



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ADRENAL İNSİDENTALOMALI HASTALARDA SUBKLİNİK CUSHING
SENDROMU TANISINDA İNSÜLİN HİPOGLİSEMİ TESTİNİN YERİ

Dr. Feyza YENER ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

BURSA 2007



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**ADRENAL İNSİDENTALOMALI HASTALARDA SUBKLİNİK CUSHING
SENDROMU TANISINDA İNSÜLİN HİPOGLİSEMİ TESTİNİN YERİ**

Dr. Feyza YENER ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Erdinç ERTÜRK

BURSA 2007

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i-ii
SUMMARY.....	iii-v
KISALTMALAR.....	vi
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1-2
GENEL BİLGİLER.....	3-15
GEREÇ VE YÖNTEM.....	16-22
BULGULAR.....	23-31
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	32-40
KAYNAKLAR.....	41-50
TEŞEKKÜR.....	51
ÖZGEÇMİŞ.....	52

ÖZET

Adrenal insidentalomalı hastalarda subklinik Cushing sendromu (SCS) önemli bir metabolik risk oluşturmasına karşın tanı kriterleri tam olarak belirlenmemiş durumdadır. Bu çalışmanın amacı adrenal insidentalomalı olgularda SCS'nin tanısal yöntemlerini ve metabolik risk faktörlerini değerlendirmek, insülin hipoglisemi testinin (İHT) SCS tanısı konulmasında duyarlılığını incelemektir. Çalışmaya bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüsü benign adrenokortikal adenom ile uyumlu olan, belirgin hormonal hiperfonksiyonu olmayan 20 adrenal insidentalomalı hasta alındı. Hastaların sabah bazal kortizol, DHEA-S, ACTH seviyeleri ölçülüp, diüurnal kortizol ritmi ve 24 saatlik idrarda kortizol itrahi belirlendikten sonra İHT ve deksametazon supresyon testleri (DST) uygulandı. Bu testler sonucunda kortizol bazal seviyelerinde veya idrar itrahında yükseklik, kortizolün diüurnal ritminde bozukluk, deksametazon ile yeterli baskılanamama veya DHEA-S ve ACTH seviyelerindeki düşüklük kriter olarak ele alınarak; hastalar kesin SCS, olası SCS veya normal olarak gruplandırıldı. Çalışmaya dahil edilen 20 adrenal insidentaloma hastasının 2'sinde (%10) kesin SCS tanısı, 5'inde (%25) ise olası SCS tanısı kondu. Adrenal insidentalomalı hastalar arasında hipertansiyon sıklığı %60, obezite sıklığı %75, bozulmuş glukoz toleransı %40, tip 2 diyabet sıklığı %10, osteoporoz sıklığı ise %5 olarak saptandı. SCS tanı kriterlerine göre gruplar arasında antropometrik ve biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İnsülin hipoglisemi testinin değerlendirilmesinde kesin SCS'li olgularda bazal serum kortizol konsantrasyonunun diğer iki gruba göre anlamlı farklılık gösterdiği ($p=0,0115$), uyarılmış maksimum serum kortizol artışının (ΔF) ise anlamlılık sınırına yakın olduğu gözlemlendi ($p=0,053$). Uyarılmış maksimum serum kortizol artışı (ΔF) hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı inceleyen diğer parametreler içinde sadece 3 mg DST ile anlamlı korelasyon ($r=-0,463$; $p=0,04$) gösterdiği izlendi. İHT bazal plazma ACTH konsantrasyonu ve uyarılmış maksimum plazma ACTH artışının ise gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği saptandı. Uyarılmış maksimum plazma ACTH artışının ise hastalar arasında büyük değişkenlikler

gösterdiği ve HPA aksını inceleyen parametreler ile korelasyonunun olmadığı görüldü. İnsülin hipoglisemi testi ΔF 'in SCS tanısı konulmasındaki duyarlılığı %42, özgüllüğü ise %84 olarak belirlendi. Bu bulgularla adrenal insidentalomalı olgularda subklinik cushing sendromu tanısı için insülin hipoglisemi testinin hassasiyeti ve özgüllüğünün yüksek olmadığı ve çeşitli riskleri de olması nedeni ile rutin uygulamada yeri olmadığına karar verildi.

Anahtar kelimeler: Adrenal insidentaloma, insülin hipoglisemi testi, subklinik Cushing sendromu

SUMMARY

INSULIN HYPOGLYCEMIA TEST IN THE DIAGNOSIS OF SUBCLINICAL CUSHING'S SYNDROME IN PATIENTS WITH ADRENAL INCIDENTALOMAS

Although subclinical Cushing's syndrome (SCS) is an important metabolic risk factor in patients with adrenal incidentaloma, the diagnostic criteria for SCS has not been established yet. The aim of this study is to evaluate the diagnostic procedures and metabolic risk factors of SCS in patients with adrenal incidentaloma and also to investigate the sensitivity of insulin hypoglycemia test (IHT) in the diagnosis of SCS. Twenty patients with adrenal incidentaloma with no overt hormonal hyperfunction and CT characteristics highly suggestive of benign adrenal adenoma were included in the study. Morning serum cortisol, DHEA-S and plasma ACTH concentrations, urinary free cortisol excretion, diurnal serum cortisol concentrations were measured. All of them underwent dexamethasone suppression tests (DST) and insulin hypoglycemia test (IHT). Increase in the basal serum cortisol concentration or in the urinary cortisol excretion, absence of diurnal cortisol rhythm, insufficient suppression of cortisol with dexamethasone, decrease in the concentrations of DHEA-S or ACTH were determined as diagnostic criterias for SCS. According to these criterias, patients are grouped in definite, probable SCS and normal group. In 2 of 20 patients (10%) definite SCS; in 5 of 20 patients probable SCS were defined. In the patients with adrenal incidentaloma, the frequency of

hypertension was %60, obesity was %75, impaired glucose tolerance was %40, type 2 diabetes was %10 and osteoporosis was %5. Anthropometric and biochemical parameters were not significantly different between groups. In the assesment of IHT, basal serum cortisol concentration in the definite SCS group was significantly higher than the other groups ($p=0,0115$). When compared the groups for the stimulated maximum increase in serum cortisol concentration (ΔF), it was shown that there was difference between definite SCS and the other groups at borderline in significance ($p=0,053$). There was significant correlation between only ΔF and post 3 mg DST serum cortisol concentration ($r=-0,463$; $p=0,04$). Basal plasma ACTH concentration and stimulated maximum increase in plasma ACTH concentration were not significantly different between groups. There was great variation in $\Delta ACTH$ between patients and showed no correlation with the standart tests of HPA axis function. The sensitivity of IHT ΔF in SCS was %42, specificity was %84. In conclusion, according to these findings sensitivity and specificity of IHT are not high enough to be used as diagnostic test.also because of the risks of the test, IHT is not suitablein the routine practise.

Key words: Adrenal incidentaloma, insulin hypoglycemia test, subclinical Cushing's syndrome.

KISALTMALAR

SCS	Subklinik Cushing Sendromu
HPA	Hipotalamus-hipofiz-adrenal
DST	Deksametazon supresyon testi
CRH	Kortikotropin salgılatıcı hormon
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
DHEA-S	Dehidroepiandrosteron sulfat
17-OHP	17-Hidroksiprogesteron
24-UFC	24-saatlik idrarda serbest kortizol atılımı
%F	Kortizol yüzde oranı
İHT	İnsülin hipoglisemi testi
USG	Ultrasonografi
BT	Bilgisayarlı tomografi
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme
İİAB	İnce iğne aspirasyon biyopsisi
BKO	Bel kalça oranı
VKİ	Vücut kitle indeksi
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
DEXA	Dual enerji X-ray absorptiyometri

GİRİŞ VE AMAÇ

İnvazif olmayan, yüksek rezonanslı radyolojik tetkiklerin rutin kullanıma girmesiyle birlikte rastlantısal olarak saptanan adrenal kitlelerin sıklığı artış göstermiştir. Adrenal dışı nedenlerle yapılan incelemeler sırasında rastlantısal olarak saptanan bu kitleler “adrenal insidentaloma” olarak adlandırılmaktadır. Adrenal insidentaloma terimi aynı şekilde saptanmış birçok farklı patolojiyi kapsamaktadır (6, 8, 9). Bu patolojilerin büyük kısmını (%79,5) benign ve hormonal olarak inaktif adrenal adenomlar oluşturmaktadır (6, 9). Tüm insidentalomalar içinde ise en sık kortizol salınımı yapan adenomlar (%5-15) olmak üzere %20'ye kadar çıkan oranlarda hormonal aktivite izlenmektedir (9, 21, 41).

Klinik olarak tipik Cushing sendromu belirti ve bulguları olmaksızın, otonom kortizol sekresyonu gösteren adrenal adenomlu olgular Subklinik Cushing sendromu (SCS) olarak tanımlanmaktadır (42). Cushing sendromuna ilerleyiş oldukça nadir olsa da, genel popülasyona oranla bu olgularda hipertansiyon, ateroskleroz, obezite, bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi, osteoporoz gibi metabolik ve kardiyovasküler hastalıkların sıklığının artmış olduğu saptanmıştır (17, 31, 32, 41, 47).

Subklinik Cushing sendromu tanısının konulması oldukça zordur. Bu durumun birinci nedeni SCS'li olgularda kortizolün günlük üretim oranının fizyolojik düzeyin çok az üzerinde olması ve düzeyin olgular arasında da farklılık göstermesidir (6, 32). Buna bağlı olarak da, hipotalamus- hipofiz- adrenal (HPA) aks fonksiyonunu değerlendiren testlerde hastalar arasında da farklı sonuçlar gözlenmektedir (17, 32, 46, 47). İkincisi ise subklinik kortizol fazlalığının belirlenmesinde Cushing sendromu tanısında kullanılan standart biyokimyasal testlerin kullanılmasıdır. Bu testler hipertansiyon, obezite, diyabet gibi sadece hiperkortizolizme özgü olmayan bulguları olan bu hastaları değerlendirmede çok da uygun olmamaktadır (18, 45). Güvenilir klinik ipuçları olmadığından gerçek pozitif ve yalancı pozitif test sonuçları arasında ayırım yapmak güç olmaktadır.

Literatürde adrenal insidentalomalı olgularda SCS prevalansı %5-20 arasında değişmektedir (4, 6, 17, 35, 46, 47-49). Bu farklılığın nedeni

çalışmalarda bu hastalığın tanımlanması için kullanılan endokrin testlerin ve kriterlerin farklı olması, tek bir tanısal testin olmamasıdır (4, 6, 8, 9, 32, 41). Çalışmalarda SCS tanısı için aşağıdaki kriterler farklı birlikteliklerle kullanılmıştır (32).

- Günlük serum kortizol ritminin kaybı
- Deksametazon baskılama testleri (DST) ile kortizolün baskılanamaması
- Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) testine yeterli adrenokortikotropik hormon (ACTH) yanıtının olmaması
- 08:00/24:00 kortizol oranında düşüklük
- Bazal plazma ACTH düzeyinde düşüklük
- Bazal serum dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) düzeyinde düşüklük
- İdrarla serbest kortizol atılımının artışı

Hastalığın tanısında biyokimyasal testlerin yanlış pozitifliklerini engellemek amacıyla araştırmacılar HPA aks çalışmalarında en az iki parametrede değişikliğin gösterilmesini önermektedir (21, 23, 46, 47).

Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı değerlendirmede insülin hipoglisemi testi (İHT) altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu test daha çok pitüiter yetmezliğe bağlı adrenal yetmezlik tanısı koymak için kullanılmaktadır. Ancak bu testin SCS tanısındaki yeri konusunda herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, adrenal insidentalomalı olgularda SCS tanı yöntemlerinin ve metabolik risk faktörlerinin değerlendirilmesi, insülin hipoglisemi testinin SCS tanısındaki duyarlılığının belirlenmesidir.

GENEL BİLGİLER

ADRENAL İNSİDENTALOMA

Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi noninvazif, yüksek rezonanslı görüntüleme tekniklerinin yaygın olarak kullanıma girmesi ile rastlantısal olarak saptanan adrenal kitlelerin sıklığı artış göstermiştir. Adrenal kaynaklı fonksiyonel bir hastalığı düşündüren anamnez ve fizik muayene bulgusu vermeyen hastalarda, adrenal dışı nedenlerle (karın ağrısı, bel ağrısı, hepatokolesistopati, nefropati, check-up, vb.) uygulanan bu görüntüleme yöntemleri ile rastlantısal olarak saptanan kitlelere “adrenal insidentaloma” adı verilmektedir (1-9). Kanseri şüphesi ile araştırılan ya da kanser nedeniyle evreleme tetkikleri yapılan hastalarda saptanan adrenal kitleler ve yeni tanı konmuş arteriyel hipertansiyonu olan hastaların tetkikleri sırasında saptanan adrenal kitleler insidentaloma tanımının dışında tutulmaktadır (6). Modern teknoloji hastalığı olarak tanımlanan adrenal insidentaloma toplumda en sık rastlanan tümörlerden biridir ve yaş ile artış gösterdiği göz önüne alındığında, giderek yaşlanan toplumda bu kitlelerin uygun şekilde tetkiki ve tedavisi bir halk sağlığı sorunu olmaya başlamıştır (6, 8).

Adrenal insidentalomaların prevalansı verilerin alındığı kaynak ve seçilen hasta gruplarına göre farklılık göstermektedir. Toplam 71206 olgunun olduğu 13 otopsi serisinin verileri değerlendirildiğinde adrenal insidentaloma prevalansının %1,4-8,7 arasında değişmekte olduğu gösterilmiştir (3, 4). Saptanan adrenal kitlelerin büyük çoğunluğu küçük boyutludur. Çapı 1,5 cm'nin altında olan tümörlerin prevalansı %1,8 iken çapı 6 cm'nin üzerinde olanların prevalansı %0,025'dir (19). BT ile saptanan adrenal insidentaloma prevalansı ise %0,35-4,4 arasında değişmektedir (1, 2).

Adrenal insidentalomalara en sık 5. ve 7. dekatlar arasında rastlanmaktadır ve kadınlar ve erkekler arasında anlamlı bir yaş farkı olmadığı gözlenmiştir (4, 9, 21, 22). Hasta yaşı artışı ile adrenal insidentaloma prevalansının artış gösterdiği saptanmıştır. Otopsi serilerinde 30 yaş altı genç olgularda prevalans %0,2 iken 70 yaş üzerinde ise bu oranın %6,9 düzeyinde

olduğu görülmüştür. Çalışmalarda bu kitlelere kadınlarda daha sık rastlandığı belirlenmiştir. Kadın/erkek oranı:1,3-1,5 olarak saptanmıştır. Ancak otopsi serilerinde cinsiyet farkı olmadığı izlenmektedir. Kadınlarda insidentaloma prevalansının daha yüksek olmasının nedeninin tanısız amaçlı abdominal görüntüleme yöntemlerinin erkeklere oranla daha sık kullanılması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (4, 6, 9, 21, 25).

Adrenal kitleler vakaların %50-60'ında sağ bezde, %30-40'ında sol bezde, %10-15'inde ise bilateral lokalizasyonludur (21, 23, 24). Bunun nedeninin görüntüleme amacıyla daha sık olarak kullanılan USG'nin sol adrenal bezin görüntülenmesinde BT'ye göre yetersiz olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Çünkü BT ve otopsi serilerinde her iki adrenal bez arasında benzer dağılım gözlenmektedir (9, 21, 23, 24).

Adrenal insidentaloma terimi aynı şekilde saptanmış birçok farklı patolojiyi içermektedir. Bu farklı patolojiler çeşitli başlıklar altında toplanarak sınıflandırılabilir. Yapılan araştırmalarda bu patolojilerin prevalansları çok farklı oranlarda bildirilmiştir (Tablo 1). Adrenal insidentalomalı hastalara yaklaşımda önemli nokta, morbidite ve mortalite üzerine ciddi etkileri nedeniyle benign ve nonfonksiyone kitlelerin, malign ve hormon salgılayan kitlelerden ayırıcı tanısının yapılmasıdır (3, 10-12).

