

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

**SUBKLİNİK CUSHİNG SENDROMU
VE
FONKSİYON GÖSTERMEYEN ADRENAL KİTLELİ
HASTALARDA
KORTİKOSTEROİD BAĞLAYAN GLOBULİN DÜZEYİ
VE GLUKOKORTİKÖİD
RESEPTÖR POLİMORFİZM SIKLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.HASİBE AYTAÇ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2015

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

**SUBKLİNİK CUSHİNG SENDROMU
VE
FONKSİYON GÖSTERMEYEN ADRENAL
KİTLELİ HASTALARDA
KORTİKOSTEROİD BAĞLAYAN GLOBULİN
DÜZEYİ VE GLUKOKORTİKÖİD
RESEPTÖR POLİMORFİZM SIKLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR.HASİBE AYTAÇ

TEZ DANIŞMANI: A. SERKAN YENER

İÇİNDEKİLER

TABLO VE FİGÜR LİSTESİ.....	III
KISALTMALAR.....	IV
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇ.....	38
KAYNAKLAR.....	39

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve deneyimlerini paylaşan ve tez hazırlama sürecinde çalışmanın planlanması, uygulanması ve sonuçlandırılmasında sonsuz sabırla desteğini esirgemeyen Doç. Dr. A. Serkan Yener' e,

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. Abdurrahman Çömlekçi, Prof. Dr. Fırat Bayraktar, Doç. Dr. Tevfik Demir ve Doç. Dr. Barış Akıncı, Uzm. Dr. Seçil Özışık ve Uzm. Dr. Ümit Çavdar' a

Zorlu uzmanlık öğrenciliğim süresince her zaman yanımda olan, çalışma hayatımın onlarla güzelleştiği dostlarım Dr. Ayhan Kaya, Dr. Tuba Yıldırım, Dr. Yakup Duran' a,

Manevi anlamda desteğini asla esirgemeyen fedakârlıkları hiç tükenmeyen aileme,

Son olarak da onsuz bir hayat düşünemediğim, tüm kaprislerime büyük bir sabırla dayanan eşim Arda Aytaç' a

Sonsuz teşekkürler

Dr.Hasibe Aytaç

TABLO VE FİGÜR LİSTESİ

- Tablo 1.** Adrenal Kitlelerin Etyolojisi ve Oranları
- Tablo 2.** Adrenal kitle ve Karsinom Sıklığı
- Tablo 3.** Kontrol ve Hastaların Oranları
- Tablo 4:** NFA ve SCS oranları
- Tablo 5:** Kontrol, NFA, SCS Oranları
- Tablo 6:** Adrenal Kitle Boyutları
- Tablo 7:** Kadın ve Erkek Dağılımı
- Tablo 8:** Demografik Veriler ve Antropometrik Ölçümler
- Tablo 9:** Hormonal Datalar
- Tablo 10:** DST' ye göre KBG Düzeyleri
- Tablo 11:** Erkek ve Kadınların KBG değerleri
- Tablo 12:** Hastaların KBG Değerleri
- Tablo 13:** Kontrollerin KBG Değerleri
- Tablo 14:** Sigara İçen, İçmeyenlerde Ve Bırakanlarda KBG Düzeyi
- Tablo 15:** Menopozal, Premenopozal Kadınlar ve Erkekler Arasında KBG Düzeyi
- Tablo 16:** Hasta ve Kontrollerde Tek Nükleotid Polimorfizmleri
- Tablo 17:** Korelasyonlar
- Figür 1:** NFA ve SCS Oranları
- Figür 2:** KBG Düzeyleri

KISALTMALAR

KBG:	Kortizol Bağlayan Globulin
AKK:	Adrenokortikal Karsinom
HU:	Hounsfield Ünitesi
SCS:	Subklinik Cushing Sendromu
CS:	Cushing Sendromu
NFA:	Nonfonksiyonel Adenom
DHEAS:	Dehidroepiandrostenadion
DST:	Deksametazon Supresyon Testi
Aİ:	Adrenal İnsidentaloma
MİBG:	Metaiodobenzyguanidine
SERPİN:	Serin Proteaz İnhibitörü
HA:	Hipotalamo-Hipofiz-Adrenal
ACTH:	Adrenokortikotrop Hormon
GR:	Glukokortikoid Reseptör
GK:	Glukokortikoid
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
DM:	Diabetes Mellitus
HDL:	High Density Lipoprotein
LDL:	Low Density Lipoprotein
SKB:	Sistolik Kan Basıncı
DKB:	Diastolik Kan Basıncı

SUBKLİNİK CUSHİNG SENDROMU VE FONKSİYON GÖSTERMEYEN ADRENAL KİTLELİ HASTALARDA KORTİKOSTEROİD BAĞLAYAN GLOBULİN DÜZEYİ VE GLUKOKORTİKOID RESEPTÖR POLİMORFİZM SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Modern görüntüleme yöntemlerinin sık kullanımı nedeniyle rastlantısal adrenal kitle saptanan hasta sayısı artmaktadır.

Subklinik Cushing Sendromu (sCS), adrenal kitle ile başvurmuş bir hastada, Cushing Sendromu' nun klasik bulguları yok iken veya silik belirtileri mevcut iken, yapılan hormonal testler sonucunda adrenal bez kaynaklı ılımlı bir glukokortikoid otonomisinin saptanma durumu olarak tanımlanmaktadır. Bu kişilerde Cushing Sendromu' ndaki kadar aşikâr olmasa da glukokortikoid fazlalığının klinik bulgularının (obezite, hipertansiyon, glukoz intoleransı...) olduğu gösterilmiştir.

Son 10 yıl içinde yapılan çalışmalar adrenal adenom ile başvuran hastaların, adenomu olmayan hastalara göre daha bozuk bir metabolik ve kardiyovasküler profile sahip olduklarını göstermektedir. Bu kötü metabolik ve kardiyovasküler profilin subklinik Cushing Sendromu olan kişilerde daha belirgin olsa da fonksiyon göstermeyen adrenal kitlesi olan bireylerde de görülüyor olması adenom ilişkili sinsi ve sürekli bir glukokortikoid otonomisi ve dolayısı ile ılımlı bir glukokortikoid fazlalığını desteklemektedir.

NFA ve sCS' lu hastalardaki glukokortikoid otonomisinin iki nedene bağlı olabileceğini düşündük. Bunlardan ilki, adrenal kitlesi olmayan bireylere göre daha düşük KBG düzeyine sahip olmaları ve böylece kortizolün fonksiyon gösteren serbest fraksiyonun kanda artması, ikincisi GR polimorfizmi sonucu oluşan artmış GR duyarlılığı ve GK' lerin artmış hücresel etkileri.

Çalışmamızda adrenal kitlesi olan hasta grubunun ve adrenal kitlesi olmayan kontrol grubunun KBG düzeylerini inceledik. Hasta ve kontrol grubu arasında fark saptamadık. GR duyarlılığının artması ile ilişkili iki tek nükleotid polimorfizmi de N363S ve BcL I sıklığı adrenal adenomu olmayan kişilerde ve adrenal adenomu olan bireylerde araştırdık. Hasta ve kontrol grubunda BcL I polimorfizm görülme oranları

son derece yakinken, N363S polimorfizmi, hastalarda daha yuksek oranda saptandı. Adrenal kitlesi olan hastaların sağlıklı kontrollere kıyasla artmış kortizol yükünün nedeni, N363S polimorfizminin hastalarda daha sık görölmesi ve bunun GK' lerin etkisinin hücresele düzeyde artmasına neden olması olabilir.

EVALUATION OF GLUCOCORTICOID BINDING GLOBULIN LEVELS AND GLUCOCORTICOID RESEPTOR POLIMORFIZM FRAQUENCY IN PATIENTS WITH ADRENAL MASSES AND SUBCLINICAL CUSHING SYNDROME

SUMMARY

Number of patients with incidental adrenal masses are increasing due to frequent use of modern imaging methods.

Subclinical Cushing' s Syndrome (sCS) is defined as adrenal gland-dependent glucocorticoid autonomy determined after hormonal tests with in patients presenting with adrenal masses without classic signs of Cushing' s Syndrome. The clinical signs of glucocorticoid excess of the (obesity, hypertension, glucose intolerance ...) has been shown in this patients, but not apparent as Cushing' s syndrome.

Studies over the last 10 years shows that pateints with adrenal adenomas have worse metabolic and cardiovascular profile compared to patients without adenomas. This metabolic and cardiovascular profile though more pronounced in people with subclinical Cushing' s Syndrome not only in subclinical Cushing' s Syndrome but also in patient with nonfunctional adrenal masses have. This profile, supports a moderate glucocorticoid excess and a devious and continuous glucocorticoid autonomy.

We thought, glucocorticoid autonomy of patients with nonfunctional adrenal masses and sCS, might be due to two reasons; the first of these, patients with nonfunctional adrenal masses and sCS have a lower CBG level according to individuals without adrenal masses, thus increase the functional free fraction of cortisol in blood levels; the second is GR polymorphism, causes an increased sensitivity and increased cellular effects of GC.

In this study we examined the CBG levels in patients with adrenal masses and without adrenal masses. We found no difference between patients and controls. Fraquency of two single nucleotide polymorphisms associated with increased sensitivity of GR N363S and BcL I also been investigated in patients with non- adrenal adenoma and adrenal adenoma. BcL I polymorphism in patients and control group incidence are extremely close. The N363S polymorphism was found in a higher proportion of patients. The reasons for the increased cortisol load in patients with

adrenal masses compared with healthy control groups may be the increased GR sensitivity with N363S polymorphism frequency, and increased cellular effects of GC's.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Adrenal kitle nedeni ile başvuran hasta sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bu hastalarda sık olarak rastlanan subklinik Cushing Sendromu, genelde laboratuvar ilişkili bir tanı olup literatürde prevalansı %5-20 arasında değişmektedir¹. Kortizol sentez aksı ile ilgili her varyasyon, testleri etkileyip, subklinik Cushing Sendromu tanısının konmasına neden olabilir. Kortizol Bağlayan Globulin (KBG), kortizolün başlıca transport proteini olup düzeyindeki artış ve azalmalar, serumda veya plazmada ölçülen kortizol düzeyini etkileyebilir ve bu da subklinik Cushing Sendrom tanısının sıklığını etkileyebilir. Bu çalışmada subklinik Cushing Sendromu veya fonksiyon göstermeyen adrenal adenom ve adenomu olmayan kontrollerde kortizol bağlayan globulin düzeyi ölçülmesi ile serum kortizol düzeyinin kortizol bağlayan globuline etkisinin incelenmesini planlandı. Kortizol bağlayan globulin düzeyindeki dalgalanmalar, serum serbest kortizol düzeyine, dolayısı ile biyolojik aktif kortizol fraksiyonuna etki ettikleri için kortizol bağlayan globulin düzeyinin ölçülmesi önemli olacaktır. Bu şekilde bu hasta gruplarında sık görülen kötü metabolik profil ile ilgili yeni fizyopatolojik ipuçlarına ulaşılabilir. Son 10 yıl içinde yapılan çalışmalar adrenal adenom ile başvuran hastaların, adenomu olmayan hastalara göre daha bozuk bir metabolik ve kardiyovasküler profile sahip olduklarını göstermektedir. Bu durum subklinik Cushing Sendromu olan kişilerde daha belirgin olsa da fonksiyon göstermeyen adrenal kitlesi olan bireylerde de görülüyor olması adenom ilişkili sinsi ve sürekli bir glukokortikoid otonomisi ve dolayısı ile ılımlı bir glukokortikoid fazlalığını desteklemektedir². Montero ve arkadaşlarının yürüttüğü büyük bir çalışmada, sCS' lu hastaların %41' inde hipertansiyon, %10' unda DM, %28' inde obezite saptanmıştır³. SCS ve NFA verileri karşılaştırıldığında iki grup arasında sadece obezite sıklığında önemli fark saptanmıştır³. Glukokortikoid etkisindeki artışın nedeni KBG düzeyindeki azalma veya GR polimorfizmleri sonucu reseptör düzeyinde oluşan GK duyarlılığının olabileceğini düşündük. Glukokortikoidlerin hücre düzeyindeki etkilerini belirleyen en önemli aşamalardan biri de Glukokortikoid Reseptörleri (GR) ile olan etkileşimdir. Bu çalışmada GR duyarlılığının artması ile ilişkili iki tek nükleotid polimorfizmi de (N363S ve BcL I sıklığı) adrenal adenomu olmayan kişilerde ve adrenal adenomu olan bireylerde araştırılmıştır. N363S ve BcL I polimorfizmleri artmış GK yanıtıyla sonuçlanır. Bu, 1 mg DST sonucu baskılı çıkan ve CS bulguları olmayan NFA' lu

hastalarda kötü metabolik profile neden olabilir. Ayrıca 1 mg DST amacıyla ekzojen verilen deksametazona artmış yanıt sonucu testten sonra alınan kortizolün olması gerekenden daha düşük çıkmasına yol açabilir. Bu şekilde eğer sublinik Cushing Sendrom' lu hastalarda bu gen polimorfizmleri sağlıklı kontrollere göre yüksek sıklıkta saptanırsa, sublinik Cushing Sendromu' nda yeni kriterler geliştirilebilmesi gerekliliği ortaya konacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Adrenal Kitle Ve Non Fonksiyonel Adrenal Adenom

