

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

ADRENAL İNSİDENTALOMALI HASTALARDA
SUBKLİNİK HİPERKORTİZOLEMİNİN ÖNGÖRÜLEBİLMESİ
İÇİN ADENOM BOYUTLARININ KULLANILMASI

DR.GÜLSÜM CEREN TERZİOĞLU

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

İZMİR

TEMMUZ 2021

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

ADRENAL İNSİDENTALOMALI HASTALARDA
SUBKLİNİK HİPERKORTİZOLEMİNİN ÖNGÖRÜLEBİLMESİ
İÇİN ADENOM BOYUTLARININ KULLANILMASI

DR.GÜLSÜM CEREN TERZİOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.A.SERKAN YENER

İZMİR
TEMMUZ 2021

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	i-ii
Teşekkür.....	iii
Tablolar ve Şekiller Dizini.....	iv
Simgeler ve Kısaltmalar.....	v
Özet.....	vi-vii
Summary.....	viii-ix
1.Giriş ve Amaç.....	1-2
2.Genel Bilgiler.....	3-4
2.1.Adrenal İnsidentaloma Kavramı.....	3-4
2.2.Epidemiyoloji.....	4-5
3.Adrenal İnsidentalomanın Değerlendirilmesi.....	5-6
3.1.Hormonal Değerlendirme.....	6
3.1.1.Feokromositoma Taraması.....	6-7
3.1.2.Primer Hiperaldosteronizm Taraması.....	7
3.1.3.Cushing Sendromu Taraması.....	8
3.1.4.Subklinik Cushing Sendromu Taraması.....	8-9
3.1.5.Malignite Taraması.....	9-10
4.Tedavi.....	10-11
5.İzlem.....	11-12

6.Gereç ve Yöntemler.....	12-14
7.Bulgular.....	14
7.1.Genel Özellikler.....	14-16
7.2.Boyut ve Hormonal Durum Takibi.....	16-17
7.3.Klinik Tanı ve Hormonal Parametreler Arasındaki İlişki.....	18-19
7.4.Klinik Tanı ve Adenom Boyutları Arasındaki İlişki.....	19-27
8.Tartışma.....	28-31
9.Sonuç.....	32
10.Kaynaklar.....	33-38

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıları bulunan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fatih DEMİRKAN' a, tezimin oluşturulmasında yardım ve destekleri olan Prof. Dr. Abdurrahman ÇÖMLEKÇİ başta olmak üzere uzmanlık eğitimimin tamamlanmasındaki yardım ve katkılarından dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tezimin her aşamasında tecrübeleri ve katkıları ile yol gösteren, sabrıyla kendine hayran bırakan, hekim olarak kendime örnek aldığım, yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. A. Serkan YENER' e,

Birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında desteğini hissettiğim ve hayatımın vazgeçilmezleri olan sevgili annem, babam ve kardeşime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

TABLÖLAR ve ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1. Adrenal İnsidentaloma ile Kayıtlı Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 2. Hastaların Laboratuvar, Demografik ve Klinik Verileri

Tablo 3. Nonfonksiyone Adenom ve Subklinik Cushing Sendromu Tanılı Hastalarda

Boyut ve 1 mg Deksametazon Supresyon Testi Sonuçları Arasındaki Korelasyon ;

Spearman Korelasyon Analizi

Tablo 4. Tüm Hastalarda Adenom Boyutu ve 1 mg Deksametazon Supresyon Testi

Sonuçları Arasındaki Korelasyonlar ; Spearman Korelasyon Analizi

Grafik 1. Klinik Tanıya göre Adenom Boyutlarının Dağılımı

Grafik 2. Klinik Tanı ve Adenom Boyutu Arasındaki İlişkiyi Değerlendirilen ROC

Analizi Eğrisi

Tablo 5. NFA ve SCS Tanılı Hastalarda Değişkenler Arasındaki Korelasyonlar ;

Pearson Korelasyon Analizi

Tablo 6. Tüm Hastalarda Değişkenler Arasındaki Korelasyonlar ; Pearson Korelasyon

Analizi

Tablo 7. Hastaların NFA / SCS Tanısını Öngören Değişkenler için Lojistik Regresyon

Analizi

Tablo 8. Hastaların NFA / SCS Tanısını Öngören Değişkenler için Lojistik

Regresyon Analizi

SİMGELER ve KISALTMALAR

AI : Adrenal İnsidentaloma

NFA : Nonfonksiyone Adenom

SCS : Subklinik Cushing Sendromu

CS : Cushing Sendromu

BT : Bilgisayarlı Tomografi

MR : Manyetik Rezonans

USG : Ultrasonografi

HT : Hipertansiyon

DM : Diabetes Mellitus

HPA : Hipotalamo – Pituitar – Adrenal

ACTH : Adrenokortikotrofik Hormon

MIBG : I131-Metaiodobenzyguanidine

PAR : Plazma Aldosteron Renin

DST : Deksametazon Supresyon Testi

DHEAS : Dehidroepiandrostenadion Sülfat

VKI : Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Adrenal İnsidentalomalı Hastalarda Subklinik Hiperkortizoleminin Öngörülebilmesi İçin Adenom Boyutlarının Kullanılması

AMAÇ : Adrenal insidentaloma, adrenal bez patolojileri ile ilişkili olmayan nedenlerle yapılan radyolojik görüntülemeler ile saptanan adrenal kitlelerdir. Çalışmamızın amacı; adrenal insidentaloma tanılı hastalarda kortizol hipersekresyonunun öngörülmesinde eşik değer oluşturabilecek adenom boyutunun saptanabilmesidir.

YÖNTEM : Çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı 'nda adrenal adenom nedeniyle takip edilen 741 hasta dahil edildi. Hastalar retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR : Hastaların 204 'ü erkek, 537 'si kadındı. Ortalama tanı yaşı 57.73 ± 10.53 'tü. Adrenal insidentalomaların ortalama boyutları $25.07 \text{ cm} \pm 10.89 \text{ cm}$ idi. 741 hastanın 464 'ü bilateral idi. AI tanılı hastalarda kortizol hipersekresyonuna progresyon oldukça bazal kortizol ve 1 mg DST sonrasında bakılan kortizol değerlerinde artış olduğu görüldü. Tüm hastalar değerlendirildiğinde 1 mg DST sonrası bakılan kortizol seviyesi ile adenom boyutları arasında anlamlı ve pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptandı ($r = 0.449$; $p < 0.01$). NFA ve SCS tanılı hastalarda bakılan 1 mg DST sonrası kortizol seviyesi ile adenom boyutu arasında pozitif yönde ve anlamlı ilişki bulundu ($r = .413$, $p < .01$).

Çalışmamızda SCS tanısını öngörmede 21.5 mm adenom boyutu eşik değer olarak saptandı. Kadınlarda SCS görülme riskinin erkeklere göre 4.12 kat fazla olduğu bulundu ($p = 0.003$). Yaş arttıkça SCS olma riskinin 1.06 kat arttığı görüldü ($p < 0.001$). Kadın cinsiyet ve 21 mm ‘den büyük olan adenom boyutu birlikte değerlendirildiğindeyse SCS görülme oranının 4.489 kat arttığı görüldü.

TARTIŞMA : Çalışmamız sayesinde Aİ hastalarında HPA aksının değerlendirilmesi kadın cinsiyet ve adenom boyutu 21 mm ve üzeri değerler ile sınırlı olabileceği sonucuna varıldı.

ANAHTAR KELİMELELER : Adenom boyutu, Adrenal insidentaloma, Nonfonksiyone adenom, Subklinik Cushing Sendromu, Kadın cinsiyet

SUMMARY

In Patients with Adrenal Incidentaloma Using Adenoma Dimensions to Prediction of Subclinic Hypercortisolemia

OBJECTIVE : Adrenal incidentalomas are adrenal masses detected by radiological imaging performed for reasons unrelated to adrenal gland pathologies. Our work purpose; the aim is to detect the size of adenoma, which can create a threshold value in the prediction of cortisol hypersecretion in patients with a diagnosis of adrenal incidentaloma.

METHODS : 741 patients followed for adrenal adenoma at Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Endocrinology Science were included in this study. Patients analyzed as retrospective.

RESULTS : Of the patients, 204 were male and 537 were female. The mean age at diagnosis 57.73 ± 10.53 . The mean size of adrenal incidentalomas was $25.07 \text{ cm} \pm 10.89 \text{ cm}$. 464 of 741 patients were bilateral adenoma. Progression to cortisol hypersecretion is quite high in patients with AI and an increase in cortisol values measured after 1 mg of DST. When all patients are evaluated, a significant and positive moderate correlation was found between the cortisol level measured after 1 mg of DST and size of the adenoma ($r = 0.449$; $p < 0.01$). A positive and significant correlation was found between cortisol level and adenoma size after 1 mg DST in patients with NFA and SCS ($r = .413$, $p < .01$). In our study, 21.5 mm adenoma size was determined as the threshold value in predicting the diagnosis of

SCS.

