizolüdür.

2. İdrar serbest kortizolü: Ölçüm için altın standart yüksek performanslı likit kromatografi (HPLC) yöntemidir.

Tablo 2.8. İdrar Serbest Kortizolü Normal Referans Aralıkları

Alt Sınır	Üst Sınır	Birim
28 (156) veya 30 (157)	280 (156) veya 490 (157)	nmol/24h
10 (158) veya 11 (159)	100 (158) veya 176 (159)	mcg/24h

Günde 5 litre ve üzeri sıvı alınması idrar serbest kortizol miktarını artırır, idrar serbest kortizolü renal filtrasyonu yansıttığı için kreatinin klirensi 60mililitre/dakika (ml/dak) altında ise yanlış negatiflik görülebilir. Siklik-Cushing sendromunda da yalancı negatiflik saptanabilirken kronik anksiyete, depresyon,

alkolizm, gebelikte hafif yüksek bulunabilir. Sensitivitesi düşük olduğundan hafif hastalığı atlar, bu nedenle 3-4 ölçüm yapılmalıdır. Evrensel olarak, tek başına tarama testi olarak kullanılmamaktadır.

3. İdrarda 17-hidroksikortikosteroid (17-OHCS) ve 17-Ketosteroid (17-KS):
Bazal kortizol yapım hızını gösterir.

Tablo 2.9. 17-OHCS ve 17-KS Normal Değerleri

	Erkek	Kadın
17-OHCS	4-11 mg/gün	3-11 mg/gün
17-KS	10-20 mg/gün	5-15 mg/gün

4. Plazma ACTH seviyesi;

Kortizol gibi diüurnal ritm gösterir. ACTH bağımlı CS olgularını ACTH bağımsız olgulardan ayırmakta kullanılır (73).

ACTH < 5 pikogram/mililitre (pg/ml) ise ACTH'den bağımsız bir CS söz konusudur ve ilave test yapılmaksızın adrenal görüntüleme yapılabilir. ACTH >15 pg/mL düzeyleri ise ACTH bağımlı CS lehinedir. Orta derecede ACTH düzeyleri (5-15 pg/mL) de ACTH bağımlı CS'nu gösterir.

5. DXM supresyon testi: Yeterli ve düşük dozda deksametazon normal hipofiz dokusundan ACTH salınımını baskılamak, kortikotrop adenom, ektopik ACTH ve adrenal kaynaklı endojen kortizol fazlalığı olgularında bu baskılanma gerçekleşmez.

Geceboyu DXM supresyon testi: En yaygın kullanılan tarama testidir. 23⁰⁰ veya 24⁰⁰ de 1 mg deksametazon '2x0.5 mg' verilip,

08⁰⁰-09⁰⁰ Kortizol

<5 mcg/dl [Radioimmünoassay (RIA); normal) Yalancı (+) %30'dur.

<1.8 mcg/dl (HPLC; normal) Sensitivite %100, spesifite %85'tir.

Düşük doz (2 gün 2 mg) DXM supresyon testi (klasik Liddle testi): İki gün boyunca 6 saatte bir 0,5 mg deksametazon verilip,

3.gün 08⁰⁰-09⁰⁰ Kortizol

<5 mcg/dl (RIA; normal)

<1.8 mcg/dl (HPLC; normal) Sensitivite %95-98'dir.

Yüksek doz (2 gün 8 mg/tek doz 8 mg) DXM supresyon testi: İki gün boyunca 6 saatte bir deksametazon 0,5 mgx4 ya da tek doz olarak 23⁰⁰ te 0,5 mgx16 verilip,

3. gün veya ertesi gün 08⁰⁰-09⁰⁰ kortizol

Cushing hastalığında %83 (+) yanıt

Ektopik ACTH sendromunda %98 (-) yanıt alınır.

Ancak Ektopik ACTH sendromu (EAS) ile hipofizer olguları ayırt etmede tek başına kullanılması uygun değildir.

6. CRH, AVP testleri: ACTH salgısı başlıca kortizolun negatif kontrolü altında olsa da, hipotalamustan salınan CRH ve arginin vazopressin (AVP) tarafından da uyarılır. Buradan yola çıkılarak, CRH ve desmopressin testleri kullanılmıştır (160, 161). Hipofiz adenomuna bağlı Cushing hastalığında CRH ile stimulusa yanıt alındığı halde, EAS olgularında yanıt alınmaz.

7. İdrarda katekolaminler ve metabolitleri ölçümü: Üriner serbest epinefrin ve norepinefrin, iki major metabolit olan metanefrinler (normetanefrin, metanefrin) ve VMA tanıda kullanılmaktadır. Doğru sonuç alınabilmesi için 24 saatlik idrar birikiminin usulüne uygun yapılması gerekir. Toplanan kaba asid koruyucu (6N HCl) eklenmeli ve eş zamanlı yeterli miktarda idrar toplandığından emin olmak için kreatinin ölçümü yapılmalıdır.

24 saatlik idrar metabolitlerin ölçümünün sensitivitesi ve spesifitesi %98'dir. İdrar VMA ölçümü en yüksek yanlış negatiflik oranına (%14) sahiptir ve tarama testi olarak önerilmez. Yanlış pozitiflik sıklığı yeni ölçüm metotları ile azalmış olmasına rağmen stres (egzersiz, akut miyokard enfarktüsü, hipoglisemi gibi), ilaçlar (levodopa, labetolol, trisiklik antidepressanlar, sempatomimetikler gibi), örnekleme hataları ve diyet faktörleri gibi katekolamin artışı durumlarına dikkat edilmelidir.

8. Plazma K, Na tayini: Conn sendromunda K düşer, Na normal veya yüksek bulunur. Ayrıca EAS tanısını destekleyen bir bulgudur. Hipokaleminin nedeni kortizolu inaktive eden renal tübüler 11-β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 enziminin doygunluğa ulaşması ve sonucunda biriken kortizolun mineralokortikoid etki göstermesidir (162).

9. İdrarda aldosteron: Conn sendromunda 24 saat idrar aldosteron düzeyi >14 mcg'dır. Referans aralıkları laboratuvarlar arasında farklılık gösterir. Kalp ,böbrek ve

karaciğer yetmezliğinde, preeklampside ve bazı ilaçlar nedeniyle de yüksek bulunabilir.

2.7.2. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

Sürrenal bezin görüntülenmesi amaçlı kullanılan radyolojik yöntemler (163-166)

- Direkt Batın Grafisi
- Ultrasonografi (USG)
- Bilgisayarlı Tomografi (BT)
- Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)
- Radyoizotop Görüntüleme
- Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)
- Arteriografi
- Venografi
- Adrenal Venöz Örneklem

1. Direkt Batın Grafisi: Günümüzde sürrenal kitlelerin tanısında kullanılan bir yöntem değildir. Kitle ve kalsifikasyonu ayırt edebilir. Kalsifikasyon eski hemoraji ya da iltihap (tüberküloz vs) sonrası, neoplazmlarda (nöroblastomların %30-50'sinde noktasal kalsifikasyon), Addison hastalığında, Wolman hastalığında (otozomal resesif, kolesterol ester depo hastalığı olup diyare, hepatosplenomegali ve adrenal kireçlenme izlenir), kistlerde ya da idiopatik olarak meydana gelmektedir (163). Kitlelerin deplasmana neden olarak farkedilebilmesi için 5 cm'den büyük olması gerekir.

2. USG: Adrenal kitlelerin % 90'a yakın bir kısmı tespit edilebilir. Aşağıdaki durumlarda yardımcıdır;

- Adrenal kitlelerin solid-kistik ayrımının yapılması
- Vena kava inferior ve adrenal venin pozisyonu ve stenoz varlığının görülmesi
- Tümörün çevre organlara invazyonu
- Büyük retroperitoneal kitlelerin orjininin belirlenmesi

Sürrenal görüntüleme USG'nin sensitivitesi %79, spesifitesi %61 olarak gösterilmiştir.

Sürrenal bezdeki patolojileri ve normal sürrenali göstermede ilk seçilecek yöntem ultrasonografi olmamalıdır. Ancak perirenal yağ dokusu fazla olan kişilerde, infant ve çocuklarda ve gebe kadınlarda ilk seçilecek görüntüleme yöntemi olabilir (167).

3. BT: Normal büyüklükteki sürrenal bezler hastaların %85-99'unda net olarak tespit edilirler (168).

BT adrenal kitleleri değerlendirmek için kullanılan en yaygın non invaziv görüntüleme yöntemidir. Çünkü BT normal adrenal dokusunu tanımlamak yanı sıra adrenal kitlelerde patolojik dokunun natürünü karakterize etmekte de oldukça yüksek başarıya sahiptir.

Birçok adrenal kitle kontrast madde kullanılmadan demonstre edilebilir. Kontrastsız sürrenal inceleme lezyonun natürü hakkında oldukça çok fikir verir. Adenomların yağ içeriği fazladır ve bu fazlalık kitlenin dansitesinde düşmeye neden olarak adenom nonadenom ayrımı yapılmasında kolaylık sağlar. Yağ içerikleri fazla olduğu için prekontrast BT'de 20 HU ve altında değere sahiptirler. Bazı çalışmalarda eşik değer 10 HU olarak kabul edilmiştir. Kontrastsız BT' de dansite >10 HU ise %10–40 olasılıkla lipidden fakir adenom olabilir.

Geç kontrastlı BT'de, yıkanma miktarları ölçülen çalışmalarda; intravenöz kontrast madde (IVKM) infüzyonu sonrası 30. dakika ve daha sonrasında kontrast kayıp oranının adenomlarda önemli ölçüde fazla olduğu açığa çıkmıştır (143, 169). 15. dakikada ki geç çekimlerde kontrastın %60'ını kaybediyor olması %88 sensitivite, %96 spesifite ile kitlenin adenom olduğunu gösterir (170).

BT'de malignite kriterleri;

- Kitlenin 4 cm'den büyük olması
- Sınırlarının düzensiz olması
- Kalın ve düzensiz cidarının olması
- Dansitenin homojen olmaması
- Komşu yapılara invazyon saptanması
- Lezyon içindeki lipid oranının az olması

Sürrenal görüntülemede BT'nin sensitivitesi %84, spesifitesi %98'dir.

4. MRG

Manyetik rezonans görüntüleme yüksek doku rezolüsyonu nedeniyle gerek normal gerekse patolojik adrenal bezlerin görüntülenmesinde oldukça yararlıdır.

1,5 cm'den büyük sürrenal kitleleri BT kadar iyi gösterebilmektedir (145).

T1 ağırlıklı görüntüler normal bez morfolojisini değerlendirmek için yeterlidir. T2 ağırlıklı sekanslar sürrenal lezyonların biyolojik yapısı hakkında daha çok bilgi verir. Genel olarak karaciğer parankimi ve renal kortekse göre hafif düşük, diafragma krusuna göre daha yüksek intensiteye sahiptirler. %91 oranında sağ sürrenal bez görüntülenebilirken, sol sürrenal bezin görüntülenme oranı %99'dur.

T* ağırlıklı MRG'de, karaciğer/sürrenal oranı lezyonun natürü hakkında bilgi verir (Tablo 2.10) (171).

Tablo 2.10. MRG'de karakteristik ölçümler

Sürrenal Kitle/Karaciğer Oranı	
T* Ağırlıklı Görüntü	Sürrenal Kitlenin Tipi
0,7-1,4	Adenom
1,4-3,0	Malignite
>3,0	Feokromasitoma

Son yıllarda uygulama alanına giren kimyasal şift MRG'nin, az miktardaki yağ içeriğinin saptanmasında olan duyarlılığı nedeniyle bu yöntemle adenom ve adenom dışı adrenal kitlelerin ayrımının güvenilir bir şekilde yapılabileceği bildirilmektedir (30, 32, 41, 68, 172).

5. Radyoizotop Görüntüleme

Sintigrafik incelemelerin adrenal glandlara yüksek doz radyasyon yayması ve uzun sürmesi önemli dezavantajlarıdır. Adrenal insidentalomalarda sintigrafik tetkikler malign veya bilateral feokromositoma şüphesi olan vakalarla sınırlandırılmalıdır (173). Adrenal glandın ve adrenal kitlenin anatomik lokalizasyonu ve iyodometil-19-norkolesterol (NP-59) gibi radyo kolesterol analogunun tutulumu ile in-vivo glandın fonksiyonel karakterizasyonu hakkında bilgi verir.

Tutulum farklılıkları aşağıda özetlenmiştir (174).

*Unilateral artmış aktivite:

- Adenom
- Adrenal kalıntılar

*Bilateral simetrik artmış aktivite:

- Bilateral hiperplazi

*Aktivite yokluğu:

- Feokromositoma
- Adrenal karsinom

6. PET

İnsidental sürrenal kitle tespit edilen bir hastada, kitlenin büyüklüğü ve morfolojik özellikleri, benign ve malign ayrımını yapmamızda yardımcı olmayabilir.

Kitlenin çapı arttıkça malignite riski artmakla birlikte 2,5 cm'den küçük malign lezyonlar görülebildiği gibi benign lezyonların çapı da 6 cm'yi aşabilir.

Maligite şüphesi yüksek sürrenal insidentalomalı hastalarda glukoz analogu olan F-18 florodeoksiglukoz (FDG) çalışması yararlı olmaktadır. Benign sürrenal lezyonlarında aktivite tutulumu görülmezken malign lezyonlarda (primer ve metastazlarda) yoğun tutulum meydana gelir. Kanser hücrelerinde artmış glikolizi yani metabolizma artışını yansıtır.

FDG-PET görüntüleme ile primer tümör ile birlikte bölgesel ve uzak metastazları da görüntülemek mümkündür (175).

Ayrıca 18 F-6-fluorodopaminin feokromositoma tanısında ümit verici olduğu ifade edilmektedir (176).

7. Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Arteriografi: Nadiren endike olan invaziv bir yöntemdir ve tecrübe gerektirir. Büyük sürrenal kitlelerin operasyon öncesi kanlanması görüntülenmesini sağlar (177, 178).

Venografi ve Adrenal Venöz Örnekleme: Sürrenal ven kateterizasyonunu gerektiren invaziv girişimlerdir. Özellikle diğer görüntüleme yöntemlerinin yetersiz kaldığı küçük avasküler lezyonlarda yardımcıdır. Kontrast madde ekstrasvazasyonu, venöz tromboz gibi komplikasyonlar %5 oranında gelişebilir (177).

2.7.3. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

Metastazı doğrulamada etkin bir yoldur (179). İİAB'nin doğruluğunun %80-100 arasında olduğu, tecrübeli sitopatolojilerde sonucun %100'e yaklaştığı bildirilmektedir (111).

Adrenal lezyonları 2/3 oranında gösterebilmektedir. Bu nedenle 2 cm'den büyük adrenal lezyonların değerlendirilmesinde güvenli ve spesifik bir modalitedir (180).

İnce iğne aspirasyon biyopsisinden elde edilen örnek ile benign adrenal kitleleri kanserlerden ayırt etmek patolojik olarak mümkün olmamaktadır. Ancak adrenal tümörün metastatik tümörden ve kistik kitlenin solid kitleden ayrımında önemlidir.

BT ya da sonografi kılavuzluğunda 18-23 Gauge arasındaki kalınlıklarda iğneler kullanılarak gerçekleştirilen işlem sonrasında en sık pnömotoraks olmak üzere, hematüri, adrenal kanama, hipertansif kriz gibi komplikasyonlar meydana gelebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü'nde prospektif olarak yapıldı.

Çalışma öncesinde tüm hastalara çalışma ayrıntılarını içeren bilgilendirilmiş onam formu verildi ve rızası alınan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu'nun 27.01.2012 gün ve 14 sayılı kararı ile onaylandı.

Çalışmamıza, 2010-2013 yılları arasında ESOGÜ Tıp Fakültesi Endokrinoloji bölümüne, farklı nedenlerle yapılan görüntüleme çalışmaları sırasında rastlantısal olarak adrenal kitlesi saptanması üzerine başvuran, 40 yaş üzeri 50 hasta alındı. Kontrol grubunu yaş ve cinsiyet olarak benzer, VKİ 19-25 arasında olan 15 sağlıklı kontrol ile KAH ve DM, HT, HPL gibi metabolik sendrom öğelerini içermeyen VKİ \geq 30 olan 15 obez kontrol oluşturdu.

Hastalara hangi nedenle radyolojik inceleme yapıldığı belirlendi. Çalışmamıza katılan kişilere adrenal görüntüleme yapılma nedenleri arasında ilk sırayı dispepsi ve bulantı-kusma aldı (n=12), diğer nedenler arasında yan ağrısı, dizüri, hematüri, öksürük, nefes darlığı, halsizlik, iştahsızlık ve renal kist gibi şikâyetlerin olduğu görüldü ve bir kişide trafik kazası sonrası kontrol USG'de insidentaloma saptandı. Ayrıntılı anamnezi alınan hastalar özellikle DM, HT, HPL ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi hastalıklar ve ilaç kullanım öyküsü açısından sorgulandı. Genel fizik muayeneleri ve hiperkortizolizme ait fenotipik özellikler açısından ayrıntılı muayeneleri yapıldı, sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü. Tüm hastaların boy, kilo ve bel çevreleri kaydedildi, VKİ ise kilo/boy² (kg/m²) formülü ile hesaplandı. VKİ için 18,5-24,9 kg/m² = normal kilolu, 25-29,9 kg/m² = fazla kilolu, \geq 30 kg/m² ise obez olarak değerlendirildi.

Hastaların 10 saat açlık sonrası glukoz ve insülin düzeyi çalışılarak Homeostasis Model Assesment (HOMA) matematiksel formülü kullanılarak (Açlık glukozu mg/dl x açlık insülini mikroU/ml / 405) insülin direnci hesaplandı. HOMA'nın değerlendirmesi normal kişilerde 2.1-2.7, bozulmuş glukoz toleransında 4.3-5.2, diabetes mellitusta 8.3-9.5 olarak yapıldı. Glukoz kalorimetrik enzimatik yöntemle

Roche modüler cihazı ile, insülin ise elektrokemilüminesans yöntemiyle Roche E-170 cihazıyla çalışıldı.

Açlıkta alınan kan örneklerinden inflamasyon belirleyicileri olarak sedimentasyon, yüksek duyarlıklı c-reaktif protein (hsCRP), fibrinojen düzeyleri çalışıldı. Sedimentasyon için kan örneği %3.8- 0.4 ml sodyum sitrat içeren vacuplus tüplerine alındıktan sonra Vacuplus ESR-120 cihazı ile ölçüldü. Fibrinojen için %3,2 sodyum sitrat içeren tüplere kan örneği alındı, alınan örnek 2400 g devirde 20 dk santrifüje edilerek plazma örneği ayrıldı. Tetkikler Siemens BCS XP cihazı ile çalışıldı. Tüm santrifüj işlemleri için Eppendorf 5810 R santrifüjü kullanıldı. HsCRP immünotürbidimetrik Roche modüler cihazı ile çalışıldı.

