

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ADRENAL İNSİDENTALOMALI HASTALARDA
SUBKLİNİK CUSHİNG SENDROMU

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdurrahim YILDIRIM

SAMSUN-2015

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ADRENAL İNSİDENT ALOMALI HASTALARDA
SUBKLİNİK CUSHİNG SENDROMU

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdurrahim YILDIRIM

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet Hulusi ATMACA

SAMSUN-2015

TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleği ve insani yönüyle örnek aldığım, tez çalışmalarımnda bilgi birikimi ve babacan tavrıyla desteğini esirgemeyen sevgili hocam **Prof. Dr. Hulusi Atmaca'ya**,

Uzun ve zorlu uzmanlık eğitimi boyunca tıbbi ve sosyal tüm konularla yakından ilgilenen, eğitimimde büyük payı olan başta anabilim dalı başkanı **Prof. Dr. Levent Altuğtop** olmak üzere tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca huzurlu ve kardeşçe bir çalışma ortamı içerisinde bulunduğum **çok sevgili asistan arkadaşlarıma**,

Zorlandığım her anda desteklerini arkamda hissettiğim, mutluluğumda benimle beraber sevinen ve başarımlarımla gurur duyan, maddi manevi desteğini göstermekten asla çekinmeyen **sevgili aileme**,

Birlikte çıktığımız hayat yolunda, iyi günde kötü günde daima yanımda olan, elimi hiç bırakmayan **sevgili eşime**,

Henüz bu yazdıklarımın farkında olmasalar da, bir gülüşüne dünyaları değiştirmeyeceğim, evdeki huzurum, neşem, mutluluğum, **canım kızlarım Ayşe Betül ve Fatma Beyza'ya**,

En içten duygularıyla teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
TABLO LİSTESİ.....	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Adrenal İnsidentaloma.....	3
2.1.1. Prevalans	3
2.1.2. Görüntüleme.....	5
2.1.3. İnce İğne Aspirasyon Byopisi	7
2.2. Hormonal Değerlendirme	7
2.2.1. Feokromasitoma	8
2.2.2. Primer Hiperalesteronizm	9
2.2.3. Sublinik Cushing Sendromu.....	10
2.3. İzlem ve Cerrahi	15
3. BİREYLER VE YÖNTEMLER	19
3.1. Bireyler	19
3.2. Yöntem	19
3.3. İstatiksel Analiz.....	21
3.4. Etik Kurul Onayı	21
4. BULGULAR	22
4.1. Sonuçlar (Özet)	30
5. TARTIŞMA.....	32
6. KAYNAKLAR	41
7. ÖZGEÇMİŞ.....	52

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotrop hormon
ALD	: Aldosteron
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CRH	: Corticotropin releasing hormon
DEXA	: Dual energy X-ray absorptiometry
DHEA-S	: Dihidroepiandrostenodion sülfat
DM	: Diyabetes mellitus
DST	: Deksametazon supresyon testi
HPA	: Hipotalamik pitüter adrenal
HT	: Hipertansiyon
HU	: Houndsfield Units
IGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsi
KMD	: Kemik mineral dansitometresi
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MR	: Manyetik rezonans
NIH	: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PRA	: Plazma renin aktivitesi
SCS	: Subklinik Cushing sendromu
TG	: Trigliserid
US	: Ultrason
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Tükürük kortizolü için 1 mg DST sonrası serum kortizolü $1,8\mu\text{g}/\text{dl}$ üzerinde olan hastalarda belirlenen spesifite ve sensitivite eğrisi.....28

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Adrenal insidentaloma tespit edilen 348 hastanın karakteristik özellikleri.....	4
Tablo 2. Klinik tanıya göre Bilgisayarlı Tomografide Hounsfiels Unit (HU) dağılımı...6	6
Tablo 3. Cinsiyete göre adrenal insidentaloma dağılımı	21
Tablo 4. Adrenal kitle yerleşimi	21
Tablo 5. 1 mg DST sonucuna göre kortizol düzeyi $<1,8\mu\text{g}/\text{dl}$ olan (Non-SCS) ve $\geq 1,8\mu\text{g}/\text{dl}$ olan (SCS) bireylerin karşılaştırılması	23
Tablo 6. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı	23
Tablo 7. Gruplara göre Hipertansiyon ve Tip 2 Diyabetes Mellitus sıklığı	24
Tablo 8. Gruplara göre kemik mineral yoğunluğu sonuçları	25
Tablo 9. Non-SCS grubla 1 mg DST sonucu $1,8-3\mu\text{g}/\text{dl}$ olan (Grup A) ve $\geq 3\mu\text{g}/\text{dl}$ olan (Grup B) hastaların istatistiksel olarak anlamlı gelen sonuçların birbiri ile kıyaslanması	27

ÖZET

AMAÇ: Adrenal insidentalomaların çoğu klinik olarak asemptomatik, hormon sekrete etmeyen benign adenomlar olsa da %10-15 kadarı anormal hormon sekresyonu ile ilişkilidir. Hormon salgılayan nedenlerin başında Subklinik Cushing Sendromu (SCS) gelir. Klinik olarak tipik Cushing Sendromu belirti ve bulguları olmaksızın, otonom kortizol sekresyonu gösteren adrenal adenomlu olgular SCS olarak tanımlanmaktadır. Asemptomatik olduğundan SCS tanısı için tam belirlenmiş kriterler bulunmamaktadır. Bu çalışmadaki amaç, adrenal insidentaloma nedeniyle araştırılan hastalardaki kortizol hipersekresyonu sıklığını araştırmak ve tanıda kullanılan testlerin klinik ve diğer biyokimyasal parametreler eşliğinde duyarlılıklarını saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamıza Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji kliniğinde Kasım 2012 - Ocak 2014 tarihleri arasında adrenal insidentaloma nedeni ile tetkik edilen 129 hasta dahil edildi. Malign tanısı olanlar ve Primer Aldosteronizm ve Feokromositoma tanısı alanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar 1mg deksametazon supresyon testi (DST) sonucuna göre kortizol değeri 1,8µg/dl'nin altı, 1,8-3µg/dl ve 3-5µg/dl arası ve ≥5µg/dl üzerindeki 4 gruba ayrıldı. Ancak ≥5µg/dl üstü hasta sayısı az (6 hasta) olduğundan gruplar arası karşılaştırmaya dahil edilmedi. Bu üç grup yaş, cinsiyet, hormonal tetkikleri (plazma ACTH, DHEAS, gece serum kortizolü, tükürük kortizolü) ve Cushing Sendromu ile ilişkili komorbiditeler (vücut kitle indeksi, diyabetes mellitus, hiperkolesterolemi, osteoporoz, hipertansiyon) açısından birbiri ile kıyaslandı. SCS hastaları için ROC analiz ile tükürük kortizolü cut-off değeri hesaplandı.

SONUÇ: 1 mg DST sonrası serum kortizolü ≥1,8µg/dl baz alındığında 29 hastada (%22,4), ≥3µg/dl baz alındığında 16 hastada (%12,4), ≥5µg/dl baz alındığında 5 hastada (%3,8) SCS tespit edildi. SCS hastalarında SCS olmayanlara göre 2mg DST sonrası serum kortizolü, gece tükürük kortizolü, bazal kortizol düzeyi, yaş, kitle boyutu, hipertansiyon prevalansı anlamlı yüksek bulundu. Merkezimizde çalışılan tükürük kortizolü kitine göre referans aralığı 0,04-0,56µg/dl'dir. Çalışmamızda ise 1mg DST sonucu 1,8µg/dl cut-off değer alınarak ROC analizi ile tükürük kortizolü için cut-off değeri 0,195 µg/dl olarak hesaplandı (%68 sensivite ve %57 spesifite ile).

TARTIŞMA: Adrenal kitle hacmi ve hasta yaşı artıkça 1 mg DST'de kortizol süpresyonu azalmaktadır. 1 mg DST'de kullanılan kortizol cut-off'u azaldıkça SCS sıklığı belirgin artmaktadır. Bu da asemptomatik olan adrenal insidentalomalı hastalarda gereğinden fazla SCS tanısına yol açabilir. Adrenal insidentalomannın değerlendirilmesinde tükrük kortizolü ile ilgili belirsizlik devam etmektedir. Tükrük kortizolü için çalışılan topluma göre yeni cut-off belirlenmelidir.

ABSTRACT

PURPOSE: Although most of the adrenal incidentalomas are clinically asymptomatic and benign adenomas which do not secrete hormone, about 10-15% of them are associated with hormone secretion. Subclinical Cushing Syndrome (SCS) is one of the main leading causes for hormone secretion. Cases with adrenal adenoma that present autonomous cortisol secretion without any signs and symptoms of clinically typical Cushing Syndrome are defined as SCS. Since it is asymptomatic, there are no fully established criteria for the diagnosis of SCS. The purpose of this study is to find out the frequency of cortisol hypersecretion in patients who are examined for adrenal incidentaloma and to find out the sensitivity of the tests used in diagnosis accompanied with clinical and biochemical parameters.

MATERIAL AND METHOD: 129 patients who had been examined for adrenal incidentaloma at Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Endocrinology Clinic between the dates November 2012 - January 2014 were included in the study. Those with a diagnosis of malignancy and those who were diagnosed as Primary Aldosteronism and Pheochromocytoma were not included. According to the cortisol response to 1mg dexamethasone suppression test (DST) result, the patients were grouped in four as patients with a cortisol response of less than 1,8 μ g/dl, patients with a cortisol response of 1,8-3 μ g/dl, patients with a cortisol response of 3-5 μ g/dl and patients with a cortisol response of more than \geq 5 μ g/dl. However, since the number of patients in the group \geq 5 μ g/dl were not enough (6 patients), they were not included in the comparisons among groups. These three groups were compared with each other in terms of age, gender, hormonal examinations (plasma ACTH, DHEAS, late night serum cortisol and salivary cortisol) and comorbidities associated with Cushing Syndrome (body mass index, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, osteoporosis, and hypertension). For patients of SCS, salivary cortisol cut-off value was calculated with roc analysis.

RESULTS: When the cortisol response to DST was taken as \geq 1,8 μ g/dl, 29 (22,4%) patients were found to have SCS, when it was taken as \geq 3 μ g/dl, 16 (12,4%) patients were found to have SCS and when it was taken as \geq 5 μ g/dl, 5 (3,8%) of the patients were found to have SCS. In SCS patients, the cortisol response to 2mg DST,

night salivary cortisol, basal cortisol level, age, adrenal mass size, the prevalence of hypertension were found to be significantly higher when compared with patients without SCS (cortisol response $<1,8\mu\text{g/dl}$). According to the salivary cortisol kit in our center, the reference interval was $0,04\text{-}0,56\ \mu\text{g/dl}$. In our study, as a result of 1 mg DST, $1,8\mu\text{g/dl}$ cut-off value was taken, cut-off value for salivary cortisol was found to be $0,195\ \mu\text{g/dl}$ with the sensitivity of 68% and specificity of 57%.

DISCUSSION: As the adrenal mass size and the patient's age increase, cortisol suppression in 1 mg DST decreases. As the cortisol cut-off used in 1 mg DST decreases, the frequency of SCS increases significantly and this may cause overdiagnosis of SCS in patients with asymptomatic adrenal incidentaloma. The uncertainty about salivary cortisol in the assessment of adrenal incidentaloma still continues. A new cut-off should be determined according to the population examined for salivary cortisol.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Adrenal insidentaloma herhangi başka bir nedenle yapılan görüntülemelerde adrenal bezde tespit edilen 1cm'den büyük kitle lezyonlarını tarifler (Young, 2000). Sıklığı tüm dünyada bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) gibi görüntüleme tekniklerinin artmasıyla birlikte belirgin artış göstermiştir (Nieman, 2010). İnsidentaloma sıklığı yaşla birlikte artmakla beraber ortalama %4-10 arasında seyretmektedir. 25 çalışmanın rapor edildiği 87,065 otopsilik bir seride sıklığı %6 olarak bulunmuştur (Kloos ve ark., 1995; Young, 2000). Abdominal BT ile yapılan bir başka çalışmada ise prevalans %4 olarak bulunmuştur (Bovio ve ark., 2006).

Adrenal insidentalomaların çoğu klinik olarak asemptomatik, hormon sekrete etmeyen benign adenomlar olsa da %10-15 kadarı anormal hormon sekresyonu ile ilişkili, çok daha nadir olarak da malign kitleler olarak bulunmuştur (Mantero ve ark., 1997). Bu sebeple tespit edilen adrenal kitlelerin fonksiyonallite ve malignensi açısından araştırılması gereklidir. Adrenal kitlelerin %4,7-5'i adrenal karsinom, %0,7-2,5'i ise metastatik kitlelerdir (Mantero ve ark., 2000; Young, 2000). Kitlenin malignite özellikleri taşıyıp taşımadığı görüntüleme özelliklerine ve kitlenin boyutuna göre tespit edilebilir (Pena ve ark., 2000; Boland ve ark., 2008).

Adrenal kitlelerin %10-15'i hormon salgılanmasına neden olur (Kloos ve ark., 1995; Mantero ve ark., 2000). Ortalama %7 Subklinik Cushing Sendromu, %3 Feokromasitoma, %1 oranında Primer Hiperaldosteronizm bulunur.

Klinik olarak tipik Cushing Sendromu belirti ve bulguları olmaksızın, otonom kortizol sekresyonu gösteren adrenal adenomlu olgular Subklinik Cushing Sendromu (SCS) olarak tanımlanmaktadır (Akehi ve ark., 2013). Otonom kortizol sekresyonun oluşturduğu klinik bulgular oldukça geniş çeşitlilik gösterdiğinden SCS tanısı için tam belirlenmiş kriterler bulunmamaktadır. Genel popülasyona oranla bu olgularda hipertansiyon (HT), ateroskleroz, obezite, bozulmuş glukoz toleransı (IGT), Tip 2 Diabetes Mellitus (DM), dislipidemi, osteoporoz gibi metabolik ve kardiyovasküler hastalıkların sıklığının artmış olduğu saptanmıştır (Tauchmanovà ve ark., 2002; Chiodini, 2011).

Subklinik Cushing Sendromu tanısı için serum bazal kortizol, adrenokortikotrop hormon (ACTH) ve dihidroepiandrostenodion sülfat (DHEA-S) değeri, 1 mg deksametazon supresyon testi (DST), 24 saatlik üriner kortizol atılımı, ritm kortizol düzeyleri ve gece tükürük kortizol düzeyi bakılabilir. Bu konuda yapılmış olan bir çok çalışmada 1 mg DST sonrası alınan cutoff değerinin düşük olmasına bağlı yalancı pozitiflikler meydana gelmesi, buna karşı cutoff değeri yüksek alındığında ise gerçek hastaların gözden kaçabilmesi durumu ortaya çıkmıştır (Wood ve ark., 1997). Bu çalışmadaki amaç, adrenal insidentaloma nedeniyle araştırılan hastalardaki kortizol hipersekresyonu (SCS) sıklığını araştırmak ve tanıda kullanılan testlerin klinik ve diğer biyokimyasal parametreler eşliğinde duyarlılıklarını saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Adrenal İnsidentaloma

Adrenal hastalıklarla ilişkili olmayan semptomlar nedeniyle yapılan BT, MR ve ultrason (US) gibi görüntüleme yöntemleri ile tesadüfen tespit edilen adrenal tümörlere adrenal insidentaloma denir (Young, 2000). Son yıllarda abdominal görüntüleme teknik ve teknolojisindeki gelişme ve bu yöntemlerin tanısallaşmasıyla sık istenmesi adrenal insidentaloma insidansında artışa neden olmaktadır (Nieman, 2010). Kanser şüphesi ile araştırılan ya da kanser nedeniyle evreleme tetkikleri yapılan hastalarda saptanan adrenal kitleler ve yeni tanı konmuş arteriyel HT olan hastaların tetkikleri sırasında saptanan adrenal kitleler insidentaloma tanımının dışında tutulmaktadır (Grumbach ve ark., 2003). Adrenal kitleler, insandaki en sık tümörlerdendir. Adrenal insidentalomaların büyük bir kısmı klinik olarak fonksiyonel olmayan benign kortikal adenomlardır (Kloos ve ark., 1995). Adrenal kitlelerin %10-15 kadarı anormal hormon sekresyonu ile ilişkili, çok daha nadir olarak da malign kitleler olarak bulunmuştur (Mantero ve ark., 1997). Yeni çalışmalar, benign tümörlerin bir kısmının da subklinik fonksiyonel olabileceğini göstermiştir (Barzon ve ark., 2000; Rossi ve ark., 2000). Bu sebeple tespit edilen adrenal kitlelerin fonksiyonellik ve malignensi açısından araştırılması gereklidir.