Adrenal bezler böbrekler üzerinde yerleşmiş ufak üçgen şeklinde organlardır. Sağ adrenal üçgen piramidi, sol adrenal yarım ay şeklinde olup boyutları yaklaşık 5x3x1 cm kadardır. Her biri yaklaşık 10 gr ağırlığındadır. Adrenal bezler %90' ı korteks ve %10' u medulla olmak üzere iki bölümden oluşur. Adrenal insidentaloma, belirgin adrenal hastalık kuşkusu yok iken, çeşitli sebepler ile yapılan batin görüntüleme yöntemleri veya abdominal laparotomi esnasında tesadüfen saptanan adrenal kitlelere denir. Adrenal insidentaloma radyolojik muayene sırasında tesadüfen bulunan 1 cm' den daha büyük kitle lezyonlarıdır¹. Adrenal insidentalomaların görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Bunun en önemli nedeninin hastalara uygulanan görüntüleme testlerindeki artış olduğu düşünülmektedir⁴.

Son yıllarda gerek tarama amaçlı gerekse de izlem amaçlı olarak bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans incelemelerinde meydana gelen artışlar adrenal insidentaloma saptanma olasılığını arttırmaktadır. Adrenal insidentaloma prevalansı yaşla birlikte artar. Prevalansı orta yaşlarda %3 civarında iken, ileri yaşlarda %10' lara yaklaşmaktadır⁵. Yaşla birlikte prevalansın artmasının nedeni, lokal iskemik hasara ve arteriosklerotik hastalıklara cevap olarak oluşan kompensatuvar büyüme olabilir⁶. 71206 kişilik bir otopsi serisinde önemli cinsiyet farkı olmaksızın kişilerin %2,3' ünde adrenal kitle saptanmıştır⁵⁻⁷. Toplumların yaş ortalamasının gittikçe artması adrenal kitleleri günümüz tıbbının önemli sağlık problemlerinden biri haline getirmiştir. Adrenal insidentalomalar sağ adrenal glandda ve kadın hastalarda daha sıktır³. İtalyan Endokrinoloji Cemiyeti Adrenal İnsidentaloma Çalışma Grubu' nun yaptığı çok merkezli çalışmalarında binden fazla vaka değerlendirilmiştir. Toplam 1004 hastanın dâhil edildiği çalışmada yaş ortalaması 58 olarak bulunmuş ve kadın/erkek oranı 1.39 olarak saptanmıştır. Bu durumun nedeni tam olarak aydınlatılmasa da kadınlarda erkelere oranla daha fazla görüntüleme testi yapılması en önemli neden olarak düşünülmektedir³. Çalışmalar sonucunda aşağıdaki tablo oluşturulmuştur³.

Tablo 1: Adrenal Kitlelerin Etyolojisi ve Oranları

TÜMÖR TİPİ	YÜZDESİ
Nonsekretuar Adrenal Adenom	74
Hipersekretuar Tümörler	
*Kortizol Salgılayanlar	9.2
*Feokromasitoma	4.2
*Aldosteronoma	1.5
Adrenal Karsinom	4.0
Diğer Adrenal Tümörler	
*Myelolipom	3.0
*Kistler	1.9
*Ganglionöromolar	1.5
*Metastazlar	0.7

Adrenal insidentalomaların büyük bir kısmı klinik olarak fonksiyonel olmayan benign adrenal kortikal adenomlardır³. Adrenallerde saptanan kitlelerin genellikle benign olduğu ve hormon salgılamadıkları bildirilmekle beraber tüm kitlelerin hipersekretuar sendromlar veya tümöral gelişim açısından değerlendirilmeleri ve ayırıcı tanıları yapılmalıdır⁸.

2.2. Adrenal Kitlelerin Değerlendirilmesi

Hastaların değerlendirilmesindeki ilk basamak, iyi bir sistem sorgulaması ve fizik muayene ile benign/malign ayrımının yapılması ve kitlenin fonksiyonel durumunun belirlenmesidir. Kitlenin benign/malign ayrımı, radyolojik yöntemler ile yapılmaktadır ve günümüz teknolojik gelişmeleri ile neredeyse %100' e yakın duyarlılık ve özgüllüğe ulaşan kriterler tanımlanmıştır. Öyküde kanser olması ve kitlenin boyutu, benign/malign ayrımında oldukça önemlidir. İkinci sırada ise lezyonun hormon aktivitesinin belirlenmesi gerekmektedir. Bunun için çeşitli hormonal testlerden yararlanılmaktadır. Bu incelemeler sonucuna göre kitle malign veya hormon aktif ise cerrahi, benign ve fonksiyon göstermeyen bir kitle ise izlem önerilmektedir. Adrenal adenomların genel radyolojik özellikleri olarak genellikle 3 cm' den küçük olmaları,

yuvarlak veya oval, düzgün sınırlı, homojen olmaları, genellikle soliter ve tek taraflı olarak saptanmaları, i.v. tomografi kontrastı öncesi kitle atenüasyonu 10 Hounsfield ünitesinden küçük, kontrast sonrası ciddi vaskülerizasyonu olmayan, kontrast maddenin hızlı temizlendiği (10 dakikada %50' den fazla) lezyonlar olmaları sayılabilir⁹. İnsidental adrenal kitlelerin büyük bir kısmında hormon aşırı üretimi gözlenmiyor olsa da Cushing Sendromu, feokromositoma veya primer hiperaldosteronizm ile ilgili klasik sistem sorgulaması ve fizik muayene ihmal edilmemelidir.

2.2.a Malign Benign Ayrımı

Adrenal insidentalomalarda adrenokortikal karsinom prevalansı farklı çalışmalarda %1.2' den %12' ye kadar çıkmaktadır³. Kitlenin çapı benign/malign ayırımında en sık kullanılan veridir. Adrenokortikal karsinomlar genellikle 6 cm ve üstündedirler. Adrenal kitlenin boyutu arttıkça primer adrenal malignitesi görülme riski artar. İtalya Endokrin Derneği serisinde 4 cm üstündeki adrenal kitlede kanser saptanma duyarlılığının %90 olduğu saptanmıştır³. Cerrahi için netleşmiş bir boyut kriteri üzerinde bugüne dek görüş birliği olmasa da 4 cm ve üstündeki lezyonlarda unilateral adrenalectomi operasyonu günümüzde kabul gören bir uygulamadır. Literatüde bildirilmiş 6 cm' den küçük adrenokortikal karsinomların hemen hepsinde endokrin disfonksiyon varlığı mevcut olup, bunlar da morfolojik kriterler ve kitlenin çapı dikkate alınmaksızın rezeksiyon gündeme gelmiştir. Bu bilgiler ışığında sadece kitlenin çapı söz konusu olduğunda adrenokortikal karsinomların nadir de olsa benign adenomları taklit edebileceği unutulmamalıdır. Ayrıca Prager ve ark. hızlı büyüme gösteren kitlelerin ve komşu organ ve yapılara infiltrasyon, renal ven veya vena kava inferiorunda tümör trombüsü gibi tümöral gelişimin diğer bulguları saptandığında, olguların boyut ve fonksiyonundan bağımsız olarak cerrahi için aday olduklarını belirtmişlerdir¹⁰. Son dekatta yayınlanan adrenal insidentaloma serilerinde kitlenin çapına göre adrenal karsinoma görülme riski şu şekilde belirlenmiştir¹¹.

Tablo 2: Adrenal Kitle Çapı ve Karsinom Sıklığı

KİTLE ÇAPI	KARSİNOM SIKLIĞI(%)
<4 cm	2
<4-6 cm	6
>6 cm	25

Bir meta analizde de 1800' den fazla hastanın dâhil edildiği çalışma sonucunda adrenal kanserlerin kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğü ve hastaların %59' unun kadın olduğu ifade edilmiştir¹². Adrenokortikal karsinom (AKK) hormon sentezleme durumuna göre fonksiyonel ve nonfonksiyonel olabilir. AKK' lerin %80' i fonksiyonel kitlelerdir. Erkeklerde nonfonksiyonel tümör prevalansı daha yüksektir. AKK vakalarının yaklaşık %45' i sadece glukokortikoid, %45' i glukokortikoid ve androjen, %10' u sadece androjen salgılar. Sadece mineralokortikoid salgılayan tümörler çok nadirdir¹². Malign hastalık öyküsü olan hastaların yaklaşık yarısında adrenal insidentalomanın sebebi metastazlardır¹³. Bilinen malignitesi olan hastalarda saptanan adrenal insidentomların metastaz olma oranı farklı serilerde %30 ve %70 arasında değişmektedir³. Adrenale en sık metastaz yapan tümörler akciğer, karaciğer, kolon, meme, özofagus, pankreas ve mide karsinomudur¹⁴. Adrenal beze metastaz sıklıkla bilateraldir. 18F-fluorodeoksiglukoz ile pozitron-emisyon tomografisi (18F-FDG PET) özellikle malign hastalık öyküsü olanlarda, 11C-metomidate (MTO)-PET ise adrenokortikal orijinli olmayan tümörlerin tespitinde yüksek hassasiyete sahip olduğu için seçilmiş hastalarda faydalı olabilir¹⁵⁻¹⁶. Maliyet nedeniyle ve rutin kullanımını destekleyecek yeterli bilgi olmadığı için, malign hastalık öyküsü olmayan adrenal insidentalomalı hastaların değerlendirmesi için önerilmemektedir.

İğne Aspirasyon Biyopsisi metastazı doğrulamada etkin bir yol olduğu ve tecrübeli sitopatolojilerde iyi sonuç alındığı ifade edilmektedir. En sık komplikasyonu pnömotorakstır. Bakteriyemi, pankreatit, kanama, iğne yolunda tümör ekilmesi gibi komplikasyonları olabilir. Biyopsi düşünülüyorsa mutlaka feokromasitoma ekarte edilmelidir. Aksi takdirde hipertansiyon krizine sebep olabilir¹⁷.

BT adrenal bezi görüntülemeye ideal bir yöntemdir. Tespit edilen kitlenin yağ oranı tomografik dansiteyi belirler. Yağ oranı arttıkça tomografik dansite düşer (Hounsfield ünitesi, HU). Benign kitlelerde yağ oranı yüksek, malign oluşumlarda ise yağ içeriği oldukça düşük olur; bu gerçekten yola çıkarak yapılan analizlerde, literatürde bugüne dek 0 HU dansitesinin altında hiç bir adrenal malignansinin rapor edilmediği dikkat çekmiştir. Yapılan çalışmalarda dansitesi 20 HU' nun üzerinde olan adrenal kitleleri malign kabul etmek gerektiği görüşü savunulur. Fakat bazı benign adrenal kitlelerde (kanamalar, özellikle akut fazda) tomografik dansite oldukça yüksektir. Bugün için net bir görüş birliği olmamakla birlikte radyologlar tomografik dansitesi 4-20 HU arası vakaları şüpheli olarak değerlendirmekte ve MRG önermektedirler. MRG' da doku özgülüğü daha yüksektir. MRG ile adrenal-karaciğer, adrenal-dalak, adrenal-kas kitlesi sinyal intensite oranları hesaplanabilir. Bu oranlar adrenal kitlenin natürü hakkında bilgi verebilir. Fakat genelde kitle boyutu 4-6 cm olan vakalarda malign-benign ayırımında görüntüleme yöntemleri hassas değildir. Daha büyük kitleler için ise görüntüleme bulgularından bağımsız olarak cerrahi tavsiye edilmelidir. Adrenokortikal kanserlerde en önemli prognostik faktör tümörün evresidir; 5 yıllık sağkalım %37 ve 47 arasındadır¹⁸.