Açlıkta alınan örneklerden metabolik parametreler olarak c-peptid ve lipid profili (LDL, HDL, TG) bakıldı. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserit (TG), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kalorimetrik enzimatik yöntemle Roche modüler yöntemiyle ölçüldü. C-peptid ise ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay) yöntemiyle E170 Roche cihazında çalışıldı.

Yüksek kan serum seviyesi kardiyovasküler hastalıklar için önemli risk faktörü olan homosistein ölçümü için açlık sonrası serum örneği alındı ve İmmulite 2000 Homocystein / Siemens Medical Solutions Diagnostic / USA kiti kullanılarak, Competitive Immunoassay yöntemi ile ölçüldü.

Tüm hastalarda adrenal androjen salınımının en önemli göstergesi olan serum DHEA-S düzeyi ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay) yöntemiyle E170 Roche cihazında çalışıldı

Kardiyak dokuyu da içeren tüm dokularda reseptörleri bulunan, özellikle sol ventrikül hipertrofisi, hipertansiyon, vasküler kalsifikasyon ile ilişkili olduğu bilinen 25-OH-D₃ vitamini için hastalarımızdan alınan örnekler kuru tüpte 1000 devirde 5 dakika santrifüje edildi, takiben serumları ayrıldı, analizler yapılana dek -20 derecede saklandı. 25-OH-D₃ vitamini düzeyi bu serum örneklerinde HPLC analizi kullanılarak kromatografi metodu ile ölçüldü.

Çalışma öncesinde saptanan adrenal kitlenin hormon aktivitesinin belirlenmesi amacıyla kemilüminesans yöntemiyle ACTH, sabah en geç 08.30'da alınan kan örneğinden sabah kortizolü ölçüldü, aynı yöntemle çalışılan gece kortizolü diurnal ritme uygun olması amaçlı 23.00'te alındı ve ertesi sabah çalışılmak üzere

santrifüje edilerek buzdolabında +4°'de saklandı. İdrar serbest kortizolü hastanın idrar toplamaya başladığı sabah ki ilk idrarı hariç olmak üzere 24 saat süresince yaptığı tüm idrarlar toplanarak çalışıldı, idrar hacmi 1000 cc altında olanlar değerlendirmeye alınmadı. Hastalara en yaygın kullanılan tarama testi olan geceboyu DXM testi uygulandı, 23.00'te 0.5 mg'lık deksametazon tabletten iki tane verilen hastadan sabah en geç 08.30'da olmak üzere jel içeren tüpe alınan kandan ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay) yöntemiyle E170 Roche cihazında kortizol çalışıldı. Beş gün fenolik asit içeren yiyecek ve içeceklerden yoksun özel bir diyetten sonra %25 hidroklorik asit eklenmiş kaptan toplanan 24 saatlik idrarda vanil mandelik asit (VMA), metanefrin-normetanefrin, adrenalin-noradrenalin, serotonin, dopamin değerleri çalışıldı. Hastalarımızda farklı nedenlerle yapılan çeşitli görüntüleme yöntemlerinde saptanan adrenal kitlelerin dinamik sürrenal BT ile adenom non-adenom ayrımı yapıldı, boyutu, lokalizasyonu, dansitesi, sınırların düzgünlüğü, invazyon varlığı belirlendi, böylelikle sadece radyolojik olarak adenom kabul edilen non-fonksiyonel adrenal insidentalomalar çalışmaya dâhil edildi.

Aterosklerozun en erken morfolojik bulgusu olarak kabul edilen karotis arter intima media kalınlık ölçümü karotis doppler USG yardımıyla yapıldı. KİMK Toshiba Doppler Ultrasonografi cihazı kullanılarak aynı kişi tarafından ölçüldü. Ölçümler ideal olarak karotis ayrılmasından yaklaşık 1 cm önceki ana karotis arterden, arterin en kalın olduğu yerden yapıldı. 0,8 mm altındaki değerler normal, 1 mm üstündeki değerler kesin patolojik olarak kabul edildi.

Tüm veri analizleri SPSS for Windows 21.0 kullanılarak yapıldı. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler ise n, ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdelerik değerler olarak ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadıklarını belirlemek için normalite testi yapıldı, $p > 0.05$ olanlar normal dağılıyor olarak kabul edildi. Bağımsız iki gruptan oluşan değişkenlerden normal dağılım gösterenler t testi ile analiz edilmiş olup, normal dağılım göstermeyenler grup sayılarına göre Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi. Değişkenler arasındaki ilişkilerde parametrik olanlar için Pearson, non-parametrikler için Spearman kullanıldı. $P < 0.05$ önemli düzeyde anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza 2010-2013 yılları arasında sürrenal insidentaloması saptanan, 40 yaş üzeri 34'ü kadın ve 16'sı erkek olmak üzere toplam 50 hasta alındı. Hastalara adrenal görüntüleme yapılma nedenleri arasında ilk sırayı dispepsi ve bulantı-kusma aldı (n=12), diğer nedenler arasında yan ağrısı, dizürü, hematüri, öksürük, nefes darlığı, halsizlik, iştahsızlık ve renal kist gibi şikâyetlerin olduğu görüldü ve bir kişide trafik kazası sonrası kontrol USG'de insidentaloma saptandı

Kontrol grubunu yaş ve cinsiyet olarak benzer 14'ü kadın, 16'sı erkek toplam 30 kişi oluşturdu. Kontrol grubundan 15 kişi (%18.8) VKİ 19-25 arasında olanlardan, diğer 15 kişi (%18.8) VKİ \geq 30 olanlardan seçildi. Obez kontrol grubu metabolik sendrom öğelerinden olan DM, HT, HPL hastalıklarını ve bu hastalıkların risk faktörünü oluşturduğu KAH'yi içermeyen kişilerden seçildi.

Hastalarda yaş ortalamasının 59 (51.5-66), kontrol grubunda yaş ortalamasının 44 (41.75-49) olduğu görüldü. Yaş açısından hastalar ile obez kontrol arasında ileri düzeyde ($p<0.001$) ve hastalar ile normal kilolu kontrol arasında çok önemli düzeyde ($p<0.01$) fark saptandı. Kontrol grubunun kendi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı

	Hasta		Kontrol				p
			Normal		Obez		
	n	%	n	%	n	%	0.128
Kadın	34	68	6	40	8	53.3	
Erkek	16	32	9	60	7	46.7	

Pearson-Chi-Square

Hastalar ile normal kilolu ve obez kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.2. Hasta ve tüm kontrol grubunun antropometrik özellikler açısından karşılaştırılması

		N	Mean	Standart Sapma	p
Kilo (kg)	Hasta	50	80.29	±15.4	0.362
	Kontrol	30	77.11	±14.2	
VKİ (kg/m²)	Hasta	50	30.90	±5.75	0.064
	Kontrol	30	28.45	±5.43	
Bel çevresi (cm)	Hasta	50	103.28	±13.15	0.003
	Kontrol	30	94.23	±12.6	

T-test

Hasta ve kontrol grubu arasında bel çevresi açısından çok önemli düzeyde fark saptandı ($p < 0.01$). Hastalarda bel çevresinin kontrol grubundan yüksek olduğu görüldü. Kilo ve VKİ açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Normal dağılan bu parametrelerin çoklu karşılaştırmasında hastalar, normal kilolu ve obez kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kilo açısından çok önemli düzeyde ($p < 0.01$), bel çevresi açısından ileri düzeyde ($p < 0.001$) anlamlı fark saptandı.

Çoklu karşılaştırmada normal dağılım göstermeyen VKİ açısından hasta ile obez kontrol grubu arasında ileri düzeyde ($p < 0.001$) ve hasta ile normal kilolu kontrol grubu arasında çok önemli düzeyde ($p < 0.01$) fark izlendi. Obezlerde VKİ'nin en yüksek olduğu görüldü.

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun KVH risk faktörü olan kronik hastalıklar açısından karşılaştırılması

		Hasta		Normal Kilo		Obez		P
		n	%	n	%	n	%	
DM	Var	18	36	0	0	0	0	0.001
	Yok	32	64	15	100	15	100	
HT	Var	30	60	0	0	0	0	<0.001
	Yok	20	40	15	100	15	100	
HPL	Var	11	22	0	0	0	0	0.021
	Yok	39	78	15	100	15	100	
Makrovasküler Hastalık	Var	13	26	0	0	0	0	0.011
	Yok	37	74	15	100	15	100	

Pearson-Chi-Square

Hastaların 18'inde (%36) DM, 30'unda (%60) HT, 11'inde (%22) HPL olup, makrovasküler hastalığı bulunanların sayısı 13'tü. (%26). Makrovasküler hastalık olarak 7 hastada koroner arter hastalığı, 3 hastada serebrovasküler olay, 1 hastada periferik arter hastalığı, 1 hastada hem koroner hem periferik arter hastalığı ve 1 hastada her üçü saptandı. Kontrol grubu kardiyovasküler olaylar için risk faktörü olarak kabul edilen bu kronik hastalıkları olmayan sağlıklı kişilerden seçildi.

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubunun sistolik ve diyastolik TA açısından karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol		P
	n=50	Normal	Obez	
		n=15	n=15	
	Med. (%25 -%75)	Med. (%25 %75)	Med. (%25 -%75)	
Sistolik TA (mmHg)	120 (120 – 130)	120 (110 – 120)	110 (110 – 120)	0.001
Diyastolik TA (mmHg)	80 (70 – 80)	80 (70 – 90)	80 (70 – 90)	0.457

Kruskal Wallis

Sistolik tansiyon (TA) hastalarda normal kilolu ve obez kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulundu ($p<0.01$). Çoklu karşılaştırmada hastalar ile obez kontrol grubu arasında çok önemli düzeyde ($p<0.01$), hastalar ile normal kilolu kontrol grubu arasında önemli düzeyde ($p<0.05$) fark vardı. Sistolik TA açısından obez ile normal kilolu kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Diyastolik tansiyon açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.5. Hasta ve tüm kontrol grubunun KVH risk göstergeleri olan parametreler açısından karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
	n=50	n=30	
	Ort. ± SS	Ort. ± SS	
	Med. (%25-%75)	Med. (%25-%75)	
Glukoz (mg/dl)	93 (85 – 107)	91 (85.75-98)	0.508
İnsulin (µIU/ml)	9.4 (6.1 – 15.6)	9.19 (7.21-12.42)	0.743
HOMA	2,2 (1,4 – 4,6)	2.01 (1.63-2.78)	0.676
Sedimentasyon (mm/saat)	22,5 (9 – 34)	5 (4-10)	<0.001
HsCRP (mg/L)	3.4 (2.4 – 4.3)	3.08 (3.08-4.11)	0.611
Fibrinojen (mg/dl)	359.18 ± 89.5	338.26±73.67	0.284
Homosistein (umol/L)	14 (10,5 – 19,15)	13.15 (11.30-14.17)	0.141
C-peptid (ng/ml)	3.06 (1.98 – 5,59)	2.47 (2.19-3.20)	0.052
LDL (mg/dl)	125 (108.7 – 148)	125.5 (101.5-137.5)	0.207
HDL (mg/dl)	48.5 (38.75-55)	50.5 (37.5-27.75)	0.980
Trigliserid (mg/dl)	125.5 (99.5 -169,2)	107 (67.5-151.25)	0.067
25-OH-D₃ (ng/ml)	14 (6.6 – 24)	15.4 (9.71-21.13)	0.551
KİMksağ (mm)	0.6 (0.5 – 0,8)	0.6 (0.47-0.7)	0.261
KİMksol (mm)	0.7 (0.6 – 0,8)	0.6 (0.5-0.7)	0.011

Hasta ve kontrol grubu KVH risk göstergeleri açısından karşılaştırıldığında sedimentasyon ve sol karotis arter intima media kalınlık değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

İnflamasyon belirteci olan sedimentasyonun hastalarda daha yüksek olduğu görüldü ve subklinik ateroskleroz göstergesi olan sol karotis arter intima media kalınlığı hastalarda daha yüksek ölçüldü.

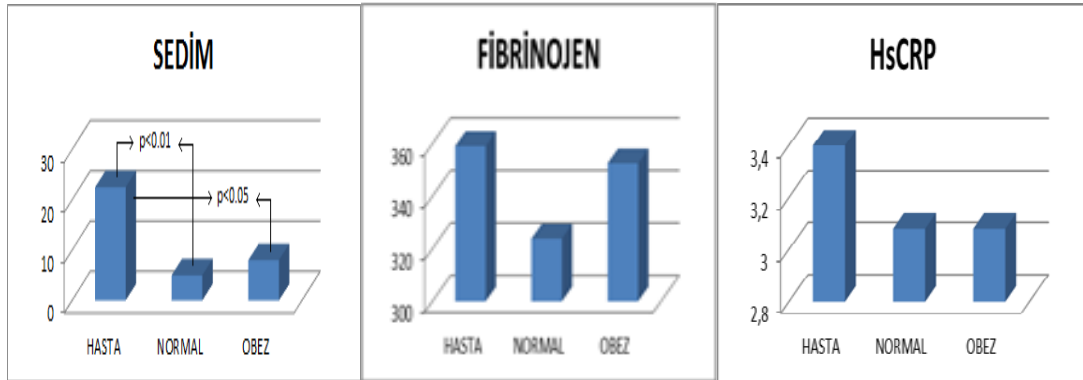
KVH risk faktörleri olan glukoz, insülin, HOMA, homosistein ve 25-OH-D₃ açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 4.6. Hastalar ile normal kilolu ve obez kontrol grubunun KVH risk göstergeleri olan parametreler açısından karşılaştırılması

	Hasta	Normal Kilolu Kontrol	Obez Kontrol	p
	n=50	n=15	n=15	
	Ort. ± SS Med. (%25-%75)	Ort. ± SS Med. (%25-%75)	Ort. ± SS Med. (%25-%75)	
Glukoz (mg/dl)	93 (85 – 107)	91 (84-98)	92 (86-98)	0,781
İnsulin (µIU/ml)	9,4 (6,1 – 15,6)	7.97 (6.83-	10.13 (7.36-	0.670
HOMA	2,2 (1,4 – 4,6)	1.81 (1.47-12.3)	2.15 (1.67-12.8)	0.677
Sedimentasyon (mm/saat)	22,5 (9 – 34)	5 (4-6)	8 (5-13)	<0.001
HsCRP (mg/L)	3.4 (2,4 – 4,3)	3.08 (3-3.30)	3.08 (3.08-3.48)	0.486
Fibrinojen (mg/dl)	359.18 ± 89.5	323.93±73.20	352.60±73.78	0.367
Homosistein (umol/L)	14 (10,5 – 19,15)	13.9 (9.39-14.8)	11.7 (11.4-13.6)	0.252
C-peptid (ng/ml)	3.06 (1,98 – 5,59)	2.36 (2.17-3.19)	2.82 (2.7-3.23)	0.133
LDL (mg/dl)	125 (108,7 – 148)	125 (94-136)	126 (102-155)	0.361
HDL (mg/dl)	48.5 (38.75-55)	50 (36-54)	51 (39-60)	0.850
Trigliserid (mg/dl)	125,5 (99,5 -169,2)	107 (63-150)	107 (69-155)	0.169
25-OH-D ₃ (ng/ml)	14 (6,6 – 24)	18.9 (10.3-21.08)	12.2 (8.05-27.5)	0.659
KİMKsağ (mm)	0.6 (0,5 – 0,8)	0.6 (0.4-0.8)	0.6 (0.5-0.7)	0.440
KİMKsol (mm)	0.7 (0,6 – 0,8)	0.6 (0.5-0.8)	0.6 (0.5-0.6)	0.021

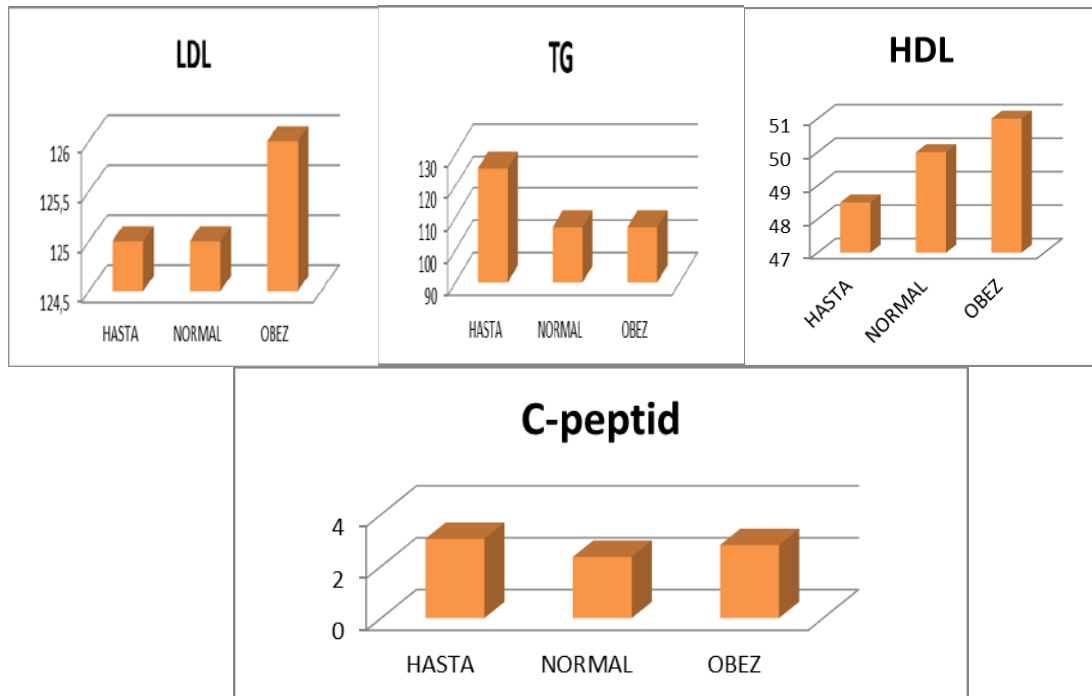
Hastalar ve kontrol grubu KVH risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde sedimentasyon değerinin hastalarda normal kilolu ve obez kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. Kontrol grubunun kendi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sol karotis arter intima media kalınlık ölçümü bakımından hasta ile normal kilolu kontrol grubu ve kontrol grubunun kendi arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı, hastalar obez kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu değer hastalarda daha yüksek olduğu izlendi.



