

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



Adrenal İnsidentaloma Hastalarında Mortalite Prevalansı ve Nedenleri

Dr. Büşra GÜZELCE

UZMANLIK TEZİ

İZMİR, 2021

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



Adrenal İnsidentaloma Hastalarında Mortalite Prevalansı ve Nedenleri

UZMANLIK TEZİ

Dr. Büşra GÜZELCE

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. A. Serkan YENER

İZMİR, 2021

ÖNSÖZ

Tezimin planlanması, uygulanması ve sonuçlandırılmasında tecrübeleri ve katkıları ile beni yetiştiren, daima yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Serkan Yener'e,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde emeği geçen, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fatih Demirkan başta olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim süresinde birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum sevgili uzman ve asistan çalışma arkadaşlarıma,

Her zaman olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de bana sevgi ve desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan sevgili anneme, babama ve eşime saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Büşra GÜZELCE

1. BÖLÜM İNDEX

İçindekiler

1. BÖLÜM İNDEX.....	i
2. KISALTMALAR.....	iii
3. TABLO/GRAFİK DİZİNİ	iv
3.1. Tablo Dizini	iv
3.2. Grafik Dizini	iv
4. ÖZET	v
4. SUMMARY	vii
5. GİRİŞ VE AMAÇ	1
6. GENEL BİLGİLER	2
6.1. Adrenal Bezlerin Embriyolojisi	2
6.2. Adrenal Fizyoloji	2
6.3. Adrenal İnsidentaloma	4
6.3.1. Adrenal İnsidentaloma Tanımı	4
6.3.2. Adrenal İnsidentaloma Epidemiyolojisi	4
6.3.3. Adrenal İnsidentaloma Etiyolojisi	5
6.4. Adrenal adenomun değerlendirilmesi.....	6
6.4.1. Hormonal değerlendirme	6
6.4.2. Adrenal Görüntüleme	9
6.5. Cushing Sendromu	12
6.6. Subklinik Cushing Sendromu	13
6.7. Primer Hiperaldosteronizm	14
6.8. Feokromositoma	14
6.9. Adrenal Karsinom ve Metastaz	15
6.10. Nonfonksiyonel Adrenal Lezyonlar	15

6.11. Bilateral Adrenal Lezyonlar	16
6.12. Adrenal İnsidentalomalarda Görülen Sistemik Etkiler	16
6.12.1. Kardiyometabolik Etkiler	16
6.12.2. Lipid Profili ve Abdominal Obezite Üzerine Etkileri.....	20
6.12.3. Glukoz Metabolizması Üzerine Etkileri	20
6.13. Adrenal İnsidentalomalarda Mortalite.....	21
7. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
7.1. Araştırmanın Tipi	24
7.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	24
7.3. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi.....	24
8. BULGULAR	26
8.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	26
8.2 Hastaların Tanılarına Göre Dağılımları	26
8.3 Hastalıklara Göre Grup Analizleri	28
8.4. Hastaların Takip Süreleri	30
8.4. Mortalite Verileri.....	31
8.5. NFA ve SCS alt gruplarının karşılaştırılması.....	36
9. TARTIŞMA	40
10. KISITLILIKLAR	45
11. SONUÇ	46
12. KAYNAKLAR	47
13. EKLER.....	58
13.1. Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul Onayı.....	58

2. KISALTMALAR

HT:	Hipertansiyon
BGT:	Bozulmuş glukoz toleransı
ACTH:	Adrenokortikotropik hormon
DHEA:	Dehidroepiandrosteron
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
AI:	Adrenal insidentalomalar
SCS:	Sublinik Cushing Sendromu
BT:	Bilgisayarlı tomografi
USG:	Ultrason
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
HU:	Hounsfield birimi
MIBG:	I-131 metaiodobenzyl guanidine sintigrafisi
DST:	Deksametazon supresyon testi
UFC:	İdrar serbest kortizolü
CS:	Cushing Sendromu
SH:	Sublinik hiperkortizolemi
PA:	Primer hiperaldosteronizm
PRA:	Plazma aldosteron konsantrasyonu / Plazma renin aktivitesi
ACC:	Adrenokortikal karsinom
NFA:	Nonfonksiyonel adenom
PBMAH:	Primer bilateral makronodüler adrenal hiperplazi
KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

3. TABLO/GRAFİK DİZİNİ

3.1. Tablo Dizini

Tablo 1: Tüm hastaların dahil edildiği çalışmalardaki adrenal insidentalomalarda sıklık karşılaştırılması

Tablo 2: Adrenal insidentaloma takibiyle ilgili kılavuzlar

Tablo 3: Hastaların klinik son tanıları

Tablo 4: Hastaların patolojik son tanıları

Tablo 5: Hastaların eşlik eden malignitesi

Tablo 6: Hastalıklara göre grup analizleri

Tablo 7: Hastalıklara göre mortalite analizleri

Tablo 8: Alt gruplara göre mortalite nedenleri

Tablo 9. Tanı gruplarına göre kardiyovasküler mortalite

Tablo 10: NFA ve SCS gruplarının karşılaştırılması

3.2. Grafik Dizini

Grafik 1: Hastaların Cinsiyet Dağılımları

Grafik 2: Hastaların Takip Süreleri

Grafik 3: Tüm hastalarda genel kümülatif sağkalım oranları

4. ÖZET

Adrenal insidentaloma hastalarında mortalite prevalansı ve nedenleri

Giriş ve Amaç: Rastlantısal adrenal kitleler (adrenal insidentalomalar) (AI), kesitsel görüntüleme yöntemlerinde oldukça sık rastlanan lezyonlardır. Bilgisayarlı tomografi (BT) serilerinde %5 görülme sıklığı bildirilmektedir. En sık nedeni adrenal adenomlardır. Başlıca kategoriler nonfonksiyonel adenomlar (NFA) (% 80), feokromositomalar (%7), subklinik Cushing sendromu (SCS) (% 5), primer aldosteronizm (% 2,5), primer adrenokortikal karsinomlar (ACC), metastazlar ve diğer az görülen kitlelerdir.

Adrenal insidentaloma hastalarında özellikle otonom kortizol üretimi olan grupta hipertansiyon (HT), bozulmuş glikoz toleransı (BGT), obezite, dislipidemi, ateroskleroz ve osteoporoz gibi metabolik ve kardiyovasküler hastalıkların ve mortalitenin arttığı iyi bilinmektedir. Ancak adrenal insidentalomalı hastalarda mortalite çalışmaları bu alanla sınırlı kalmış gibi görünmektedir. Oysaki günümüzde adrenal insidentalomalar sık görülmekte ve hastalar en az 5 yıl gibi uzun bir takip sürecine alınmaktadır. Nonfonksiyonel olduğu saptanan hasta gruplarında dahi metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık gibi risklerin artmış olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmamızda adrenal insidentalomalı hastaların mortalite prevalansı ve nedenlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız, gözlemsel bir retrospektif kohort çalışmasıdır. 2004 – 2016 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde tüm erişkin hastalarda çekilen bilgisayarlı tomografiler taranarak adrenal lezyon tespit edilen hastalar saptandı. Demografik, hormonal ve mortalite verilerine ulaşılabilen toplam 759 hasta analiz edildi. Hastaların demografik verileri, tanı anındaki bazal biyokimyasal tetkikleri, nihai hormonal değerlendirmeleri, varsa patolojik tanıları, radyolojik özellikleri, komorbiditeleri ve mortalite verileri kaydedildi. Nisan 2020 tarihi baz alınarak takip süreleri (ay) hesaplandı. Tanı sonrasında izlemde gelişen yeni komorbidite durumları (diyabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık) veya var olan komorbidite durumunda kötüleşme olup olmadığı incelendi. Sonuçlar

SPSS programına kaydedildi ve analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak belirlendi.

Bulgular: Çalışmamızda adrenal insidentaloma saptanan toplam 759 hastanın verileri değerlendirildi. Hastaların %30.9 erkek, %69.1 kadındı. Hastaların yaş ortancaları 54 (22-86) olarak bulundu. Lezyonların %40,5'u sol adrenal bezde, %37,5'u sağ adrenal bezde, %22'i ise bilateral adrenal bezde tespit edildi.

759 hastanın 757 tanesinin mortalite bilgilerine ulaşıldı. Toplam 91 (%12) hastanın izlemde ölüm ile sonlandığı kaydedildi. Kümülatif total sağ kalım oranı en hızlı azalan grubun 1. sırada malignite ve 2. sırada SCS grubu olduğu görüldü.

Alt grup analizlerinde kardiyovasküler mortalite NFA ve SCS gruplarında ise sırasıyla %16,1 ve %45,8 idi. NFA ve SCS gruplarında kümülatif sağkalım oranlarına bakıldığında ise oranının SCS grubunda daha hızlı azaldığı görüldü.

NFA ve SCS grupları karşılaştırıldığında; yaş ortalamasında ($p=0,005$) ve lezyon boyutunda ($p<0,0001$) istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. SCS grubunda tanı anında HT birlikteliği (%59,2), NFA grubuna göre (%49) daha yüksekti ($p<0,05$). Yine SCS grubunda tanı anında kardiyovasküler hastalık birlikteliği (%15,2), NFA grubuna göre (%6,5) daha yüksek idi ($p<0,001$). Yine izlem süresinin sonunda SCS grubunda kardiyovasküler hastalık birlikteliği daha yüksek saptandı ($p<0,0001$). Ek olarak, analizlerde DST sonrası kortizol değeri ne kadar yüksekse kardiyovasküler morbiditenin o oranda arttığı görüldü.

Sonuç: Çalışmamıza göre otonom kortizol sekresyonu olan adrenal insidentalomalı hastalarda, nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalara göre daha yüksek kardiyovasküler mortalite saptandı. Yeni kardiyovasküler olay gelişim riski de kortizol sekresyonu olan grupta daha yüksekti. DST sonrası kortizol değeri ne kadar yüksekse izlem sonunda kardiyovasküler morbiditenin o oranda yükseldiği görüldü. Tanı anındaki kardiyovasküler komorbidite ve DST sonrası ölçülen kortizol değerinin iyi bir kardiyovasküler mortalite ve morbidite prediktörü olduğu saptandı.

Anahtar kelimeler: Adrenal insidentaloma, mortalite, subklinik Cushing Sendromu, kardiyovasküler mortalite

4. SUMMARY

Mortality prevalence and causes in patients with adrenal incidentaloma

Introduction: Incidental adrenal masses (adrenal incidentalomas) (AI) are quite common lesions in cross-sectional imaging methods. An incidence of 5% has been reported in computed tomography (CT) series. The most common cause is adrenal adenomas. Major categories are non-functional adenomas (NFA) (80%), pheochromocytomas (7%), subclinical Cushing syndrome (SCS) (5%), primary aldosteronism (2.5%), primary adrenocortical carcinomas (ACC), metastases and other rare masses.

It is well known that metabolic and cardiovascular diseases such as hypertension (HT), impaired glucose tolerance (IGT), obesity, dyslipidemia, atherosclerosis and osteoporosis and mortality increase in patients with adrenal incidentaloma, especially in the group with autonomous cortisol production. However, mortality studies in patients with adrenal incidentaloma seem to be limited to this field. Adrenal incidentalomas are more common today and patients are taken to a long follow-up period of at least 5 years.. There are studies showing that the risks such as metabolic syndrome and cardiovascular disease may be increased even in nonfunctional patient groups. In our study, we aimed to determine the prevalence and causes of mortality in patients with adrenal incidentaloma.

Materials and Method: Our study is an observational retrospective cohort study. Computed tomographies of all adult patients were reviewed at Dokuz Eylül University Medical Faculty Hospital between 2004 and 2016, and patients with adrenal lesions were identified. A total of 759 patients whose demographic, hormonal and mortality data were available were analyzed. Demographic data of the patients, basal biochemical examinations at the time of diagnosis, final hormonal evaluations, pathological diagnoses, if any, radiological characteristics, comorbidities, and mortality data were recorded. Follow-up periods (months) were calculated based on April 2020. After the diagnosis, new comorbidity conditions (diabetes mellitus, hypertension, cardiovascular disease) or worsening of existing comorbidity conditions were examined during the follow-up. The results were recorded in the SPSS program and analyzed. Statistical significance level was set at $p < 0.05$.

Results: In our study, data of 759 patients with adrenal incidentaloma were evaluated. 30.9% of the patients were male and 69.1% female. The median age of the patients was found to be 54 (22-86). 40.5% of the lesions were detected in the left adrenal gland, 37.5% in the right adrenal gland, and 22% in the bilateral adrenal gland.

Mortality data of 757 of 759 patients were obtained. It was noted that a total of 91 (12%) patients died in follow-up. It was observed that the group with the fastest decrease in cumulative total survival rate was the group with malignancy, followed by the SCS group. In the subgroup analyzes, cardiovascular mortality was 16.1% and 45.8% in the NFA and SCS groups, respectively. When the cumulative survival rates were examined in the NFA and SCS groups, it was seen that the rate decreased more rapidly in the SCS group.

Comparing the NFA and SCS groups; There was a statistically significant difference in mean age ($p = 0.005$) and lesion size ($p < 0.0001$). The association with HT at the time of diagnosis (59.2%) was higher in the SCS group compared to the NFA group (49%) ($p < 0.05$). Also, the association of cardiovascular disease at the time of diagnosis (15.2%) in the SCS group was higher than the NFA group (6.5%) ($p < 0.001$). Also, at the end of the follow-up period, the association of cardiovascular disease was higher in the SCS group ($p < 0.0001$). In addition, the analysis showed that the higher the cortisol value after DST, the higher the cardiovascular morbidity.

Conclusion: According to our study, higher cardiovascular mortality was found in patients with AI with autonomic cortisol secretion compared to patients with non-functional adrenal incidentaloma. The risk of new cardiovascular events was also higher in the group with cortisol secretion. It was observed that the higher the cortisol value after DST, the higher the cardiovascular morbidity at the end of the follow-up. Cardiovascular comorbidity at the time of diagnosis and cortisol value measured after DST were found to be a good predictor of cardiovascular mortality and morbidity.

Keywords: Adrenal incidentaloma, mortality, subclinical Cushing Syndrome, cardiovascular mortality

5. GİRİŞ VE AMAÇ

Adrenal insidentalomalar (AI), adrenal hastalık şüphesiyle ilgili olmayan diğer klinik durumlar için yapılan tanısal testler veya tedavi süreçleri sırasında rastlantısal keşfedilen adrenal kitleler olarak tanımlanır (1). Adrenal insidentalomalar, günümüzde kesitsel görüntüleme yöntemlerinin tıbbın her alanında kullanımının giderek artmasıyla giderek daha sık tespit edilen ve klinisyenler için her geçen gün daha önemli ve kafa karıştırıcı bir konu haline gelmektedir.

Adrenal insidentalomaların %80'lik kısmını fonksiyonel olmayan benign adenomlar oluşturur (2). Ancak küçük bir yüzdesi hormonal aşırı üretime (kortizol, aldosteron veya katekolamin / metanefrin) neden olabilir veya malign karakterde (primer adrenal tümör veya başka bir kaynaktan metastatik) olabilir. Hormonal aşırı üretim önemli morbiditelere neden olabilir ve bazı durumlarda mortalite ile sonuçlanabilir (3). Bu nedenle, tüm adrenal insidentalomaların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ve ayrıcı tanıların yapılması gerekmektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda adrenal insidentaloma hastaları ve otonom kortizol sekresyonu olan hastalar, hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz dahil olmak üzere kardiyovasküler profil değişikliği, kemik kırıkları ve artmış enfeksiyon riski ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle otonom kortizol sekresyonunu kardiyovasküler olaylara ve ilgili mortalite gelişmesine neden olan bir faktör olarak tanımlayan çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yine adrenal insidentaloma hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla tüm nedenlere bağlı mortalitenin arttığı düşünülmektedir (4,5).

Bu çalışmanın amaçları;

- Adrenal insidentaloma ile takip edilen hastaların genel özelliklerinin ve metabolik risk faktörlerinin incelenmesi
- Adrenal insidentaloma ile takip edilen hastalarda mortalite prevalansının ve mortalite nedenlerinin ortaya konmasıdır.

6. GENEL BİLGİLER

6.1. Adrenal Bezlerin Embriyolojisi

Adrenal korteks, mezotel hücrelerinden meydana gelir. Gestasyonun 8.haftasında adrenal bezde fetal ve definitif korteks adı verilen iki farklı tabaka oluşur. Ancak doğum sonrasında fetal korteks involüsyona uğramaya başlarken, dış tabakada yer alan korteks hücrelerinin gelişimiyle erişkin adrenal bez oluşur. Adrenal medulla ise nöral krista kaynaklı ektodermal hücrelerin adrenale göç etmesiyle oluşmaya başlar. Primitif nöral kristadan köken alan sempatik sinir sistemi hücrelerine sempatotonia adı verilir. Bu kök hücrelerin bir kısmı kromafin hücrelerine farklılaşır. Doğumdan sonra ekstra-adrenal kromafin dokular da involüsyona uğrar. Fakat mezenter arter kökenine yakın bazı kromafin hücreler varlıklarını sürdürerek Zuckerlandl organını oluşturur. Oluşan bu yapı yaşamın daha sonraki yıllarında ekstra-adrenal feokromasitomaların oluşmasına yol açabilir(6–8).

6.2. Adrenal Fizyoloji

Adrenal bez; medulla ve korteks olarak iki kısımdan oluşur. Bu iki bölüm embriyolojik, histolojik ve işlev bakımından birbirinden farklıdır. Adrenal korteks; zona glomeruloza, zona fasikülata ve zona retikularis adı verilen tabakalardan meydana gelir. Adrenal bez kapsülünün altında bulunan zona glomeruloza mineralokortikoidlerin üretim yeridir. Medullayı çevreleyen zona retikularis seks steroidlerinin ve az miktarda glukokortikoidlerin üretiminden sorumludur. Arada kalan zona fasikülata tabakası ise glukokortikoidlerin primer üretim yeridir. Adrenal medulla, katekolamin sentezinden sorumlu olan kromafin hücrelerinden oluşmaktadır (9).

Yaklaşık 1 cm çapında ve 0,5–1 gram ağırlığında olan hipofiz bezi, beyin tabanında bulunan kemik yapının içindeki sella turcica olarak isimlendirilen bir kovuğa yerleşmiş ve hipofizer sap ile hipotalamusa bağlanmıştır. Ön hipofiz ve arka hipofiz olmak üzere iki bölüme ayrılır. Ön hipofizden peptid yapıda 6 adet hormon salgılanır; büyüme hormonu, adrenokortikotropik hormon (ACTH), tiroid uyarıcı hormon, prolaktin, folikül uyarıcı hormon ve luteinleştirici hormon. Hipofiz salgılarının büyük çoğunluğu sinir sistemindeki birçok kaynaktan sinyal alan hipotalamusun hormon aracılı veya sinirsel

iletimleri ile kontrol edilir. Hipofiz bezi ayrıca pozitif ve negatif sinyallerin etkilerini bir araya toplar (10).

