



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTONOM KORTİZOL SEKRESYONU OLAN SÜRRENAL
ADENOMLU HASTALARDA DHEASO₄
(DİHİDROEPIANDROSTENEDİON SÜLFAT)
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ÜLCAZ PERİHAN AKSOYDAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. BEKİR TAMER TETİKER

ADANA-2022



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTONOM KORTİZOL SEKRESYONU OLAN SÜRRENAL
ADENOMLU HASTALARDA DHEASO₄
(DİHİDROEPIANDROSTENEDİON SÜLFAT)
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ÜLCAZ PERİHAN AKSOYDAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. BEKİR TAMER TETİKER

ADANA-2022

TEŞEKKÜR

Tez yazma sürecimde emeğini ve tecrübelerini benden esirgemeyen, ilgisini ve bilgisini hep arkamda hissettiğim Prof. Dr. Tamer TETİKER hocama, gerek tez yazma sürecimde akademik anlamda gerek hayatın diğer alanlarında da örnek aldığım hem hocam hem de ablam olan Doç. Dr. Gamze AKKUŞ' a;

Asistanlık sürecinde beraber çalıştığım, yeni bir şeyler öğrendiğim, tezimi yazmamda da katkıları bulunan tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma;

Tezimin başlangıcından en sonuna kadar teknik bilgileri ile yardımcı olan, benimle beraber stres yaşayan ve bu zorlu yolda olduğu gibi hayatın diğer yollarında yürürken de elimden tutacağına inandığım Dr. Mehmet ZUBAROĞLU' na;

Hayatımın en başından beri yolumu aydınlatan, bilmeyi sevdiren, iyi ve ahlaklı bir hekim olmayı gösteren ve öğreten babama, bugüne gelmemde hiç şüphesiz ki en büyük payı olan, gücüme güç katan anneme, her zaman arkamda olduğunu bildiğim, tüm çalışmalarımda beni destekleyen ve benimle gurur duyan canım kardeşim Ayda' ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
ÖZET	VII
SUMMARY	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 Adrenal insidentaloma kavramı	3
2.2 Epidemiyoloji.....	3
2.3 Adrenal insidentalomanın değerlendirilmesi	4
2.3.1 Malignite potansiyelinin değerlendirilmesi	5
2.3.2 Hormonal durumun değerlendirilmesi.....	6
2.3.2.1 Feokromasitoma için tarama testleri.....	6
2.3.2.2 Primer hiperaldosteronizm için tarama testleri	7
2.3.2.3 Cushing sendromu ve subklinik cushing sendromu (otonom kortizol sekresyonu) için tarama testleri.....	8
2.4 Cerrahi tedavi ve izlem	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	11
4. BULGULAR.....	13
4.1 Genel özellikler.....	13
4.2 Metabolik parametrelerin biyokimyasal değerlendirilmesi	14
4.3 Adenom boyutu ve yönünün radyolojik değerlendirilmesi	16
4.4 Hormonal durumun değerlendirilmesi.....	18
4.5 DHEASO4 seviyesinin diğer hormonal parametrelerle ve adenom boyutuyla ilişkisi.....	20
5. TARTIŞMA	23
6. SONUÇ.....	28

KAYNAKLAR	29
-----------------	----



TABLO LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1. Çalışmadaki hastaların cinsiyet dağılımı	13
Tablo 2. OKS ve nonfonksiyonel adenomu olan hastaların eşlik eden hastalıkları	14
Tablo 3. Hastaların biyokimyasal ve metabolik parametreleri	15
Tablo 4. Adenom yönlerinin dağılımı	17
Tablo 5. Adenom boyutları tablosu (mm)	17
Tablo 6. OKS ve nonfonksiyonel adenomu olan hastaların hormonal durumu	20

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 1. Adrenal insidentaloma saptanan hastalarda tanı, tedavi ve takip algoritması	10
Şekil 2. Hastaların trigliserit seviyelerinin dağılım grafiği	16
Şekil 3. Solda adenomu olan hastaların boyut dağılım grafiği	18
Şekil 4. OKS ve nonfonksiyonel adenomu olanlarda ACTH düzeylerinin dağılımı grafiği	19
Şekil 5. DHEASO4 seviyelerinin dağılım grafiği	21
Şekil 6. Her iki grubun DHEASO4 seviyelerini değerlendirmek için kullanılan ROC eğrisi	22

SİMGELER-KISALTMALAR

ACTH: Adrenokortikotrofik hormon
AI: Adrenal insidentaloma
ALT: Alanin aminotransferaz
BT: Bilgisayarlı tomografi
CRH: Kortikotropin releasing hormon
DHEASO₄: Dihidroepiandrostenodion sülfat
DM: Diyabetes mellitus
DST: Deksametazon supresyon testi
HPA: Hipotalamopituitier aks
HT: Hipertansiyon
HU: Hounsfield ünitesi
KAH: Koroner arter hastalığı
kg/m²: kilogram/metrekare
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
mg/dL: miligram/desilitre
mm: milimetre
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
ng/dL: nanogram/desilitre
OKS: Otonom kortizol sekresyonu
PET: Pozitron emisyon tomografi
TG: Trigliserit
USG: Ultrasonografi
VKİ: Vücut kitle indeksi
VMA: Vanilmandelik asit
µg/dL: mikrogram/desilitre
µg/gün: mikrogram/gün

ÖZET

Otonom Kortizol Sekresyonu Olan Sürrenal Adenomlu Hastalarda DHEASO4 (Dihidroepiandrosteron Sulfat) Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Çalışmamızın amacı kliniğimizde otonom kortizol sekresyonu (OKS) nedeni ile takip ettiğimiz hastalarımızın tanısı sırasında kullanılan biyokimyasal testlerin değerlendirilmesi, hastalarımızın DHEASO4 seviyesinin bakılması ve metabolik sendrom komponentleri açısından hastanın muayenesinin tekrarlanmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Ocak 2015-Haziran 2021 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde endokrinoloji kliniğinde OKS tanısıyla takip edilen 18 yaşını doldurmuş 35 hasta ile yaş ve cinsiyetleri ile uyumlu 32 nonfonksiyonel adenomu olan hasta alındı. Çalışmada bakılacak olan parametreler, Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi'nde kullanılmakta olan otomasyon sistemi (MergenTech EBYS) kullanılarak tespit edildi. Buradan hastaların başvuru esnasında bakılan biyokimyasal parametreleri, görüntüleme sonuçları elde edilerek bu veriler kaydedildi.

Bulgular: Hastaların % 65,7'si kadın ve % 34,3'ü erkekti. Çalışmaya dahil edilen OKS hastalarının yaş ortalaması $58,57 \pm 7,81$; kontrol grubu yaş ortalaması $57,41 \pm 9,09$ yıl idi. Hastalarda en sık görülen hastalık hipertansiyon (HT), ikinci sıklıkta diyabetes mellitus (DM) idi. Biyokimyasal verilere bakıldığında yalnızca trigliserit (TG) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,004$). Her iki hasta grubunun adenom boyutlarına ve yönlerine bakıldığında solda adenomu olan hastaların adenom boyutları karşılaştırıldığında nonfonksiyonel adenomu olanların adenom boyutları daha küçük bulundu ($p=0,032$). DHEASO4 seviyesi OKS olan hastalarda ortalama $46,29 \pm 31,56$ $\mu\text{g/dL}$; nonfonksiyonel adenomu olan hastalarda ortalama $82,81 \pm 47,96$ $\mu\text{g/dL}$ olarak hesaplandı ve bu sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0,001$). Çalışmamızda DHEASO4 için OKS tanısı koyulmasındaki cut-off $53,35$ $\mu\text{g/dL}$ idi ve bu % 74,3 sensitivite ve % 74,2 spesifiteye sahipti.

Sonuç: OKS tanısı koyulmasında DHEASO4 düzeyleri kullanılabilir fakat daha fazla bireyde araştırma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Adrenal insidentaloma, DHEASO4 seviyesi, nonfonksiyonel adenom, otonom kortizol sekresyonu

ABSTRACT

Evaluation of Dihydroepiandrosteredione Sulfate (DHEASO₄) Levels in Patients with Adrenal Adenoma with Autonomic Cortisol Secretion

Objective: The aim of this study was to evaluate the biochemical tests used during the diagnosis of our patients we follow up in our clinic for autonomic cortisol secretion (ACS), to check the DHEASO₄ level of our patients, and to repeat the patient's examination in terms of metabolic syndrome components.

Materials and methods: Thirty-five patients over the age of 18 who were followed up in the endocrinology clinic of Çukurova University Medical Faculty Hospital between January 2015 and June 2021 with the diagnosis of ACS and 32 patients with age- and gender-matched nonfunctional adenomas were included in this study. The parameters to be examined in the study were determined using the automation system (MergenTech EBYS) used in Çukurova University Balcalı Hospital. From here, the biochemical parameters of the patients at the time of admission and the imaging results were obtained and these data were recorded.

Results: 65.7% of the patients were female and 34.3% were male. The mean age of the OCS patients included in the study was 58.57 ± 7.81 ; the mean age of the control group was 57.41 ± 9.09 years. The most common disease in the patients was hypertension (HT) and diabetes mellitus (DM) was the second most common disease. When the biochemical data were examined, a statistically significant difference was found only in triglyceride (TG) values ($p = 0.004$). When the adenoma sizes and directions of both patient groups were compared, the adenoma sizes of the patients with left adenoma were found to be smaller in those with nonfunctional adenomas ($p = 0.032$). The mean DHEASO₄ level was 46.29 ± 31.56 µg/dL in patients with ACS; in patients with nonfunctional adenoma, the mean was calculated as 82.81 ± 47.96 µg/dL, and these results were found to be statistically significant ($p = 0.001$). In this study, the cut-off for DHEASO₄ in diagnosing ACS was 53.35 µg/dL, with a sensitivity of 74.3% and a specificity of 74.2%.

Conclusion: DHEASO₄ levels can be used to diagnose ACS, but more research is needed in more individuals.

Keywords: Adrenal incidentaloma, DHEASO₄ level, nonfunctional adenoma, autonomic cortisol secretion

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Adrenal insidentalomalar (AI); herhangi başka bir sebeple yapılan radyolojik görüntülemelerde tesadüfen rastlanılan adrenal lezyonlardır. Bu lezyonlar sıklıkla benign olmakla birlikte bazılarının primer veya sekonder adrenal karsinom olabileceğini akılda tutmak gereklidir. Karsinom dışlandıktan sonra mutlaka adrenal adenomlarda hormonal değerlendirme yapılmalıdır. Adrenal adenomlar nonfonksiyonel ya da fonksiyonel (hormon sekrete eden, örn. feokromasitoma, aşikâr veya subklinik cushing sendromu, primer hiperaldosteronizm) kitleler olabilir.