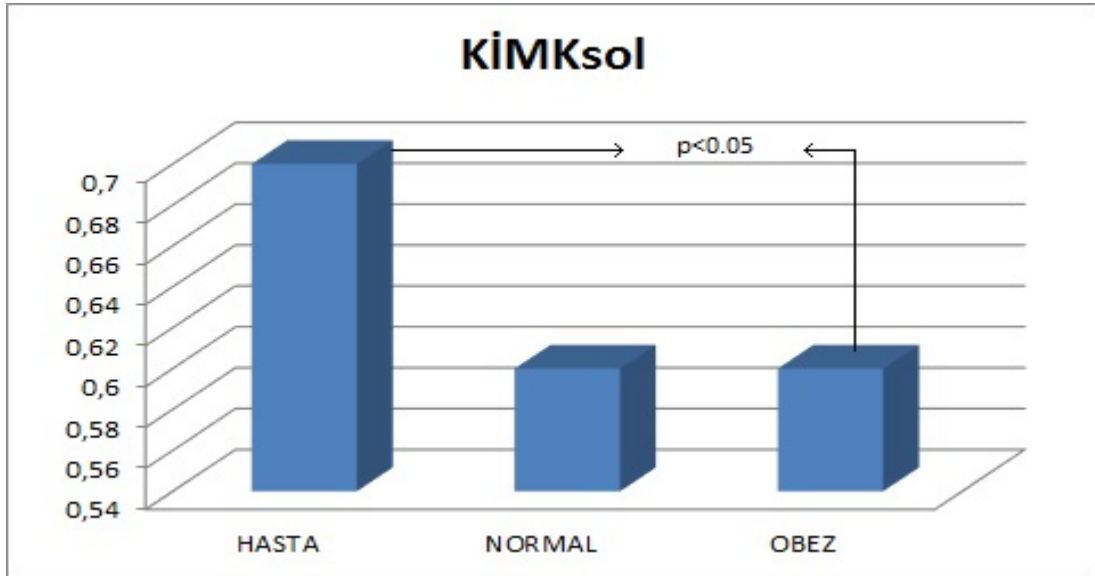
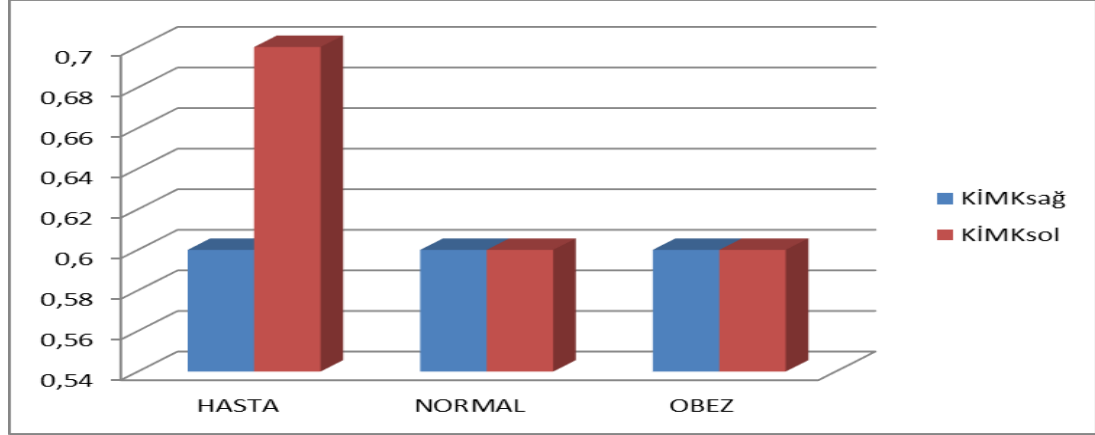
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubunun inflamasyon belirteçleri açısından karşılaştırılması

Sedimentasyon değerinin hastalarda normal kilolu ve obez kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. Hasta ile normal kilolu kontrol arasında ileri düzeyde ($p<0.01$), hasta ile obez kontrol grubu arasında önemli düzeyde ($p<0.05$) fark saptandı. Kontrol grubunun kendi arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$). HsCRP hastalarda daha yüksek ölçülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Normal dağılım gösteren fibrinojen açısından hastalar ile normal kilolu ve obez kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmedi.



Şekil 4.2. Hasta ve kontrol grubunun metabolik parametreler açısından karşılaştırılması

Hastalarda trigliserit ve C-peptid düzeylerinin normal kilolu ve obez kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. En düşük HDL seviyeleri hastalarda izlendi.



Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubunun aterosklerozun en erken morfolojik bulgusu olan KİMK açısından karşılaştırılması

Hastalar ile tüm kontrol grubu arasında sol karotis arter intima media kalınlığı açısından önemli düzeyde fark vardır ($p<0.05$). Hastalarda bu değer daha yüksek bulunmuştur.

Hastalar sadece obez kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sol karotis arter intima media kalınlığı açısından önemli düzeyde fark vardır ($p<0.05$). Hastalarda bu değer daha yüksek bulunmuştur.

Hastalar ile normal kilolu kontrol grubu ve kontrol grubunun kendi arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo.4.7. Hasta ve kontrol grubunda 25-OH-D₃≤20 olanlarla 25-OH-D₃>20 olanların karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol				P
			Normal		Obez		
	n	%	n	%	n	%	
25-OH-D₃≤20	30	60	9	60	11	73.3	0.630
25-OH-D₃>20	20	40	6	40	4	26.7	

Pearson-Chi-Square

Hastalar ile tüm kontrol grubu ve normal kilolu ile obez kontrol grubu ayrı ayrı karşılaştırıldığında 25-OH-D₃≤20 olanlarla, 25-OH-D₃>20 olanlar arasında sayısal olarak istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu.

Tablo.4.8. Hasta ve tüm kontrol grubunda 25-OH-D₃≤20 olanlarla, 25-OH-D₃>20 olanlar arasında normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırılması

		N	Mean	Standart Sapma	p
Kilo (kg)	25-OH-D₃≤20	50	78.43	15.45	0.560
	25-OH-D₃>20	30	80.22	14.35	
VKİ (kg/m²)	25-OH-D₃≤20	50	30.23	5.85	0.801
	25-OH-D₃>20	30	29.50	5.57	
Bel çevresi (cm)	25-OH-D₃≤20	50	99.67	12.85	0.634
	25-OH-D₃>20	30	100.25	15.03	
HDL (mg/dl)	25-OH-D₃≤20	50	51.62	12.27	0.883
	25-OH-D₃>20	30	44.63	11.79	

T-test

25-OH-D₃≤20 olanlarla, 25-OH-D₃>20 olanlar arasında kilo, VKİ, bel çevresi ve HDL açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 4.9. Hasta ve tüm kontrol grubunda 25-OH-D₃≤20 olanlarla, 25-OH-D₃>20 olanlar arasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırılması

	25-OH-D₃≤20	25-OH-D₃>20	p
	n=50	n=30	
	Med.(%25-%75)	Med.(%25-%75)	
Yaş (yıl)	52.5 (43-64.25)	51 (43.5-63.25)	0,850
Sistolik TA (mmHg)	120 (112.25-130)	120 (110-130)	0.735
Diyastolik TA (mmHg)	80 (70-80)	80 (70-80)	0.611
Glukoz (mg/dl)	91 (85.75-100.75)	92.5 (83.75-105)	0.881
İnsulin (µIU/ml)	9.07 (6.82-14.30)	9.77 (6.42-14.42)	0.796
HOMA	2.04 (1.46-3.57)	2.30 (1.53-3.06)	0.835
Sedimentasyon (mm/saat)	13 (5.75-30.75)	9 (5-24.25)	0.280
HsCRP (mg/L)	3.20 (3-4.09)	3.30 (2.5-4.37)	0.972
Fibrinojen (mg/dl)	369.5 (302.5-422.25)	317 (283.75-359.75)	0.022
Homosistein (umol/L)	13.3 (10.4-16.5)	13.9 (12.52-20.3)	0.065
C-peptid (ng/ml)	2.58 (1.99-3.65)	3.06 (2.28-4.88)	0.154
LDL (mg/dl)	127 (106.75-148)	119 (103-139.25)	0.568
Trigliserid (mg/dl)	110.5 (75.75-150.75)	143 (102.75-196.5)	0.011
KİMKsağ (mm)	0.6 (0.5-0.8)	0.6 (0.5-0.7)	0.456
KİMKsol (mm)	0.7 (0.6-0.8)	0.6 (0.5-0.7)	0.111

Mann Whitney U Test

Hastalar ve tüm kontrol grubu normal dağılım göstermeyen parametreler açısından karşılaştırıldığında fibrinojen düzeyleri 25-OH-D₃≤20 olanlarda daha yüksek saptandı, 25-OH-D₃>20 olanlarla arasında önemli düzeyde istatistiksel fark olduğu görüldü. (p<0.05).

Serum trigliserit düzeyleri açısından 25-OH-D₃≤20 olanlar ile 25-OH-D₃>20 olanlar arasında önemli düzeyde fark saptandı(p<0.05). Trigliserit düzeyi 25-OH-D₃>20 olanlarda daha yüksek ölçüldü.

Tablo 4.10. Adrenal adenomu olan hastalarda çalışılan parametrelerin 25-OH-D₃≤20 olanlarla 25-OH-D₃>20 olanlar arasında karşılaştırılması

	25-OH-D₃≤20	25-OH-D₃>20	p
	n=30	n=20	
	Ort. ±SS Med.(%25-%75)	Ort. ±SS Med.(%25-%75)	
Adenom çapı (cm)	21 (13,75-30.25)	20 (15.25-27.25)	0.774
ACTH (pg/ml)	16.7 (10.58-20.75)	21.15 (14.52-27.97)	0.090
Sabah Kortizolü (µg/dl)	16.68±5.64	17.08±4.46	0.526
Gece Kortizol (µg/dl)	4.45 (2.60-6.46)	3.88 (2.78-5.56)	0.614
Supresyon Kortizol (µg/dl)	1.57 (1.10-2.12)	1.43 (0.63-1.86)	0.352
İdrar Kortizolü (µg/24h)	41.07 (21.53-58.09)	59 (40.42-126.32)	0.041
İdrar Kalsiyum (mg/dl)	100.5 (63.60-176.5)	101 (68.22-228)	0.699
DHEA-S (µg/dl)	51.62 (28.49-106.45)	76.33 (39.45-144.92)	0.191

Mann Whitney U Test

İdrar kortizolü açısından 25-OH-D₃≤20 olanlarla 25-OH-D₃>20 olanlar arasında önemli düzeyde fark vardı (p<0.05). İdrar kortizolü 25-OH-D₃>20 olanlarda daha yüksek saptandı, bu durumun dağılım aralığının geniş olmasına bağlanabileceği düşünüldü. Tarafımızca BT ile yapılan görüntülemelerde hastalardan 15'inde bilateral, 17'sinde sadece sol tarafta ve 18'inde sadece sağ tarafta adenom olduğu izlendi. Adenom çapı açısından 25-OH-D₃≤20 olanlarla 25-OH-D₃>20 olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 4.11. Tüm kontrol grubunda 25-OH-D₃≤20 olanlarla, 25-OH-D₃>20 olanlar arasında normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırılması

	25-OH-D₃≤20	25-OH-D₃>20	p
	n=20	n=10	
	Ort. ±SS	Ort. ±SS	
Kilo (kg)	77.87±14.06	75.60±15.25	0.688
VKİ (kg/m²)	29.32±5.54	26.73±5.03	0.25
Fibrinojen (mg/dl)	357.10±78.29	300.60±46.73	0.046
C-peptid (ng/ml)	2.50±0.75	2.85±0.84	0.256
LDL (mg/dl)	124.50±28.92	115.70±23.08	0.410
HDL (mg/dl)	54.35±10.06	37.50±9.36	<0.001
Trigliserid (mg/dl)	91.15±43.56	166.90±57.36	<0.001
KİMKsağ (mm)	0.63±0.16	0.50±0.15	0.039

T-test

Fibrinojen 25-OH-D₃≤20 olanlarda daha yüksek olup, 25-OH-D₃>20 olanlar ile karşılaştırıldığında aralarında önemli düzeyde fark vardı (p<0.05). 25-OH-D₃≤20 olanlarda, 25-OH-D₃>20 olanlara göre HDL düzeyi yüksek, TG düzeyi düşük bulundu (p<0.001). Sağ karotis arter intima media kalınlığı 25-OH-D₃≤20 olanlarda daha yüksek ölçüldü (p<0.05) .

HASTA VE TÜM KONTROL GRUBUNDA KORELASYON

PEARSON

Kilo:

- Sistolik TA ile r:0.238, p=0.033, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Diyastolik TA ile r:0.232, p=0.038, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- HsCRP ile r:0.386, p<0.001, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- C-peptid ile r:0.237, p=0.034, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- HDL ile r:-0.295, p=0.008, çok önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki
- Triglisericid ile r:0.337, p=0.002, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

VKİ:

- Sistolik TA ile r:0.316, p=0.005, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

- Sedimentasyon ile $r:0.296$, $p=0.008$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- HsCRP ile $r:0.329$, $p=0.003$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Trigliserid ile $r:0.295$, $p=0.008$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Bel çevresi:

- Sistolik TA ile $r:0.316$, $p=0.005$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Sedimentasyon ile $r:0.296$, $p=0.008$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- HsCRP ile $r:0.329$, $p=0.003$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Trigliserid ile $r:0.295$, $p=0.008$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Fibrinojen:

- HsCRP ile $r:0.247$, $p=0.027$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- 25-OH-D₃ ile $r:-0.278$, $p=0.013$, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki
- KİMKSağ ile $r:0.228$, $p=0.042$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- KİMKSol ile $r:0.234$, $p=0.037$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

SPEARMAN

Yaş:

- Sistolik TA ile $r:0.460$, $p<0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Homosistein ile $r:0.383$, $p<0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- KİMKSağ ile $r:0.477$, $p<0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- KİMKSol ile $r:0.579$, $p<0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Sistolik TA:

- Sedimentasyon ile $r:0.231$, $p=0.039$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Homosistein ile $r:0.273$, $p=0.014$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- C-peptid ile $r: 0.220$, $p=0.05$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

- KİMKSol ile: $r:0.347$, $p=0.002$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Glukoz:

- Trigliserid ile $r:0.246$, $p=0.028$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

İnsülin:

- Trigliserid ile $r:0.357$, $p<0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki

HOMA:

- Trigliserid ile $r:0.383$, $p<0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Sedimentasyon:

- 25-OH-D₃ ile $r:-0.289$, $p=0.009$, çok önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki
- KİMKSol ile $r:0.252$, $p=0.024$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

HsCRP:

- HDL ile $r:-0.326$, $p=0.003$, çok önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki
- Trigliserid ile $r:0.289$, $p=0.009$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Homosistein:

- KİMKSağ ile $r:0.276$, $p=0.013$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

C-peptid:

- HDL ile $r:-0.263$, $p=0.018$, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki
- Trigliserid ile $r:0.368$, $p=0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki

LDL:

- KİMKSağ ile $r:0.310$, $p=0.005$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- KİMKSol ile $r:0.248$, $p=0.026$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

HASTALARDA KORELASYON

PEARSON

Yaş:

- İnsülin ile $r:-0.365$, $p=0.031$, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki
- KİMKSağ ile $r:0.508$, $p<0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- DHEA-S ile $r:-0.557$, $p<0.001$, ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki

Kilo:

- HsCRP ile $r:0.399$, $p=0.004$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

VKİ:

- HsCRP ile $r:0.308$, $p=0.030$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Trigliserit ile $r:0.357$, $p=0.011$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Bel çevresi:

- HsCRP ile $r:0.399$, $p=0.004$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Fibrinojen:

- Gece kortizolü ile $r:0.343$, $p=0.015$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Sabah kortizolü:

- Gece kortizolü ile $r:0.418$, $p=0.003$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

SPEARMAN**Sistolik TA:**

- Glukoz ile $r:0.333$, $p=0.018$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Homosistein ile $r:0.300$, $p=0.035$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- KİMKsol ile $r:0.329$, $p=0.020$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Sabah kortizolü ile $r:0.331$, $p=0.019$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Gece kortizolü ile $r:0.377$, $p=0.007$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Diyastolik TA:

- İnsülin ile $r:0.288$, $p=0.043$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- HOMA ile $r:0.321$, $p=0.023$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Glukoz:

- Trigliserid ile $r:0.344$, $p=0.014$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- İdrar kortizolü ile $r:0.295$, $p=0.038$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

İnsülin:

- Trigliserid ile $r:0.365$, $p=0.009$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

HOMA:

- HsCRP ile $r:0.293$, $p=0.039$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- HDL ile $r:-0.289$, $p=0.042$, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki
- Trigliserid ile $r:0.432$, $p=0.002$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

HsCRP:

- HDL ile $r:-0.305$, $p=0.031$, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki
- Trigliserid ile $r:0.374$, $p=0.007$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Homosistein:

- Yaş ile $r:0.441$, $p=0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- C-peptid ile $r:0.300$, $p=0.034$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- KİMKsağ ile $r:0.329$, $p=0.020$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

C-peptid:

- Trigliserid ile $r:0.284$, $p=0.045$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Adenom çapı ile $r:0.293$, $p=0.039$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

LDL:

- KİMKsağ ile $r:0.296$, $p=0.037$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Trigliserit:

- İdrar kalsiyum ile $r:0.413$, $p=0.003$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

KİMKsol:

- Yaş ile $r:0.477$, $p<0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Fibrinojen ile $r:0.306$, $p=0.031$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Gece kortizol:

- Yaş ile $r:0.281$, $p=0.048$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Supresyon kortizolü ile $r:0.350$, $p=0.013$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Supresyon kortizol:

- Yaş ile $r:0.331$, $p=0.019$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- DHEA-S ile $r:-0.299$, $p=0.035$, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki

İdrar kalsiyum:

- Yaş ile $r:-0.487$, $p<0.001$, ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki

TÜM KONTROL GRUBUNDA KORELASYON**PEARSON****Kilo:**

- Diyastolik TA ile $r:0.430$, $p=0.018$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

VKİ:

- Sistolik TA ile $r:0.363$, $p=0.049$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Diyastolik TA ile $r:0.374$, $p=0.042$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- HsCRP ile $r:0.374$, $p=0.042$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Bel çevresi:

- Diyastolik TA ile $r:0.389$, $p=0.034$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Fibrinojen:

- 25-OH-D₃ ile $r:-0.498$, $p=0.005$, çok önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki

Homosistein:

- HDL ile $r:-0.399$, $p:0.029$, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki

C-peptid:

- HDL ile $r:-0.409$, $p=0.025$, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki
- Trigliserid ile $r:0.480$, $p=0.007$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

HDL:

- 25-OH-D₃ ile $r:-0.388$, $p=0.034$, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki

Trigliserit:

- 25-OH-D₃ ile $r:0.403$, $p=0.027$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

SPEARMAN**Yaş:**

- Sistolik TA ile $r:0.561$, $p=0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- KİMKSağ ile $r:0.459$, $p=0.011$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- KİMKSol ile $r:0.484$, $p=0.007$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

HOMA:

- Trigliserid ile $r:0.382$, $p=0.037$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Sedimentasyon:

- 25-OH-D₃ ile $r:-0.590$, $p=0.001$, ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki

HsCRP:

- HDL ile $r:-0.383$, $p=0.037$, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki

NORMAL KİLOLU KONTROL GRUBUDA KORELASYON**PEARSON****Kilo:**

- HDL ile $r:-0.573$, $p=0.026$, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki
- Trigliserid ile $r:0.718$, $p=0.003$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Bel çevresi:

- Trigliserid ile $r:0.672$, $p=0.006$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Sistolik TA:

- KİMKSağ ile $r:0.519$, $p=0.047$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Fibrinojen:

- KİMKSağ ile $r:0.660$, $p=0.007$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- KİMKSol ile $r:0.545$, $p=0.036$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Homosistein:

- LDL ile $r:0.550$, $p=0.034$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

C-peptid:

- HDL ile $r:-0.659$, $p=0.007$, çok önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki
- Trigliserid ile $r:0.606$, $p=0.017$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

- 25-OH-D₃ ile r:0.529, p=0.042, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

HDL:

- HsCRP ile r:-0.675, p=0.006, çok önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki
- 25-OH-D₃ ile r:-0.614, p=0.015, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki

Trigliserit:

- 25-OH-D₃ ile r:0.751, p=0.001, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki

25-OH-D₃:

- Sedimentasyon ile r:-0.635, p=0.011, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki
- KİMKsol ile r:-0.553, p=0.032, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki

SPEARMAN

Yaş:

- Fibrinojen ile r:0.686, p=0.005, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- KİMKsağ ile r:0.755, p=0.001, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- KİMKsol ile r:0.702, p=0.004, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

VKİ:

- LDL ile r:0.635, p=0.011, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- HDL ile r:-0.611, p=0.016, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki
- TG ile r:0.542, p=0.037, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Sedimentasyon:

- Kilo ile r:-0.706, p=0.003, çok önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki

HsCRP:

- C-peptid ile r:0.566, p=0.028, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Trigliserid ile r:0.595, p=0.019, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

OBEZ KONTROL GRUBUNDA KORELASYON

PEARSON

Bel çevresi:

- Sistolik TA ile r:0.622, p=0.013, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

- Diyastolik TA ile $r:0.636$, $p=0.011$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

İnsülin:

- Trigliserid ile $r:0.516$, $p=0.049$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Fibrinojen:

- 25-OH-D₃ ile $r:-0.640$, $p=0.010$, çok önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki

SPEARMAN

Yaş:

- Sistolik TA ile $r:0.776$, $p=0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki

VKİ:

- Sistolik TA ile $r:0.517$, $p=0.049$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Diyastolik TA:

- Kilo ile $r:0.786$, $p=0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Bel çevresi ile $r:0.662$, $p=0.007$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Sedimentasyon:

- 25-OH-D₃ ile $r:-0.554$, $p=0.032$, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki

TÜM GRUPTA 25-OH-D₃≤20 OLANLARDA KORELASYON

PEARSON

Kilo:

- Sistolik TA ile $r:0,286$, $p=0,044$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

VKİ:

- Sistolik TA ile $r:0,330$, $p=0,019$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Diyastolik TA ile $r:0,323$, $p=0,022$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Bel çevresi:

- Sistolik TA ile $r:0,346$, $p=0,014$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Diyastolik TA ile $r:0,279$, $p=0,05$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Fibrinojen:

- Yaş ile $r:0,290$, $p=0,041$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Homosistein:

- Yaş ile $r:0,309$, $p=0,029$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- KİMKSağ ile $r:0,326$, $p=0,021$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

HDL:

- KİMKSol ile $r:-0,292$, $p=0,04$, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki

SPEARMAN**Yaş:**

- Sistolik TA ile $r:0,398$, $p=0,004$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- KİMKSağ ile $r:0,350$, $p=0,013$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- KİMKSol ile $r:0,520$, $p<0,001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Sistolik TA:

- KİMKSol ile $r:0,319$, $p=0,024$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Diastolik TA:

- Kilo ile $r:0,372$, $p=0,008$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- HsCRP ile $r:0,366$, $p=0,009$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Glukoz:

- HDL ile $r:-0,354$, $p=0,012$, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki
- Trigliserit ile $r:0,346$, $p=0,014$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

İnsülin:

- HsCRP ile $r:0,321$, $p=0,023$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Trigliserit ile $r:0,373$, $p=0,008$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

HOMA:

- HsCRP ile $r:0,385$, $p=0,006$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Trigliserit ile $r:0,392$, $p=0,005$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Sedimentasyon:

- 25-OH-D₃ ile $r:-0,519$, $p<0,001$, ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki

HsCRP:

- Kilo ile $r:0,516$, $p<0,001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- VKİ ile $r:0,379$, $p=0,007$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

- Bel çevresi ile $r:0,411$, $p=0,003$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- C-peptid ile $r:0,349$, $p=0,013$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- HDL ile $r:-0,400$, $p=0,004$, çok önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki
- Trigliserit ile $r:0,318$, $p=0,024$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

C-peptid:

- HDL ile $r:-0,397$, $p=0,004$, çok önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki
- Trigliserit ile $r:0,425$, $p=0,002$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

25-OH-D₃:

- VKİ ile $r:-0,281$, $p=0,04$, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki

KİMKsağ:

- Fibrinojen ile $r:0,298$, $p=0,036$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

KİMKsol:

- Fibrinojen ile $r:0,309$, $p=0,029$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

TÜM GRUPTA 25-OH-D₃>20 OLANLARDA KORELASYON

PEARSON

Kilo:

- Sedimentasyon ile $r:0,459$, $p=0,011$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- C-peptid ile $r:0,409$, $p=0,025$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

VKİ:

- Sedimentasyon ile $r:0,472$, $p=0,008$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- KİMKsağ ile $r:0,371$, $p=0,044$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Bel çevresi:

- Sedimentasyon ile $r:0,566$, $p=0,001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- HsCRP ile $r:0,386$, $p=0,035$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- KİMKsağ ile $r:0,460$, $p=0,01$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Trigliserit:

- İnsülin ile $r:0,454$, $p=0,012$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

- HOMA ile $r:0,428$, $p=0,018$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- HsCRP ile $r:0,362$, $p=0,049$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

KİMKsağ:

- Yaş ile $r:0,734$, $p<0,001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Sistolik TA ile $r:0,469$, $p=0,009$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- LDL ile $r:0,564$, $p=0,001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki

KİMKsol:

- Sistolik TA ile $r:0,431$, $p=0,017$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- LDL ile $r:0,500$, $p=0,005$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

SPEARMAN

Yaş:

- Sistolik TA ile $r:0,563$, $p=0,001$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Homosistein ile $r:0,517$, $p=0,003$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- LDL ile $r:0,367$, $p=0,046$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- KİMKsol ile $r:0,706$, $p<0,001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Sistolik TA:

- Homosistein ile $r:0,436$, $p=0,018$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Homosistein:

- C-peptid ile $r:0,473$, $p=0,008$, çok önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- KİMKsağ ile $r:0,434$, $p=0,017$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

C-peptid:

- LDL ile $r:0,432$, $p=0,017$, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

5. TARTIŞMA

Klinik olarak asemptomatik olan, ilişkisiz hastalıklar için yapılan tanısal testlerde tesadüfi saptanan adrenal kitleler ‘adrenal insidentaloma’ olarak adlandırılır (6, 7, 8). Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler adrenal insidentalomanın artan sayıda tespiti ile sonuçlanmıştır, bu nedenle dünya genelinde milyonlarca kişide adrenal insidentaloma saptanmıştır (7). Yaşla artan insidansı nedeniyle (4, 5) adrenal insidentalomaya uygun yaklaşım yaşlanan nüfusumuz için önemli bir halk sağlığı sorunu olmuştur (6, 7).

Algoritmalar ve klinik pratik farklı merkezler arasında değişkenlik gösterir (6-14). İlk problem adrenal insidentalomanın tek bir hastalık değil, farklı patolojilerin heterojen spektrumu olduğunu bilmektir (6-8, 12). Adrenal insidentalomalar çoğunlukla benign, asemptomatik lezyonlar olarak düşünülür. Ancak son çalışmalar bu lezyonlarda otonom kortizol salgılamasının ve hipotalamik-hipofizer-adrenal aksta anormallik varlığının düşünülenenden daha sık olduğunu göstermiştir.

Adrenal insidentalomalı hastaların artmış kardiyovasküler hastalık riski gösterdiği ve adrenal insidentaloma varlığının metabolik sendromun nedenlerinden biri olabileceği söylenmektedir (181). Bu hastalarda kardiyovasküler ve metabolik risk faktörü prevalansındaki artış, bu tümörlerden hafifçe artmış kortizol üretimine dayandırılmıştır. Ancak non-fonksiyonel adrenal insidentalomanın mı ateroskleroz ve metabolik sendrom riskini arttırdığı, yoksa bu tip adrenal tümörlerin kardiyometabolik risk faktörleri olan kişilerde mi daha sık görüldüğü net değildir.

Çalışmamızda non-fonksiyonel adrenal insidentalomanın kardiyometabolik risk faktörleri ve endotelial fonksiyon üzerindeki etkilerini belirlemeyi hedefledik. Non-fonksiyonel adrenal insidentaloması olduğu saptanan hastalarda antropometrik ölçümleri, kardiyovasküler ve metabolik risk etkenleri olarak lipid düzeylerini, insulin direncini, inflamasyon belirteçlerini ve aterosklerozun erken göstergesi kabul edilen karotis arter intima media ölçümlerini kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.

Bugüne kadar yayınlanmış literatür ile benzer olarak bizim çalışmamızda da adrenal insidentaloma ile başvuran hastalarda kadın egemenliği mevcuttu ve hastalar orta-ileri yaş grubundaydı (182). Yaşlanma ile birlikte adrenal kortekste meydana gelen hipoperfüzyon ve iskemiye bağlı olarak adrenal korteks hücrelerinde meydana

gelen kompensatuar hiperplazi adrenal lezyon gelişimine neden olabilmektedir (60). Kadınlarda insidentaloma sıklığının fazla olması tanısal amaçlı görüntülemenin kadınlarda daha sık yapılmasına da bağlanabilmektedir. Otopsi çalışmalarından veya genel sağlık taramalarından elde edilen verilere göre prevalans açısından cinsiyet farklılığını gösteren net bir kanıt yoktur (183).

Çalışmamıza katılan kişilere adrenal görüntüleme yapılma nedenleri arasında ilk sırayı dispepsi ve bulantı-kusma aldı (n=12), diğer nedenler arasında yan ağrısı, dizüri, hematüri, öksürük, nefes darlığı, halsizlik, iştahsızlık ve renal kist gibi şikâyetlerin olduğu görüldü ve bir kişide trafik kazası sonrası kontrol USG'de insidentaloma saptandı. Çalışmamıza katılan tüm hastalara tanının netleşmesi amaçlı dinamik sürrenal BT ile görüntüleme yapıldı.

BT adrenal kitleleri değerlendirmek için kullanılan en yaygın non-invaziv görüntüleme yöntemidir. Çünkü BT normal adrenal dokuyu tanımlamanın yanı sıra adrenal kitlelerde patolojik dokunun natürünü karakterize etmekte de oldukça yüksek başarıya sahiptir. Tarafımızca BT ile yapılan görüntülemelerde hastalardan 15'inde bilateral, 17'sinde sadece sol tarafta ve 18'inde sadece sağ tarafta adenom olduğu izlendi. Bilateral adrenal adenomu olanlarda istatistiksel olarak değerlendirmeye çapı büyük olan adenom alındı.

Çalışmamızda hem hasta hem kontrol grubunda vücut ağırlığı ile sistolik ve diyastolik TA arasında önemli düzeyde pozitif ilişki olduğu görüldü ($p<0.05$). Benzer ilişki Schoenenberger AW. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da bulunmuştur (184).

Obezite ile tansiyon arasındaki olası altta yatan mekanizma volüm genişlemesini, kardiyak output artışını, sistemik vasküler direnç artışını, artmış sodyum geri emilimini, artmış sempatik sinir sistemi ve renin anjiyotensin aldosteron sistem aktivitesini, yüksek leptin seviyeleriyle eş zamanlı leptin direncini, artmış endotelin-1 (ET-1) ve azalmış nitrik oksit (NO) seviyelerini içerir (185). HT, Cushing sendromunun en çok sivrilen özelliğinden biridir. Birçok çalışma kortizol ve sistolik ile diyastolik TA arasında ilişki olduğunu göstermiştir (186-190). Bu ilişki HPA aksında ve sempatik sinir sisteminde aktivasyonla ilişkili stresin etkisine bağlanabilir (191). Gerçekte, metabolik sendromlu ve hipertansiyonlu hastaların, sağlıklı bireylere göre daha yüksek idrar kortizolu ve metabolitlerine sahip oldukları

görülmektedir (192). Biz de çalışmamızda hastalarda sistolik tansiyon ile sabah ve gece kortizolü arasında pozitif korelasyon saptadık.

Glukokortikoidlerin tansiyonu yükseltmesine neden olabilecek diğer olası mekanizma NO üretiminde ve biyoyararlanımındaki düşüş nedeniyle oluşan vazodilatör üretimindeki azalmaya bağlı vazokonstriktörlere artmış yanıtıdır (193). Ek olarak; Cushing sendromunda endotelin sistemi, özellikle major vazokonstriktör ET-1 aktive olur; plazmadaki yüksek ET-1 seviyeleri erken aterosklerozda rol alır (194). Metabolik sendromda hiperinsulinemi ve insulin direnci de ET-1 salınımını uyarır, bu durum ilave olarak renal hasara ve diğer yoldan hipertansiyon oluşumuna yol açar (195). İnsulin artmış sempatik nöral akım yoluyla pressör ve vazodilatasyon yoluyla damar direncini azaltıcı etki yapar, normal kişilerde kan basıncında değişiklik olmaz ya da çok hafif yükselme meydana gelir ancak insulin direncine eşlik eden hiperinsulinemi varlığında bu iki farklı etki arasında dengesizlik vardır (185). Biz de çalışmamızda hastalarda sistolik tansiyon ile glukoz ve diyastolik tansiyon ile insülin ve HOMA arasında pozitif ilişki bulduk.

Hipertansiyon sık görülen, kronik bir durumdur ve çoğu vakada etyoloji belirsizdir. Kesitsel çalışmalarda yüksek plazma homosistein düzeyleri ile sistolik ve diyastolik kan basıncı artışı ilişkili bulunmuştur (196). Kan basıncındaki yükselme homosisteinin aterogenez mekanizmasındaki rolünden biri olabilir. Sutton K. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada izole sistolik hipertansiyon ve homosistein arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki saptamışlardır (197). Altta yatan öncelikli sorun ana arterlerdeki sertleşme olup, homosistein ve vasküler sertlik arasındaki ilişkiyi açıklayacak çok sayıda patofizyolojik mekanizma vardır. Artmış homosistein düzeyinin, NO aracılı damar dilatasyonunda bozulma ve düz kas hücre proliferasyonu ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Belki de en ilgi çekici olasılık homosisteinin arter duvarındaki elastolitik süreçleri bozmasıdır. Buna dair kanıtlar homosisteinin vasküler hücrelerden serin elastaz üretimini ve sekresyonunu artırdığını gösteren in vitro düz kas çalışmasından gelmiştir (198). Arter duvarındaki kalınlaşma artmış homosistein düzeyinin ateroskleroza neden olma mekanizmalarından biri olabilir. Biz de çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak homosistein ve sistolik tansiyon arasında pozitif ilişki saptadık.

Çalışmamızda kilo, VKİ ve bel çevresi arttıkça inflamasyon belirteçlerinden HsCRP ve sedimentasyon değerlerinde artış olduğunu gördük.

HsCRP akut faz reaktanıdır ve inflamasyonun duyarlı bir belirteçidir. Adipozite belirteci olan VKİ arttıkça, hsCRP düzeyindeki artış, IL-6 ile arasındaki ilişki düşünüldüğünde daha iyi anlaşılır. IL-6 adipoz dokuda üretilir ve bu inflamatuvar belirteç karaciğerde hsCRP üretimini uyarır. Ek olarak, subkutan yağ depolarına oranla, visseral yağ depolarında artışın katkısının daha fazla olduğu kilo alımında, IL-6'nın daha fazla arttığı saptanmıştır (199-201). Bu mekanizma VKİ'ye oranla abdominal obeziteyi daha iyi gösteren gösteren bel çevresi ile gözlediğimiz yüksek korelasyonu açıklar. Benzer ilişki Kawamoto R.'nin yaptığı çalışmada da (202) saptanmıştır. VKİ'nin kadın ve erkeklerde hsCRP için belirgin ve bağımsız bir belirleyici olduğu görülmüştür. Yetmişbeş yaşın altındaki olgularda VKİ ≥ 25 kg/m² olanların, VKİ ≤ 22 kg/m² olanlarla karşılaştırıldığında yüksek hsCRP konsantrasyonlarına sahip olduğu izlenmiştir, ancak aynı ilişki ≥ 75 yaşta geçerli olmamıştır. Sonuç olarak ≤ 75 yaşta, adipozitenin düşük dereceli sistemik inflamasyonu tetiklediği düşünülmektedir.

Daha önceki çalışmalar artmış c-reaktif protein (CRP) ile azalmış nitrik oksit üretimi arasında ilişki bulmuşlardır (203, 204). NO inhibisyonu vazokonstriksiyon ve sempatik aktivite artışını içeren alfa-adrenerjik etkiye neden olur (205). NO azalmasıyla sonuçlanan endotelial disfonksiyon aterosklerozun erken belirteci olarak tanınır ve aterosklerozun anatomik kanıtlarının ortaya çıkmasından önce koroner arter hastalığını belirlemede değerlidir.