Her biri yaklaşık 4 gram ağırlığında olan adrenal bezler, korteks ve medulla adı verilen iki farklı kısımdan oluşurlar. Adrenal korteks, kortikosteroidler adı verilen ve steroid kolesterolden sentezlenen bir grup hormonu üretir.

Korteksin yaklaşık yüzde 15'ini oluşturan zona glomeruloza, aldosteron sentaz enzimi içerdiğinden aldosteron sentezinden sorumludur. Aldosteron salgılanması anjotensin 2 ve potasyum konsantrasyonları ile kontrol edilir. Korteksin yaklaşık %75'ini oluşturan zona fasikülata tabakasının salgıları ise büyük ölçüde adrenokortikotropik hormon (ACTH) aracılığı ile hipotalamus-hipofiz aksı tarafından kontrol edilir. En derinde bulunan zona retikülaris tabakası, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve androstenedion ile östrojen ve bazı glukokortikoidleri salgılar. Bu hücrelerin salgı kontrolünde ise ACTH ve hipofizden salgılanan kortikal androjen-uyarıcı hormon gibi diğer faktörler de rol oynar.

Steroid hormonların tümünün sentezinde yapıtaşı olan kolesterölün yaklaşık %80'i dolaşımdaki düşük dansiteli lipoproteinlerden (LDL) sağlanır. Üç adrenal biyosentez yolu her aşamada özgün bir enzim sistemiyle katalize edilerek glukokortikoid, mineralokortikoid ve adrenal androjen üretimini gerçekleştirir. Üretilen bu hormonlar plazma proteinlerine bağlanarak taşınırlar. Kortizolün %90-95'i plazma proteinlerine (transkortin ve az miktarda albümin) bağlanarak taşınır. Büyük oranda proteinlere bağlanarak taşınan kortizolün plazmadan uzaklaştırılması yavaştır ve 60-90 dakikalık bir yarı ömre sahiptir. Aldosteronun %60'ı plazma proteinlerine bağlanırken %40'ı plazmada serbest halde bulunur ve yarı ömrü 20 dakikadır (11).

ACTH ve diğer bazı peptidler (lipoproteinler, endorfinler ve melanosit stimulan hormonlar) propiomelanokortin (POMC) adı verilen prekürsör bir molekülden oluşur. ACTH'ın ön hipofizden salınımı hipotalamusta üretilen kortikotropin-salgılatıcı hormon (CRH) ile uyarılır. ACTH salınımı; CRH, plazmadaki serbest kortizol miktarı, stres ve uyku-uyanıklık siklusu gibi faktörlerle belirlenir. ACTH'ın plazma düzeyi pulsatil salınıma bağlı olarak gün boyunca değişerek sirkadyen bir ritim gösterir. ACTH salınımı hipotalamus-hipofizer-adrenal aksın ana düzenleyicisi olan kortizol düzeyi ile regüle edilir. Kortizolün salgılanması da bir sirkadyen siklusu takip eder. Kortizol,

negatif feedback ile CRH ve ACTH salınımını azaltır. ACTH, adenil siklaz aktivasyonu ile sıklık adenozin monofosfat (cAMP)'ı arttırarak steroid sentezini stimüle eder (12). HPA aksı sağlıklı çalışan bireylerde gece yarısı kortizol seviyeleri en düşük düzeydedir. Sabahın ilk saatlerinde ise kortizol düzeyi pik yapar ve günün ilerleyen saatlerinde yavaşça düşer (13).

6.3. Adrenal İnsidentaloma

6.3.1. Adrenal İnsidentaloma Tanımı

Rastlantısal adrenal kitleler (adrenal insidentalomalar), kesitsel görüntüleme yöntemlerinde oldukça sık rastlanan lezyonlardır.

Adrenal insidentalomalar (AI), adrenal hastalık şüphesi olmayan diğer klinik durumlar için yapılan tanısal testler veya tedavi süreçleri sırasında rastlantısal keşfedilen ≥ 10 mm adrenal kitleler olarak tanımlanır (14). 1 cm'den küçük olarak saptanan adrenal lezyonlarla ilgili bazı tartışmalar olsa da genel kabul görülen adrenal hormon fazlalığını düşündüren klinik belirti ve semptomlar olmadığı sürece yalnızca 1 cm ve üzeri lezyonlarda ek tanısal tetkik yapılmasıdır. Ek olarak adrenal dışı malignite taramalarında kullanılan bir görüntülemede saptanan adrenal kitleler, adrenal insidentaloma tanımını karşılamamaktadır (15).

6.3.2. Adrenal İnsidentaloma Epidemiyolojisi

Adrenal insidentalomaların prevalansı verinin kaynağına (otopsi, cerrahi veya radyolojik) göre değişkenlik göstermektedir. Büyük hasta gruplarıyla (1000 hastadan fazla) yapılan otopsi serilerinde, adrenal insidentaloma prevalansı %1,05 ila %8,7 arasında saptanmıştır (16). Ayrıca yine 25 çalışmanın incelendiği bir seride toplam 87.065 otopsi incelenmiş ve adrenal insidentalomaların genel sıklığı %6 (%1-32 aralığında) olarak saptanmıştır. Abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) serilerinde ise prevalans yaklaşık %4 olarak saptanmıştır (17). Yine radyolojik çalışmalarda 50 yaş prevalansı %3 olarak saptanmıştır (15). Yaş ilerledikçe prevalans artarak %10'lara yükselmektedir (18). Ek olarak obez, diyabetik veya hipertansif olan hastalarda prevalansın arttığı bilinmektedir. Çocukluk ve ergenlik döneminde ise görülme sıklığı çok düşüktür (19). Adrenal insidentalomaların %85-90'ı tek taraflıdır (20). Cinsiyetler arasında fark saptanmamıştır (21).

6.3.3. Adrenal İnsidentaloma Etiyolojisi

Adrenal kitleler iyi huylu veya kötü huylu olabilirler. Adrenal insidentaloma ayırıcı tanısında geniş bir tanı yelpazesi mevcuttur. Adrenal korteksten köken alan lezyonlar adenomlar ve nodüler hiperplazilerdir. Adrenal medulla kökenli lezyonlar ise feokromasitoma, ganglionöromlar ve nöroblastomlardır. Bunların dışında kalan adrenal kökenli lezyonlar ise miyelolipoma, kistler, hematoma ve metastazlardır. Adrenokortikal karsinom ise hem medulla hem korteksten köken alabilir (22,23).

Adrenal insidentalomaların %80'lik kısmını fonksiyonel olmayan benign adenomlar oluşturur. Daha eski çalışmalarda feokromasitoma prevalansı %1,5–23, adrenokortikal karsinom prevalansı ise %1,2-12 arasında belirtilmiştir. Önceki çalışmalarda daha çok operasyon öyküsü olan veya kanser taraması yapılan hasta gruplarının seçilmesine bağlı olarak fonksiyonel lezyonların veya kanser tanısının prevalansı daha yüksek bulunmuş olabilir. Daha güncel çalışmalarda adrenokortikal karsinom prevalansı %2.0-%5.0, adrenal metastaz %1.0-%2.0 ve feokromositoma %3.0-%6.0 olarak bildirilmiştir (2). Subklinik Cushing Sendromu (SCS) prevalansı ise %5 civarındadır (24). Adrenal insidentalomaların sıklık karşılaştırılması Tablo 1'de ayrıntılı gösterilmiştir.

Tablo 1: Tüm hastaların dahil edildiği çalışmalardaki adrenal insidentalomalarda sıklık karşılaştırılması

	Ortalama yüzde (%)	Aralık (%)
<i>Adenom</i>	80	33-96
<i>Nonfonksiyonel</i>	75	71-84
<i>Kortizol sekrete eden</i>	12	1-29
<i>Aldosteron sekrete eden</i>	2,5	1,6-3,3
<i>Feokromasitoma</i>	7	1,5-14
<i>Adrenokortikal karsinom</i>	8	1,2-11
<i>Metastaz</i>	5	0-18

6.4. Adrenal adenomun değerlendirilmesi

Görüntülemelerde bir adrenal kitle keşfedildiğinde, saptanması gereken üç önemli nokta vardır. Bunlar malignite öyküsü, önceki abdominal görüntülemenin varlığı ve fonksiyonel bir kitleye ait semptomun olup olmadığıdır. Birincisi, hastanın malignite öyküsü varsa, o zaman tesadüfi bir kitlenin metastaz olma ihtimali daha yüksektir. İkincisi, önceki görüntüleme ile karşılaştırmadır. Lezyon bir yıldan uzun süredir stabil seyrediyorsa bu benignitenin göstergesidir. Üçüncüsü, eğer hastada adrenal hiperfonksiyon (hipertansiyon veya Cushing özellikleri dahil) belirtileri varsa bu ileri tetkik gerektiğine işaret eder (24,25). Hastalarda hiperkortizolizm, feokromositoma, hipertansiyon-hipokalemi mevcutsa aldosteronizm veya malignite açısından, geçmiş öyküleri alınmalı, iyi bir sistem sorgulama ve fizik muayene yapılmalıdır (26).

6.4.1. Hormonal değerlendirme

Glukokortikoidlerin, mineralokortikoidlerin, seks steroidlerinin veya katekolaminlerin aşırı sekresyonu morbidite ve erken mortalite ile ilişkili klinik sendromların oluşmasına neden olabilir (1).

6.4.1.1. Feokromositoma için tarama testleri

Rastlantısal adrenal kitle nedeni ile başvuran bir hastada hipertansiyonu olup olmamasından bağımsız olarak eğer hormonal değerlendirme yapılacaksa ilk ekarte edilmesi gereken durum feokromasitomadır (27). Günümüzde tanı 24 saatlik idrar örneğinde fraksiyone metanefrinlerin değerlendirilmesi ile konulmaktadır (katekolamin salınımı olmayan 1 cm altındaki küçük tümörler ve sadece dopamin salınımı yapan tümörler hariç) (28). 24 saatlik idrar örneğinde fraksiyone metanefrinlerin ölçümünün duyarlılığı %97, spesifitesi ise %91 olarak bildirilmiştir. Toplanan idrarın ölçüm açısından ideal olup olmadığını belirlemek için üriner kreatinin ölçülmelidir. Fraksiyone metanefrinlerin testin referans aralığının üst limitinden 3–4 kat fazla olması gerekmektedir (27). Bazı ilaçlar fraksiyone metanefrin atılımını engeller ve yanlış sonuçlara sebebiyet verebilir (28).

6.4.1.2. Endojen hiperkortizoleminin değerlendirilmesi

Endojen hiperkortizoleminin değerlendirmesinde literatürde görüş birliği net olarak oluşmasa da çoğunlukla önerilen ilk basamak test; düşük doz 1 mg deksametazon

supresyon testi (DST)dir. Test yapılırken deksametazon metabolizmasını etkileyebilecek tıbbi bir durum ve ilaç kullanımı olmamasına dikkat edilmelidir. Tarama testi olarak kullanılan 1 mg DST için gece 23-24:00'da 1 mg deksametazon oral olarak alınır. Ertesi gün sabah 08:00'de (09:00 öncesi) ölçülen serum kortizol düzeyinin $<1.8 \mu\text{g/dl}$ olarak saptanması endojen hiperkortizolemiyi dışlar ve normal yanıt olarak değerlendirilir. Eğer ölçülen serum kortizol değeri $5 \mu\text{g/dl}$ ve üzerinde saptanırsa otonom kortizol sekresyonunun varlığını gösterir (27). Ölçülen kortizol değerinin $1.8-5 \mu\text{g/dl}$ arasında olması durumunda ileri testlere ihtiyaç vardır, ancak olası otonom kortizol sekresyonunun varlığına işaret eder (15,27).

1 mg DST sonrası ölçülen kortizol değerinin nasıl yorumlanması gerektiği hakkında görüş ayrılıkları mevcuttur. European Society of Endocrinology Guideline tarafından $<1.8 \mu\text{g/dl}$ değerinin cut-off olarak kabul edilmesi önerilirken, American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Guideline tarafından kortizol seviyesinde yeterli baskılanma düzeyi için $5 \mu\text{g/dl}$ eşik değeri olarak gösterilmiştir (15,24).

Biraz daha zahmetli olan 2 gün süreyle 2 mg DST ise her 6 saatte bir 0.5 mg deksametazon oral olarak verilir ve hemen o sabah yani ikinci gün 08:00-09:00 arası kortizol seviyesi ölçülür. Serum kortizol düzeyinin $<1.8 \mu\text{g/dl}$ ise normal yanıt kabul edilir. Baskılanma olmazsa hiperkortizolemi tanısı koydurur. Psikiyatrik hastalıklarda, diyabetes mellitus ve alkolizm gibi fizyolojik hiperkortizolemi durumlarında 2 mg DST daha spesifik olarak kabul edilir (19,27).

1 mg DST sonrası supresyon sağlanamayan vakalarda ikinci basamakta farklı sensitivite ve spesifite oranlarına sahip olan ileri testlere geçilir. Gece yarısı serum kortizolü, gece yarısı tükürük kortizolü, ACTH (adrenokortikotropik hormon) düzeyi ölçümü ve 24 saat idrar serbest kortizolü, bazal DHEA-S (dihidroepiandrostenodion sülfat) düzeyi kullanılmaktadır (27,29).

24 saatlik idrar serbest kortizol ölçümü (UFC) hafif artışların tespiti için daha düşük duyarlılığa sahiptir (30). İdrar serbest kortizol düzeyi $>220-330 \text{ nmol/gün}$ ($80-120 \text{ mg/gün}$) ise hiperkortizolizm düşünülür ancak idrar kreatinin atılımının yeterli olduğundan ve fazla sıvı alımı olmadan yeterli sıvı alımı olduğundan emin olunmalıdır. Yüksek sıvı alımı (5 litre/gün) UFC'yi önemli ölçüde artırır. Yine UFC böbrek

filtrasyonunun bir göstergesi olduğu için böbrek yetmezliği olan hastalarda değerler daha düşük saptanır. UFC, Cushing Sendromlu hastalarda değişken olabileceğinden iki kere ölçüm yapılması daha doğru olabilir (27,29).

Sağlıklı bireylerde serum kortizol seviyesi saat 03:00-04:00 civarında yükselmeye başlar. Saat 07:00-09:00 arası pik yaparak günün geri kalan saatlerinde çok düşük seviyelere düşer. Endojen hiperkortizolemi varlığında bu sirkadiyen ritim kaybolduğundan gece tükürük kortizolü ölçümü tanıda yardımcı olur. Kandaki serbest kortizol seviyeleri ile tükürük kortizol seviyeleri arasında bir denge vardır, ayrıca kan kortizol seviyesindeki değişiklik birkaç dakika içerisinde tükürük kortizol seviyelerini etkiler. Kortizol seviyesinin dip yaptığı zaman olan saat 23:00-24:00 arasında saptanan seviyenin 4 nmol/L (145 ng/ml) altında olması beklenir. Gece tükürük kortizol seviye  l  m n n Cushing Sendromu tanısı için duyarlılığı %92-100 bulunmuştur. Spesifitesi de benzer şekilde yüksektir (29).

Gece yarısı serum kortizolü ölçümü içinse hastanın hastaneye yatış stresinin yanlış pozitif sonuçlara yol a maması için en az 48 saatlik yatış süresi önerilmektedir. Kortizol seviyesinin uyanıkken 7.5  g/dl üzerinde olması, uyurken ise gece yarısı serum kortizolünün 1,8  g/dl üzerinde olması Cushing Sendromu tanısı için yüksek duyarlılık ve yüksek spesifite oranına sahiptir (27,29,31).

Hiperkortizolemi durumunda değerlendirilmesi gereken diğer bir parametre ACTH'tır. Sabah ACTH değerinin 5 pg/ml altında olması ACTH Bağımsız Cushing Sendromunu düşündürür. Bu hastalarda adrenal görüntüleme yapılmalıdır. Normal veya yüksek ACTH seviyeleri (>15 pg/ml) ACTH Bağımlı Cushing Sendromunu düşündürür. ACTH değer 5-15 pg/ml arasında olan vakalar ise belirsizdir, CRH stim lasyon testi ile ayırım yapılabilir. CRH stim lasyon testi sonrası plazma pik ACTH seviyesi <30pg/ml ise ACTH bağımlı hiperkortizolizm dışlanır (32).

Yüksek doz deksametazon supresyon testi ise 48 saat boyunca her 6 saatte bir 2 mg deksametazon verilerek veya 8 mg tek doz gece verilerek uygulanabilir. Bu testin temelinde Cushing Hastalığına neden olan hipofiz tümörünün (kortikotrop hücreler) glukokortikoid negatif geribildirim mekanizmasına sensitivitesinin olması fakat ektopik ACTH salgılayan tümörlerin bu geribildirim mekanizmasına dirençli olması

yatmaktadır. Bu test sonrası kortizol seviyelerinin baskılanması hipofizer kaynaklı Cushing Hastalığını düşündürmektedir (33).

6.4.1.3. Primer Hiperaldosteronizm için tarama testleri

Rastlantısal adrenal kitle ile başvuran hastalarda eğer hipertansiyon veya hipokalemi saptanırsa bu grup hastalar primer hiperaldosteronizm açısından taranmalıdır. Tarama testi olarak serum aldosteron düzeyi (ng/dl)/ plazma renin aktivitesi (ng/ml/saat) hesaplanır (34). Bu oran 20'nin altında ise primer hiperaldosteronizm dışlanır (27).

6.4.2. Adrenal Görüntüleme

Adrenal lezyonları benign veya malign, primer veya metastatik, fonksiyonel veya nonfonksiyonel olarak sınıflandırmak mümkündür. Görüntülemenin esas amacı adenom, karsinom, metastaz veya feokromasitomayı ayırt etmektir bu amaçla ultrason (USG), bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans (MR) veya pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme kullanılabilir.

Adrenal bezlerin fizyolojik kalınlıkları 12 mm'yi geçmediğinden USG'de normalde seçilemezler ancak 2 cm ve üzerindeki lezyonlar için %90 duyarlıdır (35). Ancak USG ile lezyon karakterizasyonu yapılması çok zordur (36).

BT, dokuların X-ışını emilimini (atenüasyon) ölçerek doku yoğunluğunun değerlendirilmesini sağlar ve yüksek çözünürlüğe sahiptir. Bu özellik Hounsfield birimi (HU) ile ölçülen doku yoğunluğunun belirlenmesine yardımcı olur. Suyun X ışını tutma değeri sıfır kabul edilir. Dolayısıyla suyun HU birimi sıfırdır. Kontrastsız çekilen BT için lipitten zengin, iyi huylu adrenal adenom tanısında 10 HU eşik değeri kullanılır (15). Bu kullanımın temelinde yatan adrenal adenomların intrasitoplazmik yağ açısından zengin olmasına karşın, adrenal metastazlar, feokromositomalar veya adrenokortikal karsinomların yağ açısından fakir olmasıdır (37).

Ayrıca tanıda yardımcı bir başka terim ise kontrast kaybı (washout) terimidir. Kontrast kaybı madde uygulanmadan hemen önce, 60 saniye sonra, 10. dakika ve 15. dakika sonrası hesaplanır. Sonrasında rölatif ve mutlak kontrast washout ölçümleri saptanabilir. Kontrastlı BT'de adenomlar kontrast maddeyi hızlıca alır ve yine hızlıca kaybederler. Kötü huylu adrenal lezyonlarda ise kontrast kaybı daha yavaş olmaktadır

(15). Kontrast sonrası 10–15. dakikadaki görüntülerde hızlı kontrast kaybı görülmesi iyi huylu lezyonların saptanması için önemli bir göstergedir (37).