Tablo 1- Adrenal insidentalomaların ayırıcı tanısı ve rölatif sıklığı (3)

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

Miyelolipom, kist gibi bazı adrenal patolojilerin görüntüleme yöntemleri ile kesin tanısını koyabilecek spesifik özellikleri vardır. Miyelolipomlar yağ hücreleri ve hematopoetik dokunun oluşturduğu adrenal korteksin benign neoplazileridir. Çoğunluğu hormonal olarak aktif olmasa da, izole hiperfonksiyone olgular da bildirilmiştir. Olguların büyük kısmında yağ içeriği makroskopiktir ve görüntüleme yöntemlerinde tanısaldır. BT'de düşük densiteli, homojen olmayan bir görünümü vardır. MRI'da T1 ağırlıklı imajlarda hiperintens, T2 ağırlıklı imajlarda orta düzeyde sinyal alınır. Asemptomatik olgular kanama ve kitlenin büyüme riski düşük olduğundan konzervatif olarak tedavi edilirler (3). Adrenal kistler nadir ve sıklıkla tek taraflıdır. Kadınlarda daha sık rastlanır. Endotelyal kistler %45 oranında en sık görülen kistlerdir. Psödokistler adrenal kistlerin %40'ını oluşturur ve genellikle kanamaya bağlı olarak ortaya çıkar. BT'de düzgün yüzeyli, yuvarlak, düşük densiteli, ince duvarlı bir kitle olarak görülür. MRI ile T1 ağırlıklı imajlarda homojen ve hipointens, T2 ağırlıklı imajlarda hiperintens olarak görülen kistler basit kist olarak değerlendirilir ve sadece izlenmeleri genellikle yeterlidir. Komplike kistlerde aspirasyon ya da malignitenin ekarte edilmesi için cerrahi rezeksiyon gerekebilir (3).

Adrenal kanamalar ise spontan, travmatik ya da antikoagulan tedavi ile ilişkili olabilir. BT'de ünilateral veya bilateral, başlangıçta hiperdens, rezorpsiyon sürecinde giderek azalan bir densite gözlenir. Ultrasonografi ile böbrek üst polünün yer değiştirmesine neden olan anekoik bir kitle olarak saptanır. MRI'da ise hemoglobin yıkım süreci içinde farklı zamanlarda sinyal intensiteleri farklılık göstermektedir (3).

Malignite Açısından Değerlendirme:

Adrenal insidentalomaların büyük çoğunluğu benign, nonfonksiyone adrenokortikal adenomlar olmakla birlikte bazılarının primer ya da metastatik maligniteler olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Primer adrenal kanserler oldukça nadirdir. Tahmini yıllık insidansı bir milyon kişide 0,5-2 vakadır (6, 7, 9). Ancak adrenal bezler akciğer, meme, mide, renal kanserlerde, melanom ve lenfomada metastatik yayılımın sık olarak görülebileceği bir bölgedir. Gerçekten

de bilinen adrenal dışı malignitesi olan hastalarda yapılan çalışmalarda, adrenal metastaz prevalansının otopsi ve radyolojik değerlendirmeye göre sırasıyla %3-40 ve %6-20 arasında seyrettiği gösterilmiştir (4, 6, 9, 26).

Adrenal insidentaloma serilerinde primer olarak adrenalenden kaynaklanan karsinoma sıklığı %0-35 olarak saptanmıştır (9, 25, 40). Çok farklı oranların bulunmasında hasta seğiminin çok önemli rolü vardır. Literatürde yer alan en geniş adrenal insidentaloma serisinde (1096 hasta) klinik olarak sessiz primer adrenokortikal karsinom oranının %4,6 olduğu gözlenmiştir (21). Adrenokortikal karsinomalı olgular sıklıkla asemptomatik olabilirler veya nonspesifik belirtiler gösterebilirler. Bu nedenle olgular genellikle geç dönemde tanı alırlar. Serum DHEA-S ve 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) düzeylerinde artışlar saptanabilir ancak klasik tümör belirteci ya da endokrin parametreler olarak maligniteyi kesin gösterecek bulgu yoktur (21, 40).

Tümörün boyutu benign-malign ayrımını açısından değerlendirmeye alınan önemli bir parametredir. Tümör boyutu arttıkça malignite olasılığı da artış göstermektedir (9, 22, 25, 27, 30-32). Tümör apı ≤ 4 cm iken adrenokortikal karsinom saptanma oranı %2 iken tümör çapı 4-6 cm arasında iken bu oran %6, çap > 6 cm olduğunda bu oran %25'e yükselmektedir (6). İtalyan Adrenal Tümörler alışma Grubu'nun yapmış olduğu çalışmada 887 adrenal insidentalomalı hastada adrenokortikal karsinomaların kitle boyutu ile anlamlı bir ilişki sergilediği gösterilmiştir. Adrenokortikal karsinomaların %90'ında kitle çapının 4 cm'nin üzerinde olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada adrenokortikal karsinomu belirlenmede tümör çapı için 4 cm cut-off değer olarak alındığında duyarlılık %90 iken özgüllük düşük saptanmıştır (27). Her ne kadar tümör boyutu malignite yönünden şüphe uyandıran bir bulgu olsa da, farklı adrenal kitlelerin de büyük boyutlarda karşımıza çıkması nedeniyle tek başına bir belirleyici olarak kullanılamaz (7).

Adrenal tümörün MRI ya da BT'de saptanan radyolojik görünüm özellikleri histolojik tipinin belirlenmesinde yol gösterici olabilir. Bu özellikle cerrahi rezeksiyonu için gerekli boyut kriterlerini göstermeyen kitlelerde yardımcı olmaktadır (27). Adenokarsinomların değerlendirilmesinde BT en değerli tekniktir. Adrenal karsinomların BT görüntüsü geniş, düzensiz şekilli bir

kitle şeklindedir. Adenomların yüksek lipid içeriği benign tümörlerin karsinomlardan ayrılmasında oldukça yararlıdır. Kontrastsız BT'de <0HU altında değere sahip tümörlerde benign adenom tanısı %100'e yakın düzeydedir. Ayrıca adenomların kontrasttan yıkanması nonadenomlara göre oldukça hızlıdır. Santral nekroz ve tümör kalsifikasyonu adrenokortikal karsinomlu olguların %20-30'unda görülmektedir. Karsinomlarda intravenöz kontrast madde uygulaması sonrası kontrastlanma heterojendir. Tümörün sol renal ven ya da inferior vena cava'ya venöz uzanımı sık görülür ve genellikle bu görüntü kontrastlı imajlarda saptanır (28).

Adrenal adenokarsinomların MRI görüntüleri de oldukça spesifik görüntü verebilirler. Karsinomlar MRI'da hem T1 hem de T2 ağırlıklı imajlarda heterojen ve hiperintens görüntü verir. Bunun nedeni bu tümörlerde sık rastlanan kanama ve santral nekrozdur. Kontrast madde uygulaması ile yoğun kontrast tutan ve kontrastlanmanın olmadığı nodüler alanlar şeklinde heterojen bir görüntü verir (28).

Ultrasonografi ya da BT eşliğinde adrenal kitlelerden yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile elde edilen örneğin sitolojik değerlendirmesi adrenal tümör ile metastatik adrenal tümörü ayırt etmede yararlı olabilir. Ancak benign adrenal kitleyi adrenal karsinomdan ayırt edemez. Bu nedenle İİAB bilinen adrenal dışı malignitesi olup evreleme açısından değerlendirilen ya da adrenal dışında malignite şüphesi olanlarda endike olabilir. İİAB'nin adrenal insidentaloma saptanmış, malignite anamnezi olmayan bir hastada kanıtlanmış bir etkinliği yoktur. Ayrıca İİAB planlanan hastalarda 24 saatlik idrarda katekolamin ve metanefrin atılımları incelenerek feokromositoma mutlaka ekarte edilmelidir (3, 6, 7, 30).

Hormonal Değerlendirme:

Adrenal insidentalomaların çoğunluğunu benign nonfonksiyone adrenal adenomlar oluştursa da, %15-20'ye varan oranlarda hormonal hiperfonksiyon bildirilmiştir (9, 21, 41). Benign adrenokortikal tümörlerin hepsi tüm steroidojenik enzimleri eksprese eder ve tüm aktif adrenal steroidleri içerir. Endokrin

hiperfonksiyon ciddi morbidite ile ilişkili olduğundan adrenal kitlelerin değerlendirilmesinde ikinci önemli basamak kortikal ve medüller fonksiyonun bazal değerler ve dinamik testler ile değerlendirilmesidir (3). Mantero ve ark. tarafından adrenal insidentalomalı 1096 olgunun değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada kitlelerin %85'i nonfonksiyone iken, %9'unda kortizol, %4'ünde katekolamin, %2'sinde ise aldosteron sekresyonu saptanmıştır (21). Belirgin endokrin aktivite gösteren adrenal insidentalomaların oranı tümör boyutu arttıkça artış göstermektedir. Çapı 1 cm'nin altında olan kitlelerde anlamlı düzeyde hipersekresyon oldukça nadirdir. Ancak aldosteron salgılayan adenomlarda boyut küçük olabilir (9, 21).

Barzon ve ark. tarafından yapılan ve 75 insidentalomalı hastanın en az 2 yıl süre ile takip edildiği çalışmada hastaların yaklaşık %10'unda takip süreci içinde endokrin hipersekresyon geliştiği gözlenmiştir. Bu da hastalarda düzenli takibin önemini göstermektedir (33). Detaylı bir anamnez (çarpıntı, terleme, baş ağrısı...), fizik muayene (santral obezite, buffalo hump, aydede yüzü, mor stria, hipertansiyon...) ve laboratuvar incelemesi (hipokalemi...) hiperfonksiyone bir kitle varlığında yol göstericidir. Ancak bu bulguların olmaması feokromositoma, aldosteronoma, kortizol ya da androjen salgılayan tümör gibi fonksiyonel bir tümör varlığını ekarte ettirmez. Adrenal insidentalomalı hastalarda subklinik Cushing sendromu ve feokromositoma daha sık olarak saptandığından tüm insidentalomalı hastalar bu açıdan taranmalıdır. Hipertansif adrenal insidentalomalı hastalarda ise primer hiperaldosteronizm açısından da değerlendirilme yapılmalıdır (3, 6, 7).

Fonksiyonel Adrenal Tümörler:

Adrenal insidentalomalarda feokromositoma prevalansı %1,5-11 arasında değişmektedir (9, 10, 17, 21, 25, 32). İtalyan Endokrinoloji Topluluğu Adrenal Tümörler Çalışma Grubu'nun yapmış olduğu çalışmada insidental feokromositoma en sık ikinci hiperfonksiyone tümör (%4,2) olarak saptanmıştır (21). Feokromositomada ortaya çıkabilecek klinik bulguların tipi ve ciddiyeti farklılık göstermektedir. Hipertansiyon ancak hastaların yarısında sürekli bir

bulgudur, olguların 1/3'ünde paroksizmal iken 1/5'inde ise hipertansiyon yoktur. Epinefrin sekresyonunun belirgin olduğu olgularda ise hipertansiyondan çok hipotansif semptomlar ön planda olabilir. Otopsi çalışmaları sonucunda %76'ya varan oranlarda klinik olarak sessiz feokromositoma olguları saptanmıştır (7, 37, 38). Tüm adrenal insidentalomalı hastalarda normotansif bile olsa cerrahi ya da biyopsi sırasında lethal hipertansif kriz riski nedeniyle dikkatli bir biyokimyasal inceleme yapmak gereklidir. Kesin tanı için 24 saatlik idrarda katekolamin veya metanefrin atılımlarının değerlendirilmesi en yüksek sensitiviteye sahip yöntemdir (3, 7, 9, 10, 21, 37). Aldosteron salgılayan adenomlar adrenal insidentalomaların %1,5-3,3'ünü oluşturmaktadır (23, 30, 34, 35). Serum potasyum düzeyindeki hafif düşüklük (<3,8 mEq/L) saptanması ve hipertansiyon varlığı primer hiperaldosteronizm şüphesini doğurur (36). Hipokalemi olsun ya da olmasın plazma aldosteron düzeyinin plazma renin aktivitesine oranının 30'un üzerinde olması aldosteron salgılayan bir tümör açısından ileri tetkiki gerektirirken, bu oranın 50'nin üzerinde olması primer hiperaldosteronizm için tanısaldır (6, 7, 36) Adrenal insidentalomalar içinde seks hormonu salgılayan tümörler oldukça nadirdir. Çoğunluğunu adrenokortikal karsinomların oluşturduğu olgularda erkekler çocukluk döneminde, kadınlar ise menapoz öncesi ses kalınlaşması, hirsutizm ve amenore ile tanı alırlar. Testesteron, DHEA-S, androstenedion düzeylerinde artış tanısaldır (7, 39).

Subklinik Cushing Sendromu:

Klinik olarak tipik Cushing sendromu belirti ve bulgusu olmaksızın otonom ve düzensiz kortizol sekresyonu gösteren adrenal adenomlu olgular Subklinik Cushing sendromu olarak tanımlanmaktadır (42). Preklinik veya subklinik Cushing sendromu ilk olarak 1981 yılında Charbonnel ve ark tarafından tanımlanmıştır (44). Literatürde preklinik ve subklinik terimleri birbirlerinin yerine kullanılmışlardır. Subklinik Cushing sendromu biyokimyasal testler ile konulmuş bir tanıdır. Preklinik terimi ise olgunun aşikar Cushing sendromuna ilerleyeceğini düşündürmektedir. Ancak subklinik hiperkortizolizm belirgin glukokortikoid artışının preklinik dönemi değildir. Çünkü adrenal

adenoma bağlı Cushing sendromu ile subklinik hiperkortizolizm prevalansı farklılık göstermektedir (32, 45). Aşık Cushing sendromu nadir görülen bir hastalıktır. Yıllık tahmini insidansı 500000 kişide 1 vakadır (45). SCS prevalansı ise aşık Cushing sendromuna göre çok daha yüksektir. Kullanılan tanısal kriterlere bağlı olarak SCS prevalansı %5-20 (ortalama %7,8) arasında değişmektedir (4, 6, 17, 23, 31, 34, 35, 45-49). Hastalığı takip eden uzun süreli yeterli prospektif çalışma yoktur. Klasik Cushing sendromu tablosuna dönüş olguların hastaların az kısmında görülmektedir (33, 53, 54). Bu nedenle hastalığın tanımlanmasında subklinik teriminin kullanılması daha uygundur (32, 42). Yapılan son Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü Bilim Konferansı bildirisinde bu tablo için en uygun tanımın subklinik glukokortikoid hipersekresyonu olabileceği belirtilmiştir (6).

Adrenal insidentalomalı hastaların SCS açısından taranması iki açıdan önemlidir. Birincisi, hastalığın erken tanınması ile ortaya çıkabilecek metabolik hastalığın erken dönemde önlenmesi yaşam kalitesinin artmasını sağlayacaktır. İkincisi ise, ünilateral adrenalectomi planlanan adrenal insidentalomalı hastalarda subklinik Cushing sendromunun saptanması ile gelişebilecek postoperatif adrenal krizin önlenmesidir. Çünkü bu hastalarda negatif glukokortikoid feed-back ile ACTH baskılanmış ve kontralateral adrenal bez atrofiye uğramış olabilir (32).

Araştırmacıların çoğu adrenal insidentalomalı hastaların rutin incelenmesi sırasında hiperkortizolizme yönelik tanısal bir değerlendirilmenin yapılması gerektiğini düşünürken; Ross ve Aron SCS için tarama yapılmasını önermemekte, yüksek duyarlılığı (%98) ancak düşük özgülüğü (%80) olan düşük doz deksametazon supresyon testinin geniş ve seçilmemiş bir toplulukta yüksek oranda yanlış pozitif sonuçlara yol açacağını öne sürmektedir (10, 45). Bu konu henüz kesinlik kazanmamıştır.