Fonksiyonel adrenal adenom türlerinden biri; otonom kortizol sekresyonu (OKS), yani eski ismiyle subklinik Cushing sendromu, bir diğer ismiyle subklinik hiperkortizolizmdir. Otonom kortizol sekresyonu olan hastalarda aşikâr Cushing sendromuna özgü olan klinik belirtiler gözlenmezken hipotalamo-hipofizer-adrenal ekseninde değişiklikler vardır. Ayrıca bu hastalarda hipertansiyon, diyabetes mellitus, osteoporoz, obezite, kardiyovasküler riskler gibi metabolik problemlerin artış gösterdiği saptanmıştır¹.

OKS tanısı, çeşitli nedenlerden dolayı klinisyenler için bir zorluk gösterebilir. Hastalarda serum kortizol düzeyleri, tamamen normalden açıkça artmış seviyelere kadar değişken seviyelerde olabilir. Tanıda kullanılabilecek diğer testler 24 saatlik idrar serbest kortizol düzeyi, 1 mg deksametazon baskılama testi, gece tükürük kortizolü, serum ACTH düzeyi ve kortikotropin releasing hormon (CRH) uyarım testidir. 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi ve 1 mg deksametazon supresyon testinin Cushing sendromunda en yararlı testler olduğu bilinmektedir fakat OKS tanısını koyabilmek için bu testlerin güvenilirliği düşüktür. Bu durum OKS tanısı koyulabilmesi için daha farklı tetkiklerin ve belirteçlerin arayışına yol açmıştır. Belirteçlerden bir tanesi olan dihidroepiandrostenodion sülfat (DHEASO₄) seviyesinin otonom kortizol sekresyonu olan hastalarda düşük olduğuna dair çalışmalar mevcuttur².

Biz de çalışmamızda Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma kliniğimizde takip edilen OKS olan hastalarda metabolik

problemlerin sıklığını saptamayı ve DHEASO4 seviyelerini ölçerek bunları nonfonksiyonel adenomu olan hastalarla karşılaştırmayı amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 Adrenal insidentaloma kavramı

Adrenal hastalık şüphesi olmaksızın başka sebeplerle yapılan bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ya da ultrasonografi (USG) gibi batin görüntüleme yöntemlerinde tesadüfen saptanan 1 santimetreden büyük adrenal kitlelere adrenal insidentaloma denir ³⁻⁵. Görüntüleme yöntemlerinin artışı ile beraber saptanma sıklığı artmıştır. Yaş ilerledikçe görülme sıklığı % 0,2 den % 7 ye çıkmaktadır ⁶. Adrenal insidentalomaya sıklıkla hipertansiyon, diyabetes mellitus ve obezite eşlik eder ^{4,7}.

Adrenal insidentaloma patogenezi net olarak tanımlanmamıştır. Bu konuda birçok hipotez ortaya atılmıştır. Özellikle yaş ilerledikçe yaşanan adrenal bezin iskemik hasara yanıt olarak fokal hiperplaziye uğradığına dair bir görüş bulunmaktadır ⁸. Strese yanıt olarak gelişen hipotalamik-hipofiz-adrenal aksın geri besleme yolağındaki değişiklikler sonucu adrenal bezlerin uzun süreli ve uygunsuz şekilde adrenokortikotropik hormon stimülasyonu ile uyarılması ve bu durumun adrenal hiperplaziye sebep olabileceği de hipotezler arasındadır ⁹. Genetik değişiklikler ve mutasyonlar ise yalnızca fonksiyon gösteren sporadik tümörlerde saptanmıştır ¹⁰.

2.2 Epidemiyoloji

Toplumda genellikle % 2 oranında görülen AI prevelansı, görüntüleme teknolojisindeki gelişmelerle birlikte orta yaş grubunda % 4, ileri yaş grubunda ise % 10'lara kadar çıkabilmektedir. Beş ve yedinci dekadlar en sık görüldüğü yaşlardır. Çocuk ve ergenlerde ise çok nadiren görülmektedir. Önceki görüntüleme çalışmaları kadınlarda sıklığının arttığını gösterse de otopsi serilerinde her iki cinsiyet eşit gibi görülmüştür ^{11, 12}. Bu durum kadınların hastane başvurusu ve görüntüleme yapılma sıklığının daha fazla olması ile açıklanabilir ¹³.

Otopsi çalışmalarında insidentaloma insidansı % 1,4 ila % 8,7 arasında değişmektedir ⁵.

Adrenal insidentaloma vakalarının %80'inde fonksiyonel olmayan benign adenom bulunurken adrenal medulladan köken alan feokromositoma prevalansı % 1,5 ila % 23,0 ve adrenokortikal karsinomun prevalansı ise % 1,2 ila % 12,0'dir ⁷. Adrenokortikal karsinom (ACC) riski tümör çapı ile artmakta çapı ≤ 4 cm olan tümörlerin % 2 sini; >6 cm olan tümörlerin ise % 25'ini ihtiva etmektedir ¹⁴.

Hormon salgılama özelliğine sahip fonksiyonel ve benign adenomlar içerisinde yer alan kortizol fazlalığı (OKS veya aşikâr Cushing sendromu), % 5 ila % 30 arasında değişen prevalansı ile adrenal insidentalomalı hastalarda en sık görülen endokrin disfonksiyondur. Primer hiperaldosteronizm prevalansı ise % 2'dir. (% 1 ve % 10 arasında) ¹⁰.

Geniş insidentaloma tanımlamalarını içeren bir çalışmada etyolojiye bakıldığında olguların % 41'inin benign adenom, % 19'unun metastaz, % 10'unun adrenokortikal kanser, % 9'unun myelolipom, % 8'inin feokromositoma olduğu, bunun dışında kalanların da adrenal kistler gibi benign lezyonlar olduğu saptanmıştır ¹⁵.

AI hastalarında adenomların % 50-60'ı sağ tarafta, % 30-40'ı sol tarafta, % 10-15'i ise bilateral lokalizasyondadır ¹⁶.

2.3 Adrenal insidentalomaların değerlendirilmesi

Bir adrenal kitle saptandığında öncelikle, ayrıntılı bir anamnez ve sistem sorgulaması, fizik muayene ve endokrin değerlendirme ile hormon düzeyleri ölçülerek fonksiyonel olup olmadığı ve kitlenin kötü huylu olma ihtimali değerlendirilmelidir.

Ön tarama adımları olarak düşük doz (1mg) deksametazon supresyon testi (DST), fraksiyone idrar veya plazma metanefrin testi ve hipertansif hastalarda ayakta plazma aldosteron/plazma renin aktivite oranının belirlenmesi önerilmektedir ^{3, 4}.

Fonksiyonel adrenal insidentalomalar grubunda yer alabilen feokromasitomalar, aldosteron salgılayan adenomlar ve fazla kortizol salgılayan kortikal adenomlar tamamı tedavi edilmezlerse morbidite ve hatta mortalite ile ilişkili olabilirler ¹⁷.

4 cm'den büyük kitleler daha büyük malignite riski altındadır. Morfolojik görüntüleme özellikleri, benign ve malign arasındaki ayırmada yardımcı olabilir.

2.3.1 Malignite potansiyelinin değeriendirilmesi

Malignite potansiyelinin non-invaziv değeriendirilmesi görüntüleme yöntemlerine bağıdır, fakat bazen net ayırım yapılamayabilir ¹⁸. Ultrasonografi; adrenal kitleleri, BT ve MRG kadar iyi tespit edemez ¹⁹. Adrenal insidentalomaları tanımlamada 3 önemli görüntüleme yöntemi bulunur. Bunlar BT, MRG ve pozitron emisyon tomografidir (PET).

BT adrenal insidentalomaları saptamada kullanılan iyi araçlardan bir tanesidir. Adrenokortikal adenomlar genellikle düzgün sınırlı, yuvarlak, küçük ve homojendir. 4 cm' den küçük olduğunda genelde iyi huylu oldukları düşünülebilir. Kalsifikasyon, kanama ve nekroz nadiren saptanır. Lezyon boyutu malignite için önemli bir parametredir. 3-6 cm genellikle malignite için cut-off değeriendir.

Adenomlar sıklıkla intrasitoplazmik lipid içerirler ve kontrastsız görüntüde lipid miktarı ölçülerek attenuasyon derecesi olarak ifade edilen ve Hounsfield Ünitesi (HU) olarak tanımlanan nicel değeri hesaplanır. Kontrastsız BT' de 18 HU altındaki lezyonlar adenom olarak kabul edilir. 10 HU' dan düşük olduğundaysa kesin yağdan zengin ve benign olduğü düşünülerek ileri incelemeye başvurulmaz. Lipitten fakir adenomlar ise tüm adenomların %10-40 kadarıdır ve attenuasyon ünitesi 10 HU' den yüksektir. Bu hastalar tanısai anlamda ileri tetkik gerektirir. Benign adenomlar kontrast madde verilmesinden sonra hızlı bir şekilde yıkanırılar (wash-out). Yağdan zengin ya da fakir olan adenomlar hızlı yıkanmaları (10-15 dk) sayesinde metastazlardan ayrılırılar ^{3, 7, 12, 15, 19}. Genellikle BT'de 6 cm' den büyük, 10 HU' dan yoğun sinyal veren, kontrastın %50'den azını bırakan insidentalomalar maligndir ve opere edilmelidir ¹².

MR görüntülemede maligniteler genellikle T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal yoğunluğu gösterirken (hiperintens) T1 görüntülerde ise karaciğeri kıyasla hipointenstir. Benign adenomlar ise T1 ağırlıklı serilerde hipo veya izointens görölürler. Kimyasal shift MRG yöntemi adenom ve malignite ayırımı yapmada önerilmektedir. Yağdan zengin olan adenomlarda kimyasal shift kaybı beklenirken yağ içeriğı düşük lezyonlar yağ kaybına uğramadığından daha parlak görüntülenirler ^{12, 15}. Kimyasal shift MRG, malignite veya feokromositoma düşündüren azalmış T1 sinyali ve artmış T2 sinyali bulgularında, net tanıyı koymada konvansiyonel MRG' den daha iyidir ⁷. MRG ,

görüntüleme de adrenal lezyonları saptamada BT kadar etkindir ³. Ancak malign lezyonlarda vena cava inferior infiltrasyonunu en iyi konvansiyonel MRG belirler ¹⁵.