Çalışmamızda hsCRP değerini normal ve obez kilolu kontrol grubuna oranla hastalarda daha yüksek saptamakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık ($p>0.05$).

Enfeksiyon ve inflamasyonun non-spesifik belirleyicisi olan sedimentasyon eritrosit agregasyonunu indirekt olarak değerlendirir (206, 207). Fibrinojen ve diğer akut faz reaktanlarında artış eritrosit agregasyonunda ve plazma viskozitesinde artışa yol açar. Bu durum mikrosirkulatuvar kan akımını azaltır, iskemi ve infarkta neden olur (208). Akut faz proteinleri arasında eritrosit agregasyonunu en fazla etkileyen fibrinojendir (206, 209). Eritrosit agregasyonunda artış trombositler üzerindeki etkileri dolayısıyla arteriyel tromboz oluşumunda da indirekt rol oynayabilir (206).

López-Bermejo A. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da (210) sedimentasyonun obezite ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu bulgular kardiyovasküler hastalık ile olan ilişkisini açıklamaya yardımcı olur. Çalışmamızda hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sedimentasyon değeri daha yüksek bulundu ($p<0.001$) ve Rafnsson V. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma (211) ile uyumlu olarak sedimentasyon ile sistolik tansiyon arasında pozitif ilişki saptandı. Bu durum adrenal insidentaloması olan hastalarda subklinik inflamasyon varlığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda yaş, sistolik TA, LDL, fibrinojen, sedimentasyon ve homosistein ile KİMK ölçümü arasında pozitif ilişki olduğu görüldü. Bu etkenlerin ateroskleroz oluşumu için risk faktörleri oldukları bilinmektedir.

Literatürde artmış karotis arter intima media kalınlığının aterosklerozun bir göstergesi olduğu, miyokardiyal enfarktüsü, inme ve periferik arter hastalıkları ile korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (212-215). KİMK ilk olarak 1986'da Pignoli P. ve arkadaşları tarafından ölçülmüştür (216). Aterosklerozda ilk rastlanan bulgu intima media kalınlığı artışıdır, B mod USG ile KİMK ölçümü aterom plağı oluşmadan arter duvarındaki değişiklikleri gösteren ucuz, tekrar edilebilir ve güvenilir bir yöntemdir (212, 217).

Yener S. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (218) fonksiyonel olmayan adrenal insidentalomalı grup normal kilolu kontrol ile karşılaştırıldığında KİMK açısından belirgin artış göstermiş olduğu ($p=0.029$) ancak VKİ uyumlu kontrol ile karşılaştırıldığında bu artışın önemsiz hale geldiği ($p=0.086$) izlenmiştir. Aynı çalışmada internal karotis arter kalınlığı ve sabah kortizolü arasında doğrusal korelasyon saptanmıştır. Bazı çalışmalar plazma kortizol seviyesi ile koroner arter hastalığı arasında ilişki olduğunu gösterirken (219, 220); birtakım çalışmalarda da sabah kortizolünün metabolik sendrom komponentleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur (221, 222). Bununla birlikte HPA aksına ait herhangi bir parametre KİMK değerleri için bağımsız faktör olarak gösterilmemiştir. Sadece yaş literatür ile uyumlu olarak KİMK için bağımsız belirleyici olarak kabul edilmiştir. Non-fonksiyonel adrenal insidentalomalı kişilerde artmış karotis arter intima media seviyesinin, kortizolün direkt etkisinden ziyade az miktarda otonomik kortizol salınımı ile ilişkili metabolik sendrom ve insulin direncinin sonucu olduğu düşünülmüştür. Endotelyal sistem üzerinde kortizolün primer etkisinden bahsetmek için daha çok kanıtı ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızda da hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KİMK daha yüksek bulundu ancak hastalar ile normal kilolu kontrol grubu arasında fark saptanmadı ve yaş ile KİMK ölçümü arasında pozitif ilişki bulundu. KİMK'deki artışın adrenal insidentalomanın direkt etkilerinden çok obezite ve ilişkili risk faktörleriyle bağlantılı olma olasılığı daha yüksek gibi görünmektedir.

KİMK ölçümü aynı zamanda karotis arter duvarında hipertansiyonun birikmiş etkilerini değerlendirmek amacıyla da kullanılan basit ve ucuz bir yöntemdir. Hipertansiyonlu hastalarda protrombik sürecin organ hasarı varlığı ve şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve orta yaşlı kişilerde trombin oluşumuyla karotis arter intima media kalınlığı arasında klinik olarak aşikâr aterosklerotik hastalık olmaksızın önemli düzeyde ilişki vardır. Umeh EO ve arkadaşlarının (223) yaptığı çalışmada normotansif bireylerle karşılaştırıldığında hipertansiflerde KİMK değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Beşir F. ve arkadaşlarının (224) Türk erişkinlerde yaptıkları çalışmada sistolik kan basıncının KİMK için bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da sistolik TA arttıkça KİMK'de artış olduğu görüldü. Bu da ateroskleroz gelişiminde hipertansiyonun katkısını doğrulamaktadır.

Epidemiyolojik kanıtlar aterosklerotik damar hastalığı patogeneğinde kaogülasyon sisteminin önemli rol oynadığını gösterir (225) ve kardiyovasküler olayların artmış insidansı dolaşan fibrinojen seviyesinin yüksek olmasıyla ilişkilidir (226). Genel popülasyonda fibrinojen karotis arter hastalığı (227), serebrovasvüler hastalık (228) ve periferik damar hastalığı (229) için major bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Fibrinojen kan viskozitesini artırır, arteriyel fibrogenezi uyarır ve yıkım ürünleri mononükleer hücreler için kemotaktik ve düz kas hücreleri için mitojeniktir. Catena C. ve arkadaşlarının (230) yaptıkları çalışmada fibrinojenin karotis arter intima media kalınlığı ile direkt ilişkili olduğu görülmüştür. Bu bulgu karotis arter iç tabakasının kalınlaşmasının protrombik sürecin etkisinde olduğunu gösterir. Bizim çalışmamızda da fibrinojen arttıkça KİMK' de artış görüldü.

Yaşa bağımlı olarak plazma homosistein seviyesinde hafif artış gözlenir. Kadınlarda östrojenin homosistein düşürücü etkisi ortadan kalktığı için menopozda homosistein yükselir (231). Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) eksikliği hiperhomosisteineminin yaygın nedenidir; sigara, kahve tüketimi, sedanter yaşam

gibi birçok durumda homosistein seviyesinde artış izlenir. Bizim çalışmamızda da yaş ile homosistein düzeyi arasında pozitif ilişki saptandı.

Hiperhomosisteineminin etkilediği birçok aterojenik mekanizmalar vardır. Homosistein plazmada metabolize olduğunda reaktif oksijen ürünleri oluşturarak endotel hasarını artırır. Ayrıca damar intima tabakasındaki düz kas hücre proliferasyonunun uyarılması ve intima tabakasının kalınlaşması, damar duvarındaki lipid birikiminin ve LDL oksidasyonunun artışı, trombosit ve lökositlerin aktivasyonu, platelet tromboksan sentezinin uyarılmasına da yol açmaktadır. Ek olarak homosistein, koagülasyon sisteminin birçok faktörlerini etkileyerek trombin oluşumunu hızlandırır (232, 233). Bazı meta-analizler incelendiğinde plazma homosistein artışının aterosklerotik vasküler hastalıklara yol açtığı görülmüştür (234-237). Yapılmış bazı çalışmalarda homosisteinin artan KİMK ve plak oluşumu için bağımsız risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (238, 239). Biz de çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak KİMK ile homosistein arasında pozitif ilişki saptadık.

Aterosklerotik koroner arter hastalığı tüm dünyada morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Ateroskleroz tüm boyutlardaki kan damarlarını etkileyen sistemik arteriyel bir hastalıktır (240). Klinik bulgularını orta ve ileri yaşta gösteren ateroskleroz genellikle çocukluk çağlarında yağlı çizgilenmelerin oluşmasıyla başlar. Ateroskleroz, intimal düz kas hücre birikimi ve proliferasyonu, makrofaj ve T lenfositlerin infiltrasyonu ve bağ dokusu matriksinde, hücreler içerisinde ve çevresinde serbest kolesterol ve kolesterol esterleri biçiminde lipid depolanması ile karakterize kronik ilerleyici bir süreçtir. Endotele bağımlı nitrik oksitin görev aldığı vazodilatasyonun bozulmasıyla karakterize endotelial disfonksiyon ile yakından ilişkilidir (240-242). LDL kolesterol yüksekliği damar duvarındaki inflamatuvar yanıtta artışa neden olur ve endotel hasarına yol açar. Beşir F. ve arkadaşlarının sağlıklı yetişkinlerde yaptıkları çalışma LDL kolesterol ile korelasyon saptanan KİMK'nin, Türk toplumu için subklinik ateroskleroz ve gelecekteki kardiyovasküler risk yükünü ölçmede değerli bir test olduğunu düşündürmüştür (224). Youn ve arkadaşlarının 40-70 yaşları arasındaki 433 bireyde yaptıkları çalışmada sağlıklı bireylerde KİMK'nin yüksek LDL kolesterol seviyeleri ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (243). Biz de literatür ile uyumlu olarak LDL kolesterol ile KİMK arasında pozitif ilişki saptadık.

Kortizol, stres yanıtında anahtar rol oynayan hipotalamik-hipofizer-adrenal aksın komponentidir (244) ve bazı immünsüpresif etkileri vardır (245). DHEA bir diğer adrenal korteks hormonudur ve seks hormonu prekürsörüdür, dolaşımında sülfatlı formu olan DHEA-S daha baskındır. DHEA/DHEA-S oranı kortizolün immünite üzerindeki negatif etkilerini önler (246, 247). DHEA-S üretimi yaşla birlikte azalır, bu durum andropoz olarak adlandırılır. Kortizol üretimi ise sabit kalır, buna bağlı olarak kortizol/DHEA oranında artış izlenir. Bu yükselmiş oran yaşa bağlı immünite kaybıyla ilişkilidir. İleri yaşta daha sık görülen adrenal insidentaloma da DHEA-S bu nedenle düşük bulunabilir (64, 85). Biz de çalışmamızda yaş ile DHEA-S arasında negatif ilişki saptadık. Subklinik Cushing sendromlu olgularda bazal kortizol düzeyi normal olmasına karşın, kortizolün fizyolojik sirkadyen ritmi bozulmuştur (84, 85, 87, 88), otonom kortizol üretimine bağlı ACTH sekresyonunda baskılanma serum DHEA-S düzeyinde düşüklüğün en sık rastlanan hormonal bozukluk olmasının nedenidir. DHEA-S'in antiglukokortikoid aktivite yanı sıra nöroprotektif ve antiaterosklerotik etkisi vardır (248-253). Bazı epidemiyolojik çalışmalarda intima media kalınlığı (254, 255) ve kardiyovasküler hastalıklar (256, 257) için düşük DHEA-S düzeylerinin prediktif olduğu görülmüştür. Biz de çalışmamızda supresyon kortizölü ile DHEA-S arasında negatif ilişki saptadık, ancak çalışmamızın kısıtlılığı kontrol grubunda bu değerın çalışılmamış olması nedeniyle hastalar ve kontrol grubu arasında DHEA-S düzeylerinin karşılaştırılmamasıdır.

Gece kortizölünün yüksek saptanması, etiyoloji ne olursa olsun Cushing sendromu için spesifite ve sensitivitesi oldukça yüksek bir testtir (73). Tauchmanova L. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fibrinojen seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında subklinik Cushing sendromlu hastalarda belirgin yüksek bulunmuştur (258). Biz de çalışmamızda hastalarda kardiyovasküler hastalıklar ve venöz tromboz için bağımsız risk faktörü olarak görülen fibrinojeni gece kortizölü ile pozitif ilişkili bulduk. Bu durum gece kortizölünün yeterince baskılanamamasının inflamatuvar sürece yatkınlık oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Kortizöl karaciğerde ve kaslarda insülin duyarlılığını azaltarak karaciğerde glukoz yapımını artırır, kas dokusunda glukozun glikojen olarak depolanmasını azaltır, pankreastan insülin sekresyonunu baskılar ve lipolizi artırır (259). Adrenal insidentalomaların çoğunluğu (%70-80) hormon fazlalığının klasik klinik bulgu ve

semptomlarını göstermeyen non-fonksiyonel adenomlardır (15, 260-262). Bununla birlikte non-fonksiyonel adenomların % 5-47'sinde Cushing sendromu semptomları olmaksızın ılımlı kortizol hipersekresyonu vardır, bu durum subklinik otonom glukokortikoid hipersekresyonu veya subklinik Cushing sendromu olarak adlandırılır. Biz de çalışmamızda 'endojen hiperkortizolizm varsa kortizolün renal atılımı artacaktır' savına (155) dayandırılan 24 saat idrar kortizol ölçümü ile glukoz arasında pozitif ilişki saptadık.

Endojen vitamin D durumu, insan vücudundaki vitamin D rezervinin göstergesi olan 25-OH-D₃ düzeyine göre belirlenmektedir. Plazma yarı ömrü 20 gün olan 25-OH-D₃ düzeyi vitamin D eksikliği ve yetersizliği durumlarını tanımlamak için en iyi belirteçtir (263-268) .

Yaşla birlikte inaktif yaşam tarzının benimsenmesi, güneş ışığına maruziyetin azalması ve melanin pigmenti artışı nedeniyle 25-OH-D₃ üretiminde azalma olmasına bağlı olarak yaşlılar D vitamini eksikliği için risk altındadır. Prematüre ve dismatüre doğum, uzun süreli emzirme, pigmentli deri, 15 faktör üzerinde güneş koruyucu kullanımı, hava kirliliği, sigara, obezite, Crohn hastalığı, kistik fibroz, Çölyak gibi malabsorbsiyon sendromları, kronik renal yetmezlik, karaciğer yetmezliği, anti-epileptik ve HIV'de non-nükleozid reverse transkriptaz inhibitörleri kullanımı diğer risk faktörlerini oluşturur. Yıldırım İ. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ve D vitamini eksikliği arasında belirgin korelasyon izlenmemiştir (269). Bu durum çalışılan popülasyonun bireysel karakteristiklerine bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde yaşla D vitamini arasında ilişki saptanmadı. Ülkemizde sınırlı sayıdaki çalışma D vitamini eksikliğin sonbahar ve kış mevsiminde kısmen de yaşlılar için ortak bir sorun olduğunu göstermiştir. Kadınlardaki D vitamini eksikliği %70-75 civarındadır. D vitamini eksikliği oranlarının Ortadoğuda %80-84, Asya' da %60-65, Avrupa' da %50-55 ve Latin Amerika'da %50 olduğu görülmüştür (270-272) . D vitamini eksikliğin daha çok bayanlarda görülmesi güneş ışığına daha az maruziyet ve kadınlarda yağ dokusunun daha fazla olmasına bağlanabilir.

D vitamini, aktif metaboliti kalsitriolün [1,25(OH)D₃] reseptörleri aracılığıyla tüm vücutta geniş çapta etkileri olması nedeniyle vitaminden ziyade hormon olarak kabul edilir. D vitamini reseptörü birçok dokuda hücrelerin çekirdeğinde bulunan tip 2 nükleer reseptördür. Vitamin D reseptörleri ince barsak ve osteoblastın yanısıra

vücutta beyin, cilt, pankreas beta hücreleri, meme, kolon, immatür hücreler gibi neredeyse her doku ve hücrede tanımlanmıştır (273-275). Vitamin D reseptörleri kardiyovasküler sistemde vasküler düz kas, endotel ve kardiyomiyositlerde bulunur (276). Aktif D vitamini aktive T ve B lenfositler, monositler ve makrofajlarda bulunan vitamin D reseptörleri nedeniyle immünmodülatör rol oynar (277).

İnflamasyon reaksiyonunda ve ateroskleroz gelişiminde CRP artışı önemlidir. CRP sentezi TNF-alfa ve IL-6 ile düzenlenir. Kalsitriol doza bağımlı olarak TNF-alfa ve IL-6 sentezini baskılar (278). Bizim çalışmamızda da inflamasyon belirteçlerinden fibrinojen ve sedimentasyon ile D vitamini arasında negatif ilişki bulundu, ancak çelişkili şekilde diğer bir inflamasyon belirteci olan HsCRP ile pozitif korelasyon saptandı. Benzer ilişki Yıldırım İ. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da görülmüştür ve bu durumun infeksiyon, inflamatuvar süreçler, malnütrisyon, kaşeksi veya multivitamin eksikliğine bağlı olabileceği düşünülmüştür (269). Ancak sunulan bu gerekçeler bizim hasta profilimiz ile uyumlu değildir.

1,25(OH)D₃ böbreklerde kan basıncı hormonu renini azaltan en etkili hormonlardan biridir ve damar düz kasında bulunan D vitamini reseptörü aracılığıyla, 1,25 (OH)D₃ düz kas gevşemesini sağlar (279, 280). Ancak biz çalışmamızda kan basıncı ölçümü ile D vitamini düzeyi arasında ilişki saptamadık. Bu durum çalışmaya katılan hasta sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir.

Vitamin D eksikliği periferik arter hastalığı, MI, koroner arter hastalığı ve iskemik inmeyi içeren vasküler hastalığın çeşitli tiplerinde rol oynar. Vitamin D eksikliğinde parathormon (PTH) artar, renin-angiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktive olur, immün sistemde TNF-alfa ve IL-6 artar, IL-10 azalır; bu değişiklikler kardiyak hipertrofi, vasküler kalsifikasyon, kardiyak fibrozis ve kalp yetmezliğine yol açarak kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlar (281). Subklinik aterosklerozis tespitinde kullanılan non-invaziv ve ucuz bir yöntem olan, koroner kalp hastalıklarının ortaya konmasında EKG ve egzersiz testleri kadar diagnostik bulunan KİMK ölçümü, D vitamini düşüklüğü ile güçlü ve bağımsız ilişkilidir (282). Bizim çalışmamızda hastalarda D vitamini ile karotis arter intima media kalınlık ölçümü arasında direkt ilişki bulunmamasına rağmen, 25-OH-D₃ ≤ 20 olanlarda kardiyovasküler risk faktörleri olarak kabul edilen fibrinojen ve homosistein ile KİMK arasında pozitif ilişki saptandı. Bu durum çalışmaların daha çok tip 2 diyabetli

hastalarda D vitamini ve KİMK arasındaki ilişkiyi araştırmasına ve sürrenal insidentalomalı hastalarda benzer ilişkiyi inceleyen yeterli sayıda çalışma olmamasına bağlanabilir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmüştür.