2.1.1. Prevalans

Adrenal insidentaloma prevalansı yapılan otopsi serilerinde %1 ile %8,7 arasında saptanmıştır (Nieman, 2010; Zieger ve ark.,2011). Toplam 87,065 otopsinin değerlendirildiği 25 çalışma sonucunda genel adenom sıklığı %5,9 olarak bulunmuştur (Kloos ve ark., 1995; Young, 2000). Abdominal BT ile yapılan bir başka çalışmada ise prevalans %4 olarak bulunmuştur (Bovio ve ark., 2006). Adrenal insidentalomalara en sık 5. ve 7. dekatlar arasında rastlanmaktadır ve kadınlar ve erkekler arasında anlamlı bir yaş farkı olmadığı gözlenmiştir (Kloos ve ark., 1995; Barzon ve ark., 2000; Mantero ve ark., 2000; Jongho ve ark., 2013). Sıklığı ileri yaşta, beyaz ırkta, obezlerde, diyabeti ve HT olan kişilerde daha fazladır. Otopsi serilerinde 30 yaş altı genç olgularda prevalans %0,2 iken 70 yaş üzerinde ise bu oranın %6,9 düzeyinde olduğu görülmüştür (Nieman, 2010; Zieger ve ark., 2011). Çalışmalarda bu kitlelere kadınlarda daha sık rastlandığı belirlenmiştir. Kadın erkek oranı:1,3-1,5 olarak saptanmıştır. Ancak otopsi

serilerinde cinsiyet farkı olmadığı izlenmektedir. Kadınlarda insidentaloma prevalansının daha yüksek olmasının nedeninin tanısal amaçlı abdominal görüntüleme yöntemlerinin erkeklere oranla daha sık kullanılması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Kloos ve ark., 1995; Barzon ve ark., 2000; Mantero ve ark., 2000). Adrenal kitleler vakaların %50-60'ında sağ bezde, %30-40'ında sol bezde, %10-15'inde ise bilateral lokalizasyonludur (Mantero ve ark., 2000). Bunun nedeninin görüntüleme amacıyla daha sık olarak kullanılan US'nin sol adrenal bezin görüntülenmesinde BT'ye göre yetersiz olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Çünkü BT ve otopsi serilerinde her iki adrenal bez arasında benzer dağılım gözlenmektedir (Kloos ve ark., 1995; Mantero ve ark., 2000). BT ile yapılan ve 348 hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada ise kitlelerin %30,2'si sağda, %62'si solda, %7,8'i bilateral izlenmiştir (Jongho ve ark., 2013).

Tablo 1. Adrenal insidentaloma tespit edilen 348 hastanın karakteristik özellikleri (Jongho ve ark., 2013)

Özellikler	Sayı	Oran (%)
<i>Yaş</i>		
<40	30	8,6
≥40-50	68	19,6
≥50-60	113	32,5
≥60-70	93	26,7
≥70	44	12,6
<i>Cinsiyet</i>		
Erkek	156	44,8
Kadın	192	55,2
<i>Lateralizasyon</i>		

Sağ	105	30,2
Sol	216	62,0
Her iki taraf	27	7,8

2.1.2. Görüntüleme

Adrenal insidentalomalı hastalara yaklaşımda önemli nokta, morbidite ve mortalite üzerine ciddi etkileri nedeniyle benign ve nonfonksiyone kitlelerin, malign ve hormon salgılayan kitlelerden ayırıcı tanısının yapılmasıdır (Barzon ve ark., 2000). Adrenal kitlelerin %2'si adrenal karsinom, %3'ü feokromasitoma ve %1'inden daha azını metastatik kitleler oluşturur (Zieger ve ark., 2011; McDermott ve ark., 2012). Kitlenin malignite özellikleri taşıyıp taşımadığı görüntüleme özelliklerine göre büyük oranda tespit edilebilir (Pena ve ark., 2000; Boland ve ark., 2008). Önceki görüntülemelerle karşılaştırma kitlenin benign malign ayırımında oldukça yararlıdır. Zira yıllar içinde değişme göstermemiş lezyonların malign olma ihtimali oldukça zayıftır. Kontrastsız BT ile bakılan kitlenin boyutu ve kontrast tutulumu benign malign ayırımı yapmada önemlidir. Tümör boyutu arttıkça malignite olasılığı da artış göstermektedir. Tümör çapı ≤ 4 cm iken adrenokortikal karsinom saptanma oranı %2 iken tümör çapı 4-6 cm arasında iken bu oran %6, çap > 6 cm olduğunda bu oran %25'e yükselmektedir (Grumbach ve ark., 2003; Zeiger ve ark., 2011; McDermott ve ark., 2012). Adrenaldeki kitlenin yağ içeriği ve perfüzyon karakterine göre belirlenen Hounsfield Units (HU) değeri benign adenomlarda oldukça düşük iken, yağ içeriği düşük olan malign kitlelerde yüksek olarak tespit edilir. Adrenal adenomlar hücre içi yağdan zengin oldukları için yoğunlukları düşüktür; kontrastsız görüntülemelerde < 10 HU yoğunlukta olanlar benigndir. Bu kriterin duyarlılığı %71, özgünlüğü %98'dir. Kontrastlı görüntülemelerde ise kontrasttan yıkanma oranı önemli bir kriterdir. Post kontrast 10. dakikada > 50 kontrasttan temizlenme varsa kitle benign adenomdur ki bu kriterin duyarlılığı %98, özgünlüğü %100 olarak kabul edilir; bu yönüyle de benign ve malign adrenal lezyonların ayırımında en güvenilir yöntemdir (Young, 2000; Nieman, 2010; Jongho ve ark., 2013). Öte yandan MR görüntüleme benign ve malign adrenal kitlelerin ayırımında kimyasal shift yöntemiyle avantaj sağlar. Kimyasal shift yöntemiyle

lezyon içi yağ yüksek duyarlılıkla saptanmaktadır. MR görüntülemesinde 'karşıt faz' görüntülerde sinyal intensitesinin %20'den fazla düşüş göstermesi adenom için tanısal kabul edilir (Young, 2000; Nieman, 2010; Jongho ve ark., 2013). Adrenal adenokarsinomların MR görüntüleri de oldukça spesifik görüntü verebilirler. Karsinomlar MR'da hem T1 hem de T2 ağırlıklı imajlarda heterojen ve hiperintens görüntü verir. Bunun nedeni bu tümörlerde sık rastlanan kanama ve santral nekrozdur. Kontrast madde uygulanımı ile yoğun kontrast tutan ve kontrastlanmanın olmadığı nodüler alanlar şeklinde heterojen bir görüntü verir (Dunnick ve ark., 2002). BT ile ayrıca kistik lezyonlar ve miyolipomların da ayrımı yapılabilir (Zeiger ve ark., 2011; McDermott ve ark., 2012). Güncel bilgilerin ışığında insidental adrenal kitlenin radyolojik değerlendirmesinde BT ile MR arasında tercih yapılabilmesini sağlayabilecek net veriler bulunmamaktadır. Erişim kolaylığı, düşük maliyeti ve kısa tetkik süresi nedeni ile BT adrenal lezyonların değerlendirilmesinde ilk kullanılacak tetkik olarak bir adım öne geçmektedir. Kontrastlı ve/veya kontrastsız BT inceleme sonrasında yağ içeriği düşük adrenal lezyon ile uyumlu görüntüler mevcut ise MR görüntüleme ve kimyasal şift görüntüler ayırıcı tanıda yararlı olacaktır (McDermott ve ark., 2012; Jongho ve ark., 2013).

Tablo 2. Klinik tanıya göre Bilgisayarlı Tomografide Hounsfiels Unit (HU) dağılımı (Jongho ve ark., 2013)

Klinik tanı (n)	<10 HU (%)	≥10 - 20 HU (%)	>20 HU (%)
Non-fonksiyone adenom (238)	107 (33,6)	73 (23,0)	58 (18,2)
Subklinik Cushing Sendromu (20)	12 (3,8)	4 (1,3)	4(1,3)
Primer hiperaldosteronizm (14)	9 (2,8)	2 (0,6)	3 (0,9)
Fokromasitoma (23)	1 (0,3)	3 (0,9)	19 (6,0)
Malign (8)	-	1 (0,3)	7 (2,2)
Miyolipom (9)	9 (2,8)	-	-

Kist (5)	-	2 (0,6)	3 (0,9)
Diğer (1)*	-	-	1 (0,3)
Toplam (318)	138 (43,4)	85 (26,7)	95 (29,9)

* Diğer, onkositom

2.1.3. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İnce iğne aspirasyon biyopsisinin (İİAB) temel amacı adrenal doku ile adrenal dışı doku ayrımını yapabilmektir (metastaz veya enfeksiyon gibi). Ancak benign adrenal kitleyi adrenal karsinomdan ayırt edemez. Bu nedenle İİAB bilinen adrenal dışı malignitesi olup evreleme açısından değerlendirilen ya da adrenal dışında malignite şüphesi olanlarda endike olabilir. İİAB'nin adrenal insidentaloma saptanmış, malignite anamnezi olmayan bir hastada kanıtlanmış bir etkinliği yoktur (Barzon ve ark., 2000; Grumbach ve ark., 2003). US veya BT eşliğinde yapılan İİAB körlemesine yapılan biyopsiye göre daha güvenlidir. 277 hastalık bir biyopsi serisinde komplikasyon oranı %2.8 olarak tespit edilmiştir (Welch ve ark., 1994). Komplikasyonlar arasında adrenal hematoma, abdominal ağrı, hematüri, pankreatit, pnömotoraks, adrenal bölgede abse gelişimi ve tümörün iğne ile yayılım riski sayılabilir (Welch ve ark., 1994; Young, 2000). Ayrıca feokromasitomalı hastalarda İİAB sonrası kanama ve hipertansiyon atağı gelişebilir. Bu nedenle İİAB yapılacak hastaların öncelikle feokromasitoma açısından 24 saatlik idrarda katekolamin ve metanefrin atımları incelenerek feokromositoma mutlaka ekarte edilmelidir (Barzon ve ark., 2000; Grumbach ve ark., 2003).

2.2. Hormonal Değerlendirme

İnsidental adrenal kitle nedeni ile yönlendirilen bir hastadaki hormonal değerlendirme, adrenal bez ilişkili hormon fazlalığı sendromlarından herhangi bir tanesi ile uyumlu klinik ve laboratuvar bulguları ile başvuran bir hastaya uygulanması gereken temel ve dinamik testleri içermektedir. Görüntüleme yöntemleri sonrasında kitlenin adrenal lipom, myelolipom veya kist ile uyumu olduğu saptanır ise ve radyolojik kanı net ise bu durumda ileri hormonal değerlendirme zorunlu değildir (Young, 2000; TEMD, 2014).

2.2.1. Feokromasitoma

Adrenal insidentaloma nedeni ile başvuran bir hastada eğer hormonal değerlendirme yapılacak ise ilk ekarte edilmesi gereken patolojidir. Adrenal insidentalomaların yaklaşık %5 inde feokromositoma tespit edilir (Young, 2010). Yapılan bir çalışmada feokromositoma tespit edilen 33 hastanın 19'u (%58) insidental olarak bulunmuştur ve bu 19 hastanın sadece 10 ununda hipertansiyon tanısı vardır (Motta-Ramirez, ve ark., 2005). Hastanın hipertansiyonu olmasa da feokromositoma taranmalıdır. Çünkü hastalık subklinik olsa da ölümcül seyredebilir (Sutton ve ark., 1981). Adrenal kitle görüntü özellikleri, feokromositoma olup olmadığının belirlenmesinde yardımcı olabilir (Young, 2010). Feokromositomalar genelde kontrastsız BT'de karaciğerle benzer yoğunlukta yuvarlak veya oval kitlelerdir. Büyük kitleler, kanama veya nekroz nedeniyle kistik yapı gösterebilir. Vakaların %10'unda kalsifikasyon vardır. Kanlanmasının fazla olması nedeniyle, genellikle ilk 10 dakikada verilen kontrastın %50'sinden azını kaybederler. MR'da T2 yoğunluklu görüntülerde, karaciğere göre belirgin hiperintensite saptanır (Cirillo ve ark., 1998; Szolar ve ark., 1998). Fakat tüm feokromositomalarda görüntülemelerde bu fenotipik özellikler olmadığı için biyokimyasal değerlendirme gereklidir. 24 saatlik idrar örneğinde fraksiyone metanefrin ve katekolaminlerin ölçülmesi adrenal insidentaloma tespit edilen tüm hastalar için önerilir. Fraksiyone metanefrin, katekolamin veya her ikisinin yüksek olarak tespit edilmesi feokromositoma tanısı için yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir (Mayo klinik serilerinde her ikisi için değer %91-98 arasındadır). Feokromositoma tanısının dışlanabilmesi için idrar fraksiyone metanefrinlerinin normal saptanması gerekmektedir (Sawka ve ark., 2003; Perry ve ark., 2007). Feokromositoma tanısı için ise, fraksiyone metanefrinlerin testin referans aralığının üst limitinden 3-4 kat fazla olması gerekmektedir. İdrar örneklerinde valin mandalik asit veya 5-hidroksi indol asetik asit gibi diğer metabolitlerin düzeylerinin ölçülmesi feokromositoma tanısı için düşük duyarlılık ve özgüllükte olduklarından önerilmemektedir (Sawka ve ark., 2003; Perry ve ark., 2007). Görüntüleme yöntemlerine göre subklinik feokromositoma şüphesi yüksek olanlarda 24 saatlik idrar sonuçları normal ise, fraksiyone plazma serbest metanefrin ölçümü yararlı olabilir (Lenders ve ark., 2002). Artmış fraksiyone plazma metanefrin düzeyinin feokromositoma için hassasiyeti (%96-100 arası) yüksek olmasına

rağmen, testin özgüllüğü düşüktür (tüm yaş gruplarında %85-89, ve 60 yaş üstünde %77) (Lenders ve ark., 2002; Sawka ve ark., 2003). Bu nedenle feokromositoma şüphesi yüksek olan vakalarda, plazma metanefrin seviyelerinin düşük çıkması feokromositoma tanısını ekarte ettirir ve gereksiz cerrahi önlenebilir. Böbrek yetmezliği, levodopa, labetolol, trisiklik antidepressanlar, sempatomimetikler gibi ilaçlar, ağır enfeksiyon, akut kardiyovasküler olaylar fraksiyone metanefrin atılımını değiştirebilir ve yanlış tanıları neden olabilirler. Kalsiyum kanal blokerleri, diğer antihipertansif gruplara göre, fraksiyone üriner katekolamin düzeyleri ile daha az etkileşir ve örnek toplanması sırasında güvenle kullanılabilir (Lenders ve ark., 2002; Sawka ve ark., 2003; Perry ve ark., 2007).