CONCLUSION : Thanks to our study, it was concluded that the evaluation of HPA axis in AI patients may be limited to female gender and adenoma size values of 21 mm and above.

KEY WORDS : Adenoma size, Adrenal incidentaloma, Nonfunctional adenoma, Subclinical Cushing's Syndrome , Female gender



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Rastlantısal adrenal kitleler (adrenal insidentalomalar, AI) adrenal hastalıklar bakımından asemptomatik bireylerde radyolojik görüntülemelerde saptanan lezyonlardır. Prevalansı yaşlanma ile birlikte artmakta olup orta yaş popülasyonda %3, ileri yaş grubunda ise %10 'dur. Adrenal adenomlar en sık saptanan alt tipini oluşturur. Adrenal insidentalomaların %20-25 'i aşıkär hormon fazlalığı ile seyreden feokromositoma, primer hiperaldosteronizm, Cushing Sendromu (CS) veya silik kortizol hormonu fazlalığı mevcut olan Subklinik Cushing Sendromu (SCS) gibi fonksiyonel kitlelerden oluşur.

Subklinik Cushing Sendromu, adrenal kitle ile başvurmüş bir hastada, CS ilişkili klasik bulgular yok veya silik belirtileri mevcut iken, yapılan hormonal testler sonucunda adrenal bez kaynaklı ılımlı bir glukokortikoid otonomisinin saptanma durumu olarak tanımlanmaktadır. Adrenal kitle ile tetkik edilen hastalar içinde sıklığının %5-20 arasında olduğu gösterilmiştir.

Rastlantısal olarak adrenal kitle saptanan bir hastada ilk yaklaşım kitlenin benign / malign ayrımının yapılması ve hormonal durumunun değeriendirilmesidir. 50-60 mm 'den daha büyük boyutlar malignite ile ilişkili olabilir. Subklinik hiperkortizolemi kardiyovasküler risk ve bazı metabolik sorunlara yol açması nedeniyle önemlidir. Literatür incelendiğı zaman adrenal adenomun boyutları ve subklinik hiperkortizolemi gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen subklinik hiperkortizolemisi olan ve olmayan AI hastalarını kapsamaktadır. Bu hasta gruplarında subklinik hiperkortizolemi derecesini öngörebilecek adenom boyutu tanımlanmaya çalışılacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ADRENAL İNSİDENTALOMA KAVRAMI

Adrenal hastalıklarla ilişkili olmayan semptomlar nedeniyle yapılan bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) ve ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemleri ile tesadüfen tespit edilen tümörlere adrenal insidentaloma (Aİ) denir [1]. Genel olarak 1 cm ‘den küçük tümörler adrenal insidentaloma olarak değerlendirilmez ve ek tanısal testler 1 cm ‘den büyük tümörlerde adrenal hormon salınımı veya klinik semptom yokluğunda önerilmektedir. Çünkü adrenal insidentaloma sıklığı yaşla birlikte artmakta ve buna genellikle obezite, hipertansiyon (HT) veya diabetes mellitus (DM) eşlik edebilmektedir [2].

Adrenal kitlelerin büyük çoğunluğu benign lezyonlardır. Primer adrenokortikal kanser ve adrenal metastazların toplam prevalansı % 10 dolayındadır [3].

Aİ patogenezi hala bilinmemektedir. Bazı çalışmalar Aİ sıklığının yaşla birlikte arttığını göstermektedir. Bunun nedeni olarak yaşlanma ile birlikte adrenal glandlarda lokal iskemi ve atrofiye bağlı kortikal hücrelerin proliferasyonu görülmekte ve bunun da adrenal lezyonların oluşumuna katkı sağladığı düşünülmektedir. Ek olarak hipotalamo – pituiter – adrenal aksın (HPA) glukokortikoid geribildirimine olan duyarlılığındaki değişiklikler, özellikle strese yanıt olarak nodüler adrenal hiperplaziye neden olabilecek tekrarlayan, yüksek adrenokortikotrofik hormon (ACTH) seviyeleri adrenaller üzerinde kronik, trofik

etkiye neden olabilmektedir [4] .

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Aİ toplumun genelinin yaklaşık % 2 'sini etkileyen ortak bir endokrin tanıdır. 70 yaş civarında bu oran % 7 'lere çıkmakta; 40 yaş ve altında daha nadir görülmektedir. Aİ hastalarının yaklaşık % 2 'sinde adrenokortikal kanser ve % 10 kadarında adrenal otonom hormon salınımı saptanmaktadır. Aİ 'lı hastalar feokromositoma, kortizol hipersekresyonu ve primer hiperaldosteronizm açısından klinik ile değerlendirilerek taranmalıdır [5].

Kortizol hipersekresyonu Aİ tanılı hastalarda en fazla saptanan endokrin disfonksiyonudur ve prevalansı % 5 – 30 aralığında değişmektedir. Primer hiperaldosteronizm ve feokrositoma prevalansı sırayla % 2 ve % 5 'tir. Mansmann ve arkadaşlarının Aİ tanılı hastalarda yaptığı bir çalışmada % 41 adenom, % 19 adrenal metastaz, % 10 adrenokortikal karsinom, % 9 miyelipom, % 8 feokromositoma ve diğer benign lezyonlar (adrenal kist, ganglinörom, hematom, enfeksiyon ve infiltratif lezyonlar) saptanmıştır. Adrenokortikal karsinom riski tümör çapı arttıkça artmaktadır [4].

Aİ prevalansı ile ilgili veriler otopsi, cerrahi ve radyolojik görüntüleme serilerine dayanmaktadır. Büyük hasta sayılarına sahip otopsi serilerinde (1000 hastadan fazla seriler) rapor edilen adrenal insidentaloma insidansı % 1.05 – 8.7 arasında değişmektedir [5].

Aİ genellikle sağ tarafta ve kadınlarda daha sık görülmektedir. %10 - % 15 vakada bilateral saptanmaktadır [6].

3. ADRENAL İNSİDENTALOMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Rastlantısal adrenal kitle saptanan hastalarda ana yaklaşım kitlenin benign / malign ayrımının yapılması ve hormonal durumunun değerlendirilmesidir.

Hastaların değerlendirilmesinde ilk basamak yaklaşım ayrıntılı sistem sorgulamasının yapılması ve fizik muayene ile adrenal hormon aşırı sekresyon bulgularının saptanmasıdır.

Klinik olarak sessiz adrenal kitlelerin çoğunluğu adrenal nonfonksiyone adrenokortikal adenomlar olmasına rağmen ayırıcı tanısında hormon aktif olup olmadığı ve benign / malign ayrımı düşünülmelidir. Aİ ‘nın ana endişesi malignite riskidir. Birçok Aİ minör endokrin anormalliği ve subklinik hiperfonksiyon göstermektedir. Ancak bazen teşhis edilmemiş kortizol / aldosteron hipersekresyonu veya seks hormon sekrete eden tümörler gizlenebilmektedir [6].

Bu nedenle ikinci basamak yaklaşımda radyolojik olarak görüntüleme önem

taşımaktadır. Aİ benign / malign ayrımında radyolojik görüntüleme yöntemleri anahtar araç olmaktadır. Adrenal adenomlar görüntüleme yöntemlerinde genellikle 3 cm ‘den küçük, yuvarlak veya oval, düzgün sınırlı, homojen ve genellikle soliter ve tek taraflı, i.v. tomografi kontrast öncesi kitle atenüasyonu 10 Hounsfield ünitesinden küçük, kontrast sonrası ciddi vaskülarizasyonu olmayan, kontrast maddenin hızlı temizlendiği (10 dakika içinde % 50 ‘den fazla) kitleler olarak saptanmaktadır [4].

İncelemelerin sonucunda kitle malign veya hormon aktif ise cerrahi, benign veya fonksiyon göstermeyen bir kitle ise izlem önerilmektedir [6] – [4].

3.1.HORMONAL DEĞERLENDİRME

3.1.1. FEOKROMOSİTOMA TARAMASI

Feokromositomalar adrenal medulla kromaffin hücrelerinden kaynaklanan aşırı katekolamin üretimiyle ilişkili nadir tümörlerdir. Feokromositomada ana klinik semptom paroksizmal hipertansiyon olup % 48 hastada hipertansiyon paroksizmal, % 29 ‘unda persistan seyretmektedir. Hastaların % 13 ‘ü ise normotansiftir. Bunun dışında baş ağrısı (% 80), çarpıntı (% 84), terleme diğer sık görülen semptomlardır [7].

Feokromositoma taraması görüntülemede katekolamin üreten tümörlerin özelliklerini göstermese bile normotansif hastalarda da yapılmalıdır. Aİ ‘lı tüm hastalarda fraksiyone metanefrinler idrarda (duyarlılık % 97) veya plazmada

(sensitivite % 99) serbest metanefrinlerle birlikte ölçülmelidir. Referans aralığının dört katından fazla yükselme feokromositoma teşhisi koydurmakta olup normal sonuçlar tanıyı dışlamaktadır [8]. Yüksek metanefrin düzeyleri sonra I131-metaiodobenzyguanidine (MIBG) sintigrafisi ile doğrulanmalıdır.