Kontrastsız BT'de, lipid açısından fakir ama iyi huylu adenomlar 20 ila 40 HU değerlerine sahip olabilir. Bu durumlarda, %50'den fazla bir washout çoğu zaman bir adenom teşhisine işaret eder (24). Hatta kontrast madde uygulanmasından 10 dakika sonraki kontrast kaybının %50'den fazla olması, adenom için %100'e yakın oranda duyarlı ve spesifik olarak saptanmıştır (38). Özetle 10. dakikada %50'den fazla washout, 15. dakikada %60'dan fazla washout ve rölatif washout %40'tan büyük ise lezyonun iyi huylu olduğunu gösterir (39).

Bilgisayarlı tomografide iyi huylu adenomlar genellikle oval ve homojendirler. Görünüm olarak homojen olmayan, düzensiz şekilli, nekroze ve posthemorajik alanlar içeriyorsa daha çok kötü huylu lezyonlar akla gelir. Ancak iyi huylu feokromasitomaların şekli diğer malign lezyonlara göre daha düzgündür. Homojen olmayabilir ve içerisinde fokal nekroz alanları ile kalsifikasyonlar içerebilirler (39).

Büyükölük olarak benign lezyonlar genelde 4 cm'den daha küçük ,malign lezyonlar ise 4cm'den daha büyük lezyonlardır (36). Bir lezyon 4 cm'den büyükse malignite ihtimali %70, 6 cm'den büyükse %85'tir. 4-5 cm'den büyük lezyonlarda adrenokortikal karsinom mutlaka akla gelmelidir. Bazı miyelipomalar da bu boyutlara ulaşabilir ancak görünüm özellikleriyle ACC'den ayrılabilirler (40). Miyelipomalar düşük dansiteli, heterojen yapıdadırlar ve küçük kalsifikasyonlar içerebilirler. BT' de -30 ile -100 HU arasında olması oldukça karakteristiktir (39). Bu sebeplerle kontrastlı BT kullanımının benign ve malign lezyon ayırımında yeri büyük olup duyarlılığı %92 , özgüllüğü ise %98'dir (36).

Tomografiye benzer şekilde, lipitten zengin adenomlar ile diğer adrenal kitlelerin ayırımında kimyasal şift MR kullanılabilir (25). İyi huylu bir adenom, kimyasal kayma görüntülemesinde bir sinyal düşüşü sergiler ve T2 ağırlıklı görüntüdeki karaciğere benzer bir yoğunluğa sahiptir (41). Kimyasal şift MR görüntülemesinin %67 duyarlılık ve %89-100 özgüllüğü olduğu gösterilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda tomografide >20 HU olan lezyonların teşhisinde MR'ın BT'ye göre daha geri planda kaldığı anlaşılmaktadır. Bu yüzden adrenal protokol BT, alerji gibi bir durum olmadığı sürece ilk tercihtir (25).

FDG PET/BT ([18F]-fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi) malignite öyküsü olan hastalarda 4 cm ve üzeri veya büyüyen adrenal kitleleri değerlendirmek için kullanılır (25). Normal adrenal dokuya kıyasla tümör dokusunda radyoaktif işaretli glukoz kullanımı arttığından, çok küçük metastazlar bile tespit edilebilir. PET malign ve benign adrenal hastalık ayrımında % 97 duyarlılığa ve % 91 spesifiteye sahiptir (42).

% 100'e yakın özgüllüğe ancak sınırlı duyarlılığa sahip olan I-131 metaiodobenzyl guanidine (MIBG) sintigrafisi ise, klinik olarak şüpheli feokromositomalar lokalize edilemediğinde, kitlenin feokromositoma olduğu doğrulanmak istendiğinde veya metastatik hastalığı dışlamak için kullanılabilir (43).

Adrenal insidentaloma takibi ile ilgili çeşitli kılavuzlar mevcuttur hastaların görüntüleme ve hormonal özelliklerine göre takiplerine ilişkin öneriler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Adrenal insidentaloma takibiyle ilgili kılavuzlar

	Görüntüleme Takibi	Biyokimyasal Takip
American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), American Association of Endocrine Surgeons (AAES)	Boyutu 4 cm> ve endişe verici özellik yok; Görüntülemeyi 3. ve 6. ayda tekrarlayın, ardından 1–2 yıl boyunca yılda bir görüntüleme yapın.	5 yıla kadar yıllık takip
American College of Radiology (ARC)	Benign kitle (miyelolipom, kist, kanama); ek tetkik ve görüntüleme takibine gerek yok. 1–2 cm boyutunda ancak tanısal benign özellikler yok; 12. ayda görüntülemeyi tekrarlayın 2–4 cm boyutunda ancak tanısal benign özellikler yok; klinik duruma bağlı olarak görüntülemeyi 6.-12. ayda tekrarlayın	AACE / AAES önerilerine göre takip edin
European Society of Endocrinology (ESE)	4 cm'den küçük net benign özelliklere sahip kitlelerde tekrar görüntülemeye gerek yok. Görüntülemede belirsiz kitle; görüntülemeyi 6.-12. ayda tekrarlayın Endişe verici özellikler veya kitlede %20'den fazla büyüme varsa rezeksiyon %20'den az büyüme varsa görüntülemeyi 6.-12. ayda tekrarlayın	Klinik olarak belirgin endokrin aktivite gelişmedikçe veya komorbiditelerde kötüleşme olmadıkça, ilk sonuçlar normale tekrarlanmamalıdır.

6.5. Cushing Sendromu

Cushing Sendromu (CS) uzun süre yüksek miktarda glukokortikoid maruziyeti sonrasında oluşur. Kontrolsüz hastalarda mortalite ve morbiditede ciddi artışa neden olur (27). Yıllık insidansı milyonda 0,7-2,4 arasındadır (33). Kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazla görülür. Her yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen 4. ve 6. dekatta pik yapar. Vakaların %70'i aşırı miktarda ACTH salgınımına neden olan bir hipofiz bezi tümöründen kaynaklanmaktadır. Bu duruma hipofiz bağımlı Cushing hastalığı veya

ACTH bağımlı Cushing Sendromu adı verilir. ACTH bağımsız Cushing Sendromu ise yaklaşık %20'si civarında görülür ve adrenal bir tümör veya adrenal hiperplaziye bağlı olarak gelişir. Ektopik Cushing Sendromu ise vakaların %10'unu oluşturur. Ayrıca eksojen glukokortikoid maruziyeti sonucunda da Cushing Sendromu gelişebilir (iyatrojenik) (44).

Cushing Sendromunda abdominal obezite, proksimal kaslarda miyopati, yorgunluk, mor strialar, ciltte incelme, kolay morarma, aydede yüz, hipertansiyon, libido azalması, hirsutizm ve depresyon gibi çeşitli klinik özellikler görülebilir (44,45).

Artan glukokortikoid maruziyeti sonrası kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, dislipidemi, obezite, osteoporoz, enfeksiyona yatkınlık, peptik ülser, nefrolitiazis, katarakt, nöropsikososyal bozukluklar ve trombofili gibi komorbiditeler CS'ye eşlik edebilir (46).

CS'li bir hastada hiperkortizoleminin optimal kontrolü ve komorbiditelerin yönetimi için her bireye özel tedavi modaliteleri ile multidisipliner bir yaklaşım gerekir (33).

6.6. Subklinik Cushing Sendromu

Subklinik Cushing Sendromu otonom bir kortizol sekresyonu varlığında aşırı hiperkortizolizm bulgularının görülmemesidir. Bu otonom kortizol sekresyonu, Cushing Sendromunu fenotipi ve katabolik bulguları görülmeden, deksametazon supresyon testi sonrası yüksek kortizol, düşük ACTH, yüksek üriner serbest kortizol veya yüksek gece kortizolünün dahil olduğu hormonal değişiklikleri olan hastalarda tanımlanmıştır (5). Rastlantısal adrenal insidentaloma hastalarının yaklaşık %5-26'sında mevcuttur, tahmini genel prevalansı ise %0,2-2 arasındadır. Ancak bu değerler kullanılan tanı kriterlerine göre değişkenlik gösterir (47). Ortalama 3 yıllık takip süresinden sonra AI hastalarının %12'sine kadar SH gelişimi tanımlanmıştır. SH'li bazı AI hastalarında adrenal fonksiyonun kendiliğinden normale dönmesi görülebilmektedir, klinik olarak Cushing Sendromuna ilerlemesi ise nadirdir (48). Obezite, diyabetes mellitus, hipertansiyon, osteoporoz ve dislipidemi gibi çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilendirildiğinden Subklinik Cushing Sendromunun yönetimi önem arz etmektedir (48).

6.7. Primer Hiperaldosteronizm

Primer hiperaldosteronizm (PA), hiperkortizolemi veya feokromositomaya göre daha nadir görülen bir durumdur. PA'nın başlıca klinik bulguları hipertansiyon ve hipokalemi olmakla beraber normokalemik PA, adrenal insidentalomaların %5,5'ni kapsamaktadır. Aldosteronun fazlalığına bağlı artan plazma volümü, renin salınımını baskılar. Bu sebeple plazma renin aktivitesi düşer (16). Yine aldosteron fazlalığı sodyum retansiyonuna, hipertansiyona, hipokalemiye ve kardiyovasküler hasara neden olur (49). Hipokalemi varsa bununla ilişkili noktüri, kas krampları, poliüri, çarpıntı görülebilir ancak her hastada hipokalemi görülmeyebileceği akılda tutulmalıdır. Güncel bir çalışmada PA'lı hastaların %9 ila 37'sinde hipokalemi saptanmıştır (16,17). Üç farklı günde yapılan ölçümde 150/100 mmHg'dan yüksek kan basıncı saptanan hastalarda, dirençli hipertansiyon varlığında, hipertansiyon-hipokalemi veya uyku apnesi-hipertansiyon birlikteliğinde, adrenal insidentaloma saptanan vakada hipertansiyon komorbiditesi olması durumunda, hipertansiyon ve ailede 40 yaş altında serebrovasküler hastalık öyküsü veya hipertansiyon olması durumunda bu hasta gruplarına primer hiperaldosteronizm açısından tarama yapılmalıdır. PA genellikle adrenal adenom veya hiperplazi, nadiren adrenal karsinom veya kalıtsal durumlardan kaynaklanabilir (49). Yüksek plazma aldosteron konsantrasyonu (>15 ng/dL), düşük plazma renin aktivitesi (<1 ng/ml/saat) ve PAC (ng/dl) PRA (ng/ml/saat) >20 üzerinde saptanması primer hiperaldosteronizm tanısını destekler. Bu olgularda tuz yükleme veya salin supresyon testi gibi bir doğrulama testi yapılmalıdır (3). PRA ölçümü öncesi varsa hipokalemi düzeltilmeli ve serbest miktarda sodyum alımına izin verilmelidir. Spironolakton, triamteren, amilorid, eplerenon, potasyumu etkileyen diüretikler, meyan kökü içeren ürünler 4 hafta öncesinde kesilmelidir (49).

6.8. Feokromositoma

Kadınlarda (%55,2) erkeklerden (%44,8) biraz daha sık görülen feokromositomanın insidansı genel popülasyonda %0,005 ile %1 arasında, hipertansif hasta popülasyonunda ise %0,1 ile %0,2 arasında değişmektedir. Hastaların yaklaşık %50 kadarı normotansiftir veya paroksizmal hipertansiyon atakları yaşamaktadır. 40-50 yaş aralığında pik yapmaktadır. Epinefrin, norepinefrin ve dopamin gibi fazla salgılanan katekolaminler daha çok hipertansiyon, baş ağrısı, terleme, daha az oranda ise

kızarıklık, yorgunluk, bulantı, kilo kaybı gibi semptomlara neden olurlar. %25 kadarının ailesel görüldüğü bilinen feokromositomanın otozomal dominant kalıtılan Multipl Endokrin Neoplazi, Von Hippel-Lindau sendromu ve Nörofibrinomatosis Tip-1 ile ilişkili olduğu unutulmamalıdır. 5 cm'den büyük lezyonlarda, mutasyonlarla ilişkili ailesel olgularda ve ekstraadrenal paragangliomalarda malignite ihtimalinin daha yüksek olduğu bilinmektedir (28).

6.9. Adrenal Karsinom ve Metastaz

Kadınlarda daha sık görülen adrenokortikal karsinomun (ACC) yıllık insidansı milyonda 0,7-2 arasındadır. 4. ve 5. dekatta daha sık görülen ACC vakalarının çoğu sporadiktir, ancak bazı kalıtsal tümör sendromlarına da eşlik edebilir. Kötü bir prognoza sahip olan ACC, insidental görülen adrenal kitlelerin %10-15'ni kapsar. Aşırı hormon üretimine bağlı bulgularla (%60) ya da ağrı (%30-40) ile kendini gösterebilir. Kortizol sekrete eden ACC, yüksek nüks oranları ile daha kötü bir prognoza sahiptir (50). Ancak hormon salgılayan ACC türlerinin arasında en sık görüleni de kortizol sekrete eden ACC'dir. Androjen, östrojen veya nadiren otonom aldosteron da sekrete edebilir. Tanı anında ACC'ler büyük boyutlara (10-13 cm) ulaşmış şekilde tespit edilirler, genellikle çapı 6 cm'den fazladır. %2 ile %10 arasında bilateral görülebilirler. Kontrastlı BT ve MR tanı, evreleme ve takip için tercih edilen görüntüleme yöntemleridir (51).

Adrenal bezler vasküler yapılardan zengindir. En sık metastaza yol açan primer tümörler akciğer, meme, böbrek, gastrointestinal sistem tümörleri, melanom ve lenfomalardır. Metastazlar genellikle bilateral ve 3 cm'den büyüktürler (1). Kanser hastalarında klinik vermeyen adrenal kitlelerin %50-75'i metastazdır (8). Tanının doğrulanması gerekiyorsa feokromositoma dışlandıktan sonra ince iğne aspirasyon biyopsisi planlanabilir (24).

6.10. Nonfonksiyonel Adrenal Lezyonlar

Adrenal insidentalomaların en yaygın alt tipi olan nonfonksiyonel adrenal insidentaloma (NFAI), hormon hipersekresyonunun klinik ve laboratuvar kanıtlarının bulunmadığı ve benign radyolojik özelliklere sahip olan bir lezyonu tanımlar. Adrenal insidentalomaların yaklaşık %70'ni kapsar (52).

Nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastaların %0-11'inde subklinik kortizol sekresyonu gelişme riski, %0,3'ünde ise aşikar Cushing Sendromu gelişme riski mevcuttur. Yine %0-2 oranında aldosteron sekrete eden adenoma veya feokromasitoma gelişme riski vardır (15).

Myelolipoma adrenal korteksten köken alan, hormon salgılamayan, yağ ve myeloid dokudan oluşan iyi huylu bir tümördür. Son yıllarda görüntüleme sıklığının artmasıyla myelolipoma saptanan hasta sayısı da artmıştır. Adrenal insidentalomaların %6-16'sını kapsayarak, ikinci sıklıkta görülen insidentaloma türüdür. Genellikle yaşamın 6. dekatında saptanmaktadır (53).

Adrenal kist, nadir ve tek taraflı görülen bir lezyondur. Kadınlarda daha sık görülmektedir. Genellikle asemptomatik seyretmesine rağmen abdominal ağrı, abdominal kitle, yan ağrısı, spontan intrakistik kanama ve kist rüptürü bildirilmiştir. Ayrıca arteriyel hipertansiyon ve kist birlikteliği de görülmektedir. Bazı vakalarda kistin çıkarılması ile arteriyel hipertansiyonun gerilemesi dikkat çekicidir (54).

6.11. Bilateral Adrenal Lezyonlar

Adrenal insidentalomaların büyük çoğunluğu tek taraflı olmasına rağmen, %10-15 arası bilateral görülebilmektedirler. Bilateral insidentalomaların en yaygın nedenleri; metastaz, primer bilateral makronodüler adrenal hiperplazi (PBMAH), bilateral kortikal adenomlar olmakla birlikte, daha az sıklıkta bilateral feokromositoma, konjenital adrenal hiperplazi ve Cushing hastalığı bulunur. Bilateral multipl makronodüllerle karakterize olan PBMAH hastalarının yarısında ARMC5 geninde tekrarlayan mutasyonlar tespit edilmiştir. Bu mutasyonun keşfedilmesi, BMAH'ın genetik geçişli olduğunun ilk kanıtı olmuştur (16). ARMC5 mutasyonu olduğu bilinen hastaların birinci derece yakınları taranmalıdır (27).

6.12. Adrenal İnsidentalomalarda Görülen Sistemik Etkiler

6.12.1. Kardiyometabolik Etkiler

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda adrenal insidentaloma ve otonom kortizol sekresyonu olan hastalarda kardiyovasküler ve metabolik komorbiditelerin gelişim riskinin olduğu görülmüştür (5).

Endojen glukokortikoidlerin fazlalığının kronik maruziyetine bağlı olarak kardiyovasküler olaylar, metabolik sendrom, osteoporoz, depresyon, kas zayıflığı, kan şekeri yüksekliği gibi morbiditelere ve mortaliteye sebep olduğu bilinmektedir (55,56). Buna ek olarak nonfonksiyonel adrenal insidentalomalarla, adrenalectomi sonrası düzelebilen glukoz intoleransı, hipertansiyon ve metabolik sendrom arasındaki ilişki de ortaya konmuştur. Nonfonksiyonel insidentalomalı hastalarda, normal popülasyona kıyasla karotis intima-media kalınlığında artış gözlenmiştir (57). Yine yapılan bir çalışmada kardiyovasküler olay prevalansı NFAI'lı hastalarda %3.5, SCS'li hastalarda ise %31.6 bulunmuştur. Bu da kortizol sekresyonu arttıkça kardiyovasküler olay riskinin arttığını göstermektedir (58). Evran ve ark. yaptığı bir çalışmada da sağlıklı kontrol grubuna göre, adrenal insidentalomalı hastalarda kalp hızı, diyastol sonu çapı, endiastolik çap ve karotis intima-media kalınlığı değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (59).

Bağıışıklık sistemi ve glukoz, yağ, protein mekanizmasında önemli bir rol oynayan kortizolün, fizyolojik bozukluklarında homeostatik denge bozulur. Bu da kardiyovasküler olaylar, enfeksiyon artışı ile sonuçlanır. Ayrıca tromboembolik olaylarda da artış gözlenmektedir (60). Otonom kortizol sekresyonlu hastalarda, %60 oranla en sık kortizol ile ilişkili komorbidite hipertansiyondur (5). Hipertansiyona yol açtığı düşünülen faktörler; kortizolün mineralokortikoid etkisi (majör etken), renin angiotensin sistem aktivasyonu, β - reseptör duyarlılık artışı, vazokonstriksiyonda artış (endotelin—1 ve eritropoetin artışı), vazodilatasyonda azalma olması (nitrik oksit sentaz aktivitesinin azalması ve prostasiklin üretimi) ve kortizolün diurnal ritminin bozulmasıdır. Aynı zamanda glukokortikoidler, atriyal natriüretik peptidin biyolojik aktivitesini azaltmaktadır (61).