2.2.2. Primer Hiperaldosteronizm

Adrenal insidentalomalarda aldosteronoma prevalansı yaklaşık %1,6-3,8'dir (Barzon ve ark., 1998; Barzon ve ark., 2000). Aldosteronun fazla üretilmesi artmış kardiyovasküler hastalık ve diğer hastalıklarla ilişkilidir ve bu hastalarda aldosteron düzeylerinin normale getirilmesi veya mineralokortikoid reseptörlerinin bloke edilmesi gereklidir (Young, 2007). Spontan hipokalemi ($\leq 3,5$ mmol/l) primer hiperaldosteronizm tanısı için yeterli değildir, çünkü normokalemik primer aldosteronizm eskiden düşünüldüğünden %7-38 daha fazla sıklıkta görülmektedir (Bravo, 1994; Stowasser ve ark., 2003). Bu nedenle adrenal kitlesi olan tüm hipertansif hastaların primer aldosteronizm yönünden taranması önerilmektedir. En mantıklı tarama testi sabah plazma aldosteron konsantrasyonunun (ALD) plazma renin aktivitesine (PRA) oranıdır (Montori ve ark., 2002; Mulatero ve ark., 2004). Bu oran 25-30'un üstünde ise doğrulama testleri ve alt tiplendirme testlerine ilerlenmesi gerekmektedir. Ayaktan yapılacak ise test öncesinde tuz alımının kısıtlanmaması dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi postur değişikliklerinden de etkilenebileceği için test uygulanır iken bazı kurallara uyulması gerekmektedir. Hasta sabah aç olarak örnekleme için çağrılmalı, yataktan kalktıktan sonra en az yarım saat geçmiş olmalı ve örnekleme hasta en az 15 dakika oturduktan sonra yapılmalıdır. PRA için alınan kan örneğinin soğuk zincir koşullarında taşınması, fazla beklemeden santrifuje edilmesi örnek güvenirliliği için önemlidir. Böbrek yetmezliği, PRA'ni düşürerek yanlış pozitif sonuca neden olabilecek beta-bloker ve antisempatik ajan

kullanımı gibi durumlara özel dikkat edilmelidir. Kalsiyum kanal blokerleri primer hiperaldosteronizmlili hastalarda PRA' ni arttırabilir ve ALD deęerlerini normale dūřurebilir. Spironolakton, Epleronon ve diūretikler test ōncesi 4 hafta kesilmelidir. Eęer bu oran yūkseke, primer aldosteronizm tanısı, ek mineralokortikoid sekreteruar otonomi ōlęűmleriyle doęrulanmalıdır (Young, 2007). Dūřűk renin dűzeyi, ALD konsantrasyonu normal sınırdaki bile olsa yūkseke orana neden olur, bu durumda ALD/PRA oranının kullanımı ōnerilmemektedir. Salin infűzyon testi, fludrokortizon supresyon testi, 24saatlik idrarda aldosteron atılım testi gibi ek testler primer aldosteronizm tanısını doęrulamak ięin kullanılırlar (Young, 2000). Primer hiperaldosteronizm tanısı konulduktan sonra, mineralokortikoid sekrete eden adrenal kitlenin lateralizasyonunu doęrulamada; adrenal ven ōrneklemesi veya 131I-iodokolesterol sintigrafisi faydalı olabilir (Montori ve ark., 2002; Mulatero ve ark., 2004).

2.2.3. Subklinik Cushing Sendromu

Klinik olarak tipik Cushing Sendromu belirti ve bulgusu olmaksızın otonom ve dűzensiz kortizol sekresyonu gűsteren adrenal adenomlu olgular SCS olarak tanımlanmaktadır (Terzolo ve ark., 2005). Preklinik veya SCS ilk olarak 1981 yılında Charbonnel ve ark tarafından tanımlanmıştır (Charbonnel ve ark., 1981). Literatűrde preklinik ve subklinik terimleri birbirlerinin yerine kullanılmışlardır. SCS biyokimyasal testler ile konulmuş bir tanıdır. Preklinik terimi ise olgunun aşıkari Cushing Sendromuna ilerleyeceęini dűřűndűrtmektedir. Ancak subklinik hiperkortizolizm belirgin glukokortikoid artışının preklinik dűnemi deęildir. ęűnkű adrenal adenoma baęlı Cushing Sendromu ile subklinik hiperkortizolizm prevalansı farklılık gűstermektedir (Ross, 1994; Reincke, 2000). Aşıkari Cushing Sendromu nadir gűrűlen bir hastalıktır. Yıllık tahmini insidansı 500,000 kiřide 1 vakadır (Ross, 1994). SCS prevalansı ise aşıkari Cushing Sendromuna gűre ęok daha yūksektir (Young, 2000). Kullanılan tanısali kriterlere baęlı olarak SCS prevalansı %5-20 (ortalama %7,8) arasında deęiřmektedir (Barzon ve ark., 1998; Barzon ve ark., 2003; Grumbach ve ark., 2003). Toplam 2005 hastadan oluřan 13 ęalıřmanın bir araya topladıęı bir ęalıřma sonucuna gűre SCS oranı %5,3 olarak tespit edilmiştir (Young, 2000). Ŭlkemizdeki prevelans 70 hastanın deęerlendirildięi bir ęalıřmada %5.7 olarak ve daha yeni 343 hastanın deęerlendirildięi

diğer bir çalışmada ise %12 olarak saptanmıştır (TEMD, 2014). Hastalığı takip eden uzun sureli yeterli prospektif çalışma yoktur. Klasik Cushing Sendromu tablosuna don hastaların az kısmında gorlmektedir (Barzon ve ark., 1999; Libe ve ark., 2002). Bu nedenle hastalığın tanımlanmasında subklinik teriminin kullanılması daha uygundur (Reincke ve ark., 2000; Terzolo ve ark., 2005).

Prevelansının düşük düzeyde olmaması ve obezite, Tip 2 DM, metabolik sendrom, osteoporoz gibi problemler ile ilişkisinin gösterilmiş olması nedeni ile adrenal kitle ile başvuran bir hastada SCS taranması gerekmektedir. Ayrıca unilateral adrenalectomi planlanan adrenal insidentalomalı hastalarda SCS'nun saptanması ile gelişebilecek postoperatif adrenal krizin önlenmesi açısından hastalar taranmalıdır. Çünkü bu hastalarda negatif glukokortikoid feed-back ile ACTH baskılanmış ve kontralateral adrenal bez atrofiye uğramış olabilir (Ross, 1994). Subklinik kortizol fazlalığının ortaya çıkarılmasındaki tanısal süreç hem biyolojik hem de metodolojik nedenlerle zor olabilir. SCS'li hastalarda hiperkortizolizmin düzeyine bağlı olarak hafif dirnal kortizol ritm bozukluğundan kontralateral adrenal bezin atrofisine ve unilateral adrenalectomi sonrası adrenal yetmezliğe kadar gidebilen farklı klinik tablolar ve biyokimyasal sonuçlar gözlenebilir. Bu nedenle literatürde hipotalamik pitter adrenal (HPA) aksını değerlendirmek için farklı tanısal kriterler ve biyokimyasal özellikler kullanılmıştır (Ross, 1994; Reincke, 2000). Subklinik kortizol fazlalığının belirlenmesinde Cushing Sendromu taranmasında kullanılan standart biyokimyasal testler kullanılmaktadır. Ancak bu testler sadece hiperkortizolizme spesifik olmayan hipertansiyon, obezite, diyabet gibi bulguları olan SCS'li hastaları değerlendirmede çok da uygun olmamaktadır. Güvenilir klinik ipuçları olmadığından gerçek pozitif ve yalancı pozitif test sonuçları arasında ayırım yapmak da güç olmaktadır (Ross, 1994; Terzolo ve ark., 2005). Ross ve Aron SCS için tarama yapılmasını önermemekte, yüksek duyarlılığı (%98) ancak düşük özgüllüğü (%80) olan düşük doz DST'nin geniş ve seçilmemiş bir toplulukta yüksek oranda yanlış pozitif sonuçlara yol açacağını ne surmektedir (Ross, 1994; TEMD, 2014). Çalışmalarda SCS tanısı için aşağıda belirtilen kriterlerin değişken kombinasyonlarından oluşan birçok farklı tanı algoritmaları kullanılmıştır (Caplan ve ark., 1994; Rossi ve ark., 2000; Barzon ve ark., 2002). Biyokimyasal testlerin yanlış pozitif sonuç vermesi ile ilgili problemin zm olarak, araştırmacılar SCS tanısını koymak için aşağıdakilerden en az iki farklı hormonal

bozukluğun ortaya konulması gerektiğini düşünmektedirler (Ross, 1994; Barzon ve ark., 1998; Mantero ve ark., 2000).

- Günlük serum kortizol ritminin bozulması
- Serum DHEA-S düzeyinin düşmesi
- Plazma ACTH düzeyinin baskılanması
- Corticotropin releasing hormon (CRH) stimülasyonuna yeterli ACTH yanıtının alınamaması
- Düşük doz DST ile kortizolün baskılanamaması
- 24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımının artması
- Gece yarısı bakılan tükürük kortizol düzeyinin yüksek olması

Endojen hiperkortizoleminin laboratuvar değerlendirilmesi DST ile başlamalıdır. Testin biçimi (1mg, 2 gün 2mg, 3mg veya 8 mg) ile ilgili literatürde görüş birliği net olarak oluşmasa da çoğunlukla önerilen yaklaşım gecelik 1 mg DST'nin HPA aks değerlendirilmesinde ilk test olarak kullanılması yönündedir (Young, 2000; Emral ve ark., 2003). 2002 yılında, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü Bilim Konferansı (NIH) bildirisinde 1 mg DST otonom kortizol sekresyonunun değerlendirilmesinde standart test olarak önerilmiştir (Grumbach ve ark., 2003; TEMD, 2014). Test sonrası bakılan kortizol değerinin ne olması gerektiği de diğer bir görüş ayrılığıdır. NIH, kortizol seviyesinin tam (yeterli) baskılanma düzeyi için 5 µg/dl eşik değerini göstermiştir. Ancak bazı araştırmacılar subklinik hiperkortizolizm olgularının yakalanabilmesi için daha düşük cut-off değerlerin kullanılmasını önermektedir. Fransız Endokrinoloji Birliği ise SCS tanması ile ilgili önerilerinde eşik değeri 1.8 µg/dl'ye çekerek, yanlış pozitif tanı olasılığını arttırmıştır (TEMD, 2014). Fakat DST sonrası kortizol cut-off değerinin bu değerlere çekilmesi ile spesifite düşeceğinden ve buna bağlı olarak yalancı pozitif testler artacağından araştırmacıların bir kısmı daha yüksek deksametazon dozlarının (3 mg ya da 8 mg) kullanımını önermektedir (Reincke ve ark., 1992; Chidiac ve ark., 1997). Amerika Klinik Endokrinologlar Birliği ve Amerika Endokrin Cerrahlar Birliği'nin ortak önerilerinde ise SCS için eşik değer 5 µg/dl olarak bildirilmiştir. Günümüzde bu kargaşayı çözmek için halen yeterli kanıt yoktur. 1 mg DST hiperkortizolizmin saptanması için spesifik olarak düzenlendiğinden bu testin tarama

amacıyla kullanılması daha uygun görülmektedir. Yüksek doz DST'nin Cushing Sendromu ayırıcı tanısı dışında kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur (Terzolo ve ark., 2005). DST tanı koymada sıklıkla kullanılan bir kriter olmasına rağmen her zaman anormal sonuç vermeyebilir. Torlantano ve ark.'nın yayınladığı bir vakada unilateral adrenalectomi sonrası akut adrenal yetmezlik gelişmiştir. Bu hastada düşük ve yüksek doz DST'ne alınan yanıtlar normal olarak saptanmıştır. Tek anormallik Se75 kolesterol sintigrafisinde saptanmıştır (Torlantano ve ark., 1997).

DST'ler dışında HPA aks ile ilgili diğer göstergeler de (idrarda serbest kortizolü, bazal ACTH düzeyi, bazal DHEA-S düzeyi ve gece serum kortizol düzeyi) adrenal gland kaynaklı otonom glukokortikoid salgısının varlığı göstermede değişik duyarlılık ve özgüllük oranları ile kullanılabilir. Gece tükürük kortizol düzeylerinin SCS tanısında güvenle kullanılabilceğine dair henüz yeterli veri bulunmamaktadır (TEMD, 2014).

Normal bazal kortizol düzeylerine rağmen kortizolün fizyolojik sirkadyen ritminin kaybı SCS'li olgularda sıklıkla bildirilmiştir (McLeod ve ark., 1990; Reincke, 1992; Terzolo ve ark., 1998;). McLeod ve ark.'nın yaptığı çalışmada diürenal kortizol ritminin kaybı bozulmuş adrenokortikal fonksiyonun en hassas göstergesi olarak saptanmıştır (McLeod ve ark., 1990). Ancak testin pratik olarak ayaktan takipler sırasında uygulanabilmesi ve sonuçlarının yorumlanmasının zor olması nedeniyle tarama testleri içinde kullanımı sınırlıdır (Sippel ve ark., 2004).

İdrarda serbest kortizol atılımının ölçümü Cushing Sendromu tanısında sıklıkla kullanılan bir testtir. Fakat testin yanlış negatiflik oranı %11, obez hastalarda ise yanlış pozitiflik oranı %27'dir. SCS saptanan olguların ise sadece %57'sinde ve hafif düzeyde idrarda serbest kortizol atılım artışı gözlenmiştir. SCS'li olgularda idrarda serbest kortizol atılım artışı oldukça geç ve sıklıkla aşikar Cushing Sendromunda ortaya çıkan bir bulgudur. Yetersiz duyarlılığı nedeniyle idrarda serbest kortizol atılımı SCS taraması için çok da kullanışlı bir test değildir (McLeod ve ark., 1990; Reincke ve ark., 1992; Ross, 1994; Terzolo ve ark., 1998).

Bazal ACTH ve DHEA-S düzeylerinin, örnek çalışılması ile ilgili teknik sorunlar, özellikle DHEA-S için geçerli olan yaşlanma ile doğal baskılanma süreci nedeni ile kullanımı sınırlanmaktadır. Ancak SCS, ACTH bağımsız bir ılımlı hiperkortizolemi durumunu yansıttığı için, baskılı ACTH düzeyleri (< 10 pg/ml) veya yaş ile uyumsuzluk gösterecek kadar baskılı DHEA-S düzeyleri SCS tanısının

doğrulanmasında önem taşımaktadır. SCS'lu olgularda serum kortizol artışı minimal de olsa ACTH sekresyonunu baskılayacak düzeydedir. Çalışmalarda klinik bulgu vermeyen bu tümörlerde ACTH seviyelerinin düşük ya da saptanamayacak düzeyde olduğu belirtilmiştir (McLeod ve ark., 1990; Reincke ve ark., 1992; Caplan ve ark., 1994; Ross, 1994; Terzolo ve ark., 1998). Bu hastalarda CRH stimülasyonu ile yeterli ACTH ve kortizol yanıtı da alınamayabilir. Fakat CRH uyarısı bazal ACTH düzeylerine çok da anlamlı bir bilgi eklememektedir (Reincke ve ark., 1992; Ross, 1994; Terzolo ve ark., 1998). Yapılan çalışmalarda CRH testine hastaların verdiği ACTH ve kortizol yanıtlarının geniş bir varyasyon ve farklı örnekler göstermesi nedeniyle bu testin yorumlanması çok da kolay olmamaktadır. CRH uyarısı ile yeterli ACTH ve kortizol yanıtı alınamayan hastalar cerrahi sonrası adrenal yetmezlik riski ile karşı karşıyadır (Reincke ve ark., 1992).

Serum DHEA-S düzeylerinde düşüş adrenal insidentalomalı hastalarda en sık rastlanan hormonal bulgudur. Bu düşüklüğün otonom kortizol üretiminin ACTH sekresyonunu suprese etmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (Ross, 1994; Bencsik ve ark., 1996). Ancak düşük serum DHEA-S düzeyinin otonom kortizol salınımının güvenilir ve indirek belirleyicisi olarak kullanıp kullanılmayacağına dair henüz yeterli bilgi yoktur. Serum DHEA-S düzeyleri fizyolojik olarak yaş ile birlikte de düşüş göstermektedir. Bu da ileri yaşın hastalığı olan insidentalomalarda düşük serum DHEA-S düzeyinin nedeni olabilir (Bencsik ve ark., 1996).