Daha umut verici bir teknik olan PET inceleme ise malign tümörün artan glukoz tüketimi ile karakterize şekilde aktivasyonunu saptar ³. Bazı adrenal adenomlar ve özellikle feokromasitoma bu konuda yanlış pozitiflikler verebilir. Ancak düşük FDG tutulumunda gereksiz bir cerrahi önlenabilir ya da yüksek tutulumda cerrahi kararı daha rahat bir şekilde verilebilir. PET görüntüleme feokromasitoma şüphesinde ve diğer yöntemlerle tümör bulunamadığında akılda tutulmalıdır ⁷.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi, herhangi bir metastatik hastalık belirlemek için onkolojik hastaların değerlendirilmesinde önemli bir araçtır ³.

2.3.2 Hormonal durumun değerlendirilmesi

Adrenal insidentalomalı hastalarda bozulmuş glukoz toleransı, tanı koyulmamış diyabetes mellitus, artmış trigliserit seviyeleri ve arteriyel hipertansiyon riski yüksek olabilir ²⁰.

Bunun dışında hormonal durumun da değerlendirilmesi gereklidir. Her adrenal insidentaloma saptandığında hastanın kliniği ve aktif yakınmalarına dair uygulanması gereken biyokimyasal testler vardır ve sonuçlarında sınıflandırma aşağıdaki şekilde yapılmaktadır:

2.3.2.1 Feokromasitoma için tarama testleri

Adrenal insidentaloma saptandıktan sonra fraksiyone idrar veya plazma metanefrinleri (metanefrin ve normetanefrin) düzeyleri, hipertansiyonu olan veya olmayan tüm hastalarda test edilmelidir. Çünkü feokromasitoma semptomsuz adrenal kitlelerin sık bir nedenidir ve tanısı 24 saat idrarda serbest katekolaminlerin (epinefrin ve norepinefrin) veya katekolamin metabolitlerinin (vanilmandelik asit (VMA) ve metanefrin) atılımının yüksek olması ile tanı konur ¹⁵. Referans aralığından 4 kat yüksek olması tanıya götürür ²¹. Hastaların % 20' sinde bu plazma ve idrar katekolamin düzeyleri normal sınırlarda da olsa bu sessiz feokromasitomaların varlığı ile açıklanabilir. Bu durumda yalnızca ataklar esnasında plazma ile idrar katekolaminleri

ve metabolitlerinin düzeyleri yükselir ²². 24 saat idrar katekolaminlerinin duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir, ancak bu test serbest metanefrinleri saptamaktan daha az duyarlıdır ³. Hipertansiyon dışında baş ağrısı atakları, çarpıntı ve terleme semptom üçlüsü de feokromasitomayı düşündürebilecek olan diğer semptomlardır ¹⁶.

2.3.2.2 Primer hiperaldosteronizm için tarama testleri

Hipertansiyonu olan adrenal insidentalomalı hastalarda primer hiperaldosteronizm ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bunun için de serum potasyum düzeyi, plazma renin aktivitesi, plazma aldosteron konsantrasyonu ve plazma aldosteron düzeyi/plazma renin aktivite oranı kontrol edilmelidir. Plazma aldosteron konsantrasyonu ng/dl; renin konsantrasyonu ise ng/ml/h cinsinden ifade edilmelidir. Düşük serum potasyum seviyesi ($\leq 3,5$ mmol/litre) ve düşük plazma renin aktivitesi, artmış plazma aldosteron düzeyi ve plazma aldosteron konsantrasyonu/plazma renin aktivitesi oranının 20'den büyük olması büyük bir oranda primer hiperaldosteronizm tanısını düşündürür.

Bu testleri yaparken hastaların kullandığı anti-aldosteron ilaçlar 4-6 hafta önce ve plazma renin aktivitesini etkileyebilecek beta blokerler gibi anti-sempatomimetik ajanlar 2 hafta önce tedaviden çıkarılmalıdır. Tuz kısıtlaması yapılmamalıdır. Hipokalemi olması durumunda plazma potasyumu normalleştirilmeli ve 2 hafta sonra tetkik tekrar edilmelidir ²³. Bu yapılan testlerde şüphe bulunursa dinamik testlere geçmek gerekir. Bunlardan sodyum yükleme testleri olarak fludrokortizon veya salin yükleme testi, ayrıca da kaptopril testi de tanıda kullanılabilecek diğer dinamik testlerdendir ²⁴. Hipokalemi olmaksızın primer hiperaldosteronizm olguları gösterilmiştir ve tanı esnasında bunu da akıldan çıkarmamak gereklidir ²⁵.

Primer hiperaldosteronizm tanısı konulmuşsa adrenal ven örnekleme veya iyot131 içeren bir iyodokolesterollü sintigrafi yapılabilir ve aldosteron üreten kitlenin lateralizasyonu veya bilateral hastalığı doğrulamada yardımcı olabilir ^{15, 26}

2.3.2.3 Cushing sendromu ve subklinik cushing sendromu (otonom kortizol sekresyonu) için tarama testleri

Adrenal insidentaloma saptanan tüm hastalar kortizol fazlalığı açısından da test edilmelidir ²⁷. Bazı durumlarda endojen kortizol salgılanması hipotalamopituiter aks (HPA) aksın aktivasyonu dolayısıyla fazla olabilir ve bu da test sonuçlarını etkileyebilir bu durumlar: majör cerrahi, ağır hastalık, uzun süreli açlık, yoğun fiziksel egzersiz ve stres iken bazen de çeşitli metabolik veya endokrinolojik hastalıklarda da kortizol seviyeleri yüksek saptanır obezite, polikistik over sendromu, kötü kontrollü DM veya kronik alkolizm bu hastalıklar arasında başlıcalarıdır ²⁸. Sabah saat 8.00' de bazal kortizol ve ACTH düzeyi ölçülmelidir. 24 saat idrar kortizolü hafif kortizol fazlalığını saptamada az duyarlı olduğundan hastaya gece 23' de 1 mg deksametazon tablet verilerek sabah 8.00 'de kortizol düzeyini ölçmek suretiyle yapılan 1 mg deksametazon supresyon testi (DST) tanıda önemlidir ²⁹. Kortizol seviyesinin 1,8 µg/ dL' den küçük olması normal kabul edilir ¹¹.

Bu testin sonucunda kortizol düzeyi 5 µg/ dL den fazlaysa bize hiperkortizolemiyi düşündürür, eğer Cushing sendromunun klinik bulguları (santral obezite, mor renkli strialar, hızlı kilo artışı, buffalo hump görüntüsü, proksimal myopati, akne, hirsutizm, yüzde kızarma ve adet düzensizliği) yok ve DST yine 5 µg/ dL' den fazlaysa bu durumda OKS tanısı düşünülür, ayrıca ACTH seviyesinin düşük olması tanıyı destekleyebilir. 1,9 ve 5 µg/ dL aralığında olanlar ise olası otonom kortizol sekresyonunu gösterir. Net tanının konulabilmesi için 2 gün 2 mg DST yapmak gerekebilir ³⁰. Gece (saat 23.00) alınan tükürük ve serum kortizolü örneklerinin yüksek olması da tanı için önemlidir ²⁷. Bunların dışında düşük DHEASO4 seviyeleri de tanıyı desteklemede kullanılabilmektedir ².

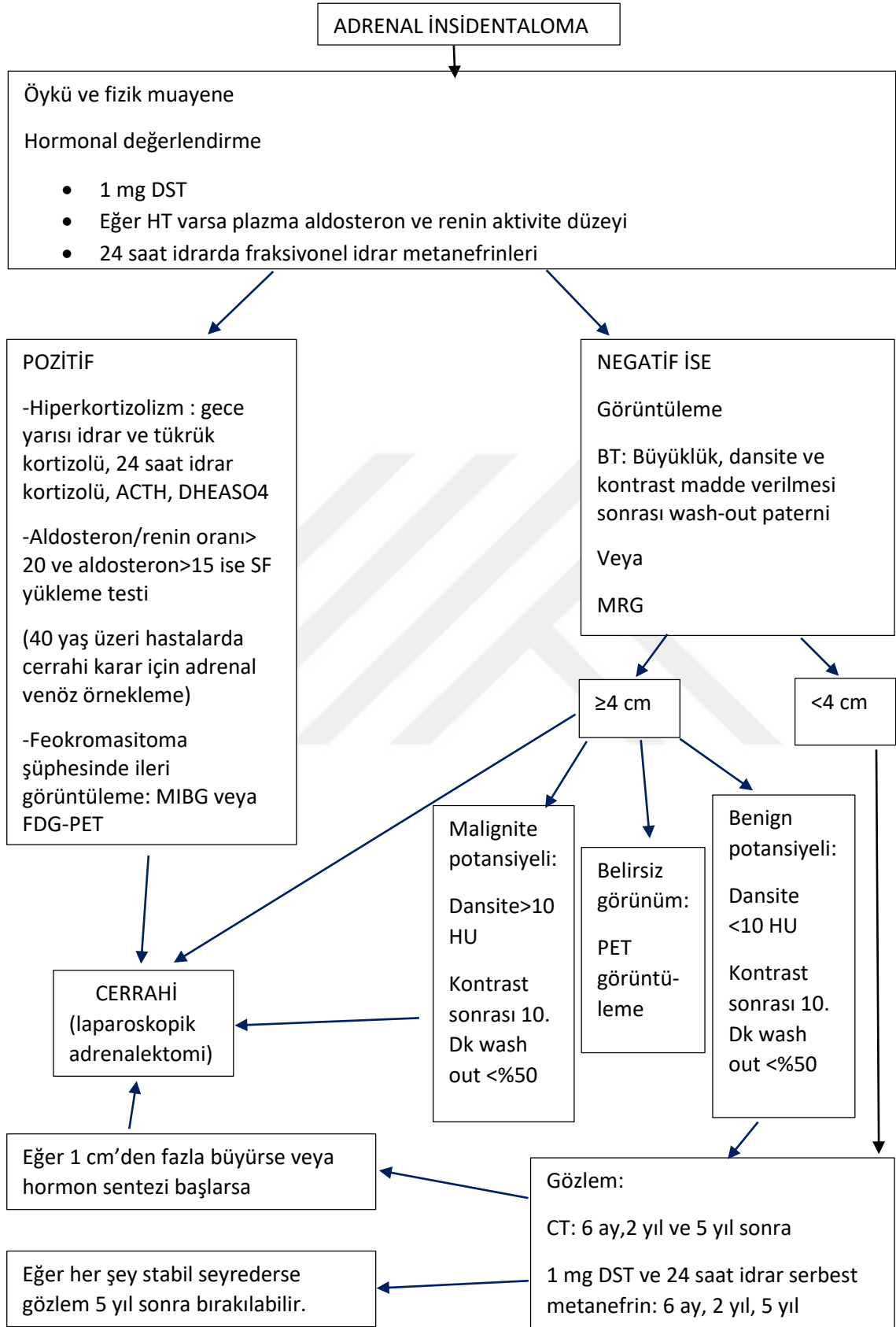
Yapılan araştırmalar yüksek kortizol seviyelerinin DM, HT ve obezite arasında ilişki olduğunu göstermekte bu hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbiditeye de daha sık rastlanmaktadır ³¹. OKS olan hastalarda kortizol fazlalığı ile alakalı en sık rastlanan komorbidite hipertansiyondur hatta dirençli hipertansiyon görülebilmektedir. Hipertansiyon ve OKS arasındaki bağlantı kortizolin vasküler sistem üzerindeki doğrudan etkilerine veya glikoz metabolizmasının bozulmasıyla beraber artan bel çevresi ile dolaylı olarak bağlantılı olabilir ³².

