

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OLASI KORTİZOL OTONOMİSİ
VE NON-FONKSİYONE ADRENAL
ADENOMLU HASTALARDA SUBKUTAN
VE SANTRAL YAĞ
KOMPARTMANLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Fatih İNCE

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2017

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OLASI KORTİZOL OTONOMİSİ
VE NON-FONKSİYONE ADRENAL
ADENOMLU HASTALARDA SUBKUTAN
VE SANTRAL YAĞ
KOMPARTMANLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Fatih İNCE

TEZ DANIŞMANI: Prof.Dr.Barış AKINCI

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	V
ÖZET	vi
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	6
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	21
4.BULGULAR	25
5.TARTIŞMA	36
6.SONUÇ	42
KAYNAKLAR	43

TEŞEKKÜR YAZISI

Uzmanlık eğitimim sürecinde her konuda bilgi ve deneyimlerini paylaşan ve tez hazırlama sürecinde çalışmanın planlanması, uygulanması ve sonuçlandırmasında sonsuz sabırla desteğini esirgemeyen Prof.Dr.Bariş Akıncı' ya

İç hastalıkları eğitimim boyunca ilgi ve yardımlarını her zaman hissettiğim hocalarım İç Hastalıkları A.D. Başkanı Prof. Dr. Fatoş Önen' e, Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri, Prof. Dr. Sevinç Eraslan, Prof. Dr. Fırat Bayraktar, Prof. Dr. Tevfik Demir, Prof. Dr. Abdurrahman Çömlekçi, Uzm. Dr. Başak Özgen Saydam' a

Radyoloji A.D. 'ından Uzm. Dr. Canan Altay ve Dr. Atakan Arslan' a

Zorlu eğitim sürecinde desteklerini esirgemeyen eşkıdemim Dr. Yasin Göksu, Dr. Erhan Eröz, Dr. Ömer Komaç, Dr. Seda Bayrak Durmaz, Dr. Hatice Keyvan, Dr. Ali İlder' e

Kocaeli Üniversitesinden bu yana yollarımızın ayrılmadığı yegane insan sevgili dostum, ev arkadaşım Dr. Barışcan Bakkal' a

Her zaman yanımda olan başta annem Lale Altınal olmak üzere canım aileme

Manevi anlamda ve bilgi anlamında desteğini esirgemeyen tüm zor zamanlarımda yanımda olan müstakbel eşim Dr. Burcu Almacan' a

Sonsuz teşekkürler..

Dr.Fatih İnce

TABLO VE FİGÜR LİSTESİ

Tablo-1	NFA ve Olası Kortizol Otonomisi Oranları
Tablo-2	Kadın ve Erkek Dağılımı
Tablo-3	Adenom Lokalizasyon Oranları
Tablo-4	NFA ve Olası Kortizol Otonomisinde Adenom Lokalizasyon Oranları
Tablo-5	NFA ve Olası Kortizol Otonomisinde Unilateralite Ve Bilateralite Oranları
Tablo-6	Hormonal Datalar
Tablo-7	Antropometrik Ölçümler ve Demografik Veriler
Tablo-8	Korelasyon Analizi
Tablo 9	VAD\SAD Oranı Korelasyon Analizi
Tablo-10	NFA ve Olası Kortizol Otonomisinde VAD ve SAD Değerleri
Tablo-11	ROC Eğrisi Altında Kalan Alan
Tablo-12	NFA ve Olası Kortizol Otonomili Hasta Gruplarında 23.500 mm ² VAD Değeri Dağılımı
Tablo-13	VAD\SAD Oranı 0.4 Olan Hastaların NFA Ve Olası Kortizol Otonomi Gruplarında Dağılımı
Tablo-14	Lojistik Regresyon Analizi
Figür-1	Adrenal Kitlelerin Etiyolojisi ve Oranları
Figür-2	NFA ve Olası Kortizol Otonomisi Oranları

KISALTMALAR

CS:	Cushing Sendromu
SCS:	Subklinik Cushing Sendromu
SAD:	Subkutan Adipoz Doku
VAD:	Visseral Adipoz Doku
TAD:	Toplam Adipoz Doku
HU:	Hounsfield Ünitesi
GK:	Glukokortikoid
ACTH:	Adrenokortikotrop Hormon
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
HDL:	High Density Lipoprotein
LDL:	Low Density Lipoprotein
TG:	Trigliserid
VKİ:	Vücut kitle indeksi

OLASI KORTİZOL OTONOMİSİ VE NON-FONKSİYONE ADRENAL ADENOMLU HASTALARDA VİSSERAL(SANTRAL) VE SUBKUTAN YAĞ KOMPARTMANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Son yıllarda çeşitli amaçlarla giderek daha sık yapılan abdominal görüntüleme tetkikleri neticesinde tespit edilen raslantısal adrenal lezyonlar günlük klinik pratikte önemli yer tutmaya başlamıştır. Raslantısal olarak saptanan bu adrenal kitlelere uygun yaklaşımın belirlenebilmesi amacıyla bu lezyonlar boyut ve hormonal açıdan değerlendirilmektedir.

Her ne kadar kortizol otonomisine yönelik testlerin sürekli bir parametre olarak değerlendirilmesi önerilse de Cushing Sendromunun (CS) klinik bulgularını sergilemeyen ancak 1 mg. Deksametazon Supresyon Testi (DST) sonucunda kortizol düzeyi 5.0 µg/dl üzerinde olan hastalar subklinik Cushing sendromu olarak tanı alır. 1 mg DST sonucunda kortizol değeri 1.8 µg/dl'nin altında olan hastalarda kortizol otonomisi ekarte edilerek (eğer diğer hormon aksları da normale) non-fonksiyone adenom tanısı konur. 1 mg DST sonucunda 1.8-5.0 µg/dl aralığında kortizol düzeyi olan hastalar olası kortizol otonomisi olarak değerlendirilmektedir.

Yapılmış çalışmalar serum kortizol fazlalığında viseral adipoz dokuda (VAD) ve VAD\subkutan adipoz doku (SAD) oranında artış olduğunu göstermektedir. Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda ön planda klinik ve subklinik Cushing Sendromu hasta grupları ön planda değerlendirilmiş olup literatürde olası kortizol otonomisine yönelik kısıtlı düzeyde veri mevcuttur.

Çalışmamızda otonom kortizol otonomisi olan hastalarda VAD miktarı ve VAD/SAD oranının değerlendirilmesi ve bu ölçümlerin olası kortizol otonomisi ve non-fonksiyone adrenal adenom ayırıcı tanısında olası faydalı rolünün aydınlatılması planlanmıştır.

Çalışmamıza 2012-2017 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde çekilmiş abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) sonucunda adrenal insidentaloma tanısı konulmuş ve hormonal değerlendirmeleri tamamlanmış 140

hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen beş hasta klinik Cushing varlığı, on hasta subklinik Cushing varlığı, yedi hasta diğer hormonal testler nedeniyle ve üç hasta organ disfonksiyonu mevcudiyeti gibi diğer dışlama kriterleri nedeniyle çalışmadan çıkarılmış ve sonuç olarak 115 hasta çalışma popülasyonunu oluşturmuştur. Hastaların VAD ve SAD komponentleri sistemde mevcut 3 boyutlu BT görüntüleri değerlendirilerek yapılmıştır.

Yapılan hormonal değerlendirme sonucunda çalışmaya dahil edilen hastaların 42'si olası kortizol otonomisi, 73' ü ise non-fonksiyone adenom grubuna alındı. Olası kortizol otonomisi grubunda VAD miktarı (22.630 mm² vs. 15.653 mm², p<0.001) ve VAD/SAD oranı (0.72±0.38 vs. 0.53±0.2, p=0.001) non fonksiyone adenom grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. VAD miktarı ile 1 mg DST sonrası kortizol değeri arasında (r=0.256, p=0.006), VAD miktarı ile SAD miktarı arasında (r=0.591, p<0.001), VAD miktarı ile VKİ arasında (r=0.447, p<0.001), VAD miktarı ile açlık kan şekeri arasında (r=0.209, p=0.205), VAD miktarı ile ALT arasında (r=0.222, p=0.017), VAT ile GGT arasında (r=0.213, p=0.023), VAD ile HbA1c arasında (r=0.346, p<0.001) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. Benzer şekilde VAD/SAD oranı ile HbA1c arasında (r=0.312, p<0.001), VAD\SAD oranı ile ALT arasında (r=0.203, p=0.029), VAD\SAD oranı ile 1 mg.DST arasında (r=0.343, p<0.001) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptandı. Regresyon analizi sonucunda olası kortizol otonomisinde VAD değerinin 23.500 mm² üzerinde olması yaş, VKI ve cinsiyet ile düzeltildiğinde 8.478 kat risk artışı ile ilişkili saptandı. Güven aralığı (2.850-25.218) (p<0.001) olarak hesaplandı. VAD miktarı ve VAD/SAD oranındaki değişimin tanısal açıdan ayırd edici potansiyelini analiz etmek amacıyla oluşturulan ROC eğrisi analizleri sonucunda VAD için 23.500 mm² ve VAD/SAD oranı için 0.4 değerleri olası eşik değerler olarak tespit edildi. Sensitivite ve spesifite analizleri sonucunda VAD 23.500 mm² değeri olası kortizol otonomisi tanısı için %86.3 spesifik ve %47.62 sensitif (pozitif prediktif değer:66.67, negatif prediktif değer:74.2), VAD/SAD 0.4 değeri ise olası kortizol otonomisi tanısı için %28.77 spesifik ve %85.71 sensitif (pozitif prediktif değer:40.91, negatif prediktif değer:77.78) olarak bulundu.

Sonuçlarımız olası kortizol otonomisi olan hastalarda yağ dağılımının visseral yağ yönünde değişim gösterdiğini ve bu değişimin metabolik parametreler ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Olası kortizol otonomisi grubunda saptanmış olan bu değişim metabolik ve olasılıkla kardiyovasküler açılarından artmış risk ile ilişkili görünmektedir. BT görüntülerinde VAD miktarı ve VAD/SAD oranındaki değişimin değerlendirmesi ve bu ölçümlerin rapora yansıtılması klinisyenlere hormonal testler öncesinde kortizol otonomisi ve metabolik riskler hakkında bir fikir verebilecek bir diagnostik ön değerlendirme olarak düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Cushing Sendromu, olası kortizol otonomisi, visseral yağ dokusu, subkutan yağ dokusu, bilgisayarlı tomografi, glukokortikoid

ABSTRACT

In recent years, incidental adrenal lesions, which are detected as a result of increasingly frequent abdominal imaging studies for various purposes, have begun to take an important place in daily clinical practice. These incidental lesions are assessed in terms of size and hormones in order to determine the appropriate approach to these adrenal masses that are determined incidentally.

Although it is suggested that tests for cortisol autonomy should be regarded as a continuous parameter, it is recommended that patients without clinical signs of Cushing's syndrome and with a cortisol level above 5.0 µg / dl as a result of 1 mg. Dexamethasone Suppression Test (DST) are diagnosed as subclinical Cushing syndrome. In patients with a cortisol level of less than 1.8 µg / dL as a result of 1 mg DST, cortisol autonomy is excluded (if other hormone axes are also normal) to diagnose nonfunctioning adenomas. Patients with cortisol levels in the range of 1.8-5.0 µg / dl as a result of 1 mg DST are considered probable cortisol autonomy.

Studies have shown that serum cortisol excess increases visceral adipose tissue (VAD) and VAD \ subcutaneous adipose tissue (SAD). In studies conducted to date, preclinical clinical and subclinical Cushing syndrome patient groups have been evaluated in the preliminary plan, and there is limited data on possible cortisol autonomy in the literature.

In our study, it was planned to evaluate the VAD amount and VAD / SAD ratio in patients with autonomic cortisol autonomy and to elucidate the possible useful role of these measures in diagnosis of possible cortisol autonomy and nonfunctioning adrenal adenoma separator.

Our study included 140 patients with adrenal incidental findings diagnosed as abdominal computed tomography (CT) at the Dokuz Eylul University Hospital between the dates of 2012-2017 and completed hormonal evaluations. Five patients included in the study were excluded from the study due to clinical Cushing's presence, ten patients with subclinical Cushing's disease, seven patients due to other hormonal tests, and three patients due to other exclusion factors such as the presence of organ dysfunction, resulting in 115 patients included in study. The VAD and SAD

components of the patients were evaluated by evaluating the 3D CT images present in the system. Of the patients included in the study as a result of the hormonal evaluation, 42 were taken for possible cortisol autonomy and 73 for the nonfunctional adenoma group. In the possible cortisol autonomic group, the amount of VAD (22.630 mm² vs. 15.653 mm², p<0.001) and the ratio of VAD / SAD (0.72 ± 0.38 vs. 0.53 ± 0.2, p =0.001) to the nonfunctional adenoma group was significantly higher. A statistically significant correlation was found between the amount of VAD and cortisol after 1 mg DST (r =0.256, p=0.006), between the amount of VAD and SAD (r=0.591, p<0.001), between the amount of VAD and BMI (r=0.447, p<0.001), between the amount of VAD and fasting blood sugar (r=0.209, p=0.205), between the amount of VAT and GGT (r =0.213, p=0.023), between the amount of VAD and ALT (r=0.222, p=0.0017), between the amount of VAD and HbA1c (r=0.346, p<0.001). Similarly, the VAD / SAD ratio correlated significantly with HbA1c (r=0.312, p=0.001), with ALT (r=0.203, p=0.029), with 1 mg.DST (r=0.343, p<0.001) statistically. As a result of the regression analysis, it was found that there is a risk increase of 8.478 times when the VAD value in the possible cortisol autonomicis exceeded 23.500 mm², corrected with age, BMI and sex. The confidence interval was calculated as (2.850-25.218) (p <0.001). As a result of ROC curve analysis designed to analyze the diagnostic discriminative potential of the change in VAD amount and VAD / SAD ratio, 23.500 mm² for VAD and 0.4 for VAD / SAD ratio were determined as possible thresholds. As a result of sensitivity and specificity analysis, it is possible that VAD 23.500 mm² is %86.3 specific and %47.62 sensitive (positive predictive value: 66.67, negative predictive value: 74.2) for possible cortisol autonomic diagnosis and VAD /SAD ratio 0.4 is %28.77 specific and %85.71 sensitive (positive predictive value: 40.91, negative predictive value: 77.78) were found for cortisol autonomic diagnosis.

Our results show that fat distribution in patients with possible cortisol autonomic changes in the direction of visceral fat and this change is related to metabolic parameters. This change which is identified in the possible cortisol autonomic group appears to be associated with an increased risk of metabolic and possibly cardiovascular disease. Assessment of change in VAD amount and VAD / SAD ratio

in CT images and reflection of these measurements in the report can be considered as a diagnostic preliminary assessment to give clinicians an idea of cortisol autonomy and metabolic risks before hormonal tests.

Key words: Cushing Syndrome, possible cortisol autonomy, visceral adipocyte tissue, subcutaneous adipocyte tissue, computed tomography, glucocorticoid



1.GİRİŞ VE AMAC

Dünyada adrenal kitle ile başvuran hasta sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Adrenal insidentaloma tanım olarak genellikle 1 cm ve üstü çapı olan radyolojik görüntülemelerde raslantısal olarak bulunan adrenal kitledir (1). Batın ultrasonografisi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MRG) yaygın kullanımı nedeniyle adrenal insidentaloma görülme sıklığı son yıllarda artmıştır. 25 çalışmanın sonuçlarını içeren bir raporda 87.065 otopsi hastasında adenom görülme oranı %6 olarak hesaplanmıştır. Son zamanlarda yapılan başka bir çalışmada abdominal tomografi çekilen hastalardaki adrenal insidentaloma oranı %4 olarak sonuçlanmıştır (1-2). Bu şekilde artan tetkikler nedeni ilgili adenomların değerlendirilmesi beraberinde de belli iş yükü gerektirmektedir. Bu hastalara olan yaklaşımda iki soru karşımıza çıkmaktadır: İlki hastaların benign veya malign olup olmadığı, ikinci soru ise fonksiyonel olup olmadığıdır. Bu soruların yanıtları adrenal kitlenin rezekte mi edileceği yoksa takip mi edileceği kararını vermede önemli yer teşkil eder. Adrenal kitlenin fonksiyonu açısından değerlendirilen hastalarda ilk olarak ekarte edilmesi gereken patoloji feokromasitomadır. Feokromasitoma şüphesi olan hastalara yaklaşımda ilk adım biyokimyasal taramalar ile başlar. En uygun tarama testi 24 saatlik idrar örneğinde metanefrinlerin değerlendirilmesidir. Bu testin duyarlılığı %95-100 olarak bildirilmiştir. Feokromasitoma tanısının dışlanabilmesi için idrar fraksiyone metanefrinlerinin normal aralıkta olması beklenir. Feokromasitoma tanısı için ise 24 saatlik idrar total metanefrin düzeyi 1800 µg üstü olması veya plazma fraksiyone katekolaminlerinin referans aralığı üst limitinin dört katından fazla olması tanı koydurucudur. Hormonal açıdan fonksiyonel olan adrenal kitlelerde gözlenen bir başka patoloji olan aldosteronomada ise beklenen tablo hipokalemi (K:3.5 mg/dl altı) ve hipertansiyondur. Bu hasta grubunda tarama testi olarak sabah kanında plazma aldosteron aktivitesinin (ng/dl) renin aktivitesine (ng/ml/saat) oranı kullanılır (3). Bu oranın 20 ng/dl ve plazma aldosteron aktivitesinin 15 ng/dl üzerinde olması tanısız açıdan yüksek oranda sensitiviteye sahiptir. Bu sonuç pozitif olarak kabul edilmeli ve ileri dinamik (salin infuzyon testi) ve/veya girişimsel (adrenal ven örnekleme) yapılmalıdır. Adrenal venöz örnekleme çoğu vakada gereklidir; bu tetkiklere ek olarak seks hormonları ve steroid prekürsörlerinin yanı sıra kortizol otonomisi açısından da değerlendirmeler yapılır.