2009' da Cawood ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada adrenal insidentalomada adrenal karsinom sıklığı %2, metastaz sıklığı %1' den az ve feokromasitoma sıklığı %3 olarak belirtilmiştir¹⁹.

2.2.b Hormonların Değerlendirilmesi

Kortizol Aksı

İnsidental olarak saptanmış adrenal kitlelerin aktivitelerinin değerlendirilmesinde kortizol aksı üzerinde en çok araştırma yapılan ve görece karmaşık noktalar içeren yolaktır. Hiperkortizolizmin klinik manifestasyonları oldukça değişkendir. Klinik bulgular hiperkortizolizmin derecesi, süresi ve muhtemelen glukokortikoid reseptör sensitivitesiyle ilişkilidir²⁰⁻²¹.

Cushing Sendromu

Cushing Sendromu uzun süreli ve aşırı miktarda glukokortikoid maruziyeti sonucu ortaya çıkan belirtilerin oluşturduğu klinik tablodur.

Cushing Sendromunda hastalar genellikle halsizlik, kilo artışı ve depresyon gibi spesifik olmayan şikâyetlerle başvururlar. Klasik Cushing Sendromunda azalan sıklıkla; aydede yüz, obezite, pletore, libido kaybı, hipertansiyon, hirsutizm, menstrüel değişiklikler, karbonhidrat intoleransı, diyabet, halsizlik, ekimoz, stria, akne, ensede yağ birikimi gibi belirti ve bulgular görülmektedir. Şiddetli olabilen ajitasyonlu depresyon ya da psikoz tablosu Cushing Sendromu olan hastalar için karakteristik olarak değerlendirilmektedir²². En sık görülen nedeni, çeşitli nedenlerle uzun süreli glukokortikoid kullanımına bağlı, iyatrojenik Cushing Sendromudur. Endojen kaynaklı, Cushing Sendromu, pratik olarak, ACTH-bağımlı veya ACTH-bağımsız olmak üzere sınıflandırılabilir. Primer adrenal tümörler ACTH bağımsız Cushing Sendromu nedenidir. Cushing Sendromlu olguların %10-15' inden sorumlu olup, bunların çoğunluğunu benign adrenokortikal adenomlar oluşturmaktadır.

Subklinik Cushing Sendromu

Subklinik Cushing Sendromu (sCS), adrenal kitle ile başvurmuş bir hastada, Cushing sendromunun klasik bulguları yok iken veya silik belirtileri mevcut iken, yapılan hormonal testler sonucunda adrenal bez kaynaklı ılımlı bir glukokortikoid otonomisinin saptanma durumu olarak tanımlanmaktadır⁹. Adrenal kitle ile tetkik edilen hastalar içinde sıklığının %5-48 arasında olduğu gösterilmiştir⁵⁻¹⁻²³⁻²⁴. Bu kişilerde Cushing Sendromundaki kadar aşikâr olmasa da glukokortikoid fazlalığının klinik bulgularının (obezite, hipertansiyon, glukoz intoleransı vb.) olduğu gösterilmiştir. Biyokimyasal olarak Cushing Sendromu (CS) vardır, ancak klinik olarak; yüzde pletore, buffalo hörgücü, supraklaviküler yağ depolanması, santral obezite, mor sitrialar gibi klasik cushing bulguları yoktur. Hastaların çoğunda hipotalamo-hipofizer-adrenal aks da süprese durumdadır. Tedavi ve izlem yaklaşımı henüz netleşmemiş, laboratuvar testler ile tanısı konan, klinik durum ile her zaman net ilişkilendirilemeyen tartışmalı bir tanı olup bu konudaki laboratuvar ve klinik çalışmalar sürmektedir.

SCS' nun tanısı için tanımlanmış bir kriter veya kriterler grubu yoktur. Klinik çalışmalarda benimsenen görüş i) gecelik veya 2 gün–2 mg deksametazon supresyon testinde kortizolün 3 µg/dl ve üzerinde olması, ii) kortizolün bozulmuş diüurnal ritmi, iii) adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeyinin 5 veya 10 pg/ml'den küçük olması, iv) 24 saatlik kortizol atılımının 110 µg/dl'den yüksek olması ve v) azalmış dehidroepiandrostenadion (DHEAS) düzeyleri kriterlerinden en az 2 tanesinin bulunması ve hastanın Cushing Sendromu bulguları taşımaması sCS tanısını destekleyeceği yönündedir¹. Adrenal insidentaloma saptanan 231 hastanın dahil edildiği bir çalışmada yukarıdaki tanı kriterleri kullanıldığında ve hastaların en az 2' sini karşılaması şartı konulduğunda en yüksek spesivite (%77.1) ve sensitivite (%61.9) ulaşılmıştır²¹. Deksametazon supresyon testi (DST) (gecelik 1 mg veya 2 gün 2 mg) endojen hiperkortizolemi tanısında sık kullanılan bir testtir. Bugüne kadar 1 mg DST' nin en hassas tarama testi olduğu kabul görse de 1 mg DST sonrası bakılan sabah kortizolünün cut off değeri hala tartışmalıdır. Cushing Sendromundan şüphe edildiğinde cut off değerinin 1,8 µg/dl olarak belirlenmesi önerilmektedir. Adrenal insidentalomalı kişilerde cut off değerinin 5 µg/dl olarak belirlenmesi yanlış pozitif sonuçların önüne geçmektedir²⁵⁻²⁶. 1 mg DST sonrası kortizolün cut off değeri 3 µg/dl kabul edildiğinde yanlış pozitifliklerin önüne geçildiği ve sensitivitenin daha yüksek cut off değerlerine kıyasla azalmadığı gösterilmiştir²⁷⁻²⁸⁻²⁹. DST dışındaki diğer kortizol aks testlerinin tüm Aİ' lı vakalarda uygulanıp uygulanmayacağı ise netlik kazanmamıştır. DST, sCS' nu ekarte etmek için ilk olarak tercih edilmesi gereken dinamik test olarak ele alınabilir.

Saat 23,00 ve 24,00 arasında hasta uyanırken alınan kortizolün 7,5 µg/dl' nin üzerinde olması kortizolün diurnal ritminin bozulduğunu gösterir.

Subklinik Cushing Sendromu, ACTH bağımsız bir ılımlı hiperkortizolemi tablosu olduğu için, baskılı ACTH düzeyleri (< 10 pg/ml) veya baskılı DHEAS düzeyleri subklinik Cushing Sendromu tanısının doğrulanmasında önem taşımaktadır. ACTH supresyonu nedeniyle adrenal insidentalomalı hastaların çoğunda DHEAS düzeyleri düşük saptanır¹. Ancak yaş arttıkça DHEAS düzeylerinin azaldığı bilinmektedir. Adrenal adenomların görülme sıklığının da yaşla arttığı düşünülecek olursa bu testin seçilmiş hasta gruplarında uygulanmasının daha uygun olduğu ortaya çıkmaktadır. Aİ

nedeni ile değerlendirilen hastalarda, 5 pg/ml ya da 10 pg/ml üstündeki değerler adrenal kökenli otonom hiperfonksiyonu ekarte ettirebilir. Üriner kortizol atılımının saptanması AI' lı hastalarda kullanışlı bir tarama testi değildir. Örneklerin çalışılmasında kullanılan değişik biyokimyasal metotların varlığı ve sonuçların önemli bir ölçüde bu teknik ile olan ilişkisi, örnek toplama sorunları, yalancı-Cushing Sendromunda görülen yükseklikler nedeni ile testin duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Ayrıca, idrar serbest kortizolündeki artışlar Cushing Sendromunun görece ileri evrelerinde görüldüğü için sCS' lu kişilerde saptanabilecek normal değerler tanısız zorluklara neden olabilmektedir.

Metanefrin Katekolamin Aksı

Feokromositomalar, %90' ı adrenomedüller dokudan %10' u adrenal dışı kromaffin hücrelerden köken alan katekolamin salgılayan tümörlerdir. Hipertansiyonu olan hastaların %0.2' den daha azında görülür. Vakaların 1/3' ünde başka nedenle istenen batın BT veya MRG' da veya operasyon sırasında tesadüfen saptanır. Feokromositoma, kliniği oldukça gürültülü ve tipik semptomları mevcut olan bir durum olsa da AI' lı bireylerde klinik olarak sessiz feokromositoma saptanma olasılığı %5' tir⁹. Mayo Klinik' de 1970–1998 yılları arasında yapılan çalışmada 40.078 otopsi vakasında feokromositoma oranı % 0.13 olarak bulunmuş ve bunların % 76' sının yaşamları boyunca hiç fark edilmemiş olduğu bildirilmiştir³⁰⁻³¹⁻³². Rastlantısal adrenal kitle nedeni ile başvuran bir hastada ilk ekarte edilmesi gereken patolojidir. Hastanın hipertansiyonu olmasa da feokromositoma taranmalıdır. Feokromositoma hastalarının yaklaşık % 30' u tesadüfen saptanır ve bu oran giderek artmaktadır²⁵. SCS ve primer hiperaldosteronizmden farklı olarak görüntüleme yöntemlerinde elde edilen özellikli bulgular tanı için katkıda bulunabilir. Bilgisayarlı tomografide tümörün vasküler olması ve kontrastın geç temizlenmesi feokromositoma ile uyumlu belirteçlerdir. Ancak radyolojik özellikler tüm vakalarda olmayabilir veya fark edilemeyebilir. Bu nedenle AI ile başvuran bir kişide hormonal inceleme yapılması gerekmektedir. En uygun tarama testi 24 saatlik idrar örneğinde fraksiyone metanefrinlerin değerlendirilmesidir. Feokromositoma tanısı için bu testin duyarlılığı %95-100 olarak bildirilmektedir. Feokromositoma tanısının dışlanabilmesi için idrar fraksiyone metanefrinlerinin normal saptanması gerekmektedir. Feokromositoma tanısı için ise, fraksiyone metanefrinlerin

testin referans aralığının üst limitinden 3-4 kat fazla olması gerekmektedir. Feokromositomada ortaya çıkan klinik bulgular dolaşımdaki katekolaminlerin metabolik ve hemodinamik etkilerine bağlıdır. Katekolamin düzeyleri ile klinik bulgular arasında korelasyon yoktur, bu farklılık değişik bireylerde hormonların salınımındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Feokromositoma hastalarının klinik manifestasyonları oldukça çeşitlidir. Bazı hastalar baş ağrısı, hipertansif kriz, terleme ve çarpıntı gibi belirtiler göster de bazıları tamamen asemptomatik olabilir. Çok merkezli bir çalışmada feokromositoma saptanan adrenal insidentaloma vakalarının %50' si normotansiftir³. Norepinefrin salgılayan tümörlerde genellikle devamlı hipertansiyon vardır. Hem epinefrin hem norepinefrin salgılayan tümörlerde episodik hipertansiyon varken sadece epinefrin salgılayan tümörlerde hipertansiyon yerine hipotansiyon ön plandadır. En sık görülen semptomlar baş ağrısı (%80), çarpıntı (%64) ve terlemedir (%64). Bu üçü feokromositoma triadını oluşturur. İştahın normal olmasına rağmen glikojenoliz ve lipolizin artışına bağlı kilo kaybı, atak sırasında görme bozuklukları, atak sonrasında halsizlik yorgunluk, poliüri görülebilir. Anksiyete, sinirlilik, panik atak, konstipasyon, nedeni bulunamayan ateş nadir görülen diğer klinik bulgulardır. Ataklar, birkaç saniye gibi kısa olabileceği gibi birkaç saat da sürebilir. Atakların arası oldukça değişkendir ve birkaç ayda bir gibi oldukça nadir olabilir. Tanısal girişimler sırasında (endoskopi, kateterizasyon gibi), anestezi veya yemek yeme sırasında ortaya çıkan paroksizmal hipertansiyon veya aritmi feokromositomanın araştırılmasını gerektirir. Malign feokromositomada metastazlara bağlı bulgular olabilir. İdrar örneklerinde yüksek katekolamin ve/veya metanefrin saptanmasından sonra tanının plazma metanefrin tayini ve/veya I-131 metaiodobenzylguanidine (MIBG) sintigrafisi ile doğrulanması önerilmektedir.