2.4 Cerrahi tedavi ve izlem

Primer tedavi seçeneği cerrahi olup cerrahi tedavi kararı verilmesinde etkili olan faktörler, kitlenin malignite potansiyeli ve hormonal olarak aktif olup olmamasıdır. Bunlara genç hastalardaki büyük kitleler de eklenebilir. 6 cm'den büyük kitleleler için kesin cerrahi önerilmekle beraber bazı yayınlarda bu sınır 4 cm olarak belirlenmiştir. BT de dansite >10 HU ve kontrast sonrası tümörün %50 den az kontrast bırakması durumunda adrenalectomi ciddi bir şekilde gündeme getirilmelidir.

Hormonal olarak aktif saptanan ve malignite potansiyeli olan tüm tümörler kontrendikasyon yoksa eksize edilmelidir. Fakat burada önemli olan OKS olan hastaların tanınması ve operasyon kararının verilmesidir; Hormon salgılamayan ve büyüklüğü 6 cm altında olan adrenal insidentalomalarda ise düzenli yapılan 6-12 aylık takiplerde herhangi bir hormon salgılama veya boyutta 1 cm'den fazla artış olur ise cerrahi kararı verilebilir. 4-5 yıl stabil seyreden adenomlar ise takipten çıkarılabilir ^{15, 16, 33}.

Operasyon kararı verirken hastanın eşlik eden diyabetes mellitus, hipertansiyon, obezite, osteoporoz gibi metabolik problemleri göz önünde bulundurulur. Yapılan çalışmalarda operasyon sonrası bu problemlerde düzelmeler izlenmiştir. İzlem planlandığında radyolojik görüntüleme tekrarı ve laboratuvar testleri kullanılır. Cerrahi kararı verilen tüm hastalar için tümör 6 cm' in altında ise laparoskopik adrenalectomi altın standart yöntem haline gelmiştir. Laparotomi daha büyük tümörlerde tercih edilebilmektedir.



Şekil 1. Adrenal insidentaloma saptanan hastalarda tanı, tedavi ve takip algoritması

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya dahil edilecek hastalar Çukurova Üniversitesi İç Hastalıkları Endokrinoloji kliniğine başvuran adrenal insidentaloma ile takipli hastalardan seçildi. Bu hastalar düzenli olarak kliniğimizde radyolojik ve laboratuvar olarak değerlendirilmekte olan hastalardır.

Radyolojik değerlendirme: Değerlendirme için başvuran hastalar sıklıkla dış kliniklerden yapılmış olan BT ya da MRG tetkikleri ile başvuruda bulunmaktadır. Takip için hastaların görüntüleme yöntemleri 6-12 ay sonra tekrarlanmakta ve kitle boyutu ve karakteri, kontrastlanma paterni ve dansitesi ölçülmektedir. Görüntüleme sıklığına bireye ve kitlenin karakterine göre karar verilmektedir. Arada kalınan kitleler için ise PET yöntemi uygulanmaktadır. Çalışmamızda hastaların rutin görüntüleme zamanı geldi ise görüntüleme yapıldı. Aksi halde görüntüleme tekrarlanmadı.

Hormonal değerlendirme: Kliniğimize başvuran tüm hastalara feokromositoma ekarte edilmesi için 24 saat idrarda katekolamin atılımının değerlendirilmesi yapılmaktadır. 24 saatlik idrarda normetanefrin ve metanefrin düzeyinin normal saptanması ile feokromositoma ekarte edilmektedir, fakat burada akılda tutulması gereken nokta klinik şüphe olması halinde testin hipertansiyon atakları esnasında tekrarlanması gerekliliğidir. Hipertansif hastalarda primer hiperaldosteronizmin ekarte edilmesi gerekmekte olup serum aldosteron ve plazma renin aktivitesi değerlendirilmektedir. Adrenal insidentaloma ile başvuran tüm hastalarda sabah kortizol, ACTH, dehidroepiandrostenadion sülfat (DHEASO₄), 24 saat idrar kortizolü çalışılmakta ve 1 mg deksametazon supresyon testi (DST) yapılmaktadır. Bu test yapılırken gece saat 23.00' te oral yolla 1 mg deksametazon alan hastalarda ertesi sabah 08.00-09.00 arasında serum kortizol konsantrasyonu ölçülür. Kortizol düzeyinin 1.8 µg/dL altında olması OKS tanısını dışlar iken, bu eşik değerin üzerindeki konsantrasyonlar olası OKS varlığını işaret etmekte olduğundan hastalara bir sonraki basamak olarak 2 gün boyunca her 6 saatte bir kez oral 0,5 mg deksametazon verilerek yapılan 2 gün 2 mg DST uygulanmaktadır. 1.8 µg/dL üzerinde olan değerler varlığında

OKS yönündeki karar kuvvetlenmektedir. Eğer 1.8 mcg/dL altındaysa OKS dışlanmaktadır ve hasta nonfonksiyonel adenom olarak değerlendirilmektedir. OKS tanısı koyulmasında diğer parametrelerde serum ACTH seviyesinin düşük olması, 24 saat idrarda kortizol düzeyinin normal olması ve tipik hiperkortizolemi bulgularının olmamasına (santral obezite, mor renkli strialar, hızlı kilo artışı, buffalo hump görüntüsü, proksimal myopati, akne, hirsutizm, yüzde kızarma ve adet düzensizliği) bakılmaktadır. Çalışmamızda glukokortikoid fazlalığı ile ilişkili testler eğer son 6 ay içinde yapılmadı ise güncellendi.

Çalışma yöntemi: Ocak 2015-Ocak 2021 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Endokrinoloji Bilim Dalı'nda incelenmiş olan 433 adrenal insidentaloma hastası retrospektif çalışma türünde değerlendirildi. Bu hastalar arasından OKS saptanan hastalar yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, 8 saat açlık sonrası metabolik sendrom parametreleri (açlık plazma glukozu, HbA1c, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol) adenom boyutu, adenom yönü (sağ/sol/bilateral), bazal ACTH, DHEASO4, bazal kortizol, 1 mg deksametazon supresyon test sonucu, 2 gün 2 mg DST sonucu ve idrar serbest kortizol düzeyine göre veri kayıtları yapıldı. Ayrıca hastaların tarama anındaki 24 saat idrar metanefrin, normetanefrin, aldosteron ve renin aktivite düzeyleri de kaydedildi. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal ölçümler arasındaki etkileşimi incelemeye varsayımların sağlanması durumunda Pearson korelasyonu, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Spearman korelasyonu kullanıldı. DHEASO4 değişkeni için uygun kesim noktalarını belirlemek amacıyla ROC Analizi yapıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4.BULGULAR

4.1 Genel Özellikler

Çalışmamız için toplamda OKS tanısı almış 35 hasta, bu hastaların yaş ve cinsiyetleri ile uyumlu nonfonksiyonel adenomu olan 32 hasta kontrol grubu olarak seçildi.

OKS hastalarının 9'u erkek (% 25,7), 26'sı kadın (% 74,3) ; nonfonksiyonel adrenal kitlesi olan hastaların 14'ü erkek (% 43,7) ; 18'i kadın (% 56,3)' dı. Çalışmaya toplamda 23 erkek (% 34,3), 44 kadın (% 65,7) hasta dahil edildi. Hastaların cinsiyete göre dağılımı Tablo 2' de gösterildi:

Tablo 1. Çalışmadaki hastaların cinsiyet dağılımı

	OKS	NONFONKSİYONEL
ERKEK 23 (% 34,3)	9 (% 25,7)	14 (% 43,7)
KADIN 44 (% 65,7)	26 (% 74,3)	18 (% 56,3)
TOPLAM 67 (% 100)	35 (% 52)	32 (% 48)

OKS: Otonom kortizol sekresyonu

Çalışmaya dahil edilen OKS hastalarının yaş ortalaması $58,57 \pm 7,81$ yıl iken kontrol grubu yaş ortalaması $57,41 \pm 9,09$ yıl idi.

Eşlik eden hastalıkların sorgulanmasında HT, DM, koroner arter hastalığı (KAH), osteoporoz birlikteliklerine bakıldı. OKS olan hastalarda en az bir eşlik eden hastalık sıklığı % 88,6 (n=31) iken nonfonksiyonel olanlarda bu oran % 65,6 (n=21) idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p değeri=0,024). OKS hastalarının % 65,7'sinde HT (n=23), % 37,1'inde DM (n=13), %17,1'inde koroner arter hastalığı (n=6) bulunurken

bu oranlar nonfonksiyonel adenomu olan hastalarda %37,5 HT (n=12), % 28,1 DM (n=9), % 18,7 KAH (n=6) iken osteoporozu olan hasta saptanmadı. Eşlik eden hastalıklar tablo 3' te gösterildi:

Tablo 2. OKS ve nonfonksiyonel adenomu olan hastaların eşlik eden hastalıkları

	OKS 35 (% 100)	Nonfonksiyonel 32 (% 100)	p değeri
HT	23 (% 65,7)	12 (% 37,5)	0,005
DM	13 (% 37,1)	9 (% 28,1)	0,432
KAH	6 (% 17,1)	6 (% 18,7)	0,864
Osteoporo z	4 (% 11,4)	0 (% 0)	0,049

HT: Hipertansiyon; DM: Diabetes Mellitus; KAH: Koroner arter hastalığı

OKS ve nonfonksiyonel adenomu olan hastalar karşılaştırıldığında HT ve osteoporoz OKS olan hastalarda daha sık görülürken DM ve KAH açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tüm hastalıklar incelendiğinde en çok eşlik eden hastalığın HT (% 52,2) olduğu fark edilmiştir ve bunu DM (% 32,8) takip etmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandığında OKS olan hastaların VKİ ortalaması $29,69 \pm 5,31$ kg/m² iken; nonfonksiyonel adenomu olanlarda VKİ ortalaması $29,1 \pm 4,37$ kg/m² olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değeri=0,62).