Kortizol otonomisi açısından yapılan birinci basamak örneklemelerde; 24 saatlik idrar kortizolü, gece yarısı kortizolü, tükürük kortizolü ve 1 mg. deksametazon supresyon testi kullanılır. 24 saatlik idrar kortizolünün referans aralığı çalışılan laboratuvar tekniğine göre değişmektedir. Plazma kortizol seviyelerine göre avantajı kortizol bağlayıcı globülinlerden etkilenmemesidir (4). Ard arda yapılan üç ölçümde normal referans aralığında olması CS' unu büyük ölçüde ekarte ettirir. Diğer yandan referans aralığın üst limitinin dört katından yüksek değerler büyük ölçüde CS' unu destekler (5-6). 24 saatlik idrar kortizolünün referans aralıkları RIA veya immunoassay yöntemiyle ölçüldüğünde 80-120 µg/24h veya 220-330 nmol/24h; HPLC yöntemiyle ölçüldüğünde ise 50 µg/24 h altında veya 138nmol/24h altında olarak gözlenmiştir. HPLC veya gaz kromatografi yöntemi 24 saatlik idrar kortizolü ölçümünde en spesifik yöntemdir (7-8). 24 saatlik idrar kortizol ölçümünün CS için sensitivitesi %45-71, spesifitesi ise %100 olarak saptanmıştır (10). Psödo-Cushing Sendromunda 24 saatlik idrar kortizol sonuçlarında yalancı pozitiflik görülür. 24 saatlik idrar kortizolu CS' unu doğrulamak için yararlı olsa da sensitivitesi ve spesifitesi optimal değildir ve tek başına yeterli bir tarama testi olarak düşünülemez (11-12). Kortizol otonomisi saptamak için ikinci yöntem gece yarısı plazma kortizolüdür. Bilindiği üzere kortizolün sirkadyen ritminde sabah 06:00-08:00 arası en yüksek değerine ve gece yarısı en düşük değerine ulaşmaktadır. CS hastalarında kortizolün sirkadyen ritmi bozulmuştur ve gece yarısı serum kortizol değeri yüksek ölçülmektedir. Gece yarısı kortizolünün hasta uyuyorken 1.8 µg/dl' nin üzerinde olması uyanıkken ise 7.5 µ/dl' nin üzerinde olması kortizolün sirkadyen ritminin bozulduğunu gösterir. Gece yarısı kortizolu CS tarama yöntemi olarak %90.2-%96 sensitivite ve %96.5-100 arası spesifite oranı gözlenmiştir (13-14). Bu test CS ile psodo-CS ayırımında ideal olmasına rağmen %7 oranında vakayı atlayabilir (13). Kortizol otonomisi saptamak için diğer bir yöntem gece yarısı tükürük kortizolu olarak adlandırılır. Psodo-CS ile CS ayırımında özellikle ön plana çıkan yöntem ülkemizde yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Martin Fassnacht ve ark. yayınladığı: 2016 Adrenal İnsidentalomaların Yönetimi Kılavuzunda (15) adrenal insidentaloması olan tüm hastalara 1 mg., 2 gün 2 mg. deksametazon supresyon testi (DST) yapılması önerilmiştir. Bu test tekniğinde hasta 1 mg. deksametazonu önceki gün 23:00'da kullanır sonrasında ertesi sabah 08:00-

09:00 aralığında plazma açlık kortizolu ölçülür. 2 gün 2 mg. deksametazon supresyon testinde ise 2 gün boyunca 0.5 mg. deksametazon sabah 09:00 dan başlayarak 15:00-21:00-03:00 da dört doz olarak verilir sonrasında testin başındaki ve sonundaki kortizol değeri ölçülür. Bu testlerin sonucunda sabah kortizolü 5 µg/dl üzerinde olan ve CS klinik bulguları olan hastalar aşikar CS, sabah kortizolü 5 µg/dl üzerinde olan ve CS klinik bulguları olmayan hastalar subklinik CS, sabah kortizolü 1.8-5 µg/dl arası olan hastalar olası kortizol otonomisi, sabah kortizolü 1.8 µg/dl altında olan hastalar non-fonksiyone adenom olarak dört temel gruba ayrılmıştır. Bu hastalarda sık olarak rastlanan subklinik CS (diğer adıyla kortizol otonomisi)' un literatürde prevalansı %12 olarak gözlenmektedir (16-17-18).

İnsan vücudunda yağ dokusu; “Kahverengi Yağ Dokusu” ve “Beyaz Yağ Dokusu” olarak iki temel gruba ayrılır. Beyaz yağ dokusu ise “Visseral Adipoz Doku” (VAD) ve “Subkutan Adipoz Doku” (SAD) olarak iki temel kompartmana ayrılır. Visseral Adipoz Doku temel olarak omental, mezenterik ve retroperitoneal yağ kompartmanlarından oluşur. Yağ dokusu kompartmanlarını etkileyen faktörler; ilerleyen yaş (yaş ilerledikçe visseral yağ dokusu artar), cinsiyet (kadınlarda yağ dokusu erkeklere oranla daha fazla), ırk, genetik faktörler, metabolik hastalıklar (CS, hipotiroidi, androjen fazlalığı vb..) olarak gözlenmiştir. Subklinik CS ve olası kortizol otonomisinde aşikar CS' a benzer şekilde yağ dokusuna olan temel etki; visseral (santral) adipoz dokudaki artışın yanı sıra subkutan adipoz dokudaki azalmadır. Bizim çalışmamızda 24 saatlik idrar kortizolu ve üst batin tomografisi olan hasta grubunu olası kortizol otonomisi ve non-fonksiyone adenom olarak iki alt gruba ayırdık; bu gruplardaki santral ve subkutan yağ oranlarını üst batin tomografilerden radyolojik ölçümlerle saptayıp karşılaştırdık ve bu oranların yaş, cinsiyet, boy, kilo ve laboratuvar değerleri ile korelasyonunu değerlendirmeyi planladık. Radyolojik olarak elde ettiğimiz SAD ve VAD değerleri ve bunların oranının kortizol otonomisine olan etkisini saptamayı amaçladık.

Vücut yağ dokusunun değerlendirilmesinde bel çevresi, bel\kalça oranı, sagittal abdominal açı, vücut kitle indeksi gibi antropometrik ölçümlerin yanı sıra görüntüleme yöntemi olarak bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans kullanılır. Bilgisayarlı tomografi vücut yağ dokusu değerlendirilmesinde altın standart yöntem

olarak göze çarpmaktadır (19-20). Bilgisayarlı tomografiyi diğer antropometrik ölçüm yöntemlerinden üstün kılan özelliği total yağ dokusunu çevre dokudan ayırabilmesi ve bu görüntüleme yöntemi ile SAD ve VAD ölçümlerinin yapılabilmesidir (21).

Kuk JL. ve ark. yaptığı çalışmada L1-L2 disk aralığındaki yağ volumunun metabolik sendromun önemli bir prediktoru olduğu gözlenmiştir (22). Cushing sendromunda visseral adipoz dokuda artışın yanı sıra subkutan adipoz dokuda azalma gözlenmektedir. Bilgisayarlı tomografi ile adipoz dokularının ölçümünde kullanılan yazılım tipine göre iki temel parametre ölçülmektedir; İlki santimetrekare ya da milimetrekare cinsinden ifade edilen yağ doku alanı, ikincisi ise santimetreküp ya da milimetreküp cinsinden ifade edilen yağ dokusu volümüdür. P. Maurovich ve ark. yaptığı çalışmada 100 hastanın santral ve subkutan yağ alanları iki parametre ile ölçülmüş ve karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda volüm hesaplanan grupta yaşa ve cinsiyete bağlı yağ dokusundaki değişikliklerin daha iyi gözlendiği ayrıca volümetrik ölçümlerin daha hızlı ve pratik olduğu gözlenmiştir. O nedenle son yıllarda özellikle üç boyutlu bilgisayarlı tomografinin gelişimiyle beraber yağ volümü ve yağ alanı ölçümü önem kazanmaktadır (23). Üç boyutlu bilgisayarlı tomografinin diğer kullanım alanları ise kardiak görüntüleme, travma sonrası görüntüleme, anjiyografi, yapay greft hacminin hesaplanması, visseral ve subkutan kompartmanların yağ volümü ve alanı ölçümüdür.

Gelişmiş teknoloji sayesinde üst batın bilgisayarlı tomografilerde üç boyutlu görüntülemelerde yağ volümü ve yağ alanı değerlendirilebilmektedir. Bilgisayarlı tomografi aracılığıyla yağ kompartmanlarının değerlendirilmesinde tek kesit veya çok kesitli teknikler kullanılabilir. 2004 yılında W.Shen ve ark. yaptığı çalışmada ölçümlerde tek bir kesitin yeterli olduğu saptanmıştır (24). Özellikle VAD ölçümünün ideal noktasının belirlemek açısından yapılan bir çalışmada T12-L1 ve L1-L2 seviyesinin diğer seviyelere göre metabolik sendrom ile daha yüksek oranda ilişkili olduğu saptanmıştır (24). Çalışmamızda L1-L2 seviyesindeki kesitten yağ alanı ölçümü yapıldı. Ölçümler esnasında iki farklı yazılım kullanılması ve yazılımlar arasında kesit kalınlığındaki olası bir varyasyonun ekarte edilememesi nedeni yağ volümü hesaplanamadı. Çalışmamızın amacı: Radyolojik olarak tanısıl

bilgisayarlı tomografilerde yazılım yardımıyla ölçülen subkutan ve visseral yağ dokusu alanı ve bu değerlerin bireysel olarak oranlanması yoluyla elde edilen ölçümlerin kortizol otonomisiyle ilişkisini değerlendirmektir. Bu sayede BT' deki yağ dağılımının kortizol otonomisi hakkında bilgi vermesinin ve bu yöntemin tanıda kullanılabilirliğinin sorgulanmasının önü açılacaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 Cushing Sendromu

Cushing sendromu dokuların uzun süre ve uygunsuz miktarda glukokortikoide maruziyeti sonucu ortaya çıkan belirti ve bulgulardır. Cushing sendromunun en sık nedeni ilaç olarak kullanılan eksojen glukokortikoid kullanımıdır. Endojen CS sık görülmeyen bir tablodur. Avrupa popülasyonu bazlı çalışmalarda prevalansı 1-2 vaka\1 milyon şeklindedir (25-26). Endojen CS kadınlarda erkeklere göre daha sık izlenir. Endojen CS ACTH bağımlı (hipofiz, hipotalamus ya da eksojen kaynaklı) ve ACTH bağımsız (adrenal kaynaklı) olarak iki temel gruba ayrılır.

ACTH bağımlı grup vakaların %80-85' ini oluşturmakta ve bu grubun %80' ini pitüiter adenomlar oluşturmaktadır. Kalan %20 vaka ise ektopik CS olarak adlandırılmaktadır (27-28). ACTH bağımsız CS genellikle unilateral tümöre ikincil olarak gözlenir; bu grubun %60' ı adrenal adenom %40' ı ise adrenal karsinom olarak saptanmıştır. Daha nadir diğer nedenler ise makronodüler adrenal hiperplazi, primer pigmente nodüler adrenal hastalık ve Mc Cune Albright sendromudur.

Cushing sendromunun klinik spektrumu oldukça geniştir. CS hastalarında gözlenen kırmızı-mor stria, pleatöre, proksimal kas güçsüzlüğü, travma olmadan deride buruşma (stria), açıklanamayan kemik erimesi, akne tabloları özellikle ayırt edicidir (29-30). CS hastalarında obezite, depresyon, diabetes mellitus, arteriyel hipertansiyon, menstürel düzensizlik daha az spesifik ve daha sık gözlenen klinik tablolarıdır. Konuyla ilgili olan önemli oranda veri kadınlarla erkekler arasında CS' unun klinik prezentasyonunda farklılıklar gösteriyor. Bir çalışmada mor stria, kas atrofisi, osteoporoz ve böbrek taşları erkeklerde kadınlara oranla daha fazla oranda saptandı (31). Gonadal disfonksiyon her iki cinsiyette sık oranda gözleniyor.

Glukokortikoidlerin kemik metabolizmasına olan olumsuz etkisi azalmış kemik mineral dansitometresi (BMD) ile gözlenir. Fakat bu yan etkinin tam insidansı bilinmemektedir (32). Cushing Sendromunun efektif tedavisi sonrasında kemik metabolizmasının olağan değerlerine döndüğü gözlenmektedir (34).

Kemik kaybı primer adrenal kaynaklı CS' unda pituter sekonder CS' a göre daha yüksek oranda gözlenir (35-36). Kortizol fazlalığı ayrıca HT ve glukoz intoleransına predispozan olarak biliniyor.

CS tanılı hastalar remisyon sonrasında normale dönme oranı az olan kardiyovasküler risk artışı içerisinde dirler. Görüntüleme yöntemleri tarafından görüntülenen yan etkiler ise hepatik steatoz (%20) ve artmış visseral yağdır (36). Yağ dağılımı CS' unda VAD miktarı ve VAD\SAD oranında artış ile kendini gösterir. VAD yayılımı ile ilgili yapılan çalışmalarda kadın ve erkek cinsiyet arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Yağ dağılımı ilerleyen yaş ile koreledir fakat serum kortizol ACTH ve lipid düzeyi ile korele değildir (37). Hiperkortizolizmin düzeltilmesi VAD ve SAD oranında azalmaya neden olsa da kötü metabolik profil ve artmış kardiyovasküler risk remisyonundan sonra da devam etmektedir (36-38-39). Cushing sendromlu hastalar remisyon sonrası kısa-orta süreçte kilo ve yağ kaybı gösterebilirler de (40) bu grupta uzun dönemde yaş ve ırk eşli kontrollere göre artmış abdominal yağ kitlesi olduğu bilinmektedir (41).

2.2 Subklinik Cushing Sendromu:

Subklinik Cushing Sendromu tanım olarak adrenal kitle ile başvuran bir hastada hiperkortizolizmin tipik bulgularının olmadığı veya silik olarak gözlemlendiği adrenal bez kaynaklı ılımlı bir otonom hiperkortizolizm tablosudur (42). Adrenal insidentalomaların %5' den fazlası subklinik cushing sendromuna sahip olabilir (1). Bu tablo adrenal kitle tarafından kortizolün az miktarda otonom üretilmesi, kontralateral glandın baskılanması ve CS karakteristik bulgularının olmaması şeklinde gözlenir. Bu konuda yapılmış çalışmaların çoğunda subklinik cushing sendromlu hastalarda HT, obezite, insülin rezistansı, dislipidemi ve osteoporozun yüksek prevalansa sahip oldukları gözlemlendi (43-44). Reinke'nin teorisine göre adrenal nodüller metabolik sendromun adrenal glandların üzerindeki trofik etkisinin bir sonucu ortaya çıkar (45). Aşırı CS'a ilerleme 1-7 yıl içinde oldukça nadir olarak izlenir (46). Subklinik CS' u izlem ve tedavi yaklaşımı netleşmemiş, laboratuvar testleriyle tanısı konan, klinik durumla her zaman ilişkilendirilemeyen tartışmalı bir konu olup laboratuvar ve klinik çalışmalar sürmektedir.

Subklinik CS için tanımlı kriterler bulunmamaktadır. Bu konuyla ilgili olarak eski klinik çalışmalarda öne çıkan görüş i) gecelik veya 2 gün-2mg deksametazon supresyon testinde kortizolün 3 ug/dl ve üzerinde olması, ii) kortizolün bozulmuş diürinal ritmi, iii) ACTH düzeyinin 5 veya 10 pg/ml altında olması, iv) 24 saatlik kortizol atılımının 110 ug/dl'den yüksek olması, v) azalmış dehidroepiandrostenedion düzeyleri kriterlerinden en az ikisinin bulunması ve hastalığın CS bulguları taşımaması subklinik CS' unu destekler niteliktedir (42).