Aldosteron Aksı

Primer aldosteronizm tedavi edilebilir hipertansiyonun en önemli nedenidir³³. Hipertansif hastaların %10' unu oluşturur. Adrenal adenomların %1' inin aldosteron üreten adrenal tümörler olduğu gösterilmiştir⁹. Normotansif olup primer aldosteronizm saptanan hastalar olsa da hipertansiyonun yokluğu primer aldosteronizm ihtimalini azaltmaktadır³⁴⁻³⁵. Hiperaldosteronizm saptanan hastaların %40' ı normokalemiktir. Aİ nedeni ile değerlendirilen tüm hipertansif hastalarda hiperaldosternizm taraması rutin

olarak önerilmektedir¹⁻³⁶⁻³³. Tarama testi olarak kullanılması önerilen test sabah elde edilen kan örneklerinde plazma aldosteron/plazma renin oranıdır. Tarama testi serum aldosteron düzeyi (ng/dl) / plazma renin aktivitesinin (ng/ml/ saat) hesaplanmasıdır. Bu oran 25-30' un üstünde ise doğrulama testleri ve alt tiplendirme testlerine ilerlenmesi gerekmektedir. Aldosteron/renin oranı ≥ 20 olması ve aldosteron düzeyinin de 15 ng/dl' nin üstünde saptanması pozitif sonuç olarak kabul edilmeli ve ileri dinamik (salin infüzyon testi) ve/veya girişimsel (adrenal ven örnekleme) planlanmalıdır. Adrenal venöz örnekleme çoğu vakada gereklidir, çünkü adrenal nodüller sık rastlanır ve tek başına görüntüleme hiperaldosteronizm kaynağını belirleyemez³⁷.

2.3 Kortikosteroid (Kortizol) Bağlayan Globulin (KBG):

KBG, 50-60 kDa' luk, kortizol için yüksek afiniteli bir transport glukoproteinidir. Hepatositler tarafından sekrete edilir. Serin proteaz inhibitör (SERPIN) ailesinden bir proteindir. Sorumlu gen 14q32.1 yerleşimli olup karaciğer dışında böbrekler, plasenta ve pankreasta da eksprese edilir. KBG kortizol ve daha düşük affinite ile progesteronu bağlar. KBG, kortizol için başlıca transport proteindir. Kortizolün %70' i KBG' ye, %20' si albümine bağlıdır. %10' u da dolaşımda serbesttir. Proteine bağlı halde bulunan kortizolün biyolojik olarak inaktif olduğu bilinmektedir. Aktif olan %10' luk serbest doşalan kortizoldür. Hiperinsülinemi ve estradiol KBG ekspresyonunu artırırken, glukokortikoid fazlalığı durumlarında veya stres yanıtının bir parçası olarak KBG ekspresyonu azalır. Puberte dışında yaşın KBG düzeyi üzerine büyük etkisi yoktur³⁸. Pubertede diurnal ve menstruel değişiklikler olabilir³⁸. 1976 yılında yapılan bir çalışmada Cushing Sendromlu hastalarda KBG seviyeleri düşük bulunmuştur³⁹. Kortikosteroid bağlayan globülin düzeyindeki azalma, biyolojik olarak aktif, fizyolojik veya patolojik etkilere neden olan serbest kortizol fraksiyonunda artışa neden olmaktadır. Aktif kortizolün konsantrasyonu, KBG' nin kortizol bağlama affinitesi ile ilişkilidir.

2.4 Glukokortikoid Reseptör Polimorfizmi

Bireyler arasında Glukokortikoid duyarlılığının farklılık göstermesi, GR genindeki polimorfizm ile açıklanabilir. GR geninin GR duyarlılığında artış ile ilişkilendirilmiş

polimorfizmleri N363S ve BcL I' dır. Bu poliimorfizmler, artan VKİ, daha yüksek kolesterol ve insülin düzeyleri ile ilişkilidir.

2.5 Tedavi

Adrenal kitle saptanan hastalar, gerekli hormonal ve radyolojik tetkikler yapıldıktan sonra ya adrenalectomi planlanır ya da klinik ve radyolojik takip planlanır. Tedavi planını belirlemede lezyonun hormonal olarak fonksiyonel olup olmadığı ya da kitlenin benign veya malign olması önemlidir. Adrenal kitlelerin tedavisi planlanırken; kitlenin boyutu, radyolojik görünümü, hormonal aktivitesi ve hastada mevcut olan klinik durumlar iyi değerlendirilmelidir. Hormonal olarak aktif olan fonksiyonel kitlelerin boyutu ve radyolojik görünümüne bakılmaksızın cerrahi tedavisi önerilmektedir. Hormonal olarak inaktif olan tümörlerin ise kitle boyutu ve radyolojik görünümü dikkate alınarak tedavi planlanır. Radyolojik olarak malignite şüphesi varsa ve tümör boyutu 4 cm' nin üzerindeyse cerrahi tedavi önerilir. Radyolojik olarak malignite şüphesi yoksa ve kitle çapı 4 cm' nin altındaysa hasta periodik aralıklarla takip edilir. Metastatik olduğu bilinen kitlelerde primer hastalığın tedavisi esastır¹². Hormonal aktivitesi olan kitlelerin cerrahi tedaviye hazırlanmaları çok önemli bir konudur. Morbidite ve mortaliteye sebep olabilecek başlıca iki ciddi durum akut adrenal yetmezlik ve hipertansiyon krizidir. Cushing Sendromunda hastanın steroid desteğinde ameliyata alınması gerekir. Ameliyat sonrası dönemde HHA aksın toparlaması için steroid dozu kademeli olarak azaltılarak desteğe devam edilir⁴⁰. SCS' lu hastalar için tedavi ve takip yaklaşımları daha çok tecrübeye dayalıdır çünkü yeterli sayıda randomize prospektif çalışma bulunmamaktadır. SCS' lu hastaların kardiyovasküler hastalık, glukoz metabolizma bozukluğu ve osteoporoz riskinin arttığı bilinmektedir. SCS' lu hastaların adrenalectomiden fayda gördüğünü kanıtlayan yeterli prospektif randomize çalışma bulunmaktaysa da adrenalectomi yapılan 23 sCS' lu hastanın takipte hipertansiyon, diyabet, obezite ve dislipidemi durumlarında klinik iyileşme saptanmıştır⁴¹. Pek çok küçük çalışmada adrenalectomi sonrası kilo kaybının olduğunu göstermiştir⁴²⁻⁴³⁻⁴⁴⁻⁴⁵. Bir kohort çalışmasında, 12 sCS' lu hasta adrenalectomi yapılmaksızın takip edilmiştir. Hastaların hiç biri Cushing Sendromu geliştirmemiştir. Ancak hastaların biyokimyasal göstergelerinde kötüleşme saptanmıştır⁴⁶. Bir başka çalışmada 1 yıllık takipte sCS' lu hastaların %12.5' inde overt CS' a ilerleme olmuştur⁴⁷.

Feokromasitoma tedavisinde; ameliyattan en az 10 gün önce alfa adrenerjik blokerler başlanması ve hidrasyonun sağlanması gerekir. Ameliyat esnasında da intravenöz kullanılacak antihipertansiflerin hazır şekilde bulundurulması gerekir.

Hiperaldosteronizmde ameliyat öncesi spironolakton tedavisi ile kan basıncı ve hipopotasemi normale getirilerek uygun şartlarda ameliyat edilmeleri önerilmektedir⁴⁸.

2.6 İzlem

Aİ nedeni ile başvuran hastalar içinde izlem iki alt grupta yapılmaktadır. Birinci grup, vakaların büyük çoğunluğunu oluşturan benign, nonfonksiyonel kortikal adenomlar, ikinci grup ise adrenalektomi önerilmeyen sCS' lu hastalardır. İzlenecek olan parametreler ise hasta klinik özellikleri, kitle boyutu ve radyolojik özellikleri ve hormonal aktivitesidir. Radyolojik izlem tetkiki olarak BT kullanılmalıdır. Sıklık konusunda net görüşler yoktur. Bu konu ile ilgili 3 önemli prospektif izlem serisinde, adrenal lezyonların büyük çoğunluğunda boyutların sabit kaldığını, %5-20 oranında artış görüldüğünü ve %3-4 oranında ise azalma olduğunu göstermiştir⁸. Adrenal lezyonu olan ve cerrahi uygulanmayan hastalara ilk BT' den 6-12 ay sonra kontrol BT önerilmektedir. Lezyon boyutlarında artış yoksa radyolojik takibe devam edilmesi gerektiğini gösteren veri yoktur. Benign olarak takipte iken malign adrenal kitle saptanma oranı ise belirgin olarak azdır. Başlangıçta nonfonksiyonel adrenal kitle nedeni ile izleme alınıp izlemde otonom hormon sekresyonu saptanan hastalar da tanımlanmıştır⁴⁹. Bu nedenle başlangıçtaki hormonal değerlendirme negatif de olsa yıllık kontroller önerilmektedir. Başlangıçta hiperaldosteronizm saptanmayan hiçbir hastada takipte hiperaldosteronizm saptanmamıştır. Bu nedenle hiperaldosteronizmle ilgili tetkiklerin tekrarlanmasına gerek yoktur¹⁹. Gerek radyolojik gerekse de hormonal izlemin maliyet analizi ile ilgili veri yoktur.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya (KBG düzeyi için) adrenal kitle nedeni ile Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen ve yeni tanı adrenal kitle nedeni ile yönlendirilen 45-65 yaş aralığında olan, benign ve aşikar hormon fazlalığı bulguları olmayan adrenal adenomu olan, yazılı onam formunu dolduran 80 hasta dahil edildi. GR gen polimorfizmi için 23-65 yaş arası 79 hasta dahil edildi. Hastalar poliklinikte değerlendirildi ve çalışma hakkında bilgilendirildi. Onam vermeyen hastaların Endokrinoloji polikliniğinde rutin takiplerine devam edildi. Tüm hastalar adrenal kitlelere standart yaklaşım olan radyolojik ve hormonal inceleme ile değerlendirildikten sonra malign, kuşkulu veya hormon aktivitesi mevcut olan hastalar dışlandı.

3.1 Anamnez ve Fizik Muayene

İlk başvuruda ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayene yapıldı. Kan basıncı, ağırlık, boy, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kadın hastaların menopoza girip girmediği, menopoza girenlerin kaç yıl önce girdiği, hastaların sigara içip içmediği, içenlerin günde kaç adet ve kaç yıldır içtiği kaydedildi.

3.2 Radyolojik Değerlendirme

Lezyonların bilgisayarlı tomografi incelemelerinde yuvarlak veya oval olmaları, düzgün sınırlı, homojen olmaları, i.v. tomografi kontrastı öncesi kitle atenüasyonu 10 Hounsfield ünitesinden küçük, kontrast sonrası kontrast maddenin hızlı temizlendiği (10 dakikada %50'den fazla) lezyonlar olmaları benign lezyonlar lehine yorumlandı.

3.3 Metabolik Ve Hormonal Değerlendirme

Tüm hastalara radyolojik değerlendirmeden sonra metabolik ve hormonal değerlendirme için laboratuvar testler uygulandı. Hastalara uygulanan tetkik ve izlem yöntemi;

1.Hastalar 8–10 saatlik açlığı takiben Endokrinoloji Polikliniği' nde değerlendirildi. Aşikar hormon fazlalığı sendromuna ilişkin spesifik muayene bulgularının varlığı kaydedildi. Aynı gün bazal hormon değerlendirmeleri olarak; Kortizol, ACTH, DHEAS;

metabolik değerlendirme amacıyla total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, ürik asit, insulin düzeyleri için antekubital venden kan örneklemeleri yapıldı.