Yakın zamanda yayınlanan İtalyan Endokrinologlar Birliği rastlantısal saptanan adrenal kitle kılavuzu bu konuda makul bir yaklaşım önermektedir. Bu önerilere göre, deksametazon sonrası 1.8 µg/dl'nin altında saptanan kortizol değerleri için ACTH bağımsız otonom glukokortikoid salgısının ekarte edildiği net olarak ifade edilmelidir.

DST'de, kortizol değerinin 5 µg/dl ve üzerinde saptanan hastalar ise SCS (veya klinik bulgular belirgin ise Cushing Sendromu) olarak değerlendirilmelidir. Ara değerler hasta bazlı ele alınmalı ve subklinik Cushing Sendromu tanısı için yukarıda sözü edilen testlerden yararlanılmalıdır (TEMD, 2014).

Adrenal insidentalomaların endokrin özellikleri ile ilgili zengin veri olsa da, sessiz hiperkortizolizmin zararlı etkileri ile ilgili veri azdır (Reincke, 2000). SCS'nin araştırılma sürecindeki belirsizliklere rağmen, klinik olarak bulgu vermeyen adrenal adenomlu birçok hastanın az da olsa kortizol fazlalığına maruz kalabileceği

düşünülmektedir (Angeli ve ark., 2002). Bu hastalarda en azından HT, obezite ve diyabet gibi metabolik sendrom içinde tanımlanan, Cushing Sendromunun uzun süreli komplikasyonlarına rastlanabilir (Terzolo ve ark., 2005). İtalya’da yapılan 1004 adrenal insidentalomalı hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada HT prevalansı %42, obezite prevalansı %28, diyabet prevalansı ise %10 saptanmıştır (Angeli ve ark., 1997). Adrenal insidentaloma İtalyan Çalışma Grubu tarafından gerçekleştirilen ve 887 hastayı inceleyen diğer bir çalışmada HT %46, obezite %36, diyabet ise %21 oranında saptanmıştır (Reincke ve ark., 1992). Terzolo ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada ise klinik bulgusu olmayan adrenal kitleli, normoglisemik ve obez olmayan hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek bozulmuş glukoz toleransı, HT ve insülin rezistansı saptanmıştır. Bu bulguların SCS’li hastalarda non fonksiyone adenomlu hastalara oranla daha sık olduğu gözlenmiş, gece yarısı serum kortizol konsantrasyonu ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile saptanan insülin duyarlılık indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon saptanmıştır (Terzolo ve ark., 2002). Fernandez- Real ve ark. non fonksiyone adrenal adenomlu hastalarda bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet prevalansının oldukça yüksek olduğunu saptamışlardır (Fernandez- Real ve ark., 1998). Tauchmanova ve ark. ise adrenal insidentalomalı 126 hasta arasında SCS kriterlerine sahip 28 hastada kontrol grubuna kıyasla artmış kan basıncı, yüksek bel kalça oranı, yüksek trigliserit, total ve LDL-kolesterol, fibrinojen düzeyleri ve belirgin düzeyde artış gösteren karotis arter intima-medya kalınlığı ile anlamlı oranda artmış bir kardiyovasküler risk profili olduğunu göstermişlerdir (Tauchmanova ve ark., 2002).

Osteoporoz da kortizol fazlalığına bağlı olarak ortaya çıkabilecek bir komplikasyondur. Fakat klinik bulgusu olmayan adrenal insidentalomalı hastalarda kemik mineral dansitometri (KMD) ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Araştırmacıların bir kısmı ögonadal ya da hipogonadal SCS’li hastalarda kemik kitlesinde azalma saptarken (Chiodini ve ark., 2001; Chiodini ve ark., 2002), bazı araştırmacılar ise KMD açısından hastalar ve kontrol grubu arasında fark saptamamıştır (Rossi ve ark., 2000; Tauchmanova ve ark., 2001).

2.3. İzlem ve Cerrahi

Adrenal insidental kitlelerin büyük çoğunluğunun benign ve fonksiyon göstermeyen adenomlar olması, hastaların önemli bir bölümünün konservatif izlemine

olanak tanımaktadır. Hastaların takibi sırasında belirgin klinik tablonun oluşması olguların çok az bir kısmında oluşsa da, bu hastalarda subklinik hiperkortizolizmin ortaya çıkış oranının farklı çalışmalarda %0-11 arasında olduğu saptanmıştır (Barzon ve ark., 2003). Hastalığın subklinik formdan aşikar Cushing Sendromuna ilerleyiş riskini değerlendiren çalışmalarda bu riskin oldukça düşük olduğu saptanmıştır (Caplan ve ark., 1994; Reincke ve ark., 2000; Terzolo ve ark., 2005). Çapı 3 cm ve üzerinde olan kitlelerde daha küçük kitlelere göre sessiz hiperfonksiyon ortaya çıkma riski daha yüksektir. Bu riskin 3-4 yıl sonra tamamen ortadan kalkmasa da, plato çizerek devam edeceği düşünülmektedir (Barzon ve ark., 1999; Libe ve ark., 2002). Bazı hastalarda ise subklinik hiperkortizolizmin spontan olarak düzeldiği gözlenmiştir (Terzolo ve ark., 1998). Bu bulgu adrenal adenomların zaman içinde salgıladığı kortizol düzeyinin değişkenlik gösterebileceğini düşündürmektedir. Ancak takip çalışmalarının olgu sayılarının az, takip sürelerinin ve takip kriterlerinin farklı olması sonuçların yorumlarını etkilemektedir. Adrenal lezyonların radyolojik yöntemler ile yapılan takip çalışmalarının ortak sonucu benign adrenal lezyonların malign transformasyon gösterme olasılığının son derece düşük olması ve izlemde az sayıda vakada anlamlı boyut değişikliği gözlenmesidir. Ülkemizde yapılan bir izlem çalışmasında 150 hasta ortalama 24 ay boyunca BT ile izlenmiş ve adrenal adenomu olan hastaların %17'sinde adenomda boyut artışı saptanmıştır. Hastaların %4.8'inde ise adenomda boyut azalması gözlenmiştir. Ortalama 4 yıl izlem sonrasında, 10 mm'den fazla boyut artışı veya kontrateral adrenal glandda lezyon saptanması %5-20 olarak bildirilmiştir. Başlangıçta radyolojik olarak benign olduğu düşünülen adrenal kitlenin izlemde malign transformasyon göstermesine ise %0.1'den de düşük oranda rastlanmaktadır. Başlangıçta hormon aktif olmayan bir adrenal adenomun izleminde aşikar hormon hipersekresyonu sendromları olan Cushing Sendromu, primer hiperaldosteronizm veya feokromositoma'nın ortaya çıkma olasılığı son derece düşüktür. Aynı çalışmada hastalar hormonal açıdan da takip edilmiş ve hastaların hiçbirinde aşikar hormon fazlalığı gelişmezken, %6.6'sında SCS gelişmiştir. Başlangıçta SCS olan hiçbir hastada da izlemde aşikar Cushing Sendromu ortaya çıkmamıştır.

Benign adrenal lezyonların radyolojik ve hormonal izlem sıklığının nasıl olması gerektiği hakkında kesin bir öneri yoktur. Benign görünümlü lezyonların izlemde malign transformasyon gösterme olasılığının, fonksiyon göstermeyen lezyonların da

izlemede aşikar fonksiyonel lezyona dönüşme olasılığının son derece düşük olması rutin bir izlem protokolü oluşturma konusunda çekinceler doğmasına neden olmuştur. Bununla birlikte, tanı anından sonra ilk 6, 12 ve 24. ayda radyolojik değerlendirme yapılması ve 4 yıl boyunca radyolojik değerlendirmenin yılda bir tekrarlanması geçerli bir öneridir (Young, 2000; Terzolo ve ark., 2005). İlk 5 yıl stabil seyreden bir adrenal lezyonun sonrasındaki takip sıklığı net olmamakla beraber rutin yakın takip ihtiyacı yoktur. Hormonal değerlendirme tanı anından sonra yıllık olarak 5 yıl sürdürülmeli ve devamındaki değerlendirmeler her hastada ayrı ele alınmalıdır. Takipte ortaya çıkabilecek olan tek bozukluk (çok istisnai durumlar dışında) SCS'dur. Bu nedenle 1 mg DST ile tarama uygun bir yaklaşımdır. Bunun dışında SCS, feokromositoma veya primer hiperaldosteronizm ile ilişkili spesifik klinik değerlendirme (kan basıncı, vücut kitle indeksi (VKİ), elektrolit dengesizlikleri, glukoz intoleransı, KMD, kardiyovasküler risk) yapılmalı ve ileri laboratuvar değerlendirme bundan sonra planlanmalıdır (Angeli ve ark., 2002). Üzerinde görüş birliği olmasa da adrenal insidentalomalı hastaların küçük bir grubunda gerek malign transformasyon, gerekse de SCS gelişimi riskinin çok düşük olduğunu predikte ettirebilecek ve böylece uzun dönem takibi gereksiz hale getirecek çeşitli kriterler mevcuttur. Bunlar, lezyon boyutunun < 20 mm olması ve atenuasyonun < 10 HU olması; lezyonun kesin olarak kist, lipom veya myelolipom görünümünde olmasıdır (TEMD, 2014).

SCS'li hastalarda, hastalığın klasik Cushing Sendromuna ilerleyişi nadir olduğundan bu hastaların cerrahiden yarar görüp görmediği tartışmalıdır (Montori ve ark., 2002). Otonom kortizol sekresyon miktarı olgular arasında değişkenlik gösterdiğinden cerrahi ile sağlanacak metabolik yarar da farklılık gösterecektir. Kuşku veya malign radyolojik görünümü olan hastalara, aşikar hormon hipersekresyonu sendromlarında, lezyon boyutunun izlemede 10 mm veya üzerinde arttığı hastalarda, yakın zamanda ortaya çıkan veya tedaviye dirençli Cushing Sendromu ile ilişkili olabilecek metabolik hastalığı (HT, obezite, diyabet) olanlarda cerrahi tedavi uygulanmalıdır (Reincke ve ark., 2000). Tek başına lezyon boyutunun cerrahi endikasyonu belirlemede gücü sınırlıdır. Konsensus sağlanamasa da uzman görüşleri 60 mm üzerindeki lezyonlar için cerrahinin ön planda tutulması gerektiğini savunmaktadır. Daha küçük lezyonlarda (40-60mm) ilave kanıtlar ile cerrahi endikasyon kararı netleştirilmelidir. Ülkemizde yapılan çalışmanın sonuçları incelendiğinde lezyon

boyutunun 40 mm ve üzerinde olmasının malign adrenal lezyonu (adrenokortikal kanser, metastaz, malign feokromositoma) predikte ettirmesinin duyarlılığı %73.3, özgülüğü ise %54.8 dir. Subklinik hiperkortizolizmi olan hastalarda postoperatif adrenal yetmezlik nedeniyle perioperatif glukokortikoid replasmanı gereklidir (Kloos ve ark., 1995; Grumbach ve ark., 2003). Bu hastalar HPA aksının düzelmesi açısından takip edilmelidir. Endokrin ya da sintigrafik verilere dayanılarak postoperatif adrenal yetmezlik riskinin değerlendirilmesi zor olduğundan tüm hastalarda adrenalektomi sonrası kısa süreli steroid replasmanı yapılması önerilmektedir (Terzolo ve ark., 2005). HPA aksının sağlam olduğunun belirlenmesi sonrası steroid tedavisi kesilmelidir. Tüm veriler birbiri ile uyumlu olmasa da, adrenalektomi sonrası bu hastalarda kardiyovasküler risk profilinin iyileşeceği düşünülmektedir (Reincke ve ark., 2000; Tauchmanova ve ark., 2002). Bu tümörlerde otonom kortizol salınımı ve zararlı etkileri olgular arasında farklılık gösterdiğinden, bu olgulara yaklaşımda amaç metabolik ve kardiyovasküler olayların önlenmesi ise cerrahi, hayat tarzı değişikliği ve farmakolojik tedavileri de içine alacak şekilde tüm olası müdahaleler ile risk, kar ve sonuçlar açısından karşılaştırılarak tedavi şekli belirlenmelidir (Terzolo ve ark., 2005).

3. BİREYLER VE YÖNTEMLER

3.1. Bireyler

Çalışma retrospektif olarak 11/2012 - 01/2014 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ya da diğer polikliniklerden refere edilen, görüntüleme yöntemleri ile rastlantısal olarak adrenal kitle saptanmış hastalar arasında yapıldı. Görüntüleme yöntemi olarak abdomen BT veya MR görüntüleme kullanıldı. Lezyonların BT incelemelerinde yuvarlak veya oval olmaları, düzgün sınırlı, homojen olmaları, i.v. tomografi kontrastı öncesi kitle atenüasyonu 10 HU'den küçük, kontrast sonrası kontrast maddenin hızlı temizlendiği (10 dakikada %50'den fazla) lezyonlar benign lezyonlar lehine yorumlandı. MR görüntülemesinde 'karşıt faz' görüntülerde sinyal intensitesinin %20'den fazla düşüş göstermesi adenom için tanısal kabul edildi. Bu görüntüleme özelliklerine göre benign görünüm gösteren adrenal kitleli hastalar çalışmaya dahil edildi. Hormonal incelemesi primer aldosteronizm ve feokromositoma ile uyumlu olan hastalar, bilinen adrenal dışı malignitesi olanlar, gebeler, hipofizer kitlesi olanlar, böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlar, alkolizm, depresyon, steroid kullanımı, tiroid disfonksiyonu, sürrenal yetmezliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Özetle, hormonal incelemesi primer aldosteronizm ve feokromositoma olmayan, öykü, fizik muayene ve görüntüleme özelliklerine göre benign kitlesi olan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Dahil edilen hastaların cinsiyet, yaş, VKİ değerleri çıkarıldı. Hormon dışı tetkiklerden trigliserid, LDL, glukoz, düzeyleri bakıldı. Komorbid hastalıklar olarak HT, diyabet ve osteoporoz olup olmadığına bakıldı. Tespit edilen adrenal kitlenin boyutu, lateralizasyonu, tek taraflı veya bilateral olmasına bakıldı.

3.2. Yöntem

Hastaların incelenmesinde hormonal testler olarak bazal ACTH, kortizol, DHEA-S, 1 mg DST sonrası serum kortizolü, 2 mg DST sonrası serum kortizolü, gece 23'te serum kortizolü, gece 23'te tükürük kortizolü değerlerine bakıldı. 1 mg DST gece saat 23 civarında 1mg deksametazon oral alımını takiben sabah saat 08 civarında alınan serum örneğinden kortizol gönderilerek yapıldı. 2 mg DST 2 gün boyunca 6'şar saat ara

ile 0,5'er mg oral deksametazon alımını takiben sabah saat 08 civarında alınan serum örneğinden kortizol gönderilmesi ile yapıldı.

Hastaların hiçbirinde glukokortikoid ilaç metabolizmasını etkileyecek ilaç (östrojen, rifampisin, antikonvülzan...) kullanımı yoktu. Hastaların hiçbirinde kortizol fazlalığına ait spesifik belirti ya da bulgu saptanmadı.

Daha önce de işaret edildiği gibi Cushing Sendromu tanısında kabul edilen en iyi ve kolay tarama testi 1 mg DST'dir. Cushing Sendromu şüphe edilen hastalarda bu testin cut-off'u 1.8 µg/dl'dir. DST sonrası serum kortizol düzeyi süprese olan hastalarda Cushing Sendromu ekarte edilebilir (Siklik Cushing Sendromu vakaları hariç). Ancak süprese olmayan hastalarda tanının (en az bir tane olmak üzere) başka bir testle (2 mg DST, kortizol ritmi, 24 saat idrar kortizolü, tükürük kortizolü gibi) doğrulanması gerekir. Adrenal insidentaloma vakaları ise adrenal hastalıklar açısından asemptomatik olan hastaları kapsadığından, söz konusu hasta grubunda Cushing Sendromu bulguları yoktur. Bu nedenle bu grup hastada 1 mg DST'de serum kortizol düzeyi ile ilgili cut-off'da üzerinde anlaşılan bir rakam yoktur. Bazı merkezler süpresyon için cut-off olarak 1.8 µg/dl, bazıları 3 µg/dl ve bazıları da 5 µg/dl'yi kriter almaktadır. Biz de çalışmamızda retrospektif olarak her üç kritere göre vakalarımızı incelemeyi uygun gördük.