Cushing Sendromlu hastaların %56'sında etkili tedaviye rağmen hipertansiyon düzelmez. Bu durumun glukokortikoid maruziyet süresine, yaşa ve operasyon öncesindeki hipertansiyon süresine bağlı olduğu düşünülmektedir (55).

Hipertansiyon haricinde otonom kortizol sekresyonlu hastalarda antikoagülasyon sistemi parametrelerinde bozulma, visceral yağ birikimi, yüksek epikardiyal yağ kalınlığı ve sol ventrikül kütlesi gibi diğer spesifik kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı da gösterilmiştir. Yine adrenal kitlesi olan hastaların kalp atım hızı, diyastol sonu çap,

sistol sonu çap ve karotis intima media kalınlık değerlerinin sağlıklı popülasyondan anlamlı derecede yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (47). Karotis intima kalınlık ölçümü, subklinik aterosklerozun bir göstergesi olarak kabul edilir. Majör kardiyovasküler olay gelişimini öngörmede güçlü bir parametre olarak kabul edilmiştir (62).

Tromboembolik olaylar, Cushing Sendromlu hastaların %20'sinde tansiyon yksekliliğiyle beraber kardiyovasküler olaylar için önemli bir faktördür. Yapılan bazı çalışmalarda artmış hiperkoagülabilite durumunun, Cushing Sendromuna benzer şekilde subklinik hiperkortizolemi durumlarında da arttığı grlmştir. Ayrıca otonom kortizol sekresyonu olan hastalarda miyokardiyal infarktüs, inmeden daha sık görülmektedir (62). Cushing Sendromlu hastalarda hiperkoaglopatinin, faktör VIII- IX ve von Willebrand faktör (vWF) düzeylerindeki artıştan, hiperhomosisteinemiden ve fibrinolitik sistemdeki bozulmadan kaynaklandığı düşünülmektedir (61).

Feokromositoma hastalarındaki hemodinamik patern, taşikardi haricinde primer hipertansiyonu olanlardan çok farklı değildir. Kan hacmi, kan basıncı ve kalp debisi arasındaki ilişki primer hipertansiyonlu vakalarla benzerdir ancak feokromositomada yüksek bir periferik direnç ve düşük kardiyak indeks mevcuttur. Fizyolojik olarak nöradrenalin, periferik vasküler direnci arttırarak hem sistolik hem diyastolik basıncı arttırırken, adrenalin kalp debisini ve sistolik basıncı arttırır. Adrenalin sekrete eden feokromositomalar sıklıkla çarpıntı, baş ağrısı, senkop gibi epizodik semptomlar üretilir. Nradrenalin salgılayan feokromositomalar ise kronik hipertansiyon gibi sürekli katekolamin fazlalığı belirtileri gösterir. Dopamin üreten feokromositomalar ise daha nadirdir. Normotansiyon veya hipotansiyon ile ilişkilidir. Feokromositomada plazma katekolamin konsantrasyonu ile tansiyon yüksekliliği arasında bir korelasyonun olmadığı da bilinmelidir. Bazı vakalarda ise hipertansiyonun sempatik sinirlerden katekolamin salınımının artmasıyla da ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Yine endotel fonksiyonunda bozulmanın hipertansiyon ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Feokromositoma hastalarının bazılarında görülen normotansiyonun ise kardiyovasküler sistemin uzun süre yüksek katekolamin maruziyeti sonrası duyarsızlaşmasının bir rolü olabileceği dşnlmştir (63). Feokromositomada, hipertansiyon haricinde miyokardiyal enfarktüs, kalp yetmezliği, kardiyomiyopati, aritmi ve inme gibi kardiyovasküler komplikasyonlar da görülmektedir. Katekolaminlerin β

reseptörleri uyarması ile genellikle sinüs taşikardisi görülmekle birlikte atriyal fibrilasyon gibi supraventriküler taşikardiler de görülebilir (64).

Primer hiperaldosteronizm hastalarında ise artan aldosteron böbrekten aşırı sodyum tutulmasını uyarır, oksidatif stresi artırır, endotel fonksiyonunu bozar ve vasküler kompliyansı azaltır. Mutlak aldosteron fazlalığı, kan basıncı yüksekliğinden bağımsız olarak kalp, böbrek ve vasküler hasar riskinden sorumludur. Primer hiperaldosteronizmlı hastalarda sistolik ve diyastolik kan basıncı yüksekliklerine ek olarak her iki basıncında gece düşüşünün yeterli olmadığı ve diğer hipertansif hasta formlarına göre sol ventrikül kitlesinde artış olduğu bildirilmiştir. PA'da endotelyal progenitör hücrelerin eksikliği de gösterilmiştir. Bunun artmış damar sertliğine ve vasküler hasara neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca artmış aldosteronun perivasküler lökosit infiltrasyonuna ve vasküler düz kas hücrelerinde fibrinoid remodellinge yol açabileceği bulunmuştur. Esansiyel hipertansiyonlu hastalara kıyasla karotis arterlerinde intima media kalınlığı da daha yüksektir. Tüm bu sebeplerle esansiyel hipertansiyonlu hastalara kıyasla PA'lı hastalarda kardiyovasküler hastalık riski artmıştır. Kalp yetmezliği, aritmi, inme ve koroner arter hastalık insidansı daha yüksektir (65,66).

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda, nonfonksiyonel AI'lı hasta grubunda da kardiyovasküler olay, hipertansiyon ve metabolik sendrom gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu durumun obezite ve ileri yaşa bağlanabileceği veya çalışmalardaki NFAI kabul edilen hastaların bir kısmında SCS saptanması ile kortizol düzeyindeki artışın da bu artan kardiyovasküler risk hesabına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (67). Ancak nonfonksiyonel ve subklinik olarak aktif tüm adrenal insidentalomaların dahil edildiği bir çalışmada, adrenalektomi sonrası NFAI'lı hastalarda bile metabolik sendrom ve kardiyometabolik risk faktörlerinde iyileşme gözlenmiştir (68). Yine bazı çalışmalarda karotis intima-media kalınlığı, arteriyel sertlik parametreleri, periferik ve santral kan basınçları NFAI hastalarında daha yüksek bulunmuştur (59,67).

Fonksiyonel olmayan adrenal insidentalomalı hastalarda kardiyovasküler hasarın varlığı, subklinik kortizol sekresyonlu hastaların teşhisi için kullanılan tanısal

parametrelerin duyarlılığının yetersiz olmasıyla ilişkilendirilebilir. Bu hastalarda tespit edilemeyen az miktarda kortizol salgısı olabileceği düşünülmektedir (47).

Nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda, sağlıklı popülasyona göre diyabet riskinin 2 kat arttığı ve endotel disfonksiyonu geliştiği de gösterilmiştir. Bu NFAI'ların, zaman içinde metabolik hastalık riskini artıran küçük miktarlarda glukokortikoid salgılayabildiğini düşündürmektedir (69,70).

6.12.2. Lipid Profili ve Abdominal Obezite Üzerine Etkileri

Glukokortikoidlere kronik maruziyet, abdominal yağlanmayı arttırarak kardiyovasküler riskin artmasına neden olur. Cushing Sendromlu hastaların %33-48'i aşırı kilolu, %25-100'ü obezdir. Kilo artışı maruziyet süresi ile koreledir. SCS'li hastalarda da visceral yağ dokusunda artış olduğu saptanmıştır (71). Cushing Sendromu tanılı hastalarda dislipidemi prevalansı %20-71 olarak bulunmuştur. Trigliserid ve total kolesterol seviyeleri artmıştır ancak HDL düzeylerinde benzer yükseklik görülmemiştir. Karaciğer yağlanması %20 oranında görülmektedir. Dislipidemi patogenezinde, kortizolün lipoliz, serbest yağ asidi üretimi, VLDL üretimi ve karaciğerde yağ birikimi üzerine direk ve indirek etkileri sorumludur (72).

Viseral veya abdominal obezite, Cushing Sendromlu hastalarda yaygın görülen bir problemdir. Artan glukokortikoidler, insülin direncine, adipogeneze ve sistemik inflamasyona katkıda bulunur. Glukokortikoidler, lipoprotein lipazın ekspresyonunu ve aktivitesini indükler. Ayrıca trigliserid sentezinde rol alan enzimlerin de ekspresyonunu arttırır. Bu etkiler abdominal yağ dokusunda subkutan yağ dokusunda olduğundan fazladır. Sonuçta abdominal yağ dokusunda artış meydana gelir. Yine yağ dokusundan salınan adipokinlerin inflamasyon, ateroskleroz ve insülin direnci üzerine etkileri olduğu bilinmektedir. CS'li hastalarda normal popülasyona göre leptin ve resistin seviyeleri artmıştır. Artan leptin ve resistin seviyeleri ve proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-6) CS'de kardiyovasküler hastalık riskini arttırırlar (61,71).

6.12.3. Glukoz Metabolizması Üzerine Etkileri

Cushing Sendromunda glukoz metabolizmasında bozukluk sık görülür. Bozulmuş glukoz toleransı %10-30, diyabet ise %20-50 oranında görülmektedir. Glukokortikoid fazlalığı hiperglisemiye katkıda bulunur. Glukoneogenezi artırır ve insülin direncini

belirler. Karaciğerden glukoz salınımını arttırırlar. Glukokortikoidler, insülin reseptör sinyal yolağını etkileyerek karaciğer ve iskelet kaslarındaki insülin duyarlılığını bozar. Proteoliz ve lipoliz de artar (61). Ek olarak kronik hiperkortizolizm, esas olarak glikoz taşıyıcı GLUT2 ve glukokinazın ekspresyonunu azaltır. Bu nedenle pankreasta β -hücresi disfonksiyonuna neden olur (71). Hipofiz ve adrenal vakaları ile karşılaştırıldığında ektopik olanlarda diyabet prevalansının artması, hiperkortizolemi derecesinin de glukoz metabolizmasına etki ettiğini göstermiştir.

Subklinik hiperkortizolemi hastalarında da diyabet sıklığının arttığı bilinmektedir. Çokça araştırılan bu konuda farklı çalışmalarda belirgin bir değişkenlik olmasına rağmen, bu durumun tanı kriterlerinin heterojenliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Subklinik hiperkortizolemi hastalarında diyabet prevalansı %30 civarındadır. Yine sağlıklı bireylerle kıyaslandığında, hem SCS hastalarında hem de nonfonksiyonel insidentalomalı hastalarda insülin duyarlılığının azaldığı görülmüştür (46). NFAI'lı hastalarda ise glukoz metabolizma bozuklukları konusu tartışmalıdır. Sağlıklı bireylerle kıyaslandığında, NFAI'lı hastalarda da prediyabet ve diyabet sıklığının arttığı gösteren çalışmalar mevcuttur (73). Papanastasiou ve ark. yaptığı bir çalışmada hormonal olarak stabil olduğu kanıtlanan NFAI'lı hastaların insülin direnç indekslerinde kötüleşme görülmesinin yanı sıra hormonal profillerini NFAI'dan SCS'ye dönüştüren tümörlü vakaların daha yüksek insülin direnci, daha yüksek açlık insülin seviyeleri ve artan prediyabet insidansı gösterdiği görülmüştür (74). Ivovic ve ark. yaptığı bir çalışmada ise sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında nonfonksiyonel adrenal insidentaloma ve Subklinik Cushing Sendromu hastalarında insülin direncinde artış tespit etmişlerdir (75). Peppia ve ark.'da çalışmalarında NFAI ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmışlardır. Nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı grupta insülin direnci sıklığının artmış olduğunu göstermişlerdir (76).

6.13. Adrenal İnsidentalomalarda Mortalite

Cushing Sendromu tanısı alan hastalarda, genel popülasyona kıyasla tüm nedenlere bağlı mortalite oranının 2 kat ile önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (77,78). Adrenal ve hipofiz CS'de, mortalite riski benzer bulunmuştur (78).

Yakın zamanlı yapılan bir metaanalizde NFAI ile karşılaştırıldığında otonom kortizol sekresyonu olan grupta, daha yüksek oranda yeni gelişen kardiyovasküler olay,

diyabet ve obezite saptanmıştır ancak mortalite iki grup arasında benzer bulunmuştur (60). Ancak geçmiş yayınlarda kortizol salgılayan adrenal tümörlerde nonfonksiyonel adrenal tümörlerle karşılaştırıldığında kardiyovasküler olay ve ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir (48,56,60). Bu çalışmalarda kıyaslanan grup adrenal kitlesi olmayan popülasyon değil, nonfonksiyonel insidentaloması olduğu bilinen gruptur. Yakın zamanlı bir başka kohort çalışmasında ise adrenal insidentalomalı hastalarda, adrenal insidentaloması olmayan hasta grupları ile karşılaştırılmıştır. Tüm nedenlere bağlı mortalite, adrenal insidentalomalı grupta %14 oranında artmış olarak bulunmuştur (4). Di Dalmazi ve ark. yaptığı bir çalışmada ise 1 mg DST > 1.8g/dL sonrası stabil kortizol seviyesi olan subklinik hiperkortizolemili AI'lı hastalarda, uzun dönem tüm nedenlere bağlı mortalite çalışıldığında sağ kalım oranları stabil sekretuar olmayan kitlelere göre daha düşük bulunmuştur. Mortalitenin sadece 1 mg DST sonrası kortizol seviyeleri ve yaş ile ilişkili olduğu görülmüştür. Kardiyovasküler hastalık ilişkili mortaliteye bakıldığında da 1 mg DST sonrası stabil kortizol seviyesi olan subklinik hiperkortizolemili AI hastaları ve kötüleşmiş sekretuar paterni olan hastaların mortalitesi, stabil nonsekretuar AI hastalarına göre düşük bulunmuştur (56).

Tespit sınırlarının altında kalan küçük miktarlarda glukokortikoid sentezleyen "nonfonksiyonel" adenomlar kalp damarlarında ve kalp kası üzerinde morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere yol açabilir. NFAI hastalarında bile epitel hasarı, oksidatif stres ve fibroproliferasyon gibi kardiyovasküler remodellingin erken evre bulguları görülebilir. Bu durumun adrenal insidentaloma hastalarında kardiyovasküler hastalık ve ölüm riskine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (79).

Adrenal insidentalomalı hastalarda ana ölüm nedeni %49-77 oranıyla kardiyovasküler hastalıklardır. Hafif bir hiperkortizoleminin bile kardiyovasküler olay riskini artırarak mortaliteyi arttırabileceği düşünülmektedir (56). Debono ve ark. yaptığı kohort çalışmasında da ana ölüm nedenlerini kardiyovasküler hastalıklar ve enfeksiyonlar olarak saptamıştır (60). Ancak yakın zamanlı yapılan bir retrospektif analizde adrenokortikal kanserli ve görüntüleme sırasında bilinen maligniteleri olan tüm hastalar dışlanmış olmasına rağmen, otonom kortizol salgısı olan hastalardaki artan mortalitenin ana nedeni kardiyovasküler hastalıklar yerine malignite olarak saptanmıştır. Ancak bu çalışmada çalışmaya dahil edilen hastaların bir kısmına sonradan malignite tanısı konmuştur. Bunun nedeninin semptomlara bağlı olarak bu

hastalarda görüntüleme sıklığının artmasından kaynaklandığı düşünülmüştür (80). Yine başka bir çalışmada, kronik kalp yetmezliği olan hastalarda yüksek kortizol ve aldosteron düzeylerinin mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür (81).

Feokromositomalarda ise iki ana ölüm nedeni vardır. İlk olarak, dolaşımdaki aşırı katekolaminler, hastalık zamanında teşhis ve tedavi edilmezse ölümcül komplikasyonlara yol açabilir. İkincisi, metastatik hastalık veya diğer neoplazmların gelişimi ile ilgilidir (82). Tanınamayan veya tedavi edilmeyen durumlarda ölüm nedeni çoğunlukla kardiyovasküler komplikasyonlardan kaynaklanır. Günümüzde farkındalığın artması ve hassas yöntemlerin geliştirilmesiyle ölüm oranı azalmıştır (64). Metastatik tümörlü hastaların ise 5 yıllık genel sağkalım oranı% 40-77 arasındadır ve bu hastalarda ölüm nedenleri arasında metastatik hastalığın ilerlemesi, katekolamin hipersekresyonunun komplikasyonları, iyatrojenik ve diğer komplikasyonlar yer alabilir. Feokromositoma krizi, katekolamin kaynaklı, akut, şiddetli bir hemodinamik instabilitedir. Uç organ hasarına ve işlev bozukluğuna yol açar. Ciddi mortal seyreden bir endokrinolojik acildir. Açıklanamayan şok, kalp yetmezliği, ateş, hipertansif kriz, multiorgan yetmezliği gibi durumlarda akla gelmelidir (83). Ayrıca son yıllardaki alfa-adrenerjik bloke edici ajanların kullanımı, anestezi ve cerrahi tekniklerdeki gelişmelerle operasyon öncesi ve sonrası ölüm oranları da azalarak %1'in altına inmiştir (82,84).

Primer hiperaldosteronizmli hastalar, aynı derecede kan basıncı yükselmesine sahip ve esansiyel hipertansiyonlu aynı yaş ve cinsiyetteki hastalara göre daha yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye sahiptir (85). Reincke ve ark. yaptığı bir kohort çalışmasında, PA'lı hastalar ile esansiyel hipertansiyonlu hastalar arasında tüm nedenlere bağlı mortalitede fark bulunmamıştır. Ancak PA'lı hastalarda kardiyovasküler ölüm oranı daha yüksektir (86).

7. GEREÇ VE YÖNTEM

7.1. Araştırmanın Tipi

Çalışma, gözlemsel bir retrospektif kohort çalışmasıdır.

7.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Bu çalışmada 2004 – 2016 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde tüm erişkin hastalarda çekilen bilgisayarlı tomografiler tarandı. Adrenal lezyon tespit edilen hastalar saptandı. Demografik, hormonal ve mortalite verilerine ulaşılabilen 759 hasta çalışmamızda değerlendirildi.

Çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındıktan sonra başlandı (30.09.2019 tarih 5026-GOA protokol numaralı 2019/24-19 karar numarası).

7.3. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), tetkik gerekçesi, tanı anındaki komorbid hastalıkları (diyabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık), tanı sonrasındaki izlem süresi boyunca bahsi geçen komorbiditelerde kötüleşme veya yeni gelişen komorbid hastalık (diyabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık) verileri, tanı anındaki glukoz, kreatinin , BUN, ALT, Hba1c, lipid paneli (Total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid), 1 mg DST, 2 mg DST, ACTH, DHEAS, üriner kortizol, varsa patolojik tanıları, radyoloji verileri ve mortalite bilgileri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi hasta kayıt sisteminden ve hastanede bulunan hasta arşiv dosyalarından elde edildi.