Hastanın adrenal kitle nedeni ile planlanan rutin laboratuvar testleri için kan örneği alınırken iki ilave kan tüpüne de KBG düzeyi ve GR polimorfizmi için kan alındı. KBG için kan örnekleri poliklinikte santrifüje edilip örnekler -80 °C' de saklandı. GR polimorfizmi için kan örnekleri +4 °C' de saklandı.

2. İzleyen günlerde öncelikle 1 mg DST uygulandı. Eğer 1 mg DST sonrasındaki sabah kortizolü 1.8 µg/dl' nin üstünde saptanırsa hastaya 2 gün 2 mg DST uygulandı.

3. Deksametazon supresyon testlerinden en erken 5 gün sonra 24 saatlik idrarda normetanefrin, metanefrin ve kortizol ölçümü için örnekleme yapıldı.

4. Deksametazon supresyon testinde baskılanma olmayan hastalarda da kortizolün diüurnal ritminin değerlendirilmesi için testler yapıldı.

5. Subklinik Cushing sendromu tanısı için;

*1 mg DST sonrasındaki sabah kortizolün ≥ 5 µg/dl' nin olması (tek başına yeterli) veya

*1 mg DST sonrasındaki sabah kortizolün ≥ 3 µg/dl veya ACTH<10 pg/ml veya UFC>305 µg/gün (En az 2 test pozitif olmalı)

Hastanemiz laboratuvarında sağlıklı insanlardan (Adrenal adenomu olmayan, Cushingoid fenotipi olmayan, 1 mg DST < 1.8 mcg/dl olan, n=119) elde edilen idrar kortizolü değerlendirildiğinde %97 güven aralığı ile UFC üst sınırı 305 mcg/gün olarak belirlendi. Bu nedenle üst sınır 305 mcg/gün olarak kabul edildi.

Radyolojik ve hormonal değerlendirme sonrasında hastalara izlem veya cerrahi önerildi. İzleme alınan hastalarda ilk 6.ayda radyolojik, hormonal ve metabolik değerlendirme yapıldı. Ardından 12. ayda da benzer değerlendirme uygulandıktan sonra hastalar yıllık olarak takibe çağrıldı. İzlem sırasında cerrahi aşikâr klinik bulguları olan hormon hipersekresyonu durumlarında, radyolojik olarak malignite kuşkusu varlığında ya da ciddi metabolik bozukluklar ile ilişkilendirilen sCS' lu hastalara önerildi.

Kontrol grubu, Endokrinoloji Bilim Dalı' na başvuran başka nedenlerle çekilen abdominal kesitsel görüntülemelerde adrenalleri normal olarak raporlanan kişiler arasından seçildi. Bu kişiler rutin poliklinik kontrollerine geldiklerinde çalışma hakkında bilgilendirildi, katılmayı kabul edenlerin fizik muayeneleri yapıldı, demografik verileri ve antropometrik ölçümleri alındı. Yazılı onam belgesi imzalatıldı. Çalışmaya KBG düzeyi için 60, GR ile ilgili SNP' ler için 87 kontrol dâhil edildi. Sabah aç durumdayken, rutin kan testlerine ilave olarak KBG düzeyi ve GR polimorfizmi için kan örnekleme yapıldı.

Hasta ve kontrollerin kan örnekleri KBG düzeylerinin saptanması için DEÜTF Hematoloji Bilim Dalı Laboratuvarı' nda ELİSA testi ile çalışıldı. GR ile ilgili SNP'ler DEÜTF Tıbbi Genetik Bölümü' nde çalışıldı.

3.4 İstatistik

İstatistik analizler Statistical Packages for Social Sciences (15. 0 for Windows Evaluation Version) programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Parametrik ve nonparametrik test tayini için Kolmogorov – Simirnov testi uygulandı. $P > 0,05$ olan değişkenler için parametrik, $p < 0.05$ olan değişkenler için nonparametrik testler uygulandı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında grup sayısı ile değişmekle beraber One way ANOVA-Kruskal Wallis veya Students' T-Test-Mann Whitney U testlerinden biri tercih edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplamda (KBG düzeyi için) 140 kişi dâhil edildi. %42.9' u (n=60) kontroller, %57.1' i (n=80) adrenal adenomlu hastalardı.

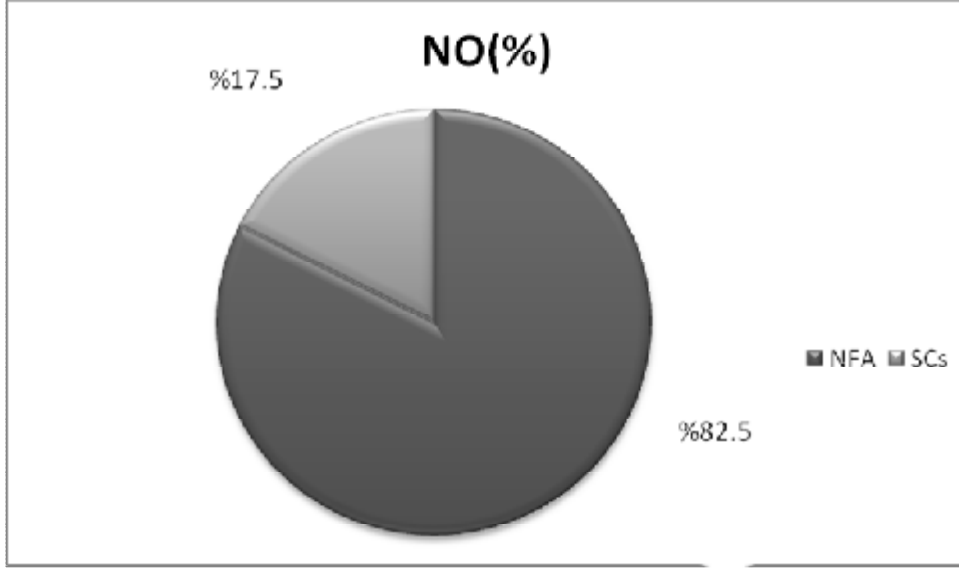
Tablo 3: Kontrol ve Hastaların Oranları

	No (%)
Kontrol Grubu	60 (42.9)
Hasta Grubu	80 (57.1)
Toplam	140 (100)

Fizik muayene bulguları ve hormonal tetkikler sonucu hasta grubu, nonfonksiyonel adrenal adenomlular ve subkinik Cushing Sendromlu hastalar olarak ayrıldı. 80 hastanın %82.5' i (n=66) nonfonksiyonel adenom %17.5' i (n=14) subkinik Cushing Sendromu olarak saptandı.

Tablo 4: NFA ve SCS oranları

	No (%)
NFA	66 (82.5)
SCS	14 (17.5)
Toplam Hasta	80 (100)



Figür 1: NFA ve SCS oranları

Çalışmaya katılan kişilerin, %42.9' u (n=60) kontrol, %47.1' i (n=66) nonfonksiyonel adenomlular, %10' u (n=14) subkilinik Cushing Sendromlu hastalardı.

Tablo 5: Kontrol, NFA, SCS Oranları

	No (%)
Kontrol	60 (42,9)
NFA	66 (47,1)
SCS	14 (10)
Toplam	140 (100)

Çalışmaya katılan NFA' lu hastaların ortalama adrenal kitle boyutu 22.14 ± 8.0 mm, sCS' lu hastaların ortalama adrenal kitle boyutu 32.0 ± 6.4 mm olarak hesaplandı. sCS' luların adrenal kitleleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyüktü ($p < 0.001$).

Tablo 6: Adrenal Kitle Boyutları

	Boyut (mm)
NFA	22.14 ± 8.0
SCS	32.0 ± 6.4

Çalışmaya katılan kişilerin %21.4' ü (n=30) erkek, %78.6' sı (n=110) kadındı. Kontrollerin, %28.3' ü (n=17) erkek, %71.7' si (n=43) kadındı..NFA' luların %16.6' sı (n=11) erkek, %83.3' ü (n=55) ü kadındı. SCS' luların %14.28 (n=2) erkek, %85.7' i (n=12) kadın olarak saptandı. Hasta grubunun %83.7' si (n=67) kadın, %16.2' si (n=13) erkekti. Gruplar arasında erkek/kadın oranı açısından fark yoktu.

Tablo 7: Kadın Ve Erkek Dağılımı

	K	NFA	SCS	Toplam
Erkek	%28.3 (n=17)	%16.6 (n=11)	%14.2 (n=2)	%21.4 (n=30)
Kadın	%71.7 (n=43)	%83.3 (n=55)	%85.7 (n=12)	%78.5 (n=110)
Total	%100 (n=60)	%100 (n=66)	%100 (n=14)	%100 (n=140)

Kontrollerin ortalama menopoz süresi 13.2±7.6 yıl, nonfonksiyonel adrenal adenomluların 12.8±7.7 yıl, subkinik Cushing Sendromluların 14.7±7.9 yıl olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kontrollerin yaş ortalaması 55.6±9.2, nonfonksiyonel adrenal adenomluların yaş ortalaması 57.4±7.3, subkinik Cushing Sendromluların yaş ortalaması 55.7±9.3 olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kontrollerde sigara içen 24 kişinin paket yıl ortalaması 23.7±15.9, non fonksiyonel adrenal adenomlularda sigara içen 36 kişinin paket yıl ortalaması 25.3±13.1, subkinik Cushing Sendromlu hastalarda sigara içen 9 kişinin paket yıl ortalaması 22.7±17.1 olarak saptandı. İkili gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Vücut kitle indeksi ; [vücut ağırlığı (kg)] / [boy (m)]² formülü kullanılarak hesaplandı. Kontrollerde VKİ ortalaması 28.5±7.2, NFA' lularda 30.2±5.2, sCS' lularda 30.5±6.7 olarak hesaplandı. İkili gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Bel çevresi kontrollerde ortalama 96.1±14.0 cm, NFA' lularda 102.9±14.4 cm, sCS' lularda 104±12.1 cm olarak hesaplandı. NFA ve kontroller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.021).

Çalışmaya katılan kişilerin SKB, DKB, ürik asit, total kolesterol, Trigliserid, LDL, değerlerinin ortalamaları aşağıdaki tabloda görüldüğü şekilde hesaplandı. İkili gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

HDL, kontrollerde ortalama, 47.0±11.2 mg/dl, NFA' lularda ortalama 53.1±12.1 mg/dl, sCS' lularda 52.4±22.0 mg/dl olarak saptandı. NFA ve kontroller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.037).

Tablo 8: Demografik Veriler ve Antropometrik Ölçümler

	K	NFA	SCS	Toplam
Menopoz süre(Yıl)	13.2±7.6	12.8±7.7	14.7±7.9	13.1±7.6
Yaş	55.6±9.2	57.4±7.3	55.7±9.3	56.5±8.4
Sigara İçen	24	36	9	69
Paket Yıl	23.7±15.9	25.3±13.1	22.7±17.1	24.4±14.5
VKİ	28.5±7.2	30.2±5.2	30.5±6.7	29.5±6.3
Bel Çevresi (cm)	96.1±14.0	102.9±14.4*	104±12.1	100.0±14.3
SKB (mmHg)	130.5±16.3	135.2±17.4	138.0±10.7	133.4±16.5
DKB (mmHg)	79.1±10.0	80.1±10.9	82.2±10.3	80.3±10.2
Ürik Asit (mg/dl)	5.3±1.4	5.4±1.4	5.7±1.1	5.4±1.4
T.Kolesterol (mg/dl)	208.9±47.7	227.1±44.9	228.5±36.0	219.4±45.9
Trigliserid (mg/dl)	180.87±142.5	168.0±82.7	204.7±136.5	177.5±117.4
LDL (mg/dl)	129.6±37.6	140.8±34.6	140.5±33.5	136.0±36.0
HDL (mg/dl)	47.0±11.2	53.1±12.1*	52.4±22.0	50.4±13.4

*P<0.05 VS SK

Kontrollerin bazal kortizol ortalama değerleri 11.8 ± 3.7 $\mu\text{g/dl}$, NFA' luların 12.7 ± 4.3 $\mu\text{g/dl}$, sCS' luların 12.6 ± 4.6 $\mu\text{g/dl}$ olarak saptandı. İkili gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kontrol grubu ve sCS' luların bazal kortizol düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.815$). Kontrol ve NFA' luların bazal kortizol değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değeri= 0.524). NFA ve sCS' luların bazal kortizol değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değeri= 0.979).