Subklinik kortizol fazlalığının ortaya çıkarılmasındaki tanısal süreç hem biyolojik hem de metodolojik nedenlerle zor olabilir. SCS'li hastalarda hiperkortizolizmin düzeyine bağlı olarak hafif diurnal kortizol ritm bozukluğundan kontralateral adrenal bezin atrofisine ve ünilateral adrenalectomi sonrası adrenal yetmezliğe kadar gidebilen farklı klinik tablolar ve biyokimyasal sonuçlar

gözlenebilir. Bu nedenle literatürde HPA aksını değerlendirmek için farklı tanısal kriterler ve biyokimyasal özellikler kullanılmıştır (17, 32, 45, 47). Subklinik kortizol fazlalığının belirlenmesinde Cushing sendromu taranmasında kullanılan standart biyokimyasal testler kullanılmaktadır. Ancak bu testler sadece hiperkortizolizme spesifik olmayan hipertansiyon, obezite, diyabet gibi bulguları olan SCS'li hastaları değerlendirmede çok da uygun olmamaktadır. Güvenilir klinik ipuçları olmadığından gerçek pozitif ve yalancı pozitif test sonuçları arasında ayırım yapmak da güç olmaktadır. Metodolojik nedenli kargaşa otonom kortizol sekresyon düzeyindeki değişkenliğe eklenerek bu tabloyu tanımlamada ortak bir tanı kriteri oluşturulmasında zorluk çıkarmaktadır (18, 42, 45).

Çalışmalarda SCS tanısı için aşağıda belirtilen kriterlerin değişken kombinasyonlarından oluşan birçok farklı tanı algoritmaları kullanılmıştır (17, 21, 22, 24, 25, 31, 35, 46-48, 50-52). Biyokimyasal testlerin yanlış pozitif sonuç vermesi ile ilgili problemin çözümü olarak, araştırmacılar SCS tanısını koymak için en az 2 farklı hormonal bozukluğun ortaya konulması gerektiğini düşünmektedirler (21, 23, 45, 47).

- Günlük serum kortizol ritminin bozulması
- Gün içinde serum kortizol oranında yüzde artış
- Serum DHEA-S düzeyinin düşmesi
- Plazma ACTH düzeyinin baskılanması
- CRH stimülasyonuna yeterli ACTH yanıtının alınamaması
- Overnight 1 mg deksametazon supresyon testi ile kortizolün baskılanamaması
- Overnight 3 mg deksametazon supresyon testi ile kortizolün baskılanamaması
- Düşük doz deksametazon supresyon testi ile kortizolün baskılanamaması
- Yüksek doz deksametazon supresyon testi ile kortizolün baskılanamaması
- 24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımının artması

Normal bazal kortizol düzeylerine rağmen kortizolün fizyolojik sirkadyen ritminin kaybı SCS'li olgularda sıklıkla bildirilmiştir (17, 31, 47, 49). Mcleod ve ark.'nın yaptığı çalışmada diurnal kortizol ritminin kaybı bozulmuş adrenokortikal

fonksiyonun en hassas göstergesi olarak saptanmıştır (49). Ancak testin pratik olarak ayaktan takipler sırasında uygulanabilmesi ve sonuçlarının yorumlanmasının zor olması nedeniyle tarama testleri içinde kullanımı sınırlıdır (41).

İdrarda serbest kortizol atılımının ölçümü Cushing sendromu tanısında sıklıkla kullanılan bir testtir. Fakat testin yanlış negatiflik oranı %11, obez hastalarda ise yanlış pozitiflik oranı %27'dir. SCS saptanan olguların ise sadece %57'sinde ve hafif düzeyde idrarda serbest kortizol atılım artışı gözlenmiştir. SCS'li olgularda idrarda serbest kortizol atılım artışı oldukça geç ve sıklıkla aşikar Cushing sendromunda ortaya çıkan bir bulgudur. Yetersiz duyarlılığı nedeniyle idrarda serbest kortizol atılımı SCS taraması için çok da kullanışlı bir test değildir (13, 17, 31, 45, 47-49, 55).

Subklinik Cushing sendromlu olgularda serum kortizol artışı minimal de olsa ACTH sekresyonunu baskılayacak düzeydedir. Çalışmalarda klinik bulgu vermeyen bu tümörlerde ACTH seviyelerinin düşük ya da saptanamayacak düzeyde olduğu belirtilmiştir (17, 35, 45, 47-49). Bu hastalarda CRH stimülasyonu ile yeterli ACTH ve kortizol yanıtı da alınamayabilir. Fakat CRH uyarısı bazal ACTH düzeylerine çok da anlamlı bir bilgi eklememektedir (17, 31, 45, 47). Yapılan çalışmalarda CRH testine hastaların verdiği ACTH ve kortizol yanıtlarının geniş bir varyasyon ve farklı örnekler göstermesi nedeniyle bu testin yorumlanması çok da kolay olmamaktadır (31, 56). CRH uyarısı ile yeterli ACTH ve kortizol yanıtı alınamayan hastalar cerrahi sonrası adrenal yetmezlik riski ile karşı karşıyadır (17).

Serum DHEA-S düzeylerinde düşüş adrenal insidentalomalı hastalarda en sık rastlanan hormonal bulgudur. Bu düşüklüğün otonom kortizol üretiminin ACTH sekresyonunu suprese etmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (24, 31, 45, 55, 57). Ancak düşük serum DHEA-S düzeyinin otonom kortizol salınımının güvenilir ve indirek belirleyicisi olarak kullanıp kullanılamayacağına dair henüz yeterli bilgi yoktur (31, 57). Serum DHEA-S düzeyleri fizyolojik olarak yaş ile birlikte de düşüş göstermektedir. Bu da ileri yaşın hastalığı olan insidentalomalarda düşük serum DHEA-S düzeyinin nedeni olabilir (31).

Deksametazon supresyon testleri (DST) adrenal insidentalomalı hastalarda subklinik hiperkortizolizmin taranmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Test protokolleri deksametazon dozu ve yeterli kortizol supresyonu için gerekli eşik değer açısından farklılıklar göstermektedir. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü Bilim Konferansı bildirisinde overnight 1 mg DST otonom kortizol sekresyonunun değerlendirilmesinde standart test olarak önerilmiştir (6). Klasik düşük doz DST, overnight 1 mg DST'ye göre daha doğru sonuçlar verebilir. Fakat günlük pratikte uygulanımı çok da kolay olmamaktadır. DST'ye yeterli kortizol supresyonunun tanımı da tartışmaya açık bir konudur. 2002'de yapılan Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü bildirisinde 5µg/dl cut-off değer olarak belirlenmiştir. Ancak bazı araştırmacılar subklinik hiperkortizolizm olgularının yakalanabilmesi için daha düşük cut-off değerlerin kullanılmasını önermektedir. Bunun nedeni birçok sağlıklı bireyde 1 mg deksametazonu takiben kortizol düzeylerinin zar zor saptanabilmesidir (58). Cushing sendromu ile ilgili son ortak bildiri de cut-off değer 1,8µg/dl'e indirilmiştir (13). Fakat deksametazon testi sonrası kortizol cut-off değerinin bu değerlere çekilmesi ile özgüllük düşeceğinden ve buna bağlı olarak yalancı pozitif testler artacağından araştırmacıların bir kısmı daha yüksek deksametazon dozlarının (3 mg ya da 8 mg) kullanımını önermektedir (17, 18). Günümüzde bu kargaşayı çözmek için halen yeterli kanıt yoktur. Overnight 1 mg DST hiperkortizolizmin saptanması için spesifik olarak düzenlendiğinden bu testin tarama amacıyla kullanılması daha uygun görülmektedir. Yüksek doz DST'nin Cushing sendromu ayırıcı tanısı dışında kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur (42). DST tanı koymada sıklıkla kullanılan bir kriter olmasına rağmen her zaman anormal sonuç vermeyebilir. Torlantano ve ark.'nın yayınladığı bir vakada ünilateral adrenalectomi sonrası akut adrenal yetmezlik gelişmiştir. Bu hastada düşük ve yüksek doz DST'ne alınan yanıtlar normal olarak saptanmıştır. Tek anormallik Se75 kolesterol sintigrafisinde saptanmıştır (59).

Adrenal insidentalomaların endokrin özellikleri ile ilgili zengin veri olsa da, sessiz hiperkortizolizmin zararlı etkileri ile ilgili veri azdır (32). SCS'nin araştırılma sürecindeki belirsizliklere rağmen, klinik olarak bulgu vermeyen adrenal adenomlu birçok hastanın az da olsa kortizol fazlalığına maruz

kalabileceği düşünülmektedir (60). Bu hastalarda en azından hipertansiyon, obezite ve diyabet gibi metabolik sendrom içinde tanımlanan, Cushing sendromunun uzun süreli komplikasyonlarına rastlanabilir (13, 42, 43). İtalya'da yapılan 1004 adrenal insidentalomalı hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada hipertansiyon prevalansı %42, obezite prevalansı %28, diyabet prevalansı ise %10 saptanmıştır (27). Adrenal İnsidentaloma İtalyan Çalışma Grubu tarafından gerçekleştirilen ve 887 hastayı inceleyen diğer bir çalışmada hipertansiyon %46, obezite %36, diyabet ise %21 oranında saptanmıştır (17). Terzolo ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise klinik bulgusu olmayan adrenal kitlesi, normoglisemik ve obez olmayan hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon ve insülin rezistansı saptanmıştır. Bu bulguların SCS'li hastalarda non fonksiyone adenomlu hastalara oranla daha sık olduğu gözlenmiş, geceyarısı serum kortizol konsantrasyonu ve OGTT ile saptanan insülin duyarlılık indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon saptanmıştır (61). Fernandez-Real ve ark. non fonksiyone adrenal adenomlu hastalarda bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet prevalansının oldukça yüksek olduğunu saptamışlardır (62). Tauchmanova ve ark. ise adrenal insidentalomalı 126 hasta arasında SCS kriterlerine sahip 28 hastada kontrol grubuna kıyasla artmış kan basıncı, yüksek bel kalça oranı, yüksek trigliserit, total ve LDL- kolesterol, fibrinojen düzeyleri ve belirgin düzeyde artış gösteren karotis arter intima-medya kalınlığı ile anlamlı oranda artmış bir kardiyovasküler risk profili olduğunu göstermişlerdir (63). Osteoporoz da kortizol fazlalığına bağlı olarak ortaya çıkabilecek bir komplikasyondur. Fakat klinik bulgusu olmayan adrenal insidentalomalı hastalarda kemik mineral yoğunluğu ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Araştırmacıların bir kısmı ögonadal ya da hipogonadal SCS'li hastalarda kemik kitlesinde azalma saptarken (66-68), bazı araştırmacılar ise kemik mineral yoğunluğu açısından hastalar ve kontrol grubu arasında fark saptamamıştır (50, 64, 65).

Hastalığın subklinik formdan aşikar Cushing sendromuna ilerleyiş riskini değerlendiren çalışmalarda bu riskin oldukça düşük olduğu saptanmıştır (32, 35, 42). Adrenal insidentalomalı hastaların takibi sırasında belirgin klinik

tablonun oluşması olguların çok az bir kısmında oluşsa da, bu hastalarda subklinik hiperkortizolizmin ortaya çıkış oranının farklı çalışmalarda %0-11 arasında olduğu saptanmıştır (4). Çapı 3 cm ve üzerinde olan kitlelerde daha küçük kitlelere göre sessiz hiperfonksiyon ortaya çıkma riski daha yüksektir. Bu riskin 3-4 yıl sonra tamamen ortadan kalkmasa da, plato çizerek devam edeceği düşünülmektedir (33, 53). Bazı hastalarda ise subklinik hiperkortizolizmin spontan olarak düzeldiği gözlenmiştir (47). Bu bulgu adrenal adenomların zaman içinde salgıladığı kortizol düzeyinin değişkenlik gösterebileceğini düşündürmektedir. Ancak takip çalışmalarının olgu sayılarının az, takip sürelerinin ve takip kriterlerinin farklı olması sonuçların yorumlarını etkilemektedir.

SCS'li hastalarda tedavi ya adrenalectomi ya da sıkı takip olmaktadır (42, 43). Ancak SCS'li hastalarda, hastalığın klasik Cushing sendromuna ilerleyişi nadir olduğundan bu hastaların cerrahiden yarar görüp görmediği tartışmalıdır (32). Otonom kortizol sekresyon miktarı olgular arasında değişkenlik gösterdiğinden cerrahi ile sağlanacak metabolik yarar da farklılık gösterecektir. Plazma ACTH konsantrasyonu baskılı olan, idrarda serbest kortizol atılımı yüksek olan SCS'li olgularda, bu endokrinolojik bulguları normal olan genç (yaş<50) adrenal insidentalomalı hastalarda, yakın zamanda ortaya çıkan veya tedaviye dirençli Cushing sendromu ile ilişkili olabilecek metabolik hastalığı (hipertansiyon, obezite, diyabet) olanlarda cerrahi tedavi uygulanmalıdır (32). Cerrahi için aday olmayan hastalarda ise hipertansiyon, diyabet, dislipidemi ve metabolik sendromun diğer bulgularının saptanması, tedavisi ve kontrolü açısından düzenli ve dikkatli bir takip programı uygulanmalıdır (60). Subklinik hiperkortizolizmi olan hastalarda postoperatif adrenal yetmezlik nedeniyle perioperatif glukokortikoid replasmanı gereklidir (6, 8, 9). Bu hastalar HPA aksının düzelmesi açısından takip edilmelidir. Endokrin ya da sintigrafik verilere dayanılarak postoperatif adrenal yetmezlik riskinin değerlendirilmesi zor olduğundan tüm hastalarda adrenalectomi sonrası kısa süreli steroid replasmanı yapılması önerilmektedir (42, 43). HPA aksının sağlam olduğunun belirlenmesi sonrası steroid tedavisi kesilmelidir. Tüm veriler birbiri ile uyumlu olmasa da, adrenalectomi sonrası bu hastalarda kardiyovasküler risk profilinin

iyileşeceği düşünölmektedir (32, 52, 63). Bu tümörlerde otonom kortizol salınımı ve zararlı etkileri olgular arasında farklılık gösterdiğinden, bu olgulara yaklaşımda amaç metabolik ve kardiyovasköler olayların önlenmesi ise cerrahi, hayat tarzı değışikliğı ve farmakolojik tedavileri de içine alacak şekilde tüm olası müdahaleler ile risk, kar ve sonuçlar açısından karşılaştırılarak tedavi şekli belirlenmelidir (42).

İNSÜLİN HIPOGLİSEMİ TESTİ

İnsölin hipoglisemi testi ilk olarak 1941'de Fraser ve ark. tarafından HPA aksını değerdendiren bir test olarak tanımlanmıştır. Greenwood, Landon ve ark.'nın insölin enjeksiyonunun kortizol konsantrasyonunda hızlı artışa neden olduğunu göstermesi ile İHT rutin kullanıma girmiştir (73, 74).

Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın disfonksiyonuna bağılı olarak tam ya da kısmi ACTH eksikliği stressiz bireylerde sıklıkla asemptomatiktir. Ancak stresli uyarılar (travma, cerrahi, enfeksiyon...) varlığında HPA aksı yeterli serum kortizol yanıtını oluşturamaz. Buna bağılı olarak hayatı tehdit edici, ciddi sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle hipotalamik-hipofizer aksı tutan hastalığı olan ya da uzun süreli glukokortikoid tedavisi uygulanan hastalarda sekonder adrenal yetmezlik açısından HPA aksının stres karşısında vereceğı yanıtın test edilmesi gereklidir (70). İnsölin hipoglisemi testi, HPA aksın değerdendirilmesinde altın standart olarak kabul edilen bir testtir. Hipoglisemik stres hipofizer hormon salınımı için güçlü bir uyarandır. Testin yeterli olabilmesi için serum glukoz konsantrasyonunun 40 mg/dl'nin altına inmesi veya nöroglükopenik semptomların oluşması gerekmektedir. Test sonucunda HPA aksının normal olarak değerdendirilmesi için bazal konsantrasyona göre maksimum serum kortizol artışının 7 µg/dl'nin üzerine çıkması, bazal değerin iki katına çıkması ya da maksimum kortizol yanıtının 18 µg/dl ve üzerine yükselmesi gibi farklı kriterler kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda İHT sırasında saptanan maksimum plazma ACTH yanıtı ile ilgili veriler oldukça değışkenlik göstermektedir (69-71)

Subklinik hiperkortizolizm varlığında otonom ve hipofiz feedback ile baskılanamayan kortizol salgısı sonucu plazma ACTH düzeylerinin baskılı olduğu ve bu nedenle bu hastalarda cerrahi sonrası sekonder adrenal yetmezlik gelişebileceği gözlenmiştir. Charbonnel ve ark. 1981'de SCS saptanan bir olguda tanı sırasında ve postoperatif uyguladıkları İHT sonuçlarını bildirmiştir. Bu olguda tanı sırasında uygulanan testte İHT'ne yanıt olarak kortizol artışının yeterli olduğu ancak plazma ACTH düzeyinde yeterli artış saptanmadığı fakat bu tablonun postoperatif dönemde tekrarlandığında, diğer testler ile birlikte plazma ACTH yanıtında da düzelme olduğu bildirilmiştir (44). İnsülin hipoglisemi testinin adrenal insidentalomalı hastalarda SCS tanısındaki yeri ve duyarlılığını belirleyen bir çalışma yoktur.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ya da diğer polikliniklerden refere edilen, görüntüleme yöntemleri ile rastlantısal olarak adrenal kitle saptanmış hastalar alındı. Abdomen BT dışındaki görüntüleme yöntemleri (abdomen USG, toraks BT, abdomen MRI...) ile saptanan adrenal kitleler kontrastlı abdomen BT ile tekrar incelendi. Çapı 4 cm'nin altında olan, hipodens, homojen densiteli, düzgün konturlu, yoğunluğu kontrastsız BT'de <10HU, kontrastlı BT'de ise 14. dakikada <24HU, 30. dakikada <37HU ya da 30. dakikada 37-40HU olup 60.dakikada <30HU değerlerinde olan kitleler benign adrenal adenom olarak değerlendirildi. Bilinen adrenal dışı malignitesi olan, koroner arter hastalığı, surrenal yetmezliği ya da konvülziyon anamnezi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Yüksek olasılıkla benign adrenal adenomu temsil eden bu görüntüleme özelliklerini gösteren adrenal kitleli hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların hiçbirinde kortizol fazlalığına ait spesifik belirti ya da bulgu saptanmadı. Ciddi ya da paroksizmal hipertansiyon atakları olan, hipokalemi ($\leq 3,5$ mEq/L) saptanan, belirgin hiperandrojenizm bulgusu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların hiçbirinde glukokortikoid ilaç metabolizmasını etkileyecek ilaç (östrojen, rifampisin, antikonvülzan...) kullanımı yoktu.

Çalışma grubunu yaş ortalamaları $55,6 \pm 6,7$ yıl (sınırları 40-65 yıl) olan, 17'si kadın 3'ü erkek olmak üzere toplam 20 hasta oluşturdu. Hastalarda saptanan kitle boyutu $22,40 \pm 6,99$ mm (sınırları 10-35 mm) idi. Hastaların tümünde tanısal görüntüleme yöntemleri adrenal dışı nedenlerle gerçekleştirilmişti. Adrenal kitleler 8/20 hastada (%40) sağ adrenal bezde, 8/20 hastada (%40) sol adrenal bezde ve 4/20 hastada (%20) ise bilateral lokalize idi. Adrenal insidentalomalı hastaların klinik özellikleri Tablo-2'de verilmiştir. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul komisyonu tarafından onaylanan protokole göre, çalışmanın içeriği hakkında hastalar bilgilendirildi ve yazılı izinleri alındı.

Tablo-2: Adrenal insidentalomalı hastaların klinik özellikleri

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	Kitle boyutu (mm)	Kitle lokalizasyonu	Görüntüleme endikasyonu
1	64	K	15x12, 15x20	Bilateral	Öksürük
2	61	K	13x20, 33x22	Bilateral	Yan ağrısı
3	57	K	20x35	Sol	Karın ağrısı
4	58	K	15x20	Sağ	Non-spesifik semptom
5	57	K	25x20	Sol	Sırt ağrısı
6	53	K	20x15	Sağ	Tekrarlayan İYE
7	45	K	30x30	Sağ	Karın ağrısı
8	63	E	20x20	Sol	Karın ağrısı
9	58	K	15x15	Sağ	Karın ağrısı, bulantı
10	56	E	30x20, 20x15	Bilateral	Göğüs ağrısı
11	58	K	10x10	Sol	Non-spesifik semptom
12	61	K	20x20	Sol	Öksürük
13	65	K	10x10	Sol	Yan ağrısı
14	61	K	20x12	Sağ	Check-up
15	40	E	20x30	Sağ	Non-spesifik semptom
16	56	K	15x25	Sağ	Konstipasyon
17	50	K	25x15, 25x15	Bilateral	Non-spesifik semptom
18	49	K	20x15	Sol	Konstipasyon
19	46	K	20x25	Sol	Yan ağrısı
20	53	K	15x10	Sağ	Sırt ağrısı

İlk Değerlendirme:

Çalışmaya alınan tüm hastaların ayrıntılı öyküleri alındı. Genel fizik muayeneleri ve hiperkortizolizme ait fenotipik özellikler açısından ayrıntılı muayeneleri yapıldı. Feokromositoma açısından 24 saatlik idrarda adrenalin ve noradrenalin atılımları; aldosteron sekresyonu yapan adrenal adenomlar açısından ise serum potasyum düzeyi, ayakta iken plazma renin aktivitesi ve

aldosteron düzeyleri, hiperandrojenizm açısından serum androstenedion, DHEA-S ve total testesteron düzeyleri ölçüldü. Bu değerlendirmeleri normal sınırlarda olan hastalarda feokromositoma, hiperaldosteronizm ve hiperandrojenizm dışlanmış kabul edildi.

Klinik Takipler:

Yapılan ilk değerlendirme sonrası hastalar subklinik hiperkortizolizme yönelik hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı değerlendirme amacı ile Endokrinoloji Bilim Dalı Kliniği'ne yatışları yapılarak hormonal tetkikleri ve dinamik testleri yapıldı. 24 saatlik stabilizasyon süreci sonrası tüm hastalara aşağıda belirtilen testler uygulandı.

- 1-) 08:00 serum DHEA-S düzeyi ölçümü
- 2-) 08:00 plazma ACTH ve serum kortizol düzeyi ölçümü
- 3-) 24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımı (24-UFC)
- 4-) Diurnal kortizol ritminin belirlenmesi
- 5-) İnsülin hipoglisemi testi
- 6-) Overnight 1 mg deksametazon supresyon testi
- 7-) Overnight 3 mg deksametazon supresyon testi
- 8-) 2 günlük düşük doz deksametazon supresyon testi

Diurnal Kortizol Ritmi:

Diurnal kortizol ritminin belirlenmesi için gerekli kan alımları sırasında hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın stres ilişkili aktivasyonunu önlemek amacıyla yatış yapıldığı gün hastaların ön kol venlerine Novo cath 20Gx32 mm nolu anjioket ile damaryolu açıldı. 24 saatlik stabilizasyon dönemi sonrası 3 saat ara ile toplam 8 kortizol ölçümü için kan örnekleri alındı. Tüm ölçümlerin aritmetik ortalaması alınarak günlük ortalama kortizol düzeyi hesaplandı. Kortizol yüzde oranı (%F) ise $24:00 \text{ kortizol} / 08:00 \text{ kortizol} \times 100$ formülü ile hesaplandı.

Dinamik Testler

İnsülin Hipoglisemi Testi:

Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın değerlendirilmesinde altın standart olarak bilinen insülin hipoglisemi testi en az 8 saatlik açlık sonrası, hastalar yatar pozisyonda iken ve doktor gözetiminde uygulandı. Hastalara Novo cath 20Gx32 mm nolu anjioket ile biri hipoglisemi oluşumunu takiben %10 dekstroz infüzyonu için, diğeri ise kan örneklerinin alınması için kullanılmak üzere test başlangıcından 30 dk önce iki damar yolu açıldı. Yatak başlarında %10 dekstroz solüsyonu hazır olarak bekletilen hastalara 0,15ü/kg regüler insülin (Actrapid HM flakon, Novo Nordisk) intravenöz olarak uygulandı. 60 dakika içinde hipoglisemi gelişmeyen hastalarda 0,1ü/kg regüler insülin tekrar uygulandı. Glukoz düzeyleri kan şekeri ölçüm cihazı (Precision Pcx, Medisense UK Ltd, UK) ile 15 dakika aralar ile takip edildi. Glukoz düzeyi 40 mg/dl'nin altına inmesi ya da nöroglikopenik semptomların gelişimini takiben 0., 15., 30., 45., 60. ve 90. dakikalarda serum kortizol düzeylerinin ölçülmesi için kan örnekleri alındı.

Deksametazon Supresyon Testleri:

Hiperkortizolizm taranmasında standart test olarak kabul edilen overnight 1 mg deksametazon supresyon testi için 1 mg deksametazonun 23:00'de alınmasını takiben ertesi gün 08:00'de serum kortizol konsantrasyonu için örnek alındı. Overnight 3 mg deksametazon supresyon testinde ise 23:00 de alınan 3 mg deksametazonu takiben ertesi gün 08:00'de serum kortizol konsantrasyonu için örnek alındı. Düşük doz deksametazon supresyon testi için ise 2 gün boyunca 6 saat arayla alınan 0,5 mg deksametazonu takiben deksametazonun son dozundan 6 saat sonra 08:00'de serum kortizol konsantrasyonunu ölçmek için kan alındı.

Değerlendirme Kriterleri:

Hastalar yapılan değerlendirmelerin sonuçlarına dayanılarak kesin SCS, olası SCS ya da normal olarak 3 gruba ayrıldı. Düşük doz deksametazon supresyon testi ile serum kortizol konsantrasyonunun 1,8 µg/dl'nin altına indirilememesine ilave olarak aşağıda belirtilen kriterlerin en az üçünde anormallik tespit edilen hastalar kesin subklinik Cushing sendromu olarak kabul edildi. Bu kriterlere uyumlu olmayan ancak belirlenen kriterler içinde en az 3 bozukluğun tespit edildiği hastalar olası SCS olarak tanımlandı. Diğer hastalar ise non fonksiyone adenom olarak değerlendirildi.

SCS tanısı için kullanılan kriterler;

- 08:00 DHEA-S düzeyinin düşük olması (yaş ve cinsiyete göre belirlenen normal değerlerin altında olması)
- 08:00 ACTH düzeyinin baskılı olması (<10 pg/ml)
- 08:00 bazal serum kortizol konsantrasyonunun yüksek olması (>20µg/dl)
- 24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımının yüksek olması (> 100 µg/24 saat)
- Geceyarısı (24:00) serum kortizol düzeyinin baskılanmaması (> 5µg/dl)
- Kortizol yüzde oranının yüksek olması (>%50)
- Ortalama kortizol düzeyinin yüksek olması (>10µg/dl)
- Overnight 1 mg deksametazon supresyon testi sonrası serum kortizol düzeyinin baskılanmaması (>1,8 µg/dl)
- Overnight 3 mg deksametazon supresyon testi sonrası serum kortizol düzeyinin baskılanmaması (>1,8 µg/dl)
- 2 günlük düşük doz deksametazon supresyon testi sonrası serum kortizol düzeyinin baskılanmaması (>1,8 µg/dl)

Hormon Dışı Değerlendirmeler:

Tüm hastaların boy, kilo, bel ve kalça çevreleri ölçüldü. Bel çevresi için ksifoid proçes ile umblikus arasında ölçülen en düşük değer; kalça çevresi için

ise büyük trochanterler üzerinden ölçülen en yüksek değer kaydedildi. Bulunan bel çevresi kalça çevresine bölünerek bel kalça oranı (BKO) belirlendi. Vücut kitle indeksi (VKİ) ise kilo/boy² (kg/m²) formülü ile hesaplandı. BKO için erkeklerde 0,95, kadınlarda 0,8 sınır değerler olarak alındı. VKİ 18,5-24,9 kg/m² arasında olanlar normal kilolu, 25-29,9 kg/m² arasında olanlar fazla kilolu, ≥30 kg/m² ise obez olarak değerlendirildi (14, 15). Biyoelektrik impedansmetre (TANİTA Corporation, Tokyo/Japan) ile vücut yağ oranları belirlendi. Vücut yağ oranı için normal değerler erkekler için %15-20, kadınlar için %25-30 olarak alındı.

Hastaların lipid profilleri (total kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserit), glukoz, HbA1c düzeylerini içeren biyokimyasal parametreleri rutin laboratuvar yöntemleri ile çalışıldı. Tip 2 diyabetes mellitus tanısı olan bir hasta (hasta no:2) hariç tüm hastalara 75 gr glukoz ile oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulandı. 3 gün süre ile günde en az ortalama 250 gr karbonhidrat içeren bir diyet sonrası uygulanan testte, en az 10 saatlik açlık sonrası 300 ml su içine karıştırılan 75 gr glukozun içimini takiben 0 ve 2. saatlerde glukoz düzeyleri ölçüldü. Hastaların test sürecinde gıda alımlarına, sigara içmelerine ve aşırı fiziksel aktivitelerine izin verilmedi. Açlık plazma glukozu <100 mg/dl, OGTT 2.saat glukozu <140 mg/dl olarak saptandığında normal; açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl saptandığında bozulmuş açlık glisemisi; OGTT 2.saati 140-199 mg/dl ise bozulmuş glukoz toleransı ve OGTT 2.saati > 200 mg/dl ise diyabetes mellitus tanısı koyuldu (16). Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) ile kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapıldı. Hastaların kemik mineral yoğunlukları Z-skoru kullanılarak değerlendirildi.

Biyokimyasal Analizler:

Serum kortizol konsantrasyonunun ölçümü için alınan kan örnekleri 1 saat içinde santrifüje edilerek ayrılan serum -20 C° de donduruldu ve ardından -80 C° de saklandı. İdrar örnekleri ise 24 saatlik miktarları kaydedilerek -20°de donduruldu ve -80°de saklandı. Tüm serum ve idrar örnekleri çalışma tamamlandıktan sonra tek seferde çalışıldı. Serum kortizolü ve DHEA-S

elektrokemilüminens immunoassay yöntemi ile (Elecsys Systems 2010, Roche Diagnostics, Germany) çalışıldı. Serum kortizol için inter-assay ve intra-assay varyasyon katsayısı %10'dan küçük idi. DHEA-S için normal değerler; erkeklerde 35-44 yaş: 93,6-450,6 µg/dl, 55-64 yaş: 54,4-311,2 µg/dl; kadınlarda 45-54 yaş: 37,1-270 µg/dl, 55-64 yaş:19,8-216 µg/dl olarak alındı. 24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımı, idrar örnekleri diklorometan ile ekstrakte edildikten sonra elektrokemilüminens immunoassay yöntemi ile (Elecsys Systems 2010, Roche Diagnostics, Germany) çalışıldı. Serum ACTH ise kemilüminesent immünometrik assay yöntemi (Immulite 2000 Analyzer, Diagnostic Products Corporation, USA) İHT sonrası bekletilmeden çalışıldı.

İstatiksel Analizler:

Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama±SD ve frekans (sayı ve %) olarak hesaplandı. Değişkenler arası ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. $P \leq 0.05$ ise sonuç istatistik olarak anlamlı kabul edildi. Yapılan sınıflandırmalar sonucunda 3 grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, farklı olan grupların belirlenmesinde ise Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bonferroni düzeltilmesi sonucunda $P \leq 0.02$ ise gruplar arasındaki farklar istatistik olarak anlamlı kabul edildi. Duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif kestirim gücü hesaplamalarında standart istatistik testleri kullanıldı. Bütün hesaplamalarda SPSS 11.5 bilgisayar paket programı kullanıldı.