Özet olarak çalışmamızda adrenal insidentaloma nedeniyle başvuran ve inceleme sonucu benign adrenal kitle olduğuna karar verilen hastalarda SCS araştırıldı. Hastalar öncelikle 1 mg DST sonucu 1,8 µg/dl'ye göre iki gruba ayrıldı. 1 mg DST sonucu 1,8 µg/dl'nin altında gelen hastalar normal olarak değerlendirildi. Sonrasında sonucu 1,8 µg/dl ve üzerinde gelen hastalar 1,8-3 µg/dl arasındakiler ve 3-5 µg/dl arasındakiler ve 5 µg/dl ve üzerindeki hastalar olmak üzere üç gruba ayrıldı. SCS olmayan hastalar ile bu 3 grup hasta Cushing Sendromuyla ilişkili hormonal, biyokimyasal ve ko-morbidite özelliklerine göre karşılaştırıldı. Ancak 1 mg DST sonrası serum kortizolü 5 µg/dl'nin üzerinde 6 hasta olması nedeni ile istatistiksel değerlendirmeye tabi tutulmadı. Bu durumda SCS olmayan hastalar ile 1 mg DST sonucu 1,8-3 µg/dl arasındakiler ve 3 µg/dl'nin üzerinde olan hastalar birbiri ile kıyaslanarak bir sonuç elde edilmeye çalışıldı.

3.3. İstatiksel Analiz

Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama±SD ve frekans (sayı ve %) olarak hesaplandı. Testler %95 güven aralığında $P \leq 0.05$ ise sonuç istatistik olarak anlamlı kabul edildi. Yapılan sınıflandırmalar sonucunda 3 grubun ordinal verilerinin karşılaştırılmasında parametrik değerlerde Student T testi, ikili nonparametrik değerlerde Mann-Whitney U testi, çoklu nonparametrik değerlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Nominal verilerin değerlendirilmesinde Pearson ki-kare testi kullanıldı. Çoklu anlamlı gruplarda hesaplamalar Bonferroni düzeltmesi ile yapıldı. Tükürük kortizolü için cut-off belirlemede ROC curve analiz kullanıldı. Duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif kestirim gücü hesaplamalarında standart istatistik testleri kullanıldı. Bütün hesaplamalarda SPSS 15.0 bilgisayar paket programı kullanıldı.

3.4. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan OMÜ KAEK 2014/705 sayı ve 26.06.2014 tarihli etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamız retrospektif veri tarama şeklinde olduğundan bütçe kullanılmamıştır.

4. BULGULAR

Herhangi bir klinik yakınması olmayan ve fizik muayenede belirgin hiperkortizolemi bulgusu olmayan 27 - 84 yaş arası 129 adrenal insidentaloma tanılı hasta retrospektif olarak incelendi. Yaş ortalaması $57,2 \pm 10,5$ yıl olarak bulundu. Hastaların %77.5'i (n=100) 50 yaş ve üzerindeydi.

129 hastanın 85'i kadın 44'ü erkekti (%65,9 kadın, %34,1 erkek) (Tablo 3). Hastaların tümör çapı 7-73mm arasında görüldü. Ortalama tümör çapı $21,6 \pm 10,2$ mm olarak görüldü. 129 hastanın 60'ında sol tarafta, 50'sinde sağ tarafta, 19'unda bilateral adrenal kitle izlendi (%46,5 sol, %38,8 sağ, %14,7 bilateral) (Tablo 4).

Tablo 3. Cinsiyete göre adrenal insidentaloma dağılımı

	Hasta (n)	Oran (%)
Kadın	85	65,9
Erkek	44	34,1
Toplam	129	100

Tablo 4. Adrenal kitle yerleşimi

	Hasta (n)	Oran (%)
Sağ	50	38,8
Sol	60	46,5
Bilateral	19	14,7
Toplam	129	100

Bazal serum kortizolü, 1mg DST sonrası serum kortizolü ve tükürük kortizolü tüm hastalarda bakıldı. ACTH 128 hastada, DHEA-S 116 hastada bakıldı. 1 mg DST sonrası serum kortizolü $1,8 \mu\text{g}/\text{dl}$ 'den büyük olan 23 hastada 2 mg DST sonrası serum kortizolü bakıldı. 1 mg DST sonrası serum kortizolü $1,8 \mu\text{g}/\text{dl}$ 'den büyük olan 11 hastada gece serum kortizolü bakıldı. Hormon dışı tetkiklerden LDL 103 hastada, TG 104 hastada bakıldı. İnsülin düzeyi 21 hastada bakıldı ancak retrospektif olarak bilgileri

toplanan hastaların glukoz değerlerinin açlık tokluk ayrımı yapılamadığından insülin ve glukoz değerleri değerlendirmeye dahil edilmedi.

Eşlik eden hormon dışı durumlar olarak 129 hastanın HT ve Tip 2 DM tanısı olup olmadığı dosyasından bulunarak not edildi. KMD 41 hastada bakıldı. Normal, osteopeni veya osteoporoz olduğu Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) rapor yorumuna göre yazıldı. 95 hastanın boy ve kilosuna göre VKİ hesaplandı. Tüm değerler, insidentalomalı tüm hastalarda ve ayrı ayrı 3 grupta değerlendirmeye tabi tutuldu.

Hastalar öncelikle 1 mg DST sonucu 1,8µg/dl'nin altında olanlar (Non-SCS) ve üzerinde olanlar (SCS) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup Non-SCS bireyler (n=87) SCS olmayan hastalar olarak değerlendirildi. SCS (n=42) ise kendi içerisinde 1 mg DST sonucu 1,8-3µg/dl arasında olanlar Grup A (n=23), ≥3µg/dl olanlar Grup B (n=19), şeklinde 2 gruba ayrıldı. 1 mg DST sonucu ≥5µg/dl olan toplam 6 hasta olduğundan bu hastalar da B grubundaki hastalarla birlikte değerlendirildi. Toplam 3 gruba ayrılan hastaların demografik verileri, hormonal değerleri ve hormon dışı durumları birbiri ile kıyaslanarak 1mg DST sonrası kabul edilen cut-off değerlerinden hangisinin Cushing Sendromu ile ilişkili olan hormonal parametreler ve komorbid durumlar (DM, osteoporoz, HT gibi) açısından daha fazla belirleyici olduğuna karar verilmeye çalışıldı.

Non-SCS gruptaki bireylerin yaş ortalaması 55,2 iken, SCS'deki hastaların yaş ortalamasının 61,4 olduğu görüldü. Yaş ortalaması SCS olmayanlara göre SCS olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,006) (Tablo 5).

SCS olmayan hastaların yaş ortalaması anlamlı düşük olması üzerine SCS'deki hastalar birbiri ile kıyaslandı. A grubundaki hastaların yaş ortalaması 60,5, B grubundaki hastaların yaş ortalaması 62,4 olarak bulundu. A ve B grubundaki hastaların yaş dağılımı birbirine benzer bulunmuşken (p=0,919), B grubundaki hastaların yaş ortalaması Non-SCS'deki bireylere göre anlamlı yüksek bulundu. (p=0,004)

Tablo 5. 1 mg DST sonucuna göre kortizol düzeyi <1,8µg/dl olan (Non-SCS) ve ≥ 1,8µg/dl olan (SCS) bireylerin karşılaştırılması

Parametre (n)	Non-SCS	SCS	p değeri
---------------	---------	-----	----------

Yaş (129)	55,2±10,1	61,4±10,2	0,001
VKİ (95)	32,3±6,2	30,5±6,0	0,193
ACTH (128)	19,6±11,4	19,6±11,5	0,907
Bazal kortizol (129)	13,0±4,5	15,7±4,1	<0,001
DHEA-S (116)	82,5±63,1	75,6±75,7	0,161
Gece tükrük kortizol (129)	0,18±0,09	0,26±0,14	0,001
Gece serum kortizol (11)	-	7,5±4,3	-
2 mg DST (23)	-	3,29±1,9	-
LDL (103)	123,2±29,5	131,9±39,1	0,390
TG (104)	152,5±89,9	152,8±64,4	0,569
Kitle boyutu (129)	19,9±9,7	24,9±10,7	0,003

Hastalar arasındaki cinsiyet dağılımı tüm hastalarda kadın ağırlıklı iken, gruplar arasındaki dağılım birbiri ile benzerdi. İstatiksel olarak değerlendirildiğinde p değeri anlamsız bulundu (Tablo 6).

Tablo 6. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Non-SCS		SCS		Toplam		p değeri
	n	Oran (%)	n	Oran (%)	n	Oran (%)	
Kadın	58	66,7	27	64,3	85	65,9	0,789
Erkek	29	33,3	15	35,7	44	34,1	

Tüm hastaların ortalama tümör çapı 21,6±10,2 mm olarak hesaplanırken Non-SCS gruptaki hastaların kitle boyutu ortalaması 19,9 mm, SCS gruptaki hastaların ortalaması 24,9 mm olarak bulundu. Hastalar kitle boyutuna göre değerlendirildiğinde SCS grubundaki hastaların kitle boyutu ortalaması istatiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,003).

SCS olan hastaların kıyaslanmasında Grup A'dakilerin kitle boyutu ortalaması 22,5 mm, Grup B'dekilerin ortalaması 27,8 mm olarak bulundu. Gruplar arasındaki

kıyaslamaya bakıldığında 1 mg DST sonucu 3 µg/dl'nin üzerindeki hastaların kitle boyutunun SCS olmayan (Non-SCS) hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı büyük olduğu görüldü (p=0,001).

Adrenal kitle lokalizasyonu tüm hastalarda sol tarafta fazla olmak üzere benzerdi. Gruplar arasındaki dağılıma bakıldığında kitlenin yerleşimi, tek taraflı veya bilateral olması SCS olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak benzerdi (p=0,726). Non-SCS gruptaki hastaların %12,6'sında (n=11) ve SCS grubundaki hastaların %19,0'unda (n=8) bilateral kitle izlendi.

Hastaların 24'ünün (%18,6) daha öncesinde Tip 2 DM tanısı ile, 80'inin (%62) ise HT tanısı ile takipli olduğu öğrenildi. Gruplar arasında Tip 2 DM tanısı açısından anlamlı bir fark olmazken (p=0,124) HT tanısı olan hastalar arasında anlamlı fark saptandı (p=0,007). SCS grubundaki hastalarda HT sıklığı daha fazla olduğu görüldü.

SCS grubundaki hastaların değerlendirilmesinde Grup A'daki hastaların %73,9'unda, Grup B'deki hastaların %84,2'sinde HT tanısı olduğu görüldü. Gruplar arasındaki farka bakıldığında 1 mg DST sonrası serum kortizolü 3 µg/dl'nin üzerinde olan hastalarda (Grup B), Non-SCS gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek oranda HT olduğu görüldü (p=0,015).

Tablo 7. Gruplara göre Hipertansiyon ve Tip 2 Diyabetes Mellitus sıklığı

		Non-SCS	SCS	p değeri
HT	n	47	33	0,007
	%	54,0	78,6	
DM	n	13	11	0,124
	%	14,9	26,2	

VKİ hesaplanan 95 hastanın ortalaması $31,7 \pm 6,2 \text{kg/m}^2$ olarak görüldü. Gruplar arasında VKİ ile anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,193).

DEXA ile KMD bakılan 41 hastanın 13'ünün (%31,7) sonucu normal, 23'ü (%56,1) osteopeni, 5'i (%12,2) osteoporoz olarak raporlandı (Tablo 8). Osteoporoz tespit edilen hastaların 2'sinin Non-SCS grupta, 2'sinin Grup A'da ve 1 tanesinin de

Grup B’de olduğu görüldü. Gruplar arası dağılımlara bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi ($p=0,21$).

Tablo 8. Gruplara göre kemik mineral yoğunluğu sonuçları

	Non-SCS		SCS		Toplam		P
	n	Oran (%)	n	Oran (%)	n	Oran (%)	
Normal	6	35,3	7	29,2	13	31,7	0,216
Osteopeni	9	52,9	14	58,3	23	56,1	
Osteoporoz	2	11,8	3	12,5	5	12,2	

Lipid profili açısından hastaların LDL ve TG düzeylerine bakıldı. Bakılan tüm hastaların LDL ortalaması 126 mg/dl, TG ortalaması 152 mg/dl olarak saptandı. Her ikisinin de SCS olmayan hastalar ve diğer gruplar arasındaki dağılımları benzer olup istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,390$, $p=0,569$).

Bazal ACTH değerleri kıyaslanan hastalar arasından ACTH değeri baskılı olarak gelen (<5 pg/ml) bir hasta vardı ve o hastanın Non-SCS grubundaki hastalardan olduğu görüldü. Ortalama ACTH değeri $19,6\pm 11,4$ pg/ml olarak hesaplandı. Gruplar arasındaki dağılımda birbirine yakın sonuçlar elde edildi. p değeri istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0,907$).

Sabah saat 08 civarında bakılan bazal kortizol düzeyi ortalaması $13,9\pm 4,5$ µg/dl olarak bulundu. Gruplar arasında kıyaslandığında Non-SCS’deki hastaların ortalaması 13,0 µg/dl, SCS’deki hastaların ortalaması 15,7 µg/dl olarak bulundu. Non-SCS grubundaki hastaların bazal kortizol düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,001$).

Gruplar arasındaki kıyaslamada Grup A’daki hastaların bazal serum kortizolü ortalaması 16,7 µg/dl, Grup B’deki hastaların ortalaması ise 14,4 µg/dl olarak bulundu. Non-SCS hastalar, Grup A ve Grup B birbiri ile kıyaslandığında Grup A’daki hastaların bazal serum kortizolü Grup 1’deki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). Diğer grupların birbiriyle kıyaslanmasında belirgin fark saptanmadı.

Hastaların DHEA-S değeri ortalaması $80,3 \pm 67,1$ $\mu\text{g/dl}$ olarak görüldü. Standart sapması oldukça fazla olması üzerine bakılan ortanca değeri $59,5$ $\mu\text{g/dl}$ olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,161$).

1 mg DST sonrası serum kortizol düzeyi baskılanmayan hastaların 23'ünde 2 mg DST yapılmış ve bunların 6'sında 2 mg DST sonrası serum kortizol sonucu baskılı olarak gelmişti ($<5\mu\text{g/dl}$). Kalan 17 hastanın 2 mg DST sonrası serum kortizol değerlerinde baskılanma olmadı. 2 mg DST sonrası bakılan sabah serum kortizol düzeyi Non-SCS hastalarda zaten 1 mg DST sonucu baskılı olduğundan bakılmadı.

A ve B grubu birbiri arasında kıyaslandığında A grubunda bakılan 9 hastanın 5'inde 2 mg DST sonrası serum kortizolü baskılı olarak geldi. 4'ünde baskılanma yoktu. B grubunda bakılan 14 hastanın 1'inde baskılanma oldu, 13 hastanın testinde baskılanma olmadı. B grubundaki hastaların 2 mg DST sonrası bakılan serum kortizol değeri A grubundaki hastalara göre anlamlı yüksek bulundu. ($p=0,013$) (Tablo 9).

Kortizol diüurnal ritmini değerlendirmek amacıyla gece saat 23 civarında bakılan serum kortizol testi sadece 12 hastada bakılmıştı. Grup Non-SCS'de bakılan 2 hastanın birisinin sonucu 5'in altında diğeri ise $5,70$ olarak geldi. SCS'deki 10 hastanın 4'ünün sonucu 5'inde altındayken, 6 hastanın sonucu 5'in üzerinde geldi.