4.2 Metabolik parametrelerin biyokimyasal değerlendirilmesi

Hastaların 8 saat açlık sonrası bakılan plazma glukoz değerlerinde OKS olan hastalarda ortalama $106,46 \pm 29,52$ mg/dL iken nonfonksiyonel adenomu olanların ortalaması $111,74 \pm 41,77$ mg/dL idi. Hastalar HbA1c yönünden incelendiğinde OKS olan hastaların ortalaması % $6,19 \pm 1,16$; nonfonksiyonel adenomu olanların HbA1c ortalaması ise % $6,12 \pm 1,06$ olarak saptandı. İnsülin direnci için inceleme yapıp HOMA-IR indeks (homeostatic model assessment for insülin resistance) hesabı

yapıldığında (açlık insülin x açlık glikoz/405) OKS olanların ortalaması $1,61\pm0,079$ ve nonfonksiyonellerin ortalaması ise $1,66\pm0,86$ olarak bulundu. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0,51; 0,96; 0,17$)

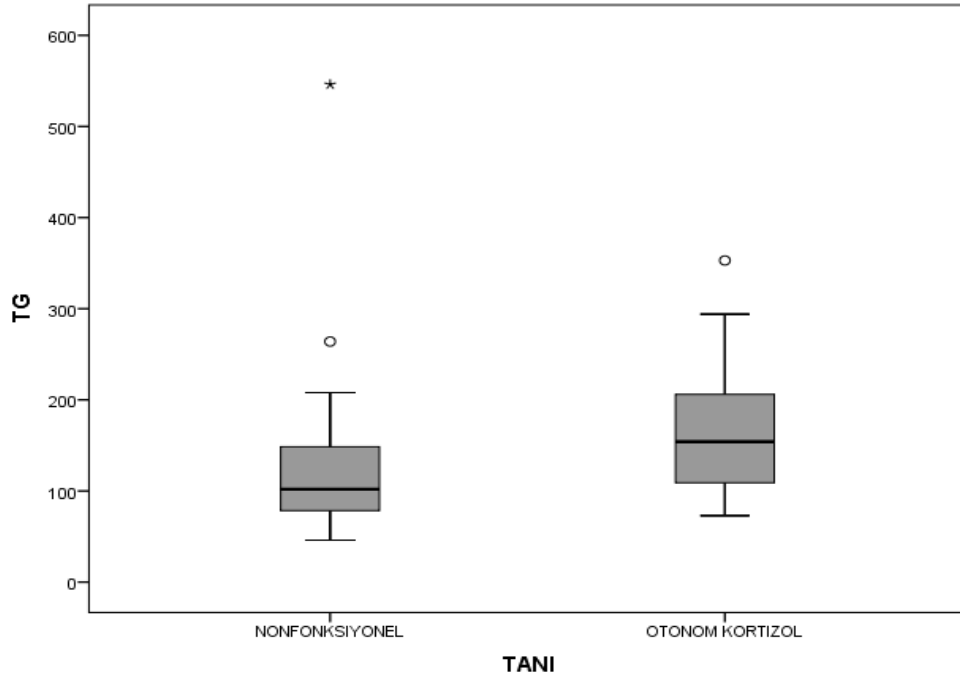
Hastaların lipid parametreleri incelendiğinde OKS olan hastalarda LDL kolesterol ortalaması $133,19\pm47,20$ mg/dL iken nonfonksiyonel adenomu olanların ortalaması $116,98\pm34,52$ mg/dL idi ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p değeri= $0,112$). Trigliserit değerlerine bakıldığında ise OKS olanların ortalaması $165,26\pm69,97$ mg/dL; nonfonksiyonel adenomu olanlarda ortalama $129,38\pm90,17$ mg/dL idi. İstatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (p değeri= $0,004$). Her 2 grubun dağılım aralığı Şekil 1’de gösterilmiştir.

Hastaların böbrek (kreatinin) ve karaciğer (alanin amino transferaz (ALT)) fonksiyon testleri incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Tüm bu metabolik parametreler tablo 4’te ayrıntılı olarak gösterildi.

Tablo 3. Hastaların biyokimyasal ve metabolik parametreleri

	OKS	Nonfonksiyonel	P değeri
Glukoz (mg/dL)	$106,46\pm29,52$	$111,74\pm41,77$	0,51
Hba1c (%)	$6,19\pm1,16$	$6,12\pm1,06$	0,96
HOMA-IR indeksi	$1,61\pm0,07$	$1,66\pm0,86$	0,17
LDL kolesterol (mg/dL)	$133,19\pm47,20$	$116,98\pm34,52$	0,112
Trigliserit (mg/dL)	$165,26\pm69,97$	$129,38\pm90,17$	0,004
Kreatinin (mg/dL)	$0,84\pm0,31$	$0,89\pm0,22$	0,40
ALT (U/L)	$18,60\pm8,79$	$21,38\pm9,61$	0,14

OKS: Otonom kortizol sekresyonu; mg/dL: miligram/desilitre; HOMA-IR: Homeostatic model assessment for insülin resistance; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; ALT: Alanin aminotransferaz; U/L: ünite/litre



Şekil 2.Hastaların trigliserit seviyelerinin dağılım grafiği

4.3 Adenom boyutu ve yönünün radyolojik değerlendirilmesi

Adrenal insidentaloma için kliniğimize başvuran çalışmaya dahil edilen hastaların 12 tanesi BT (% 17,9) ve 55 tanesi de MRG (% 82,1) ile tanı almıştı. Hastaların 28 tanesinde solda (% 41,8), 20 tanesinde sağda (% 29,9) ve 19 tanesinde (% 28,4) bilateral adenom bulunmaktaydı. Adenomun sağda, solda ya da bilateral olması açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p=0,345$). Tablo 5' te adenomların yön dağılımı gösterildi.

Tablo 4. Adenom yönlerinin dağılımı

	OKS n=35 (% 100)	Nonfonksiyonel n=32 (% 100)	p değeri
Sol 28 (% 41,8)	15 (% 42,8)	13 (% 40,6)	0,345
Sağ 20 (% 29,9)	8 (% 22,8)	12 (% 37,5)	
Bilateral 19 (% 28,4)	12 (% 34,2)	7 (% 21,8)	

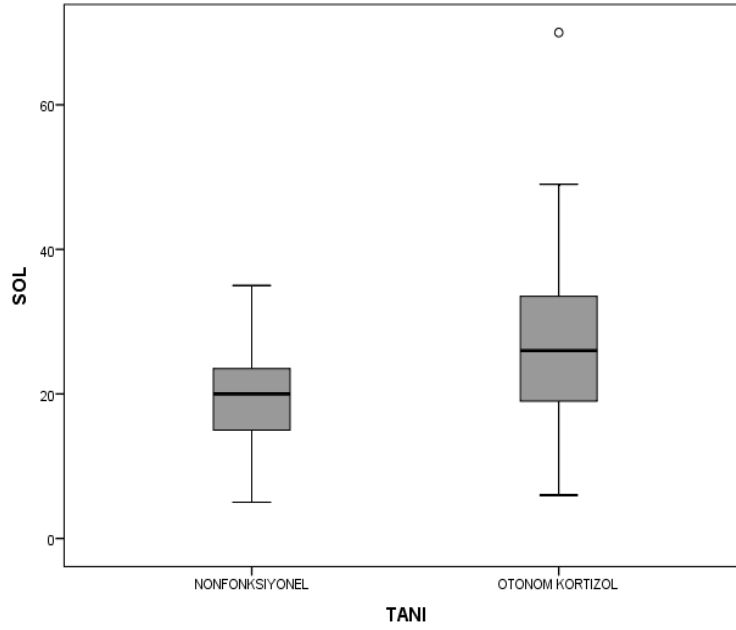
OKS: Otonom kortizol sekresyonu

Adenom boyutu açısından bakıldığında ise OKS olup soldaki adenomların büyüklük ortalaması $26,78 \pm 13,67$ mm olarak saptandı, sağda ise $28,2 \pm 9,25$ mm idi. Nonfonksiyonel adenomlar açısından bakıldığında sol adenom büyüklüğü $19,55 \pm 7,33$ mm, sağdaki adenomların büyüklük ortalaması $25,79 \pm 6,82$ mm idi. Bu durum solda adenomu olan OKS hastalarının adenom boyutunun nonfonksiyonel adenomu olan hastalardan daha büyük olduğunu göstermiş olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0,032$). Sağda ise adenom boyutları benzer olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p=0,204$). Tablo 6’da ayrıntılı olarak gösterildi. İlgili dağılım aralığı Şekil 2’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Adenom boyutları tablosu (mm)

	OKS	Nonfonksiyone 1	p değeri
Sol (mm)	$26,78 \pm 13,67$	$19,55 \pm 7,33$	0,032
Sağ (mm)	$28,2 \pm 9,25$	$25,79 \pm 6,82$	0,204

OKS: Otonom kortizol sekresyonu; mm: milimetre



Şekil 3. Solda adenomu olan hastaların boyut dağılım grafiği

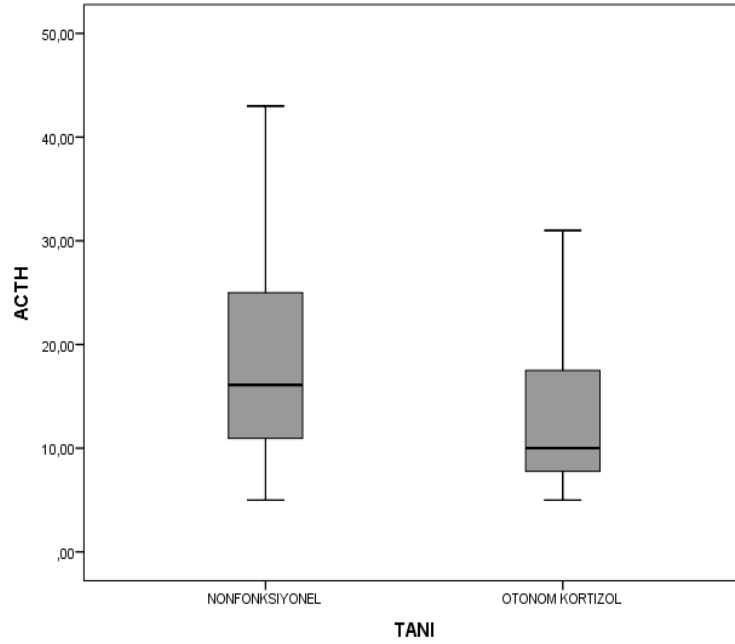
4.4 Hormonal durumun değerlendirilmesi

Adrenal insidentaloma ile başvuran her hastada olduğu gibi bu hastalarımızda da 24 saat idrar metanefrin ve normetanefrin sonuçlarına bakıldığında OKS olan hastaların ortalaması metanefrin için $71,14 \pm 47,5$ $\mu\text{g/gün}$ ve normetanefrin için $224,26 \pm 131,9$ $\mu\text{g/gün}$ iken; bu ortalamalar nonfonksiyonel adenomu olanlarda metanefrin $70,22 \pm 42,89$ $\mu\text{g/gün}$,normetanefrin $207,81 \pm 107,03$ $\mu\text{g/gün}$ olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (p değeri=0,91;0,80).