3.1.2. PRİMER HİPERALDOSTERONİZM TARAMASI

Primer hiperaldosteronizm adrenal kitle ile başvuran hastaların yaklaşık % 1.6 – 3.3 ‘ünde görülmektedir [7].

Aİ ve hipertansiyon ile başvuran her hasta primer hiperaldosteronizm açısından tetkik edilmelidir. Primer hiperaldosteronizm daha nadir olarak hipertansiyon olmadan hipokalemi ile prezente olur. Hipokalemi ve / veya hipertansiyon ile başvuran hastalarda plazma aldosteron / renin oranı (PAR) hesaplanmalıdır. Plazma renin ve aldosteron düzeyi kullanılan ilaçlardan ve diyetle alınan tuz miktarından etkilenmektedir. Bu nedenle test öncesinde tuz kısıtlaması yapılmamalı ve hormonal düzeyi etkileyebilecek ilaçlar testten 6 hafta önce kesilmelidir. PAR oranı > 20 olması ve plazma aldosteron düzeyinin 15 ng / dl ’nin üzerinde saptanması pozitif sonuç olarak değerlendirilmeli ve ileri inceleme yapılmalıdır. İleri inceleme olarak salin infüzyon testi ve / veya girişimsel adrenal örnekleme kullanılabilmektedir [8].

3.1.3. CUSHİNG SENDROMU TARAMASI

Endokrin Topluluğunun Klinik Kılavuzları 'na göre Aİ ile başvuran tüm hastalar kortizol hipersekresyonu açısından taranmalıdır [8]. Cushing Sendromu'nun (CS) klasik özellikleri; gövdesel obezite, aydede yüz, hirsutizm ve pletoradır. Bunun dışında erken yaşta başlayan hipertansiyon, kilo alma, tip 2 diabet ve psikiyatrik bozukluklar nedeniyle hastahane başvuruları olan bireylerde kortizol aşırı sekresyonu ayırıcı tanı olarak göz önünde bulundurulmalıdır [9]. Klinik olarak Cushing Sendromu 'ndan şüphelenilen hastalarda tarama testi olarak 1 mg deksametazon supresyon testi (DST), gece yarısı tükürük kortizolu, gece yarısı serum kortizolu ve artmış üriner kortizol düzeyi kullanılmaktadır. Gece 23.00 - 24.00 arasında oral yolla verilen 1 mg deksametazon tablet sonrası ertesi sabah 08.00 - 09.00 arasında ölçülen kortizol değerinin 1.8 mcg / dl altında olması HPA aksının normal yanıtı olarak değerlendirilmektedir. 1.8 mcg / dl ile 5 mcg / dl arasındaki değerler olası subklinik hiperkortizolemi olarak değerlendirilip ileri inceleme yapılmasını gerektirmektedir. 5 mcg/dl üzerindeki değerler de CS klinik belirtileri taşıyan bireyler CS, CS klinik belirtileri taşımayanlar SCS olarak nitelendirilmektedir [10]. Bu teste ek olarak baskılanmış kortikotropin düzeyi (< 10 pg / ml), gece yarısı tükürük kortizolu, gece yarısı serum kortizolu veya artmış üriner kortizol atılımı da tanıyı desteklemek için kullanılabilir. Tarama testlerinin Cushing Sendromu 'nu desteklemesi halinde kesin tanı için ikinci basamak tetkiklere başvurulur.

3.1.4. SUBKLİNİK CUSHİNG SENDROMU TARAMASI

Subklinik Cushing Sendromu (SCS), adrenal kitle ile başvurmış bir hastada, CS ilişkili klasik bulgular yok veya silik belirtileri mevcut iken, yapılan hormonal testler sonucunda adrenal bez kaynaklı ılımlı bir glukokortikoid otonomisinin

saptanma durumu olarak tanımlanmaktadır. Adrenal kitle ile tetkik edilen hastalar içinde sıklığının % 5 - 20 arasında olduğu gösterilmiştir. Subklinik hiperkortizolemi kardiyovasküler risk ve bazı metabolik sorunlara yol açması nedeniyle önemlidir. Subklinik Cushing Sendromu tanısını koyduran altın standart bir tanı yöntemi yoktur. Buna rağmen 1 mg DST tarama için kullanılan en değerli testtir [11].

3.1.5. MALİGNİTE TARAMASI

Adrenal insidentaloma ile başvuran hastaların büyük çoğunluğunu nonfonksiyone benign kortikal adenomlar oluştursa da malignite olasılığını değerlendirmek hayati önem taşımaktadır.

Adrenal insidentalomalı hastaların takibiyle ilgili mevcut veriler, tanı anında benign olarak sınıflandırılan adrenal lezyonların büyük çoğunluğunun zaman içinde stabil kaldığını göstermektedir. Ortalama 4 yıl takip edilen adrenal insidentalomalı hastaların % 5 – 20 ‘sinde > 1 cm ‘lik kitle büyümesi ve / veya kontralateral bezde başka bir kitle görünümü görülmüştür.

Tümör boyutu arttıkça malignite riskinde artış mevcuttur. Ulusal Sağlık Enstitüsü ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği ‘nin son önerilerine göre tümör boyutu > 6 cm için malignite riski % 25, 4 - 6 cm arasında olan tümörler için % 5 ve < 4 cm olan tümörler için % 2 olarak değerlendirilmektedir [12]. Bu nedenle 4 cm ‘den daha büyük boyutlarda malignite riskinde artış mevcuttur [5]. Bu boyutlarda saptanan

tümörlerde unilateral adrenalectomi önerilen tedavi yaklaşımıdır. Bilinen malignite tanısı olan hastalarda saptanan tümörlerin adrenal metastaz olma olasılığı Lenet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaklaşık % 52 olarak saptanmıştır [13]. Kitlenin bilateral olması da metastaz açısından önem taşımaktadır.

Tanı için adrenal biyopsi bazı merkezlerde uygulanabilen bir yöntemdir. Fakat adrenal bezlerin retroperitoneal yerleşimi, çevre organlara yakın komşuluğunun bulunması ve tümör ekim riski nedeniyle pek tercih edilmemektedir. Görüntüleme yöntemleri hem hormonal açıdan aktivite tayini hem de benign / malign ayrımı için yol göstericidir.

FDG – PET – CT malignite ayrımı için BT ve MR tekniğine göre daha yüksek duyarlılığa sahip olmasına rağmen pahalı bir tetkik olması ve her merkezde bulunmaması nedeniyle pek tercih edilmemektedir [5].

4. TEDAVİ

Aİ 'da iki soru önem taşımaktadır. Birincisi, adrenal tümörün hipersekretuar olup olmadığı ve ikincisi de malignite riski taşıyıp taşımadığıdır [7].

Cerrahi tedavi > 6 cm - bazı merkezlerde > 4 cm - üzerindeki tüm tümörlerde, malignite riski taşıyanlarda, hiperfonksiyone kitlelerde ve izlem sırasında hormonal veya morfolojik açıdan değişim gösteren kitlelerde tercih edilmektedir [7].

Hormon aktif lezyonlardan feokromositoma ve primer hiperaldosteronizm için cerrahi uygulanması adına görüş birliği bulunmamaktadır.

SCS için adrenalectomi veya sıkı izlem tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır. SCS 'nın glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, diffüz obezite, lipid metabolizma bozukluğu, hipertansiyon, kemik dansite kaybı gibi metabolik bozukluklarla ilişkili olduğunu düşündürecek klinik kanıt varlığında cerrahi tedavi önerilmektedir. Çünkü bu metabolik bozuklukların cerrahi sonrasında düzeldiği gösterilmiştir [7].

Yayınlanmış bir derleme 40 yaşın altında ve metabolik bozuklukları (diabetes mellitus, hipertansiyon, obezite, osteoporoz) otonom glukokortikoid sekresyonundan etkilenebilecek hastalarda adrenalectomi önerilmektedir. Bu kriterlerin dışındaki hastalarda tedavi kararı bireysel özellikler göz önünde bulundurularak belirlenmelidir [14].

5. İZLEM

Adrenal adenomların takip kriterleri hep tartışıla gelen bir konudur. Benign olduğundan emin değilsek tanı anından itibaren sonraki ilk yıl 3 veya 6 ayda bir radyolojik değerlendirme yapılmalı ve değişiklik olmadığı takdirde radyolojik değerlendirmenin 1-2 yılda bir yapılması önerilir. Fakat bireysel özelliklere göre her hasta için farklı uygulama olabilir. İzlem sırasında SCS için 1 mg deksametazon supresyon testi (DST) mutlaka her yıl değerlendirilmelidir [15].