Kontrollerin ortalama KBG düzeyi 17.7 ± 11.8 $\mu\text{g/ml}$, NFA' luların 16.04 ± 7.9 $\mu\text{g/ml}$, sCS' luların 18.2 ± 5.7 $\mu\text{g/ml}$ olarak saptandı. İkili gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kontrol grubu ve sCS' luların KBG düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.979$). Kontrol ve NFA' luların KBG düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değeri= 0.601). NFA' lular ve sCS' luların KBG düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değeri= 0.714). Çalışmamız devam ederken endokrinoloji kliniğine başvuran 7 hastaya Cushing Sendromu tanısı kondu. Bu hastaların da KBG düzeylerine bakıldı. Cushing Sendromlu hastaların ortalama KBG düzeyi, 16.4 ± 2.6 $\mu\text{g/ml}$ olarak saptandı.

Kontrol grubunun 1 mg DST sonuçları 0.77 ($0.2-1.5$) $\mu\text{g/dl}$, NFA' luların 1.39 ($0.4-4.9$) $\mu\text{g/dl}$, sCS' luların 3.9 ($1.6-10.1$) $\mu\text{g/dl}$ olarak hesaplandı. 1 mg DST sonuçlarının kontrol ve NFA' lular arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Kontrol grubu ve sCS' luların 1 mg DST sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). NFA' lular ve sCS' luların 1 mg DST sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Bazal ACTH değerleri, kontrol, NFA' lular ve sCS' lularda sırasıyla 19.6 pg/ml ($6.9-94$), 13.5 pg/ml ($1-47.0$), ve 7.9 pg/ml ($4.0-17.9$) olarak saptandı. NFA' lular ve kontrol, NFA' lular ve sCS, kontrol ve sCS' lular şeklinde ikili grup karşılaştırmalarında ACTH sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). ACTH' in sCS' lularda diğer gruplara oranlarda belirgin olarak daha düşük olduğu gözlemlendi.

DHEAS seviyeleri kontrol, NFA ve sCS' lularda sırasıyla, 112.7 $\mu\text{g/dl}$ ($12.7-456.5$), 56.5 $\mu\text{g/dl}$ ($8.4-227.0$), 37.5 $\mu\text{g/dl}$ ($9.4-180.0$) olarak saptandı. Kontrol grubu

sCS' lu hastalarla karşılaştırıldığında DHEAS düzeyleri sCS' lularda daha düşük olarak saptandı (p<0.001). Kontrol grubu ve NFA' lularda DHEAS düzeyleri karşılaştırıldığında NFA' lularda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük seviyede saptandı. (p<0.001). NFA' lu hastalar ve sCS' lu hastaların DHEAS düzeyleri karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0.09).

Sağlıklı kontrol grubunda UFC bakılmadı. NFA' lu hastalarda UFC 135.6 µg/24saat (20.0-346.9), sCS' lu hastalarda 188.6 µg/24saat (52.0-464.0) olarak bulundu. İki grup arasında p değeri 0.066 olarak bulundu.

Tablo 9: Hormonal Datalar

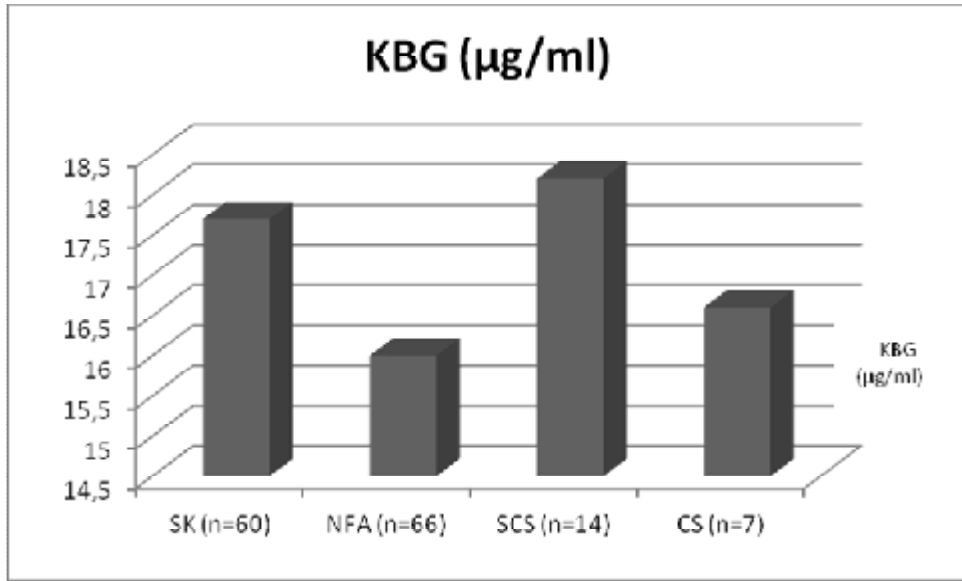
	K	NFA	SCS
Bazal kortizol(µg/dl)	11.8±3.7	12.7±4.3	12.6±4.6
KBG (µg/ml)	17.7±11.8	16.04±7.9	18.2±5.7
1 mg DST(µg/dl)	0.77 ^Δ (0.2-1.5)	1.39*(0.4-4.9)	3.9 [#] (1.6-10.1)
Bazal ACTH(pg/ml)	19.6 ^Δ (6.9-94)	13.5*(1-47.0)	7.9 [#] (4.0-17.9)
DHEAS(µg/dl)	112.7 ^Δ (12.7-456.5)	56.5*(8.4-227.0)	37.5(9.4-180.0)
UFC(µg/24saat)	-	135.6 [~] (20.0-346.9)	188.6(52.0-464.0)

* p<0,05 vs SK

Δ p<0,05 vs sCS

p<0,05 vs NFA

≈p=0.066



Figür 2: KBG düzeyleri

Görüntülemelerde adrenal adenom saptanan hastaların 46' sının 1 mg DST sonrası bakılan kortizolu <1.8 ($\mu\text{g}/\text{dl}$), 34' ünün >1.8 olarak saptandı. 1 mg DST sonrası kortizolu >1.8 olan 34 hastanın 14' ünde sCS saptandı. Kontrollerin, 1 mg DST sonucu <1.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ olanların ve 1 mg DST sonucu >1.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ olan hastaların sırayla KBG düzeyleri, 17.7 ± 11.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 15.4 ± 5.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 17.7 ± 9.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ olarak saptandı. İkili gruplar arasında KBG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Kontrol grubu ve 1 mg DST sonucu <1.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ olanların, kontrol grubu ve 1 mg DST sonucu >1.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ olan hastaların, 1 mg DST sonucu <1.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ olanların ve 1 mg DST sonucu >1.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ olan hastaların karşılaştırılmalarında p değerleri sırasıyla, 0.460, 1.00 ve 0.542 saptandı.)

Tablo 10: DST'ye göre KBG düzeyleri

	N	KBG ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Kontrol	60	17.7 ± 11.8
DST <1.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$	46	15.4 ± 5.8
DST >1.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$	34	17.7 ± 9.4
Total	140	16.9 ± 9.6

Çalışmaya dahil olan 30 erkeğin ortalama KBG değeri, 17.67 ± 12.1 , 110 kadının ortalama KBG değeri, 16.7 ± 8.8 olarak hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0.0657$).

Tablo 11: Erkek ve Kadınların KBG değerleri

	N	KBG ($\mu\text{g/ml}$)
Erkek	30	17.67 ± 12.1
Kadın	110	16.7 ± 8.8

Çalışmaya dahil olan 13 erkek hastanın ortalama KBG değeri $15.7 \pm 7.6 \mu\text{g/ml}$, 67 kadın hastanın ortalama KBG değeri $16.5 \pm 7.6 \mu\text{g/ml}$ olarak hesaplandı. Kadın ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.733$)

Tablo 12: Hastaların KBG Değerleri

	N	KBG ($\mu\text{g/ml}$)
Erkek	13	15.7 ± 7.6
Kadın	67	16.5 ± 7.6

Çalışmaya dahil edilen 17 sağlıklı erkeğin KBG değerlerinin ortalaması $19.1 \pm 14.8 \mu\text{g/ml}$, 43 sağlıklı kadının değerlerinin ortalaması $17.1 \pm 10.5 \mu\text{g/ml}$. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.561$).

Tablo 13: Kontrollerin KBG Değerleri

	N	KBG($\mu\text{g/ml}$)
Erkek	17	19.1 ± 14.8
Kadın	43	17.1 ± 10.5

Sigara içen, bırakan ve içmeyen gruplar karşılaştırıldığında ikili gruplar arasında ortalama KBG değerleri arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. (Sigara içen ve içmeyen grubun KBG düzeyleri karşılaştırıldığında $p=0.656$, sigara içmeyen ve bırakmış kişilerin KBG düzeyleri karşılaştırıldığında $p=0.994$, sigara içen ve sigarayı bırakmış olan kişilerin KBG düzeyleri karşılaştırıldığında $p=0.688$ saptandı).

Tablo 14: Sigara İçen, İçmeyenlerde Ve Bırakanlarda KBG Düzeyi

	N	KBG ($\mu\text{g/ml}$)
Sigara İçen	37	18.2 \pm 10.5
Sigara İçmeyen	71	16.5 \pm 9.3
Bırakmış	32	16.3 \pm 9.1
Total	140	16.9 \pm 9.6

Çalışmaya dahil edilen kadınların 24' ü premenopozal, 86' sı menopozdaydı. Premenopozal, menopozal kadınlar ve erkeklerin KBG değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Premenopozal ve menopozal kadınların KBG düzeyi karşılaştırıldığında $p=0.569$, premenopozal kadınların ve erkeklerin KBG düzeyleri karşılaştırıldığında $p=0.941$, menopozdaki kadınların ve erkeklerin KBG düzeyleri karşılaştırıldığında p değeri=0.779 saptandı).

Tablo 15: Menopozal, Premapoz Kadınlar ve Erkekler Arasında KBG Düzeyi

	N	KBG ($\mu\text{g/ml}$)
Premenopoz	24	18.5 \pm 11.2
Menopoz	86	16.2 \pm 8.0
Erkek	30	17.6 \pm 12.1

DEÜTF Tıbbi Genetik A.D.' in da adrenal kitlesi olan 79 hastanın (NFA ve sCS) ve adrenal kitlesi olmayan, cushingoid görünümü olmayan 87 kişinin tek nükleotid polimorfizmleri çalışıldı. 79 hastanın 72' sinde N363S wild tip, 7' sinde heterozigot saptandı, hiçbir hastada homozigot saptanmadı. 79 hastanın 44' ünde BcL I wild tip,

28' unda heterozigot, 7' sinde homozigot saptandı. 87 adrenal kitlesi olmayan kontrol grubu alındı. 87 kontrolün 83' ünde N363S wild tip, 4' ünde heterozigot saptandı, hiçbir hastada homozigot saptanmadı. 87 kontrolün 48' sinde BcL I wild tip 7' sinde homozigot 32'sinde heterozigot saptandı.

Tablo 16: Hasta ve Kontrollerde Tek Nükleotid Polimorfizmleri

	N363S			BcL I		
	Wild Tip	Homozigot	Heterozigot	Wild Tip	Homozigot	Heterozigot
Hastalar	72	0	7	44	7	28
Kontroller	83	0	4	48	7	32

KBG' nin, diğer hormonal testlerin hiçbirisi ile korele olmadığı görüldü.