Subklinik CS tanısında 1 mg deksametazon supresyon testi 24 saatlik idrar serbest kortizolünden daha sensitiftir (47). Subklinik CS tanısı için uygun cut-off değeri hala tartışmalıdır. 1 mg.DST cut-off değeri olarak 5 ug/dl değerinin spesifitesi %100 sensitivitesi ise %58 olarak saptandı. Başka bir çalışmada 1.8 ug/dl cut-off değerinin sensitivitesi %75-100 arası spesifitesi %72-82 arasında değişmektedir (48-49).

2016 yılında Avrupa Endokrinoloji Cemiyetinin yayınladığı kılavuzda kortizol fazlalığı tablolarına yeni bir sınıflandırılma getirildi. Martin Fassnacht ve ark. yayınladığı: 2016 Adrenal İnsidentalomaların Yönetimi Kılavuzunda adrenal insidentaloması olan tüm hastalara 1 mg., 2 gün 2 mg. deksametazon supresyon testi yapılması önerilmiştir. Bu test tekniğinde hastaya 1 mg. deksametazon 23:00' da verilir ve sabah 08:00-09:00 aralığında plazma açlık kortizolu ölçülür. 2 mg. 48 saat testinde ise 2 gün boyunca 0.5 mg. deksametazon 09:00' dan başlayarak 15:00 - 21:00-03:00 da dört kez verilir sonrasında test başında ve sonunda kortizol değeri ölçülür. Bu testlerin sonucunda sabah kortizolü 5 µg/dl üzerinde olan ve CS klinik bulguları olan hastalar "aşikar CS", sabah kortizolü 5 µg/dl üzerinde olan ve CS klinik bulguları olmayan hastalar "subklinik CS", sabah kortizolü 1.8-5 µg/dl arası olan hastalar "olası kortizol otonomisi", sabah kortizolü 1.8 µg/dl altında olan hastalar "non-fonksiyone adenom" olarak dört temel gruba ayrılmıştır. Bu yeni sınıflamada daha önceden subklinik CS grubuna giren hasta grubunun bir kısmı olası kortizol otonomisi olarak yeniden tanımlanmıştır. Kılavuzun önerisi olası kortizol otonomisi grubuna dahil edilen hastaların hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus ve asemptomatik vertebra fraktürleri açısından tetkik edilmesi ve bu durumlarda uygun tedavinin başlanmasıdır (15).

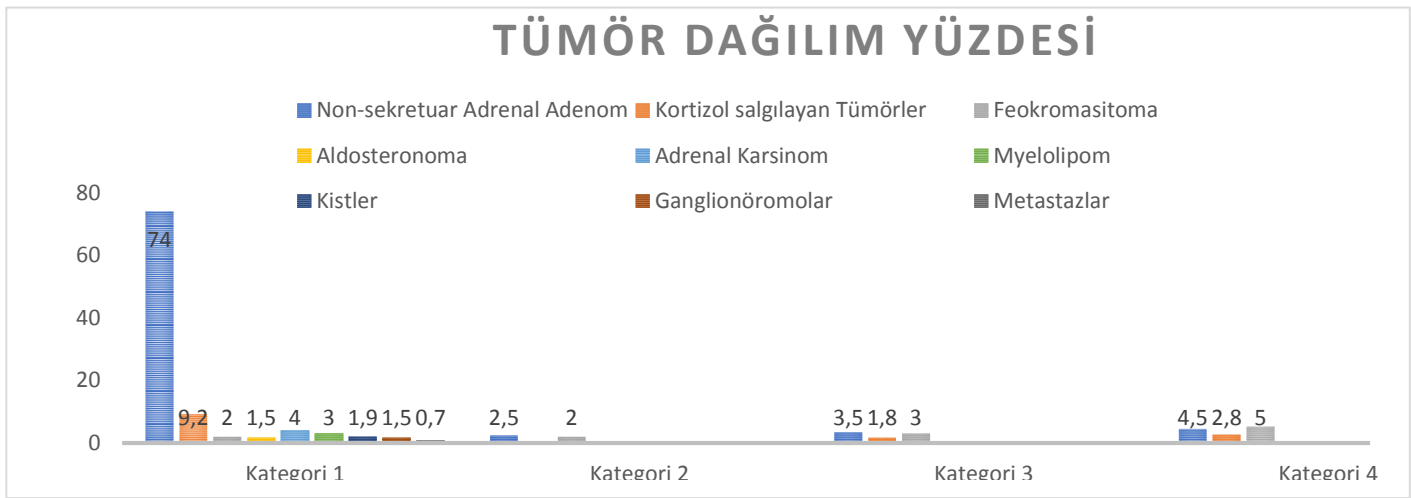
ACTH ve DHEAS değerlerinin baskılı olması kortizol otonomisini destekler. Düşük DHEAS düzeyleri subklinik CS' da yaygın olarak gözlenen hormonal değişimdir (50-51-52-53). Bu durumun otonom kortizol üretimine sekonder ACTH baskılanmasına bağlı ortaya çıktığı düşünülüyor (54-55). Yaşla ilişkili DHEAS sekresyonunda azalma olması bu parametrenin ileri yaşlı popülasyonda değerini azaltır (51).

2.3.Cushing Sendromu Tanı Algoritması

Kortizol otonomisi açısından yapılan birinci basamak örneklemelerde; 24 saatlik idrar kortizolü, gece yarısı kortizolü, tükürük kortizolü ve 1 mg. deksametazon supresyon testi kullanılır. 24 saatlik idrar kortizolü referans aralığı çalışılan laboratuvar tekniğine göre değişmektedir. 24 saatlik idrar kortizolünün plazma kortizol seviyelerine göre avantajı kortizol bağlayıcı globülinlerden etkilenmemesidir (4). Ard arda yapılan üç ölçümde 24 saatlik idrar kortizolünün normal referans aralığında olması CS' unu büyük ölçüde ekarte ettirir. Diğer yandan referans aralığın üst limitinin dört katından yüksek değerler büyük ölçüde CS' unu destekler (5). 24 saatlik idrar kortizolünün dört katından daha az oranda yükseklikler kronik anksiyete, depresyon, alkolizm, gebelik gibi durumlarda ortaya çıkabilir. Bu duruma psödo-cushing sendromu ismi verilir (6). 24 saatlik idrar kortizolünün referans aralıkları RIA veya immun-assay yöntemiyle ölçüldüğünde 80-120 µg/24h veya 220-330 nmol/24h; HPLC yöntemiyle ölçüldüğünde ise 50 µg/24 h altında veya 138 nmol/24h altında olarak gözlenmiştir. HPLC veya gaz kromatografi yöntemi 24 saatlik idrar kortizolü ölçümünde en spesifik yöntemdir (7-8). 24 saatlik idrar kortizolü ölçümünün CS için sensitivitesi %45-71, spesifitesi ise %100 olarak saptanmıştır (10). Psodo-Cushing Sendromunda yalancı pozitiflik görülür. 24 saatlik idrar kortizolu CS doğrulamak için yararlı olsalar da sensitivitesi ve spesifitesi optimal değildir ve tek başına yeterli bir tarama testi olarak düşünülemez (11-12). Kortizol otonomisi saptamak için ikinci yöntem gece yarısı plazma kortizolüdür. Bilindiği üzere kortizolün sirkadyen ritminde sabah 06:00-08:00 arası en yüksek değeri ve gece yarısı en düşük değerleri ölçülmektedir. CS hastalarda bu sirkadyen ritim bozulmuştur ve gece yarısı yüksek kortizol değerleri ölçülmektedir. Gece yarısı kortizolünün hasta uyuyorken 1.8µg/dl üzerinde olması uyanıkken ise 7.5µ/dl

üzerinde olması CS tarama testi olarak %90.2-%93 sensitivite ve %96.5-100 arası spesifite oranları göstermiştir (13-14). Bu test CS ile psodo-CS ayırımında ideal olmasına rağmen %7 oranında vakayı atlayabilir (14). Kortizol otonomisi saptamak için diğer bir yöntem gece yarısı tükrük kortizolüdür. Psodo-CS ile CS ayırımında özellikle ön plana çıkan teknik ülkemizde yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Figür 1 Adrenal Kitlelerin Etiyolojisi ve Oranları



2.3 Adrenal Kitle ve Non-fonksiyone Adrenal Adenom

Adrenal bezler böbrekler üzerinde yerleşmiş üçgen şeklinde organlardır. Sağ adrenal üçgen piramidi, sol adrenal yarım ay şeklinde olup boyutları yaklaşık 5*3*1 cm. olarak ölçülmüştür. Her biri yaklaşık 10 gr. ağırlığındadır. Adrenal bezler %90' ı korteks %10' u medulla olmak üzere iki bölümden oluşur.

Adrenal insidentaloma genellikle 1 cm ve üstü çapı olan ve radyolojik görüntülemelerde raslantısal olarak bulunan adrenal kitledir (1). Batın ultrasonografisi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans yaygın kullanımı nedeniyle adrenal insidentaloma görülme sıklığı son yıllarda artmıştır. 25 çalışmanın sonuçlarını içeren bir raporda 87.065 otopsi hastasında adenom görülme oranı %6 olarak sonuçlanmıştır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada abdominal tomografi çekilen hastalardaki adrenal insidentaloma oranı %4 olarak sonuçlanmıştır (25-26).

Adrenal insidentaloma prevalansı yaşla birlikte artar (25,26). Abdominal tomografide 20-29 yaş arasında insidentaloma sıklığı %0.2 iken; 70 yaş ve üstünde %7 olarak saptanmıştır (1-2). Cinsiyet dağılımında ise genç kadınlarda genç erkeklere göre belirgin daha sık görülürken; erişkinlerde iki cinsiyet arasında görülme sıklığında belirgin fark saptanmadı. Adrenal insidentaloma prevalansı beyaz ırkta, obez, diabetik, ve hipertansif hastalarda daha fazla olarak gözleniyor (2).

Adrenal insidentalomaların %85' i non-fonksiyone ve benign adenomlardır. Diğer %15' lik kısım hormonal açıdan aktif veya maligndir ve bu ikinci grup medikal komplikasyonları önleme adına tedavi gerektirir (49-50-51). Non-fonksiyone adenom dışındaki tanılar kortizol sekrete eden adenokortikal adenom, feokromasitoma, adrenokortikal karsinom ve metastatik karsinomdur. Adrenallerde saptanan kitlelerin genellikle benign oldukları ve hormon salgılamadıkları bildirilmekle birlikte tüm kitlelerin hipersekretuar sendromlar veya tümör gelişimi açısından değerlendirilmeleri ve ayırıcı tanıları yapılmalıdır. Grafik 1'de dağılım gösterilmiştir (52)

2.4. Adrenal Kitlelerin Değerlendirilmesi

Adrenal insidentaloması olan bir hastaya optimal yaklaşım henüz belirlenmedi (53-54). Bununla birlikte adrenal hiperfonksiyon veya malign adrenal patolojilerin belirti ve bulgularını sorgulayan dikkatli bir anamnez ve fizik muayene ile öncelikle başlamak gereklidir. Sonrasında adrenal kitlenin fonksiyon durumu belirlenmelidir. Kitlenin malign bening ayrımı radyolojik görüntülemelerle yapılmaktadır.

Öyküde malignite olması ve kitle boyutu malign bening ayrımında önemlidir sonrasında kitlenin fonksiyon durumu belirlenmelidir. Hormonal testlerle kitlenin fonksiyon durumu belirlendikten sonra malign veya hormon aktif ise cerrahi, bening veya fonksiyon göstermeyen kitle ise izlem önerilmektedir.

Adrenal adenomların radyolojik özellikleri; 3 cm' den küçük olmaları, homojen, yuvarlak veya oval, düzgün sınırlı, soliter, genellikle tek taraflı saptanmaları, üst batın tomografisinde kitle atenüasyonunun 10 Hounsfield Ünitesinden (HU) küçük olması, i.v. kontrast sonrasında kontrastın hızlı temizlenmesi (kontrast verildikten 10 dakika sonra kontrastın yüzde 50'sinden fazlası) sayılabilir (56).

2.4.a Malign-Bening Ayrımı

Adrenal kitle saptandıktan sonra en büyük sorunlardan birisi kitlenin malign karakterde olmasıdır. Adrenal insidentaloma saptanan 2005 hastada yapılan bir çalışmada %4.7' sinde adrenal karsinoma rastlandı. Hasta grubunda metastatik kanser oranı %2.5' idi (1). Kitlenin boyutu ve radyolojik görüntüsü malignitenin majör belirleyicisidir. Adrenal insidentaloması olan 887 hastayı içeren bir raporda; çapı 4 cm' den büyük insidentalomalarda adrenokortikal karsinom görülme oranı %90 sensitivite fakat düşük spesifite oranına sahipti. Hasta grubundaki adrenal kitlelerin sadece %24' ü malign olarak saptandı (57). Kitle boyutunun bir başka önemli olduğu nokta ise adrenokortikal karsinomun tanı anında çapı ne kadar fazla ise malign olma özelliğinin orantılı seviyede artıyor olmasıdır. Adrenokortikal karsinom prevalansı 4 cm ve altı kitlelerde %2 oranında, 4-6 cm arası kitlelerde %6 oranında, 6 cm ve üstü kitlelerde ise %25 oranında saptandı (58). Bununla birlikte pek çok uzman görüşü 6 cm ve üstündeki kitlelerin rezeksiyonunu öneriyor (59).

Literatürde bildirilen 6 cm' den küçük adrenokortikal karsinomların hemen hepsinde endokrin disfonksiyon varlığı mevcut olup bu grupta morfolojik kriterler ve kitle çapı dikkate alınmaksızın rezeksiyon gündeme gelmiştir. Bunun yanı sıra sadece kitle çapı baz alındığında adrenokortikal karsinomların nadir de olsa benign adenomları taklit edebileceği unutulmamalıdır.

Adrenokortikal kanserler nadirdir. Toplumdaki prevalansı 1.000.000\12 olarak saptanmış olup bu hasta grubunun prognozu oldukça kötüdür. Adrenokortikal kanserli hasta grubunda ortalama survi 18 ay olup 5 yıllık survi %20' nin altındadır. Adrenokortikal kanserlerin %66' sı hormonal açıdan aktiftir. Hormonal açıdan aktif olan hasta grubu klinik olarak ön planda hiperkortizolizm ve virilizm gösterir (nadiren de hiperaldosteronizm ve feminizasyon) (60-61). Bununla birlikte radyolojik olarak adrenokortikal kanser görüntüsünde olan insidentalomalar klinik olarak non-fonksiyone tümörlerdir.

Malign hastalık öyküsü olan hastaların yarısında adrenal insidentaloma nedeni olarak adrenal beze olan metastaz göze çarpmaktadır (62). Malignite tanısı olan hastalarda adrenal metastaz görülme oranı farklı çalışmalarda %30-%70 arasında değişmektedir. Bilinen malignite öyküsü olmayan hastalarda ise adrenal beze metastaz nadir olarak gözlenir. İki farklı uluslararası çalışmadaki raporlarda %2.1 ve %2.5 prevalansında adrenal insidentalomalarda metastaz saptandı (1-63). Adrenal bezlere en sık metastaz yapan tümörler olarak akciğer, meme, mide, böbrek gibi solid organ maligniteleri, deri malign melanomu ve lenfomalar göze çarpmaktadır (64). Adrenal beze olan metastaz tablosu çoğunlukla bilateral olarak gözlenmektedir.

¹⁸F-fluorodeoksiglukoz ile PET özellikle malignite öyküsü olan adrenal kitlesi olan hastalarda tercih edilen tanı yöntemidir. Malignite öyküsü olmayanlarda kost efektif olmaması nedeniyle önerilmemektedir. Onkolojik tedavi planı öncesinde patolojik tanı için BT-kılavuzlu iğne aspirasyon biyopsisi önerilir. İşlem öncesinde hormonal açıdan feokromasitoma mutlaka ekarte edilmelidir. Edilmediği takdirde hipertansiyon krizine neden olabilir (65). Adrenal biyopsinin komplikasyon oranı 277 biyopsili bir seride %2.8 olarak gözlemlendi (66). Adrenal biyopsinin riskleri; adrenal hematoma, karın ağrısı, hematüri, pankreatit, pnömotoraks, adrenal abse ve tümör traktında tümör rekürrensidir (66).

2.4.b Hormonların Değerlendirilmesi

Katekolamin Aksı

Feokromasitomalar %90' ı adrenal medulla kaynaklı, %10' u adrenal dışı kromaffin hücrelerden köken alan katekolamin salgılayan tümörlerdir. Feokromasitoma varlığı ciddi HT, taşikardi, çarpıntı, kardiyak aritmiler, anksiyete atakları, kilo kaybı ve terleme olan hastalarda düşünülmelidir. Feokromasitoma tanılı hastaların %15' inde HT öyküsü yoktur. HT' lu hastalarda feokromasitoma %0.2' den az görülür (9)

Feokromasitoma; raslantısal adrenal kitle ile başvuran bir hastada ilk olarak ekarte edilmesi gereken patolojidir. Feokromasitoma hastalarının yönetimi biyokimyasal taramalar ile başlar. En uygun tarama testi 24 saatlik idrar örneğinde metanefrinlerin değerlendirilmesidir. Feokromasitoma tanısında testin duyarlılığı %95-100 olarak bildirilmiştir. Feokromasitoma tanısının dışlanabilmesi için idrar fraksiyone metanefrinlerinin normal aralıkta olması beklenir. Feokromasitoma tanısı için ise 24 saatlik idrar total metanefrin düzeyinin 1800 ug üstü olması veya plazma fraksiyone katekolaminlerinin çalışılan laboratuvarın referans aralığı üst limitinin dört katından fazla olması tanısaldır. Feokromasitomada ortaya çıkan bulgular katekolaminlerin metabolik ve hormonal etkilerine ikincil olarak gelişir. Feokromasitoma kliniği ile hormon düzeyi arasında ilişki bulunmamaktadır. İlgili farklılıklar değişik bireylerde hormonların salınımindaki farklılıklardan kaynaklanır.