Günümüzde çoğu araştırmacı, Aİ 'nın tanıdan sonraki 2-5 yıl süre ile biyokimyasal testler ve radyolojik görüntüleme ile takip edilmesini önermektedir [16]. Radyolojik izlem tetkiki olarak BT kullanılmalıdır.

6. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya dâhil edilecek hastalar, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı 'nda adrenal adenom nedeniyle takipte olan hastalardan seçildi. Tüm hastalar adrenal kitlelere standart yaklaşım olan radyolojik ve hormonal inceleme ile değerlendirilmiş hastalardır. Bu yaklaşım tüm hastalara rutin olarak tanı anında ve takipte uygulanmaktadır.

Adrenal kitlesi olan hastaya standart yaklaşım : Bu incelemeler adrenal kitle ile başvuran tüm hastalarda standart olarak yapılmak zorundadır ve çalışma protokolüne dâhil değildir. Endokrinoloji polikliniğinde adrenal kitle ile başvuran tüm hastalara aşağıdaki sıraya göre standart yaklaşım uygulanmaktadır [3] - [17].

1.Radyolojik Değerlendirme: Değerlendirme için önerilen ilk tetkik kontrastsız bilgisayarlı tomografidir (BT). Eğer kontrastsız BT ile karakterizasyon net yapılamaz ise adrenal protokol ile BT (prekontrast, postkontrast değerlendirme) veya manyetik rezonans (MR) inceleme yapılmaktadır. Hastaların radyolojik değerlendirme sıklığına bireysel olarak karar verilmektedir ancak nadir durumlar dışında bir yıldan önce görüntüleme yapılmamaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların da eğer son bir

yıl içinde görüntülemeleri eksik ise ve görüntüleme ihtiyacı mevcut ise BT veya MR ile radyolojik değerlendirmeleri yapıldı.

2.Hormonal Değerlendirme : Başvuran tüm hastalarda feokromositoma ekarte edilmesi için üriner katekolamin atılımının değerlendirilmesi gerekmektedir. 24 saatlik idrarda normetanefrin ve metanefrin düzeyinin normal saptanması ile feokromositoma ekarte edilmektedir. Sadece hipertansif ve hipokalemik hastalarda primer hiperaldosteronizmin ekarte edilmesi gerekmektedir. Bu nedenle serum aldosteron ve plazma renin aktivitesi değerlendirilmektedir. Adrenal kitle ile başvuran tüm hastalarda sabah kortizol, kortikotropin (ACTH), dehidroepiandrostenadion sülfat (DHEAS) ve üriner kortizol atılımı çalışılmakta ve 1 mg deksametazon supresyon testi yapılmaktadır. Bu test rastlantısal adrenal adenomu olan kişilerde, glukokortikoid fazlalığını değerlendirmek için kullanılması önerilen testtir. Bir gece saat 23.00-24.00 arasında oral yolla 1 mg deksametazon alan hastalarda ertesi sabah 08.00-09.00 arasında serum kortizol konsantrasyonu ölçülür. Kortizol düzeyinin 1.8 mcg / dl altında olması SCS tanısını dışlar iken, bu eşik değerin üzerindeki konsantrasyonlar (sürekli değişken olarak dikkate alınarak) SCS varlığını işaret eder [3]-[17]. Çalışmamızda glukokortikoid fazlalığı ile ilişkili testler eğer son 6 ay içinde yapıldı ise tekrarlanmadı. Eğer son 6 ay içinde testler yapılmadıysa güncellendi.

Çalışma Yöntemi : Dokuz Eylül Üniversitesi Endokrinoloji Bilim Dalı'nda değerlendirilmiş olan 743 AI hastası retrospektif çalışma türünde değerlendirildi. Bu hastalar arasından 1 mg deksametazon supresyon testi sonucuna göre SCS saptanan hastalar yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, bilateral adenom varlığı, adenom boyutu, ACTH, DHEAS, bazal kortizol, 1 mg deksametazon supresyon test sonucu ve artmış idrar serbest kortizol düzeyine göre veri kayıtları yapıldı. Kaydedilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS (IBM, V20.0) programı ile yapıldı.

Tüm istatistik analizler SPSS (IBM, V20.0) ile yapıldı. Sürekli Değişkenler dağılımlarına göre aritmetik ortalama (Standart sapma) veya ortanca (Min-Max) olarak sunuldu. Sürekli değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalar dağılımlarına göre Students' T Test veya Mann Whitney U testi ile analiz edildi. İki'den fazla grup içeren analizlerde post-hoc düzeltmeler kullanıldı. Subklinik Hiperkortizolemiyi öngördürecek adenom boyutunun saptanmasında ROC analizi yapıldı ve buradan elde edilecek adenom boyutunun Subklinik Hiperkortizolemi öngördürmesindeki başarısı lojistik regresyon modelleri ile değerlendirildi.

7. BULGULAR

7.1. Genel Özellikler

Çalışmamız için veri tabanında 743 hasta bulunmaktaydı. Bunlardan bir adrenal insidentalomalı hasta Cushing hastalığı ve bir Aİ 'lı hasta da primer hiperaldosteronizm tanısı nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Toplam 741 hastanın demografik verilerinden **tablo 1** 'de bahsedildi. Tüm vakalar değerlendirildiğinde adrenal insidentalomanın kadınlarda erkeklere göre daha fazla görüldüğü saptandı (% 72.5 - % 27.5). Hastaların % 11.6 'da ($n = 86$) eşlik eden malignite tanısı bulunmaktaydı.

Hastaların % 73 'ünde adrenal kitle tek taraflıydı. Bilateral adrenal kitlelerin % 27 ($n = 200$) oranı ile daha az görüldüğü saptandı.

Aİ 'lı hastalarının büyük kısmını NFA 'lar oluşturmaktaydı ($n = 464$). NFA 'u sırasıyla SCS ve adrenal CS 'nun izlediği görüldü ($n = 242, n = 35$).

Hastaların büyük çoğunluğunda cerrahi ihtiyacının olmadığı saptandı ($n = 666$). Cerrahi uygulanan hastaların içinde % 4,7 ($n = 35$) oranla ilk sırayı adrenal Cushing Sendromu tanılı hastalar oluşturmaktaydı. Bunun dışında cerrahi tercihinin Aİ boyutlarında artış, takip sırasında Cushing Sendromu gelişimi, tanı sırasında SCS ve malignite nedeniyle olduğu saptandı. Cerrahi uygulanan hastalarda patolojik sonuçlar incelendiğinde en büyük pay adenomlara aitti (% 10,5).

Tablo 1 : Adrenal İnsidentaloma ile Kayıtlı Hastaların Demografik Özellikleri

	Tüm hastalar $n=741$
<i>Cinsiyet (K / E oranı)</i>	2.63
<i>Malignite varlığı (n, %)</i>	86 (% 11.6)
<i>Bilateralite (n, %)</i>	200 (%27)
<i>NFA (n, %)</i>	464 (% 62.6)
<i>Adrenal CS (n, %)</i>	35 (% 4.7)
<i>SCS (n, %)</i>	242 (% 37.2)
<i>Cerrahi ¹</i>	75
<i>Patolojik tanı (adenom, %)</i>	% 10,5

¹ Cerrahi uygulama nedenleri; tanı anında hormon aktif olma, tanı anında boyutlarının büyük olması, tanı anında malign olması, tanı anında SCS, tanı anında yağdan fakir olma, izlemde CS gelişimidir.

7.2. Boyut ve Hormonal Durum Takibi

Boyut ve hormonal aktivite değerlendirmesi 740 hastada yapıldı. 464 hasta nonfonksiyonel adenom, 35 hasta adrenal Cushing Sendromu ve 241 hasta Subklinik Cushing Sendromu olarak değerlendirmeye alındı.

Adrenal Cushing Sendromu tanılı hastaların yaş ortalamasının (44 ± 12.19) NFA ve SCS tanılı hastalara göre daha genç olduğu görüldü. Adrenal CS 'nu sırasıyla SCS (54.46 ± 10.26) ve NFA (54.65 ± 10.06) takip etmekteydi.

Adrenal CS olarak değerlendirilen hastalarda adenom boyutlarının NFA ve SCS hastalarına göre daha büyük olduğu görüldü ($34.85 \text{ mm} \pm 10.58 \text{ mm}$; $p < 0.05$). Bazal kortizol ve 1 mg DST sonrasında bakılan kortizol değeri adrenal CS 'da ($13.66 \mu\text{g/dl} \pm 4.92 \mu\text{g/dl}$ / $1.09 \mu\text{g/dl} \pm 0.40 \mu\text{g/dl}$; $p < 0.05$), NFA ve SCS 'na göre anlamlı olarak daha yüksek saptanırken; DHEAS ve bazal ACTH düzeyi NFA 'da **tablo 2** 'de de görüldüğü gibi daha yüksek değerlerde saptandı.