Tablo 17: Korelasyonlar

KBG	Değişkenler	R
		Kortizol
	DHEAS	0.154
	UFC	-0.092
	ACTH	0.173
	1 mg DST	0.089

5. TARTIŞMA

Modern görüntüleme yöntemlerinin sık kullanımı nedeniyle rastlantısal adrenal kitle saptanan hasta sayısı artmaktadır. Genel görüş 10 mm üzerindeki lezyonların adrenal kitle olarak adlandırılmasıdır. Rastlantısal adrenal kitle sıklığının görüntüleme çalışmalarından elde edilen verilere göre %4-10 arasında olduğu gösterilmiştir⁵. Bu hastalarda sık olarak rastlanan subklinik Cushing Sendromu, genelde laboratuvar ilişkili bir tanı olup literatürde prevalansı %5-20 arasında değişmektedir. Değişik çalışmalarda adrenal kitle ile tetkik edilen hastalar içinde sıklığının %5-48 arasında olduğu gösterilmiştir.⁵⁻¹⁻²³⁻²⁴. SCS sıklığının çalışmalarda değişkenlik göstermesinin nedeni, üzerinde görüş birliği varılan tanı kriterlerinin henüz oluşturulmamış olmasıdır. Bizim çalışmamızda kullandığımız kriterler;

*1 mg DST sonrasındaki sabah kortizolün ≥ 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ' nin olması (tek başına yeterli) veya;

*1 mg DST sonrasındaki sabah kortizolün ≥ 3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ veya ACTH <10 pg/ml veya UFC >305 $\mu\text{g}/\text{gün}$ (En az 2 test pozitif olmalı)

Literatürle uyumlu olarak adrenal insidentaloma saptanan hastaların %17,5' inde (n=14) sCS saptandı⁵⁻²⁰⁻²¹⁻²².

Reincke ve arkadaşlarının, 1982 ve 1989 yılları arasında insidental olarak saptanan 74 adrenal kitleli hastanın verileriyle yaptıkları çalışmada, NFA' lu hastaların kitlelerinin ortalaması 30 ± 20 mm, sCS' lu hastaların kitlelerinin ortalaması 37 ± 10 mm olarak saptanmıştır⁵⁰. Literatürde bugüne kadar sunulmuş olan serilere benzer olarak bizim çalışmamızda da sCS' lu hastaların kitleleri daha büyüktür. NFA' lu hastaların ortalama adrenal kitle boyutu 22.14 ± 8.0 mm, sCS' lu hastaların ortalama adrenal kitle boyutu 32.0 ± 6.4 mm olarak hesaplandı.

Literatürde bugüne kadar sunulmuş olan serilere benzer olarak bizim çalışmamızda da adrenal insidentaloma ile başvuran hastalardaki ortalama yaş ortaları yaş grubunda idi ve kadın egemenliği mevcuttu³. Yayınlarda, adrenal insidentalomaların 5-7. dekatlarda pik yaptığı gösterilmiştir. Hastaların tanı konulduğu andaki yaşı 55 bulunmuştur⁵¹. Çalışmamızda hasta grubunun %83.7' si (n=67) kadın

,%16.2' si (n=13) erkekti. Hastaların ortalama yaşı literatür bilgisi ile benzer olarak 57.4±7.3' dü.

Yaşla birlikte prevalansın artmasının nedeni, lokal iskemik hasara ve arterioskleroitik hastalıklara cevap olarak oluşan kompensatuvar büyüme olabilir⁶. Yaşlılarda kesintsel görüntüleme yöntemlerine daha sık başvurulması da bir neden olabilir. Yaşlanma süreci doğrudan adrenal lezyon oluşma ihtimalini arttırabilir. Kadınlarda daha sık adrenal insidentaloma görülmesinin en önemli sebebi olarak da tanısal amaçlı radyolojik görüntülemelerin kadınlarda daha sık yapılmasıdır.

Reincke ve arkadaşlarının 1992' de yayınladığı çalışmada⁵⁰ NFA' lu hastaların (n=58) yaş ortalaması 59±12, sCS'lu hastaların (n=8) yaş ortalaması 50±15 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak NFA ve sCS' lu hastaların yaş ortalamaları arasında fark yoktur. Bunun nedeni bahsedilen literatürde ⁵⁰ sCS' u olan hastaların sayısının az olması olabilir.

Bugüne kadar yayınlanmış serilerde olduğu gibi³ bizim çalışmamızda da en sık rastlanan adrenal patoloji fonksiyon göstermeyen adrenal adenomlardı (%82.5).

Çalışmamızda kontrollerde VKİ ortalaması 28.5±7.2, NFA' lularda 30.2±5.2, sCS' lularda 30.5±6.7 olarak hesaplandı. Daha önce yapılan çalışmalarda subklinik Cushing Sendromu olan grupta %50 civarında obesite saptanmıştır⁵²⁻⁵⁰.

Çalışmamızda bel çevresi, kontrollerde ortalama 96.1±14.0 cm, NFA' lu hastalarda 102.9±14.4 cm, sCS' lu hastalarda 104±12.1 cm olarak hesaplandı. NFA ve kontroller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.021). Bel çevresi visseral yağ dokusunun önemli bir göstergesi olarak kabul edilmekte ve artmış kardiyovasküler hastalık, dislipidemi ile ilişkilendirilmektedir. Dolayısıyla kontrollerin bel çevrelerinin NFA' lulara kıyasla daha az olması beklenen bir bulgudur. SCS' lu hastalar ve kontroller arasında istatistiksel anlamda fark olmamasının nedeni sCS' lu hasta sayısının kontrollere göre daha az olması olabilir.

Kontrollerin bazal kortizol ortalama değerleri 11.8±3.7 µg/dl, NFA' luların 12.7±4.3 µg/dl, sCS' luların 12.6±4.6 µg/dl olarak saptandı. İkili gruplar arasındaki

farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu bulgu, bazal kortizol değerinin endojen hiperkortizolizmin değerlendirilmesinde anlamlı olmadığını göstermektedir.

NFA' lu hastalar, kontroller ve sCS' lu hastaların karşılaştırmalarında ACTH ve DHEAS sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. SCS' lu hastalarda DHEAS ve ACTH düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı. ACTH' ın sCS' lu hastalarda diğer gruplara oranlarda belirgin olarak daha düşük olduğu gözlemlendi. Endojen kortizol sekresyonunun hipofiz bezi üzerinde negatif feed back etkisiyle ACTH supresyonu olarak değerlendirildi. DHEAS, hiperkortizolizmin ACTH üzerindeki etkisine bağlı olarak değişmektedir. 2004 ve 2014 yılında yapılan bir çalışmada 249 adrenal insidentalomalı hasta verileri dikkate alındığında %15.2 oranında sCS tanısı konmuş. SCS tanısı konan hastalarda DHEAS seviyeleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. DHEAS' ın 40 ve altında olması sCs tanısı için oldukça destekleyici bir veri olarak değerlendirilmiştir.⁵³ Bizim çalışmamızda da sCS' lu hastalarda DHEAS düzeyleri 40 µg/dl' nin altındadır. NFA ve sCS' lu hastalarda istatistiksel fark saptamamızın nedeni NFA' lu hastalardaki hiperkortizolizmin düşük DHEAS seviyelerine yol açması olabilir.

Çalışmamızda, görüntülemelerde adrenal adenom saptanan hastaların 46' sının 1 mg DST sonrası bakılan kortizolu <1.8 (µg/dl), 34' ünün >1.8 olarak saptandı. 1 mg DST sonrası kortizolü >1.8 olan 34 hastanın 14' ü sCS' lu olarak saptandı. Bu, 1 mg DST' nin sCS saptanmasında spesifitesinin düşük olduğunu kanıtlamaktadır. Adrenal insidentalomalı kişilerde cut off değerinin 5 µg/dl olarak belirlenmesi yanlış + sonuçların önüne geçmektedir²⁵⁻²⁶. 1 mg DST sonrası kortizolün cut off değeri 3 µg/dl kabul edildiğinde yanlış pozitifliklerin önüne geçildiği ve sensitivitenin daha yüksek cut off değerlerine kıyasla azalmadığı gösterilmiştir²⁷⁻²⁸⁻²⁹.

Kortizol sentez aksı ile ilgili her varyasyon, testleri etkileyip, subklinik Cushing Sendrom' u tanısının konmasına neden olabilir. Dolaşımdaki kortizolün yaklaşık %80' ini Kortizol Bağlayan Globulin (KBG), %10' u albümin bağlar. Serbest ve biyolojik olarak aktif kortizol dolaşımdaki kortizolün %10' u kadardır. KBG, kortizolün başlıca transport proteini olup düzeyindeki artış ve azalmalar, serumda veya plazmada ölçülen kortizol düzeyini etkileyebilir ve bu da subklinik Cushing Sendrom tanısının sıklığını etkileyebilir. Mevcut laboratuvar testler dolaşımdaki total kortizol seviyesini

öçlmektedir. Yüksek östrojen seviyesi (gebelerde, hormonoterapi alan postmenapozal kadınlarda) ve hepatit c enfeksiyonu KBG düzeyinde artışa neden olabilir⁵⁴⁻⁵⁵. KBG düzeyindeki dalgalanmalar, serum serbest kortizol düzeyine, dolayısı ile biyolojik aktif kortizol fraksiyonuna etki ettikleri için kortizol bağlayan globulin düzeyinin ölçülmesi önemlidir. Bu çalışmada, endojen hiperkorticizmin değerlendirilmesi, adrenal insidentaloma saptanan hastaların sCS veya NFA olarak sınıflandırılması ve böylece tedavi ve takibin belirlenebilmesi ve mevcut testlerin güvenilirliğini anlamak için hastaların ve sağlıklı kontrollerin KBG düzeylerini ölçtük. Sağlıklı kontrollerin ortalama KBG düzeyi 17.7 ± 11.8 µg/ml, NFA' luların 16.04 ± 7.9 µg/ml, sCS' luların 18.2 ± 5.7 µg/ml olarak hesaplandı. İkili gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sağlıklı kontrollerin, 1 mg DST sonucu <1.8 µg/dl olan adrenal kitlesi hastaların ve 1 mg DST sonucu >1.8 µg/dl olan adrenal kitlesi hastaların sırayla KBG düzeyleri, 17.7 ± 11.8 µg/ml, 15.4 ± 5.8 µg/ml, 17.7 ± 9.4 µg/ml olarak saptandı. İkili gruplar arasında KBG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmaya dahil olan adrenal kitlesi olan ve olmayan kadınların ve erkeklerin ortalama KBG düzeyleri karşılaştırıldı ve anlamlı fark bulunmadı. Premenapozal ve postmenapozal kadınlar arasında da KBG düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı. 1976 yılında yapılan bir çalışmada³⁹ kadınlarda KBG seviyeleri erkeklere oranla fazla bulunmuş ve bu östrojen etkisi olarak yorumlanmıştır. Bizim çalışmamıza dahil olan kadınların %78' i (n=86) gibi önemli bir kısmı postmenapozal dönemde olduğundan ve östrojen hakimiyeti olmadığından literatürden farklı olarak kadın ve erkekte KBG düzeylerini eşit olarak saptadık. Literatürde³⁹ Cushing Sendromlu hastalarda, hipoproteinemi hipertirodi durumunda ve B12 eksikliğinde KBG seviyeleri düşük bulunmuştur. Ancak bu 1976 yılında yayınlanmış eski bir çalışmadır. Bizim çalışmamız sCS ve NFA' lularda KBG düzeylerini ölçen son yıllarda yayınlanan çalışmalar içinde tek çalışmadır. Literatürden farklı olarak bizim çalışmamızda 7 Cushing hastasının KBG ortalaması 16.6 µg/ml ± 3.3 olarak saptadık ve diğer gruplarla karşılaştırdığımız fark saptamadık.

Sigara içen, bırakan ve içmeyen gruplar karşılaştırıldığında ikili gruplar arasında ortalama KBG değerleri arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Literatürde sigaranın KBG düzeyine etkisi ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamıza göre, sigaranın KBG düzeyi üzerine etkisi bulunmamaktadır. KBG düzeylerinin; yaştan

hastanın hormonal durumundan, antropometrik ölçümlerden, metabolik durumdan, yandaş hastalıklardan etkilenmeyen ve oldukça stabil bir parametre olduğu görüldü.

2002 yılında yapılan 113 kadın, 151 erkeğin dahil edildiği bir çalışmada⁵⁶ kişilerin KBG düzeyleri ölçülmüş olup şu sonuçlara varılmıştır. Kadınlarda KBG erkeklere göre daha yüksektir. KBG; VKİ, SKB, DKB, HOMA indeksi ile negatif korelasyon göstermektedir. Düşük KBG düzeylerinin obeziteye yatkınlık oluşturabileceği belirtilmiştir. Düşük KBG düzeyi ile insülin rezistansının ilişkili olduğu belirtilmiştir.