Çoğu feokromasitoma noradrenalin veya adrenalin daha nadir olarak dopamin gibi katekolaminler salgıyalarlar (67). Noradrenalin salgılayan tümörlerde sürekli hipertansiyon, hem norepinefrin hem de epinefrin salgılayan tümörlerde genellikle epizodik hipertansiyon, yalnızca epinefrin salgılayan tümörlerde ise genellikle hipotansiyon gözlenir. Dopamin sekrete eden tümörler genellikle normotansiftirler.

Feokromasitoma triadı: HT eşliğinde çarpıntı, baş ağrısı, terleme ataklarıdır ve bu ataklara bulantı, tremor, anksiyete ve parestezi eşlik eder. Daha nadir olarak karın ağrısı, yorgunluk, kabızlık ve baş dönmesi gözlenir. Ataklar birkaç saniye ile birkaç saat sürebilir. Ataklar ani başlar ve atakların arası değişkendir. Gün içinde birkaç kez olabileceği gibi aylarca olmayabilir. Atakların şiddeti ve sıklığı zamanla artar.

Tanısal işlemler sırasında (endoskopi, kataterizasyon vb..) anestezi veya yemek yeme sonrasında ortaya çıkan paroksizmal hipertansiyon veya aritmi feokromasitoma açısından tetkik edilmelidir. Malign feokromasitomalarda metastazlara bağlı bulgular gözlenebilir. İdrar örneklerinde yüksek oranda metanefrin, normetanefrin saptanması sonrasında plazma metanefrin tayini ve I-131 MIBG sintigrafisi ile doğrulama önerilir.

Feokromasitoma tanısı için i.v. kontrastlı batın bilgisayarlı tomografisinin sensitivitesi %95, spesifitesi ise %70-%100 civarındadır. Manyetik rezonansın sensitivitesi %95, spesifitesi ise %100' dür (68-69-70). Feokromasitoma özelliği gösteren adrenal adenomlarda kontrastsız BT' de dansite 10 HU' nin üstündedir. Kontrastlı BT' de ise i.v. kontrasttan temizlenmesinin geç olması (kontrast verildikten 10 dakika sonra washout %50' nin altında) ve artmış vaskülarite feokromasitomanın özelliklerindedir. T2 ağırlıklı MRG' de karaciğere göre yüksek sinyal intensitesi de feokromasitoma için karakteristiktir (71).

BT ve MRG feokromasitomanın lokalizasyonunu belirlemek konusunda yetersiz kaldığında fonksiyonel görüntülemelere ihtiyaç duyulur (¹³¹I ve ¹²³I MIBG ve PET). Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ayrıca malignite, metastatik hastalık veya multipl tümör şüphesinde yapılır (72-73). Feokromasitoma tanısında ¹³¹I MIBG sintigrafisinin sensitivitesi %77-90, spesifitesi ise %95-100 olarak saptanmıştır (74-75). ¹²³I MIBG sintigrafisinin ise feokromasitoma tanısında sensitivitesi %83-100, spesifitesi ise %95-100 olarak gözlenmiştir (76). MIBG negatifse malign feokromasitomada lokalizasyon amaçlı PET kullanılır.

Aldosteron Aksı

Adrenal insidentalomaların %1' ini aldosteronomolar oluşturur (72). Tedavi edilebilir hipertansiyonun en önemli nedeni hiperaldosteronizmdir. Hiperaldosteronizm, hipertansif hastaların %10' unu oluşturur. Primer hiperaldosteronizmi olan hastaların bir kısmı normotansif olsa da hipertansiyon yokluğu primer aldosteronizm ihtimalini azaltır (77-78).

Refrakter hipertansiyon ve spontan hipokalemi veya diüretik tarafından tetiklenen ciddi hipokalemi primer hiperaldosteronizmin temel bulgularıdır. Primer

hiperaldosteronizm saptanan hastaların önemli bir kısmı normokalemiktir. Aldosteron fazlalığı klinik olarak kas krampları, güçsüzlük, baş ağrısı, intermitten veya periyodik paralizi, polidipsi, poliüri ve noktüri ile prezente olur ve bu klinik bulgular hipokaleminin seviyesi ile koreledir (79). Aldosteron üreten adenomlar genellikle soliterdir nadiren bilateral olabilirler. Genellikle çapları 2 cm' den küçüktür ve ortalama çapları 1.5-2.0 cm arasındadır (80). Tarama testi olarak sabah kanında plazma aldosteron seviyesinin (ng/dl) renin aktivitesine (ng/ml/saat) oranı primer hiperaldosteronizmde kabul edilmiş modalitedir (81). Bu oranın 20 ve plazma aldosteron aktivitesinin 15 ng/dl üzerinde olması yüksek oranda sensitiviteye sahiptir. Bu sonuç pozitif olarak kabul edilmeli ve ileri dinamik (salin infuzyon testi) ve/veya girişimsel (adrenal ven örnekleme) yapılmalıdır. Çoğu vakada adrenal venöz örnekleme gereklidir bunun nedeni tek başına görüntüleme yöntemlerinin hiperaldosteronizm kaynağını belirlemede yetersiz kalmasıdır (82).

2.5 Glukokortikoidlerin Adipoz Dokuya Etkisi

Glukokortikoidler mekanizma olarak adipojenik transkripsiyon faktörlerini stimüle ederek adiposit differansiasyonunda kilit rol oynarlar (83-84). Adipositleri insülinin etkisine duyarlı hale getirirler (85), adipositlerin glukoz metabolizması ve insülin sensitivitesini değiştirirler ayrıca lipid deposunu mobilize eden genlerin ekspresyonunu sağlarlar (86-87).

Glukokortikoidlere VAD ile SAD doku yanıtları arasında farklılık olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Glukokortikoidlerin doku homojenatlarıyla bağlanması ve mRNA ekspresyonunun VAD' da SAD' a göre daha fazla oranda gözlenmesi bu durumun nedenlerinden birisidir (88-89). Buna ek olarak glukokortikoidlerin insülin rezistansını VAD' ta uyurabildiği fakat SAD' ta uyuramadığı gözlenmiştir (90). Ayrıca santral adipoz dokudaki azalmış lipoliz ve lipoprotein lipaz aşırı ekspresyonuna sekonder olarak artmış lipoprotein lipaz aktivitesi ile de bu durum açıklanabilir. Sonuç olarak glukokortikoid fazlalığı VAD dokusunda artışa ve SAD dokusunda azalmaya neden olmaktadır.

Kortizol fazlalığında yağ dokusu dağılımı VAD miktarı ve VAD\SAD oranında artış ile kendini gösterir. Cushing Sendromlularında yağ dokusunu etkileyen faktörler üzerine yapılan bir çalışmada VAD yayılımında kadın cinsiyet ve erkek cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmamış, yağ dağılımının ilerleyen yaş ile korele olduğu gözlenmiş fakat serum kortizol, ACTH, lipid düzeyleri ile korele olmadığı gözlenmiştir (37).

Birkaç mekanizma GK ilişkili adipoz doku değişikliklerini açıklayabilir:

2.5.a 11-Beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz Aktivitesi:

İntrasellüler glukokortikoid metabolizması iki izoform enzimin aktivitesi ile regüle edilir. Bu enzimlerden ilki olan 11-beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 tüm vücutta özellikle karaciğer, VAD ve SAD' ta eksprese edilir. Bu enzimin görevi inaktif kortizonu kortizole dönüştürmektir. 11 beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 enzimi ise böbreklerde eksprese edilir ve bu enzimin temel görevi aktif kortizolü inaktif kortizona dönüştürmektir (91). Kortizol glukokortikoid reseptörüne birkaç farklı yolla etki eder; bu yollardan ilki glukokortikoid reseptörüne direkt bağlanmadır. İkinci yol ise dolaşımdaki kortizolün böbrekte 11-beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 ile inaktive edilip sonrasında karaciğer, VAD ve SAD 'ta 11-beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 ile aktive edilmesi ve buna destek olarak da glukokortikoid tarafından uyarılan lokal 11-beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 aktivitesidir.

Özet olarak; 11-beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1' in adipoz dokuda aşırı ekspresyonu yağ dokusunda kortikosteroid içeriği arttırıyor ve visseral obezite, insülin rezistansı, hiperlipidemi, hiperleptinemiye rağmen hiperfaji tablosunun ortaya çıkmasına neden oluyor (79).

2.5.b AMPK aktivitesi

Glukokortikoidlerin AMPK aktivitesini etkilediğine dair birkaç çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda AMPK' nın VAD' taki lipidlerin akümülyasyonunu sağladığı, bir hayvan modelinde ise kortikosteron tedavisinin adipoz doku AMPK aktivitesini inhibe ettiği gözlemlendi (93). GK ile uyarılmış adipoz dokunun AMPK

inhibisyonuna uğradığı ve aynı zamanda normal insandan %70 daha az oranda AMPK aktivitesine sahip olduğu CS' lu hastalarda gözlemlendi (94).

2.5.c Mineralokortikoid Reseptör

GK uyarısına sekonder mineralokortikoid reseptör aktivasyonu sonucunda ortaya çıkan pro-adipojenik etkiler son dönemde oldukça sık oranda gözlenmektedir. Mineralokortikoid reseptörüyle ilgili yapılan çalışmalarda obez popülasyonun adipoz dokularında daha sık oranda gözlemlendiği saptandı (95). Mineralokortikoid reseptör ekspresyonunda artış adiposit farklılaşmasında artış desteklemektedir ayrıca fare deneylerinde mineralokortikoid reseptör blokajının pro-inflamatuar ve pro-trombotik faktörlerin ekspresyonunu azalttığı ve obez diabetik farelerin adipoz dokudaki leptin seviyesini arttırdığı gözlenmiştir (96). Diğer yandan insan pre-adiposit ve adiposit primer kültüründe glukokortikoid reseptör ekspresyonu mineralokortikoid reseptör ekspresyonuna göre 100 kat daha fazladır bu nedenle GK reseptörünün bloke edilip mineralokortikoid reseptörün etkilenmemesi kortizolün pro-adipojenik etkilerini bloke etme açısından yeterlidir.

2.5.d LIM Domain 3

LIM Domain 3 VAD' ta SAD' a göre daha fazla oranda eksprese edilen pro-adipojenik bir faktördür. LIM Domain 3' ün son dönemde GK etkisine sekonder olarak arttığı, 11-betahidroksisteroid dehidrogenaz seviyeleri ile korele olduğu ve PPAR-gama ekspresyonunu arttırarak adipogenezi arttığı öne sürülmüştür (97).

2.5.e Cushing Sendromunun Ghrelin Ve Adiponektin' e Etkileri

Cushing sendromu olan hastalarda BMI eşli kontrollere göre daha düşük ghrelin seviyesi vardır. Bu durum artmış insülin rezistansı ile açıklanamaz ayrıca ghrelin seviyesi ACTH ve kortizol seviyesi ile korele değildir. Yapılan bir çalışmada CS tedavisi sonrasında kür olan hastalarda glukoz ve lipid homoestazında düzelme ve artmış ghrelin seviyesi gözlemlendi. Bu durum kortizolün metabolik sinyal modülasyonu üzerinden ghrelin üzerine indirekt etkisi olduğunu gösterdi (98).

Serum kortizol seviyesinin artışı adiponektin düzeyinde azalmaya neden olur. Bir çalışmada non-obez CS hastalarının non-obez kontrol hastalarına göre daha düşük adiponektin seviyesi olduğunu gösterilmiştir. Fakat bu fark obez CS hastaları ile obez kontrol hastaları karşılaştırıldığında gözlenmemiştir. Bu çalışma CS hastalarında adiponektin düzeyleri araştırılırken obezitenin önemini ortaya koymaktadır (99).

2.5.f. Cushing Sendromunun Leptin Ve Resistine Etkileri

Yapılan çalışmalarda leptin seviyelerinin CS hastalarında normal kilolu veya BMI eşli hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek oranda olduğu gözlemlendi (100). Başka bir çalışmada ise resistin düzeyinin Cushing sendromlu kadın hastalarda kadın kontrol grubuna göre daha yüksek oranda olduğu gözlemlendi ve tedavi sonrasında metabolik tabloda ve obezitede düzelmeye rağmen plazma resistin seviyesinin düşmediği gözlemlendi (101).

2.6 Tedavi

Tedavi planını belirlemede öncelikle kitlenin fonksiyonel olup olmaması ya da bening veya malign olması önemlidir. Kitlenin boyutu, radyolojik görünümü, vücuttaki klinik tablo değerlendirilmelidir. Hormonal olarak aktif kitlelerin boyut veya fonksiyonuna bakılmaksızın cerrahi eksizyonu önerilir. Hormonal olarak aktif olmayanların çapına ve malignite durumuna göre karar verilir. Çapı 6 cm ve üstü olan malign görünümlü kitlelerde cerrahi tedavi önerilir (15). Radyolojik olarak malignite şüphesi olmayan ve çapı 4 cm ve altı olan kitlelere radyolojik izlem önerilir. Metastatik kitlelerde öncelikle primer hastalık tedavi edilmelidir. CS tedavisinde tecrübeli ellerde unilateral adrenektomi %100' e yakın seviyede küratiftir (102). Hormonal aktif olan kitlelerin operasyona hazırlanması yüksek oranda önem arz eder. Mortaliteye ve morbiditeye neden olabilecek iki temel durum akut adrenal yetmezlik ve hipertansif krizdir. Cushing sendromunda hastanın kortikosteroid desteği altında operasyona alınması önemlidir. Unilateral adrenektomi sonrasında HPA aksı restore oluncaya kadar 18 ay boyunca glukokortikoid replasmanı önerilir (103). İatrojenik CS' dan kaçınmak için postoperatif dönemde olabildiğince steroid dozunu azaltmak gereklidir. Kısa etkili

(hidrokortizon) ve uzun etkili (prednizolon, dexametazon) glukokortikoid replasman tedavilerini başa baş karşılaştıran çalışmalar bulunmamaktadır. Operasyon sonrasında 2-3 doza bölünmüş halde 10-12 mg/metrekaare/gün dozunda hidrokortizon tercih edilir. 2/3 doz sabah uyandıktan sonra en kısa sürede, 1/3 dozu akşam alınması önerilir (104). Subklinik CS' ın optimal tedavisi ile ilgili olarak yeterli veri bulunmamakta ve eldeki verilerin büyük kısmı tecrübelerle dayanmaktadır. Bir çalışmada 12 subklinik CS olan hasta adrenektomi yapılmadan takip edilmiş; bu hastaların hiçbirinde CS gelişmemiştir ancak hastaların biyokimyasal göstergelerinde kötüleşme saptanmıştır (105). Yeni bir tanımlama olan "Olası Kortizol Otonomisi" hasta grubunun optimal tedavisi ile ilgili elde veri bulunmamaktadır. Fassnacht M ve ark. 2016 yılında adrenal kitlelerin yönetimine yönelik yayınladığı kılavuzda olası kortizol otonomisi olan kitlelerde boyut ve hormonal aktivite takibi öneriliyor (15).

Feokromasitomanın tedavisi cerrahidir. Operasyondan 1-3 hafta önce alfa-adrenerjik blokajın başlanması gereklidir. Adrenerjik blokaj açısından en çok tercih edilen ajan fenoksibenzamindir (106). Operasyon öncesi yeterli i.v. hidrasyon sağlanmalıdır bunun nedeni feokromasitomanın ciddi oranda intravasküler volüm depleksiyonuna neden olmasıdır.

Hiperaldosteronizmde operasyon öncesinde spirinolakton ile kan basıncı uygun değerlere getirilip hipokalemi seviyesine uygun potasyum replasmanı yapıldıktan sonra operasyon açısından değerlendirilir.