Tablo 2 : Hastaların Laboratuvar, Demografik ve Klinik Verileri

	<i>NFA</i>	<i>Adrenal CS</i>	<i>SCS</i>	<i>Total</i>
<i>Yaş</i>	54.65 ± 10.06	44 ± 12.19	54.46 ± 10.26	57.73 ± 10.53
<i>Boyut</i>	21.58 mm ± 8.43	34.85 mm ± 10.58	30.33 mm ± 12.11	25.07 ± 10.89
<i>Bazal kortizol (µg/dl)</i>	13.66 ± 4.92	21.09 ± 6.47	14.71 ± 7.03	14.43 ± 6.03
<i>Bazal ACTH (pg/ml)</i>	19.54 ± 13.87	7.02 ± 8.43	11.92 ± 8.93	16.32 ± 12.84
<i>1 mg DST (µg/dl)</i>	1.09 ± 0.40	19.35 ± 7.60	3.63 ± 2.48	2.78 ± 4.44
<i>DHEAS (µg/dl)</i>	91.28 ± 58.89	39.40 ± 25.67	56.95 ± 46.53	78.54 ± 57.05

NFA : Nonfonksiyone adenom ; Adrenal CS : Adrenal Cushing Sendromu ; SCS : Subklinik Cushing Sendromu

1 mg DST : 1 miligram deksametazon supresyon testi

ACTH : Adrenokortikotropik hormon DHEAS : Dehidroepiandrosteron sülfat

Veriler aritmetik ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

p < 0.05

7.3. Klinik Tanı ve Hormonal Parametreler Arasındaki İlişki

Sayısal değişkenlere ait verilerin homojen dağılımı *Kolmogorov - Smirnov* normallik testi ile değerlendirildi. Değişkenlerin homojen dağılmadığı görüldü. Bu nedenle Spearman korelasyon analizi ile 1 mg DST sonrası kortizol düzeyi ve adenom boyutları arasındaki ilişki değerlendirildi.

Tablo 3 : Nonfonksiyone Adenom ve Subklinik Cushing Sendromu Tanılı Hastalarda Boyut ve 1 mg Deksa metazon Supresyon Testi Sonuçları Arasındaki Korelasyon; Spearman Korelasyon Analizi

	1 mg DST	Boyut
1 mg DST	-	.413 **
Boyut	.413 **	-
** $p < 0.01$		

Nonfonksiyone adenom ve SCS tanılı hastalarda yapılan Spearman 'ın sıralama korelasyon katsayısı analizine göre 1 mg DST sonrası kortizol seviyesi ile adenom boyutu arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki bulundu ($r_{spearman} = .413$, $p < 0.01$).

Tablo 4 : Tüm Hastalarda Adenom Boyutu ve 1 mg Deksametazon Supresyon Testi Sonuçları Arasındaki Korelasyonlar; Spearman Korelasyon Analizi

	1 mg DST	Boyut
1 mg DST	-	.449 **
Boyut	.449 **	-
** $p < 0.01$		

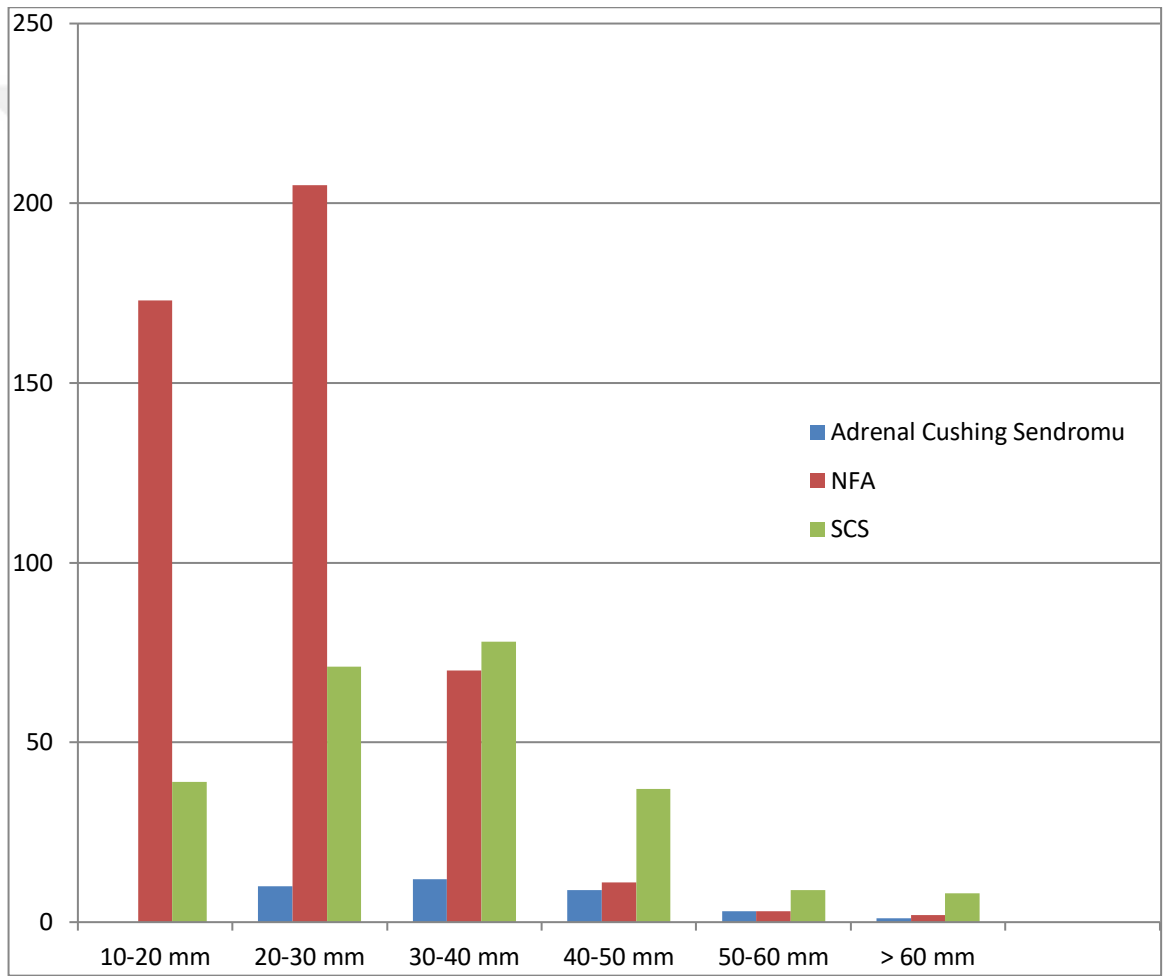
Tüm hastalarda yapılan Spearman korelasyon analizinde 1 mg deksametazon supresyon testi sonuçları ile adenom boyutu arasında anlamlı ve pozitif yönde ilişki bulundu ($r_{spearman} = 0.449$; $p < 0.01$).

7.4. Klinik Tanı ve Adenom Boyutları Arasındaki İlişki

Veri tabanında toplam 741 hasta adenom boyutlarına göre sınıflandırıldı. Toplam hasta sayısının büyük çoğunluğunu NFA (464) oluşturmaktaydı. **Grafik 1** 'de adenom boyutları ile klinik tanı arasındaki ilişki gösterildi. Adenom boyutu 10 - 20 mm ve 20 - 30 mm aralığında hasta yoğunluğunun en fazla NFA tanısında olduğu görüldü (173- 205). Bunu sırasıyla SCS ve Adrenal Cushing Sendromu takip etmekteydi. Grafikte de bahsedildiği gibi 10 - 20 mm adenom boyutlarında Adrenal Cushing Sendromu tanılı hastanın olmadığı görüldü. Adenom boyutu arttıkça hasta sayısı azalmaktaydı. Hasta yoğunluğunun en fazla saptandığı adenom boyutu 20 - 30 mm 'idi (286). ≥ 30 mm ve üzeri boyutlarda SCS tanılı hasta

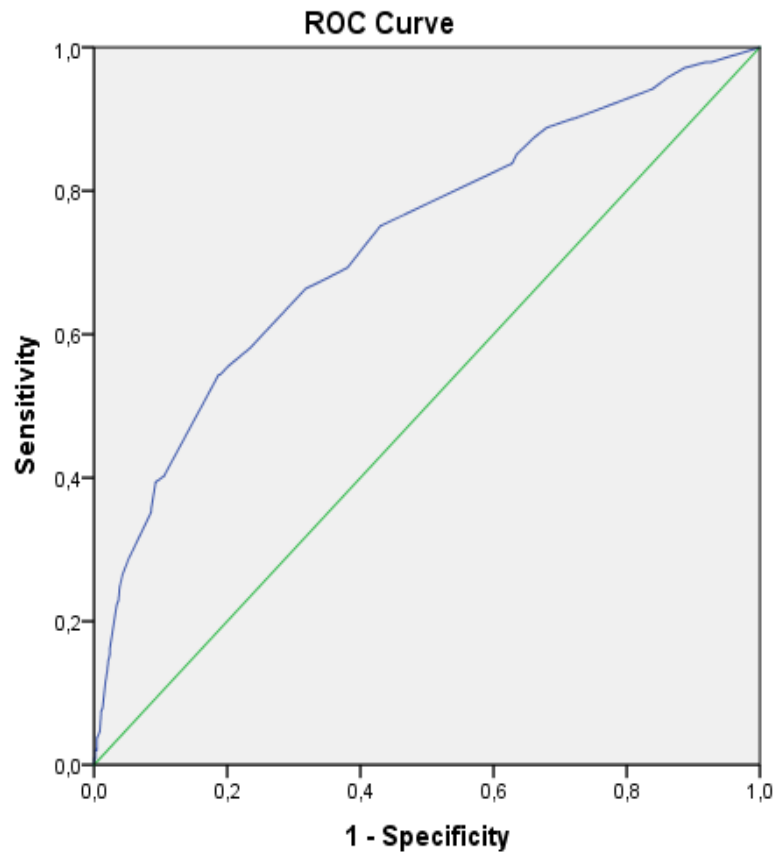
sayısının NFA ve Adrenal Cushing Sendromu 'na göre daha fazla olduğu görüldü (37 / 9 / 8).