BULGULAR

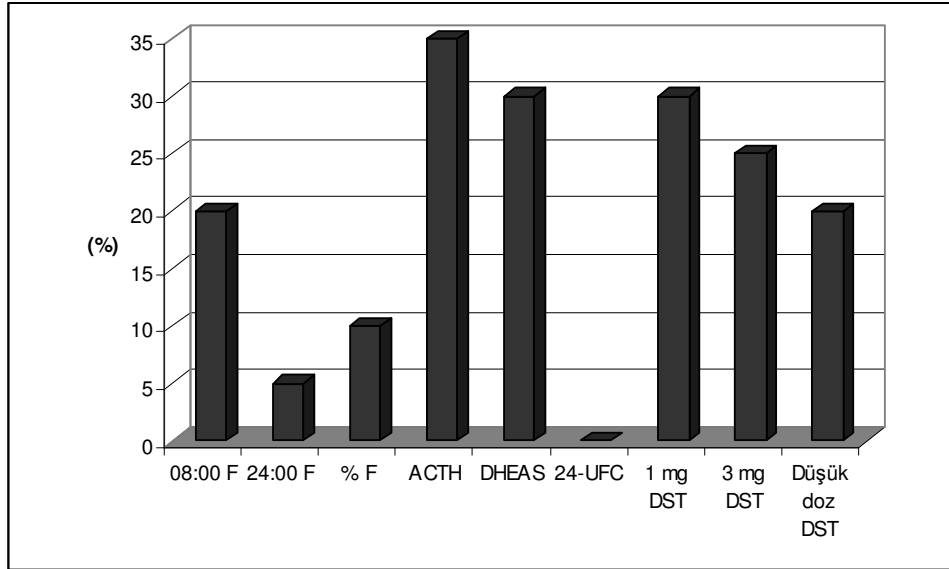
Çalışmamızda klinik olarak hormonal fazlalığa ait belirti ya da bulgusu olmayan 20 adrenal insidentalomalı hastada subklinik hiperkortizolizme yönelik detaylı hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aks değerlendirmeleri yapıldı. Olguların HPA aksı incelenmesinde kullanılan hormonal veriler Tablo-3'de verilmiştir.

Tablo-3: Hastaların hormonal özellikleri.

Hasta no	08:00 F (µg/dl)	24:00 F (µg/dl)	08:00 ACTH (pg/ml)	08:00 DHEA-S (µg/dl)	24-UFC (µg/gün)	% F	Ort F (µg/dl)	1 mg DST (µg/dl)	3 mg DST (µg/dl)	Düşük doz DST (µg/dl)
1	10,5	4,3	14,1	70,1	66,5	30	8,1	2,1*	2,0*	2,9*
2	11,6	3,5	6,2*	30,1*	16,0	53*	6,3	2,9*	4,1*	3,0*
3	20,4*	3,0	10,2	105,1	22,5	20	6,6	1,3	0,7	1,1
4	13,4	1,6	11,2	61,8	24,5	25	4,9	1,1	1,1	0,9
5	18,5	2,6	7,9*	24,5	20,0	26	8,2	2,3*	2,0*	1,7
6	9,8	2,0	21,3	120,9	59,2	23	5,4	0,8	0,6	0,6
7	6,8	1,9	11,4	9,8*	45,9	24	4,8	1,7	1,4	1,9*
8	13,1	4,4	19,3	155,6	69,7	35	6,5	1,2	0,9	1,0
9	6,9	2,0	11,3	82,4	33,5	16	5,7	2,2*	1,5	1,6
10	21,5*	2,7	5,7*	98,0	51,0	50*	4,3	1,0	1,1	1,4
11	12,6	1,2	17,7	48,5	30,0	15	3,9	0,4	0,3	0,3
12	15,6	0,9	8,5*	12,9*	92,5	10	4,5	0,8	0,8	0,9
13	17,9	4,3	23,5	38,4	95,2	41	8,5	0,9	0,5	0,5
14	15,1	3,7	8,6*	36,2	44,5	38	8,9	1,2	0,9	0,8
15	9,8	2,5	5,0*	51,0*	66,8	43	7,3	0,6	0,5	0,5
16	26,5*	1,6	11,0	98,5	97,5	14	6,8	2,8*	0,9	1,2
17	10,1	2,1	9,1*	28,7*	23,4	15	6,3	1,5	1,9*	1,8*
18	22,3*	4,1	10,5	66,0	86,5	32	10,1*	3,0*	3,7*	4,9*
19	8,7	7,6*	10,7	37,6	40,0	89*	7,7	1,1	0,8	0,8
20	5,7	4,1	10,2	32,0*	17,2	45	4,4	0,6	0,5	0,5
ort	13,8	3,0	11,7	60,4	50,1	32,2	6,4	1,5	1,3	1,4
SD	5,7	1,5	5,1	38,9	27,6	18,3	1,7	0,8	1,0	1,1

(*:hastalarda normal değerlerin dışında saptanan hormonal kriterler, F:kortizol, 24-UFC:24 saatlik idrarda kortizol atılımı)

Hastaların sabah (08:00) serum kortizol konsantrasyonunun 6,9-26,5 µg/dl arasında, geceyarısı serum kortizol düzeylerinin ise 0,9-7,6 µg/dl arasında olduğu görüldü. Sabah 08:00 serum kortizol konsantrasyonu hastaların 4'ünde (%20) normal değerlerin üzerinde idi. Geceyarısı serum kortizol konsantrasyonu ise sadece 1 hastada (%5) 5 µg/dl'nin üzerinde idi. Kortizol yüzde oranı hastaların 2'sinde (%10) %50'nin üzerinde idi. Bazal 08:00 plazma ACTH düzeyleri 7 hastada (%35) 10 pg/ml'nin altında saptandı. Bazal 08:00 DHEA-S düzeyleri ise hastaların yaş ve cinsiyetlerine göre belirlenmiş olan normal değerlere göre incelendiğinde hastaların 6'sında (%30) normal sınırların altında idi. Bazal DHEA-S ve ACTH düzeyleri arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($r=0,36$; $p=0,102$). (Tablo-4) Hastaların tümünde 24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımı normal sınırlar içinde olduğu saptandı (sınırları:16-97,5 µg/24 saat). Adrenal insidentalomalı tüm hastalarda HPA aks fonksiyonunu değerlendiren kriterlerin pozitiflik oranları Şekil-1'de gösterilmiştir.



Şekil-1: Otonom kortizol sekresyonunu gösteren hormonal parametrelerin pozitiflik oranları

Serum kortizol konsantrasyonu 1 mg DST sonrası ortalama $1,47 \pm 0,80$ µg/dl olarak saptandı. Hastaların 6'sında (hasta no 1, 2, 5, 9, 16, 18) serum kortizol konsantrasyonu test sonrası 1,8 µg/dl'nin altına indirilemedi (Şekil-1).

Overnight 1 mg DST sonrası kortizol cut-off değerinin düşük tutulması ile yalancı pozitiflik oranının yükseleceği ve bu nedenle tarama testi olarak daha yüksek dozların kullanılması gerektiğini savunan bazı çalışmaların ışığında, çalışmamızda 1mg DST sonuçlarının overnight 3 mg DST ile korelasyonunu incelendi (17, 18). Serum kortizol konsantrasyonu 3 mg DST sonrası ortalama $1,30 \pm 1,02 \mu\text{g/dl}$ idi. Hastaların 5'inde (hasta no 1, 2, 5, 17, 18) ise 3 mg DST sonrası kortizol düzeyleri $1,8 \mu\text{g/dl}$ 'nin altına indirilemedi (Şekil-1). 1mg ve 3 mg DST sonrası kortizol düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği saptandı ($r=0,815$, $p<0,01$). Düşük doz DST sonrası serum kortizol konsantrasyonu $0,36-4,9 \mu\text{g/dl}$ (ortalama $1,42 \pm 1,10 \mu\text{g/dl}$) arasında saptandı. Hastaların 4'ünde (hasta no 1, 2, 7, 18) düşük doz DST sonrası serum kortizol konsantrasyonu $1,8 \mu\text{g/dl}$ 'nin altına indirilemedi (Şekil-1). DST sonrası serum kortizol konsantrasyonu ile bazal ACTH, DHEA-S, 24:00 ve 08:00 serum kortizol konsantrasyonları, 24-UFC ve kortizol yüzde oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo-4).

Tablo-4: 1 mg, 3 mg, düşük doz DST, 08:00 serum DHEA-S ve tümör boyutu ile 08:00 ACTH, 08:00 DHEA-S, idrar kortizol, kortizol yüzde oranı, 08:00 ve 24:00 serum kortizol ilişkisi

		08:00 ACTH	08:00 DHEA-S	24:00 F	08:00 F	24-UFC	%F
1MGDST	r	-0,260	0,017	0,047	0,337	0,073	-0,103
	p	0,268	0,942	0,843	0,146	0,761	0,665
3MG DST	r	-0,346	-0,179	0,123	0,111	-0,123	0,076
	p	0,135	0,450	0,606	0,640	0,605	0,750
DÜŞÜK DOZ DST	r	-0,252	-0,058	0,141	0,209	0,089	-0,021
	p	0,283	0,807	0,553	0,377	0,710	0,930
08:00 DHEA-S	r	0,376	1	0,026	0,277	0,221	-0,111
	p	0,102		0,915	0,237	0,348	0,640
TÜMÖR BOYUTU	r	-0,639	0,031	0,006	0,164	-0,224	0,189
	p	0,002	0,896	0,979	0,491	0,342	0,425

Hastalar daha önce belirlenen kriterlere göre kesin SCS, olası SCS ve non fonksiyone adenom olarak 3 gruba ayrıldı. Düşük doz DST sonrası serum kortizol konsantrasyonu 1,8 µg/dl'nin altına indirilemeyen ve diğer kriterlerin en az üçüne sahip hastalar kesin SCS olarak değerlendirildi. Kesin SCS düşünülen gruba 2 hasta (hasta no:2, 18) alındı. Hasta no:2 için overnight 1 ve 3 mg DST sonrası serum kortizol konsantrasyonu sırasıyla 2,9 µg/dl ve 4,1 µg/dl olarak saptandı. Düşük doz DST sonrası ise serum kortizol konsantrasyonu 3 µg/dl idi. Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı değerlendiren diğer parametreler içinde ise plazma ACTH düzeyi < 10 pg/ml, serum DHEA-S konsantrasyonu ise normalin alt sınırına yakın, kortizol yüzde oranı ise > %50 idi. Hasta no:18 için ise 1 mg, 3 mg ve düşük doz DST sonrası serum kortizol konsantrasyonu sırasıyla 3 µg/dl, 3,7 µg/dl ve 4,9 µg/dl saptandı. Hastanın bazal ACTH konsantrasyonu 10,5 pg/ml ile sınırdaki, sabah serum kortizol konsantrasyonu ise yüksek idi. Belirlenen kriterlerden en az üçüne sahip hastalar ise olası SCS olarak değerlendirildi. Olası SCS düşünülen gruba ise 5 (hasta no:1, 5, 10, 17, 19) hasta alındı. Diğer hastalar ise non fonksiyone adenom grubuna dahil edildi. Kesin, olası SCS ve non fonksiyone adenom olarak değerlendirilen hastaların hormonal özellikleri Tablo-5'de verilmiştir.

Tablo-5: Kesin, olası SCS ve non fonksiyone adenom olarak gruplanan hastaların hormonal özellikleri (F:kortizol, 24-UFC:24 saatlik idrar kortizol)

	Kesin SCS (n:2)	Olası SCS (n:5)	Normal (n:13)	P-değeri
08:00 ACTH (pg/ml)	8,35±3,03	9,52±3,14	13,01±5,57	0,255
08:00 DHEA-S (µg/dl)	48,07±25,35	51,79±31,42	65,62±43,99	0,707
08:00 F (µg/dl)	16,95±7,56	13,85±5,74	13,36±5,91	0,662
24:00 F (µg/dl)	3,80±0,42	3,86±2,24	2,55±1,21	0,229
24-UFC (µg/gün)	51,25±49,85	40,18±19,35	53,78±28,69	0,610
ORT F (µg/dl)	8,18±2,70	6,94±1,63	6,01±1,58	0,414
% F	42,50±14,8	42,08±29,07	26,94±12,02	0,249
1 MG DST (µg/dl)	2,95±0,07	1,60±0,58	1,20±0,68	0,039
3 MG DST (µg/dl)	3,90±0,28	1,56±0,56	0,81±0,36	0,008
Düşük doz DST (µg/dl)	3,95±1,34	1,72±0,76	0,91±0,45	0,014

Bu çalışmada adrenal insidentalomalı hastalar arasında SCS prevalansı %10 olarak belirlendi. Kesin SCS tanısı alan hastalarda bazal ACTH konsantrasyonu değerlendirildiğinde 2 no'lu hastada 10 pg/ml'den düşük, 18 no'lu hastada ise 10,5 pg/ml olarak saptandı. Hastaların ikisinde de 24-UFC atılımları normal aralıkta idi. Bazal 08:00 serum kortizol konsantrasyonu sadece 18 no'lu hastada 22,3 µg/dl ile yüksek saptandı. Bazal 08:00 DHEA-S konsantrasyonu 18 no'lu hastada normal aralıkta; 2 no'lu hastada ise normalin alt sınırına yakındı. Geceyarısı kortizol düzeylerinin 2 hastada da 5 µg/dl'nin

altında olduğu saptandı. Yüzde kortizol oranları 2 no'lu hastada %53 ile yüksek, diğer hastada normal düzeyde olduğu gözlemlendi.

HPA aksının değerlendirilmesine ilişkin parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmasında sadece deksametazon supresyon testleri (1mg, 3 mg ve 2 günlük düşük doz DST) sonrası kortizol düzeylerinin 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla 0,039; 0,008; 0,014). Deksametazon supresyon testleri dışında diğer parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı fark gözlenmedi.

Tüm grup ele alındığında hipertansiyon sıklığı %60, obezite sıklığı %75, bozulmuş glukoz toleransı sıklığı %40, tip 2 diyabet sıklığı %10, osteoporoz sıklığı ise %5 olarak saptandı. Subklinik Cushing sendromu kriterlerine göre gruplar ayrıldıktan sonra bazı antropometrik ve biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldı (Tablo-6). Yaş, BMI, BKO açısından gruplar arasında benzer dağılım olduğu görüldü. Biyoelektrik impedansmetre ile saptanan vücut yağ oranı kesin SCS'li olgularda, olası SCS'li ve nonfonksiyone adenomlu hastalara göre daha yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmaya alınan hastalarda tümör boyutları 10-35 mm arasında idi (ortalama 22,4±6,99 mm). Tümör boyutu ile 08:00 ACTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon mevcuttu ($r=-0,639$; $p=0,002$). (Tablo-4) Bazal ACTH, DHEA-S, sabah ve geceyarısı serum kortizol konsantrasyonu, 24-saatlik idrarda serbest kortizol atılımı ve kortizol yüzde oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Tümör boyutunun kesin ve olası SCS'li olgularda daha yüksek olduğu gözlemlendi. Fakat bu fark istatistiksel olarak belirgin düzeyde değildi.

İnsidentalomalı hastalar arasında hipertansiyonu olan olguların uzun süreli antihipertansif tedavi ile regüle seyretmesi nedeniyle gruplar arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Kesin SCS olarak değerlendirilen hastaların ikisi de antihipertansif tedavi altında idi. Hastalardan biri (hasta no:2) tip 2 diabetes mellitus tanısı ile oral antidiyabetik tedavi ile takipte idi. Diğer hastanın glukoz metabolizmasının OGTT sonucunda normal olduğu görüldü. Hastaların tümünde dislipidemi mevcuttu. Gruplar

osteoporoz açısından karşılaştırıldığında femur ve lomber Z-skorumları arasında, istatistiksel düzeyde anlamlı fark saptanmadı.