Hastalar tanı anından mortalite gerçekleştiyse mortalite tarihine kadar, mortalite gerçekleşmediyse Nisan 2020 tarihine kadar izlendi. Takip süresi ay cinsinden hesap edilerek kaydedildi. Takip süresi boyunca hastaların diyabetes mellitus, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık verileri incelendi. Tanı sonrası yeni gelişen komorbidite olup olmadığına veya var olan komorbiditede kötüleşme (ilaç gereksiniminde artış, regülasyon zorluğu, tekrar işlem gerekliliği gibi) olup olmadığına bakıldı.

Kardiyovasküler hastalık kapsamı; koroner arter hastalığı (unstabil angina pectoris,

miyokardiyal infarktüs öyküsü/PTCA (koroner stent) /koroner bypass), periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık olarak belirlendi.

Hastaların radyolojik verileri tanı anındaki lezyon tipi, lezyon tarafı ve boyutu açısından incelendi ve kaydedildi.

Hastaların mortalite sebeplerine sadece hastane kayıtları taranarak ulaşıldı. Mortalite sebebine dair kayıt bulunamayanlar veya hastane dışı ölümler, mortalite nedenine ulaşılamayan hastalar olarak kaydedildi.

4.İstatistiksel Analiz

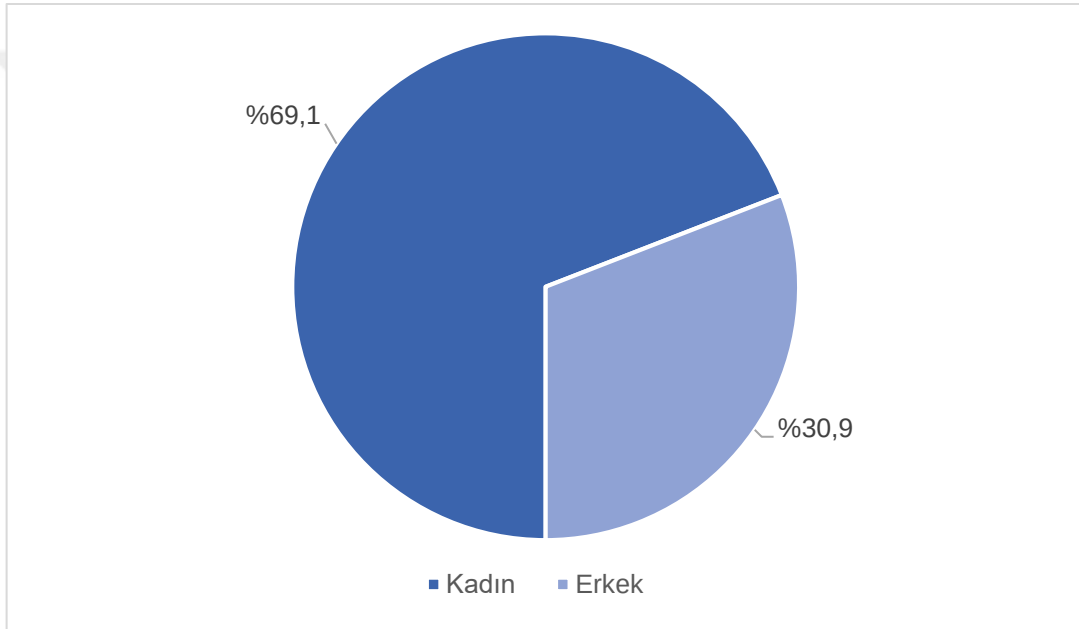
Tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 24.0 istatistik programına kaydedildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile ve varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Ölçümle belirlenen veriler normal dağılıma uygunluk durumuna göre ortalama $\pm$ standart sapma ya da ortanca- IQR ile gösterildi. Bu verilerin istatistiksel analizinde T Testi ya da Mann Whitney U Testi kullanıldı. Kategorik veriler (mortalite, alt grup mortaliteleri gibi) oran-yüzde (%) ile gösterildi ve istatistiksel analizinde Ki Kare veya Fisher Kesin Testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ kabul edildi.Kategorik değişkenler için ise Ki- Kare testi ve Fisher'in kesinlik testi kullanıldı. Mortalitenin bağımsız prediktörlerinin belirlenmesi amaçlı lojistik regresyon analizi ve kestirim değerinin tespiti için ROC eğrisi analizi kullanıldı.

8. BULGULAR

8.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmamızda 2004-2016 yılları arasında hastanemize başvuran ve abdomen BT görüntülemelerinde adrenal insidentaloma saptanan toplam 759 hastanın verileri değerlendirildi.

Hastaların 235'i (%30.9) erkek, 524'i (%69.1) kadındı (Grafik 1). Hastaların yaş ortancaları 54 (22-86) olarak bulundu.



Grafik 1: Hastaların Cinsiyet Dağılımları

8.2 Hastaların Tanılarına Göre Dağılımları

Hastaların klinik son tanılarına yönelik bilgiler tablo 3'te gösterilmiştir (Tablo 3). İncelendiğinde en sık görüldenen en az görülene doğru klinik son tanı; nonfonksiyonel adenom (%46,4), subklinik Cushing Sendromu (%23,3), feokromositoma (%5,5), opere Cushing Sendromu (%5,1), myelolipom/kist (%4,5), primer hiperaldosteronizm (%3,9), metastaz (%3,6), opere subklinik Cushing Sendromu (%2,8), izlemde subklinik Cushing Sendromuna dönüşen grup (%1,4),

izlemde nonfonksiyonel adenoma dönüşen grup (%0,9), opere nonfonksiyonel adenom (%0,8), hormon sekrete eden adrenokortikal karsinom (%0,7), nadir patolojiler (%0,4), nonfonksiyonel adrenokortikal karsinom (%0,3), izole androjen sekrete eden tümör (%0,1) ve lenfomadır (%0,1).

Bir hastada yabancı cisim reaksiyonu, bir hastada ise adrenal hemoraji saptanmıştır. Bu 2 hasta nadir patolojiler grubu altında incelenmiştir.

Tablo 3: Hastaların klinik son tanıları	n (sayı)	%
Nonfonksiyonel adenom	353	46,4
Subklinik Cushing Sendromu	177	23,3
Feokromositoma	42	5,5
Opere Cushing Sendromu	39	5,1
Myelolipom/Kist	34	4,5
Primer hiperaldosteronizm	30	3,9
Metastaz	27	3,6
Opere Subklinik Cushing Sendromu	21	2,8
İzlemde Subklinik Cushing Sendromu	11	1,4
İzlemde Nonfonksiyonel adenom	7	0,9
Opere Nonfonksiyonel adenom	6	0,8
Hormon sekrete eden adrenokortikal karsinom	5	0,7
Nadir patolojiler	3	0,4
Nonfonksiyonel adrenokortikal karsinom	2	0,3
İzole androjen sekrete eden tümör	1	0,1
Lenfoma	1	0,1
Toplam	759	100

Cerrahi yapılmayan 601 (%79,2) hasta vardır. Hastaların 158'inin ise patolojik tanısı mevcuttur. Patolojik son tanılarına göre dağılımlarına bakıldığında 86 hastanın adenom, 41 hastanın feokromositoma, 22 hastanın metastaz, 6 hastanın primer adrenokortikal karsinom, 3 hastanın diğer nadir tanıları aldığı görülmüştür (Tablo 4).

Tablo 4: Hastaların patolojik son tanıları	n (sayı)	%
Adenom	86	11,3
Feokromositoma	41	5,4
Metastaz	22	2,9
Primer adrenokortikal karsinom	6	0,8
Diğer nadir tanıları	3	0,4
Cerrahi yapılmayan hastalar	601	79,2
Toplam	759	100

Hastalar eşlik eden malignite açısından incelendiğinde 111 hastada eşlik eden malignite olduğu, 582 hastada eşlik eden malignite olmadığı kaydedilmiştir. Hastalardan 67 tanesinin malignite ile ilişkili verilerine ulaşılamamıştır (Tablo 5).

Tablo 5: Hastaların eşlik eden malignitesi	n (sayı)	%
Malignite eşlik etmeyen hastalar	582	84
Malignite eşlik eden hastalar	111	16
Toplam	693	100

8.3 Hastalıklara Göre Grup Analizleri

Toplam 353 adet nonfonksiyonel adenom hastasının 115'i erkek, 238'i kadın olup ortalama yaşları 54'tür. 177 adet SCS hastasının 39'u erkek, 138'i kadın olup ortalama yaşları 56,5'tur. 42 adet feokromositoma hastasının 20'si erkek, 22'si kadın olup ortalama yaşları 46,5'tur. 39 adet opere Cushing Sendromu hastasının 5'i erkek, 34'ü kadın olup ortalama yaşları 44'tür. Toplam 34 myelolipom/kist tanısı alan hastanın 8'i erkek, 26'sı kadın olup ortalama yaşları 51,5'tur. 30 adet primer hiperaldosteronizm hastasının 9'u erkek, 21'i kadın olup ortalama yaşları 48'dir. 27 metastaz hastasının 23'ü erkek, 4'ü kadın olup ortalama yaşları 66'dır. 21 Opere Subklinik Cushing Sendromu hastasının 5'i erkek, 16'sı kadın olup ortalama yaşları 45'tir. 11 adet izlemde Subklinik Cushing Sendromuna dönüşen hastanın 3'ü erkek, 8'i kadın olup ortalama yaşları 51'dir. 7 adet izlemde nonfonksiyonel adenom olarak takip edilen hastanın 2'si erkek, 5'i kadın olup ortalama yaşları 67'dir. 6 adet opere olan nonfonksiyonel adenom hastasının 2'si erkek, 4'ü kadın olup ortalama yaşları 58'dir. 7 adet adrenokortikal karsinom hastasının 3'ü erkek, 4'ü kadın olup ortalama yaşları 68,7'dir. 3 adet nadir patolojik tanısı olan hastanın hepsi kadın olup ortalama yaşları 68'dir. 1 adet izole

androjen sekrete eden tümör tanısı alan hasta 56 yaşında kadındır. Yine lenfoma tanısı alan hasta 60 yaşında erkektir. Lezyonların %40,5'u sol adrenal bezde, %37,5'u sağ adrenal bezde, %22'i ise bilateral adrenal bezdedir.

Lezyonların boyut ortancaları; NFA 20 mm, SCS 28 mm, feokromositoma 43 mm, opere Cushing Sendromu 30 mm, myelolipom/kist 55 mm, PA 20 mm, metastaz 50 mm, opere SCS 38 mm, izlemde SCS'ye dönüşen grupta 38 mm, izlemde NFA olarak takip edilen grupta 22 mm, opere NFA 37,5, ACC 99 mm, nadir patolojiler grubu 85 mm, izole androjen sekrete eden tümör 25 mm, lenfoma 100 mm olarak bulunmuştur. 1 adet SCS tanılı hastanın lezyon boyut verisine ulaşılamamıştır.

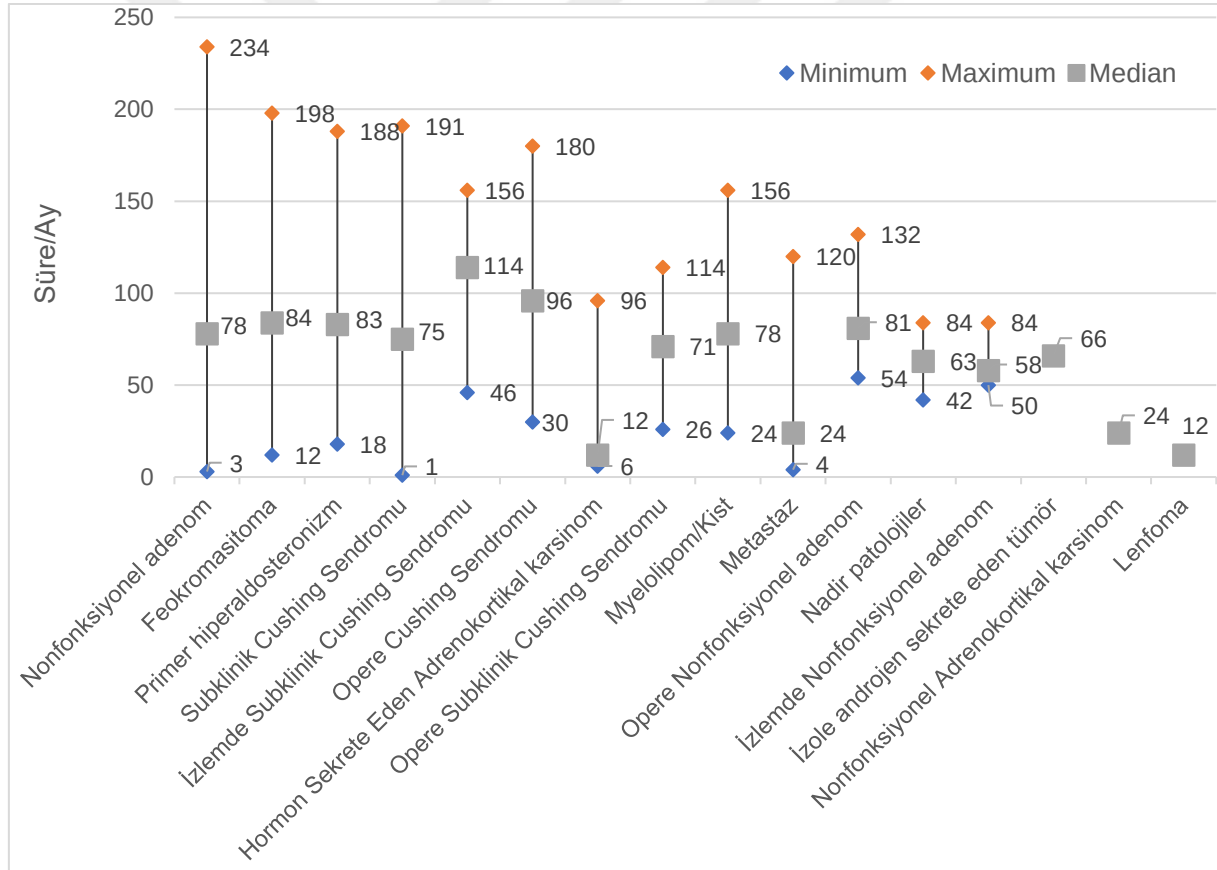
Hastaların hastalık gruplarına göre yaş, cinsiyet dağılımları, boyutları tablo 6'de gösterilmiştir.

Tablo 6: Hastalıklara göre grup analizleri

	n	Erkek n	Kadın n	Yaş ortanca (IQR)	Bilateral lezyon sayısı	Boyut/ mm ortanca (IQR)
Nonfonksiyonel adenom	353	115	238	54(27-81)	70	20(10-55)
Subklinik Cushing Sendromu	177	39	138	56,5(34-79)	57	28(10-70)
Feokromositoma	42	20	22	46,5(22-86)	7	43(15-90)
Opere Cushing Sendromu	39	5	34	44(23-68)	4	30(5-65)
Myelolipom/Kist	34	8	26	51,5(27-75)	4	55(10-115)
Primer hiperaldosteronizm	30	9	21	48(29-74)	5	20(10-45)
Metastaz	27	23	4	66(39-81)	9	50(20-120)
Opere Subklinik Cushing Sendromu	21	5	16	45(35-77)	2	38(20-60)
İzlemde Subklinik Cushing Sendromu	11	3	8	51(38-64)	5	20(15-50)
İzlemde Nonfonksiyonel adenom	7	2	5	67(23-72)	2	22(10-27)
Opere Nonfonksiyonel adenom	6	2	4	58(44-65)	0	37,5(23-70)
Adrenokortikal karsinom	7	3	4	68,7(23-82)	0	99(45-200)
Nadir patolojiler	3	0	3	68(54-75)	0	85(60-110)
İzole androjen sekrete eden tümör	1	0	1	56	0	25
Lenfoma	1	1	0	60	1	100
Toplam	759	235	524			

8.4. Hastaların Takip Süreleri

Hastaların ortalama takip süreleri; NFA grubunda 78 ay, feokromositoma grubunda 84 ay, PA grubunda 83 ay, SCS grubunda 75 ay, izlemde SCS'ye dönüşen hasta grubunda 114 ay, hormon sekrete eden ACC grubunda 12 ay, myelolipom/kist grubunda 78 ay, metastaz grubunda 24 ay, opere olan NFA grubunda 81 ay, nadir patolojik tanı grubunda 63 ay, izlemde NFA'ya dönüşen hasta grubunda 58 ay, izole androjen sekrete eden tümör grubunda 66 ay, nonfonksiyonel ACC grubunda 24 ay ve lenfoma grubunda 12 aydır. Opere Cushing Sendromu ile izlenen 39 hastadan 16'sının takip verilerine ulaşılabilmektedir, takip edilen grubunun ortalama izlem süresi 96 aydır. Opere SCS grubundaki 20 hastadan 1 hastanın takip verisine ulaşılamamıştır, takip edilen hasta grubunun ortalama izlem süresi 71 aydır (Grafik 2).



Grafik 2: Hastaların Takip Süreleri

8.4. Mortalite Verileri

759 hastanın 757 tanesinin mortalite bilgileri tablo 7’de verilmiştir. İki hastanın sonlanım verisine ulaşılamamıştır. Toplam 91 (%12) hastanın izlemde ölüm ile sonlandığı kaydedilmiştir. Alt gruplara bakıldığında mortalite oranları; NFA grubunda %8,7, SCS grubunda %13,5, feokromositoma grubunda %9,5, opere olan Cushing Sendromu grubunda %5,2, myelolipom/kist grubunda %8,5, metastaz grubunda %74, opere SCS grubunda %10, hormon sekrete eden ACC grubunda %80, nonfonksiyonel ACC grubunda %50 ve lenfoma grubunda %100 olarak bulunmuştur.

Mortalite gerçekleşinceye kadar olan medyan izlem süresi; NFA grubunda 84 ay, SCS grubunda 49 ay, feokromositoma grubunda 36 ay, opere Cushing Sendromu grubunda 112 ay, myelolipom/kist grubunda 96 ay, metastaz grubunda 12 ay, opere SCS grubunda 49 ay, hormon sekrete eden ACC grubunda 12 ay, nonfonksiyonel ACC grubunda 24 ay ve lenfoma grubunda 12 aydır. Opere olan Cushing Sendromu grubunda 2 hastada mortalite gerçekleşmiş olup 1 hastanın mortalite gerçekleşinceye kadar olan izlem süresi verisine ulaşılamamıştır.