Grafik 1 : Klinik Tanıya Göre Adenom Boyutlarının Dağılımı



Grafik 2 : Klinik Tanı ve Adenom Boyutu Arasındaki İlişkiyi Değerlendirilen ROC

Analizi Eğrisi



Risk faktörü	EAA (% 95 GA)	Cut off	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	P
Boyut	0.727 (0.687-0.768)	21.5 mm	72.6	59.1	< 0.001

EAA: Eğri altında kalan alan, GA: Güven aralığı

 $p < 0.001$

SCS tanısında adenom boyutunun cut off noktasını tahmin etmek için ROC eğrisi analizi gerçekleştirildi. Analiz adenom boyutu için kesim noktasının 21.5 mm olduğunu ortaya koydu (**Grafik 2**). Adenom boyutunun 21.5 mm olmasının duyarlılığı % 72,6 ve özgüllüğü % 59,1 olarak saptandı ($p < 0.001$).

Tablo 5 : NFA ve SCS Tanılı Hastalarda Değişkenler Arasındaki Korelasyonlar ; Pearson Korelasyon Analizi

	Yaş	Boyut	1 mg DST	UFC	DHEAS	Bazal ACTH
<i>Yaş</i>	-	-0.03	0.032	-0.055	-.170**	.108**
<i>Boyut</i>	-0,03	-	.354**	.149*	-.217**	-.124**
<i>1 mg DST</i>	0,032	.354**	-	0.032	-.276**	-.246**
<i>UFC</i>	-0,055	.149*	0.032	-	.148*	0.032
<i>DHEAS</i>	-.170**	-.217**	-.276**	.148*	-	.280**
<i>Bazal ACTH</i>	.108**	-.124**	-.246**	0.032	.280**	-

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Nonfonksiyone adenom ve Subklinik Cushing Sendromu tanılı hastalarda yapılan Pearson korelasyon analizinde; yaş ile DHEAS arasında negatif yönde çok zayıf ilişki ve yaş ile bazal ACTH değerleri arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki bulundu ($r = - 0.170$, $r = 0.108$; $p < 0.01$).

Adenom boyutu ile deksametazon supresyon test sonucu arasında pozitif yönde çok zayıf düzeyde ilişki ($r = 0.354$; $p < 0.01$); UFC ile pozitif yönde zayıf ilişki ($r = 0.149$; $p < 0.05$); DHEAS ile negatif yönde çok zayıf ilişki ($r = - 0.217$; $p < 0.01$); bazal ACTH ile negatif yönde çok zayıf ilişki olduğu görüldü ($r = - 0.124$; $p < 0.01$).

Deksametazon supresyon test sonucu ile DHEAS arasında çok zayıf negatif ilişki, bazal ACTH düzeyi ile zayıf negatif ilişki saptandı ($r = - 0.276$, $r = - 0.246$; $p < 0.01$).

Tablo 6 : Tüm Hastalarda Değişkenler Arasındaki Korelasyonlar; Pearson Korelasyon Analizi

	Yaş	Boyut	1 mg DST	UFC	DHEAS	Bazal ACTH
<i>Yaş</i>	-	-0.053	-.191**	-.268**	-.142**	.144**
<i>Boyut</i>	-0.053	-	.314**	.169**	-.223**	-.148**
<i>1 mg DST</i>	-.191**	.314**	-	.411**	-.248**	-.217**
<i>UFC</i>	-.268**	.169**	.411**	-	0.033	-0.067
<i>DHEAS</i>	-.142**	-.223**	-.248**	0.033	-	.289**
<i>Bazal ACTH</i>	.144**	-.148**	-.217**	-0.067	.289**	-

**p<0.01

Tüm hastalarda yapılan Pearson korelasyon analizinde; yaş ile deksametazon supresyon test sonucu arasında negatif yönde çok zayıf ilişki ($r = - 0.191$; $p < 0.01$), UFC ile negatif yönde çok zayıf ilişki ($r = - 0.268$; $p < 0.01$), DHEAS düzeyi ile negatif yönde çok zayıf ilişki ($r = - 0.142$; $p < 0.01$), bazal ACTH düzeyi ile pozitif yönde çok zayıf ilişki saptandı ($r = 0.144$; $p < 0.01$).

Adenom boyutu ile deksametazon supresyon test sonucu pozitif yönde zayıf, UFC pozitif yönde çok zayıf, DHEAS negatif yönde zayıf ve bazal ACTH düzeyi negatif yönde çok zayıf ilişkiliydi ($r = 0.314$, $r = 0.169$, $r = - 0.223$, $r = - 0.148$; $p < 0,01$).

Deksametazon supresyon test sonucu ile UFC arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon vardı ($r = 0.411$; $p < 0.01$). Deksametazon supresyon test sonucu ile DHEAS ve bazal ACTH düzeyleri arasında negatif yönde zayıf korelasyon saptandı ($r = -0.248$, $r = - 0.217$; $p < 0.01$).

DHEAS ve bazal ACTH değerleri pozitif yönde zayıf ilişkili bulundu ($r = 0.289$; $p < 0.01$).

Tablo 7 : Hastaların NFA / SCS Tanısını Öngören Değişkenler için Lojistik Regresyon Analizi

	Beta	Standart Hata	OR	%95 Güven aralığı	P
<i>Cinsiyet (Kadın)</i>	1.417	0.483	4.124	1.600-10.630	0.003
<i>Yaş (1 yıl)</i>	0.058	0.018	1.06	1.023-1.098	0.001
<i>Boyut (1 mm)</i>	0.079	0.019	1.083	1.043-1.123	<0.001
<i>Adenom yerleşimi (Bilateral)</i>	0.473	0.4	1.604	0.732-3.517	0.238
<i>Vücut kitle indeksi (1 kg/m²)</i>	0.026	0.024	1.026	0.979-1.075	0.282
<i>Constant/Sabit</i>	-8.401	1.637	0		<0.001

OR: Odds Oranı

Hastaların NFA veya SCS tanısını öngören değişkenleri belirlemek için lojistik regresyon analizi uygulandı. İki değişkenli analizlerde, bağımlı değişken ile ilişkili bulunan adenom yerleşimi, yaş, cinsiyet ve VKİ çok değişkenli analize alındı. Lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre kadın cinsiyet, yaş ve adenom boyutunun SCS tanısı alma oranını arttırdığı belirlendi.

Kadınlarda SCS görülme riskinin erkeklere göre 4.12 kat fazla olduğu bulundu ($p = 0.003$). Yaş arttıkça SCS olma riskinin 1.06 kat arttığı görüldü ($p = .001$). Adenom boyutundaki 1 mm 'lik artış SCS görülme riskini 1.083 kat arttırdı ($p < .001$). Bilateral adenomu olanlarda SCS olma riskinin unilateral adenomu olanlara göre

anlamlı farklılık göstermediği görüldü ($p = 0.238$). VKİ artışının SCS için bir risk faktörü olmadığı saptandı ($p = 0.282$).

Tablo 8 : Hastaların NFA / SCS Tanısını Öngören Değişkenler için Lojistik Regresyon Analizi

	<i>Beta</i>	<i>Standart Hata</i>	<i>OR</i>	<i>%95 Güven Aralığı</i>	<i>P</i>
<i>Adenom yerleşimi (Bilateral)</i>	0.363	0.39	1.438	0.676-3.057	0.345
<i>Yaş (1 yıl)</i>	0.05	0.02	1.051	1.016-1.088	0.004
<i>Kadın ve 21 mm üstü</i>	1.502	0.35	4.489	2.269-8.880	<0.001
<i>Vücut kitle indeksi (1 kg/m²)</i>	0.025	0.02	1.025	0.984-1.068	0.229
<i>Constant / Sabit</i>	-5.479	1.34	0.004		<0.001

OR: Odds Oranı

Kadın cinsiyet ve adenom boyutu tek değişken olarak lojistik regresyon modeline dahil edildiğinde; kadın ve adenom boyutu 21 mm 'den büyük olanlarda SCS görülme oranının 4.489 kat daha fazla olduğu bulundu ($p < 0.001$).