Tablo-6: Kesin, olası SCS ve non fonksiyone adenomlu hastalarda klinik ve biyokimyasal özellikler

	Kesin SCS (n:2)	Olası SCS (n:5)	Normal (n:13)	P-değeri
Yaş (yıl)	55±8,48	54,6±6,91	56±7	0,826
Tümör Boyutu (mm)	26,5±9,19	25±3,53	20,76±7,59	0,301
BMI (kg/m ²)	32,5±7,77	32,4±4,39	31,53±2,57	0,992
BKO	0,80±0,042	0,87±0,042	0,8738±0,066	0,185
Vücut yağ oranı (%)	60±19,09	48,3±12,21	45,03±9,16	0,368
T. Kolesterol (mg/dl)	236±28,28	216,4±44,13	236,69±42,39	0,551
HDL-Kolesterol (mg/dl)	48,5±7,77	61,4±13,68	55,61±8,93	0,379
LDL-Kolesterol (mg/dl)	150,5±14,84	126,4±42,15	149,3±32,87	0,603
Trigliserit (mg/dl)	168,5±30,40	140,40±52,48	156,53±77,49	0,789
Glukoz (mg/dl)	150,5±95	90,12±16,42	91,84±13,40	0,741
OGTT 2.saat (mg/dl)	99	139 ±38,6	138,92±48,23	0,541
HbA1c (%)	7,35±3,18	5,9±0,33	5,7±0,37	0,641
SKB (mmHg)	130±14,14	126±11,4	132,30±17,86	0,844
DKB (mmHg)	85±7,07	80±0	81,53±11,43	0,692
DEXA Z-Femur-total	2,75±1,1	1,0±0,6	0,87±1,4	0,254
DEXA Z-Lomber-total	1,8±0,8	-1,0±0,6	-0,07±1,3	0,136

(BMI: vücut kitle indeksi, BKO: bel kalça oranı, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı)

Tüm adrenal insidentalomalı hastalara HPA aksını değerlendirmede altın standart olarak kabul edilen insülin hipoglisemi testi uygulandı. Hastaların hepsinde semptomatik hipoglisemi oluşturuldu (glukoz <40 mg/dl; nöroglikopenik semptomlar +). Testte bazal düzeye göre saptanan maksimum plazma ACTH ve serum kortizol artışları belirlendi (Δ ACTH: 56,19 \pm 41,05 pg/ml, Δ kortizol: 10,24 \pm 4,02 μ g/dl). Hastalarda İHT ile saptanan plazma Δ ACTH değerinin, HPA aksın düzenini inceleyen diğer parametreler ile istatistiksel düzeyde anlamlı korelasyonu saptanmadı. İHT ile belirlenen Δ serum kortizol düzeyinin ise sadece 3 mg DST ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon mevcuttu. (Tablo-7)

Tablo-7: İHT serum kortizol ve plazma ACTH yanıtlarının HPA aksını değerlendiren diğer parametreler ile korelasyonu

İHT	08:00 F	08:00 ACTH	08:00 DHEA-S	24:00 F	24-UFC	% F	Ortalama F	1 mg DST	3 mg DST	Düşük doz DST
Δ F	-0,209	0,346	0,239	-0,193	-0,137	-0,296	-0,314	-0,411	-0,463	-0,367
r	0,377	0,135	0,310	0,415	0,566	0,205	0,177	0,072	0,040	0,111
p										
Δ ACT										
H	0,201	0,016	0,238	0,013	0,255	-0,132	0,030	0,085	-0,175	0,015
r	0,396	0,947	0,313	0,958	0,277	0,579	0,901	0,721	0,462	0,951
p										

(Δ F:uyarılmış serum kortizol artışı, Δ ACTH : uyarılmış plazma ACTH artışı)

Kesin SCS olarak değerlendirilen hastaların ikisinde de semptomatik hipoglisemiye takiben kortizol yanıtının 7 μ g/dl'nin altında kaldığı gözlemlendi. 2 ve 18 no'lu hastalar için bazal serum kortizol konsantrasyonuna göre uyarılmış

maksimum serum kortizol yanıtı arasındaki fark sırasıyla 1,6 ve 6 idi. Kesin SCS'li olgularda İHT bazal serum kortizol konsantrasyonu diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte idi ($p=0,0115$). İHT'ne yanıt olarak uyarılmış serum kortizol artışının kesin SCS'li hastalarda diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakın farklılık gösterdiği görüldü ($p=0,053$). Ancak İHT bazal, maksimum plazma ACTH ve uyarılmış plazma ACTH artışının ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekte idi ($p=0,127$). (Tablo-8)

Tablo-8: Kesin, olası SCS ve non fonksiyone adenom olarak değerlendirilen gruplarda İHT yanıtları

İHT	Kesin SCS (n:2)	Olası SCS (n:5)	Normal (n:13)	P-değeri
Bazal serum F ($\mu\text{g/dl}$)	19,35 \pm 4,87	9,76 \pm 2,39	10,27 \pm 3,83	0,0115
Bazal plazma ACTH (pg/ml)	61 \pm 79,19	14,63 \pm 9,42	44,25 \pm 53,5	0,4289
Maksimum serum F ($\mu\text{g/dl}$)	22,85 \pm 7,56	19,28 \pm 6,05	21,7 \pm 2,55	0,4576
Maksimum plazma ACTH (pg/ml)	67,25 \pm 70,35	36,64 \pm 25,72	79,93 \pm 40,47	0,1517
Δ F ($\mu\text{g/dl}$)	3,80 \pm 3,11	11,98 \pm 3,20	11,59 \pm 4,32	0,053
Δ ACTH (pg/ml)	61,54 \pm 69,21	21,60 \pm 17,50	63,30 \pm 38,15	0,127

Düşük doz DST ile yeterli kortizol supresyonu sağlanan ancak HPA aks düzeninin değerlendirilmesi için belirlenen diğer parametrelerde bozuklukların olduğu bir hastada da (hasta no:5) İHT'inde yeterli kortizol yanıtı alınamadı.

Bu hastada test glukoz düzeyi 22mg/dl ve terleme, açlık hissi gibi nöroglikopenik semptomlar saptanarak başlandı. Ancak hastanın Δ kortizol:1 $\mu\text{g/dl}$, Δ ACTH: 0,83 pg/ml olarak saptandı. Hastanın bazal 08:00 plazma

ACTH: 7,97 pg/ml, bazal 08:00 DHEA-S:24,53 µg/dl idi. Diurnal kortizol ritminin normal olduğu belirlendi (24:00 serum kortizol:2,6 µg/dl, kortizol yüzde oranı:%26). Deksametazon supresyon testlerinde kortizol düzeyleri 1 ve 3 mg ile sırasıyla 2,3 ve 2 µg/dl olarak saptandı. 2gün 2mg DST sonrası kortizol düzeyi 1,7 µg/dl idi.

İHT sonrası serum kortizol konsantrasyon artışının SCS tanısı konulmasındaki duyarlılığı %42, özgüllüğü ise %84 olarak belirlendi. SCS tanısı konulması için belirlenen kriterlerin özellikleri tablo-9'da verilmiştir.

Tablo -9: SCS tanısı için kullanılan testlerin özellikleri

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif kestirim gücü (%)	Negatif kestirim gücü (%)
08:00 F	28,5	84	50	68
08:00 ACTH	57	76	57	76
08:00 DHEA-S	28,5	69	33	64
24:00 F	14	100	100	68
İHTA F	42	84	60	73
1 mg DST	50	78	50	78
3 mg DST	71	100	100	86
Düşük doz DST	42	92	75	75
% F	28	100	100	72

TARTIŞMA

Radyoloji alanındaki teknolojik ilerleme ile sıklığı artış gösteren adrenal insidentalomalar, subklinik hastalıkların çok sık oranda ortaya çıkmasına neden olmuştur (18). Adrenal insidentaloma terimi, en sık adrenokortikal adenom olmak üzere farklı patolojilerin oluşturduğu heterojen bir tabloyu açıklamaktadır (35, 56). Adrenokortikal adenomlu hastaların bir kısmında klinik bulgu verecek seviyede olmayan, ancak ACTH sekresyonunda supresyona neden olabilecek düzeyde, ekzojen glukokortikoidler ile baskılanamayan, otonom kortizol salınımı olduğu gösterilmiştir (31). SCS olarak tanımlanan bu olguların Cushing sendromu kadar olmasa da, belli bir düzeye kadar hiperkortizolizmin zarar verici etkilerine maruz kalacağı düşünülmektedir (32, 60). Bu nedenle SCS'nin presemptomatik dönemde tanınması, hastalara ateroskleroz, hipertansiyon, diyabet, obezite gibi metabolik ve kardiyovasküler hastalıkların erken dönemde saptanarak, tedavi edilme şansını sağlayacak ve hastaların yaşam kalitesini ve süresini artıracaktır.

Klinik olarak belirgin bulguları olan hastalarda yapılan bazal testler veya deksametazon baskılama testleri Cushing sendromu tanısında çok güvenilir sonuçlar vermektedir. Subklinik Cushing sendromunda ise hiperkortizolizm düzeyi ve otonomi hastalar arasında farklılıklar gösterdiğinden tanı kriterlerinin tanısız duyarlılığı ve özgüllüğü tartışmalıdır. SCS'de tüm hastalarda kullanılabilir altın standart bir test bulunmamaktadır (18, 76). Cushing sendromunun biyokimyasal tanısı için 24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımında artış ve deksametazon supresyon testi ile kortizolün baskılanamaması gösterilmesi gereken iki önemli kriterdir. Fakat bu kriterler sessiz, hafif düzeydeki hiperkortizolizmin saptanmasında yeterli olmamaktadır.

İdrarda serbest kortizol atılımı Cushing sendromu tanısında yol gösterici bir test olsa da, hafif hiperkortizolizmin saptanmasında duyarlılığı çok düşüktür (30, 32, 45, 47, 48, 55, 58). Mantero ve ark. (21) 92 SCS tanılı hastanın 69'unda (%75); Reincke ve ark. (17) SCS'li 8 hastanın sadece 1'inde (%13); Libe ve ark. (53) 12 SCS hastasının 4'ünde (%33) Morioka ve ark. (51) ise 7 SCS hastasının 2'sinde (%29) idrarda serbest kortizol atılımında hafif düzeyde artış saptamışlardır. Bernini ve ark. (84) ise 6 SCS tanılı hastanın hiçbirinde

idrarda serbest kortizol atılımında artış saptanmamıştır. İdrarda serbest kortizol atılımı SCS'den aşikar Cushing sendromuna gidişte geç bir bulgudur. Bu nedenle SCS'de tanısız değerinin düşük olduğu yapılan bu çalışmalar ile gösterilmiştir. Çalışmamızda insidentalomalı hastaların hiçbirinde idrarda serbest kortizol atılımında artış saptanmamıştır. Gruplar arasında da idrar kortizol atılımı açısından anlamlı farklılık olmadığı gözlenmiştir. Bu bulgular da idrarda serbest kortizol atılımının SCS tanısında belirleyici bir kriter olmadığını göstermektedir.

Subklinik Cushing sendromlu hastalar arasında plazma ACTH supresyonu yapılan çalışmalarda farklı oranlarda saptanmıştır. Bernini ve ark. (84) plazma ACTH supresyonunu %67, Morioko ve ark. (51) %100, Rossi ve Libe (50, 53) ise %42 oranında saptanmıştır. Kasperlik-Zaluska ve ark. (25) ise 98 adrenal insidentalomalı hastanın 33'ünde plazma ACTH konsantrasyonunun belirlenen normal limitin altında olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda, plazma ACTH düzeyinin supresyonu %35 ile en sık saptanan HPA aks bozukluğu olmuştur. Adrenal insidentalomalı 7 hastada plazma ACTH konsantrasyonu 10 pg/ml'nin altında saptanmıştır. Bu hastaların biri kesin SCS (hasta no:2), üçü de olası SCS olarak değerlendirilen hastalardır. Kesin SCS olarak değerlendirilen diğer hastanın ise plazma ACTH konsantrasyonu 10,5 pg/ml ile sınırdadır saptanmıştır. Plazma ACTH konsantrasyonu baskılı olan hastalar sadece olası ve kesin SCS hastalarından oluşmamaktadır. Kullandığımız tanı kriterlerine göre normal olarak değerlendirdiğimiz 3 (%15) olguda da plazma ACTH konsantrasyonu baskılı bulunmuştur. Bu plazma ACTH konsantrasyonunun SCS tanısında kullanılabilmesindeki güvenilirliğini azaltmaktadır.

Adrenal insidentalomalı hastalarda düşük serum DHEA-S konsantrasyonu en sık saptanan hormonal bozukluktur (24, 31, 45, 46, 55, 57). Serum DHEA-S düzeyindeki düşüklüğün hafif hiperkortizolizme bağlı ACTH sekresyonunun suprese olmasına ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda serum DHEA-S düzeyi düşüklüğü %30 ile ikinci sıklıkta saptanmıştır. Bu hastaların sadece ikisi olası SCS, diğerleri ise normal olarak değerlendirilmiştir. Kesin SCS olarak saptanan hastaların birinde bu düzey

normalin alt sınırına yakın iken, diğer hastada normal sınırlar içinde olduğu görülmüştür. Serum DHEA-S konsantrasyonunun SCS tanı kriteri olarak duyarlılığı %28,5, özgüllüğü %69, pozitif kestirim gücü ise %33 olarak oldukça düşük saptanmıştır. Bu oranlar nedeni ile adrenal insidentalomalı hastalarda SCS tanısı için serum DHEA-S konsantrasyonu kullanılamaz. Düşük serum DHEA-S düzeyinin otonom kortizol sekresyonunun indirek göstergesi olduğuna dair yeterli bilgi yoktur (31, 57). Serum DHEA-S düzeyi yaş ile birlikte fizyolojik olarak azalmaktadır. Bu da, yaşlanan popülasyonun hastalığı olan adrenal insidentalomalarda düşük serum DHEA-S düzeyinin sık saptanmasının nedeni olabilir (31). Neoplastik hücrelerin enzim aktivitesindeki bozukluk ve normal tümör dışı adrenal hücrelerde parakrin faktörlere bağlı fonksiyonel değişiklikler de öne sürülen nedenler arasındadır (56). Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda serum DHEA-S ve plazma ACTH düzeyleri arasında korelasyon olmadığı gözlenmiştir. Sadece Tsagarakis ve ark.'nın adrenal adenomlu 61 hastada otonom kortizol üretiminin değerlendikleri çalışmalarında plazma ACTH ve serum DHEA-S konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu; bu iki parametrenin HPA aks bozukluğunu gösteren diğer parametreler ile de anlamlı korelasyonunun olduğu saptanmıştır (57). Çalışmamızda ise serum DHEA-S ve plazma ACTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmamıştır.

Birçok çalışma tümör boyutu ve HPA aks disfonksiyonunu gösteren parametreler arasında anlamlı korelasyon olduğunu göstermiştir (33, 75, 81). Tsagarakis ve ark. DST sonrası serum kortizol konsantrasyonunu tümör boyutu ile anlamlı korelasyon gösterdiğini belirlemişlerdir (57). Bu tümör hücrelerinde intrinsik sekretuar aktivite olduğunu, üretilen kortizol miktarının ve otonomi derecesinin tümör boyutu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda tümör boyutu ve bazal plazma ACTH konsantrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($p=0,002$). Fakat diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Araştırmacıların çoğu otonom kortizol üretiminin düzeyini belirlemede en duyarlı yöntem olarak deksametazon supresyon testini kullanmıştır. Ancak test protokolleri, kullanılan deksametazon dozları ve yeterli kortizol supresyonu için

belirlenen cut off değerler çalışmalarda farklılıklar göstermektedir. Bu çalışmada tarama testi olarak overnight 1 mg DST ve 3 mg DST'nin tanısal doğruluğu incelenmiş ve hiperkortizolizm düşünülen hastaların tanısını doğrulamada 2 günlük düşük doz DST kullanılmıştır. Günümüzde kullanılan yeni yöntemler ile normal bireylerde DST sonrası serum kortizol konsantrasyonunun 1,8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'nin altına indiği gösterildiğinden, serum kortizol konsantrasyonu için cut off değer 1,8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ olarak alınmıştır. Böylece özellikle hafif hiperkortizolizmin saptanmasında testin duyarlılığı artırılmaktadır (13, 58, 82).