Tablo 7: Hastalıklara göre mortalite analizleri

Grup	Toplam hasta sayısı	Mortalite n ve %	Mortalite gerçekleşinceye kadar olan medyan izlem süresi/ Ay
Nonfonksiyonel adenom	353	31 (%8.7)	84
Subklinik Cushing Sendromu	177	24 (%13.5)	49
Feokromositoma	42	4 (%9.5)	36
Opere Cushing Sendromu	38	2 (%5.2)	112
Myelolipom/Kist	35	3 (%8.5)	96
Primer hiperaldosteronizm	30	0	-
Metastaz	27	20 (%74)	12
Opere Subklinik Cushing Sendromu	20	2 (%10)	49
İzlemde Subklinik Cushing Sendromu	11	0	-
İzlemde Nonfonksiyonel adenom	7	0	-
Opere Nonfonksiyonel adenom	6	0	-
Hormon Sekrete Eden Adrenokortikal karsinom	5	4 (%80)	12
Nonfonksiyonel Adrenokortikal karsinom	2	1 (%50)	24
Nadir patolojiler	2	0	-
İzole androjen sekrete eden tümör	1	0	-
Lenfoma	1	1 (%100)	12

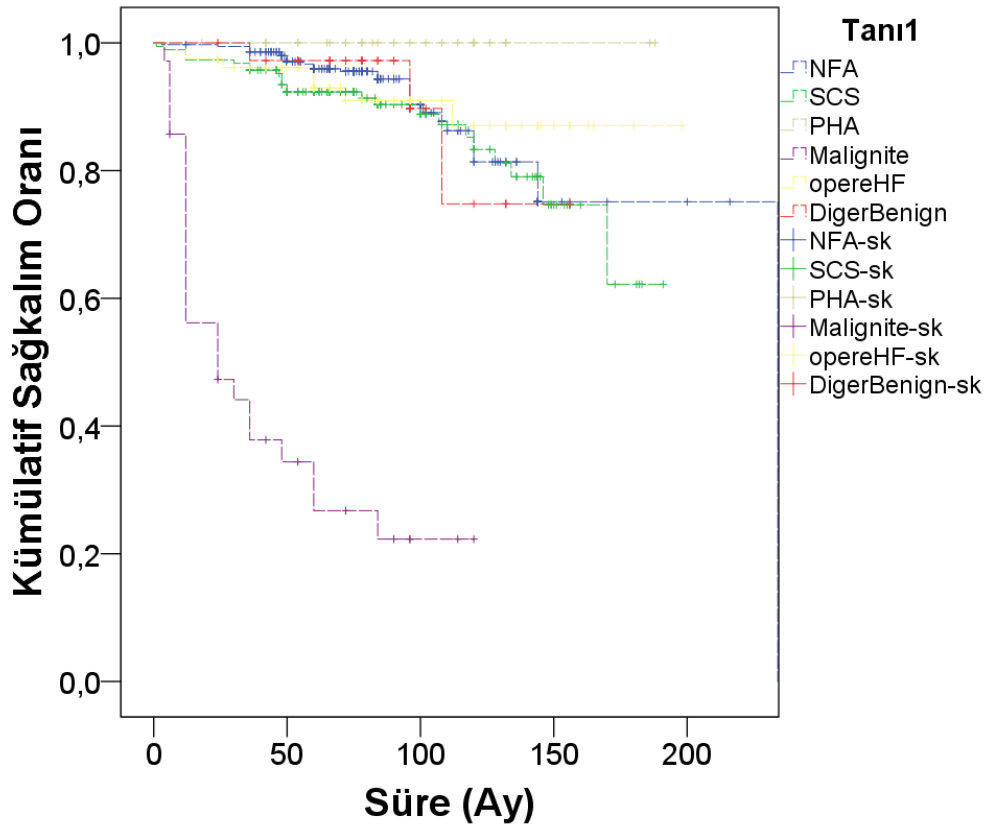
Mortalite nedenleri alt gruplara ayrılarak analiz edildi. Her alt grup için mortalite sebepleri kardiyovasküler nedenler, malignite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), enfeksiyon, demans ve nedeni bilinmeyen/diğer nedenler şeklinde gruplandırılarak analiz edildi. NFA grubunda mortalite nedenleri; 5 hastada kardiyovasküler nedenlere bağlı, 9 hastada maligniteye bağlı, 2 hastada KOAH'a bağlı, 1 hastada demansa bağlı bulunmuştur. Geriye kalan 14 hastanın 4'ü diğer nedenlere bağlı mortalite iken 10 hastanın mortalite nedenine ulaşamamıştır. SCS grubunda mortalite nedenleri; 11 hastada kardiyovasküler nedenlere bağlı, 6 hastada maligniteye bağlı, 1 hastada enfeksiyona bağlı bulunmuştur. Geriye kalan 6 hastanın 3'ü diğer nedenlere bağlı mortalite iken 3 hastanın mortalite nedenine ulaşamamıştır. Feokromositoma grubunda; 1 hastada maligniteye bağlı ölüm görülmüştür. 2 hastada diğer nedenlere bağlı, 1 hastanın mortalite nedenine ulaşamamıştır. Opere Cushing Sendromu tanılı olup mortalite gerçekleşen 2 hastada diğer nedenlere bağlı mortalite görülmüştür. Metastaz grubunda 19 hastada maligniteye ikincil mortalite gerçekleşmiş olup, 1 hastanın mortalite nedenine ulaşamamıştır. Alt gruplara göre mortalite nedenleri tablo 8'de belirtilmiştir.

Mortalite ile sonlanım gösteren toplam 91 hastanın 12'sinde (%13,1) diğer nedenlere bağlı mortalite görülmüştür. 18 hastanın (%19,7) ise mortalite nedenine ulaşamamıştır.

Tablo 8: Alt gruplara göre mortalite nedenleri

Grup	Kardiyo vasküler nedenler	Malignite	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	Enfeksiyon	Demans	Nedeni bilinmeyen veya diğer nedenler	Mortalite yok	Toplam hasta sayısı
Nonfonksiyonel adenom	5	9	2	0	1	14	322	353
Subklinik Cushing Sendromu	11	6	0	1	0	6	153	177
Feokromositoma	0	1	0	0	0	3	38	42
Opere Cushing Sendromu	0	0	0	0	0	2	36	38
Myelolipom/Kist	1	0	0	0	0	2	32	35
Primer hiperaldosteronizm	0	0	0	0	0	0	30	30
Metastaz	0	19	0	0	0	1	7	27
Opere Subklinik Cushing Sendromu	0	0	1	0	0	1	18	20
İzlemde Subklinik Cushing Sendromu	0	0	0	0	0	0	11	11
İzlemde Nonfonksiyonel adenom	0	0	0	0	0	0	7	7
Opere Nonfonksiyonel adenom	0	0	0	0	0	0	6	6
Hormon Sekrete Eden Adrenokortikal karsinom	1	2	0	0	0	1	1	5
Nonfonksiyonel Adrenokortikal karsinom	0	1	0	0	0	0	1	2
Nadir patolojiler	0	0	0	0	0	0	2	2
İzole androjen sekrete eden tümör	0	0	0	0	0	0	1	1
Lenfoma	0	1	0	0	0	0	0	1

Tüm alt gruplarda genel mortalite ve sağkalıma bakıldığında, gruplar arası sağkalım $p < 0,001$ olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bunun ön planda malignite grubu nedeniyle olduğu düşünülmüştür. Kaplan-Meier grafiğine bakıldığında kümülatif total sağ kalım oranı en hızlı azalan grubun 1. sırada malignite ve 2. sırada SCS grubu olduğu görülmüştür (Grafik 3). Opere feokromositoma ve opere cushing grubu, opere HF olarak beraber gruplandırılmıştır. Primer maligniteler ve metastazlar, malignite olarak beraber gruplandırılmıştır.



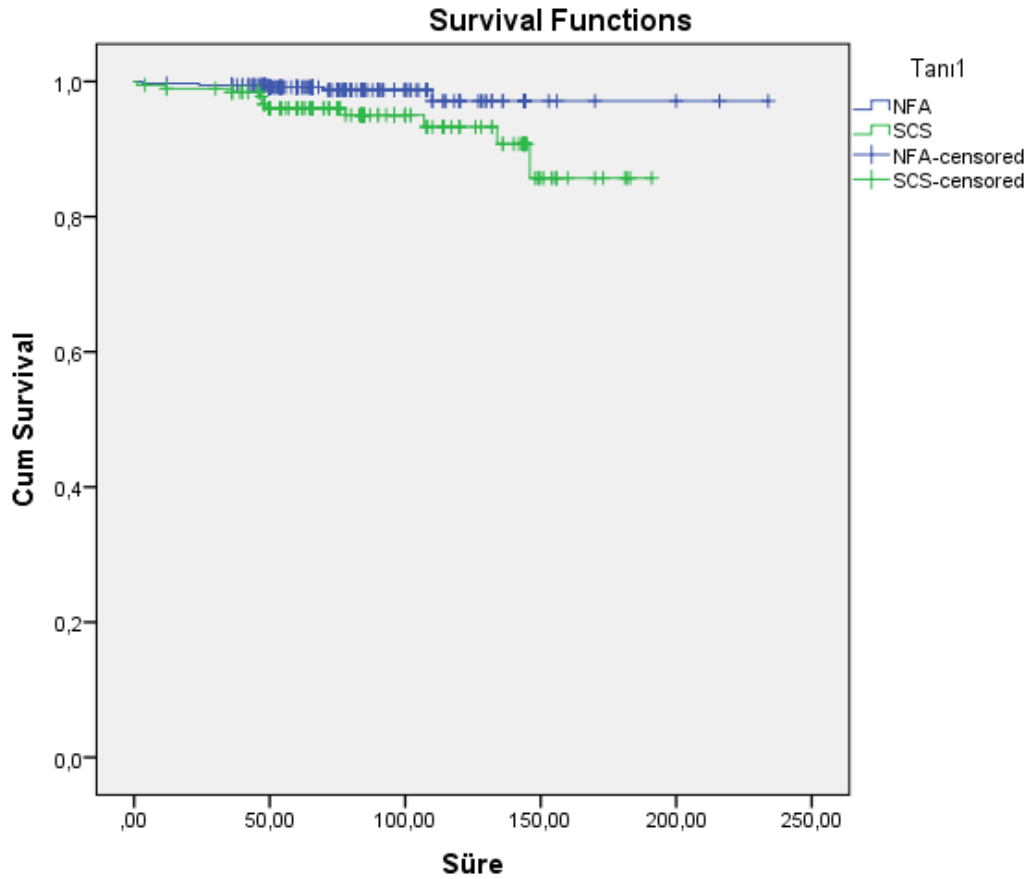
Grafik 3: Tüm hastalarda genel kümülatif sağkalım oranları (*sk: sağkalım)

Kardiyovasküler mortalite açısından analiz yapılırken izlemde nonfonksiyonel adenoma dönüşenler (7 hasta) ve opere olan nonfonksiyonel adenomlar (6 hasta) dahil olmak üzere tüm NFA hasta grubunda 5 hastanın ölüm ile sonlandığı kaydedildi. Aynı şekilde izlemde SCS'ye dönüşen hasta grubu (11 hasta) tanı anından bu yana SCS tanısı ile izlenen hastalara (177 hasta) eklenerek analiz yapıldı. Tüm SCS hastalarında kardiyovasküler nedenli 11 ölüm olduğu kaydedildi. Alt gruplara göre KVS ve KVS dışı mortalite sayıları tablo 9'da gösterilmiştir. İki hastanın mortalite verilerine ulaşılamadığından toplam 757 hasta üzerinden analiz yapılmıştır.

Tablo 9. Tanı gruplarına göre kardiyovasküler mortalite				
	Kardiyovasküler mortalite	KVS dışı mortalite	Mortalite yok	Toplam hasta sayısı
Nonfonksiyonel adenom	5	26	335	366
Subklinik Cushing Sendromu	11	13	164	188
Primer hiperaldosteronizm	0	0	30	30
Malignite	0	26	9	35
Opere HF	0	8	93	101
Diğer ve benign tanılar	1	2	34	37
Toplam	17	75	665	757

NFA grubu hastalarda kardiyovasküler sağkalım yüzdesi %98,6, SCS grubu hastalarda ise %94,1 olarak bulunmuştur.

Kaplan-Meier grafiğine bakıldığında NFA ve SCS gruplarında kümülatif sağkalım oranının SCS grubunda daha hızlı azaldığı görülmüştür (log Rank $p<0.001$).



8.5. NFA ve SCS alt gruplarının karşılaştırılması

Nonfonksiyonel adenom ve subklinik Cushing Sendromu hastalarını takip süresi, yaş ortalaması, lezyon boyutu, bazal kortizol, bazal ACTH, DHEAS ve DST değerleri açısından karşılaştırdık (Tablo 10).

366 NFA hastasının ortalama takip süresi 82,7 ay, 188 SCS hastasının takip süresi 87,1 ay olarak kaydedildi. NFA ve SCS gruplarının takip süresi açısından karşılaştırıldığında varyansların homojen dağılmadığı görülmüştür. İki grup arası istatistiksel anlamlı farklılık yoktur ($p > 0,05$).

366 NFA hastasının yaş ortalaması 54,7, 188 SCS hastasının yaş ortalaması 57,3 olarak bulundu. Yaş ortalaması açısından varyansların homojen dağıldığı görülmüştür. İki grup arası yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p=0,005$).

Lezyon boyutu açısından karşılaştırıldığında 366 NFA hastasının boyut ortalaması 21,5 mm, 187 SCS hastasının boyut ortalaması 28,1 mm olarak saptandı. 1 SCS hastasının lezyon boyut verisine ulaşılamadı. Lezyon boyutu açısından varyansların homojen dağılmadığı görülmüştür. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0,0001$).

366 NFA hastasının 282'sinin bazal kortizol düzeyine ulaşıldı. Ortalama bazal kortizol düzeyinin 13,3 $\mu\text{g/dl}$ olduğu görüldü. 188 SCS hastasının 135'inin bazal kortizol düzeyine ulaşıldı. Ortalama bazal kortizol düzeyinin 14,3 $\mu\text{g/dl}$ olduğu görüldü. Bazal kortizol seviyesi açısından varyansların homojen dağıldığı görülmüştür. İki grup karşılaştırıldığında bazal kortizol düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p> 0,05$).

366 NFA hastasının 299'unun bazal ACTH değerine ulaşıldı. Ortalama bazal ACTH değerinin 19,1 pg/ml olduğu kaydedildi. 188 SCS hastasının 164'nünün bazal ACTH değerine ulaşıldı. Ortalama bazal ACTH değerinin 11,5 pg/ml olduğu kaydedildi. Bazal ACTH seviyesi açısından varyansların homojen dağılmadığı görülmüştür. İki grup arası bazal ACTH düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,0001$).

DHEAS açısından bakıldığında 263 NFA hastasının verisine ulaşıldı, ortalama DHEAS değeri 93,3 µg/dl olarak kaydedildi. SCS grubunda 136 hastanın DHEAS verisine ulaşıldı, ortalama değerinin 58,4 µg/dl olduğu görüldü. DHEAS açısından varyansların homojen dağıldığı görüldü. İki grup DHEAS düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,0001$).

366 NFA hastasının 361'nin DST değerine ulaşıldı, DST ortalamasının 1,1 olduğu görüldü. 188 SCS hastasının 185'nin DST değerine ulaşıldı, DST ortalamasının 3,2 olduğu kaydedildi. DST değerleri açısından varyansların homojen dağılmadığı kaydedildi. İki grup DST değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,0001$).

Tablo 10: NFA ve SCS gruplarının karşılaştırılması

	Nonfonksiyonel adenom		Subklinik Cushing Sendromu		p değeri
	Hasta sayısı n	Ortalama değer	Hasta sayısı n	Ortalama değer	
Takip süresi (ay)	366	82,7	188	87,1	>0,05
Yaş	366	54,7	188	57,3	0,005**
Lezyon Boyutu (mm)	366	21,5	187	28,1	<0,0001****
Bazal kortizol µg/dl	282	13,3	135	14,3	> 0,05
Bazal ACTH pg/ml	299	19,1	164	11,5	<0,0001****
DHEAS µg/dl	263	93,3	136	58,4	<0,0001****
DST	361	1,1	185	3,2	<0,0001****

NFA ve SCS gruplarının tanı anındaki diyabet komorbiditesini karşılaştırdığımızda 366 NFA hastasından 79'nun (%21,5) tanı anında diyabet komorbiditesinin olduğu görüldü. 188 SCS hastasının 3'nün tanı anında diyabeti olup olmadığı bilgisine ulaşılamadı. Geriye kalan 185 hastadan 50'sinin (%27) tanı anında diyabet komorbiditesinin olduğu görüldü. NFA ve SCS hasta grupları arasında tanı anında diyabet komorbidite varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$)

NFA ve SCS gruplarını tanı anındaki hipertansiyon komorbiditesi açısından karşılaştırdığımızda 366 NFA hastasından 179'nun (%49) tanı anında hipertansiyon komorbiditesinin olduğu görüldü. 1 NFA hastasının verisine ulaşılamadı. 188 SCS hastasının 109'unda (%59,2) tanı anında hipertansiyon komorbiditesi saptandı. 4 SCS hastasının verisine ulaşılamadı. NFA ve SCS hasta grupları tanı anında hipertansiyon komorbidite varlığı açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$).

NFA ve SCS gruplarını tanı anındaki kardiyovasküler komorbiditeler açısından karşılaştırdığımızda 366 NFA hastasından 24'nün (%6,5) tanı anında kardiyovasküler komorbiditeye sahip olduğu görüldü. 2 NFA hastasının verisine ulaşılamadı. 188 SCS hastasının 28'inde (%15,2) tanı anında kardiyovasküler komorbidite saptandı. 4 SCS hastasının verisine ulaşılamadı. NFA ve SCS hasta grupları tanı anında kardiyovasküler komorbidite varlığı açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$).

İzlem süresinin sonunda hastaların glukoz metabolizma verilerini tekrar değerlendirdik. 366 NFA hastasından 245'nin verisine ulaşılabilirdi. 245 hastanın 218'inin diyabet açısından stabil seyrettiği görüldü. Ancak 27 hastanın mevcut diyabet kontrolünün kötüleştiği ya da yeni diyabet tanısı aldığı kaydedildi. 188 SCS hastasından 142'sinin verisine ulaşılabilirdi. 113 hastanın diyabet açısından stabil seyrettiği görüldü. 29 hastanın mevcut diyabetinin kötüleştiği ya da yeni diyabet tanısı aldığı kaydedildi. NFA ve SCS grupları izlemde diyabet değişimleri (mevcut glukoz metabolizma bozukluğunun kötüleşmesi ya da yeni gelişen diyabet) açısından karşılaştırıldığında iki grup arası istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$).

İzlem süresinin sonunda hastaların hipertansiyon verilerini değerlendirdik. 366 NFA hastasından 244'nün verisine ulaşılabilirdi. 244 hastanın 202'sinin hipertansiyon açısından stabil seyrettiği görüldü. Ancak 42 hastanın yeni hipertansiyon tanısı aldığı ya da mevcut hipertansiyon kontrolünün kötüleştiği kaydedildi. 188 SCS hastasından 140'nın verisine ulaşılabilirdi. 105 hastanın hipertansiyon açısından stabil seyrettiği görüldü. Ancak 35 hastanın yeni hipertansiyon tanısı aldığı ya da mevcut hipertansiyon kontrolünün kötüleştiği kaydedildi. NFA ve SCS grupları izlemde son hipertansiyon durumları (yeni hipertansiyon tanısı ya da mevcut hipertansiyon kontrolünün

kötüleşmesi) açısından karşılaştırıldığında iki grup arası istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

İzlem süresinin sonunda hastaların kardiyovasküler hastalık durumlarını tekrar değerlendirdik. 366 NFA hastasından 251'nin verisine ulaşılabilirdi. 251 hastanın 237'sinin kardiyovasküler hastalılar açısından stabil olduğu görüldü. Ancak 14 hastada yeni gelişen kardiyovasküler hastalık tespit edildi. 188 SCS hastasından 145'nin verisine ulaşılabilirdi. 119 hastanın kardiyovasküler açısından stabil seyrettiği görüldü. Ancak 26 hastada yeni gelişen kardiyovasküler hastalık tespit edildi. NFA ve SCS grupları izlemde yeni gelişen kardiyovasküler hastalık açısından karşılaştırıldığında iki grup arası istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0,0001$).