HT olan hastaların aldosteron ve renin aktivite düzeylerine bakılarak plazma aldosteron konsantasyonu/plazma renin aktivitesi oranları hesaplandı hastaların hepsi için oran 20'den küçüktü. Aldosteron için ortalama OKS olan hastalarda $12,58 \pm 7,54$ ng/dL; nonfonksiyonel adenomu olanlarda ortalama $13,5 \pm 9,63$ ng/dL olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,90$). Böylelikle her iki grupta primer hiperaldosteronizm ve feokromasitoma tanıları dışlandı.

Hastaların sabah 8'de bazal kortizol ve ACTH değerleri incelendiğinde kortizol için OKS olan hastaların ortalaması $11,50 \pm 3,47$ $\mu\text{g/dL}$ iken nonfonksiyonel adenomu olan hastalarda OKS olanlara benzer şekilde ortalama $12,49 \pm 5,08$ $\mu\text{g/dL}$ idi (p

değeri=0,47). ACTH ortalamasına bakıldığında ise OKS olan hastalarda $12,97 \pm 7,09$ pg/mL iken; nonfonksiyonel adenomu olan hastalarda bu ortalama $18,58 \pm 9,71$ pg/mL olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değeri=0,008). Şekil 3'te ACTH düzeyleri görülmektedir.



Şekil 4. OKS ve nonfonksiyonel adenomu olanlarda ACTH düzeylerinin dağılımı grafiği

Tanı anında hiperkortizolemi varlığını göstermek için yaptığımız testlerden 24 saat idrarda serbest kortizol atılımının kıyaslanmasındaysa OKS olan hastaların ortalaması $188,26 \pm 77,85$ µg/gün iken nonfonksiyonel adenomu olanlarda bu ortalama $204,22 \pm 79,16$ µg/gün olarak bulundu (p değeri=0,369). Yapılan tüm hormonal testlerin sonuçları Tablo.7'de gösterilmiştir.

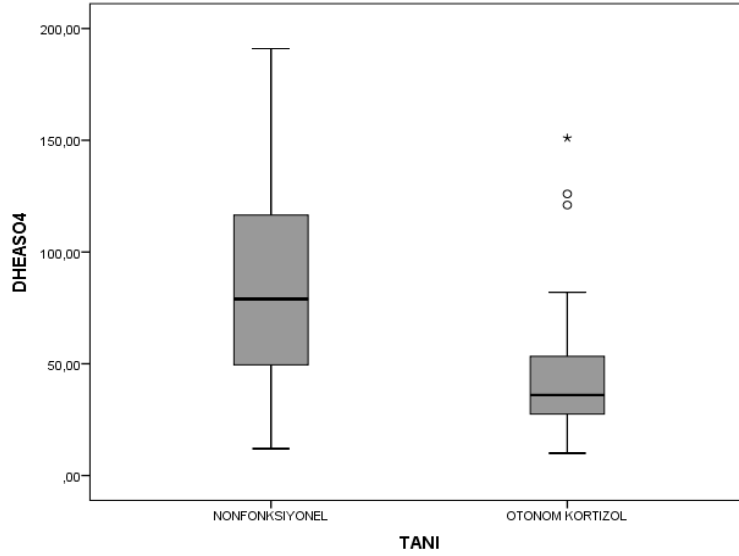
Tablo 6. OKS ve nonfonksiyonel adenomu olan hastaların hormonal durumu

	OKS	Nonfonksiyonel	p değeri
24 saat idrarda metanefrin (µg/gün)	71,14±47,5	70,22±42,89	0,91
24 saat idrarda normetanefrin (µg/gün)	224,26±131,9	207,81±107,03	0,80
Aldosteron (ng/dL)	12,58±7,54	13,5±9,63	0,90
Renin aktivite (ng/mL/h)	3,82±8,92	2,65±4,59	0,80
Kortizol (µg/dL)	11,50±3,47	12,49±5,08	0,47
ACTH (pg/mL)	12,97±7,09	18,58±9,71	0,008
24 saat idrar kortizol (µg/gün)	188,26±77,85	204,22±79,16	0,369

OKS: Otonom kortizol sekresyonu; µg/gün: mikrogram/gün; ng/dL: nanogram/desilitre; ng/mL/h: nanogram/mililitre/saat; µg/dL: mikrogram/desilitre; pg/mL: pikogram/mililitre

4.5 DHEASO4 seviyesinin diğer hormonal parametrelerle ve adenom boyutuyla ilişkisi

Çalışmamızın amacına uygun olacak şekilde eğer daha önce bakılmamışsa tüm hastaların DHEASO4 seviyelerine bakıldı. OKS olan hastalarda ortalama 46,29±31,56 µg/dL iken nonfonksiyonel adenomu olan hastalarda bu ortalama değeri 82,81±47,96 µg/dL olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p=0,001). Şekil 4'te gösterildi.

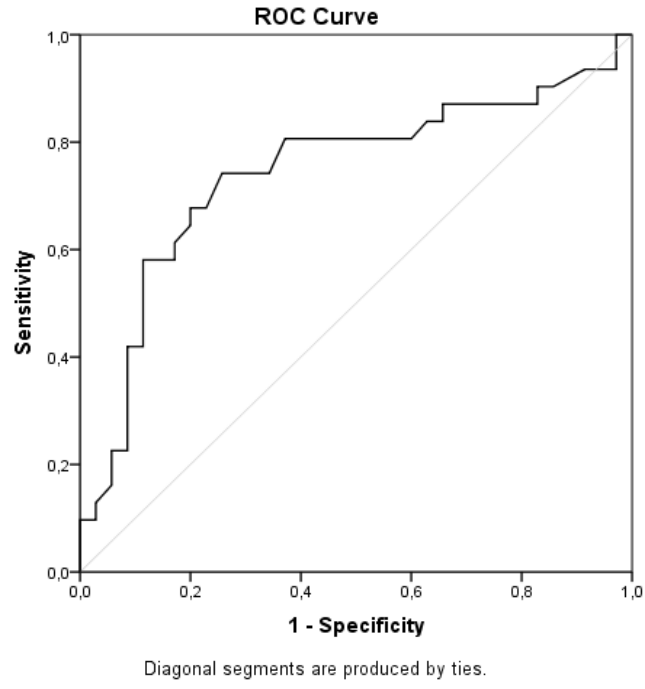


Şekil 5. DHEASO4 seviyelerinin dağılım grafiği

DHEASO4 seviyesi hastaların tümünde ACTH, kortizol, 24 saat idrar kortizolü ve 1mg DST sonuçları ile kıyaslandığında DHEASO4 ile ACTH, kortizol ve 24 saat idrar kortizolü arasında pozitif korelasyon mevcuttu (korelasyon katsayıları sırasıyla=0,179;0,126;0,162). Fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değeri=0,15;0,31;0,19). 1 mg DST ile DHEASO4 arasında negatif korelasyon saptandı (korelasyon katsayısı=-0,48) ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,00).

DHEASO4 ile kitle boyutu ilişkisi incelendiğindeyse gerek sağ tarafta gerekse sol tarafta kitle boyutu ile DHEASO4 arasında negatif korelasyon olduğu görülse de (korelasyon katsayısı= sol: -0,277; sağ: -0,016) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p= sol: 0,06; sağ: 0,92).

Son olarak OKS tanısında DHEASO4 seviyelerinin cut-off noktasını tahmin edebilmek için ROC eğrisi analizi gerçekleştirildi. Analiz DHEASO4 seviyesi için kesim noktasının 53,35 µg/dL olduğunu ortaya koydu. DHEASO4 seviyesinin 53,35 µg/dL olmasının duyarlılığı % 74,2 özgüllüğü ise % 74,3 olarak saptandı (p<0,001). Şekil 5'te gösterildi.



Risk faktörü	Eğri altında kalan alan %95 güven aralığı	Cut-off (µg/dL)	Sensitivite	Spesifite	p değeri
DHEASO4 (µg/dL)	0,743 (0,617-0,870)	53,35	% 74,2	% 74,3	<0,001

Şekil 6. Her iki grubun DHEASO4 seviyelerini değerlendirmek için kullanılan ROC eğrisi

5.TARTIŞMA

Adrenal insidentalomalar görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşmasıyla görülme sıklığı artan adrenal bezin benign veya malign lezyonlarıdır. Saptandıktan sonra ilk olarak bu ayrımın yapılması, sonrasında ise hormonal aktivitenin belirlenmesi gereklidir. OKS ise insidentaloma saptandıktan sonra malignite dışlanması halinde Cushing sendromuna ilişkin klinik bulgusu olmayan bir hastada kortizol salgısının yapılan hormonal testlerle normalden daha yüksek olarak saptanmasıdır. Tanı koymadaki güçlükler halen devam etmektedir. Yapılan testler 2 veya 3 gün sürmekte, hastaneye başvuru miktarını ve süresini artırmakta, gece yapılan tetkiklere hasta uyumu çok zor olmakta, ayrıca OKS saptanması halinde HT, DM, osteoporoz, metabolik problemler ve kardiyovasküler riskler artacağından tanınması ve takip edilmesi klinik açıdan çok önemlidir.

Çalışmamızda OKS olan hastalara tanı koymada DHEASO4 seviyelerinin kullanıp kullanılamayacağını saptanması ve OKS olan hastaların hormon salgılaması olmayan (nonfonksiyonel adenomu olanlar) AI hastalarıyla metabolik yönden karşılaştırılması planlandı.

Çalışmaya 35 OKS hastası ile bunların yaş ve cinsiyetiyle uyumlu olacak şekilde 32 nonfonksiyonel adenomu olan hasta alındı. Hastaların toplamda 44'ü kadın iken 23'ü erkekti; AI için kadınlarda daha sık rastlanıldığı bizim çalışmamızla benzer şekilde Kastelan ve ark. ile Mantero ve arkadaşlarının ^{34, 35} çalışmalarında da bulunmuş olsa da bu durum diğer çalışmalarda hastaneye başvuru ve görüntüleme yapılma sıklığının kadınlarda daha sık olmasıyla açıklanmaktadır ve bu tez otopsi serilerinde cinsiyet ayrımı olmaması ile desteklenmektedir^{14, 36}.