2007 yılında yapılmış başka bir çalışmada, 10 normotansif obez (VKİ>40 kg/m²) kadın hasta biliopankreatik diversiyon ameliyatından önce ve sonra değerlendirilmiş. Kilo kaybı sonrasında obez kadınların KBG düzeylerinde düşme ve serbest kortizol düzeylerinde artış saptanmıştır⁵⁷.

Literatürdeki çalışmalara göre⁵⁸⁻⁵⁹, sCS tanısını koymak için 2 gün 2 mg DST' nin alkolizm, psikiyatrik bozukluk ve DM gibi özel hasta grupları dışında 1 gün 1 mg DST' ye üstünlüğü gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda da 1 mg ve 2 gün 2 mg DST sonuçları korele saptanmıştır. Cut off değeri hala tartışmalı olsa da 1 gün 1 mg DST sCS sendormu tanısının konmasında günümüzde hala en sensitif testtir³⁷.

Bu çalışmada GR duyarlılığının artması ile ilişkili iki tek nükleotid polimorfizmi de N363S ve BcL I sıklığı adrenal adenomu olmayan kişilerde ve adrenal adenomu olan bireylerde araştırılmıştır. 79 hastanın %91.1' inde (n=72) N363S wild tip saptanmıştır. Hastaların %8.9' unda (n=7) N363S heterozigot saptanmıştır. Kontrol grubunun %4.5' inde (n=4) N363S heterozigot saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubunda hiçbir hastada N363S homozigot saptanmamıştır. 79 hastanın %55.7' sinde (n=44) inde BcL I wild tip, %35.4' ünde (n=28) heterozigot ve % 8.8' inde (n=7) homozigot saptanmıştır. BcL I, 87 kontrolün %55.1 (n=48) wild tip, % 36.7' sinde (n=32) heterozigot ve %8' inde (n=7) homozigot saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubunda BcL I polimorfizm görülme oranları son derece yakınken, N363S polimorfizmi hastalarda daha yüksek oranda saptanmıştır. Adrenal kitlesi olan hastaların sağlıklı kontrollere kıyasla artmış kortizol yükünün nedeni, GR duyarlılığının bu polimorfizm sıklığında artışla birlikte

artması ve GK'lerin hücrel etkisinde artış olabilir. GR polimorfizmleri ile ilgili çalışmamız halen devam etmektedir.

6. SONUÇ

Adrenal insidentaloma günümüzde en sık karşılaşılan endokrin patolojilerden biridir ve görüntüleme yöntemlerinin artmasıyla sıklığının daha da artması beklenmektedir. En sık görülen adrenal insidentaloma tipi fonksiyon göstermeyen adrenal adenom olup en sık görülen hormonal bozukluk sCS' dur. Adrenal adenom saptanan hastaların adrenal adenomu olmayan kişilere kıyasla daha bozuk bir metabolik ve kardiyovasküler profile sahip olduklarını bilinmektedir. Bu duruma, KBG düzeylerindeki değişikliklerin ve GR polimorfizmlerinin adrenal adenomlu kişilerde daha sık görülüyor olmasının neden olabileceğini düşündük. KBG düzeylerini adrenal kitlesi olan ve olmayan kişilerde karşılaştırdık. KBG düzeylerinde anlamlı fark bulunmadı. N363S polimorfizmi hastalarda kontrollere göre daha yüksek oranda saptanmıştır. Adrenal kitlesi olan hastaların sağlıklı kontrollere kıyasla artmış kortizol yükünün nedenlerinden biri, GR duyarlılığının bu polimorfizm sıklığında artışla birlikte artması ve GK hücrel etkisinde artışıdır.

KAYNAKLAR

1. Terzolo, M. *et al.* AME position statement on adrenal incidentaloma. *European Journal of Endocrinology* **164**, 851–870 (2011).
2. Tauchmanovà, L. *et al.* Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **87**, 4872–4878 (2002).
3. Mantero, F. *et al.* A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **85**, 637–644 (2000).
4. Sippel, R. S. & Chen, H. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Surgical Clinics of North America* **84**, 875–885 (2004).
5. Kloos, R. T., Gross, M. D., Francis, I. R., Korobkin, M. & Shapiro, B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocrine Reviews* **16**, 460–484 (1995).
6. Reinhard, C., Saeger, W. & Schubert, B. Adrenocortical nodules in post-mortem series. Development, functional significance, and differentiation from adenomas. *Gen. Diagn. Pathol.* **141**, 203–208 (1996).
7. Barzon, L., Sonino, N., Fallo, F., Palù, G. & Boscaro, M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *European Journal of Endocrinology* **149**, 273–285 (2003).
8. Barzon, L. & Boscaro, M. Diagnosis and management of adrenal incidentalomas. *J. Urol.* **163**, 398–407 (2000).
9. Young W.F., Jr. (2007). *N Engl J Med.* 356, 601-610
10. Prager, G. *et al.* Surgical strategy in adrenal masses. *Eur. J. Radiol.* **41**, 70–77 (2002).
11. Linos, D. A. *Management approaches to adrenal incidentalomas (adrenalomas). A view from Athens, Greece. Endocrinology and metabolism clinics of North America* **29**, 141–157 (2000).
12. B Allolio, Stefanie H, Dirk W; Management of Adranocortical Carcinoma. Rview, Clin Endocrinol, Blackwell Publishig 2004;60, p:273-28
13. Lenert, J. T. *et al.* Evaluation and surgical resection of adrenal masses in patients with a history of extra-adrenal malignancy. *Surgery* **130**, 1060–1067 (2001).
14. Hess, K. R. *et al.* Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer* **106**, 1624–1633 (2006).

15. Yun, M. *et al.* 18F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. *J. Nucl. Med.* **42**, 1795–1799 (2001).
16. Hennings, J. *et al.* [11C]metomidate positron emission tomography of adrenocortical tumors in correlation with histopathological findings. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **91**, 1410–1414 (2006).
17. Harrison TS: Adrenal Glands. In: Schwartz SI (ed): Principles of Surgery. McGraw Hill Book Co, Singapore, Ed.4, 1985:p1488
18. Fassnacht, M., Libé, R., Kroiss, M. & Allolio, B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat. Rev. Endocrinol.* **7**, 323–335 (2011).
19. 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 biopsyproven lung cancer. *Clin Radiol* 1992;46, p:18-22
20. Trementino, L. *et al.* Association of glucocorticoid receptor polymorphism A3669G with decreased risk of developing diabetes in patients with Cushing's syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* **166**, 35–42 (2012).
21. Morelli, V. *et al.* Role of glucocorticoid receptor polymorphism in adrenal incidentalomas. *Eur. J. Clin. Invest.* **40**, 803–811 (2010).
22. 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 biopsyproven lung cancer. *Clin Radiol* 1992;46, p:18-22
23. Chiodini, I. Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **96**, 1223–1236 (2011).
24. 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* 2010;95:2618–2620.
25. Lenders, J., Eisenhofer, G., Mannelli, M. & Pacak, K. Pheochromocytoma. *Lancet*(2005)at<<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673605671395>\npapers2://publication/uuid/05CB9BF0-B7B4-4459-A95F-EB86E48D8365>
26. Grumbach, M. M. *et al.* Management of the clinically inapparent adrenal mass ('incidentaloma'). in *Annals of Internal Medicine* **138**, 424–429 (2003).
27. Chen, Y. S. & Hsiau, S. S. Cake formation and growth in cake filtration. *Powder Technol.* **192**, 217–224 (2009).

28. Eller-Vainicher, C. *et al.* Accuracy of several parameters of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in predicting before surgery the metabolic effects of the removal of an adrenal incidentaloma. *Eur. J. Endocrinol.* **163**, 925–935 (2010).
29. 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.* **27**, 954–956 (2004).
30. Terzolo, M., Ali, A., Osella, G. & Mazza, E. Prevalence of adrenal carcinoma among incidentally discovered adrenal masses. A retrospective study from 1989 to 1994. Gruppo Piemontese Incidentalomi Surrenalici. *Arch. Surg.* **132**, 914–919 (1997).
31. Yamakita, N. *et al.* Asymptomatic adrenal tumor; 386 cases in Japan including our 7 cases. *Endocrinol. Jpn.* **37**, 671–684 (1990).
32. Sutton, M. G., Sheps, S. G. & Lie, J. T. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clin. Proc.* **56**, 354–360 (1981).
33. Funder, J. W. *et al.* Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **93**, 3266–3281 (2008).
34. 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).
35. Rossi, G. P. A comprehensive review of the clinical aspects of primary aldosteronism. *Nat. Rev. Endocrinol.* **7**, 485–495 (2011).
36. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY *et al.* The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocrine Practice* 2009;15:1–20
37. Adrenal incidentaloma Giorgio Arnaldi, MD, Assistant Professor, Marco Boscaro, MD, Professor of Endocrinology Division of Endocrinology, Polytechnic University of Marche, 60020 Ancona, Italy
38. Brien, T. G. Human corticosteroid binding globulin. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. **14**, 193–212 (1981).
39. Racadot, A., Racadot-Leroy, N., Le Gaillard, F. & Dautrevaux, M. Determination of serum transcortin levels by electroimmunodiffusion (author's transl). *Clin. Chim. Acta.* **66**, 171–180 (1976).

40. Lo, C. Y., Tam, P. C., Kung, A. W., Lam, K. S. & Wong, J. Primary aldosteronism. Results of surgical treatment. *Ann. Surg.* **224**, 125–130 (1996).
41. Toniato, A. *et al.* Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. *Ann Surg* **249**, 388–391 (2009).
42. Emral, R. *et al.* Prevalence of subclinical Cushing's syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: clinical, biochemical and surgical outcomes. *Endocr. J.* **50**, 399–408 (2003).
43. Bernini, G. *et al.* Anthropometric, haemodynamic, humoral and hormonal evaluation in patients with incidental adrenocortical adenomas before and after surgery. *Eur. J. Endocrinol.* **148**, 213–219 (2003).
44. Mitchell, I. C. *et al.* 'Subclinical Cushing's syndrome' is not subclinical: improvement after adrenalectomy in 9 patients. *Surgery* **142**, 900–905 (2007).
45. Midorikawa, S., Sanada, H., Hashimoto, S., Suzuki, T. & Watanabe, T. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. **54**, 797–804 (2001).
46. Libe, R. *et al.* Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur. J. Endocrinol.* **147**, 489–494 (2002).
47. Barzon, L., Fallo, F., Sonino, N. & Boscaro, M. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. *Eur. J. Endocrinol.* **146**, 61–66 (2002).
48. Gordon, R. D., Ziesak, M. D., Tunny, T. J., Stowasser, M. & Klemm, S. A. Evidence that primary aldosteronism may not be uncommon: 12% incidence among antihypertensive drug trial volunteers. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **20**, 296–298 (1993).
49. Boscaro, M., Barzon, L., Fallo, F. & Sonino, N. Cushing's syndrome. *Lancet* **357**, 783–791 (2001).
50. Reincke, M. *et al.* Preclinical Cushing's syndrome in adrenal 'incidentalomas': Comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **75**, 826–832 (1992).
51. Herrera, 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).
52. 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).

53. Yener S¹, Yilmaz H, Demir T, Secil M, Comlekci A. DHEAS for the prediction of subclinical Cushing's syndrome: perplexing or advantageous?
54. Coe, C. L., Murai, J. T., Wiener, S. G., Levine, S. & Siiteri, P. K. Rapid cortisol and corticosteroid-binding globulin responses during pregnancy and after estrogen administration in the squirrel monkey. *Endocrinology* **118**, 435–440 (1986).
55. Orbach, O. & Schussler, G. C. *Increased serum cortisol binding in chronic active hepatitis. The American journal of medicine* **86**, 39–42 (1989).
56. Fernandez-Real, J. M. *et al.* Serum corticosteroid-binding globulin concentration and insulin resistance syndrome: A population study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **87**, 4686–4690 (2002).
57. Manco, M. *et al.* Massive weight loss decreases corticosteroid-binding globulin levels and increases free cortisol in healthy obese patients. An adaptive phenomenon? *Diabetes Care* **30**, 1494–1500 (2007).
58. Arnaldi, G. *et al.* Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. in *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **88**, 5593–5602 (2003).
59. Nieman, L. K. *et al.* The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **93**, 1526–1540 (2008).