2.7. İzlem

Non-fonksiyone adrenal adenomlar, çapı 4 cm' den küçük olanlar ve radyolojik özellikleri benign adenom ile uyumlu olan adenomlarda tanı sonrasında 3.-6. ay arasında tekrardan tetkik edilmesi, sonrasında 1-2 yılda bir tetkik edilmesi ve 5 yıl sonrasında rutin takip gerekliliği değerlendirilmelidir (107). Takipler esnasında lezyon çapının %20' sinden fazla büyürse (maksimum çaptaki en az 5 mmlik büyümeye ek olarak) cerrahi düşünülür. Bu değer altında bir büyüme olması durumunda görüntüleme (BT veya MRG) 6-12 ay sonra tekrarlanır (15). Takiple ilgili 3 önemli prospektif izlem serisinde adrenal lezyonların büyük çoğunluğunda boyutların sabit kaldığı, %5-20 oranında adenom boyutuna artış gözlemlendiği ve %4

oranında adenom boyutlarda azalma olduğu gösterilmiştir (6). Takipte lezyon boyutlarında artış yoksa takip gerekliliğine yönelik bir veri bulunmamaktadır. Ayrıca başlangıçta non-fonksiyone adrenal kitle olarak izleme alınıp yıllık kontrollerinde hormonal açıdan aktif hale gelen adenom saptanan hastalar da tanımlanmıştır. O nedenle başlangıçta hormonal açıdan inaktif olsa da yıllık kontrol önerilir. Hormonal açıdan tanıda inaktif olarak saptanan adrenal kitlelerde CS' unun bulguları gelişmesi ya da metabolik komplikasyonlarda kötüleşme gibi durumların yokluğunda hormonal tetkik tekrarı önerilmez (15). Tanı anında hiperaldosteronizm saptanmayan hiçbir hastada takiplerde hiperaldosteronizm saptanmamıştır. Bu nedenle hiperaldosteronizme ilgili tetkiklerin tekrarlanmasına gerek görülmemektedir (108).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen 2012-2016 yılları arasında 24 saatlik idrar kortizolü ölçülen ve üst batın tomografisinde adrenal bezde adenomla uyumlu lezyonu olan, 18 yaş ve üzerinde olan 140 hasta dahil edildi. Tüm hastalar adrenal kitlelere standart yaklaşım olan radyolojik ve hormonal değerlendirme ile değerlendirildikten sonra böbrek yetmezliği olanlar, karaciğer yetmezliği olanlar, yağ oranları kliniği ile uyumsuz olan hastalar, hipofizer CS ve overt CS olan 25 hasta çalışmadan çıkartıldı.

3.1. Dosya Bilgileri:

İlk taramada üst batın tomografisinde adrenal bezde adenomla ilgili lezyonu olan hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, sabah kortizolü, bazal ACTH, 24 saatlik idrar kortizolü, DHEAS, insülin, kreatinin, ALT, GGT, elektrolit, lipid profili (LDL, HDL, VLDL, TG), HbA1c değerleri Endokrinoloji Bilim Dalındaki dosyalardan retropektif olarak tarandı ve kayıt edildi.

3.2. Radyolojik Değerlendirme

Lezyonların üst batın bilgisayarlı tomografi incelemelerinde yuvarlak veya oval olmaları, homojen ve düzgün sınırlı olmaları, i.v. tomografi kontrastı öncesinde kitle atenüasyonu 10 HU' dan küçük, kontrast sonrasında kontrast maddenin hızla temizlendiği (10 dakikada %50'den fazla) lezyonlar benign lezyonlar olarak

yorumlandı. İlgili lezyonların lokalizasyonu (sağ-sol) ve bilateralite durumları kayıt edildi.

3.3. Metabolik ve Hormonal Değerlendirme

Çalışmadaki hastalara radyolojik değerlendirmeden sonra metabolik ve hormonal değerlendirme açısından testler uygulandı. Hastalarda uygulanan tetkik ve izlem yöntemi:

1.Üst Abdomen BT' sinde adrenal adenom saptanan hastalara 1 mg. deksametazon supresyon testi uygulandı. 1 mg. deksametazon supresyon testi sonrasında:

- a. Sabah 08:00' da ölçülen serum kortizol değeri 1.8 µg/dl altında olanlar non-fonksiyone adenom,
- b. Sabah 08:00' da ölçülen serum kortizol değeri 1.8 µg/dl-5 µg/dl arasında olanlar olası kortizol otonomisi,
- c. Sabah 08:00' da ölçülen serum kortizol değeri 5 µg/dl ve üstü olanlardan CS tipik bulgularının olmadığı veya silik olarak gözleendiği hastalar Subklinik CS (kortizol otonomisi),
- d. Sabah 08:00' da ölçülen serum kortizol değeri 5 µg/dl üstü olan ve CS tipik bulguları olan hastalar CS olarak gruplandırıldı.

Çalışmaya dahil edilen beş hasta klinik Cushing varlığı, on hasta subklinik Cushing varlığı, yedi hasta diğer hormonal testler nedeniyle ve üç hasta organ disfonksiyonu mevcudiyeti gibi diğer dışlama kriterleri nedeniyle çalışmadan çıkarılmış ve sonuç olarak 115 hasta çalışma popülasyonunu oluşturmuştur.

3.4. Yağ Volümü Değerlendirilmesi:

Çalışmamızdaki hastaların DEÜTF Radyoloji Bilim Dalı' ndaki üst abdomen tomografilerinde VAD ve SAD değerleri yağ alanı ölçümü ile mm² cinsinde ölçüldü sonrasında VAD/SAD oranları kayıt edildi.

Birbirinden ve biyokimyasal datadan bağımsız olan iki ayrı araştırmacı yağ kompartman ölçümlerini gerçekleştirdi. Hastanemizde 2008 yılına kadar Mx 8000 Quad (Philips Medical Systems) sistemi kullanılıyordu sonraki dönemde Philips Brilliance 64 (Philips Medical Systems Amsterdam, Netherlands) sistemi bilgisayarlı tomografi ölçümleri için kullanıldı. Ölçümlerde yağ doku alanı ölçüldü fakat yağ doku volümü hesaplanamadı bunun nedeni verilerin iki farklı bilgisayarlı tomografi sisteminden olması ve kesit kalınlığından olası bir varyasyonun ekarte edilememesiydi. 15 ardışık hastadan yapılan 58 uygun ölçüm yağ doku alanı ile yağ doku volümü arasındaki korelasyonun önemini ortaya çıkardı ($r=0.961$, $p<0.001$).

3.5. Yağ Ölçüm Metodu

Supin pozisyonda yatan subje ile birlikte aksiyal görüntü kullanıldı. Yağ kompartmanlarının ölçümü Philips Extended Brilliance Workspace (software version V3.5.0.22.54, Amsterdam, The Netherlands)' ın QCT (quantitative computed tomography) yazılımı kullanılarak ölçüldü. L1-L2 disk aralığı seviyesindeki bir yağ dokusu kesiti ölçüldü. T12-L1 ve L1-L2 seviyelerindeki visseral yağ dokusunun diğer seviyelerdeki visseral yağ dokusuna göre metabolik sendrom ile daha yüksek oranda ilişkili olması nedeni L1-L2 seviyesindeki visseral yağ dokusu kesiti ölçüldü (22). Visseral yağ dokusunun pararenal kompartmanına 100-200 mm² boyutundaki ROI (ilgi bölgesi) çizildi. ROI yağ bölgesi ölçümü için referans HU değerlerini belirlemek için kullanıldı referans HU değerleri olarak -60 ila -150 HU arası attenüasyon gözlendi. ROI' nın yağ dokusu için referans olarak kullanılması sonucunda yazılımın yağ dokusu alanlarının değerleri elde edildi. Total yağ doku alanı deri etrafına bir sınır çizilerek ölçüldü. Diğer sınır ise abdominal duvar kaslarının en içteki kısmını ve vertebral kolonun ön yüzünü saptayarak visseral yağ dokusu etrafına çizildi. Subkutan yağ dokusu deri ve abdominal kas duvarının en dış kısmı arasındaki yağ doku alanı olarak tanımlandı. SAD bölgesi TAD bölgesini VAD bölgesinden çıkartarak hesaplandı. VAD\SAD oranı kiloya bağlı ortaya çıkabilecek bias durumunu ortadan kaldırmak için hesaplandı.

3.6. İstatistik

İstatistik analizler Statistical Packages for Social Sciences (SPSS 22.0 for Windows Evaluation Version) programı kullanılarak yapıldı. Grup karşılaştırılmaları Student T testi ile yapıldı. Nominal veriler ki-kare analizi ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizi için Pearson Test kullanıldı. Korelasyon analizinde elde edilen anlamlı değerler parsiyel korelasyon ve lojistik regresyon analizi kullanılarak kafa karıştırıcı faktörlerden arındırıldı ve nedensellik araştırıldı. ROC eğrisi kullanılarak yapılan ölçümler için olası eşik değerler tespit edildi ve bu eşik değerler sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerler açısından dört gözlü tablo yöntemi kullanılarak analiz edildi.

3.7. Etik Kurul Onayı

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 07.09.2017 tarih ve 3242-GOA protokol numaralı 2017/21-38 karar numarası ile görüşülen Prof.Dr.Barış AKINCI' nın sorumlusu olduğu **“Aşkar Cushing, Subklinik Cushing ve Non-fonksiyone Adenomlu Hastalarda Subkutan Ve Santral Yağ Kompartmanlarının Değerlendirilmesi”** isimli klinik araştırmaya ait 08.08.2017 tarihli araştırmacı dilekçesine ilişkin olarak; Çalışma adının **“Olası Kortizol Otonomisi ve Non-Fonksiyone Adrenal Adenomlu Hastalarda Subkutan Ve Santral Yağ Kompartmanlarının Değerlendirilmesi”** olarak değiştirilmesi ile ilgili belge incelenerek bilgi edinilmiş ve uygun bulunmuştur.

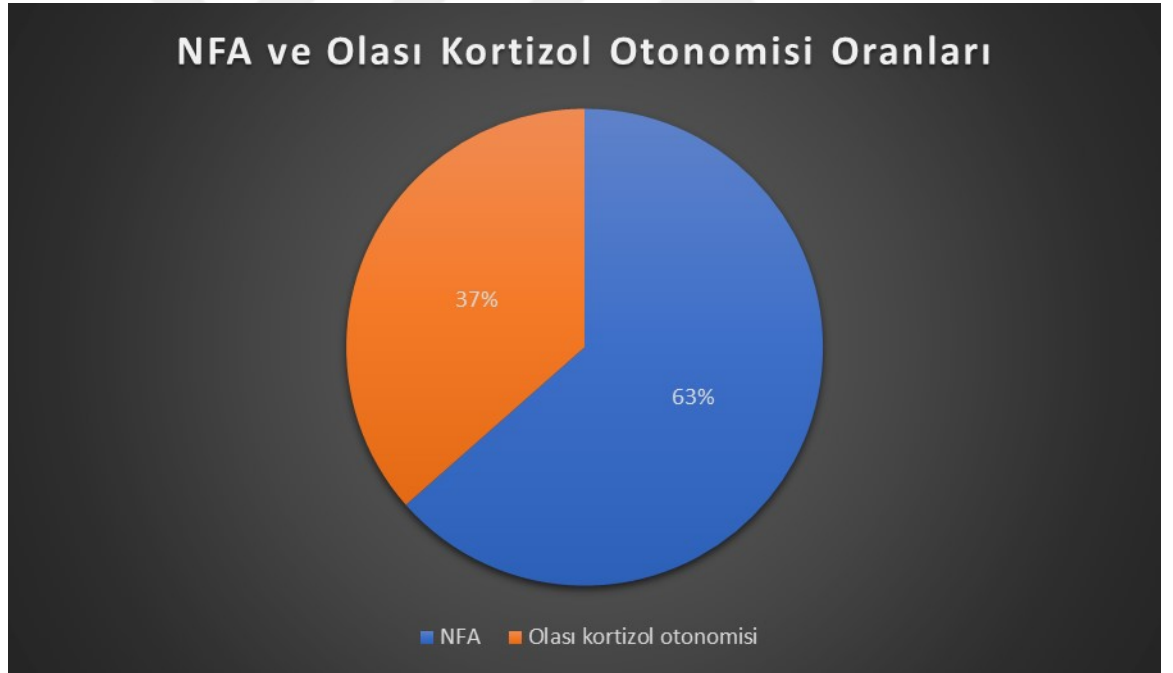
4.BULGULAR

Çalışmamıza toplamda 115 kişi dahil edildi. Fizik muayene bulguları ve hormonal tetkikler sonucunda hasta grubu non-fonksiyone adenomlu hastalar ve olası kortizol otonomili hastalar olarak ikiye ayrıldı. 115 hastanın %63.5' i (n=73) non-fonksiyone adenom, %36.5' i (n=42) olası kortizol otonomisi olarak saptandı.

Tablo 1: NFA VE Olası Kortizol Otonomisi Oranları

Gruplar	Sayı	Yüzde
Non-fonksiyone Adenom	73	%63.5
Olası Kortizol Otonomisi	42	%36.5

Figür 2:NFA ve Olası Kortizol Otonomisi Oranları



Çalışmaya katılan kişilerin %73' u (n=84) kadın, %27' si (n=31) erkek hastalardı. NFA' luların %71.2' si (n=52) kadın, %28.8' i (n=21) erkek hastalardı. Olası kortizol otonomisi olan hastaların %76.2' si (n=32) kadın, %23.8' i (n=10) erkek hastalardı. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu (n=0,56).

Tablo 2: Kadın ve Erkek Dağılımı

Cinsiyet	NFA	Olası Kortizol Otonomisi	Total
Erkek	%28.8 (n=21)	%23.8 (n=10)	%27.0 (n=31)
Kadın	%71.2 (n=52)	%76.2 (n=32)	%73.0 (n=84)
Total	%100 (n=73)	%100 (n=42)	%100 (n=115)

Çalışmaya katılan hastaların üst abdomen tomografilerindeki adenom lokalizasyonlarına göre; %41.7' si sol adrenal adenom, %36.5' i sağ adrenal adenom, %25' i ise bilateral adenom olarak saptandı.

Tablo 3: Adenom Lokalizasyon Oranları

Gruplar	Sayı	Yüzde
Sol Adenom	48	%41.7
Sağ adenom	42	%36.5
Bilateral Adenom	25	%25

Çalışmaya katılan hastaların üst abdomen tomografilerindeki adenom lokalizasyonlarına göre NFA' luların %13.7 (n=10)' si bilateral adenom, %35.6 (n=26)' sı sağ unilateral adenom, %50.7 (n=37)' si sol unilateral adenom olarak gözlendi. Olası kortizol otonomisi olan hastaların ise %35.72' si (n=15) bilateral adenom, %38.1' i (n=16) sağ unilateral adenom, %26.2' si (n=11) sol unilateral adenomdu. Lezyonun sağ veya sol lokalizasyonu ile olası kortizol otonomisi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Adenom bilateralitesi ile olası kortizol otonomisi arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu (p=0,007).

Tablo 4: NFA ve Olası Kortizol Otonomisinde Adenom Lokalizasyon Oranları

Adenom Lokalizasyonu	NFA	Olası Kortizol Otonomisi
Bilateral Adenom	%13.7 (n=10)	%35.7 (n=15)
Sol Adenom	%50.7 (n=37)	%26.2 (n=11)
Sağ Adenom	%35.6 (n=26)	%38.1 (n=16)
Total	%100 (n=73)	%100 (n=42)

Çalışmaya katılan 115 hastanın %78.3' u (n=90) unilateral adenom, %21.7' si (n=25) bilateral adenom olarak saptandı. Nonfonksiyone adenomluların %86.3' u (n=63) unilateral, %13.7' si (n=10) bilateral olarak saptandı. Olası kortizol otonomisi olan hasta grubunun %64.3 (n=27) 'u unilateral, %35.7 (n=15) 'si bilateral olarak saptandı. Olası kortizol otonomisi olan hasta grubu ile bilateralite arasındaki istatistiksel fark anlamlı saptandı (p=0,009).

Tablo 5: NFA ve Olası Kortizol Otonomisinde Unilateralite Ve Bilateralite Oranları

Lokalizasyon	NFA	Olası Kortizol Ot.	Total
Unilateral	%86.3 (n=63)	%64.3 (n=27)	%78.3 (n=90)
Bilateral	%13.7 (n=10)	%35.7 (n=15)	%21.7 (n=25)
Toplam	%100 (n=73)	%100 (n=42)	%100 (n=115)

Çalışmaya katılan hastalardan non-fonksiyone adrenal adenomlu hasta grubunun yaş ortalaması 55.26±10.7 yıl, olası kortizol otonomisi olan hastaların yaş ortalaması 59.3±10.0 yıl olarak saptandı. Non-fonksiyone adrenal adenom ve olası kortizol otonomisi grupları arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Çalışmaya katılan hastalardan non-fonksiyone adrenal adenomlu hasta grubunun boy ortalaması 165.1±7.5 cm, olası kortizol otonomisi olan hastaların boy ortalaması ise 164.5±7.3 cm olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Çalışmaya katılan hastalardan non-fonksiyone adenomlu hasta grubunun ortalama kilosu 80.7 ± 15.8 kg, olası kortizol adenomluların ortalama kilosu 82.0 ± 14.3 kg. olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Vücut kitle indeksi; $[\text{vücut ağırlığı(kg)}]/[\text{boy(m)}]^2$ formülü kullanılarak hesaplandı. Non-fonksiyone adenomlu hasta grubunda VKİ ortalaması 29.6 ± 5.9 , olası kortizol otonomisi olan hasta grubunda 30.4 ± 6.0 olarak hesaplandı. Grupların arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmaya katılan hastalardan non-fonksiyone adrenal adenomlu hasta grubunda 24 saatlik idrar kortizol değeri $150.5 \mu\text{g}/24\text{saat}$ ($40-354.7$), olası kortizol otonomisi olan hastalarda $151.1 \mu\text{g}/24$ saat ($43-286.8$) olarak bulundu. Grupların arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmaya katılan hastalardan non-fonksiyone adrenal adenomlu hasta grubunda bazal kortizol ortalama değerleri $11.9 \mu\text{g}/\text{dl}$ ($5.0-23.70$), olası kortizol otonomisi olan hastalarda ise 13.1 ($5.50-26.60$) $\mu\text{g}/\text{dl}$ olarak saptandı. Grupların arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=1.165$).