NFA ve SCS hastalarının bir arada değerlendirildiği lojistik regresyon analizinde, hastalardaki olumsuz kardiyovasküler sonlanıma yaş, cinsiyet, kardiyovasküler hastalık öyküsü, DST sonrası kortizol değeri ve takip süresinin etkisi araştırıldı. Bu analizde, yeni kardiyovasküler olay geçirme riskini, kardiyovasküler hastalık öyküsünün (OR:3.7, %95CI 1.6-8.7, $p<0.01$), DST sonrası kortizolün (her 1 mcg/dl için %19 risk artışı, %95CI 1.07-1.32, $p<0.01$) ve yaşın (her 1 yaş için %7 risk artışı, %95CI 1.03-1.12, $p<0.001$) anlamlı şekilde etkilediği görüldü.

9. TARTIŞMA

Günümüzde abdominal görüntüleme sıklığının artmasıyla adrenal insidentaloma tespit sıklığı da artmakta ve klinisyenler için her geçen gün daha önemli bir konu haline gelmektedir.

Adrenal insidentalomaların yaş dağılımı incelendiğinde yaşla birlikte görülme sıklığının arttığı ve özellikle 6. dekada pik yaptığı bilinmektedir. Ortalama tanı yaşı 56 ± 12.9 dur (8). Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde hastaların yaş ortalaması 54 (22-86) idi. Adrenal insidentalomaların cinsiyet dağılımına bakıldığında ise kadınlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir (8). Çalışmamızda da benzer şekilde kadın hasta sayısı %69.1 (524) ve erkek hasta sayısı %30.9 (235) idi.

Literatür verileri incelendiğinde bazı çalışmalarda sağ yerleşimli lezyon sıklığının %50-60, solun %30-40, bilateral lezyonların ise %10-15 oranında görüldüğü ve sağ yerleşimli lezyon sıklığının daha yüksek olduğu görülmektedir (87). Yine Mantero ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada sağ adrenal kitleler %59 ile sol adrenal kitlelerden daha sık gözlenmiştir (88). Fakat daha sonraki yıllarda Cho ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise sol adrenal kitleler %56, sağ adrenal adrenal kitleler %36,5 tespit edilmiştir (89). Sağ ve sol yerleşim arasındaki bu farklılık görüntüleme yöntemi olarak USG'nin yaygın kullanımına bağlanabilmektedir, çünkü USG'nin BT'ye göre sol yerleşimli lezyonları saptama gücü zayıftır. Bu hipotezi destekleyen bir diğer nokta ise BT çalışmalarında ve otopsi serilerinde sağ ve sol yerleşimli lezyonların benzer sıklıkta olmasıdır (87). Bizim çalışmamızda da tüm adrenal lezyonların teşhisinde bilgisayarlı tomografi yöntemi kullanıldığı için bu bulgulara benzer şekilde lezyonların %40,5'u sol adrenal bezde, %37,5'u sağ adrenal bezdeydi.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde NFA'ların tüm adrenal insidental kitlelere oranı %71-84 arasında olduğu görülmektedir (15,87,88). Bizim çalışmamızda ise NFA oranı %48,2 idi. Çalışmamızda NFA oranının beklenenden düşük tespit edilmesinin nedeni, hastanemizin 3. basamak sağlık hizmeti veren bir üniversite hastanesi olması olabilir. Çoğu stabil nonfonksiyonel adrenal lezyonlar 1. ve 2. basamak hastaneler tarafından sorunsuzca takip ediliyor olabilir ve bu hastalar izlemde stabil kaldıkları sürece hekimleri tarafından 3. basamak hastanelere yönlendirilmiyor olabilirler. Takiplerde hormonal olarak hiperkortizolemik seyretmeye başlayan hastaların ise tarafımıza daha

çok yönlendirilmesi, hastanemizin hasta popülasyonundaki NFA hasta oranını düşürüyor olabilir.

Adrenal insidentalomalı hastalarda artmış mortalite riski birçok farklı çalışmada gösterilmiştir. Maya ve ark.nın yaptığı bir çalışmada 969 adrenal lezyonlu hasta ile 2907 adrenal lezyonu olmayan kontrol grubu kıyaslanmıştır. Adrenal insidentalomalı hastalarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm nedenlere bağlı mortalite oranının %14 ile artmış olduğu gözlenmiştir (4).

Adrenal insidentaloma ve otonom kortizol sekresyonunun kardiyovasküler ve metabolik komorbidite geliştirme riskinin olduğu kabul edilmiştir (5). Otonom kortizol sekresyonu; hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz dahil olmak üzere kardiyovasküler profil değişikliği, kemik kırıkları ve artmış enfeksiyon riski ile ilişkilendirilmiştir. Otonom kortizol sekresyonu kardiyovasküler olaylara ve ilgili mortalite gelişmesine neden olan bir faktör olarak tanımlanmıştır. Kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından hiperkortizolizmin şiddeti ve kalıcılığının ana faktörler olduğu düşünülmektedir (5). SCS hasta grubunda kortizolün mortalite için bir risk faktörü olduğu, hiperkortizolizm şiddetinin üç farklı derecesine (DST sonrası kortizol düzeyi sırasıyla <1,8 µg/dl, 1,8 – 5 µg/dl arası, >5 µg/dl) ait hasta gruplarının gözlemlenmesi ile doğrulanmıştır. Hiperkortizolizm düzeyi arttıkça, tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler mortalite riskinin arttırdığı doğrulanmıştır (60). Ek olarak, sirkadyen kortizol ritmindeki değişiklikler de kardiyovasküler mortalite artışı ile ilişkilendirilmiştir (90).

2014 yılında yapılan üç çalışmada nonfonksiyonel tümörlerle karşılaştırıldığında kortizol sekresyonu olan adrenal insidentalomalı hastalarda, miyokardiyal infarktüs ve inme sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (48,56,60). Benzer şekilde SCS hasta grubunda nonfonksiyonel tümör grubuna göre tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler mortalitenin arttığı gösterilmiştir (56). Yine SCS hasta grubunun, genel popülasyon ile kıyaslandığı bir başka çalışmada tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler mortalitenin artmış olduğu gösterilmiştir (60). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde genel mortaliteye bakıldığında ilk sırada beklendiği üzere malignite grubunun yer aldığı görüldü. Total sağkalım oranı en hızlı azalan 2. grup ise SCS hastalarıydı.

Hipertansiyon hastalarında PA oranı %3-5 arasındadır (91). Adrenal insidentaloma hastalarında ise PA prevalansı %2,5'tur (15). Arlt ve ark. nın yaptığı yakın zamanlı bir çalışmada, primer hiperaldosteronizmli hastaların 24 saatlik idrar analizlerinde spektrometre ile steroid öncülleri çalışıldı. Bu çalışmada primer hiperaldosteronizmli hastalarda ihmal edilemeyecek düzeyde bir glukokortikoid fazlalılığı tespit edildi (91). Yine SCS'li hastalarda aldosteron ve steroid öncüllerinin birlikte salgılandığı bilinmektedir (5). Bizim çalışmamızda toplam 759 hastanın 30'u (%3,9) PA klinik son tanısıyla takip edilmekteydi. 30 primer hiperaldosteronizm hastasında hiç mortalite görülmemesinin sebebi, aldosteron ve steroid öncüllerinin birlikte salgılanmasının yaratabileceği teşhis problemlerinden kaynaklanıyor olabilir. Birliktelik sık görüldüğünden bazı PA tanısı alabilecek hastaların, SCS klinik tanısı ile takip ediliyor olabileceği ve SCS teşhisinden sonra ileri basamak tanısal testlerin bu hastalarda ihmal edilmiş olabileceği düşünüldü.

Mishra ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada adrenal adenoma bağlı Cushing Sendromu hastalarında operasyon sonrası mortalitenin normal popülasyon ile benzer olduğu gösterilmiştir (92). Yine Bai ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada feokromositoma hastaları postoperatif izlenmiştir. Operasyon sonrası mortalite düşük bulunmuştur (93). Çalışmamızda opere olan Cushing Sendromu ve feokromositoma hastalarında mortalitenin az görülmesi, var olan hiperfonksiyonel durumun operasyon sonrası ortadan kalkmasıyla açıklanabilir.

Myelolipoma adrenal korteksten köken alan, hormon salgılamayan, yağ ve myeloid dokudan oluşan iyi huylu bir tümördür (53). Bazı kaynaklarda lezyon bariz bir şekilde myelolipoma ise ileri hormonal değerlendirme yapılmaması önerilir (24). Adrenal kist, nadir ve tek taraflı görülen bir lezyondur. Genellikle asemptomatik seyreder. Arteriyel hipertansiyon ve kist birlikteliği de görülebilmektedir (54). Bu bilgiler ışığında myelolipoma/kist grubundaki hastalarımızı sağlıklı kontrol grubu gibi kabul edip, geriye kalan hastalarla karşılaştırdık. Myelolipoma/kist grubundaki 35 hastanın 1'inde kardiyovasküle nedenlere bağlı, 1'inde diğer nedenlere bağlı mortalite gerçekleşmiş olup 1 hastanın ise mortalite nedenine ulaşamadı. Kardiyovasküler mortalite oranlarına bakıldığında myelolipoma/kist grubunda %2,8 ile oldukça düşük bulunmuştur. Kardiyovasküler mortalite NFA ve SCS gruplarında ise sırasıyla %16,1 ve %45,8 idi. Myelolipoma/kist grubunun sağlıklı kontrol grubu olduğunu kabul

edersek, NFA ve SCS grubunda kardiyovasküler mortalite oranının bu kontrol grubundan daha yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Ancak bu verileri yorumlarken göz ardı edilmemesi gereken bir husus; myelolipoma/kist grubunun, NFA ve SCS grubundan yaş olarak daha genç bir hasta popülasyonuna sahip olmasıdır.

Özellikle son 20 yılda subklinik hiperkortizolemi tip 2 DM, hipertansiyon, frajilite kırıkları ve kötü yaşam kalitesi ile oldukça ilişkilendirilmiştir (47). Ayrıca bozulmuş antikoagülasyon parametreleri, viseral yağ birikimi, yüksek epikardiyal yağ kalınlığı ve artmış sol ventrükül kütlesi subklinik hiperkortizolizm hastalarında gösterilmiştir (47).

Literatürdeki bazı çalışmalarda olduğu gibi biz de çalışmamızda subgroup analizleri yaparak SCS ve NFA gruplarını karşılaştırdık. Takip süreleri açısından bu iki grup arasında farklılık tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda lezyonun başlangıç boyutu NFA grubunda SCS grubuna kıyasla daha küçük bulundu. Patrova ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da adrenal lezyonun başlangıç boyutu NFA grubunda SCS grubuna göre daha küçüktür (80).

Patrova ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada başlangıçta SCS grubunun hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıktan daha fazla etkilendiği görülmüştür. Ancak Tip 2 DM açısından NFA ve SCS grupları arasında fark gözlenmemiştir (80). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde iki grup arası tanı anında DM prevalansında farklılık yoktu. Ancak hipertansiyon ve kardiyovasküler komorbidite prevalansı SCS grubunda daha yüksekti.

Çalışmamızda SCS grubunda lezyon boyutu, nonfonksiyonel adenomlara göre daha büyük saptanmıştır. SCS grubunda lezyon boyut ölçümünün ortanca değeri 28 (10-70) mm, nonfonksiyonel adenomların ise 20 (10-55) mm idi. Alt grup analizleri, izlemde nonfonksiyonel adenoma dönüşenler (7 hasta) ve opere olan nonfonksiyonel adenomlar (6 hasta) dahil olmak üzere tüm NFA hasta grubu (366 hasta), aynı şekilde izlemde SCS'ye dönüşen hasta grubu (11 hasta) tanı anından bu yana SCS tanısı ile izlenen hastalara (177 hasta) eklenerek tüm SCS hasta grubu (188 hasta) üzerinden yapıldı. Bu alt grup analizinde de SCS grubunda lezyon boyutu (28,1 mm), NFA grubu lezyon boyutundan (21,5 mm) istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Benzer şekilde Vassilatou E ve ark. tarafından yapılan iki farklı çalışmada SCS grubunda lezyon

boyutunun NFA grubuna kıyasla daha büyük olduğu gösterilmiştir (94,95). Yine adrenal adenom boyutlarının DST sonrası kortizol seviyeleri ile pozitif korele, ACTH ve DHEA-S seviyeleriyle ise negatif korele olduğu da başka bir çalışmada gösterilmiştir (96). Tsagarakis ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da DST sonrası serum kortizol konsantrasyonu tümör boyutu ile anlamlı korele bulunmuştur (97). Literatürde adrenal insidentalomada boyut artışının, fonksiyonellik ihtimalini arttırdığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak fonksiyonellik açısından güncel veriler ışığında cut-off olarak kullanılabilecek bir boyut verisi mevcut değildir.

Literatürde subklinik hiperkortizolemi hastalarında, kardiyovasküler olay (özellikle koroner arter hastalığı ve inme alt gruplarının) prevalansının nonfonksiyonel adrenal insidentaloma hastalarına göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (48,56,60,98). Hem SCS hem kardiyovasküler olayların insidansının yaşla birlikte arttığı da bilinmektedir (98). Çalışmamızda literatürle benzer şekilde SCS grubunda yeni kardiyovasküler olay gelişimi ve kardiyovasküler mortalite oranı, NFA grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu durumun olası nedenlerine bakıldığında, kortizol fazlalığının bilinen kardiyovasküler etkileri haricinde, SCS hasta grubu yaş ortalamasının, NFA grubuna göre daha fazla olması olabilir. Ek olarak NFA ve SCS hastalarının değerlendirildiği lojistik regresyon analizinde yeni kardiyovasküler olay geçirme riskinin yaş ile anlamlı şekilde etkilendiği görüldü (her 1 yaş için %7 risk artışı, %95CI 1.03-1.12, $p<0.001$).

Diğer olası bir neden, hastaların tanı anındaki komorbidite durumları olabilir. SCS grubunda tanı anında HT birlikteliği (%59,2) NFA grubuna göre (%49) daha yüksekti. Yine SCS grubunda tanı anında kardiyovasküler komorbidite birlikteliği (%15,2) NFA grubuna göre (%6,5) daha yüksek idi.

Di Dalmazi'nin bir çalışmasında kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından hiperkortizolizmin şiddeti ve kalıcılığının ana faktörler olduğu düşünülmekle birlikte, kortizol ile ilişkili bu riskin, özellikle kardiyovasküler profili değişmiş hastalarda (hastanın hipertansiyon, dislipidemi veya tanı öncesinde geçirilmiş kardiyovasküler olaylar ile prezente olması), kardiyovasküler olaylara bağımsız bir katkıda bulunduğu düşünülmüştür (5). Bizim çalışmamızda da tanı anındaki kardiyovasküler hastalık birlikteliğinin bu riski arttırdığı görüldü. NFA ve SCS hastalarının değerlendirildiği

lojistik regresyon analizinde yeni kardiyovasküler olay geçirme riskini, kardiyovasküler hastalık öyküsünün anlamlı şekilde etkilediği görüldü (OR:3.7, %95CI 1.6-8.7, p<0.01).

DST> 1,8 µg/dl'den sonra kortizol seviyeleri adrenal insidentalomalı hastalarda kardiyovasküler olay geliştirme riski taşıyan alt grubu tanımlamak için güvenli bir sınır gibi görünmektedir. Hasta takibinde artan DST sonrası kortizol seviyeleri kardiyovasküler hastalıklar için ek bir risk faktörü olarak yorumlanmalıdır (5). Morelli ve ark.nın yaptığı 518 adrenal insidentaloma hastasının retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak, 1 mg DST 'den sonra her 1 mg kortizol artışının kardiyovasküler olay prevalansını 1,3 kat arttırdığı gösterilmiştir. Ek olarak, 1 mg DST sonrası kortizol düzeyi > 1,8 µg/dl olan hastalara bakıldığında kardiyovasküler olay riskinin 2,5 kat arttığı gösterilmiştir (98). Bizim çalışmamızda da NFA ve SCS hastalarının değerlendirildiği lojistik regresyon analizinde yeni kardiyovasküler olay geçirme riskini, DST sonrası kortizol seviyesinin anlamlı şekilde etkilediği görüldü. DST sonrası ölçülen kortizol düzeyinde her 1 mcg/dl artış için %19 risk artışı saptandı (%95CI 1.07-1.32, p<0.01). Bu bulgularla DST ölçümlerinin aslında hem tanısal hem prediktör olduğu söylenebilir.

Adrenal insidentalomaların yarattığı morbidite, nonfonksiyonel kitlelerden Cushing Sendromuna kadar kortizol salınımının şiddetine göre bir kardiyometabolik risk sürekliliğine dayanır. Bu sebeple tüm adrenal kitleler biyokimyasal olarak incelenmelidir. Bununla birlikte, insidentalomaların yalnızca küçük bir kısmı radyolojik olarak tespit edildikten sonra tam biyokimyasal değerlendirmeye tabi tutulur. Bu sebeple endokrinolojik çalışmalarda, bir azınlığın fonksiyonel kitleleri temsil ettiği düşünülmektedir (4).

10. KISITLILIKLAR

Çalışmamızda, NFA ve SCS grupları karşılaştırmalı yapılan istatistiksel analizlerde NFA grubu kapsamında, tanı başlangıcından bu yana NFA ile izlenenler, izlemde NFA'ya dönüşenler ve opere NFA grupları alınmıştır. SCS grubunun değerlendirilmesinde izlemde SCS'ye dönüşen ve tanı başlangıcından bu yana SCS ile takip edilenler dahil edilmiştir. Opere SCS hastaları dahil edilmemiştir. Var olan hiperkortizolemi tablosu ortadan kalkan bu grubun homojenliği bozacağı varsayılmıştır.

Çalışmamızdaki her alt grup için mortalite sebepleri kardiyovasküler nedenler, malignite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), enfeksiyon, demans ve nedeni bilinmeyen/diğer nedenler şeklinde gruplandırılarak analiz edildi. Toplam 91 mortalitenin 18'nin (%19,7) nedenine ulaşamadı. NFA grubunda gerçekleşen 31 mortalitenin %32,2'sinin (10 hasta) ve SCS grubunda gerçekleşen 24 mortalitenin %12,5'nun (3 hasta) mortalite nedenine ulaşamadı.

11. SONUÇ

Çalışmamıza göre otonom kortizol sekresyonu olan adrenal insidentalomalı hastalarda, nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalara göre daha yüksek kardiyovasküler mortalite saptandı. Yeni kardiyovasküler olay gelişim riski de kortizol sekresyonu olan grupta daha yüksekti. DST sonrası kortizol değeri ne kadar yüksekse izlem sonunda kardiyovasküler morbiditenin o oranda yükseldiği görüldü. Tanı anındaki kardiyovasküler komorbidite ve DST sonrası ölçülen kortizol değerinin iyi bir kardiyovasküler mortalite ve morbidite prediktörü olduğu saptandı.