SCS olan hastaların birbiri ile kıyaslamasında A grubundaki 3 hastanın 2'sinin sonucu $5\mu\text{g/dl}$ 'nin altında, 1'inin sonucu $5\mu\text{g/dl}$ 'nin üzerinde bulundu. B grubunda bakılan 7 hastanın 2'sinin sonucu $5\mu\text{g/dl}$ 'nin altında, 5'inin sonucu $5\mu\text{g/dl}$ 'nin üzerinde bulundu. Hasta sayıları az olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Gece saat 23 civarında 1 saat öncesinden oral alım kısıtlanarak ağızda 2-3dk çiğnetilmek sureti ile 129 hastadan tükürük kortizolü örneği alındı. Tükürük kortizolü ortalama değeri $0,21 \pm 0,12$ $\mu\text{g/dl}$ olarak bulundu. Non-SCS 'deki hastaların ortalaması $0,18\mu\text{g/dl}$, SCS olan hastaların ortalaması $0,26\mu\text{g/dl}$ olarak bulundu. SCS'deki hastaların gece tükürük kortizolü düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,001$).

SCS'deki hastalar birbiri ile kıyaslandığında A grubundaki hastaların gece tükürük kortizolü ortalaması $0,268$ $\mu\text{g/dl}$, B grubundaki hastaların ortalaması $0,266$ $\mu\text{g/dl}$ olarak bulundu. A ve B grubu arasındaki değerler benzerken ($p=0,990$) A grubundaki

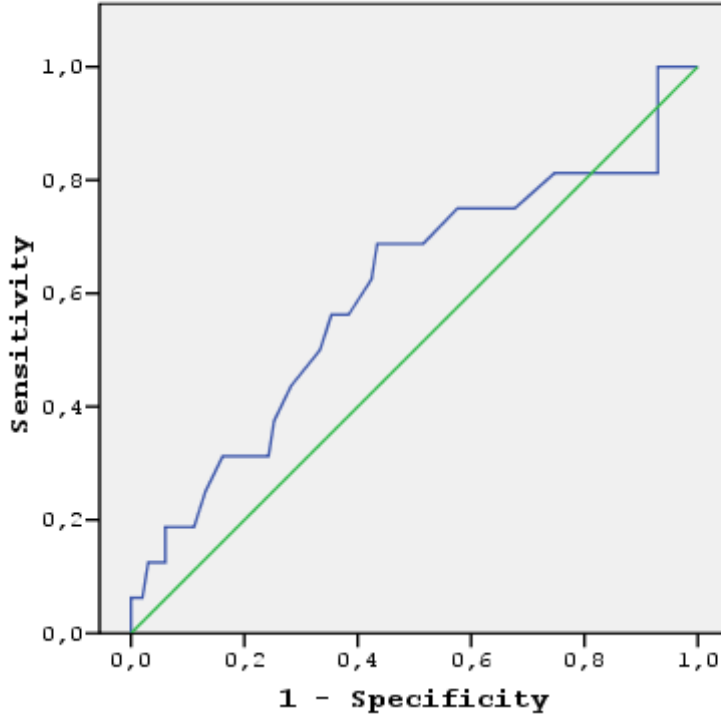
hastaların sonuçları SCS olmayan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,004$). B grubu ile Non-SCS grubunun kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,026$).

Tablo 9. Non-SCS grubla 1 mg DST sonucu 1,8-3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ olan (Grup A) ve $\geq 3\mu\text{g}/\text{dl}$ olan (Grup B) hastaların istatistiksel olarak anlamlı gelen sonuçların birbiri ile kıyaslanması.

	Non-SCS	Grup A (1 mg DST 1,8-3 $\mu\text{g}/\text{dl}$)	Grup B (1 mg DST $\geq 3\mu\text{g}/\text{dl}$)	p değeri
Yaş	55,2 \pm 10,1	60,5 \pm 12,2	62,4 \pm 7,3	0,004
Bazal kortizol($\mu\text{g}/\text{dl}$)	13,0 \pm 4,5	16,7 \pm 4,0	14,4 \pm 4,0	<0,001
2 mg DST sonrası kortizol ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	-	2,09 \pm 1,26	4,07 \pm 1,90	0,013
Gece tükürük kortizol ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	0,189 \pm 0,99	0,268 \pm 0,137	0,266 \pm 0,157	0,004
Kitle boyutu (mm)	19,9 \pm 9,7	22,5 \pm 8,2	27,8 \pm 12,7	0,001
HT sıklığı (%)	54,0	73,9	84,2	0,015

1mg DST sonucu 1,8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ cut-off değeri alınarak ROC curve analizi ile tükürük kortizölü için cut-off değeri hesaplandı. %68 sensitivite ve %57 spesifite ile cut-off değeri 0,195 $\mu\text{g}/\text{dl}$ olarak hesaplandı. Bizim bulunduğumuz merkezde tükürük kortizölü için belirlenen referans aralığı 0,04-0,56 $\mu\text{g}/\text{dl}$ olarak belirlenmişti.

ROC Curve



Şekil 2. Tükürük kortizolu için 1 mg DST sonrası serum kortizolu 1,8µg/dl üzerinde olan hastalarda belirlenen spesifite ve sensitivite eğrisi

SCS tanısında 1 mg DST'ne ek olarak ikinci bir konfirmasyon testi (bazal ACTH <10pg/ml, DHEA-S <35µg/dl, gece serum kortizolu $\geq 5\mu\text{g/dl}$, 2 mg DST $\geq 1,8\mu\text{g/dl}$, gece tükürük kortizolu $\geq 0,56\mu\text{g/dl}$) eklenerek SCS tanısı yeniden değerlendirildi. 1 mg DST sonrası serum kortizolu $\geq 1,8\mu\text{g/dl}$ baz alındığında 29 hasta (%22,4), $\geq 3\mu\text{g/dl}$ baz alındığında 16 hasta (%12,4), $\geq 5\mu\text{g/dl}$ baz alındığında 5 hasta (%3,8) SCS olarak belirlendi.

Aynı kriterler yalnızca tükürük kortizol cut-off değeri değiştirilerek tekrar bakıldı. Bu değerlendirmede tükürük kortizolu cut-off değeri bizim çalışmamızda bulunan 0,195µg/dl olarak alındı. Buna göre 1 mg DST sonrası serum kortizolu $\geq 1,8\mu\text{g/dl}$ baz alındığında 37 hasta (%28,6), $\geq 3\mu\text{g/dl}$ baz alındığında 19 hasta (%14,7), $\geq 5\mu\text{g/dl}$ baz alındığında 6 hasta (%4,6) SCS olarak belirlendi.

4.1. Sonuçlar (Özet)

- 1) Yaş ortalaması SCS olmayanlara göre SCS olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Alt grup analizinde 1 mg DST sonucu 3 µg/dl'nin üzerindeki hastaların yaş ortalaması Non-SCS'deki bireylere göre anlamlı yüksek bulundu. (p=0,004).
- 2) SCS grubundaki hastaların kitle boyutu ortalaması istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,003). Alt grup analizinde 1 mg DST sonucu 3 µg/dl'nin üzerindeki hastaların kitle boyutunun SCS olmayan (Non-SCS) hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı büyük olduğu görüldü (p=0,001).
- 3) SCS grubundaki hastalarda HT sıklığı daha fazla olduğu görüldü. Alt grup analizinde 1 mg DST sonucu 3 µg/dl'nin üzerindeki hastalarda, Non-SCS gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek oranda HT olduğu görüldü (p=0,015).
- 4) Non-SCS grubundaki hastaların bazal kortizol düzeyi, SCS grubundaki hastalar göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p<0,001).
- 5) 1 mg DST sonucu 3 µg/dl'nin üzerindeki hastaların 2 mg DST sonrası bakılan serum kortizol değeri 1 mg DST sonucu 1,8-3 µg/dl olan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu. (p=0,013)
- 6) Gece bakılan tükürük kortizolü ortalaması Non-SCS 'deki grupta 0,18µg/dl olarak tespit edildi, SCS olan hastaların ortalaması 0,26µg/dl olarak bulundu. SCS'deki hastaların gece tükürük kortizolü düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,001).
- 7) 1mg DST sonucu 1,8µg/dl cut-off değeri alınarak ROC curve analizi ile tükürük kortizolü için cut-off değeri hesaplandı. %68 sensitivite ve %57 spesifite ile cut-off değeri 0,195 µg/dl olarak hesaplandı. Bizim bulunduğumuz merkezde tükürük kortizolü için belirlenen referans aralığı 0,04-0,56µg/dl olarak belirlenmişti.
- 8) 129 adrenal insidentaloma hastasının incelemesinde; 1 mg DST sonrası serum kortizolü ≥1,8µg/dl baz alındığında 29 hastada (%22,4), ≥3µg/dl baz alındığında

16 hastada (%12,4), $\geq 5\mu\text{g/dl}$ baz alındığında 5 hastada (%3,8) SCS tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Adrenal hastalıklarla ilişkili olmayan semptomlar nedeniyle yapılan görüntüleme yöntemleri ile tesadüfen tespit edilen adrenal tümörlere adrenal insidentaloma denir (Young, 2000). Son yıllarda abdominal görüntüleme teknik ve teknolojisindeki gelişme ve bu yöntemlerin tanısal amaçla sık istenmesi adrenal insidentaloma insidansında artışa neden olmaktadır (Nieman, 2010). Adrenal kitleler, insandaki en sık tümörlerdendir. Otopsi serilerinde prevalansı %1 ile %8,7 arasında saptanmıştır (Nieman, 2010; Zeiger ve ark., 2011). Adrenal insidentalomaların büyük bir kısmı klinik olarak fonksiyonel olmayan benign kortikal adenomlardır (Kloos ve ark., 1995). Adrenal kitlelerin %10-15 kadarı anormal hormon sekresyonu ile ilişkili, çok daha nadir olarak da malign kitleler olarak bulunmuştur (Mantero ve ark., 1997). Yeni çalışmalar, benign tümörlerin bir kısmının da subklinik fonksiyonel olabileceğini göstermiştir (Barzon ve ark., 2000; Rossi ve ark., 2000). Bu sebeple tespit edilen adrenal kitlelerin fonksiyonellik ve malignensi açısından araştırılması gereklidir.

Klinik olarak tipik Cushing Sendromu belirti ve bulgusu olmaksızın otonom ve düzensiz kortizol sekresyonu gösteren adrenal adenomlu olgular SCS olarak tanımlanmaktadır (Terzolo ve ark., 2005). SCS prevalansı aşikar Cushing Sendromuna göre çok daha yüksektir (Young, 2000). Kullanılan tanısal kriterlere bağlı olarak SCS prevalansı %5-20 (ortalama %7,8) arasında değişmektedir (Barzon ve ark., 1998; Barzon ve ark., 2003; Grumbach ve ark., 2003).

Prevalansının düşük olmaması ve obezite, Tip 2 DM, metabolik sendrom, osteoporoz gibi problemler ile ilişkisinin gösterilmiş olması nedeni ile adrenal kitle ile başvuran bir hastalarda SCS tanınması gerekmektedir.

Subklinik kortizol fazlalığının belirlenmesinde Cushing Sendromu tanınmasında kullanılan standart biyokimyasal testler kullanılmaktadır. Ancak bu testler sadece hiperkortizolizme spesifik olmayan HT, obezite, diyabet gibi bulguları olan SCS'li hastaları değerlendirmede çok da uygun olmamaktadır. SCS'de hiperkortizolizm düzeyi ve otonomi hastalar arasında farklılıklar gösterdiğinden tanı kriterlerinin tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü tartışmalıdır. SCS'de tüm hastalarda kullanılacak altın standart bir test bulunmamaktadır (Chidiac ve ark., 1997; Shen ve ark., 2014).

Biyokimyasal testlerin yanlış pozitif sonuç vermesi ile ilgili problemin çözümü olarak, araştırmacılar SCS tanısını koymak için en az iki farklı hormonal bozukluğun ortaya konulması gerektiğini düşünmektedirler (Ross, 1994; Barzon ve ark., 1998; Mantero ve ark., 2000). Endojen hiperkortizoleminin laboratuvar değerlendirilmesi DST ile başlamalıdır (Akehi ve ark., 2013). Bizim çalışmamızda da hastalar 1 mg DST baz alınarak incelendi. Test sonucu 1,8µg/dl'nin altındakiler, 1,8µg/dl ve üzerindeki hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ardından 1,8 µg/dl'nin üzerindeki hastalar 1,8-3µg/dl arasındaki hastalar, 3µg/dl ve üzerindeki hastalar olmak üzere tekrar iki gruba ayrılarak incelendi.

Literatürde bugüne kadar sunulmuş olan serilere benzer olarak bizim çalışmamızda adrenal insidentaloma ile başvuran hastalardaki ortalama yaş orta-ileri yaş grubunda idi (Mantero ve ark., 2000). Yaş ortalaması 57,2 olarak bulunan 129 hastanın arasında SCS olanlarda yaş ortalaması anlamlı olarak yüksek bulundu. SCS olan hastalar kıyaslandığında ise farkın 3µg/dl ve üzerindeki hastalardan kaynaklandığı belirlendi. Akehi ve ark. tarafından yapılan 119 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 1 mg DST sonucu 1,8µg/dl'nin altında gelen hastaların yaş ortalaması 58, 1,8µg/dl ve üzerinde gelen hastaların yaş ortalaması 60 olarak bulunmuştur. İstatiksel olarak anlamlı bir fark oluşmamıştır (Akehi ve ark., 2013). Palmieri ve ark. tarafından 70 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada da SCS olarak belirlenen hastaların yaş ortalaması SCS olmayan hastalara göre istatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek bulunmuştur (Palmieri ve ark., 2013). Buna göre ileri yaştaki hastaların insidental adrenal kitlelerinin kortizol hipersekresyonu açısından daha fonksiyonel olabileceği ileri sürülmüştür. Bu durumun olası nedenleri yaşın ilerlemesi ile birlikte kişilere uygulanan radyolojik testlerin artışı olarak düşünölmekle beraber yaşılanma ile adrenal kortekste meydana gelen hipoperfüzyona ve iskemiye yanıt olarak adrenal korteks hücrelerinde kompensatuvar hiperplazi olmakta ve bu durum adrenal lezyon gelişimine neden olabilmektedir.

Adrenal insidentalomalı hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında literatürdekine benzer şekilde bizim çalışmamızda da kadın cinsiyetin ağırlıkta olduğu göröldü. Gruplar arasındaki dağılıma bakıldığında benzer bulgular elde edilen hastaların SCS olan ve olmayanlar arasında belirgin cinsiyet farkı olmadığı göröldü. Kadın cinsiyetin sık olmasının en önemli nedeni tanısız amaçlı radyolojik görüntülemelerin

kadınlarda daha sık yapılması olarak düşünöldü. Çünkü otopsi serilerinde cinsiyet dağılımı benzer olarak bulunmuştur (Kloos ve ark., 1995; Barzon ve ark., 2000; Mantero ve ark., 2000).

Metabolik ve biyokimyasal parametreler değeriendirildiğinde bizim çalışmamızda 1 mg DST sonucuna göre ayrılan hastalar arasında VKİ açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. SCS olan ve olmayan hastalar arasında VKİ değeri birbiri ile benzer bulunmuştur. Terzolo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada SCS sendromu olan hastalarda VKİ kontrol grubuna göre anlamlı artmış bulunmuştur (Terzolo ve ark., 2002). Mantero ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada SCS olan hastalarda obezite oranı nonfonksiyonel adenomu olan hastalara göre anlamlı yüksek bulunmuştur (Mantero ve ark., 2000). Akehi ve ark. tarafından 119 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada ise SCS olan ve olmayan hastalar arasında VKİ açısından anlamlı fark izlenmemiştir (Akehi ve ark., 2013). SCS ve VKİ ilişkisi açısından bir çok yayında SCS olanlarda VKİ artmış bulunurken bizim çalışmamızda fark olmaması, bizim taradığımız insidentalomalı hastaların ortalamasının zaten obezite sınırının üzerinde olmasına bağlandı.