Obezite sıklıkla azalmış vitamin D biyoyararlanımı, insülin direnci ve kronik inflamatuvar yanıtla ilişkilidir. En düşük 25-OH-D₃' e sahip hastalar daha obez olup trunkal yağ kitleleri daha fazladır, insülin direnci daha sıktır ve tokluk glukoz seviyeleri daha yüksektir. Ciddi obez kişilerde 25-OH-D₃ serum konsantrasyonları total yağ kitlesine bakılmaksızın sistemik inflamasyonuna çeşitli belirteçleri ile ters ilişkilidir (283). Bizim çalışmamızda da 25-OH-D₃ ≤ 20 olan grupta VKİ arttıkça D vitaminin azaldığı saptandı ve inflamatuvar belirteçler açısından Bellia A. ve arkadaşlarının obezlerde yaptıkları çalışma ile benzer sonuçlar elde edildi.

Vitamin D reseptörleri pankreatik beta hücrelerinde tanımlanmıştır (284) ve vitamin D aktif metaboliti olan kalsitriolün beta hücrelerinden glukozun uyardığı normal insülin salınımı için gerekli olduğu düşünülmektedir (285) . Kesitsel ve prospektif çalışmalarda insülin rezistansı (286, 287-291) , beta hücre fonksiyonu (287, 288, 290) ve glisemi ile ters ilişki gözlenirse de Chacko A. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (292) 25-OH-D₃ ile insülin, glukoz ve HOMA-IR arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Biyolojik kanıtlar, önceki kesitsel ve prospektif çalışmalar ele alındığında bu durum ilginç bulunmuştur. Bu farklılığın, obezitenin etkilerine odaklanan geçmiş çalışmaların aksine, çok değişkenli düzeltilmiş modellerde kardiyometabolik risk faktörlerine odaklanılmış olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür (287, 288). Çalışma rastgele seçim yöntemi nedenli obezitenin ana unsur olmadığı diğer randomize çalışmalarla uyumludur (287, 288, 293-301). Mevcut meta-analizler 8 randomize çalışmanın 5'inde D vitamini takviyesinin açlık plazma gukozu ya da diyabet insidansını etkilemediğini raporlamıştır (302). Bizim çalışmamız da Chacko A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu olarak glukoz, insülin, HOMA ile D vitamini arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

25-OH-D₃ ile lipid metabolizması arasındaki biyolojik mekanizma tamamen anlaşılmasa da, vitamin D'nin lipid metabolizmasında var olduğu bilinen gen dizilişinin transkripsiyon aktivitesini düzenlediği sanılmaktadır. Ek olarak geçmiş

çalışmalar D vitamininin dolaşan trigliserit seviyelerinde düşme ile sonuçlanan adipositlerdeki lipoprotein lipaz aktivitesini artırdığını göstermiştir (303) . Kısmen de diyetdeki kalsiyumun D vitamini ve lipid metabolizması arasındaki ilişkiyi etkilediği düşünülmektedir. Yüksek serum D vitamini konsantrasyonu yağ ve safra asitlerine bağlanabilen kalsiyumun barsaktan emilimini artırır (304), çözünmeyen lipid-kalsiyum kompleksleri oluşur, böylece kolesterolün emilimi azalır ve fekal atılımı artar (305, 306). Ek olarak, artmış hepatosellüler kalsiyum miktarlarına bağlı olarak hepatik trigliserid üretimi ve sekresyonu azalır (307). Düşük serum 25-OH-D₃ düzeyiyle ilişkili parathormon konsantrasyonunda artış, trigliseritlerin periferik uzaklaştırılmalarını azaltır ve hiperparatiroidizm durumunda hipertrigliseridemi görülür. García-Bailo B ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada vitamin D ile trigliserit, total kolesterol, LDL ve total/HDL arasında ters ilişki olduğu saptanmıştır (308), Chacko A. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise 25-OH-D₃ ile LDL ve HDL kolesterol arasında ilişki gözlenmemiştir, trigliserit ile ters ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise hastalarda 25-OH-D₃ ile lipid profili arasında anlamlı ilişki bulunmazken, normal kilolu ve obez kontrol grubunda HDL ile negatif, trigliserit ile pozitif ilişki olduğu görüldü. Hasta sayımızın az olması çalışmamızın istatistiksel gücünü kısıtlasa da, bu bulgular lipid profili ile 25-OH-D₃ arasındaki çelişkili ilişkinin netleştirilmesi için geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç olduğunu gösterir.

Adrenal insidentalomalı hastalarda abdominal obezite göstergesi olan bel çevresi ölçümlerinin yüksek olması vitamin D biyoyararlanımının azalmasının nedeni olabilir. Vitamin D eksikliği ve obezitenin birlikteliği kronik inflamatuvar yanıtı zemin hazırlamaktadır. 25-OH-D₃ ile inflamasyon belirteçleri sedimentasyon ve fibrinojen arasındaki negatif ilişki bu durumun sonucu gibi görünmektedir. Tüm evrelerinde kronik inflamasyonun önemli rol oynadığı aterosklerozun erken göstergesi olan KİMK'nin 25-OH-D₃≤20 olan grupta artış göstermesi yine aynı nedenle açıklanabilir.

Hiperkortizolizmin semptom ve bulguları olmaksızın insidental olarak saptanan adrenal kitlelerin sıklığı her geçen gün artmaktadır ve bu hastalara doğru yaklaşım önemlidir. Non-fonksiyonel adrenal insidentalomanın ateroskleroz ve metabolik sendrom riskini arttırmadığı ya da bu tip adrenal tümörün kardiyometabolik risk faktörleri olan hastalarda daha sık görülüp görülmediğine dair

veriler çelişkilidir. Artmış kardiyovasküler ve metabolik risk faktörleri varlığı tümörlerden çok az da olsa artmış kortizol üretimine bağlı olabilir. Ancak bu ılımlı kortizol yüksekliği yeterli derecede sensitivite ve spesifite ile gösterilememektedir. Bu ilişkinin net anlaşılabilmesi için daha çok sayıda ve detaylı çalışmalara gereksinim vardır. Ancak bu çalışmadan elde edilen veriler adrenal insidentalomaların ateroskleroza yatkınlık oluşturduğu ve subklinik inflamasyonla ilişkili olduğunu göstermiş olup tümüyle masum olmadığını düşündürmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Tüm kontrol grubu ile karşılaştırıldığında adrenal insidentaloması olan hastalarda yaş ortalaması daha yüksek bulundu.
2. Kadınlarda sürrenal insidentalomanın daha sık olduğu görüldü.
3. Abdominal obezite göstergesi olan bel çevresi adrenal insidentaloması olan hastalarda daha yüksek saptandı.
4. Sistolik tansiyon adrenal insidentaloması olan hastalarda normal kilolu ve obez kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulundu.
5. Adrenal insidentaloması olan hastalarda sistolik tansiyon ile sabah ve gece kortizolü arasında pozitif korelasyon bulundu.
6. Adrenal insidentaloması olan hastalarda sistolik tansiyon ile glukoz arasında pozitif ilişki gözlemlendi.
7. Diyastolik tansiyon adrenal insidentaloması olan hastalarda insülin ve HOMA ile pozitif ilişkili saptandı.
8. Adrenal insidentaloması olan hastalarda homosistein artışı ile sistolik tansiyon arasında pozitif korelasyon gözlemlendi.
9. Adrenal insidentaloması olan hastalar ve tüm kontrol grubunda sedimentasyon ile sistolik tansiyon arasında pozitif ilişki saptandı.
10. Sedimentasyon değeri adrenal insidentaloması olan hastalarda normal kilolu ve obez kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.
11. HsCRP değerini normal ve obez kilolu kontrol grubuna oranla adrenal insidentaloması olan hastalarda daha yüksek saptamakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.
12. Adrenal insidentaloması olan hastalarda ve tüm kontrol grubunda VKİ ile hsCRP arasında pozitif korelasyon saptandı.
13. Kardiyovasküler hastalıklar ve venöz tromboz için risk faktörü olan fibrinojenin adrenal insidentaloması olan hastalarda gece kortizolü ile pozitif ilişkili olduğu saptandı.
14. Sublinik ateroskleozun göstergesi olan KİMK ölçümü hasta ve kontrol grubunda yaş ile ileri düzeyde pozitif ilişki gösterdi.
15. Adrenal insidentaloması olan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KİMK daha yüksek bulundu.

16. Adrenal insidentaloması olan hastalarda sistolik tansiyon ile KİMK arasında pozitif ilişki olduğu görüldü.
17. Tüm grup ele alındığında fibrinojenin KİMK ölçümü ile pozitif korele olduğu izlendi.
18. Adrenal insidentaloması olan hastalarda LDL ile KİMK arasında pozitif ilişki saptandı.
19. Homosistein adrenal insidentaloması olan hastalarda KİMK ile pozitif ilişkili bulundu.
20. Adrenal insidentaloması olan hastalarda homosistein düzeyinin yaş ile artış gösterdiği saptandı.
21. Adrenal insidentaloması olan hastalarda yaş ile DHEA-S arasında negatif korelasyon izlendi.
22. Supresyon kortizolü adrenal insidentaloması olan hastalarda DHEA-S ile negatif ilişkili saptandı.
23. Hasta ve tüm kontrol grubunda yaş ile 25-OH-D₃ arasında korelasyon gözlenmedi.
24. Hasta ve tüm kontrol grubu ele alındığında 25-OH-D₃ ile fibrinojen ve sedimentasyon arasında negatif ilişki bulundu.
25. Kan basıncı ölçümü ile 25-OH-D₃ düzeyi arasında hasta ve tüm kontrol grubunda korelasyon saptanmadı.
26. Adrenal insidentaloması olan hastalarda 25-OH-D₃ ile lipid profili ve glukoz-insülin-HOMA arasında anlamlı ilişki bulunmadı.
27. Adrenal insidentaloması olan hastalarda 25-OH-D₃ ile karotis arter intima media kalınlık ölçümü arasında direkt ilişki gözlenmedi.
28. Fibrinojen düzeylerinin 25-OH-D₃ ≤ 20 olan hasta ve tüm kontrol grubunda daha yüksek olduğu izlendi.
29. 25-OH-D₃ ≤ 20 olan hasta ve tüm kontrol grubunda VKİ arttıkça 25-OH-D₃ düzeyinin azaldığı görüldü.

KAYNAKLAR

1. Abecassis M, McLoughlin MJ, Langer B. Serendipitous adrenal mass: prevalence, significance and management. *AM J Surg.* 1985;149:783-788.
2. Moreira SG, Pow Sang JM. Evaluation and management of adrenal masses. *Cancer Control.* 2002;9:326-34.
3. Prager G, Heinz-Peer G, Passler C. Surgical strategy in adrenal masses. *Eur J Radiol.* 2002;41:70-77.
4. Russi S, Blumenthal HT, Gray SH. Small adenomas of the adrenal cortex in hypertension and diabetes. *Archives of Internal Medicine.* 1945;76:284-291.
5. Common RR, Callaway CP. Adenomas of the adrenal cortex. *Archives of Internal Medicine.* 1948;8:37-41.
6. Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ('incidentaloma'). *Annals of Internal Medicine.* 2003;138:424-429.
7. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocrine Reviews.* 2004;25:309-340.
8. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocrine Reviews.* 1995;16:460-484.
9. Cook DM, Loriaux DL. The incidental adrenal mass. *American Journal of Medicine.* 1996;101:88-94.
10. Chidiac RM, Aron DC. Incidentalomas a disease of modern technology. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 1997;26:233-253.
11. Copeland PM. Adrenal incidentaloma. *Current Trends in Endocrinology and Metabolism.* 1997;6:189-194.
12. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2000;85:637-644.
13. Young WF. Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Rochester, Minnesota. *Endocrine and Metabolism Clinics of North America.* 2000;29:159-185.

14. Terzolo M, Osella G, et al. Adrenal incidentalomas. In: WW De Herder, editor. In functional and morphological imaging of the endocrine system. Endocrine Updates, Boston: Kluwer Academic Publishers. 2000;7:191-211.
15. NIH. State-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ('incidentaloma'). NIH Consensus and State-of-the-Science Statements. 2002;19:1-23.
16. McLeod MK, Thompson NW, Gross MD, et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentalomas. Pitfalls in diagnosis and management. The American Surgeon. 1990;56:398-403.
17. Terzolo M, Osella G, Ali A, Boretta G, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma. Clinical Endocrinology. 1998;48:89-97.
18. Luton JP, Martinez M, Coste J, Berthrat J. Outcome in patients with adrenal incidentaloma selected for surgery: analysis of 88 cases investigated in a single clinical center. European Journal of Endocrinology. 2000;143:111-117.
19. Tsagarakis S, Kokkoris P, Roboti C, et al. The low-dose dexamethasone suppression test in patients with adrenal incidentalomas: comparisons with clinically euadrenal subjects and patients with Cushing's syndrome. Clinical Endocrinology. 1998;48:627-633.
20. Caplan RH, Strutt PJ, Wickus GG. Subclinical hormone secretion by incidentally discovered adrenal masses. Archives of Surgery. 1994;129:291-296.
21. 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. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2000;85:637-644.
22. Terzolo M, Osella G, Ali A, Boretta G, et al. Different patterns of steroid secretion in patients with adrenal incidentaloma. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1996;81:740-744.
23. Tanabe A, Naruse M, Nishikawa T, Yoshimoto T, Shimizu T, et al. Autonomy of cortisol secretion in clinically silent adrenal incidentaloma. Hormone and Metabolic Research. 2001;33:444-450.

24. Tsagarakis S, Vassiliadi D, Thalassinos N. Endogenous subclinical hypercortisolism: Diagnostic uncertainties and clinical implications. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2006;29:471–482.
25. Shen WT, Lee J, Kebebew E, Clark OH, Duh QY. Selective use of steroid replacement after adrenalectomy: lessons from 331 consecutive cases. *Archives of Surgery*. 2006;141:771–774.
26. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000;85:1440–1448.
27. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, Suzuki T, Watanabe T. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection. *Clinical Endocrinology*. 2001;54:797–804.
28. Erbil Y, Ademoglu E, Ozbey N ve ark. Evaluation of the cardiovascular risk in patients with subclinical Cushing syndrome before and after surgery. *World Journal of Surgery*. 2006;30:1665–1671.
29. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, et al. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1999;84:2664–2672.
30. Eustachius B, Hiatt JR, Hiatt N, Venice V. *Anatomica de Renum structura, Efficio et Administratione. The Conquest of Addison's Disease*. *Am J Surg*. 1997;174-280.
31. Gaunt R. History of the adrenal cortex. In: Greep RO, Astwood EB, editörs. *Handbook of Physiology, Sec.7: Endocrinology. Vol VI: Adrenal gland*. American Physiological Society, Washington. 1975;1.
32. Welbourn RB. Anonymous the history of endocrine surgery. New York: Praeger. 1990;147-210.
33. Cuvier GLC. *Lecons d'anatomie comparee*, Paris: Baudouin. 1997;1800-1805.
34. Mihai R, Farndon JR. Surgical embryology and anatomy of the adrenal glands. In: Clark OH, Duh Q, editörs. *Textbook of Endocrine Surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders. 1997;447-459.

35. Orchard T, Grant CS, van Heerden JA, Weaver A. Pheochromocytoma continuing evolution of surgical therapy. *Surgery*. 1993;114-1153.
36. Harrison TS. Adrenal Glands. In: Schwartz SI, editor. *Principles of surgery*. 4, McGraw Hill Book Co, Singapore. 1985;1488.
37. Addison T. On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. London: Samuel Highley. 1997;447-459.
38. Baxter JD, Tyrrell JB. The adrenal cortex. In: Felix P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA, editors. *Endocrinology and metabolism*. McGraw Hill Book Co. New York. 1981; 385.
39. Tan SY, Mulrow PJ. Aldosterone in hypertension and adenoma. In: Bondy PK, Rosenberg LE, editors. *Metabolic control and disease*. Saunders, Philadelphia. 1979;1501.
40. Wells SA, Santen RJ. The pituitary and adrenal glands. In: Sabiston DC, editor. *Textbook of surgery*. Ed.13. WB Saunders Co.1986.
41. Neville AM, O'Hare MJ. The human adrenal cortex. New York. 1982;11.
42. Jeffrey AN. Adrenal. In: Seymour I, Schwartz MD, editors. *Principles of surgery*. 1999;2:1630-33.
43. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins pathologic basis of disease. In: Saunders WB, editor. Philadelphia. 1989;1248.
44. Netter FH. Ciba collection of medical illustrations. Endocrine system and selected metabolic diseases. Vol.4, Ciba Pharmaceutical NJ. 1965;77.
45. Tannenbaum M. Ultrastructural pathology of the adrenal cortex. In: Sommers SC, editor. *Endocrine pathology decermial*. Appleton Century Crofts. New York. 1975;423.
46. Anderson E, Haymaker W, Joseph M. Hormonal and electrolyte studies of patients with hyperadrenocortical syndrome. *Endocrinology*. 1977;185:524-531.
47. Gröndal S, Hamberger B. Adrenal Physiology. In: Clark OH, Duh Q, editors. *Textbook of endocrine surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders. 1997;461-465.
48. Young JB, Landsberg L. Catecholamines and the adrenal medulla. In: Wilson JD, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia: W.B.Saunders. 1998;665-728.

49. Sippel RS, Chen H. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Surg Clin North Am.* 2004;84:875-885
50. Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("Incidentaloma"). State-of-the-Science NIH Conference Statement. *Ann Intern Med.* 2003;138:424-429.
51. Russi BH. Small adenomas of the adrenal cortex in hypertension and diabetes. *Arch Intern Med.* 1945;76:284-291.
52. Commons RR. Adenomas of the adrenal cortex. *Arch Intern Med.* 1948;81:37-41.
53. Kokko BT, Bermann MM. Adrenal adenoma and hypertension. *Lancet* 1. 1967; 468-470.
54. Dobbie JW. Adrenocortical nodular hyperplasia: the ageing adrenal. *J Pathol.* 1969;99:1:1-18.
55. Reinhard SW, Schubert B. Nodules and adenomas in the adrenal cortex: Incidence in post-mortem series and correlation with clinical data. *Exp Clin Endocrinol* 102 (Suppl 1). 1994;192.
56. Barzon L, Sonino N, Fallo F, et al. Prevalance and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:273-285.
57. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev.* 1995;16:460-84.
58. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of The Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:637-644.
59. Barzon L, Fallo F, Sonino N, et al. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2002;146:61-66.
60. Dobbie JW. Adrenocortical nodular hyperplasia: The aging adrenal. *J Pathol.* 1969;99:1-18.
61. Ferrari M, Mantero F. Male aging and hormones: the adrenal cortex. *J Endocrinol Invest.* 2005;28:92-95.
62. Kasperlik-Zeluska AA. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997; 46-1:29-37.

63. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. Incidentally discovered adrenal tumours: endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:55-62.
64. Flecchia D, Mazza E, Carlini M, et al. Reduced serum levels of dehydroepiandrosterone sulphate in adrenal incidentalomas: a marker of adrenocortical tumor. *Clin Endocrinol.* 1995;42:129-134.
65. Cerfolio RJ, Vaughan ED, Brennan TG. Accuracy of computed tomography in predicting adrenal tumor size. *Surg Gynecol Obstet.* 1993;176:307-309.
66. Gruhn JG, Gould VE. The adrenal glands. In: Kissane JM, editor. *Anderson's pathology.* Ed. 9. The CV Mosby Co, Philadelphia. 1990;1580.
67. Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH. Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol.* 1992;1:147.
68. Bloom W, Fawcett DW. Adrenal glands and paraganglia. In: Anonymous A , editor. *Textbook of Histology.* 1975;540-555.
69. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population based study. *J Clin End Metab.* 2001;86(1): 117-23.
70. Findling JW, Raff H. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2001;30(3):729-47.
71. Carroll TB, Findling JW. The diagnosis of Cushing's syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11:147-153.
72. 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(15):26-40.
73. Findling JW, Raff H. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2005;43:385-402.
74. Carrasco CA, Coste J, Guignat L, et al. Midnight salivary cortisol determination for assessing the outcome of transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4228-4234
75. Cannavo S, Almoto B, Dall'Asta C, et al. Long-term results of treatment in patients with ACTH-secreting pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol.* 2003;149(3):195-200.

76. Yap LB, Turner HE, Adams BT, et al. Undetectable post-operative cortisol does not always predict longterm remission in Cushing's disease, even in good surgical hands. *Clin Endocrinol*. 2002;56:25-31.
77. Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, et al. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:358-62.
78. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2005;34:423-39.
79. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD. Management of the clinically inapparent adrenal mass (incidentaloma). *Ann Intern Med*. 2003;138(5):424-9.
80. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. Risk factors and long term follow up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:520-526.
81. Libe R, Dall'Asta C, Barbetta L, et al. Long term follow up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2002;147:489-494.
82. Grossrubatscher E, Vignati F, Possa M, et al. The natural history of incidentally discovered adrenokortikal adenomas. *J Endocrinol Invest*. 2001;24:846-855.
83. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson B, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: A Consensus Statement. *J Clin Endocr Metab*. 2003;88(12):5593-5602.
84. Reincke M, Nieke J, Krestin GP, et al. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma: comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75:826-832.
85. Osella G, Terzolo M, Borretta G, et al. Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:1532-1539.
86. Ross NS. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1994;23:539-546.
87. Terzolo M, Ali A, Osella G, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48:89-97.
88. McLeod MK, Thompson NW, Gross MD. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentalomas: Pitfalls in diagnosis and management. *Ann Surg*. 1990;56:398-403.

89. Bencsik Z, Szabolcs I, Kovacs Z, et al. Low dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S) level is not a good predictor of hormonal activity in non selected patients with incidentally detected adrenal tumours. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1726-1729.
90. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29-1:43-56.
91. Sippel RS, Chen H. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Surg Clin N Am.* 2004;84:875-885.
92. Ambrosi B, Peverelli S, Passini E, et al. Abnormalities of endocrine function in patients with clinically silent adrenal masses. *Eur J Endocrinol.* 1995;132:422-428.
93. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2005;34:423-439.
94. Terzolo M, Reimondo G, Bovio S, et al. Subclinical Cushing's syndrome. *Pituitary.* 2004;7:217-223.
95. Mansmann G, Lau J, Balk E, et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev.* 2004;25(2):309-40.
96. Didolkar MS, Bescher RA, Ellas EG, Moore RH. Natural history of adrenal cortical carcinoma. A clinicopathologic study of 42 patients. *Cancer.* 1981;47:2153-2158.
97. Egdahl RH. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. In: Najarian JS, Delaney JP, editors. *Advances in breast and endocrine surgery.* Year Book Medical Publishers Inc, Chicago. 1986;487.
98. Brennan MF, MacDonald JS. Cancer of the endocrine system; the adrenal gland. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology.* Ed.2, JB Lippincott Co. Philadelphia. 1985;192.
99. Harrison TS. Adrenal glands. In: Schwartz SI, editor. *Principles of surgery.* Ed.4, McGraw Hill Book Co, Singapore. 1985;1488.
100. Dunnick HR, Doppman JL, Gill JR, et al. Localization of functional adrenal tumors by computed tomography and venous sampling. *Radiology.* 1982;142:429-435.

101. Moss AA. Computed tomography of the adrenal glands. In: Moss AA, Gamsu G, Genant HK, editörs. *Computed tomography of the body*. WB Saunders Co, Philadelphia. 1983;837.
102. Arnaldi G, Masini AM, Giacchetti G, et al. Adrenal incidentaloma. *Braz J Med Biol Res*. 2000;33(10):1177-1189.
103. Seiler L. Diagnosis of primary aldosteronism: value of different screening parameters and influence of antihypertensive medication. *Eur J Endocrinol*. 2004;150-3:329-37.
104. Doppman JL, Gill JR. Hyperaldosteronism: sampling the adrenal veins. *Radiology*. 1996;198:309.
105. Ikeda DM, Francis IR, Glazer GM, Amendola MA, Gross MD, Aisen AM. The detection of adrenal tumors and hyperplasia in patients with primary aldosteronism: comparison of cintigraphy, CT and MR imaging. *Am J Roentgenol*. 1989;153-301.
106. Doppman JL, Gill JR, Miller DL, et al. Distinction between hyperaldosteronism due to bilateral hyperplasia and unilateral aldosteronoma. Reliability of CT. *Radiology*. 1992;184-677.
107. Vaughan NJA, Jowett TP, Slater JDH, et al. The diagnosis of primary hyperaldosteronism. *Lancet*. 1981;1(8212):120.
108. Sciarra F, Tosti Croce C, Toscano V. Androgen-secreting adrenal tumors. *Minerva Endocrinol*. 1995;20-63.
109. Lanigan D, Choa RG, Evans JA. Feminizing adrenocortical carcinoma presenting with gynaecomastia. *Postgrad Med J*. 1993;69:481.
110. Gross MD, Kloss RT, Francis IR, Korobkin M, et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev*. 1995;16:460- 484.
111. Hedeland H, Östberg G, Hokfett B. On the prevalence of adrenocortical adenomas in an autopsy in relation to hypertension and diabetes. *Acta Med Scand*. 1968;184:211-219.
112. Mihai R, Farndon JR. Surgical embryology and anatomy of the adrenal glands. In: Clark OH, Duh, Q, editörs. *Textbook of endocrine surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders.1997:447-459.

113. Orchard T, Grant CS, Van Heerden JA, Weaver A. Pheochromocytoma continuing evolution of surgical therapy. *Surgery*. 1993;114:1153.
114. Ashley DJB. Histological appearances of tumours. In: Churchill Livingstone editör. Ed.3. Edinburgh. 1978.
115. Cagle PT, Hough AJ, Pyser TJ, Page DL, et al. Comparison of adrenal cortical tumors in children and adults. *Cancer*. 1986;57:2235-2240.
116. Hartmann WH, Warner NE, Dertel JE.. Annual anatomic pathology slide seminar. Proceedings of the 43rd. American Society of Clinical Pathologists, Chicago. 1977.
117. Page DL, De Lellis RA, Hugh A. Tumors of the adrenal. In: Atlas of Tumor Pathology. ser.2. fascicle 23. Armed Forces Institute of Pathology. Washington D.C. 1986.
118. Scott HH, Abumrad NN, Orth DN. Tumors of the adrenal cortex and Cushing's syndrome. *AnnSurg*. 1985;201:586-590.
119. Sommers SC. Adrenal glands. In: Kissane JM, editör. Anderson's pathology. Ed.8, The CV Mosby Co. St. Louis. 1985.
120. Warner NE, Straus FH. The adrenal. In: Silverberg SG, editör. Principles and practice of surgical pathology. Vol.2, John Wiley and Sons, New York. 1983.
121. Steingart DE, Oberman HA, Friedman BA. Adrenal cortical neoplasms procuding Cushing's syndrome. *cancer*. 1968;22:1005-1011.
122. Harrison JH, Mahoney EM, Bennett AH. Tumors of the adrenal cortex. *Cancer*. 1973;32:1227-1233.
123. Sommers SC. Adrenal glands. In: Anderson WAD, Kissane JM, editörs. Pathology. The CV Mosby Co. St. Louis. 1977;1671.
124. Tung GA, Pfister RC, Papanicolaou N, Yoder IC. Adrenal cysts; imaging and percutaneous aspiration. *Radiology*. 1989;73:107-112.
125. Scheible W, Coel M, Siemers PT, Seigel H. Percutaneous aspiration of adrenal cysts. *AJR*. 1977;128:1013-1017.
126. Cheema P, Cartagena R, Staubitz W. Adrenal cysts diagnosis and treatment. *J Urol*. 1981;126:396-341.
127. Vezina CT, McLoughlin MJ, Gray RR, Bird BL, Wise DJ. Cystic lesions of the adrenals: diagnosis and management. *J Can Assoc Radiol*. 1984;35:107-110.

128. Dunnick NR. Adrenal imaging. *AJR*. 1990;154:927-932.
129. Kanj HA, Noronha J, D'Aguillo AP, Amorosa LP. Bilateral adrenal myelolipomas with Cushing's syndrome. *JAMA*. 1988;259:3034-3040.
130. David Sutton. Textbook of radiology and imaging. Sixth Ed. Vol.2. 1061-1083.
131. Canten Tattaroğlu, Füzuzan Kaçar Döğler, Zeliha Çetin, Serdar Özbas, Hakan Erpek. Lenf nodu metastazı yapan bir adrenal ganglionörom: olgu sunumu. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2009;10(3):47 – 49.
132. Brennan MF, MacDonald JS. Cancer of the endocrine system; the adrenal gland. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editörs. *Cancer: Principles and practice of oncology*. Ed.2, JB Lippincott Co, Philadelphia. 1985;1192.
133. Henley DJ, Van Heerden JA, Graut CS, Carney JA, Carpenter PC. Adrenal cortical carcinoma, a continuing challenge. *Surgery*. 1983;94:926-931.
134. Nader S, Hickey RC, Sellin RV, Samaan NA. Adrenal cortical carcinoma, a study of 77 cases. *Cancer*. 1983;52:707-717.
135. Cohn K, Brennan M. Adrenocortical carcinoma. *Surgery*. 1986;100:1170-1175.
136. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *Z Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1440-1448.
137. Minowada S, Fujimura T, Takahasi N. Computed tomography-guided percutaneous acetic acid injection therapy for functioning adrenocortical adenoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88: 5814-5817.
138. Moreira SG, Pow-Sang JM. Evaluation and management of adrenal masses. *Cancer Control*. 2002;9:326-334.
139. Mantero F, Albiger N. A comprehensive approach to adrenal incidentalomas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004;48:583-591.
140. Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD. Management of the Clinically inapparent adrenal mass (incidentaloma). 2003;138:424- 430.
141. Kay R, Schumacher OP, Tank BS. Adrenocortical carcinoma in children. *J Urol* 1982;130:1130-1139.
142. Samaan NA, Hickey RC. Adrenal cortical carcinoma. *Semin Oncol*. 1987;14: 292-300.

143. Alp Özkan. Adrenokortikal tümörler. *Türk Pediatri Arsivi*. 2004;39:106- 109.
144. Khafagi FA, Gross GM, Shapiro B, Glazer GM, et al. Clinical significance of the large adrenal mass. *Br J Surg*. 1991;78:828.
145. Bodie B, Novick AC, Pontes JE, Straffon RA. The Cleveland clinic experience with adrenal cortical carcinoma. *J Urol*. 1989;141:257-261.
146. Jarabak J, Rice K. Metastatic adrenal cortical carcinoma: Prolenged regression with mitotane therapy. *JAMA*. 1981;246:1706-1712.
147. Joffe SN, Brown C, Noduler adrenal hyperplasia and Cushing's syndrome. surgery 1983;94:919-924.
148. Thompson NW, Cheung SY. Diagnosis and treatment of functioning and nonfunctioning adrenocortical neoplasms including incidentalomas. *Surg Clin North Amer*. 1987;67:423-430.
149. MacFarlane DA. Cancer of the adrenal cortex: The natural history, prognosis, and treatment in fifty-five cases. *Ann R Coll Surg Engl*. 23:155,1958.
150. Haq MM, Legha SS, Samaan NA. Cytotoxic chemotherapy in adrenal cortical cancer. *Cancer Treat Rep*. 1980;64:909-913.
151. Van Slooten H, Van Dosterom A. CAP (Cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) regiment in adrenal cortical carcinoma. *Cancer Treat Rep*. 1983;67: 377-342.
152. Haak HR, Hermans J, van de Velde CJ, Lentjes EG, Goslings BM, Fleuren GJ, Krans HM. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. *Br J Canc*. 1994;69:947.
153. Biochemistry Reference Ranges at Good Hope Hospital Retrieved 8 November 2009 (online). <http://en.wikipedia.org/wiki/Cortisol> [11.2.2013 23:10:03].
154. Derived from molar values using molar mass of 362 g/mol (online). Cortisol. <http://en.wikipedia.org/wiki/Cortisol> html [11.2.2013 23:10:03].
155. Raff H. Salivary cortisol: a useful measurement in the diagnosis of Cushing's syndrome and the evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinologist*. 2000;10:9-17.
156. Converted from $\mu\text{g}/24\text{h}$, using molar mass of 362.460 g/mol (online). Cortisol. <http://en.wikipedia.org/wiki/Cortisol> html [11.2.2013 23:10:03].

157. Görgeş R, Knappe G, Gerl H, Ventz M, Stahl F. Diagnosis of Cushing's syndrome: Re-evaluation of midnight plasma cortisol vs urinary free cortisol and low-dose dexamethasone suppression test in a large patient group. *Journal of endocrinological investigation*. 1999;22 (4):241–249.
158. Medline Plus Encyclopedia Cortisol urine (online). Cortisol. <http://en.wikipedia.org/wiki/Cortisol> html [11.2.2013 23:10:03].
159. Converted from nmol/24h, using molar mass of 362.460 g/mol (online). Cortisol <http://en.wikipedia.org/wiki/Cortisol> html [11.2.2013 23:10:03].
160. Raff H, Homar PJ, Burns EA. Comparison of two methods for measuring salivary cortisol. *Clin Chem*. 2002;48(1):207-8.
161. 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*. 2001;54(5):601-7.
162. Torpy DJ, Mullen N, Ilias I, et al. Association of hypertension and hypokalemia with Cushing's syndrome caused by ectopic ACTH secretion: a series of 58 cases. *Ann NY Acad Sci*. 2002;970:134-44.
163. Older R, Meore A, Gleen J, Hidalgo H. Diagnosis of adrenal disorders. *RCNA*. 1984;22:433-453.
164. Siegel M. *Pediatric body CT*. USA. Churchill Livingstone. 1988.
165. Putman C, Ravin C. *Textbook of diagnostic imaging*. USA. W.B.Saunders Company, Volume2, 1988.
166. Carroll M, Rumack WS, Charboneau J. *Diagnostic ultrasound*. 1991;11,289-294.
167. Tuncel E. *Klinik radyoloji. Böbreküstü bezi ve retroperiton*; 601-606.
168. Brovline K, Kreel L. Computer assisted tomography of normal suprarenal glands. *Computer assisted tomography*. 1978;2:1-4.
169. Timothy J. Welch, Patrick F. Shetty, John R. Haaga, Charles F. Lanzieri, Robert C. Gilkeson. *CT and MR imaging of the whole body. The Adrenal Glands*. Chapter 40. 1511-1535.

170. Glazer HS, Weyman PJ, Sagel SS, Levitt RG, McClennan BL, et al. Non functioning adrenal masses: incidental discovery on computed tomography. *AJR Am J Roentgenol*. 1982;139:81-85.
171. Ergül Z, Kaya O, Vural D, et al. Feokromasitoma ve cerrahi tedavisi; 11 vakanın değerlendirilmesi. *Cerrahi Tıp Bülteni*. 1995;4:30-35.
172. Amberson JB, Darracott V, Gray GF and Naus GJ. Flow cytometric analysis of nuclear DNA from adrenocortical neoplasms. *Cancer*. 1987;59:2091-2095.
173. Mannsman G, Lau J, Balk E, Rothberg M, et al. The clinically inapparent adrenal mass: Update in diagnosis and management. *Endocrinol Rev*. 2004;25: 309-340.
174. Francis IR, Gross MD, Shapiro B. Integrated imaging of adrenal disease. *Radiology*. 1992;184:1-6.
175. Minki Yoon, Seogjoon Kim. Retroperitoneal pleomorphic liposarkoma mimicking adrenal cancer in F-18 FDG PET / CT. *Korean Society of Nuclear Medicine*. 2010.
176. Pacak K, Eisenhofer G, Carrasquillo JA, et al. 6-18F (fluorodopamine positron emission tomographic (PET) scanning for diagnostic localization of pheochromocytoma. *Hypertension*. 2001;38:6-8.
177. Older R, Meore A, Gleen J, Hidalgo H. Diagnosis of adrenal disorders. *RCNA*. 1984;22:433-453.
178. M. Rumack WS, Charboneau J. Diagnostic ultrasound. 1991;11,289-294.
179. Bernardino ME, Walther MM, Phillips VM. CT guided adrenal biopsy: accuracysafety and indications. *AJR*. 1985;144:67-72.
180. Liessi G, Sandini F, Spaliviero B, Sartori F, Sabbadin P, Barbazza R. CT-guided percutaneous biopsy of adrenal masses. Experience of the technic in 54 neoplasm patients. *Radiol Med (Torino)*. Apr 1990;79(4):366.
181. Terzolo M, Pia A, Ali A, et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of metabolic syndrome?. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:998–1003.
182. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85, 637-644.

183. Filiz A.İ, Kurt Y. Klinik olarak belirgin olmayan adrenal kitleye yaklaşım. NIH Consensus and State-of-the-Science Statements. 2002;2:19.
184. Schoenenberger AW, Schoenenberger-Berzins R, Suter PM, Erne P. Effects of weight on blood pressure at rest and during exercise. *Hypertens Res.* 2013.
185. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Kakafika AI, et al. The role of renin-angiotensin system inhibition in the treatment of hypertension in metabolic syndrome: are all the angiotensin receptor blockers equal?. *Expert Opin Ther Targets.* 2007;11:191–20.
186. Sen Y, Aygun D, Yilmaz E, Ayar A. Children and adolescents with obesity and the metabolic syndrome have high circulating cortisol levels. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008;29:141–145.
187. Duclos M, Marquez Pereira P, Barat P, Gatta B, Roger P. Increased cortisol bioavailability, abdominal obesity, and the metabolic syndrome in obese women. *Obes Res.* 2005;13:1157–1166.
188. Weigensberg MJ, Toledo-Corral CM, Goran MI. Association between the metabolic syndrome and serum cortisol in overweight Latinoyouth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1372–1378.
189. Phillips DI, Barker DJ, Fall CH, Seckl JR, et al. Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance syndrome?. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:757–76.
190. Misra M, Bredella MA, Tsai P, Mendes N, Miller KK. Lower growth hormone and higher cortisol are associated with greater visceral adiposity, intramyocellular lipids, and insulin resistance in overweight girls. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;295:385–392.
191. Folkow B. Physiological aspects of the “defense” and “defeat” reactions. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1997;640:34–37.
192. Brunner EJ, Hemingway H, Walker BR, Page M, Clarke P, et al. Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case-control study. *Circulation.* 2002;106:2659–2665.
193. Mitchell BM, Webb RC. Impaired vasodilation and nitric oxide synthase activity in glucocorticoid-induced hypertension. *Biol Res Nurs.* 2002;4:16–21.

194. Kirilov G, Tomova A, Dakovska L, Kumanov P, Shinkov A, Alexandrov AS. Elevated plasma endothelin as an additional cardiovascular risk factor in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:549–553.
195. Sarafidis PA, Lasaridis AN. Insulin resistance and endothelin: another pathway for renal injury in patients with the cardiometabolic syndrome?. *J Cardiometab Syndr.* 2008;3:183–187.
196. Ganji V, Kafai MR. Demographic, health, lifestyle, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey 1988–1994. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:826–833.
197. Sutton K, Bostom A, Selhub J, et al. High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults. *Circulation.* 1997;96:1745-9.
198. Jourdheuil-Rahmani D, Rolland PH, Garcon D. Homocysteine induces synthesis and secretion of serine-elastase in isolated smooth muscle cells from human normal arteries. *Ir J Med Sci. Abstract.* 1995;16.
199. Misra A, Vikram NK. Clinical and pathophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue depots. *Nutrition.* 2003;19:457–466.
200. Frühbeck G, Salvador J. Role of adipocytokines in metabolism and disease. *Nutr Res* 2004;24:803–826.
201. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: Role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med.* 2004;116(6A):9–16.
202. Kawamoto R, Kusunoki T, Abe M, Kohara K, Miki T. An association between body mass index and high-sensitivity C-reactive protein concentrations is influenced by age in community-dwelling persons. [Doi:10.1177/0004563212473445](https://doi.org/10.1177/0004563212473445). 2013;457-64.
203. Ferranti S, Rifai N. C-reactive protein and cardiovascular disease: a review of risk prediction and interventions. *Clin Chim Acta.* 2002;317:1–15.
204. Shankar A, Li J, Nieto J, Klein BEK, Klein R. Association between c-reactive protein level and peripheral arterial disease among US adults without

- cardiovascular disease, diabetes, or hypertension. *Am Heart J.* 2007;154:495–501.
205. Labarrere CA, Zaloga GP. C-reactive protein: From innocent bystander to pivotal mediator of atherosclerosis. *Am J Med.* 2004;117(7):499–507.
 206. Lakshmi AB, Uma P, Venkatachalam Ch, Nageswar Rao GS. A simple slide test to assess erythrocyte aggregation in acute ST-elevated myocardial infarction and acute ischemic stroke: its prognostic significance. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011;54(1):63-9.
 207. Andresdottir MB, Sigfusson N, Sigvaldason H, Gudnason V. Erythrocyte sedimentation rate, an independent predictor of coronary heart disease in men and women: The Reykjavik Study. *Am J Epidemiol.* 2003;158(9):844-51.
 208. Lowe GD. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease. *J Thromb Haemost.* 2005;3(8):1618-27.
 209. Saadeh C. The erythrocyte sedimentation rate: old and new clinical applications. *South Med J.* 1998;91(3):220-5.
 210. Lopez-Bermejo A, Hernandez-Aguado I, Vera IJ, Recasens M, Esteve E, et al. Sex-specific, independent associations of insulin resistance with erythrocyte sedimentation rate in apparently healthy subjects. 2007;97(2):240-4.
 211. Rafnsson V, Bengtsson C. Erythrocyte sedimentation rate and cardiovascular disease. Results from a population study of women in Göteborg, Sweden. 1982;42(1):97-107.
 212. Kuller L, Borhani N, Furberg C, Gardin J, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol.* 1994;139:1164-79.
 213. Touboul PJ, Elbaz A, Koller C, et al. Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction: the Etude du Profil Genetique de l'Infarctus Cerebral (GENIC) case-control study. The GENIC Investigators. *Circulation.* 2000;102:313-8.
 214. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999;340:14-22.

215. Poredos P. Intima media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vasc Med*. 2004;9:46-54.
216. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74:1399-406.
217. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update of behalf of the advisory board of the 3rd and 4th watching the risk symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23:75-80.
218. Serkan Yener, Sinan Genc, Baris Akinci, Mustafa Secil, Tefvik Demir, Abdurrahman Comlekci, Senem Ertlav, Sena Yeşil. Carotid intima media thickness is increased and associated with morning cortisol in subjects with non-functioning adrenal incidentaloma, Volume 35, Issue 3. 2009;365-370.
219. Koertge J, Al-Khalili F, Ahnve S, et al. Cortisol and vital exhaustion in relation to significant coronaryartery stenosis in middle-aged women with acute coronary syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2002; 27:893-906.
220. Varma VK, Rushing JT, Ettinger Jr WH. High-density lipoprotein cholesterol is associated with serum cortisol in older people. *J Am Geriatr Soc*. 1995; 43:1345–1349.
221. Phillips DIW, Barker DJP, Fall CHD, Seckl JR, Whorwood CB, Wood PJ, Walker BR. Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birthweight and the insulin resistance syndrome?. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998;83:757–760.
222. Ward AM, Fall CH, Stein CE, Kumaran K, Veena SR, Wood PJ, Syddall HE, Phillips DI. Cortisol and the metabolic syndrome in South Asians. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58:500–505.
223. Umeh EO, Agunloye AM, Adekanmi AJ, Adeyinka AO. Ultrasound evaluation of intima-media thickness of carotid arteries in adults with primary hypertension at ibadan, Nigeria. *West Afr J Med*. 2013;32(1):62-7.

224. Beşir FH, Yazgan S, Celbek G ve ark. Sağlıklı erişkinlerde karotis intima-media kalınlığının normal değerleri ve etkileyen parametreler. *Anadolu Kardiyol Derg.* doi:10.5152/akd.2012;127:427-433.
225. Folsom AR. Hemostatic risk factors for atherosclerotic disease: an epidemiologic view. *Thromb Haemost.* 2001;86:366-373.
226. Koenig W. Fibrinogen in cardiovascular disease: an update. *Thromb Haemost.* 2003;89:601-609.
227. Meade TW, Mellows S, Brozovic M. Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet.* 1986; 533-537.
228. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Koran-Bengsten K, et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1984;11:501-505.
229. Fowkes FGR, Housley E, Cawood EHH, et al. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int Epidemiol.* 1991;20:384-392.
230. Catena C, Colussi G, Brosolo G, Sechi AL. A prothrombotic state is associated with early arterial damage in hypertensive patients. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19:471-478.
231. Cortese C, Motti C. MTHFR gene polymorphism, homocysteine and cardiovascular disease. *Public Health Nutr.* 2001;4(2B):493-7.
232. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio cerebrovascular risk. *J Appl Genet.* 2008;49(3):267-82.
233. McDowell IF, Lang D. Homocysteine and endothelial dysfunction: a link with cardiovascular disease. *J Nutr.* 2000;130(Suppl. 2):369-72.
234. Ralph L. Pathogenesis classification and epidemiology of cerebrovascular disease. Rowland PL. Tenth Edition. *Merrit's Neurology.* 2000;35 217-274.
235. Finkelstain JD. Homocysteine: a history in progress. *Nutr Rev.* 2000;58:193-204.
236. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *New Eng J Med.* 1998;338:1042-50.

237. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in U.S. physicians. *JAMA*. 1992;268:877-81.
238. McQuillan BM, Beilby JP, Nidorf M, et al. Hyperhomocysteinemia but not the C677T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase is an independent risk determinant of carotid wall thickening. The Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS). *Circulation*. 1999;99:2383-8.
239. Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M, et al. Carotid artery intimal medial walls thickening and plasma homocysteine in asymptomatic adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 1993;87:1107-13.
240. Drouet L. Atherothrombosis as a systemic disease. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13:16.
241. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1994;89(5):2462-78.
242. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(5):1177-8.
243. Youn YJ, Lee NS, Kim JY, et al. Normative values and correlates of mean common carotid intima-media thickness in the Korean rural middle-aged population: the Atherosclerosis Risk of Rural Areas in Korea General Population (ARIRANG) study. *J Korean Med Sci*. 2011;26:365-71.
244. Ockenfels MC, Porter L, Smyth J, Kirschbaum C, et al. Effect of chronic stress associated with unemployment on salivary cortisol: overall cortisol levels, diurnal rhythm, and acute stress reactivity. *Psychosomatic Medicine*. 1995;57:460-467.
245. Bauer ME, Jeckel CM, Luz C. The role of stress factors during aging of the immune system. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1153:139-152.
246. Sacco M, Valenti G, Corvi Mora P, Wu FC, Ray DW. DHEA, selective glucocorticoid receptor antagonist: its role in immune system regulation and metabolism. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2002;25:81-82.

247. Hazeldine J, Arlt W, Lord JM. Dehydroepiandrosterone as a regulator of immune cell function. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2010;120:127–136.
248. Baulieu EE, Robel P. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) as neuroactive neurosteroids. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:4089–4091.
249. Phillips AC, Carroll D, Gale CR, Lord JM, et al. Cortisol, DHEA sulphate, their ratio, and all-cause and cause-specific mortality in the Vietnam Experience Study. *Eur J Endocrinol*. 2010;163:285–292.
250. Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1986;315:1519–1524.
251. Wang L, Hao Q, Wang YD, Wang WJ, Li DJ. Protective effects of dehydroepiandrosterone on atherosclerosis in ovariectomized rabbits via alleviating inflammatory injury in endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2011;214:47–57.
252. Bologna L, Sharma J, Roberts E. Dehydroepiandrosterone and its sulfated derivative reduce neuronal death and enhance astrocytic differentiation in brain cell cultures. *J Neurosci Res*. 1987;17:225–234.
253. Lapchak PA, Chapman DF, Nunez SY, Zivin JA. Dehydroepiandrosterone sulfate is neuroprotective in a reversible spinal cord ischemia model: possible involvement of GABA(A) receptors. *Stroke*. 2000;31:1953–1956.
254. Hougaku H, Fleg JL, Najjar SS, Lakatta EG, Harman SM, et al. Relationship between androgenic hormones and arterial stiffness, based on longitudinal hormone measurements. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290:234–242.
255. Creatsa M, Armeni E, Stamatelopoulos K, Rizos D, Georgiopoulos G, et al. Circulating androgen levels are associated with subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in healthy recently menopausal women. *Metabolism*. 2011.
256. Thijs L, Fagard R, Forette F, Nawrot T, Staessen JA. Are low dehydroepiandrosterone sulphate levels predictive for cardiovascular diseases?. A review of prospective and retrospective studies. *Acta Cardiol*. 2003;58:403–410.

257. Sanders JL, Boudreau RM, Cappola AR, Arnold AM, et al. Cardiovascular disease is associated with greater incident dehydroepiandrosterone sulfate decline in the oldest old: the cardiovascular health study all stars study. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:421–426.
258. Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri EA, Fazio S, Lombardi G. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:4872–4878.
259. Hacıbekiroğlu K. T.C. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Diyabetik ve non-diyabetik obez hastalarda tükürük, serum ve idrarda kortizolemi tayinlerinin irdelenmesi. İç Hastalıkları Kliniğinde Uzmanlık Tezi. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul,2008.
260. Copeland DM. The incidentally discovered adrenal mass. *Annals of Internal Medicine.* 1983;98:940–945.
261. Milton MD, Gross MD, Shapiro B. Clinically silent adrenal masses. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1993;77:885–889.
262. Seppel T, Schlaghecke R. Subclinical hypercortisolism in incidentally detected adrenal adenoma. *Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 1996,121:503–507.
263. Zitterman A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence?. *Br J Nutr.* 2003;89:552-72.
264. Taskapan H, Ersoy FF, Passadakı PS, Tam P, et al. Severe vitamin deficiency in chronic renal failure patients on peritoneal dialysis. *Clinical Nephrology.* 2006; 66/4:247-255.
265. Regınster JY. The high prevalence of inadequate serum vitamin D levels and implications for bone health. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(4):579-585.
266. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol.* 2005;62:265-281.
267. Janssen HCJP, Samson MM, Verhaar HJJ. Vitamin D deficiency, muscle function and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:611-5.
268. Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R, Mautino F, Cavanna A. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and functional recovery after hip fracture. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86:64-8.

269. Yildirim İ, Hur E, Kokturk F. Inflammatory markers: C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and leukocyte count in vitamin D deficient patients with and without chronic kidney disease. 2013;1-7.
270. Hekimsoy Z, Dinc G, Kafes S, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health*. 2010;10:782.
271. Wielen van der RPJ, Lowik MRH, Berg H, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *The Lancet*. 1995;346:207–210.
272. Gannage Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2000;15:1856–1862.
273. Holick MF. Vitamin D importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:362–71.
274. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. In: De Groot LJ, Jameson JL, editors. *Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders. 2001;1009–28.
275. Stumpf WE, Sar M, Reid FA, Tanaka Y, DeLuca HF. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science*. 1979;206:1188–1190.
276. Garabedian M, Tanaka Y, Holick MF, DeLuca HF. Response of intestinal calcium transport and bone calcium mobilization to 1,25 dihydroxyvitamin D₃ in thyroparathyroidectomized rats. *Endocrinology*. 1974;94(4):1022–1027.
277. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med*. 2002;8:174-9.
278. Van Lente F. Markers of inflammation as predictors in cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta*. 2000;293:31-52.
279. Weishaar RE, Simpson RU. Involvement of vitamin D₃ with cardiovascular function II: direct and indirect effects. *Am J Physiol*. 1987;253:675–83.
280. O’Connell TD, Weishaar RE, Simpson RU. Regulation of myosin isozyme expression by vitamin D₃ deficiency and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the rat heart. *Endocrinology*. 1994;134:899–905.
281. Kern TS. Role of vitamin D in cardiometabolic diseases. 2013;243934:10.

282. Giovanni Targher, Lorenzo Bertolini, Roberto Padovani, Luciano Zenari, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients. *Clinical Endocrinology*. doi: 0.1111/j.1365-2265.2006;02633:593–597.
283. Bellia A, Garcovich C, D'Adamo M, Lombardo M, Tesauro M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with systemic inflammation in severe obese subjects. doi: 10.1007/s11739-011-0559. 2013; 33-40.
284. Andersen R, Brot C, Mejborn H, et al. Vitamin D supplementation does not affect serum lipids and lipoproteins in Pakistani immigrants. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63:1150–3.
285. Maestro B, Campion J, Davila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J*. 2000;47: 83–91.
286. Cheng S, Massaro JM, Fox CS, et al. Adiposity, cardiometabolic risk and vitamin D status: the Framingham Heart Study. *Diabetes*. 2010;59:242–8.
287. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes and ethnicity in the third national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care*. 2004;27:2813–8.
288. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:820–5.
289. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemc status and insulin resistance. The Medical Research Council Ely Prospective Study. 1990-2000. *Diabetes*. 2008;57:2619–25.
290. Kayaniyil S, Vieth R, Retnakaran R, et al. Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:1379–81.
291. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr*. 2009;139:329–34.

292. Sara A Chacko, Yiqing Song, JoAnn E Manson, Linda Van Horn, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women. 2011;209-217.
293. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1321–7.
294. Lind L, Pollare T, Hvarfner A, Lithell H, Sorensen OH, Ljunghall S. Long-term treatment with active vitamin D (alphacalcidol) in middle-aged men with impaired glucose tolerance. *Diabetes Res.* 1989;11:141–7.
295. Orwoll E, Riddle M, Prince M. Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 1994;59:1083–7.
296. Fliser D, Stefanski A, Franek E, Fode P, Gudarzi A, Ritz E. No effect of calcitriol on insulin-mediated glucose uptake in healthy subjects. *Eur J Clin Invest.* 1997;27:629–33.
297. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract.* 2003;57:258–61.
298. Nilas L, Christiansen C. Treatment with vitamin D or its analogues does not change body weight or blood glucose level in postmenopausal women. *Int J Obes* 1984;8:407–11.
299. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care.* 2007;30:980–6.
300. De Boer IH, Tinker LF, Connelly S, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care.* 2008;31:701–7.
301. Hsia J, Heiss G, Ren H, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation.* 2007;115:846–54.
302. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med.* 2010;152:307–14.

303. Querfeld U, Hoffmann MM, Klaus G, Eifinger F, et al. Antagonistic effects of vitamin D and parathyroid hormone on lipoprotein lipase in cultured adipocytes. *J Am Soc Nephrol*. 1999;0(10):2158–64.
304. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Lanspa SJ, Healy JC, DeLuca HF. An investigation of sources of variation in calcium absorption efficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:406–11.
305. Welberg JW, Monkelbaan JF, de Vries EG, et al. Effects of supplemental dietary calcium on quantitative and qualitative fecal fat excretion in man. *Ann Nutr Metab*. 1994;38:185–91.
306. Vaskonen T, Mervaala E, Sumuvuori V, Seppanen-Laakso T, Karppanen H. Effects of calcium and plant sterols on serum lipids in obese Zucker rats on a low-fat diet. *Br J Nutr*. 2002;87:239–45.
307. Cho HJ, Kang HC, Choi SA, Ju YC, Lee HS, Park HJ. The possible role of calcium on the activation of microsomal triglyceride transfer protein in rat hepatocytes. *Biol Pharm Bull*. 2005;28:1418–23.
308. Bibiana García-Bailo, MSc Laura A. Da Costa, et al. Plasma Vitamin D and biomarkers of cardiometabolic disease risk in adult Canadians, 2007–2009. 2013;120230:1-9.