Çalışmamızda gece yatmadan önce saat 23:00'de verilen 1 mg ve 3 mg DST sonrası sabah ölçülen serum kortizol konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmıştır ($p < 0,01$). Overnight 1 mg DST sonrası serum kortizol konsantrasyonunun hiperkortizolizmin taranmasında duyarlılığı %50, özgüllüğü %78; overnight 3 mg DST için ise duyarlılık %71, özgüllük %100, pozitif kestirim gücü ise %100 olarak saptanmıştır. Bu güvenirlilik oranları ile yaptığımız statik ve dinamik testler içinde SCS tanısı için en güvenilir yöntem overnight 3 mg deksametazon baskılama testi sonucu elde edilmiştir. 1 mg overnight deksametazon supresyon testi de çok duyarlı bir yöntem olmasına karşın 3 mg overnight DST'nin duyarlılığının daha yüksek olduğu görülmektedir. Serum kortizol konsantrasyonu için cut off değerin düşük tutulması halinde testin özgüllüğünün azalacağı, yanlış pozitif sonuçların artacağı düşünülmektedir. Bir testin tarama amaçlı kullanılabilmesi için özellikle özgüllüğünün yüksek olması yani yanlış negatif sonucun çok düşük olması gerektiği göz önüne alınırsa overnight 3 mg DST'nin tarama amaçıyla daha uygun olabileceği düşünülmektedir.

Adrenal insidentalomalı hastaların değerlendirildiği birçok çalışmada HPA fonksiyonunu gösteren hormonal parametrelerde bozuklukların olduğu gösterilmiştir (17, 24, 25, 30, 46). Tsagarakis ve ark.'nn çalışmasında DST sonrası serum kortizol konsantrasyonunun HPA aksını inceleyen diğer parametreler ile korele olduğunu gösterilmiştir. Deksametazon supresyon testi sonrası serum kortizol konsantrasyonunun plazma ACTH ve serum DHEA-S ile ters, geceyarısı serum kortizol konsantrasyonu ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (57). Bardet ve ark. ise ^{131}I -6 β -iodometilnorkolesterol tutulumu ile

gösterilen yüksek tümör otonomisinin düşük ACTH ve yüksek DST sonrası serum kortizol konsantrasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (81). Bu sonuçlar, deksametazon supresyon testi sonrası daha yüksek serum kortizol konsantrasyonu ile gösterilen gizli glukokortikoid fazlalığının, ACTH üzerine negatif feedback etkisi gösterdiğini ve buna bağlı olarak DHEA-S düzeyinde düşüklüğe neden olduğunu düşündürmektedir. Ancak çalışmamızda deksametazon supresyon test sonuçlarının HPA aksını inceleyen diğer parametreler ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyonunun olmadığı gözlenmiştir. Hastalarda hiperkortizolizm düzeyinin farklılık göstermesi, buna bağlı olarak ortaya çıkan HPA bozukluklarının farklı olması ve hasta sayısının az olması bu sonuca neden olmuş olabilir.

Düşük doz DST sublinik hiperkortizolizm tanısı için önerilen en doğru test olarak düşünülmektedir (3, 31, 32, 57, 76, 81). Çalışmamızda 2 günlük düşük doz DST için duyarlılık %42, özgüllük ise %92 olarak belirlenmiştir. Adrenal insidentalomalı hastalar HPA aksını değerlendirmek için belirlenen kriterlere göre 3 gruba ayrılmıştır. Genellikle çalışmalarda HPA aksına ait en az iki bozukluğun varlığında SCS tanısı konulmuştur (21, 23, 45, 47, 50, 81). Bu çalışmada ise kesin SCS tanısının konulmasında 2 günlük düşük doz DST serum kortizol konsantrasyonunun baskılanamaması esas kriter olarak alınmış ve yanlış pozitifliğin önlemesi için bunun dışında en az 3 parametrenin varlığında SCS düşünülmüştür. Deksametazon supresyon testleri sadece hiperkortizolizmin taranmasında değil, aynı zamanda hiperkortizolizmin düzeyinin de belirlenmesinde kullanılabileceği düşünülmektedir (42, 57). Bu çalışmanın sonuçları da bu görüşü desteklemektedir.

Gruplar HPA aksını inceleyen diğer kriterler açısından karşılaştırıldıklarında kesin SCS olarak belirlenen gruptaki hastaların bazal plazma ACTH, serum DHEA-S düzeylerinin diğer gruplara göre daha düşük; sabah serum kortizol ve ortalama kortizol konsantrasyonunun daha yüksek olduğu görülmüştür. Geceyarısı serum kortizol konsantrasyonunun hiperkortizolizmin değerlendirilmesinde oldukça duyarlı bir test olduğu düşünülmektedir. Ancak gruplar arasında geceyarısı serum kortizol konsantrasyonu açısından fark saptanmamıştır.

McLeod ve ark.'nın yaptığı çalışmada diurnal kortizol ritminin kaybı bozulmuş adrenokortikal fonksiyonun en duyarlı göstergesi olarak saptanmıştır (49). Ancak ritmin belirlenmesi için hastaların hastaneye yatırılmalarının gerekmesi, kortizol üretim hızının düşük olması ve geceyarısı kortizol düzeylerinde hafif artışlar gözlenebilmesi bu testin kullanımını kısıtlamaktadır (31). Kesin ve olası SCS olarak belirlenen gruplarda yer alan hastalar içinde kesin SCS olarak değerlendirilen grupta bir hasta (hasta no:2), olası SCS olarak değerlendirilen grupta ise 2 hastada (hasta no: 10, 19) diurnal kortizol ritminin bozuk olduğu saptanmıştır. Normal olarak değerlendirilen hastaların hiçbirinde diurnal ritm bozukluğu görülmemiştir.

Literatürde tanısal kriterlerin farklılığına, çalışmalara dahil edilen hasta sayısı ve seçilen hasta popülasyonuna bağlı olarak SCS prevalansı %5-20 arasında değişmektedir (4, 6, 17, 23, 31, 34, 35, 45-49). McLeod ve ark. 122 adrenal insidentalomalı hastanın %5'inde kortizol salgılayan adenom saptamışlardır (49). Mantero ve ark. tarafından yürütülen en geniş adrenal insidentaloma serisine sahip çalışmada ise SCS prevalansı %9,2 olarak belirlenmiştir (21). Bülow ve Ahren tarafından yürütülen İsveç çalışmasında ise SCS prevalansının %4,7 olduğu görülmüştür (77). Ambrosi ve ark. ise 32 hastanın değerlendirildiği çalışmada SCS prevalansını %12 olarak saptamıştır (46). Rossi ve ark. ise insidentalomalı hastalar arasında bu oranı %24 olarak saptamıştır (50). Adrenal insidentalomalı 20 hastanın değerlendirildiği bu çalışmada ise SCS prevalansı %10 olarak saptanmıştır. Bu daha önce yapılan çalışmalarda belirlenen sınırlar içindedir.

Subklinik Cushing sendromlu hastaların normal grup ile karşılaştırılmasında yaş, BMI, BKO açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Biyokimyasal ve metabolik parametreler karşılaştırıldığında da anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tauchmanova ve ark. ise adrenal insidentalomalı 126 hasta arasında SCS kriterlerine sahip 28 hastada kontrol grubuna kıyasla artmış kan basıncı, yüksek bel kalça oranı, yüksek trigliserit, total ve LDL- kolesterol, fibrinojen düzeyleri ve belirgin düzeyde artış gösteren karotis arter intima-medya kalınlığı ile anlamlı oranda artmış bir kardiyovasküler risk profili olduğunu göstermişlerdir (63). Çalışmamızda vücut yağ oranı kesin SCS'li

olgularda, olası SCS'li ve nonfonksiyone adenomlu hastalara göre daha yüksek saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Araştırmacıların bir kısmı ögonadal ya da hipogonadal SCS'li hastalarda kemik kitlesinde azalma saptarken (66-68, 83), bazı araştırmacılar ise kemik mineral yoğunluğu açısından hastalar ve kontrol grubu arasında fark saptamamışlardır (50, 64, 65). Çalışmamızda ise Z-skorları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Arteriyel hipertansiyon, obezite, diyabetes mellitus, bozulmuş glukoz toleransı genel popülasyona göre insidentalomalı hastalarda daha sık saptanmaktadır. Adrenal insidentaloma İtalyan Çalışma Grubunun çalışmasında hipertansiyon %42, obezite %28, diyabet ise %10 oranında bulunmuştur (21). İtalya'da yapılan 1004 adrenal insidentalomalı hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada hipertansiyon prevalansı %41, obezite prevalansı %28, diyabet prevalansı ise %10 saptanmıştır (27). Adrenal İnsidentaloma İtalyan Çalışma Grubu tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada 887 hastada hipertansiyon %46, obezite %36, diyabet ise %21 oranında saptanmıştır (17). Terzolo ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise klinik bulgusu olmayan adrenal kitleli, normoglisemik ve obez olmayan hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon ve insülin rezistansı saptanmıştır (61). Fernandez-Real ve ark. non fonksiyone adrenal adenomlu hastalarda bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet prevalansının oldukça yüksek olduğunu saptamışlardır (62). Mantero ve ark.'nın çalışmasında ise hipertansiyon %41, diyabet ise %8 oranında saptanmıştır. Bu sonuçların diğer adrenal insidentaloma serileri ile benzer olduğu ve genel popülasyondan çok da farklı olmadığı belirtilmiştir. Çalışmada sadece obezite ve SCS arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (21). Çalışmamızda adrenal insidentalomalı tüm hastalar ele alındığında hipertansiyon %60, obezite %75, bozulmuş glukoz toleransı %40, diyabetes mellitus %10, osteoporoz ise %5 oranında saptandı. Gruplar arasında bu metabolik parametreler açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

İnsülin hipoglisemi testi tüm hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın düzenini değerlendiren önemli bir testtir. HPA aksını indirek olarak değerlendiren diğer testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü ile karşılaştırıldığında aksın incelenmesinde

altın standart olarak kabul edilmektedir. İHT testine yeterli yanıt alınabilmesi için HPA aksının tüm basamaklarının salim olması gerekir. Hastaların uygun dozda insülin verilerek kontrollü bir şekilde hipoglisemiye girmeleri sağlanmakta, hipoglisemiye ACTH ve kortizol yanıtı beklenmektedir. Bu aksta olan herhangi bir yetersizlik durumunda hipoglisemiye beklenen yanıt alınamaz.

Nye ve ark. 10 sağlıklı bireyde İHT'ne serum kortizol ve plazma ACTH yanıtını incelediğinde, hipoglisemik strese kortizol yanıtının daha yol gösterici olduğunu belirtmişlerdir (72). Borm ve ark.'nın normal 15 bireyin prospektif olarak, şüpheli adrenal yetmezliği olan 125 olgunun ise retrospektif olarak incelendiği çalışmasında, benzer serum kortizol yanıtı alınan hastaların bir kısmında plazma ACTH yanıtlarının tamamen farklı olduğu gözlenmiştir (69). Donald RA.'nın yaptığı çalışmada (9 sağlıklı birey ve 6 hasta) İHT'ne serum kortizol ve plazma ACTH yanıtları değerlendirdiğinde iki parametre arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (78). Lindhom ve ark. 26 sağlıklı bireyde uyarılmış kortizol ve ACTH yanıtları arasında anlamlı düzeyde korelasyon olmadığını, bireyler arasında uyarılmış plazma ACTH artışının büyük farklılıklar gösterdiğini bildirmiştir (79). Ertürk ve ark.'nın çalışması da uyarılmış plazma ACTH konsantrasyon artışının hastalar arasında büyük değişkenlik gösterdiğini ve İHT'nin yanıtının değerlendirilmesinde yol gösterici bir kriter olmadığı göstermektedir (70). Normal kişilerde beklenen yanıt serum kortizol seviyesinin 20 ug/dl üzerine çıkmasıdır. Ayrıca bazal değerden 7 ug/dl üzerinde artışları da yeterli gören yazarlar vardır. Plazma ACTH seviyesine göre değerlendirme genel olarak kullanılmamaktadır (69-71).

Primer sürrenal yetmezlikte esas olarak ACTH uyarı testi kullanılırken, hipofizer sürrenal yetmezliğin değerlendirilmesinde en duyarlı test olarak insülin hipoglisemi testi kabul edilmektedir. Sürrenal kaynaklı Cushing olgularında hiperkortizolizm negatif feed-back etki ile CRH ve dolayısı ile ACTH salınımını baskılayacaktır. Bu hastalarda ACTH seviyesi çok baskılı olduğundan sürrenal adenom dışındaki normal doku atrofiye uğrayacaktır. Uzun süre tedavi görmemiş sürrenal adenoma bağlı Cushing sendromlu olgularda yapılan unilateral sürrenalektomi sonrası hastalarda sürrenal yetmezlik tablosu görülür. Çünkü geride bırakılan adrenal bez atrofiye uğrar. Charbonnel ve ark. 1981

yılında adrenal tümör saptanan belirgin Cushingoid fenotip izlenmeyen bir olguda pre-Cushing sendromunu tanımlamıştır. Deksametazon supresyon testi ile yeterli serum kortizol supresyonu sağlanamamış, plazma ACTH konsantrasyonu baskılı olan hastada İHT'ne yeterli kortizol yanıtı olduğu ancak ACTH yanıtının yetersiz olduğu gözlenmiştir. Adrenalektomi sonrası tekrarlanan İHT'ne ise normal serum kortizol ve plazma ACTH yanıtı alınmıştır (44)

Aşikar Cushing sendromlu olgularda HPA baskılı olduğu kesin olarak gösterilebilirken, SCS olgularında bu baskı tam oluşmamıştır. Hipoglisemi gibi stresli uyaran karşısında SCS'li hastalarda yeterli serum kortizol ve plazma ACTH yanıtının alınıp alınamayacağına; bu testin SCS tanısı konulması için kullanılabilecek etkin bir test olup olmadığına dair yapılmış bir çalışma yoktur. Bu çalışmamızda adrenal adenomlu hastalarda İHT'ne uyarılmış serum kortizol ve plazma ACTH yanıtı ve bu parametrelerin SCS tanısı için kullanılan diğer parametreler ile korelasyonu, tanı kriteri olarak kullanılıp kullanılmayacağı değerlendirilmiştir. Hastaların bir kısmında bazal serum kortizol konsantrasyonu yüksek olduğundan, İHT'ne uyarılmış serum kortizol artışı için 7 µg/dl'nin üzerinde olması normal olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamızda hipoglisemi uyarısına serum kortizol seviyesinin artışı kesin SCS'li olgularda diğer iki gruba göre daha düşük olduğu ve bu düzeyin gruplar arasında anlamlılık sınırında ($p=0,053$) farklılık gösterdiği saptanmıştır. Kesin SCS olarak değerlendirilen hastaların ikisinde de serum kortizol artışının 7µg/dl'nin altında kaldığı görülmüştür. Ancak olası SCS olgusu olarak değerlendiren 5 olgunun ise hiçbirinde İHT testine yetersiz kortizol yanıtı alınmamıştır. Hatalı pozitiflik oranı %15, hatalı negatif sonuç oranı ise %71'dür. Bu oranlarla İHT testinin özgüllüğü %84, duyarlılığı ise ancak %42'dir.

Çalışmamızda adrenal insidentalomalı hastalarda İHT'ne serum kortizol artışının, plazma ACTH artışı ile anlamlı korelasyon göstermediği saptanmıştır ($p=0,947$). Serum kortizol artışına göre İHT'ne plazma ACTH yanıtının hastalar arasında çok geniş dağılımlar gösterdiği belirlenmiştir (sınırları:0,8-146 pg/ml). İnsülin hipoglisemi testine ACTH yanıtına bakarak yapılan değerlendirmelerde SCS tanısı için güvenilirlik oranları çok daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda İHT'nde plazma ACTH artışlarının SCS tanısı için kullanılan diğer kriterler ile

anlamli korelasyonunun olmadigi; serum kortizol artisinin ise sadece overnight 3 mg DST ile arastirilmis istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon olduğu gözlenmiştir (p=0,04). Bu düşük doğruluk oranları ile ve diğer dinamik testlerle korelasyonunun çok düşük olması nedeni ile oldukça riskli ve izlem gerektiren bir test olan insülin hipoglisemi testinin SCS tanısı için rutin olarak kullanılması önerilemez.

Sonuç olarak, bu çalışma subklinik hiperkortizolizmin taranmasında overnight dexametazon baskılama testlerinin, kullandığımız diğer parametrelere göre daha güvenilir sonuçlar verdiğini göstermektedir. Ancak daha yüksek doz DST' ile daha güvenilir sonuçlar elde edilmektedir. 1 mg overnight DST'ye göre 3 mg overnight DST için daha yüksek oranlarda güvenilirlik saptanmıştır. Çalışmamız SCS tanısında insülin hipoglisemi testinin değerini değerlendiren tek çalışmadır. İHT günlük pratikte uygulanımı çok da kolay bir test değildir. Her ne kadar seçilmiş hastalarda ciddi, hayatı tehdit edici herhangi bir komplikasyon olmasa da, tüm test sürecinde hastaların dikkatli gözlemlenmesi gereklidir. Bu nedenle ancak yatan hastalarda uygulanacak bir testtir. Çalışmamızda İHT'nin uygulayarak elde edilen serum kortizol seviyelerindeki artış ile elde edilen değerler diğer testlerle korele bulunmamış, SCS tanısı için yeterli güvenilirlikte olmadığı şeklinde değerlendirilmiştir. Kesin SCS tanısı alan 2 hastada da uyarılmış serum kortizol artışı belirlenen cut off değerin altında kalmıştır, ancak olası SCS olgularının hepsinde hipoglisemiye serum kortizol artışı 7 ug/dl üzerinde olmuştur. Ayrıca kortizol metabolizması normal olarak değerlendirilen 2 olguda da yeterli yanıt alınamamıştır. İHT sırasında bakılan ACTH ölçümleri ile yapılan hesaplamalarda da sonuçlar güvenilir olmaktan çok uzaktır. Bu sonuçlarla SCS tanısında insülin hipoglisemi testinin yeri olmadığı sonucu çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Prinz RA, Brooks MH, Churchill R, et al. Incidental asymptomatic adrenal masses detected by computed tomographic scanning. JAMA, 1982; 248: 701-704
- 2- Abecassis M, McLoughlin MJ, Langer B, et al. Serendipitous adrenal masses: prevalence, significance and management. Am J Surg, 1985; 149: 783-788
- 3- Barzon L, Boscaro M. Diagnosis and Management of Adrenal Incidentalomas. J Urology, 2000; 163: 398-407
- 4- Barzon L, Sonino N, Fallo F, et al. Prevalance and natural history of adrenal incidentalomas. Eur J Endocrinol, 2003; 149: 273-285
- 5- Glazer HS, et al. Nonfunctioning adrenal masses: incidental discovery on computed tomography. AJR Am J Roentgenol, 1982; 139(1): 81-85
- 6- Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("Incidentaloma") State-of-the-Science NIH Conference Statement. Ann Intern Med, 2003; 138: 424-429
- 7- Arnaldi G, Masini AM, Giacchetti G, et al. Adrenal incidentaloma. Braz J Med Biol Res, 2000; 33(10): 1177-1189
- 8- MansmannG, Lau J, Balk E, et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. Endocr Rev, 2004; 25(2): 309-340
- 9- Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally discovered adrenal masses. Endocr Rev, 1995; 16: 460-84

- 10- Ross NS, Aron DC. Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med*, 1990; 323: 1401-1405
- 11- Chidiac RM, Aron DC. Incidentalomas. A disease of modern technology. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1997; 26: 233-253
- 12- Ambrosi B, Passini E, et al. The clinical evaluation of silent adrenal masses. *J Endocrinol Invest*, 1997; 20: 90-107
- 13- Arnaldi G, Angeli A, Atkinson B, et al. Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. *J Clin Endocr Metab*, 2003; 88(12): 5593-5602
- 14- Pi-Sunyer F. Clinical guidelines on identification, evaluation and treatment of obesity and overweight in adults. *Obes Res*, 1998; 6: 515-595
- 15- Houmard JA, Wheeler WS, McCammon MR, et al. An evaluation of waist to hip ratio measurement methods in relation to lipid and carbohydrate metabolism in men. *Int J Obes*, 1991; 15(3): 181-188
- 16- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2003; 26: 3160-3167
- 17- Reincke M, Nieke J, Krestin GP, et al. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma: comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75: 826-832
- 18- Chidiac RM, Aron DC. Incidentalomas. A disease of modern technology. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1997; 26: 233-253
- 19- Russi S, Blumenthal HT, Gray SH. Small adenomas of the adrenal cortex. *Arch Int Med*, 1945, 76; 284-291

- 20- Hedeland H, Ostberg G, Hokfelt B. On the prevalence of adrenocortical adenomas in an autopsy material in relation to hypertension and diabetes. *Acta Medica Scandinavica*, 1968, 184; 211-214
- 21- Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of The Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85; 637-644
- 22- Barzon L, Fallo F, Sonino N, et al. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2002, 146; 61-66
- 23- Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. Incidentally discovered adrenal tumours: endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998, 83; 55-62
- 24- Flecchia D, Mazza E, Carlini M, et al. Reduced serum levels of dehydroepiandrosterone sulphate in adrenal incidentalomas: a marker of adrenocortical tumor. *Clin Endocrinol*, 1995, 42; 129-134
- 25- Kasperlik-Zeluska, AA, et al. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1997; 46-1: 29-37
- 26- Lam KY, Lo CY. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30 years experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol*, 2002; 56: 95-101
- 27- Angeli A, Osella G, Ali A, Terzolo M. Adrenal insidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm Res*, 1997; 47: 279-283

- 28- Dunnick NR, Korobkin M, Francis I. Imaging of adrenal incidentalomas: Current Status. *Am J Roentgenol*, 2002; 179: 559-568
- 29- Dunnick NR, Korobkin M, Francis I. Adrenal radiology: distinguishing benign from malignant adrenal masses. *Am J Roentgenol*, 1996; 167: 861-867
- 30- Aso Y, Homma Y. A survey on incidental adrenal tumours in Japan. *Journal of Urology*, 1997; 147: 1478-1481
- 31- Osella G, Terzolo M, Borretta G, et al. Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994; 79: 1532-1539
- 32- Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2000; 29-1: 43-56
- 33- Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. Risk factors and long term follow up of adrenal insidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84: 520-526
- 34- Mantero F, Masini AM, Opocher G, et al. Adrenal incidentaloma: an overview of hormonal data from the National Italian Study Group. *Horm Res*, 1997; 47: 284-289
- 35- Caplan RH, Strutt PJ, Wickus GG. Subclinical hormone secretion by incidentally discovered adrenal masses. *Arch Surg*, 1994; 129: 291-296
- 36- Seiler L. Diagnosis of primary aldosteronism: value of different screening parameters and influence of antihypertensive medication. *Eur J Endocrinol*, 2004; 150 - 3: 329-37
- 37- Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev*, 1994; 15: 356-368

- 38- Lenders J, Pacak K, Walther M, et al. Biochemical Diagnosis of Pheochromocytoma. *JAMA*, 2002; 287(11): 1427-1434
- 39- Gabrilove JL, Seman AT. Virilizing adrenal adenoma with studies on the steroid content of the adrenal venous effluent and a review of the literature. *Endocr Rev*, 1981; 2: 462-470
- 40-Schulick RD, Brennan MF. Adrenocortical carcinoma. *World Journal of Urology*, 1999;17: 26-34
- 41-Sippel RS, Chen H. Subclinical Cushing's Syndrome in adrenal incidentalomas. *Surg Clin N Am*, 2004; 84: 875-885
- 42-Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, et al. Subclinical Cushing's Syndrome in adrenal incidentalomas, *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2005; 34: 423-439
- 43-Terzolo M, Reimondo G, Bovio S, et al. Subclinical Cushing's Syndrome. *Pituitary*, 2004; 7: 217-223
- 44-Charbonnel B, Chatal JF, Ozanne P. Does the Corticoadrenal adenoma with 'Pre-Cushing's Syndrome' exist?. *J Nucl Med*, 1981; 22: 1059-1061
- 45- Ross NS. Epidemiology of Cushing's syndrome . *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1994; 23: 539-546
- 46-Ambrosi B, Peverelli S, Passini E, et al. Abnormalities of endocrine function in patients with clinically silent adrenal masses. *Eur J Endocrinol*, 1995; 132: 422-428
- 47-Terzolo M, Ali A, Osella G, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998; 48: 89-97

48-Fernandez-Real JM, Ricart-Engel W, Simo R. Pre-clinical Cushing's syndrome: Report of three cases and literature review. *Horm Res*, 1994; 41: 230-235

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

50-Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; 85: 1440-1448

51-Morioko M, Fujii T, Matsuki T, et al. Preclinical Cushing's syndrome: report of seven cases and review of the literature. *Int J Urology*, 2000; 7: 126-132

52-Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, et al. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection. *Clin Endocrinol*, 2001; 54: 797-804

53-Libe R, Dall'Asta C, Barbetta L, et al. Long term follow up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*, 2002; 147: 489-494

54-Grossrubatscher E, Vignati F, Possa M, et al. The natural history of incidentally discovered adrenokortikal adenomas. *J Endocrinol Invest*, 2001; 24: 846-855

55-Bencsik Z, Szabolcs I, Kovacs Z, et al. Low dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S) level is not a good predictor of hormonal activity in non selected patients with incidentally detected adrenal tumours. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81: 1726-1729

56-Terzolo M, Osella G, Ali A, et al. Different patterns of steroid secretion in patients with adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81: 740-744

57-Tsagarakis S, Roboti C, Kokkoris P, et al. Elevated postdexamethasone suppression cortisol concentrations correlate with hormonal alterations of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with adrenal incidentalomas. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 1998; 49: 165-171

58-Lavoie H, Lacroix A. Partially autonomous cortisol secretion by incidentally discovered adrenal adenomas. *Trends Endocrinol Metab*, 1995; 6: 191-197

59-Torlontano M, Zingrillo M, D'Aloiso L, et al. Pre-Cushing's syndrome not recognized by conventional dexamethasone suppression tests in an adrenal 'incidentaloma' patient. *J Endocrinol Invest*, 1997; 20-8: 501-504

60-Angeli A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma- a modern disease with old Complications (editorial comment). *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 4869-4871

61-Terzolo M, Pia A, Ali A. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 998-1003

62-Fernandez-Real JM, Ricart EW, Simo R, et al. Study of glucose tolerance in consecutive patients harbouring incidental adrenal tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998; 49: 53-56

63-Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 4872-4878

64-Tauchmanova L, Rossi R, Nuzzo V, et al. Bone loss determined by quantitative ultrasonometry coorelates inversely with disease activity in patients with endogenous glucocorticoid excess due to adrenal mass. *Eur J Endocrinol*, 2001; 145: 241-247

65-Osella G, Reimondo G, Peretti P, et al. The patients with incidentally discovered adrenal adenoma (incidentaloma) are not at increased risk of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 604-607

66-Chiodini I, Torlantano M, Carnevale V, et al. Bone loss rate in adrenal incidentalomas: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 5337-5341

67-Torlantano M, Chiodini I, Pileri M, et al. Altered bone mass and turnover in female patients with adrenal incidentaloma: the effect of subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84: 2381-2385

68-Chiodini I, Tauchmanova L, Torlantano M, et al. Bone involvement in eugonadal male patients with adrenal incidentaloma and subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 5491-5494

69-Borm K, Slawik M, Seiler L, et al. Is the plasma ACTH concentration a reliable parameter in the insülin tolerance test? *Eur J Endocrinol*, 2003; 149: 535-541

70-Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83: 2350-2354

71-Grinspoon SK, Biller BMK. Laboratory assesment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994; 79: 923-933

72-Nye EJ, Grice JE, Hockings GI. The insulin hypoglycemia test: Hypoglycemic criteria and reproducibility. *J Neuroendocrinol*, 2001; 13: 524-530

73-Greenwood FC, Landon J, Stamp TCB. The plasma sugar, free fatty acid, cortisol and growth hormone responce to insulin. I. In control subjects. *J Clin Invest*, 1966; 45: 429-436

74-Landon J, Greenwood FC, Stamp TCB. The plasma sugar, free fatty acid, cortisol and growth hormone responce to insulin and the comparison of this procedure with other tests of pituitary adn adrenal function. II. In patients with hypothalamic or pituitary dysfunction or anorexia nervosa. *J Clin Invest*, 1966; 45: 437-448

75-Aron DC. Adrenal incidentalomas and glucocorticoid autonomy. *Clin Endocrinol*, 1998; 49: 157-158

76-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

77-Bülow B, Ahren B. Adrenal incidentaloma-experience of a standardized diagnostic programme in the Swedish prospective study. *J Int Med*, 2002; 252: 239-246

78-Donald RA. Plasma immunoreactive corticotropin and cortisol response to insulin hypoglycemia in normal subjects and patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1970; 32: 225-231

79-Lindhom J, Kehlet H, Blichert-Toft M. Discrepancy between ACTH and cortisol responses to insulin induced hypoglycemia. *Clin Endocrinol*, 1978; 9: 371-374

80-Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N. Cushing's syndrome. *Lancet*, 2001; 357: 783-791

81-Bardet S, Rochmer V, Murat A, et al. ¹³¹I-6β-iodomethylnorcholesterol scintigraphy: an assessment of its role in the investigation of adrenocortical incidentalomas. *Clin Endocrinol*, 1996; 44: 587-596

82-Tsagarakis S, Kokkoris P, Roboti C, et al. The low dose dexamethasone suppression test in patients with adrenal incidentalomas: comparisons with clinically euadrenal subjects and patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol*, 1996; 48: 627-633

83-Torlontano M, Chiodini I, Pileri M, et al. Altered bone mass and turnover in female patients with adrenal incidentaloma: The effect of subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84: 2381-2385

84-Bernini G, Moretti A, Iacconi P, et al. Anthropometric, haemodynamic, humoral and hormonal evaluation in patients with incidental adrenocortical adenomas before and after surgery. *Eur J Endocrinol*, 2003; 148: 213-219

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması sırasında her aŐamada beni teŐvik eden, tez danıŐmanım olması ayrıcalığını her zaman hissettiğim, engin bilgi ve tecrübeleri ile uzmanlık eğitimimde bŸyŸk payı olan sayın hocam Prof. Dr. Erdinç ErtŸrk'e, çağdaŐ ve bilimsel bir ortamda uzmanlık eğitimimizi sŸrdŸrmemizi sağlayan, bilgi ve tecrŸbeleriyle bize ıŐık tutan sayın hocam Prof. Dr. Őazi İmamoğlu'na ve tŸm hocalarıma, araştırma sŸrecinde hastaların testlerinin uygulanması sırasında yardımlarını esirgemeyen Endokrinoloji kliniği sevgili hemŐirelerine, birlikte geçirdiğimiz eğitim sŸreci boyunca paylaŐtıđımız dostluk için sayın Dr. GŸze Őzal, Dr. Efnan ŐentŸrk, Dr. GŸzin Kocamaz'a, hayatım boyunca hep yanımda olan anneme, babama ve kardeŐlerime, tez sŸresince desteğini esirgemeyen sevgili eŐime ve oğlum Berk'e çok teŐekkŸr ederim.

ÖZGEÇMİŞ

12.06.1976 yılında Zonguldak'ta doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi TED Zonguldak Koleji Vakfı Özel Lisesi'nde tamamladım. 1994 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde (İngilizce) tıp eğitimime başladım. Tıp fakültesinden 2000 yılında mezun oldum. 2001 yılında İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimime başladım. 6 ay süren bu görevimden kendi isteğimle ayrıldıktan sonra 2002 Temmuz ayında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD'de araştırma görevlisi olarak görevime başladım. 4 yıllık evliyim ve bir çocuk annesiyim.