Hastalar incelendiğinde yaş ortalaması her iki grupta da benzer ve 5-6. dekad ağırlıklı olduğu saptandı. Bu literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu bulundu ^{11, 35, 37}.

Beklenildiği gibi fazla kortizol salgılanmasına bağlı olarak OKS olan hastalarda eşlik eden hastalıklar kontrol grubuna göre daha sık olarak bulundu ve bunların içerisinde de literatür ile uyumlu olarak en sık hipertansiyona rastlandı ve bunu DM

takip etti ^{35, 37, 38}. Beklenen şekilde OKS olan hastalarda osteoporozda daha sık rastlanması ise yine kortizol fazlalığı ile ilişkilendirildi ³⁹.

Hastaların VKİ karşılaştırıldığında her iki grubun benzer seviyelerde olduğu gözlemlendi hastaların büyük bir çoğunluğu obezite öncesi durumda yani fazla kiloluydu. Bu durum sıklığı giderek artan ve günümüzde adeta bir salgın halini alan sedanter yaşam ve kontrolsüz yeme davranışı, doymuş ve trans yağlardan zengin diyet, yaşlanma ile ilişkili obezitedeki yaygınlaşmanın bir sonucu olabilir. Bu literatürdeki Rossi ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu bulundu ⁴⁰. Obezitedeki artış insülin direncini artırmakta sonrasında hastalarda DM görülebilmektedir ⁴¹. Bizim çalışmamızda da hastaların Hba1c, insülin direnci ve APG değerleri de ve hatta DM sıklıkları da birbirleriyle benzer görüldü. Literatürde DM sıklığının ve insülin direncinin OKS olan hastalarda daha fazla olması beklenirken bizim çalışmamızda hemen hemen aynı oranlarda hatta insülin direncinin kontrol grubunda yüksek olması her iki grubun VKİ değerlerinin benzer olması ile açıklanabilir ^{31, 38, 40, 42}.

OKS olan hastalarda artmış kortizol salgılanmasının diğer bir sonucu olarak bozulmuş bir lipid profili yani LDL kolesterolde (≥ 130 mg/dl) ve serum trigliserid seviyelerinde (≥ 150 mg/dl) artış saptanması beklenmektedir. Nitekim bizim hastalarımızda da LDL ile trigliserit düzeyleri literatürle uyumlu idi ve trigliserit yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ^{38, 42-44}.

Adenom boyutu ve bulunduğu taraf için bir değerlendirme yapıldığında literatürde sağ ve solda bulunma ile alakalı anlamlı farklılıklar bulunmazken boyut ile alakalı olarak hormon salgılayan adenomların diğerlerine göre daha büyük olması olduğu dikkat çekmektedir. Bizim çalışmamızda da literatürdekine benzer şekilde soldaki adenomlarda hormon sekresyonu ile boyut arasında anlamlı bir ilişki varken; sağda yerleşen adenomlarda bu ilişki saptanmadı ^{45, 46}.

Literatür incelendiğinde OKS olan hastalardaki adenomların nonfonksiyonel adenomu olan hastalara göre daha sık bilateral olduğu görülmüştür ^{11, 46, 47}. Bizim çalışmamızda ise her iki grupta bilateralite açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizim bulgumuzu Morelli ve arkadaşlarının çalışması da desteklemektedir ⁴⁸.

Hastaların bazal ACTH ve kortizol seviyeleri ile 24 saat idrar kortizolü seviyelerine bakıldığında kortizol ve idrar kortizolü seviyelerinin benzer iken ACTH seviyelerinin OKS hastalarında anlamlı bir şekilde düşük olduğu saptandı. Bu durum kortizol salgılanmasının artması sonucunda negatif feed-back ile ACTH seviyesinin baskılandığını göstermektedir.

24 saat idrar kortizolü ise aşikâr Cushing sendromunu göstermede çok başarılı kabul edilse de OKS'nu göstermede başarılı olmadığı Kidampi ve ark. ile Ueland ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarla benzer şekilde bizim çalışmamızda da görülmektedir^{49, 50}.

OKS tanısı koyulmasında DHESO4 düzeylerinin kullanılıp kullanılamayacağı yıllardır araştırılmaktadır ve bu konuda çok çeşitli çalışmalar mevcuttur. Literatüre bakıldığında Yener ve arkadaşlarının çalışmasında DHEASO4 seviyelerinin OKS tanısı koyulmasında kullanılabileceğine, buradaki cut-off değerinin 40 µg/dL olmasının % 68 sensitivite ve % 75 spesifite ile istatistiksel olarak anlamlı olmasına yer verilmiştir. Dennedy ve arkadaşlarının çalışmasında ise DHEASO4 ölçümü yapılırken yalancı pozitiflik yapabilecek sebeplerin (uzun süredir glukokortikoid kullanımı, hipotalamo-hipofizer anormallikler, opioid kullanımına bağlı baskılanmış ACTH düzeyleri) yaştan ve ölçüm yöntemi farklılıklarının önemine dikkat çekilmiş olsa da OKS tanısında kullanılabileceği önerilmiştir. Yine benzer şekilde Bencsik ve ark. ile Zeiger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda da DHEASO4 seviyesinin OKS tanısında kullanılabileceği gösterilmiştir^{2, 51-54}. Burada önemli bir nokta ileri yaş kişilerde DHEASO4 seviyelerinin normalde düşük saptanmasıdır fakat bizim çalışmamızda yaş ortalamaları birbirine çok yakın olduğundan bu fark göz ardı edilebilir^{55, 56}.

Bu çalışmalarla benzer şekilde Ueland ve arkadaşlarının çalışmasında DHEASO4 için cut-off değeri 40 µg/dL olarak bulunmuş ve % 58 sensitivite ve % 80 spesifite göstermiştir, fakat bu durum onlara göre inandırıcı bulunmamıştır çünkü onlar da ileri yaş ve komorbid durumların dışlanması gerektiğini savunmaktadır ama çalışmadaki hastaların birçok ek hastalığı bulunmakta ve hepsi ileri yaşta olduğundan standardizasyon yapılamayacağı savunulmuştur⁵⁰.

Bir başka çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde düşük ACTH ve DHEASO4 seviyeleri ile düşük doz DST sonrası baskılanmamış kortizol seviyeleri ilişkili bulunmuştur ve düşük DHEASO4 seviyelerinden artmış kortizol üretimine bağlı baskılanmış ACTH seviyeleri sorumlu tutulmuştur ⁵⁷.

Literatür incelendiğinde Tabarin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DHEASO4 seviyelerinin rutinde bakılmaması gerektiği yalnızca kanser şüphesinde veya OKS tanısı koyulmasında veri yetersizliği halinde kullanılabileceği öne sürülmektedir ⁵⁸.



6.SONUÇ

Adrenal insidentalomalar görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşmasıyla tesadüfen saptanma sıklığı artan adrenal bezin benign veya malign lezyonlarıdır. Kadınlarda hastaneye başvuru sıklığı daha fazla olduğu için daha çok kadınlarda saptansa da otopsi verileri kadın ve erkek popülasyonda benzer oranda olduğunu göstermiştir. Prevelansı yaşla beraber artmaktadır.

OKS ise Cushing sendromu bulguları olmaksızın ılımlı artmış kortizol salgılanmasıdır. OKS artmış HT, insülin direnci ve DM, hiperlipidemi, osteoporoz gibi metabolik bozukluklarla ve kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğundan tanınması ve sonrasındaki takibi önemlidir.

OKS tanısında bazal ACTH, kortizol, 24 saat idrar kortizolü, gece yarısı tükürük kortizolü bakılıp sonrasında düşük veya yüksek doz DST kullanılsa da tanı koymada halen zorluklar yaşanmaktadır. Bu durum tanı koyulmasında yeni parametrelerin arayışına yol açmıştır. Literatüre bakıldığında bu konudaki çalışmalar halen devam etmekte, sürekli yeni veriler ortaya çıkmaktadır.

Biz bu çalışmada öncelikle OKS tanısı olan hastalarda DHEASO4 seviyelerinin tanıdaki yerini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda yaşları ve cinsiyetleri benzer popülasyondan seçerek ölçümü etkileyen faktörleri dışlamaya çalıştık. Sonrasında cut-off değeri literatürdekilerle benzer şekilde 53,35 µg/dL olarak belirledik % 74,2 sensitivite ve % 74,3 spesifite'ye sahip olduğunu saptadık. Tanıda DHEASO4 düzeyi bakılması OKS' yi doğrulamada yardımcı olsa da tamamen bir tanı kriteri olarak kullanılabilir mi diye bakıldığında daha fazla farklı bireyde daha standart şartlarda değerlendirilmesinde fayda olabilir.

KAYNAKLAR

1. **Salcuni AS, Morelli V, Eller Vainicher C, Palmieri S, Cairolì E, Spada A, Scillitani A, Chiodini I.** Adrenalectomy reduces the risk of vertebral fractures in patients with monolateral adrenal incidentalomas and subclinical hypercortisolism. *Eur J Endocrinol.* **2016;** 174(3):261-269.
2. **Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, Fishman E, Kharlip J.** American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. *Endocr Pract.* **2009;** 15(5):450-453.
3. **Mantero F, Albiger N.** A comprehensive approach to adrenal incidentalomas. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* **2004;** 48(5):583-591.
4. **Linos DA.** Adrenal incidentaloma (adrenaloma). *Hormones (Athens).* **2003;** 2(1):12-21.
5. **Ridho FE, Adam FM, Adam JM.** Adrenal incidentaloma. *Acta Med Indones.* **2009;** 41(2):87-93.
6. **Nieman LK.** Approach to the Patient with an Adrenal Incidentaloma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* **2010;** 95(9):4106-4113.
7. **Lee JM, Kim MK, Ko SH, Koh JM, Kim BY, Kim SW, Kim SK, Kim HJ, Ryu OH, Park J, Lim JS, Kim SY, Shong YK, Yoo SJ.** Clinical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentaloma. *Endocrinol Metab (Seoul).* **2017;** 32(2):200-218.
8. **Dobbie JW.** Adrenocortical nodular hyperplasia: The ageing adrenal. *The Journal of Pathology.* **1969;** 99(1):1-18.
9. **Vassiliadi DA, Tzanela M, Tsatlidis V, Margelou E, Tampourlou M, Mazarakis N, Piaditis G, Tsagarakis S.** Abnormal Responsiveness to Dexamethasone-Suppressed CRH Test in Patients With Bilateral Adrenal Incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab.* **2015;** 100(9):3478-3485.