Yaş arttıkça SCS olma riski 1.051 kat arttı ($p = 0.004$). Bilateral adenomu olanlarda SCS olma riskinin unilateral adenomu olanlara göre anlamlı farklılık göstermediği görüldü ($p = 0.345$). VKİ artışının SCS için bir risk faktörü olmadığı belirlendi ($p = 0.229$).



8. TARTIŞMA

Adrenal insidentalomalar görüntüleme yöntemlerinin artan yaygın kullanımı ve yaşlanma ile görülme sıklığı artan endokrin tümörlerdir. SCS adrenal kitle ile başvurmış bir hastada, CS ilişkili klasik bulgular yok veya silik belirtileri mevcut iken, yapılan hormonal testler sonucunda adrenal kaynaklı ılımlı bir glukokortikoid otonomisinin saptanma durumu olarak tanımlanmaktadır. SCS HT, diabetes mellitus, obezite gibi metabolik komplikasyonlara ve kardiyovasküler olay riskinde artışa yol açması nedeniyle klinik açıdan önemlidir. AI 'ların değerlendirilmesinde en önemli iki basamak malignite varlığının ve hormonal aktivite varlığının değerlendirilmesidir.

Çalışmamızda SCS ve klinik açıdan şiddetinin adenom boyutu ile ilişkisinin değerlendirilmesi ve eşik adenom boyutunun saptanabilmesi amaçlandı. Bu amaçla Dokuz Eylül Üniversitesi Endokrinoloji Bilim Dalı'nda adrenal insidentaloma nedeniyle takipli olan 741 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda hastaların 204 'ü erkek (% 27.5), 537 'si kadın (% 72.5) ve kadın erkek oranı 2.63 / 1 olarak saptandı. Literatürdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da AI kadınlarda daha sık görülmekteydi.¹⁸ Yine Kasperlik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran 2.5 olarak gösterilmiş ve bizim çalışmamızla benzer bir oran saptanmıştır.^{17,25,27} Bazı çalışmalarda cinsiyet dağılımındaki bu farklılıklar kadınların erkeklere göre daha fazla abdominal görüntüleme ve abdominal cerrahi alma şansına sahip olmalarına bağlanmıştır.^{20,21} Otopsi çalışmaları adrenal insidentalomalarda cinsiyet tercihi olmadığını göstermiştir.²¹

Aİ tanısında BT ve MR önemli görüntüleme yöntemlerinden olup USG göre daha çok tercih edilmektedir. Aİ 'nın radyolojik görüntülemesinde daha çok BT ve MR tetkiklerinden faydalanılmış olup literatür tarandığı zaman USG ile de görüntüleme çalışmalarının yapıldığı görülmüştür. Mantero ve arkadaşlarının çalışmasında daha çok USG ile görüntüleme yapılmıştır.¹⁷ Hastaların % 27 'sinde adrenal adenom bilateralite özelliği göstermektedir. Jongho Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bu oran % 27 olup bizim çalışmamızla aynı orandadır.¹⁹

En sık saptanan patoloji nonfonksiyone adrenal adenomlardı (% 62.6). NFA 'ları sırasıyla SCS ($n = 242$) ve adrenal Cushing Sendromu ($n = 35$) izlemekteydi. Bu güne kadar yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde benzer sonuçların elde edildiği görüldü.¹⁸ Malignite tanısı tüm hastaların %11.6 'sında mevcut olup genel olarak düşük orandaydı. Tanı anında hormon aktif olma, boyutlarının büyük olması, malignite varlığı ve izlemde CS gelişmesi nedeniyle 75 hastaya cerrahi tedavi uygulandı.

Adrenal Cushing Sendromu tanılı hastaların yaş ortalamasının (44 ± 12.19) NFA ve SCS tanılı hastalara göre daha genç yaşta olduğu saptandı. Adrenal CS sırasıyla SCS (54.46 ± 10.26) ve NFA (54.65 ± 10.06) takip etmekteydi. Ortalama tanı yaşı 57.73 ± 10.53 olarak değerlendirildi. Benzer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da adrenal insidentaloma tanısına daha çok 4. - 5. dekatlarda rastlandı. Literatür incelendiği zaman Aİ tanısının yaşla birlikte arttığı görüldü. ^{17,22,30} Yaş arttıkça SCS olma riski 1.051 kat arttı ($p = 0.004$).

Adrenal CS olarak değerlendirilen hastalarda adenom boyutlarının NFA ve

SCS hastalarına göre daha büyük olduğu görüldü ($34.85 \text{ mm} \pm 10.58 \text{ mm}$; $p < 0.05$). Bazal kortizol ve 1 mg DST sonrasında bakılan kortizol değeri adrenal CS 'da ($13.66 \mu\text{g/dl} \pm 4.92 \mu\text{g/dl}$ / $1.09 \mu\text{g/dl} \pm 0.40 \mu\text{g/dl}$; $p < 0.05$), NFA ve SCS 'na göre anlamlı olarak daha yüksek saptanırken; DHEAS ve bazal ACTH düzeyi NFA 'da daha yüksek değerlerde saptandı. 1 mg DST sonrası kortizol değerleri ile adenom boyutları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu saptandı. Bu nedenle büyük boyutlu adrenal adenomlar değerlendirilirken otonom kortizol sekresyonu açısından daha dikkatli olunmalıdır.

Çalışmamızda en büyük hasta sayısının ($n = 286$, % 38.5) adenom boyutunun 20 – 30 mm aralığında olduğu grupta yer aldığı görüldü. Bunu % 21.5 oranla 30 – 40 mm aralığındaki adenom boyutları izlemekteydi. Adrenal Cushing Sendromu ve SCS gelişme olasılığının 30 – 40 mm aralığındaki adenom boyutlarında daha küçük adenom boyutlarına göre daha fazla olduğu görüldü. Adenom boyutunun 21.5 mm olmasının SCS tanısı koyulmasındaki duyarlılığı % 72.6 özgüllüğü % 59.1 saptandı ($p < 0.001$). Elde edilen adenom boyutu SCS varlığını veya gelişimini tahmin edebilen oldukça hassas bir ölçü olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızda adenom boyutundaki 1 mm 'lik artışın SCS görülme riskini 1.083 kat arttırdığı görüldü ($p < 0.001$). Olsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ≥ 25 mm adenom boyutlarında SCS ve adrenal CS gelişme olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.²³ Vassilatou ve arkadaşları SCS tanılı hastaların NFA tanılı hastalara göre daha büyük boyutlu adenomlara sahip olduğunu ve takiplerde kortizol hipersekresyonuna ilerleyen tümörlerin daha büyük boyutlu tümörler olduğunu göstermiştir.²⁵

Kadınlarda SCS görülme riskinin erkeklere göre 4.12 kat fazla olduğu bulundu

($p = 0.003$). Yapılan alışmalarla AI ‘nın yönlendirme yanlılığı nedeniyle kadınlarda daha sık görüldüğü gösterilmiştir.¹⁷ Bu durumu sadece yönlendirme yanlılığı ile açıklama yeterli olmayabilir. Östrojenler hepatik kortikosteroid bağlayıcı globülin düzeylerini önemli ölçüde arttırır ve 1 mg DST sonrası kortizol düzeylerinin yanlış yüksek çıkmasına neden olabilir.²⁷ Ayrıca aktive HPA aksı ve kortizol hipersekresyonu fizyolojik bozukluklar ve obezite gibi hastalıklarla daha ilişkili olarak bulunmuştur.^{28,29}

Sonuç olarak kadın cinsiyet ve adenom boyutu birlikte değerlendirildiğindeyse adenom boyutu 21 mm ‘den büyük olanlarda SCS görülme oranının 4.489 kat daha fazla olduğu bulundu ($p < 0.001$).

9. SONUÇ

Adrenal insidentaloma adrenal bez patolojileri ile ilişkili olmayan nedenlerle yapılan radyolojik görüntülemeler ile saptanan adrenal kitlelerdir. Prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. En sık saptanan adrenal insidentaloma tipi nonfonksiyone adenomlar olup en sık görülen hormonal bozukluk SCS 'dur. Subklinik Cushing Sendromu, adrenal kitle ile başvurmuş bir hastada, CS ilişkili klasik bulgular yok veya silik belirtileri mevcut iken, yapılan hormonal testler sonucunda adrenal bez kaynaklı ılımlı bir glukokortikoid otonomisinin saptanma durumu olarak tanımlanmaktadır. Kadın cinsiyet adrenal insidentaloma sıklığını artıran önemli risk faktörlerinden biridir. Rastlantısal olarak adrenal kitle saptanan bir hastada en önemli iki yaklaşım kitlenin benign / malign ayrımının yapılması ve hormonal durumunun değerlendirilmesidir. Subklinik hiperkortizoleminin tanınabilmesi insülin direnci, DM, hipertansiyon, dislipidemi gibi metabolik komplikasyonlara ve kardiyovasküler olay riskinde artışa yol açması nedeniyle önemlidir. Bu nedenle hormonal açıdan aktif olan adenomları hormonal açıdan inaktif adenomlardan ayırt edebilmek için çeşitli radyolojik parametreler belirlenmiştir. Adenom boyutu bu parametrelerin en önemlilerinden biridir. Literatüre baktığımızda AI boyutu ile hormonal aktivite arasında ilişki olabileceği yönünde birçok çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada kadın olmanın SCS gelişme riskini arttığı saptanmıştır. Tek başına adenom boyutu 21.5 mm ve daha büyük olan AI hastalarında SCS riskinin önemli ölçüde arttığı görülmüştür. Kadın cinsiyet ve adenom boyutu birlikte değerlendirildiğindeyse adenom boyutu 21 mm 'den büyük olanlarda SCS görülme oranının 4.489 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Çalışmamıza göre AI hastalarında HPA aksı değerlendirilmesi kadın cinsiyet ve adenom boyutu 21 mm ve üzeri değerler ile sınırlı olabileceği sonucuna varılmıştır. Hastalar bu değerler göz önüne alınarak değerlendirilirse yüksek tıbbi masrafların ve uzun zahmetli tıbbi tedavilerin önüne geçilebilir.

10. KAYNAKLAR

- [1] F. Ekinçi *et al.*, “Assessment of adrenal incidentaloma patients,” *J. Tepecik Educ. Res. Hosp.*, 2016, doi: 10.5222/TERH.2016.010.
- [2] L. JM *et al.*, “Clinical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentaloma,” *Endocrinol. Metab. (Seoul, Korea)*, vol. 32, no. 2, pp. 200–218, Jun. 2017, doi: 10.3803/ENM.2017.32.2.200.
- [3] A. G. Ioachimescu, E. M. Remer, and A. H. Hamrahian, “Adrenal Incidentalomas: A Disease of Modern Technology Offering Opportunities for Improved Patient Care,” *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 44, no. 2, pp. 335–354, Jun. 2015, doi: 10.1016/J.ECL.2015.02.005.
- [4] S. M, B.-J. A, M. W, W.-K. K, and B.-S. E, “Markers of Subclinical Cardiovascular Disease in Patients with Adrenal Incidentaloma,” *Medicina (Kaunas)*, vol. 56, no. 2, Feb. 2020, doi: 10.3390/MEDICINA56020069.
- [5] S. M *et al.*, “Adrenal Incidentaloma,” *Endocr. Rev.*, vol. 41, no. 6, Dec. 2020, doi: 10.1210/ENDREV/BNAA008.

- [6] A. G and B. M, “Adrenal incidentaloma,” *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 26, no. 4, pp. 405–419, 2012, doi: 10.1016/J.BEEM.2011.12.006.
- [7] A. P, K. A, T. K, K. AI, A. VG, and M. DP, “Adrenal incidentaloma: a diagnostic challenge,” *Hormones (Athens)*., vol. 8, no. 3, pp. 163–184, 2009, doi: 10.14310/HORM.2002.1233.
- [8] T. M *et al.*, “AME position statement on adrenal incidentaloma,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 164, no. 6, pp. 851–870, Jun. 2011, doi: 10.1530/EJE-10-1147.
- [9] N. LK, “Update on subclinical Cushing’s syndrome,” *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.*, vol. 22, no. 3, pp. 180–184, Jun. 2015, doi: 10.1097/MED.0000000000000159.
- [10] Z. G and D. D. G, “Recent Advances on Subclinical Hypercortisolism,” *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 47, no. 2, pp. 375–383, Jun. 2018, doi: 10.1016/J.ECL.2018.01.003.
- [11] T. M, P. A, and R. G, “Subclinical Cushing’s syndrome: definition and management,” *Clin. Endocrinol. (Oxf)*., vol. 76, no. 1, pp. 12–18, Jan. 2012, doi: 10.1111/J.1365-2265.2011.04253.X.

[12] C.-C. E, S.-P. E, O. M, and R. M, “Malignancy Risk and Hormonal Activity of Adrenal Incidentalomas in a Large Cohort of Patients from a Single Tertiary Reference Center,” *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 16, no. 10, May 2019, doi: 10.3390/IJERPH16101872.

[13] B. L, S. C, S. N, F. F, P. A, and B. M, “Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 84, no. 2, pp. 520–526, Feb. 1999, doi: 10.1210/JCEM.84.2.5444.

[14] Y. WF, “Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 356, no. 6, pp. 601–610, Feb. 2007, doi: 10.1056/NEJMCPO65470.

[15] Ş. E. BOLU, “Adrenal Adenomların İzlemi,” *Türkiye Klin. Endokrinol. - Özel Konular*, vol. 12, no. 3, pp. 92–96, 2019, Accessed: Jul. 07, 2021. [Online]. Available: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-adrenal-adenomlarin-izlemi-87118.html>.

[16] Ş. M. KUŞKONMAZ and N. B. TÜTÜNCÜ, “Adrenal İnsidentaloma,” *Türkiye Klin. Endokrinol. - Spec. Top.*, vol. 6, no. 2, pp. 56–62, 2013, Accessed: Jul. 07, 2021. [Online]. Available: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-adrenal-insidentaloma-65741.html>.

- [17] M. F *et al.*, “A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 85, no. 2, pp. 637–644, Feb. 2000, doi: 10.1210/JCEM.85.2.6372.
- [18] O. W, “Diagnostic puzzle of the adrenal ‘incidentaloma,’” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 132, no. 4, pp. 419–421, 1995, doi: 10.1530/EJE.0.1320419.
- [19] C. A *et al.*, “Adrenal incidentaloma, clinical, metabolic, follow-up aspects: single centre experience,” *Endocrine*, vol. 37, no. 1, pp. 40–46, 2010, doi: 10.1007/S12020-009-9260-5.
- [20] K. J *et al.*, “Clinical characteristics for 348 patients with adrenal incidentaloma,” *Endocrinol. Metab. (Seoul, Korea)*, vol. 28, no. 1, p. 20, 2013, doi: 10.3803/ENM.2013.28.1.20.
- [21] E. D. R. R P Russell, A T Masi, “Adrenal cortical adenomas and hypertension A clinical pathologic analysis of 690 cases with matched controls and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1972;51:211–225
- [22] G. MM *et al.*, “Management of the clinically inapparent adrenal mass (‘incidentaloma’),” *Ann. Intern. Med.*, vol. 138, no. 5, pp. 424–429, Mar. 2003, doi: 10.7326/0003-4819-138-5-200303040-00013.

- [23] D. M. I. M F Herrera 1, C S Grant, J A van Heerden, P F Sheedy, "Incidentally discovered adrenal tumours: an institutional perspective. *Surgery* 1991; **110**: 1014–21
- [24] O. H, N. E, B. A, N. U, V. S, and P. E, "Subclinical hypercortisolism and CT appearance in adrenal incidentalomas: a multicenter study from Southern Sweden," *Endocrine*, vol. 42, no. 1, pp. 164–173, Aug. 2012, doi: 10.1007/S12020-012-9622-2.
- [25] O. G. N B Tütüncü 1, "Adrenal incidentaloma: report of 33 cases," *J Surg Oncol*, vol. 70, no. 4, pp. 247–50.
- [26] V. E *et al.*, "Hormonal activity of adrenal incidentalomas: results from a long-term follow-up study," *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 70, no. 5, pp. 674–679, May 2009, doi: 10.1111/J.1365-2265.2008.03492.X.
- [27] B. L, F. F, S. N, and B. M, "Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 146, no. 1, pp. 61–66, 2002, doi: 10.1530/EJE.0.1460061.
- [28] N. LK *et al.*, "The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society

Clinical Practice Guideline,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 93, no. 5, pp. 1526–1540, 2008, doi: 10.1210/JC.2008-0125.

[29] B. M. M *et al.*, “HPA axis and aging in depression: systematic review and meta-analysis,” *Psychoneuroendocrinology*, vol. 41, pp. 46–62, 2014, doi: 10.1016/J.PSYNEUEN.2013.12.004.

[30] I. R. AC, E. ES, W. ML, S. EC, S. JR, and T. AJ, “Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and cortisol activity in obesity: A systematic review,” *Psychoneuroendocrinology*, vol. 62, pp. 301–318, Dec. 2015, doi: 10.1016/J.PSYNEUEN.2015.08.014.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Serkan Yener

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
ACIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat Inciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	5968-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Adrenal İnidentalomalı Hastalarda Subklinik Hiperkortizoleminin Öngörülebilmesinde Adenom Boyutunun Kullanılması
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Serkan Yener
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐ ÇOK MERKEZLİ ☒

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