HT sıklığı açısından değeriendirilen hastalarda bizim çalışmamızda SCS olmayan hastalar ile 1 mg DST sonucu 3µg/dl ve üzeri olan hastalar arasında HT sıklığı açısından anlamlı fark izlendi. 1 mg DST sonucu 3µg/dl ve üzerinde gelen hastalarda HT sıklığı %84, SCS olmayan hastalarda %54 olarak tespit edildi. Literatürde de benzer sonuçlara rastlandı. Rossi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 50 hastanın 12'si SCS olarak belirlenmiş ve bu hastaların 11'inde (%91) HT tespit edilmiştir (Rossi ve ark., 2000). Tauchmanova ve ark. ise adrenal insidentalomalı 126 hasta arasında SCS kriterlerine sahip 28 hastada kontrol grubuna kıyasla kan basıncının artmış olduğunu tespit etmiştir (Tauchmanovà ve ark., 2002).

Hastaların dosyalarından alınan bilgilere göre DM sıklığı tüm gruplar arasında benzer oranlarda bulunmuştur. Literatürde kortizol otonom salınımına bağlı olarak SCS olan hastalarda DM sıklığı ve IGT sıklığında artış olduğu görölmüştür. Akehi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada SCS olan hastalarda DM ve IGT oranında anlamlı yükseklik tespit edilmiştir. DM ve IGT sıklığına göre 1 mg DST sonrası kortizol değeri için cut-off değeri hesaplanan çalışmada cut-off değeri 1,83 µg/dl olarak hesaplanmıştır (Akehi ve ark., 2013). Rossi ve ark. tarafından 50 hasta arasında yapılan bir çalışmada

SCS olan hastalar arasında DM ve IGT sıklığında anlamlı yükseklik tespit edilmiştir (Rossi ve ark., 2000). Adrenal insidentalomalı hastalar değerlendirildiğinde normal bireylere göre literatürde artmış DM ve IGT oranları görülmektedir. Terzolo ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada klinik bulgusu olmayan adrenal kitleli, normoglisemik ve obez olmayan hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek IGT, HT ve insülin rezistansı saptanmıştır (Terzolo ve ark., 2002). Fernandez-Real ve ark. nonfonksiyone adrenal adenomlu hastalarda DM ve IGT prevalansının oldukça yüksek olduğunu saptamışlardır (Fernandez-Real ve ark., 1998). Bizim çalışmamızda DM sıklığı SCS olanlarda (%26), Non-SCS olanlara (%15) göre daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda DM hastalarını önceden tanı alan hastalar oluşturuyordu. Retrospektif olarak yaptığımız bu çalışmada hastaların laboratuvar tetkiklerindeki glukoz düzeylerinin açlık veya tokluk değerlerine ait olduğu not edilmediğinden veya hastalara OGTT yapılmamış olduğundan hastalar arasında yeni tanı DM olanlar veya IGT olanlar hakkında yorum yapılamamıştır. TURDEP-II çalışmasına göre Türkiye'de rapor edilen diyabet sıklığının %16,5 olması bizim Non-SCS grubunda tespit ettiğimiz sıklıkla benzerdir (Satman ve ark., 2013). SCS grubunda tespit ettiğimiz iki katı daha yüksek DM oranı vaka sayısının az olmasından dolayı istatistiksel anlam kazanmamakla beraber, güncel verileriyle değerlendirildiklerinde SCS grubu hastalarında DM ve IGT sıklığının anlamlı olarak daha yüksek olacağı düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda hiperlipidemi açısından TG ve LDL kolesterol düzeylerine bakılan hastaların değerleri birbiri ile benzer olarak bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada adrenal insidentalomalı hastalar arasında hiperkolesterolemi açısından anlamlı fark izlenmemiştir (Akehi ve ark., 2013). Tauchmanová ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise 126 adrenal insidentalomalı hasta arasından SCS olarak tespit edilen 28 hastada kontrol grubuna oranla artmış LDL kolesterol ve TG seviyeleri olduğu gösterilmiştir (Tauchmanová ve ark., 2002).

Çalışmamızda KMD bakılan 41 hastanın osteopeni ve osteoporoz açısından gruplar arasındaki dağılımları birbiri ile benzer olarak görüldü. Non-SCS grubundan KMD bakılan hasta sayısının (17 hasta) çok düşük olması anlamlı bir sonucu elde etmeye engeldir. Literatürde bu konuda farklı sonuçlar olmakla birlikte SCS ile osteoporoz sıklığı arasında bir ilişki olduğunu gösteren yayınlar vardır. Rossi ve ark.

tarafından yapılan ve Tauchmanovà ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda SCS ile osteoporoz sıklığı arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (Rossi ve ark., 2000; Tauchmanovà ve ark., 2002). Chiodini ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise SCS olan hastalarda osteoporoz sıklığında artış olduğu tespit edilmiştir (Chiodini ve ark., 2001).

Kitle boyutuna ve lateralizasyonuna göre hastalar değerlendirildiğinde, bizim çalışmamızda kitlenin bilateral veya unilateral olmasının kortizol hipersekresyonu ile ilişkisi gösterilememiştir. % 46,5 hastanın sol tarafta kitlesi tespit edilirken %14,7 hastada bilateral kitle tespit edilmiştir. Literatürde bu konuda benzer bulgular varken bazı çalışmalarda sol taraflı kitlelerin, bazılarında ise sağ taraflı kitlelerin fazla olduğu, ancak otopsi serilerinde oranların benzer olduğu gösterilmiştir (Kloos ve ark., 1995; Mantero ve ark., 2000; Jongho ve ark., 2013).

Kitle boyutuna göre bakıldığında bizim çalışmamızda 1 mg DST sonucu 3µg/dl ve üzerinde olan hastaların kitle boyutunun SCS olmayan hastalara göre anlamlı büyük olduğu saptanmıştır. Birçok çalışma tümör boyutu ve kortizol hipersekresyonunu gösteren parametreler arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermiştir (Aron, 1998; Barzon ve ark., 1999). Tsagarakis ve ark. DST sonrası serum kortizol konsantrasyonunun tümör boyutu ile anlamlı korelasyon gösterdiğini belirlemişlerdir (Tsagarakis ve ark., 1998). Bu durum tümör hücrelerinde intrinsik sekretuar aktivite olduğunu, üretilen kortizol miktarının ve otonomi derecesinin tümör boyutu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda 1 mg DST sonucu baskılanmayan hastaların tümör boyutunun istatistiksel olarak anlamlı daha büyük olduğu görülmüştür.

Literatürde tanısal kriterlerin farklılığına, çalışmalara dahil edilen hasta sayısı ve seçilen hasta popülasyonuna bağlı olarak SCS prevalansı %5-20 arasında değişmektedir (McLeod ve ark., 1990; Reincke ve ark., 1992; Caplan ve ark., 1994; Barzon ve ark., 1998; Barzon ve ark., 2003). McLeod ve ark. 122 adrenal insidentalomalı hastanın %5'inde kortizol salgılayan adenom saptamışlardır (McLeod ve ark., 1990). Mantero ve ark. tarafından yürütülen en geniş adrenal insidentaloma serisine sahip çalışmada ise SCS prevalansı %9,2 olarak belirlenmiştir (Mantero ve ark., 2000). Jongho ve ark. tarafından 348 adrenal insidentalomalı hastanın incelendiği bir çalışmada SCS prevalansı %6 olarak saptanmıştır (Jongho ve ark., 2013). Rossi ve ark. ise insidentalomalı hastalar arasında bu oranı %24 olarak saptamıştır (Rossi ve ark., 2000).

Bizim çalışmamızda ise 129 adrenal insidentaloma hastası incelenmiş ve 1 mg DST sonucuna ek olarak ikinci bir konfirme edici test (bazal ACTH <10pg/ml, DHEA-S <35µg/dl, gece serum kortizolü $\geq 5\mu\text{g/dl}$, 2 mg DST $\geq 1,8\mu\text{g/dl}$, gece tükürük kortizolü $\geq 0,56\mu\text{g/dl}$) kullanılarak prevelans hesaplanmıştır. 1 mg DST sonrası serum kortizolü $\geq 1,8\mu\text{g/dl}$ baz alındığında 29 hasta (%22,4), $\geq 3\mu\text{g/dl}$ baz alındığında 16 hasta (%12,4), $\geq 5\mu\text{g/dl}$ baz alındığında 5 hasta (%3,8) SCS olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda da gösterildiği gibi farklı cut-off'lar ve kriterler kullanıldığında adrenal insidentalomada SCS sıklığının belirgin bir şekilde değiştiğini göstermektedir. 1 mg DST'de kortizol cut-off'u olarak $\geq 1,8\mu\text{g}$ kullanıldığında SCS sıklığının, cut-off $\geq 3\mu\text{g/dl}$ 'ye göre 2 kat ve cut-off $\geq 5\mu\text{g/dl}$ 'ye göre yaklaşık altı kat arttığı görülmektedir. Bu sonuçlardan hareketle genellikle asemptomatik olan bu grup hastalarda düşük cut-off değerlerinin SCS tanısının gereğinden fazla konacağına ve bunun da belki de gereksiz adrenalektomiye yol açacak sonuçlara yol açabileceği ön görülebilir. En azından bu tanıyı alan hastalar daha fazla tetkike ve daha sık takibe tabi tutulacaklar ve bu da hasta anksiyetesinin ve masrafların artmasına yol açacaktır. Çalışmamızda kortizol cut-off'u $\geq 5\mu\text{g/dl}$ olan hasta sayısının çok az olması söz konusu cut-off için yorum yapmamızı zorlaştırmaktadır. Verilerimizden hareketle cut-off $\geq 3\mu\text{g}$ olan grupta kitle boyutunun daha büyük olduğu, bu grup hastanın daha yaşlı olduğu ve HT sıklığının daha fazla olduğu söylenebilir. Bu sonuçlara göre adrenal insidentalomalı hastalarda en azından 1,8 µg/dl cut-off'undan daha yüksek cut-off'lar kullanılması gerektiği ortaya çıkmaktadır.

SCS'lu hastalar arasında plazma ACTH supresyonu yapılan çalışmalarda farklı oranlarda saptanmıştır. Bernini ve ark. (Bernini ve ark., 2003) plazma ACTH supresyonunu %67, Morioko ve ark. (Morioko ve ark., 2000) %100, Reincke ve ark. (Reincke ve ark., 1992) %78, Rossi ve Libe (Rossi ve ark., 2000; Libe ve ark., 2002) ise %42 oranında saptanmıştır. Kasperlik-Zaluska ve ark. (Kasperlik-Zeluska ve ark., 1997) ise 98 adrenal insidentalomalı hastanın 33'ünde plazma ACTH konsantrasyonunun belirlenen normal limitin altında olduğunu göstermiştir. Ortalama ACTH değeri $19,6\pm 11,4\text{pg/ml}$ olarak hesaplandı. SCS olmayan 87 hastanın 17'sinde ACTH değeri 10pg/ml 'nin altında, 1 mg DST $1,8\mu\text{g/dl}$ 'nin üzerinde olan 42 hastanın 8'inde 10pg/ml 'nin altında bulundu. Gruplar birbiri ile kıyaslandığında birbirine yakın sonuçlar

elde edildi. Bizim çalışmamızda SCS hastalığında ACTH baskılandığına dair anlamlı sonuç elde edilemedi.

Adrenal insidentalomalı hastalarda düşük serum DHEA-S konsantrasyonu sık saptanan hormonal bozukluklardandır (Ross, 1994; Bencsik ve ark., 1996; Tsagarakis ve ark., 1998). Serum DHEA-S düzeyindeki düşüklüğün hafif hiperkortizolizme bağlı ACTH sekresyonunun suprese olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların DHEA-S düzeyleri birbiri ile benzer, laboratuarda belirlenen alt sınırın üzerinde bulundu. Düşük serum DHEA-S düzeyinin otonom kortizol sekresyonunun indirek göstergesi olduğuna dair yeterli bilgi yoktur (Osella ve ark., 1994; Tsagarakis ve ark., 1998). Serum DHEA-S düzeyi yaş ile birlikte fizyolojik olarak azalmaktadır. Bu da yaşlanan popülasyonun hastalığı olan adrenal insidentalomalarda düşük serum DHEA-S düzeyinin sık saptanmasının nedeni olabilir (Osella ve ark., 1994). Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda serum DHEA-S ve plazma ACTH düzeyleri arasında korelasyon olmadığı gözlenmiştir. Sadece Tsagarakis ve ark.'nın adrenal adenomlu 61 hastada otonom kortizol üretiminin değerlendikleri çalışmalarında plazma ACTH ve serum DHEA-S konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu; bu iki parametrenin HPA aks bozukluğunu gösteren diğer parametreler ile de anlamlı korelasyonunun olduğu saptanmıştır (Tsagarakis ve ark., 1998). Bizim çalışmamızda ise serum DHEA-S ve plazma ACTH düzeyleri SCS hastalarında anlamlı olarak düşük saptanmamıştır. Serum DHEA-S düzeylerinin cinsel farklılık göstermesi ve yaşlılıkla beraber azalma göstermesi, yaş ve cinsiyet açısından homojen gruplar oluşturulduğunda anlam kazanabilir. Çalışmamız bu bakımdan homojen değildir. Doğru plazma ACTH ölçümü de hassas yöntemler gerektirir. Sabah erken alınan numunelerin buzlu ortamda ve bekletilmeden çalıştırılması gerekmektedir. Retrospektif çalışmamızda ACTH ölçüm yöntemi bu açıdan eksik olabilir.

1 mg DST sonrası serum kortizol düzeyi baskılanmayan hastaların 23'ünde 2 mg DST yapılmış ve bunların 6'sında 2 mg DST sonrası serum kortizol sonucu baskılı olarak gelmişti. Kalan 17 hastanın 2 mg DST sonrası serum kortizol değerlerinde baskılanma olmadı. 1 mg DST sonucu 1,8-3µg/dl arasında olan ve 3µg/dl'nin üzerinde olan hastalar kıyaslandığında 3µg/dl cut-off olarak alınan hastaların 2 mg DST sonucunun istatistiksel olarak anlamlı şekilde baskılanma olmadığı görüldü. Literatürde

bir çok çalışmada 2 gün 2 mg DST'nin 1 mg DST'ye göre daha spesifik olduğu gösterilmiş ancak uygulama zorluğu açısından bir çok çalışmada ilk test olarak tercih edilmemiştir (Findlings ve ark., 2004).

Gece yarısı serum kortizol konsantrasyonunun hiperkortizolizmin değerlendirilmesinde oldukça duyarlı bir test olduğu düşünülmektedir. Mcleod ve ark.'nın yaptığı çalışmada diürenal kortizol ritminin kaybı bozulmuş adrenokortikal fonksiyonun en duyarlı göstergesi olarak saptanmıştır (Mcleod ve ark., 1990). Akehi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada gece yarısı serum kortizol konsantrasyonu 1 mg DST sonucu 5µg/dl'nin üzerinde gelen 12 hastanın hepsinde 5µg/dl'nin üzerinde gelmiştir. 1 mg DST sonrası serum kortizolü 1,8µg/dl alındığında ise baskılanmış ACTH ile gece yarısı serum kortizol düzeyleri birlikte ele alındığında anlamlı sonuç elde edilmiştir (Akehi ve ark., 2013). Bizim çalışmamızda SCS olan hastaların birbiri ile kıyaslamasında A grubundaki 3 hastanın 2'sinin gece serum kortizolü 5µg/dl'nin altında, 1'inin sonucu 5µg/dl'nin üzerinde bulundu. B grubunda bakılan 7 hastanın 2'sinin sonucu 5µg/dl'nin altında, 5'inin sonucu 5µg/dl 'nin üzerinde bulundu. Hasta sayıları az olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Bir çok yayında belirtildiği gibi serum kortizol ritminin belirlenmesi için hastaların hastaneye yatırılmalarının gerekmesi, kortizol üretim hızının düşük olması ve gece yarısı kortizol düzeylerinde hafif artışlar gözlenebilmesi bu testin kullanımını kısıtladığı düşünüldü (Osella ve ark., 1994; Akehi ve ark., 2013).

Gece yarısı serum kortizolü ölçümündeki sınırlılıklar nedeni ile bir çok çalışmada SCS tanısı için ek hormonal test olarak gece yarısı tükürük kortizolü bakmayı önermişlerdir. Masserini ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada gece tükürük kortizolü %22,7 sensitivite ve %87,7 spesifite ile cut-off değeri 0,18µg/dl olarak bulunmuştur (Masserini ve ark., 2009). Nunes ML ve ark. tarafından bir çalışmada %66 sensitivite ve %69,1 spesifite ile cut-off değeri 0,17µg/dl olarak bulunmuştur (Nunes ve ark., 2009). Tateishi ve ark. tarafından yapılan 42 adrenal insidentalomalı hastanın incelendiği bir çalışmada SCS'lu hastalarda gece tükürük kortizolü düzeyi nonfonksiyonel adenomu olanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada tükürük kortizolü cut-off değerini %100 sensitivite ve %50 spesifite ile 0,11µg/dl olarak belirlemişlerdir (Tateishi ve ark., 2011). Bizim çalışmamızdaki sonuçlar da literatürdekilere benzer olarak bulundu. Bizim yaptığımız çalışmada da ROC analizi ile tükürük kortizolü için %68

sensivite ve %57 spesifite ile cut-off değeri 0,195 µg/dl olarak hesaplandı. Oysa alışmamızda kullanılan kitin normal referans aralığı 0,04-0,56µg/dl olarak belirlenmiştir. Bu durum tükruk kortizolü için çalışılan toplumlara göre uygun normal aralikların oluşturulması gerektiğini ortaya koymaktadır. SCS olan hastalar ile normal olan grup arasında karşılaştırma yapıldığında 1 mg DST sonucu 1,8-3 µg/dl arasındaki hastaların sonuçları SCS olmayan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu. Bu testin sınırlılığı sensivitesinin düşük olması nedeni ile tarama testi olarak kullanmak uygun değildir. Spesifitesi de düşük olan testin nonfonksiyonel adenom ile SCS hastalığını ayırt etme gücü düşüktür. Yatmadan önce hastanın yapmış olduğu diş firalama, yemek yeme gibi aktiviteler test sonucunu değiştirebilmektedir. Ancak 1mg DST sonrasında konfirme edici test olarak gece serum kortizolü testi yerine kullanılabilir.

DST'de kortizol cut-off'u 3 µg/dl üstünde olan grupta yaş ve adrenal kitle hacmi SCS olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek olması ve yine bu grupta HT sıklığının daha fazla olması cut-off 3 µg/dl ve üzerini en azından cut-off 1.8 µg/dl'ye göre daha anlamlı kılmaktadır. Ancak diğer Cushing komorbiditeleri ve diğer hormonal ve metabolik parametreler açısından bu iki grup arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir. Bu konuda daha doğru sonuçlar elde etmek için söz konusu parametreler açısından prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Belirli kortizol cut-off'larına göre oluşturulan grupların söz konusu parametreler açısından ileriye dönük takiplerinin sonuçlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak; adrenal kitle hacmi ve hasta yaşı artıkça 1 mg DST'de kortizol süpresyonu azalmaktadır. 1 mg DST'de kullanılan kortizol cut-off'u azaldıkça SCS sıklığı belirgin artmaktadır. Bu da asemptomatik olan adrenal insidentalomalı hastalarda gereğinden fazla SCS tanısına yol açabilir. Adrenal insidentalomanın değerlendirilmesinde tükruk kortizolü ile ilgili belirsizlik devam etmektedir. Tükruk kortizolü için çalışılan topluma göre yeni cut-off belirlenmelidir.

6. KAYNAKLAR

Akehi, Y., Kawate, H., Murase, K., Nagaishi, R., Nomiyama, T., Nomura, M., Yanase, T. (2012). Proposed diagnostic criteria for subclinical Cushing's syndrome associated with adrenal incidentaloma. *Endocrine journal*, 60(7), 903-912.

Angeli, A., Osella, G., Ali, A., ve Terzolo, M. (1997). Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Hormone Research in Paediatrics*, 47(4-6), 279-283.

Angeli, A., ve Terzolo, M. (2002). Adrenal incidentaloma--a modern disease with old complications. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 87(11), 4869.

Aron, D. C. (1998). Adrenal incidentalomas and glucocorticoid autonomy. *Clinical endocrinology*, 49(2), 157-158.

Barzon, L., ve Boscaro, M. (2000). Diagnosis and management of adrenal incidentalomas. *The Journal of urology*, 163(2), 398-407.

Barzon, L., Fallo, F., Sonino, N., ve Boscaro, M. (2002). Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. *European Journal of Endocrinology*, 146(1), 61-66.

Barzon, L., ve ark. (1998). Incidentally Discovered Adrenal Tumors: Endocrine and Scintigraphic Correlates 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(1), 55-62.

Barzon, L., ve ark. (1999). Risk Factors and Long-Term Follow-Up of Adrenal Incidentalomas 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(2), 520-526.

Barzon, L., Sonino, N., Fallo, F., Palu, G., ve Boscaro, M. (2003). Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *European Journal of Endocrinology*, 149(4), 273-285.

Bencsik, Z., ve ark. (1996). Low dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) level is not a good predictor of hormonal activity in nonselected patients with incidentally detected adrenal tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(5), 1726-1729.

Bernini, G., ve ark. (2003). Anthropometric, haemodynamic, humoral and hormonal evaluation in patients with incidental adrenocortical adenomas before and after surgery. *European Journal of Endocrinology*, 148(2), 213-219.

Boland, G. W., Blake, M. A., Hahn, P. F., ve Mayo-Smith, W. W. (2008). Incidental Adrenal Lesions: Principles, Techniques, and Algorithms for Imaging Characterization 1. *Radiology*, 249(3), 756-775.

Bovio, S., ve ark. (2006). Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *Journal of endocrinological investigation*, 29(4), 298-302.

Bravo, E. L. (1994). Primary aldosteronism. Issues in diagnosis and management. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 23(2), 271-283.

Caplan, R. H., Strutt, P. J., ve Wickus, G. G. (1994). Subclinical hormone secretion by incidentally discovered adrenal masses. *Archives of Surgery*, 129(3), 291-296.

Charbonnel, B., Chatal, J., ve Ozanne, P. (1981). Does the Corticoadrenal Adenoma with " Cushing's Syndrome" Exist? , 8(2), 155.

Chidiac, R. M., ve Aron, D. C. (1997). Incidentalomas: a disease of modern technology. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 26(1), 233-253.

Chiodini, I. (2011). Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(5), 1223-1236.

Chiodini, I., ve ark. (2002). Bone involvement in eugonadal male patients with adrenal incidentaloma and subclinical hypercortisolism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(12), 5491-5494.

Chiodini, I., ve ark. (2001). Bone loss rate in adrenal incidentalomas: a longitudinal study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(11), 5337-5341.

Cirillo Jr, R., Bennett, W., Vitellas, K., Poulos, A., ve Bova, J. (1998). Pathology of the adrenal gland: imaging features. *AJR. American journal of roentgenology*, 170(2), 429-435.

Desforges, J. F., Ross, N. S., ve Aron, D. C. (1990). Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. *New England Journal of Medicine*, 323(20), 1401-1405.

Dunnick, N. R., ve Korobkin, M. (2002). Imaging of adrenal incidentalomas: current status. *American Journal of Roentgenology*, 179(3), 559-568.

Emral, R., ve ark. (2003). Prevalence of subclinical Cushing's syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: clinical, biochemical and surgical outcomes. *Endocrine journal*, 50(4), 399-408.

Fernández-Real, J., Ricart Engel, W., Simo, R., Salinas, I., ve Webb, S. (1998). Study of glucose tolerance in consecutive patients harbouring incidental adrenal tumours. *Clinical endocrinology*, 49(1), 53-61.

Findling, J. W., Raff, H., ve Aron, D. C. (2004). The low-dose dexamethasone suppression test: a reevaluation in patients with Cushing's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(3), 1222-1226.

Grumbach, M. M., ve ark. (2003). Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Annals of internal medicine*, 138(5), 424-429.

Kasperlik-Zaluska, A., ve ark. (1997). Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. *Clinical endocrinology*, 46(1), 29-37.

Kim, B.-Y., ve ark. (2014). Clinical characteristics and metabolic features of patients with adrenal incidentalomas with or without subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinology and Metabolism*, 29(4), 457-463.

Kim, J., ve ark. (2013). Clinical characteristics for 348 patients with adrenal incidentaloma. *Endocrinology and Metabolism*, 28(1), 20-25.

Kloos, R. T., Gross, M. D., Francis, I. R., Korobkin, M., ve Shapiro, B. (1995). Incidentally Discovered Adrenal Masses*. *Endocrine Reviews*, 16(4), 460-484.

Lavoie, H., ve Lacroix, A. (1995). Partially autonomous cortisol secretion by incidentally discovered adrenal adenomas. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 6(6), 191-197.

Lenders, J. W., ve ark. (2002). Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *Jama*, 287(11), 1427-1434.

Libe, R., ve ark. (2002). Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *European Journal of Endocrinology*, 147(4), 489-494.

Mantero, F., Masini, A., Opocher, G., Giovagnetti, M., ve Arnaldi, G. (1997). Adrenal incidentaloma: an overview of hormonal data from the National Italian Study Group. *Hormone Research in Paediatrics*, 47(4-6), 284-289.

Mantero, F., ve ark. (2000). A Survey on Adrenal Incidentaloma in Italy 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(2), 637-644.

Masserini, B., ve ark. (2009). The limited role of midnight salivary cortisol levels in the diagnosis of subclinical hypercortisolism in patients with adrenal incidentaloma. *European Journal of Endocrinology*, 160(1), 87-92.

McDermott, S., O'Connor, O., Cronin, C., ve Blake, M. (2012). Radiological evaluation of adrenal incidentalomas—Current methods and future prospects. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 26(1), 21-33.

McLeod, MK., Thompson NW., Gross MD. (1990). *Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentalomas: Pitfalls in diagnosis and management. Ann Surg*, 56: 398-403

METABOLİZMA VE ENDOKRİNOLOJİ DERNEĞİ, ADRENAL VE GONADAL HASTALIKLAR KILAVUZU. (2014).

Montori, V. M., ve Young Jr, W. F. (2002). Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism: a systematic review of the literature. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 31(3), 619-632.

Morioka, M., ve ark. (2000). Preclinical Cushing's syndrome: Report of seven cases and a review of the literature. *International Journal of Urology*, 7(4), 126-132.

Motta-Ramirez, G. A., Remer, E. M., Herts, B. R., Gill, I. S., ve Hamrahian, A. H. (2005). Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *American Journal of Roentgenology*, 185(3), 684-688.

Mulatero, P., ve ark. (2004). Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(3), 1045-1050.

Nieman, L. K. (2010). Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(9), 4106-4113.

Nunes, M.-L., ve ark. (2009). Late-night salivary cortisol for diagnosis of overt and subclinical Cushing's syndrome in hospitalized and ambulatory patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(2), 456-462.

Osella, G., ve ark. (1994). Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 79(6), 1532-1539.

Palmieri, S., ve ark. (2013). The role of salivary cortisol measured by liquid chromatography–tandem mass spectrometry in the diagnosis of subclinical hypercortisolism. *European Journal of Endocrinology*, 168(3), 289-296.

Pena, C. S., Boland, G. W., Hahn, P. F., Lee, M. J., ve Mueller, P. R. (2000). Characterization of Indeterminate (Lipid-poor) Adrenal Masses: Use of Washout Characteristics at Contrast-enhanced CT 1. *Radiology*, 217(3), 798-802.

Perry, C., ve ark. (2007). The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma. *Clinical endocrinology*, 66(5), 703-708.

Reincke, M. (2000). Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 29(1), 43-56.

Reincke, M., ve ark. (1992). Preclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas": comparison with adrenal Cushing's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 75(3), 826-832.

Ross, N. S. (1994). Epidemiology of Cushing's syndrome and subclinical disease. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 23(3), 539-546.

Rossi, R., ve ark. (2000). Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(4), 1440-1448.

Satman, Ilhan, ve ark. (2013) *Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. European journal of epidemiology* 28.(2) 169-180.

Sawka, A. M., Jaeschke, R., Singh, R. J., ve Young Jr, W. F. (2003). A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma

metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(2), 553-558.

Shen, J., Sun, M., Zhou, B., ve Yan, J. (2014). Nonconformity in the clinical practice guidelines for subclinical Cushing's syndrome: which guidelines are trustworthy? *European Journal of Endocrinology*, EJE-14-0345.

Sippel, R. S., ve Chen, H. (2004). Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Surgical Clinics of North America*, 84(3), 875-885.

Stowasser, M., ve ark. (2003). High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *Journal of hypertension*, 21(11), 2149-2157.

Sutton, M., Sheps, S., ve Lie, J. (1981). *Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series.* Paper presented at the Mayo Clinic Proceedings.

Szolar, D. H., ve Kammerhuber, F. H. (1998). Adrenal adenomas and nonadenomas: assessment of washout at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology*, 207(2), 369-375.

Tateishi, Y., ve ark. (2012). Evaluation of salivary cortisol measurements for the diagnosis of subclinical Cushing's syndrome. *Endocrine journal*, 59(4), 283-289.

Tauchmanová, L., ve ark. (2002). Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(11), 4872-4878.

Tauchmanová, L., ve ark. (2001). Bone loss determined by quantitative ultrasonometry correlates inversely with disease activity in patients with endogenous glucocorticoid excess due to adrenal mass. *European Journal of Endocrinology*, 145(3), 241-247.

Terzolo, M., ve ark. (2005). Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 34(2), 423-439.

Terzolo, M., ve ark. (2002). Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(3), 998-1003.

Terzolo, M., ve ark. (2011). AME position statement on adrenal incidentaloma. *European Journal of Endocrinology*, 164(6), 851-870.

Torlontano, M., ve ark. (1997). Pre-Cushing's syndrome not recognized by conventional dexamethasone suppression-tests in an adrenal "incidentaloma" patient. *Journal of endocrinological investigation*, 20(8), 501-504.

Tsagarakis, S., ve ark. (1998). Elevated post-dexamethasone suppression cortisol concentrations correlate with hormonal alterations of the hypothalamo-pituitary adrenal axis in patients with adrenal incidentalomas. *Clinical endocrinology*, 49(2), 165-171.

Welch, T. J., Sheedy 2nd, P., Stephens, D. H., Johnson, C. M., ve Swensen, S. J. (1994). Percutaneous adrenal biopsy: review of a 10-year experience. *Radiology*, 193(2), 341-344.

Wood, P., Barth, J., Freedman, D., Perry, L., ve Sheridan, B. (1997). Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome--recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. *Annals of clinical biochemistry*, 34, 222.

Young, W. F. (2000). Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Rochester, Minnesota. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 29(1), 159-185.

Young, W. F. (2007). Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clinical endocrinology*, 66(5), 607-618.

Zeiger, M. A., Siegelman, S. S., ve Hamrahian, A. H. (2011). Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(7), 2004-2015.

7. ÖZGEÇMİŞ

Ad:	Abdurrahim
Soyad:	YILDIRIM
Doğum Yeri:	Bafra/SAMSUN
Doğum Tarihi:	05.05.1984
Görev Yeri:	Ondokuz Mayıs Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD,
Yabancı Dil:	İngilizce
E-Posta Adresi	dr.abdurrahim@hotmail.com

Tarih	Akademik Eğitim
2003-2009	Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
2010-2015	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimi
Varsa, İyi Klinik Uygulamalar Kapsamında Aldığı Eğitimler.	
Akademik Ünvanları	
İş Tecrübesi	
2009-2010	Korgan Merkez Sağlık Ocağı / ORDU
2010-2014	Ondokuz Mayıs Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD araştırma görevlisi
Varsa, Araştırmacı Olarak Katıldığı Klinik Araştırmalar	