10. **Szychlińska M, Baranowska-Jurkun A, Matuszewski W, Wołos-Kłosowicz K, Bandurska-Stankiewicz E.** Markers of Subclinical Cardiovascular Disease in Patients with Adrenal Incidentaloma. *Medicina (Kaunas)*. **2020**; 56(2).
11. **Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, Fraser S, Limumpornpetch P, Dineen R, Stewart PM.** Adrenal Incidentaloma. *Endocrine Reviews*. **2020**; 41(6):775-820.
12. **Jain SM.** Adrenal incidentaloma: A puzzle for clinician. *Indian J Endocrinol Metab*. **2013**; 17(Suppl 1):S59-63.
13. **Menegaux F, Chéreau N, Peix JL, Christou N, Lifante JC, Paladino NC, Sebag F, Ghander C, Trésallet C, Mathonnet M.** Management of adrenal incidentaloma. *J Visc Surg*. **2014**; 151(5):355-364.
14. **Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, Harris EL, Lee JK, Oertel YC, Posner MC, Schlechte JA, Wieand HS.** Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med*. **2003**; 138(5):424-429.
15. **Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR.** The Clinically Inapparent Adrenal Mass: Update in Diagnosis and Management. *Endocrine Reviews*. **2004**; 25(2):309-340.
16. **Anagnostis P, Karagiannis A, Tziomalos K, Kakafika AI, Athyros VG, Mikhailidis DP.** Adrenal incidentaloma: a diagnostic challenge. *Hormones (Athens)*. **2009**; 8(3):163-184.
17. **Zarco-González JA, Herrera MF.** Adrenal incidentaloma. *Scand J Surg*. **2004**; 93(4):298-301.
18. **Aron D, Terzolo M, Cawood TJ.** Adrenal incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. **2012**; 26(1):69-82.
19. **Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, Reimondo G, Pia A, Toscano V, Zini M, Borretta G, Papini E, Garofalo P, Allolio B, Dupas B, Mantero F, Tabarin A.** AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol*. **2011**; 164(6):851-870.
20. **Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G, Reimondo G, Bovio S, Daffara F, Procopio M, Paccotti P, Borretta G, Angeli A.** Adrenal incidentaloma: a new

cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab.* **2002**; 87(3):998-1003.

21. **Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JWM, Keiser HR, Pacak K.** Biochemical Diagnosis of Pheochromocytoma: How to Distinguish True- from False-Positive Test Results. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* **2003**; 88(6):2656-2666.
22. **Pacak K.** Preoperative Management of the Pheochromocytoma Patient. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* **2007**; 92(11):4069-4079.
23. **Young WF, Jr.** Minireview: Primary Aldosteronism—Changing Concepts in Diagnosis and Treatment. *Endocrinology.* **2003**; 144(6):2208-2213.
24. **Agharazii M, Douville P, Grose JH, Lebel M.** Captopril suppression versus salt loading in confirming primary aldosteronism. *Hypertension.* **2001**; 37(6):1440-1443.
25. **Bernini G, Moretti A, Argenio G, Salvetti A.** Primary aldosteronism in normokalemic patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* **2002**;146(4):523-529.
26. **Young WF, Jr.** Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. *J Intern Med.* **2019**;285(2):126-148.
27. **Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM.** The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* **2008**; 93(5):1526-1540.
28. **Scaroni C, Albiger NM, Palmieri S, Iacuaniello D, Graziadio C, Damiani L, Zilio M, Stigliano A, Colao A, Pivonello R.** Approach to patients with pseudo-Cushing's states. *Endocr Connect.* **2020**; 9(1):R1-r13.
29. **Young W.** The incidentally discovered adrenal mass. *New England Journal of Medicine.* **2007**; 356:601-610.
30. **Jain SM.** Adrenal incidentaloma: A puzzle for clinician. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* **2013**; 17(Suppl1):S59-S63.

31. **Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M, Tsagarakis S, Dekkers OM.** Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* **2016**; 175(2):G1-g34.
32. **Di Dalmazi G, Pasquali R, Beuschlein F, Reincke M.** Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease? *Eur J Endocrinol.* **2015**; 173(4):M61-71.
33. **Menegaux F, Chéreau N, Peix JL, Christou N, Lifante JC, Paladino NC, Sebag F, Ghander C, Trésallet C, Mathonnet M.** Management of adrenal incidentaloma. *Journal of Visceral Surgery.* **2014**; 151(5):355-364.
34. **Kastelan D, Kraljevic I, Dusek T, Knezevic N, Solak M, Gardijan B, Kralik M, Poljicanin T, Skoric-Polovina T, Kastelan Z.** The clinical course of patients with adrenal incidentaloma: is it time to reconsider the current recommendations? *European Journal of Endocrinology.* **2015**; 173(2):275-282.
35. **Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A.** A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* **2000**; 85(2):637-644.
36. **Kim J, Bae KH, Choi YK, Jeong JY, Park KG, Kim JG, Lee IK.** Clinical Characteristics for 348 Patients with Adrenal Incidentaloma. *Endocrinol Metab.* **2013**; 28(1):20-25.
37. **Comlekci A, Yener S, Ertlav S, Secil M, Akinci B, Demir T, Kebapcilar L, Bayraktar F, Yesil S, Eraslan S.** Adrenal incidentaloma, clinical, metabolic, follow-up aspects: single centre experience. *Endocrine.* **2010**; 37(1):40-46.
38. **Tauchmanová L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri E-A, Fazio S, Lombardi G.** Patients with Subclinical Cushing's Syndrome due to Adrenal Adenoma Have Increased Cardiovascular Risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* **2002**; 87(11):4872-4878.
39. **Di Dalmazi G.** Adrenal Incidentaloma: Picking out the High-Risk Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* **2019**; 127(2-03):178-184.
40. **Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, Di Martino M, Battista C, Del Viscovo L, Nuzzo V, Lombardi G.** Subclinical Cushing's syndrome in patients

with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab.* **2000**; 85(4):1440-1448.

41. **Riobó Serván P.** Obesity and diabetes. *Nutr Hosp.* **2013**; 28 Suppl 5:138-143.
42. **Atar RV, Yıldız İ, Topçu B, Elbuken G, Zuhur SS.** The frequency of Cushing's disease, ACTH-independent Cushing's syndrome and autonomous cortisol secretion among Turkish patients with obesity. *North Clin Istanbul.* **2020**; 7(3):214-221.
43. **Bohdanowicz-Pawlak A, Szymczak J, Waszczuk E, Bolanowski M, Bednarek-Tupikowska G.** Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas--possible metabolic consequences. *Endokrynol Pol.* **2013**; 64(3):186-191.
44. **Vukomanovic VR, Ignjatovic VD, Mihaljevic O, Vuleta K, Matovic MD.** Glucose and lipid abnormalities in patients with adrenal incidentalomas. *Hell J Nucl Med.* **2019**; 22 Suppl 2:7-14.
45. **Olsen H, Nordenström E, Bergenfelz A, Nyman U, Valdemarsson S, Palmqvist E.** Subclinical hypercortisolism and CT appearance in adrenal incidentalomas: A multicenter study from Southern Sweden. *Endocrine.* **2012**; 42:164-173.
46. **Vassilatou E, Vryonidou A, Ioannidis D, Paschou SA, Panagou M, Tzavara I.** Bilateral adrenal incidentalomas differ from unilateral adrenal incidentalomas in subclinical cortisol hypersecretion but not in potential clinical implications. *European Journal of Endocrinology.* **2014**; 171(1):37-45.
47. **Di Dalmazi G, Vicennati V, Rinaldi E, Morselli-Labate A, Giampalma E, Mosconi C, Pagotto U, Pasquali R.** Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study. *European Journal of Endocrinology.* **2012**; 166:669-677.
48. **Morelli V, Palmieri S, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Cairoli E, Zhukouskaya V, Scillitani A, Beck-Peccoz P, Chiodini I.** Bilateral and unilateral adrenal incidentalomas: biochemical and clinical characteristics. *European Journal of Endocrinology.* **2013**; 168(2):235-241.

49. **Kidambi S, Raff H, Findling JW.** Limitations of nocturnal salivary cortisol and urine free cortisol in the diagnosis of mild Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology*. **2007**; 157(6):725-731.
50. **Ueland G, Grinde T, Methlie P, Kelp O, Løvås K, Husebye ES.** Diagnostic testing of autonomous cortisol secretion in adrenal incidentalomas. *Endocr Connect*. **2020**; 9(10):963-970.
51. **Yener S, Yilmaz H, Demir T, Secil M, Comlekci A.** DHEAS for the prediction of subclinical Cushing's syndrome: perplexing or advantageous? *Endocrine*. **2015**;48.
52. **Dennedy M, Annamalai A, Prankerd-Smith O, Freeman N, Vengopal K, Graggaber J, Koulouri O, Powlson A, Shaw A, Halsall D.** Low DHEAS: a sensitive and specific test for the detection of subclinical hypercortisolism in adrenal incidentalomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. **2017**; 102.
53. **Phillips A, Carroll D, Gale C, Lord J, Arlt W, Batty G.** Cortisol, DHEA sulphate, their ratio, and all-cause and cause-specific mortality in the Vietnam Experience Study. *European Journal of Endocrinology*. **2010**; 163.
54. **Bencsik Z, Szabolcs I, Kovács Z, Ferencz A, Vörös A, Kaszás I, Bor K, Gönczi J, Góth M, Kovács L, Dohán O, Szilágyi G.** Low dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) level is not a good predictor of hormonal activity in nonselected patients with incidentally detected adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. **1996**; 81(5):1726-1729.
55. **Sayyed Kassem L, El Sibai K, Chaiban J, Abdelmannan D, Arafah BM.** Measurements of Serum DHEA and DHEA Sulphate Levels Improve the Accuracy of the Low-Dose Cosyntropin Test in the Diagnosis of Central Adrenal Insufficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **2012**; 97(10):3655-3662.
56. **Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D.** The epidemiology of DHEAS and cardiovascular disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. **1995**; 774:259-270.
57. **Tsagarakis S, Roboti C, Kokkoris P, Vasiliou V, Alevizaki C, Thalassinou N.** Elevated post-dexamethasone suppression cortisol concentrations correlate with hormonal alterations of the hypothalamo-pituitary adrenal axis in patients with adrenal incidentalomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. **1998**; 49(2):165-171.

58. **Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, Dupas B, Chabre O, Hamoir E, Laurent F, Tenenbaum F, Cazalda M, Lefebvre H, Valli N, Rohmer V.** Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. *Ann Endocrinol (Paris)*. **2008**; 69(6):487-500.