Çalışmaya katılan hastalardan non-fonksiyone adenomlu hasta grubunda bazal ACTH değeri 19.0 ($5.14-94.5$) pg/ml , olası kortizol otonomisi olan hastaların bazal ACTH değeri 14.0 ($5.0-36.7$) pg/ml olarak saptandı. Her iki grubun bazal ACTH değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.03$).

Çalışmaya katılan hastalardan non-fonksiyone adenomlu hasta grubunda 1 mg. DST sonuçları 1.1 ($0.51-1.78$) $\mu\text{g}/\text{dl}$, olası kortizol otonomisi olan hastaların 1 mg. DST sonuçları 2.8 ($1.89-4.89$) $\mu\text{g}/\text{dl}$ olarak saptandı. Non-fonksiyone adenomlu hasta grubu ile olası kortizol otonomisi olan hasta grubunun 1 mg. DST sonuçları arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Çalışmaya katılan hastalardan non-fonksiyone adenomlu hasta grubunun DHEAS seviyeleri $94.3 \mu\text{g}/\text{dl}$ ($5.60-371.60$), olası kortizol otonomisi olan hastaların $54.48 \mu\text{g}/\text{dl}$ ($4.90-239$) olarak saptandı. Non-fonksiyone adenomlu hasta grubu ile olası kortizol otonomisi olan hastalar karşılaştırıldığında olası kortizol otonomisi olan hasta grubunda DHEAS seviyesinin daha düşük olduğu saptandı ($p=0.01$).

Çalışmaya katılan hastalardan non-fonksiyone adenomlu hasta grubunun insülin seviyesi 11.27 (2-77.2) μ IU/ml, olası kortizol otonomisi olan hastaların ise 9.61 μ IU/ml (3.5-23.0) olarak saptandı. Grupların arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.411).

Çalışmaya katılan hastalardan non-fonksiyone adenomlu hasta grubunun kreatinin değeri 0.70 (0.54-1.37) mg/dl, olası kortizol otonomisi olan hastaların kreatinin değeri 0.73 (0.44-1.10) mg/dl arasında saptandı. Grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.70).

Çalışmaya katılan hastalardan non-fonksiyone adenomlu hasta grubunun ALT değeri 20.0 (7.0-66.00) U/L, olası kortizol otonomisi olan hastaların ALT değeri 22.8 (7-120) U/L olarak saptandı. Grupların arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.31).

Çalışmaya katılan hastalardan non-fonksiyone adenomlu hasta grubunun GGT değeri 29.86 (10-107) mg/dl, olası kortizol otonomisi olan hastaların ise 28.8 (7-185) U/L arasında saptandı. Grupların arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.827).

Çalışmaya katılan hastalardan non-fonksiyone adenomlu hasta grubunun plazma sodyum değerleri 139.8 (132-145) mmol/L, olası kortizol otonomisi olan hastaların ise 139.9 (132-145) mmol/L olarak saptandı. Grupların arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.80).

Çalışmaya katılan hastalardan non-fonksiyone adenomlu hasta grubunun plazma potasyum değerleri 4.29 (3.30-5.60) mmol/L, olası kortizol otonomisi olan hastaların ise 4.27 (3.56-5.20) mmol/L olarak saptandı. Grupların arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.86).

Çalışmaya katılan hastalardan non-fonksiyone adenomlu hasta grubunun LDL değeri 130.6 (69-195) mg/dl, olası kortizol otonomisi olan hastaların ise 124.9 (42-227) mg/dl olarak saptandı. Grupların arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.42).

Çalışmaya katılan hastalardan non-fonksiyone adenomlu hasta grubunun HDL değeri 52.4 (31-83) mg\dl, olası kortizol otonomisi olan hastaların 52.1 (27-81) mg\dl olarak saptandı. Grupların arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,89).

Çalışmaya katılan non-fonksiyone adenomlu hasta grubunun trigliserid değeri 143.1 (42-353) mg\dl, olası kortizol otonomisi olan hastaların ise 164.6 (59-544) mg\dl olarak saptandı. Grupların trigliserid değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,16).

Çalışmaya katılan non-fonksiyone adenomlu hasta grubunun açlık kan şekeri 102.1 mg\dl (70-192), olası kortizol otonomisi olan hastaların ise 103.9 mg\dl (71-194) olarak saptandı. Grupların açlık kan şekeri değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.671)

Tablo 6 : Hormonal Datalar

Hormonal Data	Non-fonksiyone Adenom	Olası Kortizol Otonomisi
Bazal kortizol (µg/dl)	11.9 (5.0-23.70)	13.1 (5.50-26.60)
1 mg. DST (µg/dl)	1.1 (0.51-1.78)	2.8 (1.89-4.89)
Bazal ACTH (pg/ml)	19.0 (5.14-94.5)	14.0 (5.0-36.7)
DHEAS (µg/dl)	94.3 (5.60-371.60)	54.48 (4.90-239)
24 h idrar kortizolü (µg/24 saat)	150.5 (40-354.7)	151.1 (43-286.8)
İnsulin (µIU/ml)	11.27 (2-77.2)	9.61 (3.5-23.0)

Tablo 7: Antropometrik Ölçümler ve Demografik Veriler

	Non-Fonksiyone Adenom	Olası Kortizol Oton.	Toplam
Yaş (yıl)	55.26±10.7	59.3±10.0	56.75±10.6
Boy (cm)	165.1±7.5	164.5±7.3	164.9±7.4
Kilo (kg)	80.7±15.8	82.0±14.3	81.2±15.2
VKİ[(kg)/[boy(m)] ²	29.6±5.9	30.4±6.0	29.9±5.9
Kreatinin (mg\dl)	0.70±0.1	0.73±0.15	0.73±0.15
ALT (U/L)	20.0±9.5	22.8±20.1	21.1±14.2
LDL (mg\dl)	130.6±30.1	124.9±45.8	128.5±36.5
HDL (mg\dl)	52.4±11.5	52.1±13.5	52.3±12.2
Trigliserid (mg\dl)	143.1±69.0	164.6±93.6	151.0±79.2
AKŞ (mg/dl)	102.1±20.6	103.9±24.8	102.8±22.1
GGT (U/L)	29.86±19.4	28.8±28.0	29.5±22.8

VAD değeri korelasyon analizinde VAD ile SAD arasında orta derecede korelasyon ($r=0.591$, $p<0.001$), VAD ile VKİ arasında orta derecede korelasyon ($r=0.447$, $p<0.001$), VAD ile açlık kan şekeri arasında düşük derecede korelasyon ($r=0.209$, $p=0.250$), VAD ile ALT arasında düşük derecede korelasyon ($r=0.222$, $p=0.017$), VAD ile GGT arasında düşük derecede korelasyon ($r=0.213$, $p=0.023$), VAD ile 1 mg. DST arasında düşük derecede korelasyon ($r=0.256$, $p=0.006$), VAD ile HbA1c arasında düşük orta derecede korelasyon ($r=0.346$, $p<0.001$) saptandı.

Tablo 8: VAD Korelasyon Analizi

	Değişkenler	R
VAD	SAD	0.591
	VKİ	0.447
	Açlık Kan Şekeri	0.209
	ALT	0.222
	GGT	0.213
	1 mg.DST	0.256
	HbA1c	0.343

VAD/SAD oranı ile HbA1c arasında düşük orta derece korelasyon ($r=0.312$, $p=0.001$), VAD\SAD oranı ile ALT arasında düşük derece korelasyon ($r=0.203$, $p=0.029$), VAD\SAD oranı ile 1 mg. DST arasında düşük orta derece korelasyon ($r=0.343$, $p<0.001$) saptandı.

Tablo 9: VAD\SAD Oranı Korelasyon Analizi

	Değişkenler	R
VAD/SAD oranı	ALT	0.203
	1 mg. DST	0.343
	HbA1c	0.312

Çalışmaya katılan non-fonksiyone adenomluların ortalama VAD değeri 15653 mm² (395-39.226), olası kortizol adenomlu hasta grubunun ise 22630.50 mm² (2.280-57.638) olarak hesaplandı. Non-fonksiyone adenomlu hasta grubu ile olası kortizol otonomisi olan hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$).

Çalışmaya katılan non-fonksiyone adenomluların ortalama SAD değeri 30551.24 mm² (3.163-74.442), olası kortizol otonomisi olan hasta grubunun ise 32967.35 mm² (4718-76.155) olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.384).

Çalışmaya katılan non-fonksiyone adenomluların VAD/SAD oranı 0.53±0.2, olası kortizol otonomisi olanların ise VAD\SAD oranı 0.72±0.38 olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel anlamda farklılık saptandı (p=0.001).

Tablo 10: NFA ve Olası Kortizol Otonomisinde VAD ve SAD Değerleri

	VAD (mm ²)	SAD (mm ²)	Oran
NFA	15.653 (395-39226)	30551.24 (3163-74442)	0.53±0.2
Olası Kortizol Otonomisi	22630.50 (2280-57638)	32967.35 (4718-76155)	0.72±0.38

ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi oluşturularak VAD ve VAD\SAD oranından uygun cut-off değerleri bulunması planlandı.

Tablo 11: ROC Eğrisi Altında Kalan Alan

Alan	Std.Sapma	Asimptotik sig.	Asimptotik %95 güven aralığı	
			Alt sınır	Üst Sınır
.678	.056	.002	.568	.787

ROC eğrisine göre VAT cut-off değerini 23.500 mm² olarak aldığımızda 115 hastanın %73.9 (n=85)' unun cut-off değerinin altında, %26.1 (n=30)' unun ise cut-off değerinin üzerinde olduğu saptandı. Non-fonksiyone adenomlu 73 hastanın %86.3 (n=63) 'ünün cut-off değeri altında, %17.7 (n=10)' unun ise cut-off değerinin üzerinde olduğu saptandı. Olası kortizol otonomisi olan 42 hastanın ise %52.2

(n=22)' sinin cut-off değerinin altında, %47.8 (n=20)' sinin ise cut-off değerinin üzerinde olduğu saptandı.

Tablo 12: NFA ve Olası Kortizol Otonomili Hasta Gruplarında 23.500 mm² VAD Değeri Dağılımı

	VAT 23.500 mm ² altı	VAT 23.500 mm ² ve üstü	Total
NFA	63	10	73
Olası Kortizol Otonomisi	22	20	42
Total	85	30	115

VAD değerini 23.500 mm² olarak aldığımızda sensitivite %47.62 (%95' i CI) (32.0-63.58), spesifitesi %86.3 (76.25-93.23), pozitif prediktif değeri %66.67 (50.89-79.42), negatif prediktif değeri ise %74.2 (67.91-79.49) olarak saptandı.

ROC eğrisine göre VAD\SAD oranını 0.4 ve üzerinde olarak kabul ettiğimizde 115 hastanın %24.3 (n=28)' unun VAT\SAT oranının 0.4 altında, %75.6 (n=87)' sinin ise 0.4 ve üzerinde olduğu saptandı. NFA tanılı hasta grubundaki 73 hastanın %30.1 (n=22)' sinin 0.4 altında, %69.98 (n=51)' inin ise 0.4 ve üzerinde olduğu, olası kortizol otonomisi olan hasta grubunda ise 42 hastanın %14.2 (n=6)' sinin 0.4 altında olduğu, %86.8 (n=36)' sinin 0.4 ve üzerinde olduğu saptandı.

Tablo 13: VAD\SAD Oranı 0.4 Olan Hastaların NFA Ve Olası Kortizol Otonomi Gruplarında Dağılımı

VAD\SAD Oranı	NFA	Olası Kortizol Otonomisi	Total
0.4 altında	%30.1 (n=22)	%14.2 (n=6)	%24.3 (n=28)
0.4 ve üzerinde	%69.98 (n=51)	%86.8 (n=36)	%75.6 (n=87)
Total	%100 (n=73)	%100 (n=42)	%100 (n=115)

ROC eğrisine göre VAD\SAD oranını 0.4 olarak kabul ettiğimizde testin olası kortizol otonomisi olan hasta grubunu saptamada; sensitivitesi %85.71 (71.46-94.57), spesifitesi %28.77 (18.77-40.55), pozitif prediktif değeri %40.91 (36.38-45.59), negatif prediktif değeri ise %77.78 (60.56-88.86) olarak saptandı.

Lojistik regresyon analizi yapıldı ve lojistik regresyon analizinde olası kortizol otonomisinde VAD değerinin 23.500 mm² üzerinde olması yaş, VKI ve cinsiyet ile düzeltildiğinde 8.478 kat risk artışı ile ilişkili bulundu. Güven aralığı (2.850-25.218) (p<0.001) olarak hesaplandı.



5.TARTIŞMA

Görüntüleme yöntemlerinin (Batın USG, batın BT, batın MRG) özellikle son dönemde sık kullanımı nedeni rastlantısal adrenal kitle saptanan hasta sayısı artmaktadır. Adrenal insidentaloma tanım olarak genellikle 1 cm ve üstü çapı olan, radyolojik görüntülemelerde rastlantısal olarak bulunan adrenal kitledir (1). Son yıllarda yapılan bir çalışmada abdominal tomografi çekilen hastalardaki adrenal insidentaloma oranı %4 olarak saptanmıştır (1-2). Subklinik CS adrenal kitle ile başvuran bir hastada CS klinik bulgularının olmaması veya silik olması ile birlikte adrenal bez kaynaklı ılımlı bir glukokortikoid otonomisinin saptanma durumu olarak tanımlanmaktadır (42). Subklinik CS' unun adrenal insidentalomalar arasındaki sıklığının %5-48 arasında olduğu çeşitli çalışmalarda gözlenmiştir (109). Aralığın bu kadar geniş olmasının nedeni özellikle 1 mg. DST sonucuna göre hormonal aktivitenin sınıflandırılmasında kullanılacak olan cut-off değerinde görüş birliğine varılamamış olunmasıdır. Bu hastalarda 2016 yılında Avrupa Endokrinoloji Cemiyeti Adrenal Çalışma Grubunun yayınladığı kılavuzda adrenal insidentalomaların çap ve hormonal aktivasyon yönünden değerlendirilmesi önerilmiş ve 1 mg. deksametazon supresyon testi sonuçlarına göre hastalar; aşikar CS, subklinik CS, olası kortizol otonomisi ve non-fonksiyone adenom olarak dört ayrı gruba ayrılmıştır (15). Önceki yıllarda subklinik CS olarak kabul edilen vakaları da içeren 1 mg. DST sonrasında sabah kortizolunun 1.8-5 µg/dl aralığında olması sonucu yeni kılavuzda olası kortizol otonomisi olarak sınıflandırılmıştır. Bizim çalışmamızda kullandığımız kriterler;

a.1 mg. DST sonucunda sabah kortizolunun 1.8-5 µg/dl olması olası kortizol otonomisi olarak gruplandırıldı.

b.1 mg. DST sonrasında sabah kortizolunun 1.8 µg/dl altında olması non-fonksiyone adenom olarak gruplandırıldı.

Literatürle uyumlu olarak adrenal insidentaloma saptanan hastaların %36.5 (n=42)' inde olası kortizol otonomisi (eski ismiyle subklinik CS alt grubu) saptandı (109-110).

Daha önceden yayınlanan serilerle benzer oranda bizim çalışmamızda da adrenal insidentalomanın en sık nedeni %63.5 (n=73) ile non-fonksiyone adenomlardı (25-26).

Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da adrenal insidentaloma ileri yaş grubu ve kadın cinsiyette daha sık saptandı (1-2-25). Yayınlarda adrenal insidentalomaların 5.-7. dekatlarda pik yaptığı gözlenmiştir. Hastaların tanı konduğu andaki yaşı 55 bulunmuştur (111). Çalışmamızda hasta grubunun %73' u (n=84) kadın, %27' si (n=31) erkek hastalardı. Hastaların yaş ortalaması literatür bilgisi ile benzer olarak 56.75 ± 10.6 olarak saptandı.

Yaşla beraber prevelansta görülen artış kesitsel görüntüleme yöntemlerine daha sık başvurulması ve ileri yaşla birlikte artan arteriosklerotik hastalıklara yanıt olarak adrenal lezyon oluşumunda artış olarak düşünülebilir. Adrenal insidentalomaların kadın hasta grubunda daha sık görülmesinin nedeni olarak ise kesitsel görüntüleme yöntemlerinin kadınlarda daha sık istenmesi olduğu düşünüldü.

Kastelan ve arkadaşlarının 2015' de yayınladığı çalışmada NFA' lu hastaların yaş ortalaması 59 ± 27 , olası kortizol otonomisi tanımlamasını kapsayan subklinik CS tanılı grubun yaş ortalaması 57 ± 19 olarak saptandı (112). Çalışmamızda non-fonksiyone adrenal adenomluların yaş ortalaması 55.26 ± 10.7 yıl, olası kortizol otonomisi olan hastaların yaş ortalaması 59.3 ± 10.0 olarak saptandı. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda NFA ve olası kortizol otonomisi olan hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı fark gözlenmedi.

Çalışmamızda non-fonksiyone adenomlularda VKİ ortalaması 29.6 ± 5.9 , olası kortizol otonomisi olan hastalarda 30.4 ± 6.0 olarak hesaplandı. Bu alanda önceden yapılan çalışmalarda olası kortizol otonomisini içeren subklinik CS tanılı hastalarda %50 civarında obezite saptanmıştır (113-114). Çalışmamızda olası kortizol otonomili hasta grubunun sayıca az olması nedeni VKİ açısından anlamlı fark bulunmadığı düşünüldü (p=0.487).

Çalışmaya katılan hastalardan non-fonksiyone adrenal adenomluların 24 saatlik idrar kortizol değeri 150.5 µg/24saat (40-354.7), olası kortizol otonomisi olan hastalarda 151.1 µg/24 saat (43-286.8) olarak bulundu. İstatiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.964). Bu bulgu 24 saatlik idrar kortizol değerinin endojen hiperkortizolizmin değerlendirilmesinde 1 mg. DST kadar anlamlı olmadığını desteklemektedir.

Çalışmaya katılan hastalardan non-fonksiyone adrenal adenomluların bazal kortizol ortalama değerleri 11.9 µg/dl (5.0-23.70), olası kortizol otonomisi olan hastalarda ise 13.1 (5.50-26.60) µg/dl olarak saptandı. İstatiksel olarak gruplar arasındaki fark anlamlı saptanmadı (p=1.165). Bu bulgu bazal kortizol değerinin endojen hiperkortizolizmin değerlendirilmesinde anlamlı olmadığını desteklemektedir.

NFA ve olası kortizol otonomisi olan hastalar karşılaştırıldığında ACTH değeri arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.03). Çalışmaya katılan hastalardan non-fonksiyone adenomluların bazal ACTH değeri 19.0 (5.14-94.5) pg/ml, olası kortizol otonomisi olan hastaların bazal ACTH değeri 14.0 (5.0-36.7) pg/ml olarak saptandı. Olası kortizol otonomisi olan hasta grubunun ACTH değeri anlamlı olarak daha düşük saptandı. Endojen kortizol sekresyonunun hipofiz bezinden ACTH salgısına olan negatif feed-back etkisi nedeniyle ACTH supresyonu olarak değerlendirildi.

Çalışmaya katılan hastalardan non-fonksiyone adenomluların DHEAS seviyeleri 94.3 µg/dl (5.60-371.60), olası kortizol otonomisi olan hastaların 54.48 µg/dl (4.90-239) olarak saptandı. Non-fonksiyone adenomlular ve olası kortizol otonomisi olan hastalar karşılaştırıldığında olası kortizol otonomisi olan hasta grubunda DHEAS seviyesinin daha düşük olduğu saptandı (p=0.01). 2004 ve 2014 yıllarında yapılan çalışmada %15.2 oranında hastaya subklinik CS tanısı konmuş bu hastalarda DHEAS seviyeleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (115).

2014 yılında Vassilatou ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladığı çalışmada 298 hastanın %75.1 (n=224)' unda unilateral adenom, %24.9 (n=74)' unda bilateral adenom saptandı. 224 unilateral adenomu olan hastanın %82.2 (n=184) 'sinde non-

fonksiyone adenom %17.8 (n=40)' inde subklinik CS, 74 bilateral adenomu olan hastanın %64.9' unda (n=48) non-fonksiyone adenom, %35.1 (n=26)' inde subklinik CS saptandı. Bilateralite ile kortizol otonomisi arasında anlamlı ilişki saptandı (116). Bizim çalışmamızda ise 115 hastanın %78.3 (n=90)' unda unilateral adenom, %21.7 (n=25)' inde bilateral adenom olarak saptandı. Nonfonksiyone adenomluların %86.3 (n=63)' ü unilateral adenom, %13.7 (n=10)' si bilateral adenom olarak saptandı. Olası kortizol otonomisi olan hasta grubunun %64.3 (n=27)' u unilateral adenom, %35.7 (n=15)' si bilateral adenom olarak saptandı. Olası kortizol otonomisi olan hasta grubu ile bilateralite arasındaki istatistiksel fark literatürle de uyumlu olarak anlamlı saptandı (p=0.009).

Çalışmaya katılan hastalardan non-fonksiyone adenomluların kreatinin değeri 0.70 (0.54-1.37) mg\dl, olası kortizol otonomisi olan hastaların kreatinin değeri 0.73 (0.44-1.10) mg\dl arasında saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.70). Bu konuda literatürde yapılmış bir çalışma bulunamadı.

Çalışmaya katılan hastalardan non-fonksiyone adenomluların ALT değeri 20.0 (7.0-66.00) U\l, olası kortizol otonomisi olan hastaların ALT değeri 22.8 (7-120) U\l olarak saptandı. Grupların ALT değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.31). Bu konuda literatürde yapılmış bir çalışma bulunamadı.

Çalışmaya katılan hastalardan non-fonksiyone adenomluların GGT değeri 29.86 (10-107) mg\dl, olası kortizol otonomisi olan hastaların ise 28.8 (7-185) U\l olarak saptandı. Grupların GGT değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.827). Bu konuda literatürde yapılmış bir çalışma bulunamadı.

Bugüne kadar yayınlanmış serilerde subklinik CS tanılı kortizol otonomisi olan hastaların non-fonksiyone adenomlu hasta grubuna göre HDL değerinin daha düşük, TG ve LDL değerlerinin ise daha yüksek olduğu saptandı (116). Çalışmamızda ise non-fonksiyone adenomluların LDL değeri 130.6 (69-195) mg\dl, olası kortizol otonomisi olan hastaların 124.9 (42-227) mg\dl olarak saptandı. Grupların LDL değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.42). Çalışmaya katılan hastalardan non-fonksiyone adenomluların HDL değeri 52.4 (31-83) mg\dl, olası

kortizol otonomisi olan hastaların 52.1 (27-81) mg\dl olarak saptandı. Grupların HDL değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.82). Çalışmaya katılan non-fonksiyone adenomluların trigliserid değeri 143.1(42-353) mg\dl, olası kortizol otonomisi olan hastaların ise 164.6 (59-544) mg\dl olarak saptandı. Grupların trigliserid değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.16). Çalışmamızda anlamlı farklılık saptanmamasının nedeninin tanı konmamış ailesel hiperlipidemisi ve non-fonksiyone adenomlu hastalardaki kötü beslenme alışkanlıklarına ikincil trigliserid yükseklikleri olabileceğini düşündük.

Çalışmaya katılan non-fonksiyone adenomluların açlık kan şekeri 102.1 mg\dl (70-192), olası kortizol otonomisi olan hastaların ise 103.9 mg\dl (71-194) olarak saptandı. Grupların açlık kan şekeri değerleri arasında literatürle uyumlu olarak istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.671) (116).

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda CS hastalarında VAD ve VAD\SAD oranlarının arttığı saptandı (117). Subklinik CS ve olası kortizol otonomisi ile ilgili literatürde çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda non-fonksiyone adenomluların ortalama VAD değeri 15653 (395-39226) mm², olası kortizol adenomlu hasta grubunun ise 22630.50 (2280-57638) mm² olarak hesaplandı. Non-fonksiyone adenomlu hasta grubu ile olası kortizol otonomisi olan hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.001). Bu sonuç kortizol otonomisinin VAD değerini arttırdığını destekliyor.

Çalışmaya katılan non-fonksiyone adenomluların ortalama SAD değeri 30551.247 (3163-74442) mm², olası kortizol otonomisi olan hasta grubunun ise 32967.35 (4718-76155) mm² olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.384).

Çalışmaya katılan non-fonksiyone adenomluların VAD/SAD oranı 0.53±0.2, olası kortizol otonomisi olanların ise VAD\SAD oranı 0.72±0.38 olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel anlamda farklılık saptandı (p=0.001). Literatürdeki verilerden bilindiği üzere overt CS VAD\SAD oranını artırıyor (117) ve bu konuda subklinik CS ya da olası kortizol otonomisi olan hasta grubuyla ilgili yeterli veri bulunmuyor. Bizim çalışmamız VAD\SAD oranının olası kortizol otonomisi olan hastalarda non-

fonksiyone adenomlulara oranla önemli miktarda arttığını göstermektedir. Bunun sonucu olarak VAD değeri ve VAD\SAD oranı kortizol otonomisini saptamada önemli bir belirteç olabilir.

ROC eğrisine göre VAD cut-off değerini 23.500 mm² olarak aldığımızda 115 hastanın %73.9 (n=85)' unun cut-off değerinin altında, %26.1 (n=30)' unun ise cut-off değerinin üzerinde olduğu saptandı. Non-fonksiyone adenomlu 73 hastanın %86.3 (n=63) 'ünün cut-off değeri altında, %17.7 (n=10)' sinin ise cut-off değerinin üzerinde olduğu saptandı. Olası kortizol otonomisi olan 42 hastanın ise %52.2 (n=22)' sinin cut-off değerinin altında, %47.8 (n=20)' sinin ise cut-off değerinin üzerinde olduğu saptandı.

Lojistik regresyon analizinde olası kortizol otonomisinde VAD değerinin 23.500 mm² üzerinde olması yaş, VKI ve cinsiyet ile düzeltildiğinde 8.478 kat risk artışı ile ilişkili bulundu. Güven aralığı (2.850-25,218) (p<0.001) olarak hesaplandı. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonuç VAD değerindeki artış ile kortizol otonomisi arasındaki ilişkiyi göz önüne sermektedir.

VAD değerini ROC eğrisine göre 23.500 mm² olarak kabul ettiğimizde VAT' ın olası kortizol otonomisini saptamadaki sensitivitesi %47.62 (%95' i CI) (32.0-63.58), spesifitesi %86.3 (76.25-93.23), pozitif prediktif değeri %66.67 (50.89-79.42), negatif prediktif değeri ise %74.2 (67.91-79.49) olarak saptandı. 23.500 mm² ve üzerindeki VAT değerlerinin olası kortizol otonomisini gösterme gücü %86.3 spesifite değeri ile güçlendirilmiştir.

ROC eğrisine göre VAD\SAD oranını 0.4 ve altında olarak kabul ettiğimizde 115 hastanın %24.3 (n=28)' ünün VAD\SAD oranının 0.4 altında, %75.6 (n=87)' sının ise 0.4 ve üzerinde olduğu saptandı. NFA tanıli hasta grubundaki 73 hastanın %30.1 (n=22)' sinin 0.4 altında, %69.98 (n=51)' sinin ise 0.4 ve üzerinde olduğu, olası kortizol otonomisi olan hasta grubunda ise 42 hastanın %14.2 (n=6)' sinin 0.4 altında olduğu, %86.8 (n=36)'sının 0.4 ve üzerinde olduğu saptandı.

ROC eğrisine göre VAD\SAD oranını 0.4 ve üzerinde olarak kabul ettiğimizde testin olası kortizol otonomisi olan hasta grubunu saptamada sensitivitesi %85.71 (71.46-94.57), spesifitesi %28,77 (18.77-40.55), pozitif prediktif değeri %40.91

(36.38-45.59), negatif prediktif değeri ise %77.78 (60.56-88.86) olarak saptandı. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonuç VAD\SAD oranı 0.4 altında olduğunda %85,71 sensitivite oranı ile olası kortizol otonomisi ekarte edilebilir.

6.SONUC

Kesitsel görüntüleme yöntemlerinin artmasıyla beraber adrenal insidentaloma görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. En sık görülen adrenal insidentaloma tipi non-fonksiyone adenomdur. Adrenal adenoma en optimal yaklaşımın belirlenmesinde çap ve fonksiyon tayini ön plandadır. Çalışmamızda kabul ettiğimiz Martin Fassnacht ve ark. yayınladığı 2016 Adrenal İnsidentalomaların Yönetimi Kılavuzunda 1 mg. DST sonucunda sabah kortizolu 1.8-5.0 µg/dl arasında olan hasta grubu olası kortizol otonomisi; 1.8 µg/dl altında olan hasta grubu non-fonksiyone adenom olarak sınıflandırılmıştır. Eski serilerde subklinik CS tanı grubu içerisine giren yeni olası kortizol otonomisi hasta grubu en son kılavuzda ilk kez tanımlanmıştır. Klasik bilgi VAD ve VAD/SAD oranının CS tanılı hastalarda arttığına yönelikti fakat literatürde 1 mg. DST sonucu 1.8-5 µg/dl arasında olan olası kortizol otonomisi tanımlı hasta grubunun VAD ve VAD\SAD oranına olan etkisi konusunda son yıllarda çalışma bulunmamaktaydı. Bizim çalışmamızda olası kortizol otonomisi ile non-fonksiyone adenomu olan hasta grubunu karşılaştırdık ve olası kortizol otonomisi olan hasta grubunda ROC eğrisine göre 23.500 mm² değerinde bir VAD değeri belirledik ve bu değer üstündeki VAD değerlerinde olası kortizol otonomisinin yüksek spesifite ile arttığını gözlemledik. Ekartasyon açısından ise VAD\SAD oranını 0,4 olarak yüksek sensitivite oranı ile belirledik. Çalışmamızın sonucunda olası kortizol otonomisini daha iyi belirleyebilmek adına 3 boyutlu abdominal BT'de VAD ve VAD/SAD oranı değerlendirilecek ve bulduğumuz cut-off değerleri kortizol otonomisi hakkında bize değerli bilgiler sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Young WF Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;**29**:159-185.
2. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol.* 2011 Jun. **164**(6):851-70.
3. Young WF Jr, Hogan MJ, Klee GG, Grant CS, van Heerden JA. Primary aldosteronism : diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 1990;**65**:96-110.
4. Kaye TB, Crapo L. The Cushing syndrome: an update on diagnostic tests. *Ann Intern Med* 1990 ;**112** : 434 -44.
5. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006 ; **367** (9522) : 1605-17.
6. Boscaro M, Barzon L, Sonino N. The diagnosis of Cushing's syndrome: atypical presentations and laboratory shortcomings. *Arch Intern Med* 2000;**160**:3045-53.
7. Turpeinen U, Markkanen H, Valimaki M, Stenman UH. Determination of urinary free cortisol by HPLC. *Clin Chem* 1997;**43**:1386-91.
8. Lin CL, Wu TJ, Machacek DA, Jiang NS, Kao PC. Urinary free cortisol and cortisone determined by high performance liquid chromatography in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**82**:151-5.
9. Gorges R, Knappe G, Gerl H, Ventz M, Stahl F. Diagnosis of Cushing's syndrome: re-evaluation of midnight plasma cortisol vs. urinary free cortisol and low-dose dexamethasone suppression test in a large patient group. *J Endocrinol Invest* 1999;**22**:241-9.
10. Viardot A, Huber P, Puder JJ, Zulewski H, Keller U, Muller B. Reproducibility of nighttime salivary cortisol and its use in the diagnosis of hypercortisolism compared with urinary free cortisol and overnight dexamethasone suppression test. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ;**90**:5730-6.
11. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;**88**:5593-602.

12. Findling JW, Raff H. Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;**91**:3746-53.
13. Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler GB, Chrousos GP, Nieman LK. A single midnight cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;**83**:1163-7.
14. Putignano P, Toja P, Dubini A, Pecori Giraldi F, Corsello SM, Cavagnini F. Midnight salivary cortisol versus urinary free and midnight serum cortisol as screening tests for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;**88**:4153-7.
15. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2016, **175**: G1-34.
16. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G & Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *European Journal of Endocrinology* 2003,**149**,273–285.
17. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M & Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocrine Reviews* 1995 16 460–484.
18. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M, Opocher G & Angeli A. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000 **85** 637–644.
19. Borkan GA, Gerzof SG, Robbins AH, Hulst DE, Silbert CK & Silbert JE. Assessment of abdominal fat content by computed tomography. *American Journal of Clinical Nutrition* 1982 **36** 172 – 177.
20. Yoshizumi T, Nakamura T, Yamane M, Islam AH, Menju M, Yamasaki K et al. Abdominal fat : standardized technique for measurement at CT. *Radiology* 1999 **211** 283 – 286.
21. Tokunaga K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S. A novel technique for the determination of body fat by computed tomography. *Int J Obes.* 1983;**7**(5):437–45
22. Kuk JL, Church TS, Blair SN, Ross R. Does measurement site for visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue alter associations with the metabolic syndrome? *Diabetes Care.* 2006;**29**:679–684.
23. Maurovich-Horvat P¹, Massaro J, Fox CS, Moselewski F, O'Donnell CJ, Hoffmann U. Comparison of anthropometric, area- and volume-based assessment of

abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue volumes using multi-detector computed tomography, *Int J Obes (Lond)*. 2007 Mar;**31**(3):500-6.

24. W. Shen, M. Punyanitya, Z. Wang, D. Gallagher, M.P. St-Onge, J. Albu, *et al.* Visceral adipose tissue: relations between single-slice areas and total volume *Am J Clin Nutr*, **80** (2) (2004), pp. 271-278.

25. Etxabe J, Vazquez JA 1994 Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf)* **40**:479-484.

26. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, Hagen C, Jorgensen J, Kosteljanetz M, Kristensen L, Laurberg P, Schmidt K, Weeke J 2001 Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* **86**:117-12.

27. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 4955-62.

28. Wajchenberg BL, Mendonca BB, Liberman B, et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Endocr Rev* 1994; **15**: 752-87.

29. Nugent CA, Warner HR, Dunn JT, Tyler FH Probability of the in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1964 **24**:621-627.

30. Ross EJ, Linch DC 1982 Cushing's syndrome—killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet* **2**:646-649.

31. Pecori Giraldi F, Moro M, Cavagnini F. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 1554-58.

32. Di Somma C, Pivonello R, Loche S, et al. Severe impairment of bone mass and turnover in Cushing's disease: comparison between childhood-onset and adulthood-onset disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; **56**: 153-58.

33. Scommegna S, Greening JP, Storr HL, et al. Bone mineral density at diagnosis and following successful treatment of pediatric Cushing's disease. *J Endocrinol Invest* 2005; **28**: 231-35.

34. Minetto M, Reimondo G, Osella G, Ventura M, Angeli A, Terzolo M. Bone loss is more severe in primary adrenal than in pituitary-dependent Cushing's syndrome. *Osteoporos Int* 2004; **15**: 855-61.

35. Ohmori N, Nomura K, Ohmori K, Kato Y, Itoh T, Takano K. Osteoporosis is more prevalent in adrenal than in pituitary Cushing's syndrome. *Endocr J* 2003; **50**: 1–7.
36. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, et al. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 2527–33.
37. Rockall AG, Sohaib SA, Evans D, Kaltsas G, Isidori AM, Monson JP, Besser GM, Grossman AB & Reznek RH Computed tomography assessment of fat distribution in male and female patients with Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2003 **149** 561–567.
38. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, Ferone D, Filippella M, Marzullo P, Cerbone G, Siciliani M & Lombardi G Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999 **84** 2664–2672.
39. Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G & Colao A The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2005 **34** 327–339.
40. Pirlich M, Biering H, Gerl H, Ventz M, Schmidt B, Ertl S & Lochs H Loss of body cell mass in Cushing's syndrome: effect of treatment. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 **87** 1078–1084.
41. Ragnarsson O, Glad CA, Bergthorsdottir R, Almqvist EG, Ekerstad E, Widell H, Wangberg B & Johannsson G; Body composition and bone mineral density in women with Cushing's syndrome in remission and the association with common genetic variants influencing glucocorticoid sensitivity. *European Journal of Endocrinology* 2015 **172** 1–10.
42. Young W.F., Jr.(2007). *N Engl J Med.* **356**, 601-610.
43. Chiodini I, Losa M, Pavone G, Trischitta V, Scillitani A. Pregnancy in Cushing's disease shortly after treatment by gamma-knife radiosurgery. *J Endocrinol Invest.* 2004;**27**: 954-956.
44. Garrapa GG, Pantanetti P, Arnaldi G, Mantero F, Faloi E. Body composition and metabolic features in women with adrenal incidentaloma or Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;**86**:5301-530.
45. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000 ; **29** :43-56.

46. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Paoletta A, Boscaro M. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;**84**:520526.
47. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;**93**:1526-1540.
48. Valli N, Catargi B, Ronci N, et al. Biochemical screening for subclinical cortisol-secreting adenomas amongst adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2001;**144**:401-408.
49. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Boscaro M. Overnight dexamethasone suppression of cortisol is associated with radiocholesterol uptake patterns in adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2001;**145**:223-22.
50. Ambrosi B, Peverelli S, Passini E, Re T, Ferrario R, Colombo P, et al. Abnormalities of endocrine function in patients with clinically silent adrenal masses. *Eur J Endocrinol* 1995 ; **132**:422-8.
51. Osella G, Terzolo M, Borretta G, Magro G, Ali A, Piovesan A, et al. Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas). *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; **79** :1532-9.
52. Flecchia D, Mazza E, Carlini M, Blatto A, Olivieri F, Serra G, et al. Reduced serum levels of dehydroepiandrosterone sulphate in adrenal incidentalomas: a marker of adrenocortical tumour. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;**42**:129-34.
53. Tsagarakis S, Vassiliadi D, Thalassinos N. Endogenous subclinical hypercortisolism: Diagnostic uncertainties and clinical implications. *J Endocrinol Invest* 2006; **29**:471-82.
54. Terzolo M, Osella G, Ali A, Borretta G, Magro GP, Termine A, et al. Different patterns of steroid secretion in patients with adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; **81** : 740-4.
55. Bencsik Z, Szabolcs I, Kovács Z, Ferencz A, Vörös A, Kaszás I, et al. Low dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) level is not a good predictor of hormonal activity in nonselected patients with incidentally detected adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81**:1726-9.
56. Erbil Y, Ademoglu E, Ozbey N, et al. Evaluation of the cardiovascular risk in patients with subclinical Cushing syndrome before and after surgery. *World J Surg* 2006;**30**:1665-1671.

57. Angeli A, Osella G, Ali A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm Res* 1997;**47**:279-283.
58. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass (“incidentaloma”). *NIH Consens State Sci Statements*. 2002;**19**:1-25.
59. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass (“incidentaloma”). *Ann Intern Med* 2003;**138**:424-429.
60. Icard P, Goudet P, Charpenay C, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg*. 2001;**25**:891-897.
61. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol*. 2003;**169**:5-1.
62. Mantero, F. et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab*. **85**,4872-4878(2002).
63. Korobkin M, Brodeur FJ, Yutzy GG, et al. Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT attenuation values. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;**166**:531-536.
64. Lam Ky, Lo Cy. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;**56**:95-10.
65. Harrison TS: Adrenal Glands. In: Schwartz SI (ed): *Principles of surgery*.
66. Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul. **96**(7):2004-15.
67. Werbel SS, Ober KP. Pheochromocytoma: update on diagnosis, localization, and management. *Med Clin North Am*. 1995;**79**:131-153.
68. Quint LE, Glazer GM, Francis IR, Shapiro B, Chenevert TL. Pheochromocytoma and paraganglioma: comparison of MR imaging with CT and I-131 MIBG scintigraphy. *Radiology*. 1987;**165**:89-93.
69. Velchik MG, Alavi A, Kressel Hy, Engelman K. Localization of pheochromocytoma: MIBG [correction of MIBG], CT, and MRI correlation. *J Nucl Med*. 1989;**30**:328336.

70. Francis IR, Gross MD, Shapiro B, Korobkin M, Quint LE. Integrated imaging of adrenal disease [published correction appears in *Radiology*. 1992;185:286]. *Radiology*. 1992;**184**:1-13.
71. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;**89**:479-491.
72. Shapiro B, Gross MD, Shulkin B 2001 Radioisotope diagnosis and therapy of malignant pheochromocytoma. *Trends Endocrinol Metab* **12**: 469–475.7
73. Hoegerle S, Nitzsche E, Althoefer C, Ghanem N, Manz T, Brink I, Reincke M, Moser E, Neumann HPH 2002 Pheochromocytomas: detection with ¹⁸F DOPA whole-body PET: initial results. *Radiology* **222**:507–512
74. Fujita A, Hyodoh H, Kawamura Y, Kanegae K, Furuse M, Kanazawa K 2000 Use of fusion images of I-131 metaiodobenzylguanidine, SPECT and magnetic resonance studies to identify a malignant pheochromocytoma. *Clin Nucl Med* **25**:440–442.
75. Bravo EL 1994 Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev* **15**:356–358.
76. Nielsen JT, Nielsen BV, Rehling M 1996 Location of adrenal medullary pheochromocytoma by I-123 metaiodobenzylguanidine SPECT. *Clin Nucl Med* **21**:695–699.
77. Médeau, V. et al. Clinical and biochemical characteristics of normotensive patients with primary aldosteronism: A comparison with hypertensive cases. *Clin. Endocrinol.(Oxf)*.**69**,20-28(2008).
78. Rossi, G.P. A comprehensive review of the clinical aspects of primary aldosteronism. *Nat.Rev. Endocrinol* **7**,485-495(2011).
79. Huang yy, Hsu BR, Tsai JS. Paralytic myopathy—a leading clinical presentation for primary aldosteronism in Taiwan. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;**81**:4038-4041.
80. Young WF Jr, Klee GG. Primary aldosteronism: diagnostic evaluation. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1988;**17**:367-395.
81. Young WF Jr, Hogan MJ, Klee GG, Grant CS, van Heerden JA. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 1990;**65**:96-110.
82. Adrenal incidentoloma Giorgio Arnaldi, MD, Assistant Professor, Marco Boscaro, MD, Professor of Endocrinology Division of Endocrinology, Polytechnic University of Marche, 60020 Ancona, Italy.

83. Hauner H, Entenmann G, Wabitsch M, Gaillard D, Ailhaud G, Negrel R & Pfeiffer EF Promoting effect of glucocorticoids on the differentiation of human adipocyte precursor cells cultured in a chemically defined medium. *Journal of Clinical Investigation* 1989 **84** 1663–1670.
84. Tomlinson JJ, Boudreau A, Wu D, Atlas E & Hache RJ Modulation of early human preadipocyte differentiation by glucocorticoids. *Endocrinology* 2006 **147** 5284–5293.
85. Tomlinson JJ, Boudreau A, Wu D, Abdou Salem H, Carrigan A, Gagnon A, Mears AJ, Sorisky A, Atlas E & Hache RJ Insulin sensitization of human preadipocytes through glucocorticoid hormone induction of forkhead transcription factors. *Molecular Endocrinology* 2010 **24** 104–113.
86. Peckett AJ, Wright DC & Riddell MC The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2011 **60** 1500–1510.
87. Sumuano JT, Velez-delValle C, Beltran-Langarica A, Marsch-Moreno M, Hernandez-Mosqueira C & Kuri-Harcuch W Glucocorticoid paradoxically recruits adipose progenitors and impairs lipid homeostasis and glucose transport in mature adipocytes. *Scientific Reports* 2013 **3** 2573.
88. Veilleux A, Laberge PY, Morency J, Noel S, Luu-The V & Tchernof A Expression of genes related to glucocorticoid action in human subcutaneous and omental adipose tissue. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2010 **122** 28–34.
89. Rebuffe-Scrive M, Bronnegard M, Nilsson A, Eldh J, Gustafsson JA & Bjorntorp P Steroid hormone receptors in human adipose tissues. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990 **71** 1215–1219.
90. Hazlehurst JM, Gathercole LL, Nasiri M, Armstrong MJ, Borrows S, Yu J, Wagenmakers AJ, Stewart PM & Tomlinson JW Glucocorticoids fail to cause insulin resistance in human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 **98** 1631–1640.
91. Tomlinson JW, Walker EA, Bujalska IJ, Draper N, Lavery GG, Cooper MS, Hewison M & Stewart PM 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. *Endocrine Reviews* 2004 **25** 831–866.
92. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR & Flier JS A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001 **294** 2166–2170.
93. Christ-Crain M, Kola B, Lolli F, Fekete C, Seboek D, Wittmann G, Feltrin D, Igreja SC, Ajodha S, Harvey-White J et al AMP-activated protein kinase mediates glucocorticoid-induced metabolic changes: a novel mechanism in Cushing's syndrome. *FASEB Journal* 2008 **22** 1672–1683.

94. Kola B, Christ-Crain M, Lolli F, Arnaldi G, Giacchetti G, Boscaro M, Grossman AB & Korbonits M. Changes in adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase as a mechanism of visceral obesity in Cushing's syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 **93** 4969–4973.
95. Hirata A, Maeda N, Nakatsuji H, Hiuge-Shimizu A, Okada T, Funahashi T & Shimomura I. Contribution of glucocorticoid-mineralocorticoid receptor pathway on the obesity-related adipocyte dysfunction. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2012 **419** 182–187.
96. Guo C, Ricchiuti V, Lian BQ, Yao TM, Coutinho P, Romero JR, Li J, Williams GH & Adler GK Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity-related changes in expression of adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor- γ , and proinflammatory adipokines. *Circulation* 2008 **117** 2253–2261.
97. Lindroos J, Husa J, Mitterer G, Haschemi A, Rauscher S, Haas R, Groger M, Loewe R, Kohrgruber N, Schrogendorfer KF et al Human but not mouse adipogenesis is critically dependent on LMO3. *Cell Metabolism* 2013 **18** 62–74.
98. Libe R, Morpurgo PS, Cappiello V, Maffini A, Bondioni S, Locatelli M, Zavanone M, Beck-Peccoz P & Spada A Ghrelin and adiponectin in patients with Cushing's disease before and after successful transsphenoidal surgery. *Clinical Endocrinology* 2005 **62** 30–36.
99. Fallo F, Scarda A, Sonino N, Paoletta A, Boscaro M, Pagano C, Federspil G & Vettor R Effect of glucocorticoids on adiponectin: a study in healthy subjects and in Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2004 **150** 339–344.
100. Valassi E, Biller BM, Klibanski A & Misra M Adipokines and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2012 **95** 187–206.
101. Krsek M, Silha JV, Jezkova J, Hana V, Marek J, Weiss V, Stepan JJ & Murphy LJ
.Adipokine levels in Cushing's syndrome; elevated resistin levels in female patients with Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology* 2004 **60** 350–357.
102. Park HS, Roman SA, Sosa JA. Outcomes from 3144 adrenalectomies in the United States: which matters more, surgeon volume or specialty? *Arch Surg.* 2009;**144**:1060–106.
103. Zeiger MA, Fraker DL, Pass HI, et al. Effective reversibility of the signs and symptoms of hypercortisolism by bilateral adrenalectomy. *Surgery.* 1993;**114**:1138–114.

104. Grossman A, Johannsson G, Quinkler M, Zelissen P. Therapy of endocrine disease: perspectives on the management of adrenal insufficiency: clinical insights from across Europe. *EurJEndocrinol*. 2013;**169**:R165–R17.
105. Libe, R. et al. Long-term follow up study of patients with adrenal incidentolomas. *Eur.J.Endocrinol* .**147** , 489-494(2002).
106. Kebebew E, Duh Qy. Benign and malignant pheochromocytoma: diagnosis, treatment, and follow-up. *Surg Oncol Clin N Am*. 1998;**7**:765-78.
107. Scommegna S, Greening JP, Storr HL, et al. Bone mineral density at diagnosis and following successful treatment of pediatric Cushing's disease. *J Endocrinol Invest* 2005; **28**: 231–35.
108. Gilliams A, Roberts CM, Shaw P, Spiro SG, Goldstraw P, et al . The value of CT scanning and percutaneous fine needle aspiration of adrenal masses in biopsy proven lung cancer. *Clin Radiol* 1992;**46**,p18-22.
109. Chiodini, I. Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **96**, 1223-1236 (2011).
110. Stewart PM. Is subclinical Cushing's syndrome an entity or a statistical fallout from diagnostic testing?. Consensus surrounding the diagnosis is required before optimal treatment can be defined. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **96**, 1223-1236 (2011).
111. Herrea, M. F., Grant, C. S., van Heerden, J. A., Sheedy, P. F. & Ilstrup, D. M. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery* **110**, 1014-1021(1991).
112. Kastelan D, Kraljevic I, Dusek T et al. The clinical course of patients with adrenal incidentaloma: is it time to reconsider the current recommendations? *EurJ Endocrinol* 2015; **173**: 275–282.
113. Reincke M. et al. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas . Comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **75**, 862-832 (1992).
114. Rossi, R. et al. Subclinical Cushing's Syndrome in patients with adrenal incidentaloma: Clinical and biochemical features. *J. Clin. Endocrinol .Metab.* **85**, 1440-1448 (2000).
115. DHEAS for the prediction of subclinical Cushing's syndrome: perplexing or advantageous? Yener S, Yılmaz H, Demir T, Secil M, Comlekci A.

116. E Vassilatou et al Bilateral Adrenal Incidentalomas Differ From Unilateral Adrenal Incidentalomas in Subclinical Cortisol Hypersecretion but Not in Potential Clinical Implications *Eur J Endocrinol* **171** (1), 37-45. 2014 Apr 17.

117. Anna Bohdanowicz-Pawlak, Jadwiga Szymczak, Ewa Waszczuk, Marek Bolanowski, Grażyna Bednarek-Tupikowska Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas — possible metabolic consequences *Endokrynologia Polska* 2013; **64**(3) :186-190.