Adrenal insidentalomalı hastalar yaşamı tehdit edebilen durumlar açısından potansiyel bir risk taşımaktadır ve bu durumdan etkilenen önemli sayıda hasta mevcuttur. Bir yandan düşük riskli hastalarda gereksiz muayeneler, uzun takip süreleri ve diğer yanda yüksek riskli potansiyel komorbiditeler olduğundan risk altındaki hastaların alt tiplerinin dikkatlice incelenmesi önemlidir. Bu nedenle adrenal insidentalomalı hastalara özel ve maliyet tasarrufu sağlayan yöntemler ışığında, hastaların risk değerlendirilmesi ve alt tiplmesi için spesifik biyobelirteçler açısından daha ileri çalışmalar yapılmalıdır.

12. KAYNAKLAR

1. Aron D, Terzolo M, Cawood TJ. Adrenal incidentalomas. Vol. 26, Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. Bailliere Tindall Ltd; 2012. p. 69–82.
2. Lee JM, Kim MK, Ko SH, Koh JM, Kim BY, Kim SW, et al. Clinical guidelines for the management of adrenal incidentaloma. *Endocrinol Metab.* 2017 Jun 1;32(2):200–18.
3. Jason DS, Oltmann SC. Evaluation of an Adrenal Incidentaloma. Vol. 99, *Surgical Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 721–9.
4. Taya M, Paroder V, Bellin E, Haramati LB. The relationship between adrenal incidentalomas and mortality risk. *Eur Radiol.* 2019 Nov 1;29(11):6245–55.
5. Di Dalmazi G. Adrenal Incidentaloma: Picking out the High-Risk Patients. Vol. 127, *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. Georg Thieme Verlag; 2019. p. 178–84.
6. Moore, K , Dalley A. *Clinically Oriented Anatomy*, 4th edition, Lippincott, Baltimore. 1999: p. p.279. 1999.
7. Brunt, L. , Halverson J. The Endocrine System. In: *The Physiologic Basis of Surgery*, O’Leary, JP (Eds), Lippincott, Philadelphia 2002. p.351. 2002.
8. 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 Apr;25(2):309–40.
9. Kumar Abbas Aster. *Robbins Basic pathology*, 9th Edition. Elsevier Saunders. 2014. 752–753 p.
10. Hall JE. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 2017;939.
11. Hall JE. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 2017;922–3.
12. Longo D.L, Kasper D, Jameson JL, Fauci A, Hauser S LJ. *Harrison’s principles of internal medicine*. In: Arit W. *Disorders of the Adrenal Cortex* 18’t h edition. New York: Mc Graw Hill Medical. 2012;2249.

13. Chan S, Debono M. Replication of cortisol circadian rhythm: new advances in hydrocortisone replacement therapy.
14. Arnaldi G, Boscaro M. Adrenal incidentaloma. Vol. 26, Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. Bailliere Tindall Ltd; 2012. p. 405–19.
15. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Vol. 175, European Journal of Endocrinology. BioScientifica Ltd.; 2016. p. G1–34.
16. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, Fraser S, Limumpornpetch P, Dineen R, et al. Adrenal incidentaloma. Vol. 41, Endocrine Reviews. Endocrine Society; 2020.
17. Young WF. The Incidentally Discovered Adrenal Mass. N Engl J Med. 2007 Feb 8;356(6):601–10.
18. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. J Endocrinol Invest. 2006 Apr 11;29(4):298–302.
19. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. Vol. 164, European Journal of Endocrinology. 2011. p. 851–70.
20. Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, Dupas B, Chabre O, Hamoir E, et al. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. Ann Endocrinol (Paris). 2008 Dec;69(6):487–500.
21. Ioachimescu AG, Remer EM, Hamrahian AH. Adrenal Incidentalomas: A Disease of Modern Technology Offering Opportunities for Improved Patient Care. Vol. 44, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. W.B. Saunders; 2015. p. 335–54.
22. Terzolo M, Bovio S, Pia A, Reimondo G, Angeli A. Management of adrenal incidentaloma. Vol. 23, Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and

Metabolism. 2009. p. 233–43.

23. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev.* 1995 Aug;16(4):460–84.
24. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, et al. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr Pract.* 2009 Jul;15 Suppl 1(Supplement 1):1–20.
25. Glazer DI, Mayo-Smith WW. Management of incidental adrenal masses: an update. Vol. 45, *Abdominal Radiology.* Springer; 2020. p. 892–900.
26. The National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Program: Management of the Clinically Inapparent Adrenal Mass (Incidentaloma).
27. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği, Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu, 2020.
28. Farrugia FA, Martikos G, Tzanetis P, Charalampopoulos A, Misiakos E, Zavras N, et al. Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature. Vol. 51, *Endocrine Regulations.* De Gruyter Open Ltd; 2017. p. 168–81.
29. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 May 1;93(5):1526–40.
30. Zografos G, Perysinakis I, Vassilatou E. Subclinical Cushing's syndrome: Current concepts and trends. *Hormones.* 2014 Jul 15;13(3):323–37.
31. Newell-Price J, Trainer P, Perry L, Wass J, Grossman A, Besser M. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995 Nov;43(5):545–50.
32. Lila A, Jagtap V, Menon P, Sarathi V, Bandgar T, Shah N. Cushing's syndrome: Stepwise approach to diagnosis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15(8):317.
33. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: Epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol.* 2015 Apr;7:281–93.

34. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Sep 1;93(9):3266–81.
35. Farrugia FA, Martikos G, Surgeon C, Tzanetis P, Misiakos E, Zavras N, et al. Radiology of the adrenal incidentalomas. Review of the literature. Vol. 51, *Endocrine Regulations.* De Gruyter Open Ltd; 2017. p. 35–51.
36. Kanagarajah P, Ayyathurai R, Manoharan M, Narayanan G, Kava BR. Current concepts in the management of adrenal incidentalomas. Vol. 4, *Urology Annals.* 2012. p. 137–44.
37. Hamrahian AH, Ioachimescu AG, Remer EM, Motta-Ramirez G, Bogabathina H, Levin HS, et al. Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Feb 1;90(2):871–7.
38. Pena CS, Boland GWL, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: Use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology.* 2000 Dec;217(3):798–802.
39. Papierska L, Cichocki A, Sankowski AJ, Ćwikła JB. Adrenal incidentaloma imaging - The first steps in therapeutic management. *Polish J Radiol.* 2013;78(4):47–55.
40. Boland GWL, Blake MA, Hahn PF, Mayo-Smith WW. Incidental adrenal lesions: Principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. Vol. 249, *Radiology.* 2008. p. 756–75.
41. Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD, Campbell KK, Aidan Carney J, Godley PA, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass (“incidentaloma”). In: *Annals of Internal Medicine.* American College of Physicians; 2003. p. 424–9.
42. Boland GWL, Dwamena BA, Sangwaiya MJ, Goehler AG, Blake MA, Hahn PF,

- et al. Characterization of adrenal masses by using FDG PET: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. Vol. 259, Radiology. 2011. p. 117–26.
43. Blake MA, Kalra MK, Maher MM, Sahani D V., Sweeney AT, Mueller PR, et al. Pheochromocytoma: An imaging chameleon. Radiographics. 2004 Oct;24(SPEC. ISS.):S87–99.
 44. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BMK, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: State of the art. Vol. 4, The Lancet Diabetes and Endocrinology. Lancet Publishing Group; 2016. p. 611–29.
 45. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. Vol. 367, Lancet. 2006. p. 1605–17.
 46. Ferraù F, Korbonits M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. In: European Journal of Endocrinology. BioScientifica Ltd.; 2015. p. M133–57.
 47. Morelli V, Arosio M, Chiodini I. Cardiovascular mortality in patients with subclinical Cushing. Ann Endocrinol (Paris). 2018 Jun 1;79(3):149–52.
 48. Morelli V, Reimondo G, Giordano R, Della Casa S, Policola C, Palmieri S, et al. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: An Italian multicenter study. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Mar 1;99(3):827–34.
 49. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: Case detection, diagnosis, and treatment: An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016 May 1;101(5):1889–916.
 50. Jasim, S., Habra MA. Management of Adrenocortical Carcinoma. Curr Oncol Rep 21, 20.
 51. Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, et al. Adrenocortical Carcinoma. Endocr Rev. 2014 Apr 1;35(2):282–326.
 52. Ribeiro Cavallari EM, de Paula MP, Arruda M, Carraro N, Martins A, de Souza K, et al. Nonfunctioning adrenal incidentaloma: A novel predictive factor for

- metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Nov 1;89(5):586–95.
53. Decmann Á, Perge P, Tóth M, Igaz P. Adrenal myelolipoma: a comprehensive review. *Endocrine*. 2018 Jan 21;59(1):7–15.
 54. Ricci Z, Chernyak V, Hsu K, Mazzariol FS, Flusberg M, Oh S, et al. Adrenal Cysts: Natural History by Long-Term Imaging Follow-Up. *Am J Roentgenol*. 2013 Nov;201(5):1009–16.
 55. Webb SM, Valassi E. Morbidity of Cushing's Syndrome and Impact of Treatment. Vol. 47, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2018. p. 299–311.
 56. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, Casadio E, Rinaldi E, Giampalma E, et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: A 15-year retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 May;2(5):396–405.
 57. Tabuchi Y, Otsuki M, Kasayama S, Kosugi K, Hashimoto K, Yamamoto T, et al. Clinical and endocrinological characteristics of adrenal incidentaloma in Osaka region, Japan. *Endocr J*. 2016 Jan 31;63(1):29–35.
 58. Di Dalmazi G, Vicennati V, Rinaldi E, Morselli-Labate AM, Giampalma E, Mosconi C, et al. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: A large cross-sectional study. *Eur J Endocrinol*. 2012 Apr;166(4):669–77.
 59. Evran M, Akkuş G, Bozdoğan İB, Gök M, Deniz A, Sert M, et al. Carotid intima-media thickness as the cardiometabolic risk indicator in patients with nonfunctional adrenal mass and metabolic syndrome screening. *Med Sci Monit*. 2016 Mar 26;22:991–7.
 60. Debono M, Bradburn M, Bull M, Harrison B, Ross RJ, Newell-Price J. Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Dec 1;99(12):4462–70.

61. Pivonello R, De Martino MC, IacuanIELlo D, Simeoli C, Muscogiuri G, Carlomagno F, et al. Metabolic alterations and cardiovascular outcomes of cortisol excess. *Front Horm Res.* 2016;46:54–65.
62. Lupoli R, Ambrosino P, Tortora A, Barba L, Lupoli GA, Di Minno MND. Markers of atherosclerosis in patients with Cushing's syndrome: a meta-analysis of literature studies. *Ann Med.* 2017 Apr 3;49(3):206–16.
63. Prejbisz A, Lenders JWM, Eisenhofer G, Januszewicz A. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. Vol. 29, *Journal of Hypertension.* Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 2049–60.
64. Zelinka T, Petrák O, Turková H, Holaj R, Štrauch B, Kršek M, et al. High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma. *Horm Metab Res.* 2012 May 19;44(5):379–84.
65. Prejbisz A, WarchoŁ-Celińska E, Lenders J, Januszewicz A. Cardiovascular Risk in Primary Hyperaldosteronism. *Horm Metab Res.* 2015 Nov 17;47(13):973–80.
66. Catena C, Colussi GL, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med.* 2008 Jan 14;168(1):80–5.
67. Akkan T, Altay M, Ünsal Y, Dağdeviren M, Beyan E. Nonfunctioning adrenal incidentaloma affecting central blood pressure and arterial stiffness parameters. *Endocrine.* 2017 Dec 1;58(3):513–20.
68. Peppia M, Koliaki C, Raptis SA. Adrenal incidentalomas and cardiometabolic morbidity: An emerging association with serious clinical implications. Vol. 268, *Journal of Internal Medicine.* 2010. p. 555–66.
69. Lopez D, Luque-Fernandez MA, Steele A, Adler GK, Turchin A, Vaidya A. "Nonfunctional" adrenal Tumors and the risk for incident diabetes and cardiovascular outcomes: A cohort study. *Ann Intern Med.* 2016 Oct 18;165(8):533–42.
70. Androulakis II, Kaltsas GA, Kollias GE, Markou AC, Gouli AK, Thomas DA, et al. Patients with apparently nonfunctioning adrenal incidentalomas may be at

- increased cardiovascular risk due to excessive cortisol secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Aug 1;99(8):2754–62.
71. Ferraù F, Korbonits M. Metabolic syndrome in cushing's syndrome patients. *Front Horm Res.* 2018;49:85–103.
 72. Arnaldi G, Scandali VM, Trementino L, Cardinaletti M, Appolloni G, Boscaro M. Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome. In: *Neuroendocrinology.* 2010. p. 86–90.
 73. Di Dalmazi G. Update on the risks of benign adrenocortical incidentalomas. Vol. 24, *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity.* Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 193–9.
 74. Papanastasiou L, Alexandraki K, Androulakis II, Fountoulakis S, Kounadi T, Markou A, et al. Concomitant alterations of metabolic parameters, cardiovascular risk factors and altered cortisol secretion in patients with adrenal incidentalomas during prolonged follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 Apr 1;86(4):488–98.
 75. Ivović M, Marina L V., Vujović S, Tančić-Gajić M, Stojanović M, Radonjić N V., et al. Nondiabetic patients with either subclinical Cushing's or nonfunctional adrenal incidentalomas have lower insulin sensitivity than healthy controls: Clinical implications. *Metabolism.* 2013 Jun;62(6):786–92.
 76. Peppas M, Boutati E, Koliaki C, Papaefstathiou N, Garoflos E, Economopoulos T, et al. Insulin resistance and metabolic syndrome in patients with nonfunctioning adrenal incidentalomas: A cause-effect relationship? *Metabolism.* 2010 Oct;59(10):1435–41.
 77. Graversen D, Vestergaard P, Stochholm K, Gravholt CH, Jørgensen JOL. Mortality in Cushing's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2012 Apr;23(3):278–82.
 78. Dekkers OM, Horváth-Puho E, Jørgensen JOL, Cannegieter SC, Ehrenstein V, Vandenbroucke JP, et al. Multisystem morbidity and mortality in cushing's syndrome: A cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun 1;98(6):2277–84.

79. Szychlińska M, Baranowska-Jurkun A, Matuszewski W, Wołos-Kłosowicz K, Bandurska-Stankiewicz E. Markers of subclinical cardiovascular disease in patients with adrenal incidentaloma. Vol. 56, *Medicina (Lithuania)*. MDPI AG; 2020. p. 69.
80. Patrova J, Kjellman M, Wahrenberg H, Falhammar H. Increased mortality in patients with adrenal incidentalomas and autonomous cortisol secretion: a 13-year retrospective study from one center. *Endocrine*. 2017 Nov 1;58(2):267–75.
81. Güder G, Bauersachs J, Frantz S, Weismann D, Allolio B, Ertl G, et al. Complementary and incremental mortality risk prediction by cortisol and aldosterone in chronic heart failure. *Circulation*. 2007 Apr 3;115(13):1754–61.
82. Prejbisz A, Lenders JWM, Eisenhofer G, Januszewicz A. Mortality associated with pheochromocytoma. Vol. 45, *Hormone and Metabolic Research*. 2013. p. 154–8.
83. Whitelaw BC, Prague JK, Mustafa OG, Schulte KM, Hopkins PA, Gilbert JA, et al. Pheochromocytoma crisis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Jan;80(1):13–22.
84. Lenders JWM, Eisenhofer G. Update on modern management of pheochromocytoma and paraganglioma. Vol. 32, *Endocrinology and Metabolism*. Korean Endocrine Society; 2017. p. 152–61.
85. Vilela LAP, Almeida MQ. Diagnosis and management of primary aldosteronism. Vol. 61, *Archives of Endocrinology and Metabolism*. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; 2017. p. 305–12.
86. Reincke M, Fischer E, Gerum S, Merkle K, Schulz S, Pallauf A, et al. Observational study mortality in treated primary aldosteronism: The German conn's registry. *Hypertension*. 2012 Sep;60(3):618–24.
87. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palù G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. Vol. 149, *European Journal of Endocrinology*. 2003. p. 273–85.
88. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Alì A, et al. A Survey on Adrenal Incidentaloma in Italy 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Feb;85(2):637–

- 44.
89. Cho YY, Suh S, Joung JY, Jeong H, Je D, Yoo H, et al. Clinical characteristics and follow-up of Korean patients with adrenal incidentalomas. *Korean J Intern Med*. 2013 Sep;28(5):557–64.
90. Kumari M, Shipley M, Stafford M, Kivimaki M. Association of diurnal patterns in salivary cortisol with all-cause and cardiovascular mortality: Findings from the Whitehall II study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 May 1;96(5):1478–85.
91. Arlt W, Lang K, Sitch AJ, Dietz AS, Rhayem Y, Bancos I, et al. Steroid metabolome analysis reveals prevalent glucocorticoid excess in primary aldosteronism. *JCI insight*. 2017 Apr 20;2(8).
92. Mishra AK, Agarwal A, Gupta S, Agarwal G, Verma AK, Mishra SK. Outcome of adrenalectomy for Cushing's syndrome: Experience from a tertiary care center. *World J Surg*. 2007 Jul 16;31(7):1425–32.
93. Bai S, Yao Z, Zhu X, Li Z, Jiang Y, Wang R, et al. Risk factors for postoperative cardiovascular morbidity after pheochromocytoma surgery: a large single center retrospective analysis. Vol. 66. 2019.
94. 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. *Eur J Endocrinol*. 2014 Jul;171(1):37–45.
95. Vassilatou E, Vryonidou A, Michalopoulou S, Manolis J, Caratzas J, Phenekos C, et al. Hormonal activity of adrenal incidentalomas: Results from a long-term follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 May;70(5):674–9.
96. Vassiliadi DA, Ntali G, Vicha E, Tsagarakis S. High prevalence of subclinical hypercortisolism in patients with bilateral adrenal incidentalomas: A challenge to management. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Apr;74(4):438–44.
97. 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 Aug;49(2):165–71.

98. Morelli V, Palmieri S, Lania A, Tresoldi A, Corbetta S, Cairoli E, et al. Cardiovascular events in patients with mild autonomous cortisol secretion: Analysis with artificial neural networks. Eur J Endocrinol. 2017 Jul 1;177(1):73–83.



13. EKLER

13.1. Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul Onayı

KARAR BİLGİLERİ		Karar No:2019/24-19	Tarih:30.09.2019		
Prof.Dr. Serkan Yener'in sorumlusu olduğu "Adrenal İnsidentaloma Hastalarında Mortalite Prevalansı Ve Nedenleri" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Sermin ÖZKAL (Başkan Yardımcısı)	Tıbbi Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Serkan YENER	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Arzu GENÇ	Nörolojik Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoglu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Korcan DEMİR	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSEL	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐ H ☒	
Av.Esra FIRTINA	Avukat	DEU Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E ☐ H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐ H ☒	

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu