



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NONFONKSİYONE ADRENAL ADENOM VE
SUBKLİNİK CUSHİNG SENDROMU SAPTANAN
ADRENAL ADENOMLARDA KLİNİK, HORMONAL,
METABOLİK PARAMETRELER VE
KARDİYOVASKÜLER RİSK DEĞERLENDİRMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. HATİCE BALA

SAMSUN-2024



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NONFONKSİYONE ADRENAL ADENOM VE
SUBKLİNİK CUSHİNG SENDROMU SAPTANAN
ADRENAL ADENOMLARDA KLİNİK, HORMONAL,
METABOLİK PARAMETRELER VE
KARDİYOVASKÜLER RİSK DEĞERLENDİRMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. HATİCE BALA

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ayşegül ATMACA

SAMSUN-2024

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım, bilgi ve deneyimleriyle beni aydınlatan, bu tezin başarılı bir şekilde tamamlanmasını sağlayan ve sayesinde öğrendiğim her şey, gelecekteki kariyerimde bana rehberlik edecek olan Prof. Dr. Ayşegül ATMACA'ya,

İç hastalıkları anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ramis ÇOLAK'a,

Uzmanlık eğitimim sürecinde bana bilgi ve deneyimlerini aktaran Prof. Dr. Ahmet BEKTAŞ'a, Doç. Dr. Talat AYYILDIZ'a, Doç. Dr. Müge USTAOĞLU DEDE'ye ve Dr. Öğr. Üyesi Ufuk AVCIOĞLU'na,

Değerli bilgi birikimleri ile asistanlık sürecine ışık tutan Prof. Dr. Mehmet TURGUT, Prof. Dr. Düzgün ÖZATLI'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca rehberliği ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Nürol ARIK'a ve Prof. Dr. Melda DİLEK'e, Ayrıca,

İstatistik konusundaki yardımları için Metin ALTIN'a,

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen tüm hocalarıma ve yandal uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma birlikte çalıştığımız hemşirelerimize, sekreterlerimize ve sağlık personelimize,

Çok değerli eşim, hayat arkadaşım, bu zorlu yolun her adımını birlikte attığım Kemal BALA'ya,

Her zaman yanımda olan, bilgeliği ve sevgisiyle beni yönlendiren biricik annem Necla KAZANASMAZ'a, babam Ömer KAZANASMAZ'a ve en büyük motivasyon kaynağı olan sevgili kardeşlerim Betül KAZANASMAZ'a, Mehmet KAZANASMAZ'A ve İbrahim KAZANASMAZ'a

Son olarak varlığı benim için dünyalarla eşdeğer olan, bu yolculuğu birlikte tamamladığımız ve henüz dünyaya adım atmamış olan sevgili oğluma,

Tüm desteğiniz ve sevginiz için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

BEYAN

“Nonfonksiyone Adrenal Adenom Ve Subklinik Cushing Sendromu Saptanan Adrenal Adenomlarda Klinik, Hormonal, Metabolik Parametreler Ve Kardiyovasküler Risk Değerlendirmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Hatice BALA

SAMSUN, 2024

ÖZET

Giriş ve Amaç: Hormonal olarak aktivite göstermeyen adrenal lezyonlar, nonfonksiyone adrenal adenom (NFAA) olarak kabul edilir ve çoğunlukla klinik takibe alınır. Subklinik Cushing Sendromu (SCS), Cushing Sendromunun (CS) klinik semptom ve bulguları olmaksızın otonom kortizol hipersekresyonu ile karakterize bir sendromdur ve insidentalomalarla ilişkilendirilir. Bu durumlar, obezite, insülin direnci, dislipidemi, vertebral fraktür ve hipertansiyon gibi metabolik sorunlara yol açar ve kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak kabul edilir. Bu çalışmada NFAA ve SCS tanılı olguların demografik, metabolik, hormonal parametreleri ve kardiyovasküler risk profilleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: 15 Aralık 2020 ve 15 Aralık 2023 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Kliniğinde yatırılıp takip edilen NFAA ve SCS tanılı 18 yaş üstü 386 olgu çalışmaya dahil edildi. Tüm olgularda yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı (BKO), sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) gibi demografik veriler tanımlayıcı ve karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi. Tanı sırasında kullanılan bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans görüntüleme (MRG) sonucunda tespit edilen adenom boyutu ve bilateral veya unilateral olup olmadığı kaydedildi. Bunlar dışında olguların takip edilme veya cerrahi yapılma durumları değerlendirildi. Komorbidite olarak prediyabet, metabolik sendrom (MS), diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), obezite, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık (KVH), kronik kalp yetmezliği (KKY) ve osteoporoz değerlendirildi. Tüm veriler iki grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Olguların 291'i (%75,4) kadın, 95'i (%24,6) erkekti. VKİ ortalama 31,6 ($\pm 6,4$) kg/m², bel çevresi 106,06 ($\pm 14,38$) cm ve BKO 0,93 ($\pm 0,08$) idi. Tüm olguların 324'ü (%83,9) NFAA, 62'si (%16,1) SCS idi. Her iki grubun yaş, cinsiyet ve metabolik özellikleri benzerdi. NFAA grubunda 38 (%12), SCS grubunda ise 17 (%28) olgunun adrenal kitlesi bilateral idi ($p=0,002$). NFAA grubunda 3 (%1), SCS grubunda 12 (%19) olguya cerrahi operasyon uygulandı ($p<0,001$). Adenom boyutu ortanca (IQR) değeri NFAA grubunda 20,00 (13,00) mm, SCS grubunda 26,50 (15,00) mm idi ($p<0,001$). Glukoz ortanca (IQR) değeri NFAA grubunda 99,60 (24,95) mg/dl, SCS grubunda 107,15 (55,28) mg/dl idi ($p=0,019$). ACTH NFAA grubunda 15,9 (12,08) pg/ml, SCS grubunda 9,3 (9,53) pg/ml idi ($p<0,001$). DHEAS, NFAA grubunda 62,40 (61,75) μ g/dl, SCS grubunda 33,50 (40,38) μ g/dl idi ($p=0,042$). HT, NFAA grubunda 193 (%60), SCS grubunda 46 (%74) olguda mevcuttu ($p<0,001$). SCS tanılı 62 olgunun 50'si (%80,64) takip edilmiş, 12'sine (%19,36) operasyon uygulanmıştı. Adrenal kitle boyut ortanca (IQR) değeri takip grubunda 25,00 (9,00) mm, operasyon grubunda 41,50 (11,00) mm idi ($p=0,035$). Glukoz ortanca (IQR) değeri takip grubunda 103,10 (48,40) mg/dl, operasyon grubunda 127,05 (39,05) mg/dl idi ($p=0,022$). Obezite, takip grubunda 16 (%32,0), operasyon grubunda 8 (%66,7) olguda mevcuttu ($p=0,046$).

Sonuç: NFAA ve SCS tanılı olgularda klinik, hormonal ve metabolik parametreler ile kardiyovasküler risk faktörleri karşılaştırıldığında SCS grubunda glukoz değeri, HT sıklığı, opere olan olgu sayısı ve adenom boyutu daha yüksek, ACTH ve DHEAS değeri daha düşük saptandı. SCS grubunda opere olan olgular ve olmayanlar

kıyaslandığında ise opere olan grupta, adenom boyutu, glukoz değeri, AST değeri ve obezite sıklığı daha yüksek saptandı. Bu bulgular bize SCS'li olguların NFAA'lı olgulara göre metabolik ve kardiyovasküler açıdan daha fazla risk altında olduğunu gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Adrenal adenom, nonfonksiyone adrenal adenom, Subklinik Cushing Sendromu, operasyon



ABSTRACT

Introduction and Aim: Adrenal lesions that show no hormonal activity are considered nonfunctioning adrenal adenomas (NFAAs) and are usually followed clinically. Subclinical Cushing's Syndrome (SCS) is a syndrome characterized by autonomic cortisol hypersecretion without the clinical symptoms and signs of Cushing's Syndrome (CS) and is associated with incidentalomas. These conditions lead to metabolic problems such as obesity, insulin resistance, dyslipidemia, vertebral fracture and hypertension and are considered a risk factor for cardiovascular diseases. In this study, demographic, metabolic, hormonal parameters and cardiovascular risk profiles of patients with NFAA and SCS were evaluated retrospectively.

Materials and Methods: Three hundred and eighty six patients aged ≥ 18 years with NFAA and SCS who were hospitalized and followed up in the Endocrinology Clinic of Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine between December 15, 2020 and December 15, 2023, were included in the study. Demographic data including age, gender, height, weight, body mass index (BMI), waist circumference, hip circumference, waist/hip ratio (WHR), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) were evaluated descriptively and comparatively. The size of the adenoma detected by computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) and whether it was bilateral or unilateral were recorded. In addition, the follow-up or surgical status of the patients were evaluated. Comorbidities included prediabetes, metabolic syndrome (MS), diabetes mellitus (DM), hypertension (HT), obesity, dyslipidemia, cardiovascular disease (CVD), chronic heart failure (CHF) and osteoporosis. All data were compared between the two groups.

Results: Of all the patients, 291 (75.4%) were female and 95 (24.6%) were male. The mean BMI was $31.6 (\pm 6.4)$ kg/m², waist circumference was $106.06 (\pm 14.38)$ cm and BMI was $0.93 (\pm 0.08)$. Of the 386 patients, 324 (83.9%) were NFAA and 62 (16.1%) were SCS. Age, gender and metabolic characteristics were similar in both groups. Adrenal masses were bilateral in 38 (12%) patients in the NFAA group and 17 (28%) patients in the SCS group ($p=0.002$). Surgical operation was performed in 3 (1%) patients in the NFAA group and 12 (19%) patients in the SCS group ($p<0.001$). The median (IQR) adrenal mass size was 20.00 (13.00) mm in the NFAA group and 26.50 (15.00) mm in the SCS group ($p<0.001$). The median (IQR) glucose value was 99.60 (24.95) mg/dl in NFAA group and 107.15 (55.28) mg/dl in SCS group ($p=0.019$), ACTH was 15.9 (12.08) pg/ml in NFAA group and 9.3 (9.53) pg/ml in SCS group ($p<0.001$), DHEAS was 62.40 (61.75) μ g/dl in NFAA group and 33.50 (40.38) μ g/dl in SCS group ($p=0.042$). Normetanephrine was lower in the SCS group. HT was present in 193 (60%) patients in the NFAA group and 46 (74%) patients in the SCS group ($p<0.001$). Of the 62 patients diagnosed with SCS, 50 (80.64%) were followed up and 12 (19.36%) underwent surgery. The median (IQR) adrenal mass size was 25.00 (9.00) mm in the follow-up group and 41.50 (11.00) mm in the operation group, and the adenoma size was larger in the operation group ($p=0.035$). The median (IQR) glucose value was 103.10 (48.40) mg/dl in the follow-up group and 127.05 (39.05) mg/dl in the operation group ($p=0.022$). Obesity was present in 16 (32.0%) patients in the follow-up group and 8 (66.7%) patients in the operation group ($p=0.046$).

Conclusion: When clinical, hormonal and metabolic parameters and cardiovascular risk factors were compared between patients with NFAd and SCSSAd, Although glucose levels, percentage of patients with HT, percentage of patients who underwent surgery and adenoma size were higher and ACTH and DHEAS levels were lower in the SCSS group. In the SCSS group, adenoma size, glucose value, AST value and percentage of patients with obesity were found to be higher in the operated group compared to the non-operated group. These results show that patients with SCSS have higher metabolic and cardiovascular risk than patients with NFAd.

Keywords: Adrenal adenoma, nonfunctioning adrenal adenoma, Subclinical Cushing's Syndrome, operation



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
BEYAN.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	x
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Adrenal Bezin Anatomisi Ve Fonksiyonları	2
2.2 Nonfonksiyone Adrenal Kitleler	4
2.2.1 Nonfonksiyone Adrenal Adenomlar	4
2.2.2 Adrenal kistler	5
2.2.3 Adrenal myelolipom	5
2.2.4 Adrenal metastazlar	6
2.3 Fonksiyonel Adrenal Kitleler	7
2.3.1 Cushing Sendromu	7
2.3.3 Feokromasitoma	10
2.3.4 Primer Hiperaldosteronizm.....	13
2.4 Adrenal Kitlelere Yaklaşımda Görüntüleme Yöntemleri	16
2.4.1 Bilgisayarlı Tomografi	16
2.4.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme	17
2.4.3 Pozitron Emisyon Tomografi	17
2.5 Ayırıcı Tanıda Kullanılan Tarama Testleri	18
2.7 Hiperkortizolemi, Obezite ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1 Olgular.....	24
3.2 Amaç	24
3.3 Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri.....	24
3.4 Yöntem	25
3.4.1 NFAA ve SCS Tanısı	25
3.4.2 Komorbiditelerin Tanımı.....	26

3.4.3 Laboratuvar Ölçümleri	27
3.5 İstatistiksel Analiz	28
3.5 Etik Kurul Araştırma İzni	28
4. BULGULAR	29
4.1 Tanımlayıcı Bulgular	29
4.2 NFAA ve SCS Gruplarının Demografik, Klinik, Metabolik Ve Hormonal Açıdan Karşılaştırılması	31
4.3 Operasyon Nedenleri Ve Sonuçları	35
4.4 Takip Edilen ve Operasyon Olan Subklinik Cushing Sendromlu Olguların Demografik, Klinik, Metabolik Ve Hormonal Açıdan Karşılaştırılması	35
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
7.KAYNAKLAR.....	49
8. EKLER.....	61
Ek 1: Etik Kurul Onam Formu	61
Ek 2: Orijinallik Raporu	62

SİMGE VE KISALTMALAR

11-DOC :	11-Deoksikortikosteron
5-HIAA:	5-Hidroksi İndol Asetik Asit
ACC:	Adrenokortikal karsinom
ACE:	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACTH:	Adrenokortikotropik Hormon
ADA:	Amerika Diyabet Derneği
ADH:	Antidiüretik Hormon
ARB:	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
BIPSS:	Bilateral İnferior Petrosal Sinüs Örnekleme
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CRH:	Kortikotropin Salgılayan Hormon
CS:	Cushing Sendromu
DHEAS:	Dehidroepiandrosteron Sülfat
DKB:	Diyastolik Kan Basıncı
DST:	Deksametazon Supresyon Testi
DXA:	Dual Enerji X-Ray Absorsiometrisi
FDG PET/BT:	2-Fluoro 2-Deoksi D-Glukoz Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi
HDDSST:	Yüksek Doz Deksametazon Supresyon Testi
HPLC:	Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi
HDL kolesterol:	Yüksek Dansite Lipoprotein Kolesterol
HT:	Hipertansiyon
HU:	Hounsfield Ünitesi
HVA:	Homovanilik Asit

KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KKY:	Kronik Kalp Yetmezliği
LDL kolesterol:	Düşük Dansite Lipoprotein Kolesterol
MIBG:	Meta-İyodobenzilguanidin
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS:	Metabolik Sendrom
NFAA:	Nonfonksiyone Adrenal Adenom
PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
PHA:	Primer Hiperaldosteronizm
PRA:	Plazma Renin Aktivitesi
SCS:	Subklinik Cushing Sendromu
SKB:	Sistolik Kan Basıncı
TEMD:	Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
VMA:	Vanilmandelik Asit

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Laboratuvar parametrelerinde kullanılan yöntemler ve normal referans aralıkları

Tablo 2. Tüm grubun radyolojik verileri ve tedavide seçilen yöntemler

Tablo 3. Tüm adrenal insidentaloma olgularının laboratuvar parametreleri

Tablo 4. Tüm gruba eşlik eden komorbiditeler

Tablo 5. NFAA ve SCS grupları arasında demografik ve metabolik parametrelerin karşılaştırmalı değerlendirilmesi

Tablo 6. NFAA ve SCS grupları arasında radyolojik değerlendirme ve tedavi seçimi

Tablo 7. NFAA ve SCS grupları arasında laboratuvar parametrelerin karşılaştırmalı değerlendirilmesi

Tablo 8. NFAA ve SCS grupları arasında adrenal hormonların karşılaştırmalı değerlendirilmesi

Tablo 9. NFAA ve SCS gruplarının komorbidite açısından karşılaştırılması

Tablo 10. SCS grubunda operasyon nedenleri

Tablo 11. Takip ve operasyon grupları arasında demografik ve metabolik parametrelerin karşılaştırmalı değerlendirilmesi

Tablo 12. Takip ve operasyon grupları arasında radyolojik değerlendirme ve adenom boyutu

Tablo 13. Takip ve operasyon grupları, laboratuvar parametrelerin değerlendirilmesi

Tablo 14. Takip ve operasyon grupları arasında adrenal hormonların karşılaştırmalı değerlendirilmesi

Tablo 15. Takip ve operasyon gruplarının komorbidite açısından karşılaştırılması

1. GİRİŞ

Adrenal insidentalomalar rutin taramalarda tesadüfen tespit edilen çoğunlukla nonfonksiyone, benign ve asemptomatik lezyonlardır. Abdominal görüntüleme sıklığının artması ile birlikte tespit edilen insidentaloma sıklığı artmıştır. Adrenal insidentalomalar hormonal olarak aktivite durumu, lezyonun benign veya malign özellik göstermesi ile değerlendirilir. Yapılan değerlendirmeler sonucu hormonal olarak aktivite göstermeyen lezyonlar nonfonksiyone adrenal adenom (NFAA) olarak kabul edilir ve çoğu klinik takibe alınır. Adrenal insidentalomalar basit adrenal kistlerden adrenal karsinomlara kadar değişen, farklı patolojik spektrumlarda karşımıza çıkabilirler (1). Subklinik Cushing Sendromu (SCS) ise Cushing Sendromunun (CS) klinik semptom ve bulgularının olmadığı, otonomik kortizol hipersekresyonu ile karakterize bir sendromdur. Çoğunlukla insidentalomalarla ilişkilendirilse de kontrolsüz tip 2 diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), metabolik sendrom (MS) ve obezitesi olan bazı hastalarda ılımlı bir kortizol hipersekresyonu olabileceği gösterilmiştir (2, 3). Kortizol seviyesinin uzun süre normalin üzerinde seyretmesi obezite, insulin direnci, dislipidemi, vertebral fraktur ve hipertansiyon gibi kortizol fazlalığı ile ilişkili bir takım metabolik sorunlar oluşturmakta ve kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak görülmektedir (3).

Adrenal insidentalomalar genelde tesadüfen saptansa da, klinik şüphe halinde görüntüleme yöntemleri istenebilir. En çok tercih edilen görüntüleme yöntemleri, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemedir (MRG). BT, kolay erişilebilir olması, hızlı sonuç vermesi ve yüksek çözünürlük sunması nedeniyle sık tercih edilir. MRG ise adrenal bezleri değerlendirmek için en yüksek çözünürlüğe sahiptir (4). Adrenokortikal sintigrafi, adrenal bezlerin anatomik lokalizasyonunu ve in vivo fonksiyonel karakterizasyonunu sağlar (5). 2-fluoro 2-deoksi D-glukoz pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (FDG-PET/BT), adrenal kitlelerin benign veya malign olarak değerlendirilmesinde kullanılır (6).

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Adrenal Bezin Anatomisi Ve Fonksiyonları

Adrenal bezler bilateral yerleşimli, yaklaşık 4-5 gr ağırlığında, lateral retroperitoneal bölgede yer alan ve perirenal fasya ile çevrili suprarenal endokrin iç organlardır. Adrenal bezler sağda üçgen, solda hilal şeklinde, her böbreğin üst-orta polünü kaplar. Lateral retroperitoneal bölgelerde yerleşmiş olan bezler sağda onikinci kostanın önünde, solda onbir ve onikinci kostaların önünde ve vertebral kolonun lateral kenarında bulunur. Her bir adrenal bez embriyolojik ve fizyolojik olarak birbirinden farklı iki parçadan oluşur: yaşamın sürdürülmesi ve üç farklı steroid hormonu üretilmesi için gerekli olan korteks ve katekolamin sentezi yapan medulla (7, 8).

Adrenal korteks, her biri farklı tipte steroid sentez eden üç tabakadan oluşur: zona glomeruloza, zona fasikülata ve zona retikularis tabakaları. Zona glomeruloza tabakasında mineralokortikoidler, ortada en kalın tabaka zona fasikülata glukokortikoidler ve en içte zona retikulariste seks steroidleri sentezlenir. Adrenal bez tarafından salgılanan başlıca mineralokortikoid ürünler aldosteron ve 11-deoksikortikosterondur (11-DOC) ve mineralokortikoid reseptörler aracılığıyla vücudun su, tuz ve asit-baz dengesini düzenler. Aldosteron primer olarak renin-anjiyotensin sisteminin kontrolü altında olmakla birlikte sodyum, potasyum düzeyleri ile adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve dopamin de düzenleyici olarak işlev görür. Onsekiz hidrokortikosteron dışında zona glomerulosadan kaynaklanan aldosteron öncülleri normalde plazmada çok düşük düzeylerde bulunur (8-10). Mineralokortikoidlerin klasik hedefi böbrekte yer alan distal kıvrımlı tübüldür, hücre membranını geçerek mineralokortikoid reseptörleriyle kompleks oluşturur ve hedef hücrenin nükleusuna hareket eder. Böylece mRNA düzeylerini ve protein ürünlerini düzenler. Aldosteronun indüklediği proteinler sodyumun hücre içine girişini kolaylaştırır ve potasyum atılımını arttırır ve bu şekilde vücudun sıvı dengesini düzenlemede rol alır (9, 11).

Glukokortikoidler, zona fasikülata'dan salgılanan steroid yapıda hormonlardır. ACTH zona fasikülata ve zona retikularisi uyarır ve kortikosteroid salgılanmasının ana uyarandır. Hipotalamusun paraventriküler çekirdeğindeki parvoselüler nöronlardan salgılanan arginin vazopressin hormonu, interlekin-1 ve interlekin-6 gibi sitokinler

ACTH salgılanmasına katkıda bulunur, ancak en önemlisi uyarıcı kortikotropin salgılayan hormondur (CRH). Kortizol daha sonra klasik feed-back mekanizması ile ACTH ve CRH salgılanmasını baskılar. Glukokortikoidler (kortizol, kortikosteron, kortizon), antienflamatuar yanıt, immunsupresyon, stres yanıtı, glukoneogenez mekanizmasında uyarıcı rol ve insan davranışı dahil olmak üzere çok çeşitli metabolik işlevlerde rol oynar. Bu işlevler nedeniyle kortizol, stres tepkisinin merkezinde yer alan bir hormondur (12). Zona reticularis, ACTH'nın kontrolü altında olan ana ürünü dehidroepiandrosteron sülfatı (DHEAS) üretir. Kortizolün sirkadiyen ritmi ve kısa yarı ömrünün aksine DHEAS proteinlere yoğun bir şekilde bağlıdır ve uzun bir yarı ömre sahiptir. Periferik androjenlerin ve östrojenlerin öncülleri olarak, bu steroidler genellikle adrenal androjenler olarak adlandırılır (12, 13). Seks steroid hormonları cinsel farklılaşmanın düzenleyicileri olarak görev yapmakla birlikte, ikincil cinsiyet özellikleri, cinsel davranışlar ve üreme fonksiyonları üzerinde etkilidir (14).

Stres, çeşitli adaptif mekanizmalar olan hormonal yanıtları uyarır. Bu yanıtlar arasında öne çıkan, adrenal medulladan katekolaminlerin, adrenal korteksten kortikosteroidlerin ve ön hipofizden ACTH'nın salgılanmasıdır. Bu ajanlar birlikte, çeşitli stresörlere karşı karmaşık fizyolojik tepkileri belirler. Bu aktivite, epinefrin ve norepinefrinin kan dolaşımına boşalmasına ve katekolaminleri sentezleyen enzimlerin aktivitesinde ve beyindeki norepinefrin ve epinefrin konsantrasyonlarında değişikliklere neden olur (15). Adrenal medulla tarafından salgılanan, tirozinden türetilen katekolaminler epinefrin ve norepinefrindir. Epinefrin üretimi ve depolanması anatomik olarak adrenal medulla ile sınırlı olsa da, norepinefrin, sempatik sinir sisteminin presinaptik nöronlarında vücutta yaygın olarak dağılır. Epinefrin, adrenal medulla tarafından salgılanan katekolaminlerin yaklaşık % 80'ini oluşturur. Adrenerjik reseptörler genel olarak, her biri kendine özgü bir anatomik dağılım profiline, ikinci haberci sistemlere ve hedef organ etkilerine sahip olan alfa ve beta sınıflarına ayrılır. Genel olarak, alfa-adrenerjik reseptörler uyarıcıdır, beta-adrenerjik reseptörler sempatik end organ etkileri açısından pro-inhibitördür (16).

2.2 Nonfonksiyone Adrenal Kitleler

Nonfonksiyone adrenal kitleler genellikle başka bir nedenle çekilen görüntülemeler ile tanı alırlar. Görüntüleme sıklığının artmasıyla birlikte, özellikle 1 cm'den büyük adrenal lezyonları tutarlı bir şekilde tespit eden BT taramalarının sık kullanılması, %0,35 ile %5 oranında adrenal kitlelerin tespit edilmesiyle sonuçlanmıştır (17). İlerleyen görüntüleme teknolojileri, otopsilerde veya görüntüleme yöntemleriyle gözlenen %6'lık bir oranla adrenal insidentaloma prevalansını artırmıştır (18). Adrenal insidentaloma oluşumu yaşla birlikte artar: insidans oranı 30 yaşın altındaki kişilerde %1 iken, 70 yaşın üzerindeki kişilerde bu oran %3 ila %7'ye çıkar (19). İnsidentalomaların büyük bir kısmı hormon aktif değildir, nonfonksiyone olarak kabul edilir ve benigndir fakat yaklaşık %10'u fonksiyonel olarak hormon aktif olabilir (20). İnsidentalomalara yaklaşımda lezyonun benign veya malign olması ve hormon aktif olup olmaması değerlendirilir.

2.2.1 Nonfonksiyone Adrenal Adenomlar

NFAA, homojen, çapı çoğunlukla 4 cm'den küçük, sınırları düzenli, düşük dansiteli olarak genelde BT ile farklı endikasyonda yapılan taramalarda kendini gösterir. BT taramasında değeri 10 Hounsfield Ünite (HU) veya daha az olan adrenal kitlenin adenom olması muhtemeldir. Bu lezyonların düşük dansiteli olması, zengin lipit içeriğine bağlıdır (21). Adrenal adenomların yaklaşık %70'i lipitten zengin olarak BT'de düşük dansiteli görülürken, %30'u lipitten fakirdir. Adrenal adenomlar, tüm adrenal neoplazmların %80'ini oluşturur ve çoğu nonfonksiyonedir. Adrenal adenomların yaklaşık %10-20'si bilateraldir (22). Adrenal adenom tespit edilen tüm hastalar çoğunluklu nonfonksiyone olsa da, hormonal hiperfonksiyon açısından değerlendirilmelidir. Asemptomatik hastalarda, özellikle cerrahi prosedürler sırasında bile kardiyak aritmilere ve hemodinamik dengesizliğe neden olma potansiyeli nedeniyle katekolamin salgılayan feokromositomanın dışlanması esastır. Hormonal olarak nonfonksiyone olduğu kanıtlanan adenomlar takibe alınır ve belirli aralıklarla görüntüleme ve biyokimyasal testler tekrarlanır. Benign adrenal lezyonların radyolojik ve hormonal izlem sıklığının nasıl olması gerektiği hakkında kesin bir öneri olmasa da tanı anından sonra ilk 3. veya 6. ayda radyolojik değerlendirme yapılması ve görüntüleme sonucunda lezyonun stabil seyretmesi halinde radyolojik

değerlendirmenin 1 veya 2 yılda bir tekrarlanması geçerli bir öneridir. Hormonal değerlendirme tanı anından sonra yıllık olarak 5 yıl sürdürülmeli ve devamındaki değerlendirmeler her hastada ayrı ele alınmalıdır. Takipte ortaya çıkabilecek SCS, feokromositoma veya primer hiperaldosteronizm (PHA) ile ilişkili spesifik klinik değerlendirme (kan basıncı, vücut kitle indeksi (VKİ), elektrolit dengesizlikleri, glukoz intoleransı, kemik mineral yoğunluğu, kardiyovasküler risk) her vizitte yapılmalı ve ileri laboratuvar değerlendirme bundan sonra planlanmalıdır. Radyolojik takipte adenomda >1cm üzeri boyut artışı olan, hormonal olarak fonksiyonallite kazanan ya da görüntüleme karakteristiği değişen adenomlar için cerrahi seçeneği düşünülebilir (23, 24).

2.2.2 Adrenal kistler

Adrenal kistler nadir görülmekle birlikte görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı prevalansını son zamanlarda arttırmıştır. Bu kistler dört alt tipe ayrılır: endotel, psödokist, epitel ve parazitik. Adrenal insidentalomaların %4-22'sinin adrenal kistleri olduğu gösterilmiştir (25). Adrenal kistler genelde asemptomatiktir ve çoğu otopsi serilerinde ortaya çıkar. Semptomatik olduğu zaman kitle basısına bağlı künt karın veya bel ağrısı, gastrointestinal rahatsızlıklar hissedilebilir. İntrakistik kanama, rüptür veya enfeksiyon meydana geldiğinde ise akut batın tablosu ortaya çıkar (26). Tanı konulduktan sonra biyokimyasal testlerle hormonal hiperfonksiyonallite durumu dışlanmalıdır, kist fonksiyonel ve boyutu 6 cm'den büyük ise tedavi cerrahi rezeksiyondur. Nonfonksiyone ve 6 cm'den küçük kistlerde ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanır sonuç malignite negatif ise olgu takibe alınır, malignite pozitif ise cerrahi düşünülür (27).

2.2.3 Adrenal myelolipom

Adrenal myelolipomlar, myeloid hücre elemanları içeren benign, lipomatöz tümörlerdir. Genelde insidental olarak saptanırlar ve tüm adrenal kitlelerin %3,3-6,5'ünü temsil ederler. Adrenal miyelolipomlar vakaların %95'inde tek taraflı olup boyutları değişkendir, çoğunlukla orta yaşlarda ortaya çıkarlar ve her iki cinsiyeti de neredeyse eşit oranda etkilerler. Büyük boyutlu adrenal miyelolipomlar kitle etkisi ile bası semptomlarına neden olabilir ve bazen kanama ile komplike olabilir. Eşlik eden adrenal kortikal adenom veya hiperplazi durumunda, adrenal miyelolipomlu

hastalarda adrenal hormon fazlalığı tespit edilebilir. Konjenital adrenal hiperplazisi olan hastalarda, diğer hasta gruplarına göre daha yüksek prevelansta adrenal miyelolipom görülür ve boyut olarak daha büyük bilateral lezyon gelişme riski altındadır (28, 29). Myelolipomlar yavaş büyüyen tümörlerdir, spontan rüptür sonucu lezyon içi kanama ve nadiren hemorajik şok görülebilir, rüptür ihtimali miyelolipom boyutu ile paralel olarak artış gösterir. BT taramalarında miyelolipomlar iyi sınırlı, yuvarlak veya eliptik, hipodens ve heterojen kitlelerdir. Neredeyse tamamen makroskopik yağ içeren miyelolipomlarda BT dansitesi çok düşüktür (saf yağ: -100 HU) ve BT'de koyu, T1 ve T2 sekans MRG'de beyaz görünür. Artan miyeloid bileşenlerle birlikte BT dansitesi artar ve birçok miyelolipom -50 HU ile -20 HU birimleri arasında ölçülür. Görüntüleme yöntemlerine dayanarak adrenal miyelolipom düşünülen her hastaya, hormonal hipersekresyon dışlanması amacıyla tarama testleri uygulanmalıdır. Adrenal miyelolipomlu hastaların çoğunda görüntüleme tanısı net olup ileri tetkik veya adrenaletomi gerekmez. Boyut olarak 6 cm ve üstü miyelolipomlarda klinik veya görüntüleme takibi düşünülebilir. Bununla birlikte, bu vakalarda adrenaletomi genellikle yalnızca kitle etkisi veya akut kanama semptomları mevcutsa düşünülür (28).

2.2.4 Adrenal metastazlar

Metastazlar benign adenomlardan sonra adrenal bezin en sık görülen ikinci tümörleridir (30). Adrenal bez metastazı çok sayıda malign tümörün yayılımı sırasında görülebilir. Teorik olarak her primer malignite adrenal bezi etkileyebilse de akciğer, meme, pankreas karsinomu, renal hücreli karsinom, overyan karsinom ve malign melanom en sık görülenler arasındadır. Gastrik orijinli kanserler, adrenal metastazların daha az yaygın bir nedenini temsil ederken, lenfoma, bilateral adrenal infiltrasyonun nispeten sık nedeni olarak tanımlanmaktadır (31, 32). Adrenal görüntülemelerde en sık kullanılan yöntemler, BT, MRG ve FDG PET/BT'dir. Bu görüntüleme teknikleri, özellikle adrenal bez protokolüyle birlikte yapıldığında, adrenal kitlenin metastaz mı yoksa primer adrenal tümör mü olduğunu belirlemede çok yardımcı olabilirler (33). FDG PET/BT esas olarak malign hastalığın tespiti için kullanılır. Adrenal dışı malignite öyküsü olan bir hastada belirsiz bir adrenal kitlenin malign olma olasılığı daha yüksektir, ancak diğer nedenlerin dikkatli bir şekilde dışlanması gerekir. BT, MRG ve FDG PET/BT taramaları ile feokromositomayı

metastazlardan güvenilir bir şekilde ayırt etmek mümkün değildir. Bu nedenle, adrenal kitlenin metastatik olması muhtemel olsa bile, belirsiz bir kitleye sahip adrenal dışı malignitesi olan hastalarda feokromositomayı dışlamak önemlidir. Hiperfonksiyonalite için ek hormonal çalışmalar uygulanmalı, CS ve primer hiperaldosteronizm dışlanmalıdır. Bilateral adrenal metastazlar nadir durumlarda adrenal yetmezliğe yol açabileceğinden, potansiyel olarak bilateral metastazı olan tüm hastalar adrenal yetmezlik açısından klinik olarak değerlendirilmelidir (34). Tedavide genel yaklaşım altta yatan primer patolojinin ortadan kaldırılmasıdır. İleri evre vakalarda sistemik kemoterapi tercih edilirken, izole, tek metastazlarda adrenalektomi ön plandadır (35).

2.3 Fonksiyonel Adrenal Kitleler

Adrenal hastalıkların yönetimi son zamanlarda gelişen görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar teknikleri ile birlikte büyük bir gelişme göstermiştir. İnsidenal olarak saptanan adrenal kitlede ilk yaklaşım her zaman hormonal hiperfonksiyonalite testleridir. Fonksiyonel adrenal kitlelerin (CS, primer hiperaldosteronizm [PHA] ve feokromositoma) klinik yakınmalarla birlikte tedavi seçenekleri iyi bilinmesine rağmen, SCS gibi yeni klinik sorunlar en güncel tedavi seçeneklerini gerektirir (36).

2.3.1 Cushing Sendromu

CS, endojen veya eksojen kortizol kaynağından kronik bir şekilde aşırı glukokortikoidlere maruz kalmanın sonucu gelişir (37). Bu bölümde ağırlıklı olarak adrenal kaynaklı CS ele alınacaktır. Endojen CS nispeten nadir görülür, ACTH bağımlı (vakaların %80–85'i) veya ACTH bağımsız (%15-20) olabilir. ACTH bağımlı CS, vakaların yaklaşık %75-85'inde ACTH salgılayan hipofiz adenomundan (Cushing Hastalığı) kaynaklanır. Nadiren ektopik bir ACTH kaynağı ACTH bağımlı CS'a neden olabilir (38, 39). ACTH bağımsız CS'a her zaman primer adrenal hastalık neden olur. Hiperfonksiyonel primer adrenal hastalık kortizol salgılar ve CS ile sonuçlanır. ACTH bağımsız CS, vakaların çoğunda adenom veya karsinoma bağlıdır, ancak nadir durumlarda primer pigmentli nodüler adrenal displazi ve ACTH-bağımsız makronodüler hiperplazi dahil olmak üzere diğer hastalıklardan kaynaklanabilir (40, 41). Primer olarak tek taraflı adrenal adenom veya karsinomlardan kaynaklanan hiperkortizolemi ACTH'yı baskılar ve endojen CS

vakalarının yaklaşık %20'sini oluşturur, bilateral adrenal adenom ve karsinomlar ise çok nadir gözlenir (42).

CS'nin klinik belirtileri hastanın yaşına, hiperkortizolizmin süresine ve düzeyine bağlıdır. CS, düşük yaşam kalitesi, morbidite ve genel popülasyona göre beş kat fazla mortalite artışı ile ilişkilidir. Klinik belirtiler; dorsoservikal ve supraklaviküler yağ birikimi olan santral obezite, geniş mor çizgili incelmış cilt, yorgunluk, proksimal kas güçsüzlüğü, hipertansiyon, glukoz intoleransı, akne, hirsutizm ve adet düzensizlikleri ile ortaya çıkabilir. Nöropsikolojik belirtiler de sık görülür ve depresyon, uyku bozuklukları, duygusal instabilite ve bilişsel kusurları içerir. Çocuklarda büyüme geriliği sıklıkla görülür (44).

CS'nin ayırıcı tanısında ilk adım plazma ACTH düzeyinin ölçülmesidir, azalmış plazma ACTH konsantrasyonu (<5pg/ml) endojen hiperkortizolemili bir hastada genellikle adrenal bir neden düşündürür (43). CS düşünülen olağan dışı semptomlara sahip hastalar için (genç yaşta hipertansiyon, kalori kısıtlamasına rağmen obezite ve kilo alımı, çocuklarda azalmış büyüme hızı ve kilo alımı) tarama testleri uygulanması önerilir. Dirençli hipertansiyon ve nedeni açıklanamayan osteoporoz gibi durumlarda yaştan bağımsız CS tarama testleri uygulanabilir. Tarama testlerine başlamadan önce eksojen glukokortikoid kullanımı dışlanmalıdır. Önerilen üç farklı tarama testi mevcuttur: gece tükürük kortizolü, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi ve 1 mg veya 2 gün 2 mg deksametazon supresyon testi (DST). Klinik olarak şüpheli ve iki tarama testinde de anormal sonucu olan hastalar için CS tanısı konabilir (38,39).

CS'nin alt tipi belirlendikten sonra bir sonraki adım görüntülemedir. BT, ACTH bağımsız CS'de adrenal lezyonları teşhis etmek için optimal noninvaziv görüntüleme yöntemidir, çünkü adrenal adenom, karsinom ve ACTH-bağımsız makronodüler adrenal hiperplazi her zaman BT ile saptanabilir (44). MRG, adrenal lezyonların değerlendirmesinde, doku karakterize etme ve spektroskopik değerlendirme kabiliyeti nedeniyle yararlıdır.

Tek taraflı adrenelektomi; adrenal kaynaklı CS ve adrenokortikal karsinom (ACC) için endikedir. Lokal olarak ilerlemiş veya metastatik hastalığı olan ACC hastaları için, mitotan tedavisi ile kombine antikortizol ajanlar kullanılır (45). Bilateral mikronodüler veya makronodüler adrenal hiperplazi vakalarında total bilateral

adrenalektomi tercih edilir. Tek taraflı adrenalektomiden sonra hastalar, hipotalamik-hipofizer-adrenal aks fonksiyonu normale dönene kadar birkaç ay boyunca glukokortikoid replasmanına ihtiyaç duyarlar. Bilateral adrenalektomiden sonra ise hastalar, glukokortikoidler, mineralokortikoidler ve steroid replasman tedavisine hayat boyu ihtiyaç duyarlar (46).

2.3.2 Subklinik Cushing Sendromu

CS'nin spesifik belirti ve semptomları olmadan otonom glukokortikoid üretimine SCS denir. Bu hastalarda glukokortikoid üretiminin klinik belirtilere neden olmak için yetersiz olduğu varsayılır (47). SCS, adrenal insidentalomaların %20'sini oluşturan, yaygın gözlenen bir durumdur (48). SCS genelde şu üç kritere dayanır: 1) Hasta adrenal insidentaloma tanısı alır, 2) Fenotipik olarak hastanın cushingoid görünümü yoktur, 3) Yapılan hormonal testler ACTH-bağımsız kortizol hipersekresyonunu gösterir. DST, kortizol sekresyonundaki hafif yükselmeleri değerlendirmek için en sık kullanılan testtir ve bu nedenle SCS tanısında kilit rol oynar. Deksametazon, kortizol için immünojenik veya kimyasal analizlerle çapraz reaksiyona girmediği için kullanılan endojen bir steroiddir ve uygulama kolaylığı nedeniyle en sık uygulanan test 1 mg DST'dir (49, 50). 1 mg DST sonucu ile kortizolün baskılanmadığı durumlarda doğrulama testi olarak 2 gün 2 mg DST testi kullanılır fakat çoğu hasta için avantajı gösterilememiştir (51). Özgüllüğü daha da arttırmak için 3 mg veya 8 mg DST kullanılabilir fakat bu yüksek dozların SCS teşhisinde rolü yoktur (38, 52). SCS teşhisinde tek başına ACTH seviyelerinin özgüllüğü, bazı çalışmalarda %38 ila %60 arasında düşüktür (53). Ayrıca, ACTH bağımsız hiperkortizolizmde bile ACTH seviyeleri normal olabileceğinden, ek test yapılmadan SCS teşhisinde ACTH ölçümü yararlı bir primer tanı aracı olarak görülmez. Benzer şekilde, ACTH testinden önce CRH stimülasyonunun eklenmesi, SCS taramasında duyarlılığı artırmaz (52, 54). Diğer yandan 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçümü güvenilir bir değerlendirme sağlar (55). Rasgele sabah serum veya tükürük kortizol ölçümleri, aynı hastada bile sıklıkla değişkendir ve hiperkortizolizmi değerlendirmede minimum tanısal değere sahiptir. Bununla birlikte, gece yarısı en düşük seviyedeki kortizol seviyelerindeki yükselme, normal sirkadiyen ritmdeki bir anormalliği yansıtır ve hiperkortizolizmi gösterir (50). SCS'ye terapötik yaklaşım hala tartışmalıdır, hiperkortizolizmin düzeyi adrenal

kitlenin boyutundan farklı olarak değerlendirilmelidir. Adrenal insidentalomalarda tek taraflı 4-6 cm arasındaki kitleler cerrahi yaklaşım açısından tartışmalı olup, SCS'de 40 yaşın altındaki hastalarda veya hiperkortizoleminin uzun dönem yaratacağı problemler nedeniyle 4 cm üzeri lezyonlarda cerrahi eksizyon önerilir (18, 56). Bilateral kitle varlığında, adrenal venöz örnekleme, bilateral cerrahiden kaçınarak uygun tedavinin belirlenmesine yardımcı olabilir (57). Bilateral adrenalektomi uygulanan hastalar yaşam boyu steroid ve mineralokortikoid desteği almak zorundadırlar. SCS'de anormal hormon reseptörlerinin tanımlanması, özellikle ACTH-bağımsız makronodüler adrenal hiperplazi hastalarında bilateral adrenalektomiye alternatif olarak spesifik farmakolojik tedaviler için yeni fırsatlar sağlayabilir (58). Kortizol salgılayan adrenal insidentalomların doğası değişkendir. Bu nedenle radyolojik ve biyokimyasal değerlendirmenin zamanlamasına ve sıklığına ve takip süresine daha iyi karar vermek için her vaka ayrı ayrı düşünülmelidir. Makul bir yaklaşım, özellikle olası veya net olarak tespit edilmemiş SCS'li hastalarda, 1 mg DST, ACTH ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol seviyelerini ölçerek hormonal taramayı 5 yıl boyunca yıllık olarak tekrarlamak olabilir. İlk 2-3 yıllık bir süre için yıllık BT taraması yapılır. Kitlenin boyutunda büyüme saptanmadığı durumlarda görüntüleme sıklığı konusunda fikir birliği yoktur; 2 ila 4 cm arasındaki lezyonlar için 2-3 yıl aralıklarla tekrarlanması önerilebilir (59). Benzer şekilde, SCS'li bazı hastalarda kemik mineral dansitesi ve metabolik profilin takip sırasında kötüleştiği gösterildiğinden, bu komplikasyonların dikkatli bir şekilde izlenmesi ve tıbbi tedavinin yeterliliğinin değerlendirilmesi yıllık olarak yapılmalıdır. Yeterli tedavilere rağmen kemik ve metabolik durumun kötüleşmesi veya kortizol sekresyonunda artış olması durumunda cerrahi makul bir seçenektir (60, 61).

2.3.3 Feokromasitoma

Feokromositomalar, adrenal medullanın kromaffin hücrelerinden kaynaklanan nadir gözlenen, katekolamin salgılayan, vasküler, nöroendokrin tümörlerdir. Adrenal veya ekstra adrenal kökenli olabilirler ve her iki durumda da benzer klinik semptomlara neden olurlar. Arton ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı bir çalışmada 42 aylık gözlem sonucunda feokromositoma insidansının yılda milyon nüfus başına 3-8 vaka olduğu bildirilmektedir (62). Farklı nedenlerle BT veya MRG taramasında insidental adrenal kitle saptanan hastaların ise yaklaşık %4-5'inde feokromositoma

gözlenmektedir (63). Feokromasitoma sporadik veya herediter olabilir. Herediter feokromositoma; nörofibromatozis, multipl endokrin neoplazi 1 ve multipl endokrin neoplazi 2, von Hippel–Lindau ve ailesel paraganglioma sendromları ile ortaya çıkar. Hipertansiyonun ikincil bir nedeni olarak sıklıkla araştırılmasına rağmen, nadir olması nedeniyle, klinik şüphe olmadıkça feokromositoma için rutin test önerilmemektedir (64). Feokromositomanın klasik semptomları, aşırı katekolaminlerin dolaşıma epizodik olarak salgılanması sonucu ortaya çıkar. Bu durum baş ağrısı, çarpıntı, anksiyete ve terlemeye neden olur. Hipertansiyon paroksizmal veya persistant olabilir. Hastaların %13'ünde, özellikle herediter bir sendrom açısından değerlendirilen asemptomatik bireylerde kan basıncı normal olabilir (65). Feokromositoma her iki cinsiyeti de eşit olarak etkiler, her yaşta ortaya çıkabilir, ancak hastalığın ortaya çıktığı yaş, tümörün katekolamin türünü ve altta yatan genetik mutasyonu öngördürebilir. Yerleşik bir mutasyonu veya herediter sendromu olan hastalar, sporadik hastalığı olanlara göre daha genç yaşta ortaya çıkabilirken, epinefrin salgılayan tümörler daha sonraki yaşlarda ortaya çıkma eğilimindedir (66). İleri yaştaki hastalarda feokromasitoma genelde sporadiktir ve inme, koroner arter veya kapak hastalığı olmayan kalp yetmezliği ve ketoasidoz gibi beklenmeyen klinik bulgu ve semptomlarla ortaya çıkabilir. Ağırlıklı olarak epinefrin veya dopamin salgılayan tümörlerde baş dönmesi, pre-senkop ve senkop gibi ortostatik hipotansiyon semptomları daha yaygın olabilir. Zayıflık ve kronik yorgunluk gibi spesifik olmayan semptomlar da oldukça sık gözlenir. İnme, nöbetler ve fokal nörolojik defisitler gibi nörolojik belirtiler kontrolsüz hipertansiyon veya vazospazmdan kaynaklanır. Tümör boyutu büyük olan hastalarda kardiyojenik şok, akut pulmoner ödem, miyokard enfarktüsü, kardiyak aritmiler ve kardiyomiyopati gibi kardiyovasküler olaylar sık görülür. Daha az görülen klinik bulgular arasında, lökositoz, kabızlık, bulantı, kusma, akut karın ve megakolonu taklit eden epigastrik ağrı gibi gastrointestinal belirtiler bulunur. Katekolamin salgılayan tümörlerde birlikte salgılanan hormona göre ortaya çıkan, çeşitli klinik spektrumlarda kendini gösteren belirti ve bulgular yer alır: ACTH'ya bağlı CS, parathormon salgılatıcı peptid salgılanmasına bağlı hiperkalsemi, antidiüretik hormon (ADH) salgılanmasına bağlı uygunsuz ADH sendromu, vazoaktif intestinal peptid salgılanmasına bağlı sulu ishal ve büyüme hormonu salgılanmasına bağlı akromegali (67, 68).

Epizodik çarpıntı, terleme, solukluk ve titremelerden oluşan klasik adrenerjik semptomları olan hastalarda feokromositomadan şüphelenilmelidir. Ayrıca genç yaşta dirençli hipertansiyonu olanlar, anestezi, cerrahi veya anjiyografi sırasında anormal hipertansif tepkisi olanlar ve insidental olarak keşfedilen adrenal kitleleri olanlar da feokromasitoma açısından değerlendirilmelidir. Feokromasitoma, biyokimyasal ve hormonal testlerle salgılanan katekolamin fazlılığının ortaya konması ve hormon salgılayan kitlenin yerinin tespiti ile tanı alır. Katekolamin fazlılığının biyokimyasal teşhisi, plazma ve idrardaki katekolaminlerin (dopamin, norepinefrin ve epinefrin) veya metabolitlerinin (sırasıyla norepinefrin ve epinefrin metabolitleri olan normetanefrin ve metanefrin) seviyelerinin ölçülmesiyle belirlenir. Feokromasitoma plazma ve idrar katekolamin düzeylerinden ziyade O-metillenmiş metabolitlerin (normetanefrin ve metanefrin) ölçümleriyle değerlendirilir. Katekolaminler epizodik olarak salgılanır ve nispeten kısa bir yarı ömre sahiptir. O-metillenmiş metabolitler ise, tümör hücreleri içinde sürekli olarak üretilir ve daha uzun plazma yarı ömürleri vardır. Ek olarak, plazma metanefrin sekresyonu sempatoadrenal uyarıdan nispeten etkilenmez (69). Yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile analiz edilen plazma fraksiyone metanefrinleri iyi bir duyarlılığa (%96-100) fakat düşük bir özgüllüğe (%85-89) sahiptir, diğer yandan spektrofotometri ile analiz edilen idrar metanefrinleri düşük duyarlılığa (%77-90) ve yüksek özgüllüğe (%93-98) sahiptir. Özgüllük idrarda vanilmandelik asit (VMA) için en yüksektir (%95) (70). Plazma metanefrin ve normetanefrin seviyeleri, ilaçlardan (asetaminofen, trisiklik antidepresanlar, levodopa, amfetaminler, fenoksibenzamin ve reserpin), duygusal strese ve kafeinli içeceklerden etkilenebilir. Bu nedenle, katekolamin seviyelerini yükselttiği bilinen ilaçlardan biyokimyasal testlerden iki hafta önce kaçınılmalı veya kullanıyorsa kesilmeli ve hastalar kafeinli içeceklerden uzak durmalıdır.

Lokalizasyonun, hormonal çalışma ile katekolamin fazlalığı teşhis edildikten sonra yapılması önerilmektedir. Diğer yandan adrenal insidentalomaların son dönemlerde artan prevalansı, feokromasitomaların da prevalansını arttırmıştır. Katekolamin salgılayan tümörlerin lokalizasyonu için ilk test olarak BT veya MRG kullanılabilir (71). Feokromositoma BT’de, homojen, heterojen, katı, kistik veya nekrotik olabilir, kontrast madde uygulamasından 10 dakika sonra < %50 wash-out ile yüksek (>10

HU) bir dansiteye sahip iken, MRG'de T2 sekans görüntülerde yavaş bir wash-out paterni ile birlikte yüksek dansitede görülür. Tümör, boyutunun küçüklüğü veya başka nedenlerden dolayı bulunamazsa, çeşitli modalitelerden herhangi biri kullanılarak fonksiyonel lokalizasyon sağlanabilir. I-123 Meta-iyodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafisi, norepinefrin taşıyıcısı için yüksek afiniteye sahip bir norepinefrin analogu olan MIBG'yi kullanır. MIBG tercihen katekolamin üreten tümörlerde biriktiğinden, ilk görüntüleme çalışmalarının sonuçları negatifse I-123 MIBG veya I-131 MIBG ile sintigrafik lokalizasyon tespit edilebilir. Bu test %81 duyarlılığa ve %99 özgüllüğe sahiptir (72, 73). Pozitron emisyon tomografi (PET) ile, tümör lokalizasyonu için katekolaminlerin spesifik sentez ve metabolizma yollarını hedefleyen çeşitli radyoaktif işaretli ligandlar kullanılabilir. PET, I-123 MIBG'ye göre pahalı olduğu için I-123 MIBG sonuçlarının negatif veya belirsiz olduğu durumlarda kullanılır (74).

Feokromasitomanın tedavisi, tanı konulduktan sonra tam cerrahi rezeksiyondur. Operasyon öncesi fazla katekolamin deşarjından kaynaklanan durum optimize edilmelidir, kan basıncı ve kalp atış hızı kontrol edilmelidir. Hipertansiyonun tedavisinde adrenerjik antagonistler ve kombine alfa ve beta adrenerjik blokerler en sık kullanılan ilaçlardır, kalsiyum kanal blokerleri ve tirozin hidroksilaz inhibitörü metirozin de alternatif tedavi olarak kullanılabilir. Peri-operatif hastaların etkin yönetimi ile birlikte son dönemlerde feokromasitoma cerrahisinden sonra hayatta kalma oranlarında artış bildirilmiştir (75). Dolaşımdaki fazla katekolamin kaynağının çıkarılmasından sonra post-operatif hipotansiyon, genellikle intravenöz sıvı desteği ve bazen vazopresörlerle yönetilir. Hipoglisemi, katekolamin fazlalığının ortadan kaldırılmasından sonra baskılanamayan insülin sekresyonu nedeniyle vakaların yaklaşık %10-15'inde ortaya çıkabilir, intravenöz glikoz ile yönetilmesi gerekebilir (76).

2.3.4 Primer Hiperaldosteronizm

PHA, düşük plazma renin ve yüksek plazma aldosteron seviyeleri ile karakterize, sekonder hipertansiyonun tedavi edilebilir önemli nedenleri arasındadır ve en sık olarak aldosteron üreten adrenal adenomdan kaynaklanır (77). PHA'da karakterize özellik anjiyotensin II'den bağımsız olarak, sıklıkla hipokalemi ve intravasküler

hacim artışına rağmen, bir veya her iki adrenal bezden aldosteronun otonom sekresyonudur (78). PHA'nın kalp, arterial sistem ve böbrekler üzerine ciddi etkileri vardır ve esansiyel hipertansiyonu taklit ettiği için geç tanı alır (79, 80). Rossi ve arkadaşlarının yaptığı, 2006 yılında yayınlanan 1125 hastalık prospektif bir çalışmada, yeni tanı alan hipertansif hastalarda PHA prevalansı %11,2 ve aldosteron üreten adenom prevalansı %4,8 olarak saptanmıştır (81). Geçmişte tanı için mutlak şartlardan biri olarak sayılan hipokalemi, PHA için çok yaygın klinik bulgular arasında değildir ve yapılan çalışmalarda hastaların sadece %9-37'lik bir kısmının hipokalemi olduğu gösterilmiştir (82). Hipokalemi, PHA tanısı için düşük pozitif prediktif değerin yanı sıra düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Normokalemi hipertansiyon PHA'nın en sık görülen klinik bulgusudur ve hipokalemi sadece en şiddetli vakalarda görülür (83). Ek olarak diğer adrenal bozuklukların aksine klinisyene yol gösterecek spesifik bir PHA fenotipi yoktur. Tıbbi maliyetleri azaltmak ve yanlış pozitif vaka tespitini sınırlamak amacıyla, Endokrinoloji Topluluğu'nun yayınladığı kılavuzda (Endocrine Society Clinical Practice Guideline), PHA için yüksek riskli grupların test edilmesini önerilir: Farklı günlerde elde edilen üç ölçümün her birinde kan basıncı 150/100 mmHg'nin üzerinde olan hastalar; üçlü antihipertansif ilaca (diüretik dahil) dirençli hipertansiyonu olan hastalar, dört veya daha fazla sayıda antihipertansif ilaçla kontrollü tansiyonu olan hastalar; hipertansiyonu olan ve spontan veya diüretik kaynaklı hipokalemisi olan hastalar; hipertansiyonu ve adrenal insidentaloması olan hastalar; hipertansiyonu ve uyku apnesi olan hastalar; hipertansiyonu olan ve ailesinde erken başlangıçlı hipertansiyon veya genç yaşta (<40 yaş) serebrovasküler olay öyküsü olan hastalar; ve PHA tanılı hastaların tüm hipertansif birinci derece akrabaları (84).

PHA tanısı vaka tespiti ile başlar, ardından doğrulayıcı testler uygulanır ve son olarak alt tiplendirme yapılır. Renin-anjiyotensin-aldosteron aksını etkileyecek çok çeşitli ilaçlar bulunmaktadır ve bu ilaçlar yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. Kalsiyum kanal blokerleri ve α 1-adrenerjik reseptör blokerleri çoğu durumda tanısız doğruluğu etkilemez (84). Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), hafif hiperaldosteronizmi olan hastalarda plazma renin aktivitesini yükseltme potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, ACE inhibitörü veya ARB alan bir hastada, PRA seviyesinin $\geq 1,0$ ng/mL olması veya

baskılanmayan bir plazma renin konsantrasyonunun bulunması PHA tanısını dışlamaz. Bununla birlikte, ACE inhibitörü veya ARB alan bir hastada PRA <1,0 ng/mL veya referans aralığının altında plazma renin konsantrasyonu hipertansiyonu olan bir hastada olası PHA ihtimalini akla getirmelidir. Mineralokortikoid antagonistleri (örneğin spironolakton ve eplerenon) aldosteronun reseptörü aktive etmesini önleyerek sodyum kaybına, plazma hacminde azalmaya ve reninde artışa neden olur. Mineralokortikoid antagonistleri ile tedavi edilen bir hastada PRA veya plazma renin konsantrasyonu baskılanmazsa, PHA ile ilgili başka bir test yapılamaz. Yeniden test yapılmadan önce 6 hafta boyunca mineralokortikoid antagonistleri kesilmelidir. Amilorid ve triamteren gibi diğer potasyum tutucu diüretikler, hasta yüksek dozla tedavi edilmedikçe genellikle test sonucunu etkilemez (85). İntravenöz salin infüzyon testi de, otonom aldosteron salgısını göstermek için kullanılabilir (86). Adrenal protokolde BT taraması, PHA'nın alt tip değerlendirmesinde ilk test olmalıdır. Eğer PHA'lı bir hastada fokal kitle saptanırsa tek taraflı adrenalectomi önerilirken, kitle tespit edilemezse adrenal venöz örnekleme önerilmektedir (87). MRG'nin sensitivitesi %100, spesifitesi %64 ve güvenilirliği %84 olarak kabul edilmektedir. Adrenal venöz örnekleme ise, PHA'lı hastalarda tek taraflı lezyonu iki taraflı lezyondan ayırt etmek için altın standart test olmaya devam etmektedir (88). PHA'lı hastaların, insülin direnci, metabolik sendrom, depresyon ve osteoporotik kırıklar açısından artmış risk altında olduğu gösterilmiştir (85).

PHA'lı hastalarda tedavi hedefleri arasında hipokaleminin normalize edilmesinin yanı sıra hipertansiyon, ilerleyici kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hasarla ilişkili morbidite ve mortalitenin önlenmesi yer alır. Aldosteron salgılayan tek taraflı sümrenal adenomlarda veya tek taraflı adrenal hiperplazide optimal tedavi küratif cerrahidir (89). Postoperatif hiperkalemi riski nedeniyle tüm hastalar 4 hafta boyunca haftalık serum potasyum izlemi ile takip edilmelidir. İdiyopatik bilateral adrenal hiperplazi için mineralokortikoid antagonistleri ile tıbbi tedavi tercih edilir. En uygun seçenek olmasa da aldosteron salgılayan sümrenal adenomlarda mineralokortikoid antagonistleri de kullanılabilir (85).

2.4 Adrenal Kitlelere Yaklaşımında Görüntüleme Yöntemleri

Adrenal bez; hiperplazi, kanama, malign ve benign kitleler gibi çeşitli patolojik durumların eşlik ettiği bir anatomik yapıdır. Bu kitleler hormonal olarak hiperfonksiyone veya nonfonksiyone olabilir. Hiperfonksiyone kitleler klinik bulgulara yol açarak klinisyenin şüphelenmesini sağlarken çoğu kitle insidental olarak saptanır (90).

2.4.1 Bilgisayarlı Tomografi

Kontrastsız BT, benign adrenal adenomları diğer lezyonlardan, en sık metastazlardan, yüksek özgüllükle ayırt etmede önemli bir yere sahiptir. Benign adrenal adenomlar, adrenal insidentalomaların en sık nedeni olduğu için, pozitif prediktif değeri ve yüksek tanısal değeri nedeniyle kontrastsız BT oldukça faydalıdır. Ek olarak, kontrastsız BT teknik olarak basittir ve intravenöz iyotlu kontrast uygulaması gerektiren kontrastlı görüntüleme protokollerinden daha az karmaşık ve daha az zaman alıcıdır. Kontrastsız BT ile benzer şekilde, benign adrenal adenomlar kontrastlı BT'de diğer lezyonlardan farklı görüntüleme özelliklerine sahiptir. Diğer lezyonlarla kıyaslandığında adrenal adenomlar kontrast madde verildikten sonra hızlı bir kontrast kaybı (wash-out) yanıtı gösterir (71, 91). Hem kontrastsız hem de kontrastlı BT'nin kullanılması, primer adrenal lezyonları adrenal bezlere metastazlardan ayırt etmek için güçlü bir tanı aracı oluşturur. BT görüntülemelerinde 'radiodensity' veya BT atenüasyon derecesi olarak adlandırılan ve HU olarak birimlendirilen ölçüm metodu ayırıcı tanı için önemli avantajlar sunmaktadır (92). Kontrastsız BT'de adenom lipid bakımından zengin ise ve 10 veya daha az HU olduğu gösterilirse çalışma sona erer ve lezyon adenom olarak karakterize edilir. Aksi takdirde hastaya IV kontrast uygulanır ve lipid bakımından fakir bir adenomun varlığını belirlemek için yeniden hesaplamalar elde edilir (91). Kontrast öncesi ve sonrası atenüasyonların kullanıldığı rölatif wash-out oranının $> \%40$ saptanması az yağ içeriği olan adenomların ayırt edilmesinde $\%82-97$ duyarlılığa ve $\%92-100$ özgüllüğe sahiptir. Böylece kitle yağdan fakir adenom olarak karakterize edilir, diğer türlü lezyon adenom dışı olarak karakterize edilir ve tanı belirsiz kabul edilir (92).

2.4.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG, BT ile benzer şekilde adrenal kitlelerin tanısında önemli bir role sahiptir. Adrenal kitlelerde yağ içeriğinin varlığı lezyonları benign olarak nitelendirmeye yardımcı olduğundan, adrenal insidentalomaların MRG ile görünütlenmesi yağ içeriğinin saptanmasına odaklanır. MRG sırasında elde edilen 'chemical shift' görüntülerde adenomların ayırt edilebilmesinin duyarlılığı %84–100, özgüllüğü %92–100 olarak bildirilmiştir (92). BT'ye benzer şekilde, lezyonun homojenliği, boyutun yanı sıra dikkate alınması gereken önemli bir ek faktördür. Bir lezyon heterojen veya 4 cm'den büyükse diğer etiyolojiler düşünülmelidir. Genel olarak MRG sırasında adenomlar T1 ağırlıklı görüntülerde karaciğere göre hipointens veya izointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens veya izointens olarak izlenirler.

2.4.3 Pozitron Emisyon Tomografi

F-18 izotopu ile işaretli FDG PET/BT, lenfoid ve solid tümörlerin evrelemesinde yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme tekniğidir. F-18 FDG PET/BT, adrenal lezyonların değerlendirilmesinde benign lezyonların malign lezyonlardan ayırt edilmesinde faydalıdır. Normal adrenal bezler, karaciğere benzer şekilde veya nispeten düşük FDG birikimi gösterir (93). Son çalışmalara göre malign lezyonların benign lezyonlardan ayırt edilmesinde duyarlılık %93–100 ve özgüllük %80–100 olduğu saptanmıştır. F-18 FDG PET/BT ile elde edilen görüntülerin kontrastlı BT ve wash-out değerlendirme ile birleştirilmesi ise literatüre göre %98–100 duyarlılığa ve %92–94 özgüllüğe sahiptir (92, 94). Hiperplazi, adenomlar, adrenal tüberküloz, miyelolipomlar ve ılımlı adrenal hemoraji dahil olmak üzere F-18 FDG PET/BT'de yanlış pozitif aktiviteye neden olan çeşitli süreçler bildirilmiştir. Benzer şekilde, farklı grup hastalıklar yanlış negatif F-18 FDG PET/BT sonuçlarına neden olabilir. Bunlar, F-18 FDG PET/BT'nin doğal limitleri (küçük lezyon boyutu ve büyük kistik/nekrotik bileşenler içeren adrenal kitleler) ve bronkoalveolar karsinom ve nöroendokrin tümörler gibi nispeten düşük FDG alım gösterdiği bilinen malignitelerin adrenal metastazlarını içerir (91). F-18 FDG PET/BT ile BT ve/veya MRG ile elde edilen görüntülerin kombinasyonu, bu potansiyel tanısal tuzaklardan kaçınmaya yardımcı olabilir.

2.5 Ayırıcı Tanıda Kullanılan Tarama Testleri

Adrenal kitle saptandıktan sonra yapılacak ilk şey kitlenin hormonal olarak aktivite durumunu saptamaktır, bunun için bazı biyokimyasal ve hormonal yaklaşımlar mevcuttur. CS için kullanılan en yaygın ve başlangıç testi düşük DST'dir ve duyarlılığı %73-100 arasında değişir. Deksametazon, glukokortikoid reseptörleri için yüksek afiniteye ve uzun etki süresine (biyolojik yarı ömür 36 ila 54 saat; plazma yarı ömrü 4 ila 5 saat) sahip güçlü bir sentetik kortikosteroiddir (deksametazon 0,75 mg = prednizon 5 mg = metilprednizolon 4 mg = hidrokortizon 20 mg) (95). Gecelik, 1 mg DST testi kolaylık ve rahatlık nedeniyle en sık kullanılan tarama testidir. Deksametazon 1 mg, gece 23.00 ile gece yarısı arasında oral yoldan verilir. Serum kortizol seviyeleri ertesi sabah sabah 08.00 ile 09.00 arasında ölçülür (96). İki gün, 2 mg DST: Deksametazon 0,5 mg, iki gün boyunca her 6 saatte bir (sabah 09.00, öğleden sonra 15.00, akşam 21.00, sabah 03.00) oral olarak uygulanır (toplam doz 2 mg). Serum kortizol seviyesi, uygulanan son dozdaki 6 saat (sabah 09.00) sonra ölçülür (97). Avrupa Endokrinoloji Derneği (ESE)'nin 2022 yılında yayınlanan adrenokortikal tümörlerin yönetimine ilişkin klinik kılavuzları bazı önemli noktaları ortaya koymuştur. İlk olarak, adrenal insidentalomaları olan tüm hastalarda ilk tarama testi olarak 1 mg DST önerilir, serum kortizolü 5 µg/dl'den büyük değerler endojen hiperkortizolemiyi gösterirken, 1,8 ila 5 µg/dl arasındaki değerler olası hiperkortizolemiyi düşündürür. Kortizol düzeyi 1,8 µg/dl 'den yüksek olan hastalar kardiyovasküler hastalıklar için yüksek risk altındadır (98, 99). Serum kortizol düzeyi < 1,8 µg/dl saptanması, deksametazon sonrası hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninin yeterli baskılandığını gösterir ve Cushing sendromu ekarte edilir (100). DST'de, kortizol değeri 5 µg/dl ve üzerinde saptanan hastalar ise CS olarak değerlendirilmelidir (101). İki gün 2 mg testinin spesifitesinin daha yüksek olduğuna, bu nedenle daha tanısal olduğuna dair bulgular mevcuttur, 1,8 µg/dl'nin altındaki serum kortizol düzeyleri deksametazon tarafından yeterli hipotalamus-hipofiz-adrenal aks eksenini baskılanmasını gösterir ve CS'nu ekarte eder. Serum kortizol düzeyi 1,8 µg/dl'den yüksek olan hastalarda tanı ikinci bir testle (24 saatlik idrarda serbest kortizol veya gece tükürük kortizolü) ile doğrulanmalıdır (102). CS tanısı doğrulandıktan sonra, plazma ACTH düzeyleri ölçülerek ACTH bağımsız ve ACTH bağımlı CS sınıflandırması yapılır. ACTH bağımsız CS'da, plazma ACTH düzeyi

düşüktür veya saptanamaz, bu da adrenal etiyojolojiyi gösterir. ACTH bağımlı CS'da plazma ACTH uygun olmayan şekilde normal veya yüksektir, bu da hipofiz veya ektopik bir kaynağı düşündürür. Yüksek doz DST için gecelik 8 mg DST ve 2 gün 8 mg DST kullanılır (103). Yüksek doz DST CS ayırıcı tanısında kullanılır. Hipofizer Cushing ve ektopik ACTH sendromu ayırıcı tanısı içindir. Test yüksek doz DST (2 gün süreyle 8 mg (4x2))'dir. Plazma kortizolu ve idrar kortizolunun %50 oranında baskılanması hipofizer Cushing lehinedir. Baskılanma olmaması ektopik ACTH sendromu lehinedir. Bu testi tek gecelik 8 mg olarak uygulayanlar da vardır. Cushing hastalığı olanlarda, tek gecelik 8 mg DST sonrası ertesi sabah saat 08:00'de serum kortizol düzeyi 5 µg /dl (140 nmol/L) altındadır. Bugün bu ayırım için artık daha çok inferior petrozal sinüs örnekleme tercih edilmektedir (104).

Yirmi dört saatlik idrarda serbest kortizol, böbrek sistemi tarafından filtrelenen bağlanmamış kortizolu ölçer ve 24 saatlik bir süre boyunca toplam idrar kortizol atılımının entegre bir değerlendirmesini sağlar. Toplam kortizol miktarını ölçen plazma kortizol seviyelerinin aksine, kortikosteroid bağlayıcı globulin seviyelerini etkileyen faktörlerden etkilenmez (örn. hastalık durumları veya farklı ilaçların birlikte kullanımı) (105). İdrar kortizol atılımı glomerüler filtrasyon hızına ve idrar hacmine bağlı olduğundan, böbrek yetmezliği olan hastalarda (glomerüler filtrasyon hızı 60 ml/dakikadan az) ölçümü yanlışlıkla düşük olabilir ve aşırı hidrasyon durumunda idrar hacimleri 24 saatte 5 L'yi aştığında yüksek olabilir (106, 107). İdrarda serbest kortizol seviyeleri için referans aralığı, kullanılan laboratuvar yöntemine bağlıdır, radyoimmün test veya immünometrik testlerde normal aralık <80-120 µg/24 saat veya < 220-330 nmol/24 saat olarak ölçülürken, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) kullanan ölçümlerde normal aralık < 50 µg/24 saat veya < 138 nmol/24 saat olarak belirlenir (108-110). Kortizol salgılanmasının diüurnal ritmini belirlemek ve hiperkortizolizmi göstermek için gece yarısı serum kortizolu veya gece tükürük kortizolu tarama testi olarak kullanılabilir. CS'lu hastalarda kortizol salgılanmasının normal sirkadiyen ritminin kaybolduğu ve gece geç saatlerde kortizol serum düzeyinin yükselmesinin hastalığın en erken ve en hassas belirteci olduğu bildirilmiştir (111). Ölçülen değer uyanıkken 7,5 µg/dl'nin (207 nmol/L) üzerinde, uyurken 1,8 µg/dl'nin (50 nmol/L) üzerinde ise hiperkortizolemiden şüphelenilir. Bu nedenle, uykuda gece yarısı plazma kortizol

düzeyinin 1,8 µg/dl'den düşük olması, CS tanısını dışlar (110, 112). Tükürükteki kortizol konsantrasyonları, akış hızı ve transkortin dalgalanmalarından bağımsızdır ve plazmanın serbest fraksiyonundakileri yansıtır (113). Gece yarısı tükürük kortizolü numune alınırken hasta emici pamuğu 23.00-24.00 saatleri arasında 2 veya 3 dakika bekletmeli ve toplanan numune buzdolabında saklanmalıdır. Herhangi bir yiyecek, kan, meyan kökü, duman kontaminasyonunu önlemek için numunelerin yemekten, sigara içmeden veya diş fırçalamadan en az 30 dakika önce veya 2 saat sonra toplanması gerekir (114). Ölçülen değerin 4 nmol/L (145 ng/ml) altında olması hiperkortizolizmi dışlar (110).

İnsidental adrenal kitle ile başvuran hastalarda ilk ekarte edilmesi gereken tanı feokromasitomadır. Hasta semptomatik olmasa bile feokromasitoma tarama testleri uygulanmalıdır. Tarama testi olarak 24 saatlik idrarda katekolaminler, toplam ve fraksiyone metanefrinler ve VMA ölçümü kullanılır (115). Plazma serbest metanefrinlerin veya idrar fraksiyone metanefrinlerin (normetanefrin ve metanefrin) ölçümleri, tanı için en hassas testlerdir ve feokromositomanın güvenilir şekilde dışlanmasını sağlar. Bazı ilaçlar, uygunsuz diyet veya uygun olmayan örnekleme koşulları yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir (116). Feokromositoma tanısının dışlanabilmesi için idrar fraksiyone metanefrinlerinin normal saptanması gerekmektedir. Feokromositoma tanısı için, fraksiyone metanefrinlerin testin referans aralığının üst limitinden 3–4 kat fazla olması gerekmektedir. İdrar örneklerinde VMA veya 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) gibi diğer metabolitlerin düzeylerinin ölçülmesi feokromositoma tanısı için düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Yirmi dört saatlik idrarda yüksek basınçlı sıvı kromatografi ile, nörepinefrin <500 nmol/24 saat, epinefrin <100 nmol/24 saat, normetanefrin <3000 nmol/24 saat, metanefrin <1000 nmol/24 saat, spektrofotometri yöntemi kullanılarak VMA <40 µmol/24 saat, homovalinik asit <40 µmol/24 saat, ölçülmesi feokromasitoma tanısını dışlar (117-119). Adrenal kitle ile başvuran hipertansif bir hastada şüphelenilmesi gereken bir diğer durum da PHA'dır. Hiperaldosteronizm ekarte edilirken PRA, plazma aldosteron düzeyi bakılır ve aldosteron/PRA oranı hesaplanır. PHA'sı olan hastalar, renin baskılanması ile birlikte nispeten yüksek aldosteron üretimine sahip olacak ve bu da yüksek bir aldosteron/PRA oranına yol açacaktır. Hasta sabah aç olarak örnekleme için çağrılmalı, yataktan kalktıktan sonra en az yarım saat geçmiş

olmalı ve örnekleme hasta en az 15 dakika oturduktan sonra yapılmalıdır. Test alınmadan önce potasyum tutucu diüretikler en az 4 hafta boyunca kesilmelidir. Aldosteron/PRA oranı hakkında görüş birliği mevcut değildir. Kanada 2020 Hipertansiyon Grubu verilerine göre, aldosteron düzeyi (ng/dl), PRA (ng/ml/saat) oranı > 20 ise (yüksek duyarlılık, düşük özgüllük) doğrulama testleri ve ek tiplendirme testlerine geçilebilir (120).

2.7 Hiperkortizolemi, Obezite ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

Obezite dünya çapında yaygın bir hastalık olup kardiyovasküler risk artışına neden olan diğer komorbiditeler ile ilişkilidir (121). Obezitenin yaygın komorbiditelerinden biri hipertansiyondur ve yapılan çalışmalar obeziteye bağlı hipertansiyonun, esansiyel hipertansiyon ve obezite gibi iki farklı durumun tesadüfi bir araya gelmesinden daha büyük bir prevalansta ortaya çıktığını saptamıştır (122, 123). Framingham Kalp Grubunun yaptığı bir kohort çalışmasından elde edilen verilerde, başlangıçtan itibaren vücut ağırlığındaki %5'lik artışın, dört yıllık bir gözlem süresi boyunca hipertansiyon riskini %30 artırdığını, yaklaşık aynı dereceye kadar kilo kaybının ise hem sistolik hem de diyastolik kan basıncında bir azalma ile ilişkili olduğu görülmektedir (124). Obezite hipertansiyonunun patofizyolojisi ve etiyopatogenezi karmaşıktır ve çok faktörlü görünmektedir. Bu faktörler arasında sempatik sinir sistemi aktivasyonu, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonu, insülin direnci ve hiperinsülinemi, endotel disfonksiyonu, obeziteye bağlı glomerülopati ve hiperleptinemi sayılabilir (122, 125). CS nadir görülmekle birlikte hiperkortizolemiye neden olan farklı klinik spektrumların, özellikle obezite saptanan hastalar arasında daha yaygın görüldüğü saptanmıştır (126). Hiperkortizolizm, obezite ve hipertansiyon ilişkisinin aydınlatılması bize farklı klinik spektrumlarda ortaya çıkan hiperkortizolemi durumlarında ve özellikle dirençli hipertansiyon gibi durumlarda daha etkin terapötik seçenekler bulma imkanı verecektir. Son dönemlerde özellikle son 20 yılda klinik yanıt oluşturmayan ılımlı hiperkortizolemi olarak düşünülen SCS, Tip 2 diabetes mellitus (DM), arteriyel hipertansiyon, patolojik kemik fraktürleri ve kötü bir yaşam kalitesi gibi çok çeşitli olumsuz durumların varlığı ile çeşitli şekillerde ilişkilendirilmiştir (127, 128). Çeşitli çalışmalarda, SCS hastalarında bozulmuş antikoagülasyon sistemi parametreleri, viseral yağ birikimi, artmış epikardiyal yağ kalınlığı ve artmış sol ventrikül kütlesi

gibi spesifik kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığını gösterilmiştir (129-131). Ayrıca, hiperkortizolemi saptanmayan nonfonksiyon bir adrenal insidentalomanın varlığı, diyabet ve çeşitli sistemik ateroskleroz belirteçleri gibi kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkilendirilmiştir (132-134). NFAA olan hastalardaki kardiyovasküler risk faktörlerine genel popülasyondan daha sık rastlanması, hiperkortizolemiyi dışlamak için kullanılan testlerin yeterince hassas olmadığını ve sonuçlar negatif bile olsa hiperkortizolemi durumunun olabileceğini desteklemektedir. NFAA'ların kardiyovasküler risk ve major kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi son dönemlerde araştırılmaya başlanmıştır. Bazı araştırmacılar, SCS tanısı olan (1 mg DST ile kortizol düzeyi $>1,8 \mu\text{g/dl}$) hastalarda, özellikle koroner arter hastalığı ve felç olmak üzere kardiyovasküler olay prevalansının, NFAA olan hastalardan daha yüksek olduğunu göstermiştir (99, 135-137).

Hiperkortizolizme kronik maruz kalma, yağ dokusu biyolojisindeki karmaşık sinyal ağının değiştirilerek, farklı yağ depoları üzerinde pleiotropik etkiler uygulayarak glikoz homeostazını bozabilir (138, 139). Endojen veya eksojen glukokortikoid fazlalığı durumunda bozulan yağ fizyolojisi, abdominal obeziteye ve dolaşımda serbest yağ asitleri ve trigliseritlerin düzeyinde artışa yol açar (140). Adipositlerde değişen insülin sinyal yolağı, artan lipoliz, anormal adipokin salgılanması ve düşük dereceli inflamasyon lipid düzeylerinde artışa yol açar ve periferik insülin direncini, aşikar DM'ye kadar indükler (141, 142). Cansu ve arkadaşlarının 2017'de yaptığı bir çalışmada nefropati, retinopati ve polinöropati gibi mikrovasküler komplikasyonları olan ve HbA1c'si yüksek ($>8\%$) olan diyabetli hastalarda hiperkortizolemi prevalansını %2 bulunmuştur (140). Bu çalışma, metabolik kontrolü zayıf olan Tip 2 DM hastalarında önemli oranda hiperkortizolemi varlığını göstermektedir. Bu nedenle metabolik kontrolü zayıf, obez ve hipertansif olan ve mikrovasküler komplikasyonları olan Tip 2 DM'li hastalarda 1 mg ve 2 mg DST taranması önerilmektedir (143). SCS ve NFAA hastalarının uzun dönem sonuçlarını gösteren 2020'de yapılan bir çalışmada, cerrahi olarak tedavi edilen SCS hastalarında, otonom kortizol aşırı üretiminin sonlanması nedeniyle klinik olarak bel çevresi olarak ifade edilen visceral yağlanmada önemli bir azalma olduğu saptanmıştır (141). Yine aynı çalışmada adrenektomi uygulanan iki grupta da, 12 aylık bir takipten sonra, obezite, hipertansiyon, metabolik sendrom prevalansı ve 24 saatlik ortalama sistolik

kan basıncı ve kullanılan ortalama antihipertansif ilaç sayısında önemli bir azalma gözlenmiştir (144).

Literatürdeki kanıtlara göre klinik bulgusu olmasa dahi hiperkortizolizmin, daha kötü lipit profiline, dirençli arteriyel hipertansiyona, glukoz intoleransı veya tip 2 DM'e, obeziteye, dislipidemiye, MS'a neden olduğu gözlenmiştir.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olgular

Bu çalışmaya 15 Aralık 2020 ve 15 Aralık 2023 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Kliniğinde yatırılarak takip edilen 18 yaş üstü adrenal insidentolama tanılı olgular alınmıştır. Adrenal insidentaloma tanısıyla yatırılan olgular, NFAA ve SCS saptanan adrenal adenomlar olarak iki gruba ayrılarak klinik, metabolik ve hormonal parametreleri ve kardiyovasküler risk faktörleri değerlendirilmiştir.

3.2 Amaç

Adrenal insidentalomalar rutin taramalarda tesadüfen tespit edilen çoğunlukla nonfonksiyone, benign ve asemptomatik lezyonlardır. Adrenal insidentalomaları adrenal korteks ve medulladan kaynaklanan benign ve malign tümörler, metastazlar, bazı infiltratif hastalıklar oluşturmaktadır. Bunların önemli bir bölümü nonfonksiyonedir, bir kısmı da bir SCS, feokromositoma, aldosteronoma gibi hormon aktif adenomlardır. Nonfonksiyone kitleler ve SCS saptanan adrenal adenomlar çoğunlukla klinik takibe alınır ve hastalar belli aralıklarla hormonal aktivite açısından değerlendirilirler. Son dönemde yapılan çalışmalarda SCS ve hatta NFAA olan hastaların metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar açısından genel popülasyona göre daha yüksek riskli olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada, 15 Aralık 2020 ve 15 Aralık 2023 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Kliniğinde yatırılıp takip edilen 18 yaş üstündeki NFAA ve SCS'lu hastaların klinik, metabolik, hormonal olarak ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından karşılaştırılması, klinik ve metabolik özelliklerin hormonal parametrelerle ilişkisinin saptanması ve cerrahiye öngördüren parametrelerin saptanması amaçlanmıştır.

3.3 Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya 15 Aralık 2020 ve 15 Aralık 2023 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Kliniğinde yatırılarak takip edilen 18 yaş ve üstündeki adrenal insidentolama tanılı olgular alınmıştır.

Adrenal kitle saptanan olgularda; adrenal karsinom, metastaz, kist, myelolipom ve adenom dışındaki diğer lezyonlar BT ve MRG sonucuna göre dışlanmıştır. Aşkar CS, feokromasitoma, PHA ve konjenital adrenal hiperplazi biyokimyasal testlere göre dışlanmıştır. Gebe kadınlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.4 Yöntem

Olgular hastane elektronik bilgi yönetim sistemi ve arşiv dosyalarından retrospektif olarak incelenmiştir. Yukarıda bahsedilen dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre olgular NFAA ve SCS olarak iki gruba ayrılmıştır. Olguların tanı ve takiplerindeki verileri belirlenen parametreler eşliğinde kaydedilmiştir. Tüm olgularda yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, bel, kalça, bel/kalça oranı (BKO), sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) gibi demografik ve klinik parameler kaydedilmiştir. Laboratuvar parametrelerinden serumda HbA1c, açlık plazma glukozu, total kolesterol, LDL kolesterol (Düşük Dansiteli Lipoprotein kolesterol), HDL kolesterol (Yüksek Dansiteli Lipoprotein kolesterol), trigliserit, ALT, AST, TSH, sT4, ACTH, bazal kortizol, SCS olgularında bakıldıysa gece yarısı kortizolü, aldosteron, PRA, DHEAS, total testosteron, 1,4-delta androstenedion, 17-OH progesteron ve SCS olgularında bakıldıysa tükürük kortizol düzeyleri; SCS olgularında bakıldıysa 24 saatlik idrarda ise kortizol, 5-HIAA, adrenalin, dopamin, metanefrin, noradrenalin, normetanefrin, VMA ve HVA kaydedilmiştir. Komorbidite olarak prediyabet, MS, DM, HT, obezite, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık (KVH), kronik kalp yetmezliği (KKY) ve osteoporoz kaydedildi. Tanı sırasında kullanılan BT veya MRG sonucunda tespit edilen adenom boyutu ve bilateral veya unilateral olup olmadığı kaydedilmiştir. Bunlar dışında olguların takip edilme veya cerrahi yapılma durumları kaydedilmiştir.

3.4.1 NFAA ve SCS Tanısı

Tüm olgularda feokromasitoma ve PHA dışlanmıştır. Feokromasitoma için 3 gün katekolaminsiz diyet uygulandıktan sonra 24 saatlik idar toplanarak bakılan idrar HPLC ile nörepinefrin <500 nmol/24 saat, epinefrin < 100 nmol/24 saat, normetanefrin <3000 nmol/24 saat, metanefrin <1000 nmol/24 saat, VMA <40 µmol/24 saat, HVA <40 µmol/24 saat düzeyleri olan olgularda feokromasitoma dışlanmıştır (114-116). Aldosteron (ng/dl)/PRA (ng/ml/saat) oranı <20 olan

olgularda PHA dışlanmıştır (117). CS kliniği olmayan ve 1 mg DST sonucu kortizol düzeyi $<1,8 \mu\text{g/dl}$ olarak sonuçlanan olgular NFAA olarak kabul edilmiştir (142, 143). 1 mg DST sonucu kortizol düzeyi $\geq 1,8 \mu\text{g/dl}$ olan olgulara 2 gün 2 mg DST uygulanmıştır. Hem CS kliniği olan hem de 1 mg ve 2 gün 2 mg DST sonucu $\geq 1,8 \mu\text{g/dl}$ olan olgular aşık CS tanısı olarak çalışma dışı bırakılmıştır. 1 mg DST sonucu kortizol düzeyi $\geq 1,8 \mu\text{g/dl}$ ve 2 gün 2 mg DST sonucu kortizol düzeyi $<1,8 \mu\text{g/dl}$ ve CS kliniği olmayan olgular NFAA olarak kabul edilmiştir. 1 mg DST sonucu kortizol düzeyi $\geq 1,8 \mu\text{g/dl}$ ve 2 gün 2 mg DST sonucu $\geq 1,8 \mu\text{g/dl}$ olarak sonuçlanan, klinik olarak hiperkortizolemi bulgusu olmayan olgular SCS kabul edilmiştir (145).

3.4.2 Komorbiditelerin Tanımı

Amerika Diyabet Derneği (ADA) 2022 kılavuzuna göre plazma açlık glukozu 100-126 mg/dL veya HbA1c %5,7-6,4 arasında olan olgular prediyabet kabul edilmiştir (146). Amerikan Kalp Derneği/Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü'ne göre aşağıda belirtilen kriterlerden herhangi üçünü sağlayan olgular metabolik sendrom olarak kabul edilmiştir: bel çevresi erkeklerde 102 cm veya daha büyük, kadınlarda 88 cm veya daha büyük, trigliserit 150 mg/dl veya daha fazla, HDL-kolesterol erkeklerde $<40 \text{ mg/dl}$ ve kadınlarda $<50 \text{ mg/dl}$, kan basıncı 130/85 mmHg veya daha yüksek, açlık plazma glukozu 100 mg/dl veya daha fazla (her bir kriter için ilaç kullanıyor olmak da pozitif kabul edilmiştir) (147). ADA 2022 kılavuzuna göre, HbA1c $>\%6,5$ veya plazma açlık glukozu $>126 \text{ mg/dl}$ olan veya önceden DM tanısı olan veya diyabet ilaçları kullanan olgular DM kabul edilmiştir (146). Avrupa Hipertansiyon Grubu (ESH) 2023 kılavuzuna göre SKB 140 mmHg veya üzerinde ve DKB 90 mmHg veya üzerinde olan olgular, önceden teşhisi olan veya antihipertansif ilaç kullanan olgular hipertansiyon (HT) kabul edilmiştir. (148) Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tanımına göre, VKİ 30 kg/m^2 ve üzeri olan olgular obez olarak kabul edilmiştir (149). TEMD kılavuzuna göre plazma total kolesterol 200 mg/dl ve LDL-kolesterol 130 mg/dl olan veya önceden tanı almış veya lipid bozukluğu için ilaç kullanan olgular dislipidemi olarak kabul edilmiştir (150). Daha önce koroner arter hastalığı (KAH) tanısı almış olgular KAH kabul edildi. Hasta anamnezlerine bakılarak daha önce kronik kalp yetmezliği (KKY) tanısı almış olgular KKY olarak kabul edilmiştir, olguların ekokardiyografi bulguları ve KKY açısından detaylı

bilgilerine ulaşılamadı. WHO tanımına göre dual enerji X-ray absorbsiometrisi (DXA) postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde T skoru, premenopozal kadın ve 50 yaş altı erkeklerde Z skoru -2,5 standart sapma ve altında saptanan olgular ve daha önce tanı almış ya da ilaç kullanan olgular osteoporoz kabul edildi (151).

3.4.3 Laboratuvar Ölçümleri

Biyokimyasal ve hormonal parametreler için ölçüm yöntemleri ve normal referans aralıkları Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Laboratuvar parametrelerinde kullanılan yöntemler ve normal referans aralıkları

	Yöntem	Referans Aralığı
HbA1c, %	HPLC	4,80-6,00
Glukoz, mg/dl	Heksokinaz	82,00-115,00
Total Kolesterol, mg/dl	Kolesterol oksidaz, esteraz, peroksidaz	0,00-200,00
LDL Kolesterol, mg/dl	Direkt ölçüm, polimer	0,00-130,00
HDL Kolesterol, mg/dl	Direkt ölçüm, polimer	35,00-55,00
Trigliserit, mg/dl	Enzimatik end point	0,00-200,00
ALT (GPT), U/L	UV (P5P ilaveli)	0,00-41,00
AST (GOT), U/L	UV (P5P ilaveli)	0,00-40,00
Kreatinin, mg/dl	Alkaline picrate metodu, IFCC-IDMS standardize	0,70-1,20
TSH, µIU/ml	Elektrokemilüminesans	0,27-4,20
sT4, ng/dl	Elektrokemilüminesans	0,90-1,68
ACTH, pg/ml	Kemilüminesans	0,00-46,00
Kortizol, µg/dl	Elektrokemilüminesans	2,47-19,50
Tükrük kortizolü, µg/dl	Elektrokemilüminesans	Yok
Gece yarısi kortizolü, µg/dl	Elektrokemilüminesans	0,00-1,80
Aldosteron, ng/dl	Radioimmunoassay	3,47-27,5
Plazma Renin Aktivitesi, ng/ml/saat	Radioimmunoassay	0,30-4,88
DHEAS, µg/dl	Kemilüminesans	35,00-430,00
Total testosteron, ng/dl	Elektrokemilüminesans	6,00-82,00
1,4-Delta androstenedion, ng/ml	Kemilüminesans	0,40-2,60
17-OH Progesteron, ng/ml	Radioimmunoassay	0,13-3,20
24 saatlik idrarda kortizol , µg/24 saat	Elektrokemilüminesans	Yok
5-HIAA, mg/24 saat	HPLC	2,00-8,00
Adrenalin, µg/24 saat	HPLC	4,00-20,00
Dopamin, µg/24 saat	HPLC	62,00-446,00
Metanefrin, µg /24 saat	HPLC	0,00-276,00
Noradrenalin, µg/24 saat	HPLC	23,00-105,00
Normetanefrin, µg/24 saat	HPLC	0,00-632,00
VMA, mg/24 saat	HPLC	4,10-1,60
HVA, mg/24 saat	HPLC	4,60-1,80

17-OH Progesteron, 17-hidroksi progesteron; 5-HİAA, 5-hidroksi indol asetik asit; ACTH, adrenokortikotropik hormon; ALT, alanin transaminaz; AST, aspartat transaminaz; DHEAS; dehidroepiandesteron sülfat; HDL-kolesterol, yüksek dansiteli lipit-kolesterol; HPLC, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi; HVA, homovalinik asit; IFCC-IDMS, Ulusal Klinik Kimya Ve Tıp Laboratuvar-izotop dilüsyon kitle spektrometrisi; LDL-kolesterol, düşük dansiteli lipit-kolesterol; P5P, pridoksal-5-fosfat; sT4, serbest tiroksin; TSH, tiroit stümlan hormon; UV, ultraviyole; VMA, vanil mandelik asit.

3.5 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde, SPSS v21 IBM Corp, NY, USA yazılımı kullanılmıştır. İlk olarak, katılımcıların demografik özellikleri (örneğin, yaş ve cinsiyet) ve klinik parametreleri (örneğin, Subklinik Cushing ve Nonfonksiyonel Adrenal İnsidentaloma varlığı) tanımlayıcı istatistikler kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede, sayısal veriler için ortalamalar ve standart sapmalar; kategorik veriler için ise frekanslar ve yüzdelikler hesaplanmıştır. Ayrıca, araştırma sorularına bağlı olarak farklı olgu grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların olup olmadığını belirlemek için çeşitli testler uygulanmıştır. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine Shapiro-Wilk testi ile bakılmıştır. Test sonucunda veriler normal dağılım göstermediği için ortanca, çeyrekler açıklığı (interquartile range, (IQR)) olarak ifade edilmiştir. İki bağımsız grup arasındaki sayısal verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi; kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Analizler sırasında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.5 Etik Kurul Araştırma İzni

Çalışmaya başlamadan önce Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08.12.2023 tarih, 2023000402-3 başvuru no ve 2023/402 OMUKAEK No ile onay alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1 Tanımlayıcı Bulgular

Çalışmaya toplam 386 olgu dahil edildi. Olguların 324'ü (%83,9) NFAA, 62'si (%16,1) SCS idi. Olguların yaş ortalaması 56,93 ($\pm 9,81$) idi, 291 (%75,4) kadın, 95 (%24,6) erkek olgu vardı. Tanıda 213 (%54,5) olguda BT, 173 (%45,5) olguda MRG kullanılmıştı. Olguların 327'sinde (%85) unilateral, 55'inde (%14,4) bilateral kitle tespit edildi (Tablo 2). Saptanan insidentalomaların ortalama boyutu 22,17 ($\pm 10,66$) mm idi. Olguların 371'i (%96,1) uzun dönemde klinik olarak takip edilirken, 15'ine (%3,9) adrenelektomi uygulanmıştı (Tablo 2). VKİ ortalama 31,6 ($\pm 6,4$) kg/m², bel çevresi 106,06 ($\pm 14,38$) cm, BKO 0,93 ($\pm 0,08$), SKB 126,03 ($\pm 14,01$) mmHg ve DKB 76,27 ($\pm 9,09$) mmHg idi.

Tablo 2. Tüm grubun radyolojik verileri ve tedavide seçilen yöntemler

Radyolojik Veriler	Sayı (n)	Yüzde (%)
MRG	173	45,5
BT	213	55,5
Bilateral	55	14,4
Unilateral	327	85,4
Sonuç	Sayı(n)	Yüzde(%)
Takip	371	96,1
Ameliyat	15	3,9
	Ortalama (SS)	
Adenom boyutu, mm	22,17 ($\pm 10,66$)	

BT; bilgisayarlı tomografi, MRG; manyetik rezonans; SS, standart sapma.

Tüm adrenal insidentaloma olgularının laboratuvar parametreleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Tüm adrenal insidentaloma olgularının laboratuvar parametreleri

Laboratuvar Değeri	Ortalama	Standart Sapma	Ulaşılabilir Veri, n/n
HbA1c, %	6,63	3,74	249/386
Glukoz, mg/dl	110,88	51,71	386/386
Total Kolesterol, mg/dl	199,69	44,90	247/386
LDL Kolesterol, mg/dl	118,00	35,25	214/386
HDL Kolesterol, mg/dl	48,09	12,47	244/386
Trigliserit, mg/dl	169,56	133,55	246/386
ALT (GPT), U/L	18,95	11,68	386/386
AST (GOT), U/L	20,83	14,86	346/386
Kreatinin, mg/dl	0,8	7,81	374/386
TSH, µIU/ml	1,95	1,61	318/386
sT4, ng/dl	1,24	0,21	276/386
ACTH, pg/ml	20,16	26,11	383/386
Kortizol, µg/dl	13,51	5,39	381/386
Tükrük kortizolü, µg/dl	0,11	0,06	7/386
Gece yarısı kortizolü, µg/dl	7,20	4,48	16/386
Aldosteron, ng/dL	12,53	10,99	374/386
Plazma Renin Aktivitesi, ng/ml/saat	2,23	4,80	377/386
DHEAS, µg/dL	74,85	67,73	358/386
Total Testosteron, ng/dL	264,59	272,24	14/386
1,4-Delta androstenedion, ng/mL	0,93	0,82	339/386
17-OH Progesteron, ng/mL	0,80	0,64	374/386
24 Saatlik idrarda kortizol , µg/24 saat	5,08	6,54	33/386
5-HİAA, mg/24 saat	4,26	2,18	366/386
Adrenalin, µg/24 saat	7,17	19,43	171/386
Dopamin, µg/24 saat	261,49	113,65	371/386
Metanefrin, µg /24 saat	107,33	77,00	370/386
Noradrenalin, µg/24 saat	42,57	32,88	368/386
Normetanefrin, µg/24 saat	283,84	146,52	365/386
VMA, mg/24 saat	3,84	1,64	370/386
HVA, mg/24 saat	5,12	2,37	362/386

17-OH Progesteron, 17-hidroksi progesteron; 5-HİAA, 5-hidroksi indol asetik asit; ACTH, adrenokortikotropik hormon; ALT, alanin transaminaz; AST, aspartat transaminaz; DHEAS; dehidroepiandesteron sülfat; HDL-kolesterol, yüksek dansiteli lipit-kolesterol; HVA, homovalinik asit; LDL-kolesterol, düşük dansiteli lipit-kolesterol; sT4, serbest tiroksin; TSH, tiroit stimulan hormon; VMA, vanil mandelik asit.

Tüm olguların komorbiditeleri değerlendirildiğinde; prediyabet 91 (%23,6), MS 105 (%27,2), DM 123 (%31,9), HT 239 (%61,9), dislipidemi 139 (%36,0), KVH 85

(%22,0), KKY 7 (%1,8), obezite 150 (%38,6) ve osteoporoz 9 (%2,3) olguda tespit edilmiştir. Olgulara eşlik eden komorbiditeler Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Tüm gruba eşlik eden komorbiditeler

Komorbidite	Sayı (n)	Yüzde (%)	Ulaşılabilir Veri n/n
Prediyabet	91	23,6	386/386
MS	105	27,2	253/386
DM	123	31,9	386/386
HT	239	61,9	386/386
Obezite	150	38,9	232/386
Dislipidemi	139	36,0	386/386
KVH	85	22,0	386/386

DM, diabetes mellitus; HT, hipertansiyon; KVH, kardiyovasküler hastalık; MS, metabolik sendrom.

4.2 NFAA ve SCS Gruplarının Demografik, Klinik, Metabolik Ve Hormonal Açından Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen 386 olgunun 324’ü (%83,9) NFAA, 62’si (%16,1) SCS idi. NFAA grubunda ortalama (IQR) yaş 57,00 (13,00), SCS grubunda ortalama (IQR) yaş 57,00 (13,75) idi. NFAA grubu 247 (%76) kadın ve 77 (%24) erkekten oluşuyordu, SCS grubu ise 44 kadın (%71) ve 18 (%29) ve erkekten oluşuyordu. Yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında fark saptanmadı ($p > 0,05$). İki grubun VKİ, bel çevresi, BKO, SKB ve DKB benzerdi (tüm p ’ler $> 0,05$). Sonuçlar Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5. NFAA ve SCS grupları arasında demografik ve metabolik parametrelerin karşılaştırmalı değerlendirilmesi

	NFAA	SCS	p	Ulaşılabilir Veri	
				NFAA, n	SCS, n
Yaş (yıl), ortalama (IQR)	57,00 (13,00)	57,00 (13,75)	0,135	324/324	62/62
Cinsiyet, n/n kadın/erkek, (%)	247 (76)/77 (24)	44 (71)/18 (29)	0,471	324/324	62/62
VKİ (kg/m ²), ortalama (IQR)	31,00 (7,55)	30,00 (8,2)	0,255	232/324	46/62
Bel çevresi (cm), ortalama (IQR)	108,00 (17,00)	102,00 (16,00)	0,262	207/324	43/62
BKO, ortalama (IQR)	0,92 (0,08)	0,96 (0,10)	0,080	207/324	43/62
SKB (mm/Hg), ortalama (IQR)	120,00 (10,00)	120,00 (20,00)	0,073	324/324	62/62
DKB (mm/Hg), ortalama (IQR)	70,00 (10,00)	80,00 (20,00)	0,263	324/324	62/62

BKO, bel kalça oranı; DKB, diastolik kan basıncı; IQR, çeyrekler aralığı; NFAA, nonfonksiyon adrenal adenom; SCS, Subklinik Cushing Sendromu; SKB, sistolik kan basıncı; VKİ, vücut kitle indeksi.

Tanı anında tercih edilen görüntüleme yöntemine göre iki grup değerlendirildi. MRG, NFAA grubunda 141 (%43) olguda, SCS grubunda 32 (%52) olguda tercih

edilmişti. BT ise NFAA grubunda 184 (%57) olguda, SCS grubunda 30 (%48) olguda tercih edilmişti. Görüntüleme yöntemi tercihi açısından iki grup arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). Adrenal kitlenin bilateral ya da unilateral olmasına göre iki grup değerlendirildiğinde NFAA grubunda 38 (%12) olgunun adrenal kitlesi bilateral, SCS grubunda ise 17 (%28) olgunun adrenal kitlesi bilateral, fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$). Olgular tedavi süresince, klinik takip ve cerrahi operasyon tercih edilme durumuna göre değerlendirildi. NFAA grubunda 321 (%99) olgu takip edildi, 3 (%1) olguya cerrahi operasyon uygulandı. SCS grubunda 50 (%81) olgu takip edildi, 12 (%19) olguya cerrahi operasyon uygulandı, operasyon oranları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). NFAA grubunda adrenal kitle boyut ortanca (IQR) değeri 20,00 (13,00) mm, SCS grubunda adenom boyutu ortanca (IQR) değeri 26,50 (15,00) mm idi ve adenom boyutu açısından fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Sonuçlar Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. NFAA ve SCS grupları arasında radyolojik değerlendirme ve tedavi seçimi

		NFAA	SCS	P	Ulaşılabilir Veri	
					NFAA, n/n	SCS, n/n
MRG, n (%)		141 (43)	32 (52)	0,263	319/324	61/62
BT, n (%)		184 (57)	30 (48)	0,264	323/324	62/62
Bilateral, n (%)		38 (12)	17 (28)	0,002	321/62	61/62
Unilateral, n (%)		282 (88)	45 (72)	0,004	321/324	62/62
Sonuç	Operasyon, n (%)	3 (1)	12 (19)	<0,001	324/324	62/62
	Takip, n (%)	321 (99)	50 (81)			
Adenom boyutu (mm), ortanca (IQR)		20,00 (13,00)	26,50 (15,00)	<0,001	323/324	62/62

BT, bilgisayarlı tomografi; IQR, çeyrekler aralığı; MRG, manyetik rezonans görüntüleme; NFAA, nonfonksiyone adrenal adenom; SCS, Subklinik Cushing Sendromu.

NFAA ve SCS grubunda laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında glukoz değeri ortanca (IQR) NFAA grubunda 99,60 (24,95), SCS grubunda 107,15 (55,28) idi. SCS grubunda glukoz ortancası daha yüksekti ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,019$). Total kolesterol değeri ortanca (IQR) NFAA grubunda 200,05 (58,35), SCS grubunda 178,40 (69,30) idi ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,022$). HbA1c, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, ALT, AST, kreatin, TSH ve sT4 açısından gruplar arasında fark saptanmadı (tüm p ’ler $>0,05$). Sonuçlar Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. NFAA ve SCS grupları arasında laboratuvar parametrelerin karşılaştırmalı değerlendirilmesi

	NFAA	SCS	p	Ulaşılabilir Veri	
				NFAA, n/n	SCS, n/n
HbA1c, %, ortalanca (IQR)	5,80 (1,30)	5,95 (1,15)	0,675	203/324	46/62
Glukoz, mg/dL, ortalanca (IQR)	99,60 (24,95)	107,15 (55,28)	0,019	324/324	62/62
Total Kolesterol, mg/dL ortalanca (IQR)	200,05 (58,35)	178,40 (69,30)	0,022	200/324	47/62
LDL Kolesterol, mg/dL, ortalanca (IQR)	117,27 (42,70)	107,39 (59,60)	0,099	172/324	42/62
HDL Kolesterol, mg/dL, ortalanca (IQR)	47,10 (15,75)	44,80 (16,80)	0,517	197/324	47/62
Trigliserit, mg/dL, ortalanca (IQR)	143,70 (93,70)	126,00 (114,60)	0,201	199/324	47/62
ALT, U/L, ortalanca (IQR)	16,50 (11,68)	14,8 (8,98)	0,082	324/324	62/62
AST, U/L, ortalanca (IQR)	17,90 (7,10)	18,30 (6,70)	0,448	324/324	62/62
Kreatinin, mg/dL, ortalanca (IQR) ortalanca	0,76 (0,21)	0,79 (0,25)	0,273	320/324	60/62
TSH, µIU/ml, ortalanca (IQR)	1,56 (1,56)	1,52 (1,43)	0,815	262/324	56/62
sT4, ng/dL, ortalanca (IQR)	1,20 (0,25)	1,24 (0,30)	0,187	226/324	50/62

ALT, alanin transaminaz; AST, aspartat transaminaz; HDL kolesterol, yüksek dansiteli lipit-kolesterol; IQR, çeyrekler aralığı; LDL kolesterol, düşük dansiteli lipit-kolesterol; NFAA, nonfonksiyone adrenal adenom; SCS, subklinik cushing sendromu; sT4, serbest tiroksin; TSH, tiroit stümlan hormon.

NFAA ve SCS grubunda adrenal hormonlar karşılaştırıldı. ACTH değeri ortalanca (IQR), NFAA grubunda 15,9 (12,08) pg/ml, SCS grubunda 9,3 (9,53) pg/ml idi ve aralarındaki fark SCS grubunda istatistiksel anlamlı olarak düşüktü ($p<0,001$). DHEAS değeri ortalanca (IQR), NFAA grubunda 62,40 (61,75) µg/dl, SCS grubunda 33,50 (40,38) µg/dl idi, SCS grubunda istatistiksel anlamlı olarak düşüktü ($p<0,001$). Normetanefrin değeri ortalanca (IQR), NFAA grubunda 257,14 (167,13) µg/24 saat, SCS grubunda 231,08 (135,35) µg/24 saat idi, SCS grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,033$). Kortizol, aldosteron, plazma renin aktivitesi, 1,4-Delta androstenedion, 17-OH Progesteron, 5-HİAA, adrenalın, dopamin, metanefrin, noradrenalin, VMA ve HVA değerleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı (tüm p'ler $>0,05$). 24 saatlik idrarda kortizol, gece yarısı kortizolü, tükürük kortizolü ve total testosteron veri eksikliği nedeniyle değerlendirilemedi. Sonuçlar Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. NFAA ve SCS grupları arasında adrenal hormonların karşılaştırmalı değerlendirilmesi

	NFAA	SCS	p	Ulaşılabılır Veri	
				NFAA, n/n	SCS, n/n
ACTH, pg/ml , ortalca (IQR)	15,9 (12,08)	9,3 (9,53)	<0,001	321/324	62/62
Kortizol, µg/dl, ortalca (IQR)	12,56 (7,08)	12,63 (7,16)	0,070	319/324	62/62
Aldosteron, ng/dl, ortalca (IQR)	10,45 (9,75)	9,27 (8,42)	0,057	314/324	60/62
Plazma Renin Aktivitesi, ng/ml/saat, ortalca (IQR)	0,80 (1,75)	0,62 (1,72)	0,062	316/324	61/62
DHEAS µg/dl, ortalca (IQR)	62,40 (61,75)	33,50 (40,38)	<0,001	298/324	60/62
1,4-Delta androstenedion, ng/ml, ortalca (IQR)	0,65 (1,00)	0,50 (0,95)	0,118	278/324	61/62
17-OH Progesteron, ng/ml, ortalca (IQR)	0,63 (0,75)	0,70 (0,74)	0,797	313/324	61/62
5-HİAA, mg/24 saat, ortalca (IQR)	3,97 (2,05)	3,86 (3,15)	0,938	310/324	56/62
Adrenalin, µg/24 saat, ortalca (IQR)	3,55 (4,60)	3,41 (2,75)	0,266	147/324	24/62
Dopamin, µg/24 saat, ortalca (IQR)	247,97 (141,57)	216,93 (165,92)	0,087	313/324	58/62
Metanefrin, µg /24 saat, ortalca (IQR)	93,26 (70,09)	99,71 (56,01)	0,689	312/324	58/62
Noradrenalin, µg/24 saat, ortalca (IQR)	37,57 (23,46)	33,52 (37,57)	0,139	311/324	57/62
Normetanefrin, µg/24 saat, ortalca (IQR)	257,14 (167,13)	231,08 (135,35)	0,033	307/324	58/62
VMA, mg/24 saat, ortalca (IQR)	3,66 (1,94)	3,31 (1,58)	0,071	314/324	56/62
HVA, mg/24 saat, ortalca (IQR)	4,76 (2,60)	4,26 (2,79)	0,114	306/324	56/62

17-OH Progesteron, 17-hidroksi progesteron; 5-HİAA, 5-hidroksi indol asetik asit; ACTH, adrenokortikotropik hormon; DHEAS; dehidroepiandesteron sülfat; HVA, homovalinik asit; IQR, çeyrekler aralığı; NFAA, nonfonksiyone adrenal adenom ; SCS, Subklinik Cushing Sendromu; VMA, vanil mandelik asit.

Gruplar komorbiditeler açısından karşılaştırıldığında; HT, NFAA grubunda 193 (%60) olguda, SCS grubunda 46 (%74) olguda mevcuttu ve SCS grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,042$). Prediyabet, MS, DM, obezite, dislipidemi ve KVH açısından iki grup arasında fark saptanmadı (tüm p 'ler $>0,05$). Sonuçlar Tablo 9'da gösterilmiştir. KKY, NFAA grubunda 4 (%1), SCS grubunda 3 (%5) olguda saptandı, veri eksikliği nedeniyle değerlendirme yapılamadı. Osteoporoz, NFAA grubunda 7 (%2) olguda, SCS grubunda 2 (%3) olguda mevcuttu veri eksikliği nedeniyle değerlendirme yapılamadı.

Tablo 9. NFAA ve SCS gruplarının komorbidite açısından karşılaştırılması

Komorbiditeler	NFAA	SCS	p	Ulaşılabilir Veri	
				NFAA, n/n	SCS, n/n
Prediabet, n (%)	78 (24)	13 (21)	0,725	324/324	62/62
MS, n (%)	83 (26)	22 (35)	0,282	210/324	43/62
DM, n (%)	97 (30)	26 (42)	0,088	324/324	62/62
HT, n (%)	193 (60)	46 (74)	0,042	324/324	62/62
Obezite, n (%)	126 (39)	24 (39)	1,000	324/324	62/62
Dislipidemi, n (%)	115 (35)	24 (39)	0,735	324/324	62/62
KVH, n (%)	69 (21)	16 (26)	0,537	324/324	62/62

DM, diabetes mellitus; HT, hipertansiyon; KVH, kardiyovasküler hastalık; MS, metabolik sendrom; NFAA, nonfonksiyone adrenal adenom; SCS, Subklinik Cushing Sendromu.

4.3 Operasyon Nedenleri Ve Sonuçları

NFAA grubunda 3 olguya, SCS grubunda ise 12 olguya operasyon uygulanmıştır. Olguların yaşı, cinsiyeti, adenom boyutu, operasyon nedeni ve patoloji sonuçları Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 10. SCS grubunda operasyon nedenleri

NFAA	Yaş/cinsiyet	Adenom boyutu (mm)	Operasyon nedeni	Patoloji Sonucu
Olgu 1	58/K	45	Boyut	ACA
Olgu 2	64/K	42	Boyut	ACA
Olgu 3	48/E	63	Boyut	Myofibroblastik proliferasyon
SCS	Yaş/cinsiyet	Adenom boyutu (mm)	Operasyon nedeni	Patoloji Sonucu
Olgu 1	61/K	37	Klinik yakınma(Akne ve kilo alımı), boyut	ACA
Olgu 2	68/K	35	Boyut	ACA
Olgu 3	43/K	44	Boyut	ACA
Olgu 4	62/K	40	Kilo vermede zorluk	ACA
Olgu 5	43/K	49	Boyut	ACA
Olgu 6	55/E	44	Boyut	ACA, ganglionörom
Olgu 7	59/E	35	Veri yok	Ulaşılamadı
Olgu 8	78/E	67	Adenom içine kanama	ACA
Olgu 9	68/K	54	Boyut	ACA
Olgu 10	51/K	45	Boyut	ACA
Olgu 11	70/K	42	Boyut	ACA, hemanjiom
Olgu 12	65/E	42	Boyut	ACA

ACA, adrenokortikal adenom; K, kadın; E, erkek; NFAA, nonfonksiyone adrenal adenom

4.4 Takip Edilen ve Operasyon Olan Subklinik Cushing Sendromlu Olguların Demografik, Klinik, Metabolik Ve Hormonal Açısından Karşılaştırılması

SCS grubuna dahil olan 62 olgu ‘takip’ ve ‘operasyon’ olarak iki gruba ayrıldı. Olguların 50’si (%80,64)’ü takip edilmiş, 12’sine (%19,36) operasyon uygulanmıştı. Takip grubunda ortalama (IQR) yaş 60,50 (13,00), operasyon grubunda ortalama (IQR)

yaş 61,50 (14,50) idi. Takip grubu 36 (%72) kadın ve 14 (%28) erkekten oluşuyordu, operasyon grubu ise 7 (%58) kadın ve 5 (%41) ve erkekten oluşuyordu. Yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında fark saptanmadı ($p > 0,05$). İki grubun VKİ, bel çevresi, BKO, SKB ve DKB benzerdi (tüm p 'ler $> 0,05$). Sonuçlar Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 11. Takip ve operasyon grupları arasında demografik ve metabolik parametrelerin karşılaştırmalı değerlendirilmesi

	Takip	Operasyon	p	Ulaşılabilir Veri	
				Takip, n/n	Operasyon, n/n
Yas (yıl), ortanca (IQR)	60,50 (13,00)	61,50 (14,50)	0,701	50/50	12/12
Cinsiyet, n/n kadın/erkek, (%)	36 (72)/14 (28)	7 (58)/ 5 (41)	0,487	50/50	12/12
VKİ (kg/m²), ortanca (IQR)	29,20 (8,00)	31,00 (8,30)	0,183	35/50	11/12
Bel çevresi (cm), ortanca (IQR)	99,00 (16,00)	112,00 (22,00)	0,252	32/50	11/12
BKO, ortanca (IQR)	0,96 (0,10)	0,96 (0,11)	0,859	32/50	11/12
SKB (mm/Hg), ortanca (IQR)	120,00 (20,00)	130,00 (20,00)	0,563	41/50	12/12
DKB (mm/Hg), ortanca (IQR)	80,00 (20,00)	75,00 (15,00)	0,728	41/50	12/12

BKO, bel kalça oranı; DKB, diastolik kan basıncı; IQR, çeyrekler aralığı; SKB, sistolik kan basıncı; VKİ, vücut kitle indeksi.

Tercih edilen görüntüleme yöntemlerine göre iki grup değerlendirildi. MRG, takip grubunda 28 (%57,1) olguda, operasyon grubunda 4 (%33,3) olguda tercih edilmişti. BT ise takip grubunda 22 (%44,0) olguda, operasyon grubunda 8 (%60,7) olguda tercih edilmişti. Takip grubunda 13 (%26,5), operasyon grubunda ise 4 (%33,5) olgunun adrenal kitlesi bilateral idi. Tercih edilen görüntüleme yöntemi ve bilateralite açısından iki grup arasında fark saptanmadı ($p > 0,05$). Takip grubunda adrenal kitle boyut ortanca (IQR) değeri 25,00 (9,00) mm, operasyon grubunda adenom boyutu ortanca (IQR) değeri 41,50 (11,00) mm idi ve adenom boyutu açısından fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Sonuçlar Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Takip ve operasyon grupları arasında radyolojik değerlendirme ve adenom boyutu

	Takip	Operasyon	p	Ulaşılabilir Veri	
				Takip, n/n	Operasyon, n/n
MRG, n (%)	28 (57,0)	4 (39,3)	0,139	49/50	12/12
BT, n (%)	22 (43,0)	8 (60,7)	0,158	50/50	12/12
Bilateral, n (%)	13 (26,0)	4 (33,3)	0,723	49/50	12/12
Unilateral, n (%)	37 (74,0)	8 (66,7)	0,721	50/50	12/12
Adenom boyutu (mm), ortanca (IQR)	25,00 (9,00)	41,50 (11,00)	<0,001	50/50	12/12

BT, bilgisayarlı tomografi; IQR, çeyrekler aralığı; MRG, manyetik rezonans görüntüleme.

Takip ve operasyon grubunda laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında glukoz değeri ortanca (IQR) takip grubunda 103,10 (48,40) mg/dl, operasyon grubunda 127,05 (39,05) mg/dl idi ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,035$). AST değeri ortanca (IQR) takip grubunda 17,00 (8,7) U/L, operasyon grubunda 21,20 (13,35) U/L idi ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,022$). HbA1c, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, ALT, kreatin, TSH ve sT4 açısından gruplar arasında fark saptanmadı (tüm p 'ler $>0,05$). Sonuçlar Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Takip ve operasyon grupları, laboratuvar parametrelerin değerlendirilmesi

	Takip	Operasyon	p	Ulaşılabilir Veri	
				Takip, n/n	Operasyon, n/n
HbA1c, %, ortanca (IQR)	5,85 (1,00)	6,25 (1,50)	0,234	34/50	12/12
Glukoz, mg/dl, ortanca (IQR)	103,10 (48,40)	127,05 (39,05)	0,035	50/50	12/12
Total Kolesterol, mg/dl ortanca (IQR)	187,90 (65,40)	164,00 (84,40)	0,404	37/50	10/12
LDL Kolesterol, mg/dl, ortanca (IQR)	107,39 (51,91)	99,35 (56,62)	0,358	32/50	10/12
HDL Kolesterol, mg/dl, ortanca (IQR)	44,80 (20,20)	46,88 (16,04)	0,949	37/50	10/12
Trigliserit, mg/dl, ortanca (IQR)	141,30 (114,70)	121,05 (74,50)	0,600	37/50	10/12
ALT, U/L, ortanca (IQR)	14,7 (7,80)	16,00 (17,10)	0,382	50/50	12/12
AST, U/L, ortanca (IQR)	17,00 (8,7)	21,20 (13,35)	0,022	50/50	12/12
Kreatinin, mg/dl, ortanca (IQR)	0,80 (0,26)	0,75 (0,31)	0,450	49/50	12/12
TSH, μ U/ml, ortanca (IQR)	1,60(1,31)	1,38 (1,68)	0,703	45/50	11/12
sT4, ng/dl, ortanca (IQR)	1,23 (0,31)	1,35 (0,27)	0,823	41/50	9/12

ALT, alanin transaminaz; AST, aspartat transaminaz; HDL kolesterol, yüksek dansiteli lipit-kolesterol; IQR, çeyrekler aralığı; LDL kolesterol, düşük dansiteli lipit-kolesterol; sT4, serbest tiroksin; TSH, tiroit stümlan hormon.

Takip ve operasyon grubunda adrenal hormonlar karşılaştırıldı. ACTH, kortizol, 24 saatlik idrarda kortizol, gece yarısı kortizolü, aldosteron, plazma renin aktivitesi, DHEAS, 1,4-Delta androstenedion, 17-OH Progesteron, 5-HİAA, adrenalin, dopamin, metanefrin, noradrenalin, normetanefrin, VMA ve HVA değerleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı (tüm p'ler >0,05). Tükrük kortizolü ve total testosteron veri eksikliği nedeniyle değerlendirilemedi. Sonuçlar Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 14. Takip ve operasyon grupları arasında adrenal hormonların karşılaştırmalı değerlendirilmesi

	Takip	Operasyon	P	Ulaşılabilir Veri	
				Takip, n/n	Operasyon, n/n
ACTH, pg/ml, ortalanca (IQR)	9,16 (10,32)	11,42 (6,75)	0,344	50/50	12/12
Kortizol, µg/dl, ortalanca (IQR)	12,38 (7,42)	15,19 (6,51)	0,277	50/50	12/12
Gece yarısı kortizolü, µg/dl, ortalanca (IQR)	4,82 (7,05)	13,25 (13,35)	0,217	10/50	3/12
24 saatlik idrarda kortizol , µg/24 saat, ortalanca (IQR)	3,76 (3,03)	3,93 (3,08)	0,584	26/50	5/12
Aldosteron, ng/dl, ortalanca (IQR)	9,31 (8,27)	8,29 (12,17)	0,992	49/50	12/12
Plazma Renin Aktivitesi, ng/ml/saat, ortalanca (IQR)	0,50 (1,02)	0,95 (1,82)	0,110	49/50	12/12
DHEAS µg/dl, ortalanca (IQR)	33,10 (39,80)	46,40 (42,70)	0,230	49/50	11/12
1,4-Delta androstenedion, ng/ml, ortalanca (IQR)	0,39 (0,50)	0,73 (1,13)	0,132	49/50	12/12
17-OH Progesteron, ng/ml, ortalanca (IQR)	0,63 (0,76)	0,82 (1,11)	0,260	50/50	11/12
5-HİAA, mg/24 saat, ortalanca (IQR)	3,80 (3,33)	4,21 (1,77)	0,661	46/50	10/12
Adrenalin, µg/24 saat, ortalanca (IQR)	3,60 (3,29)	2,21 (1,88)	0,265	19/50	5/12
Dopamin, µg/24 saat, ortalanca (IQR)	223,53 (173,39)	210,32 (141,87)	0,905	47/50	11/12
Metanefrin, µg /24 saat, ortalanca (IQR)	102,63 (50,94)	80,71 (77,07)	0,929	47/50	11/12
Noradrenalin, µg/24 saat, ortalanca (IQR)	31,07 (25,07)	33,53 (26,98)	0,721	47/50	10/12
Normetanefrin, µg/24 saat, ortalanca (IQR)	226,63 (122,25)	285,25 (270,40)	0,254	47/50	11/12
VMA, mg/24 saat, ortalanca (IQR)	3,19 (1,87)	3,73 (1,22)	0,266	46/50	10/12
HVA, mg/24 saat, ortalanca (IQR)	4,38 (2,83)	3,69 (1,14)	0,507	46/50	10/12

17-OH Progesteron, 17-hidroksi progesteron; 5-HİAA, 5-hidroksi indol asetik asit; ACTH, adrenokortikotropik hormon; DHEAS; dehidroepiandesteron sülfat; HVA, homovalinik asit; IQR, çeyrekler aralığı; VMA, vanil mandelik asit.

Gruplar komorbiditeler açısından karşılaştırıldığında; obezite, takip grubunda 16 (%32,0), operasyon grubunda 8 (%66,7) olguda mevcuttu ve operasyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,046$). Prediyabet, MS, DM, HT, dislipidemi ve KVH açısından iki grup arasında fark saptanmadı (tüm p 'ler $>0,05$). Sonuçlar Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 15. Takip ve operasyon gruplarının komorbidite açısından karşılaştırılması

Komorbiditeler	Takip	Operasyon	p	Ulaşılabilir Veri	
				NFAA, n/n	SCS, n/n
Prediyabet, n (%)	12 (24,0)	1 (8,3)	0,431	50/50	12/12
MS, n (%)	16 (32,0)	6 (50,0)	0,155	32/50	11/12
DM, n (%)	18 (36,0)	8 (66,7)	0,053	50/50	12/12
HT, n (%)	35 (70,0)	11 (91,7)	0,160	50/50	12/12
Obezite, n (%)	16 (32,0)	8 (66,7)	0,046	50/50	12/12
Dislipidemi, n (%)	18 (36,0)	6 (50,0)	0,511	50/50	12/12
KVH, n (%)	13 (26,0)	3 (25,0)	1,00	50/50	12/12

DM, diabetes mellitus; HT, hipertansiyon; KVH, kardiyovasküler hastalık; MS, metabolik sendrom.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, adrenal insidentaloma saptanan NFAA ve SCS olgularda klinik, hormonal ve metabolik parametreler ve kardiyovasküler risk faktörleri değerlendirildi. NFAA ve SCS grupları arasında yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi fakat iki grupta da kadın cinsiyet ağırlıklıydı. VKİ, bel çevresi, BKO her iki grupta da benzerdi. SCS grubunda daha yüksek oranda operasyon tercih edilmişti. NFAA grubunda total kolesterol, SCS grubunda glukoz değeri daha yüksekti. NFAA grubunda DHEAS, SCS grubunda ACTH değeri daha yüksek olarak bulundu. HT, SCS grubunda daha sık oranda görülmekteydi. Operasyon nedeni olguların çoğunda adenom boyutunun büyüklüğü idi; diğer nedenler; klinik yakınma (akne, kilo vermede zorluk) ve adenom içine kanama idi. Opere olan olguların patolojik tanıları çoğunlukla ACA olsa da, myofibroblastik proliferasyon, ganglionörom ve hemanjiom da tespit edilmişti. SCS'li olgular takip edilenler ve opere olanlar olarak iki gruba ayrıldığında opere olan grupta beklendiği gibi adenom boyutu daha yüksek bulundu. Glukoz değeri ve AST değeri opere olan grupta daha yüksekti. Opere olan grupta, takip grubuna göre daha yüksek oranda obezite saptandı.

Çalışma kapsamındaki 386 olgu değerlendirildiğinde 291 (%75,4) olgunun kadın olduğu görüldü. Barzon ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde adrenal insidentalomaların kadın cinsiyette daha sık gözlemlendiği ve kadın, erkek oranının 1,3-1,5 arasında değiştiği bulunmuştur (152). Yine Lopez ve arkadaşlarının yaptığı NFAA hastalarının değerlendirildiği bir kohort çalışmasında kadın cinsiyet ağırlıklı orandadır (134). Literatür değerlendirildiğinde adrenal adenomların kadın cinsiyette daha sık gözlemlendiği söylenebilir, bu durum kadınların hastaneyi daha sık ziyaret etmelerinden ve sağlıkları hakkında daha kaygılı olmalarından kaynaklanıyor olabilir (153-155).

Bu çalışmada tanı sırasında görüntüleme yöntemi olarak daha çok BT tercih edilmişti, bu durum BT'nin daha kolay ulaşılabilir ve ucuz olmasından kaynaklanmaktadır ve ilk seçenek olarak hekimler tarafından daha çok tercih edilmektedir. BT'nin karakterize edemediği olgularda ise MRG tercih edilmektedir. Olguların çoğunda adrenal adenomlar unilateraldi. Adrenal adenomlar genellikle unilateral olarak yerleşim gösterir (22, 156). Bütün olgular değerlendirildiğinde VKİ

ortalama 31,6 ($\pm 6,4$) kg/m², bel çevresi 106,06 ($\pm 14,38$) cm ve BKO 0,93 ($\pm 0,08$) idi. Bu çalışmada ele aldığımız populasyon obez, bel çevresi ve BKO ortalaması Türk toplumuna göre ortalamadan yüksek bireylerden oluşmaktaydı (157). Tüm grubun laboratuvar parametrelerine bakıldığında HbA1c ortalama %6,63 ($\pm 3,74$), glukoz 110,88 ($\pm 51,71$) mg/dl olarak bulundu. Hem metabolik parametreler hem de laboratuvar değerleri birlikte değerlendirilirse, adrenal adenom tespit edilen populasyonun MS'ye ve DM'ye eğilimli, kardiyovasküler profili bozulmuş ve bu durumun yaratacağı ek morbidite ve mortalite ile yüzleşmek zorunda kalan bireylerden oluşabileceği neticesine varılabilir.

Tüm olgular NFAA ve SCS olarak iki gruba ayrıldığında NFAA grubu SCS grubuna göre sayı olarak daha fazlaydı (sırasıyla 324 ve 62). Gruplar arasında yas ve cinsiyet dağılımı benzerdi, hem NFAA grubunda hem de SCS grubunda kadın cinsiyet ağırlıktaydı. VKİ, bel çevresi ve BKO değerleri arasında da anlamlı bir farklılık yoktu. NFAA grubunda VKİ ortanca (IQR) değeri 31,00 (7,55) kg/m², SCS grubunda 30,00 (8,2) kg/m² idi. Burada göze çarpan her iki hastalık grubunda da VKİ ortanca değerinin obeziteyi işaret etmesiydi. Ural ve arkadaşlarının 2018'de yaptığı, Türkiye'de obezite yaygınlığını araştıran 12 çalışmalık bir meta-analizde VKİ; kadınlarda 28 kg/m², erkeklerde 26,5 kg/m² olarak saptanmıştır (157). NFAA grubunda VKİ ortanca değeri 31 kg/m² olması grubun obez ve metabolik sendroma yatkın bireylerden oluştuğunu göstermektedir. Hiperkortizolemi bu grupta ekarte edilmiş olsa bile adrenal kitlenin varlığı kişiyi obezite ve obezitenin beraberinde getirdiği kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık ve ek komorbiditeler ile karşı karşıya bırakabilir. SCS grubunda ise VKİ ortanca değeri 30 kg/m² olup yine bu grubu oluşturan bireylerin obeziteye daha yatkın olduğunu göstermektedir, SCS grubunda obezite ılımlı hiperkortizolemi ile açıklanabilirken NFAA grubunda obezite çarpıcı bir bulgudur. Bel çevresi ortanca (IQR) değeri NFAA grubunda 108,00 (17,00) cm, SCS grubunda 102,00 (16,00) cm idi. Yine Ural ve arkadaşlarının 2018'de yaptığı metaanalizde kadınlarda ortalama bel çevresi 89.7 cm, erkeklerde 93.6 cm olarak saptanmıştır (157). Bu sonuçlar bize her iki grubun bel çevresinin ortalamanın çok üzerinde olduğunu göstermektedir. Koning ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada bel çevresindeki 1 cm'lik artışın kardiyovasküler riski %2 oranında, BKO'daki 0,01'lik artışın kardiyovasküler riski %5 oranında artırdığını gösterilmiştir

(158). NFAA grubunda BKO ortanca (IQR) değeri 0,92 (0,08), SCS grubunda 0,96 (0,10) idi ve yine Türkiye ortalamasının üstündeydi (157). Bu sonuçlara göre her iki hastalık grubunda normal topluma göre kardiyovasküler ve metabolik risk daha fazla olup, gerek ılımlı hiperkortizolemi gerekse, nonfonksiyone bile olsa, adrenal kitlenin varlığı risk artışını ifade etmektedir. Her iki grupta da SKB ve DKB değerleri normal aralıkta ve benzerdi. Hipertansif hastaların çoğu medikal tedavi altında oldukları için hastaneye başvurdıkları dönemde normotansif saptanmaları beklenen bir durumdur.

MRG ve BT tercih edilme oranları iki grupta benzerdi. NFAA grubunda 38 (%12) olgunun adrenal kitlesi bilateral idi, SCS grubunda ise 17 (%28) olgunun adrenal kitlesi bilateral idi. Paschou ve arkadaşlarının 2015’de yaptıkları ve 54 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde, bilateral adrenal insidentalomalı hastalarda unilateral adrenal insidentalomalı hastalara kıyasla daha yüksek SCS prevalansı olduğu gösterilmiştir (159). Literatüre bakıldığında SCS’de bilateralitenin daha yaygın olabileceği görülmektedir (156, 160, 161).

Olgular tedavi süresince, klinik takip ve cerrahi operasyon tercih edilme durumuna göre değerlendirildiğinde NFAA grubunda 3 (%1), SCS grubunda 12 (%19) olguya cerrahi operasyon uygulandığı tespit edildi. Akaza ve arkadaşlarının 2011’de yaptıkları SCS tanısı olan 16 hastanın uzun dönem klinik sonuçları cerrahi eksizyon ve konservatif takip açısından değerlendirilmiştir (162). Hastalardan %50’sine cerrahi uygulanmıştır. Cerrahi uygulanan hastalardan 6’sı multipl kardiyovasküler risk faktörüne sahipken 2’si kendi isteği ile cerrahi tedaviyi seçmiştir. Hastaların %50’si konservatif olarak takip edilmiştir. Yirmi dört aylık takip sonuçlarına göre opere olan grupta takip grubuna göre, kardiyovasküler risk profilinde, 24 saatlik idrarda serbet kortizol atılımlarında, HbA1c düzeyinde ve HDL kolesterol düzeylerinde anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Bu çalışma ayrıca SCS hastalarında, kardiyovasküler risk faktörlerinin sayısının, hipertansiyon, dislipidemi ve bozulmuş açlık glukozu oranları ve HbA1c düzeyinin operasyon grubunda önemli ölçüde azaldığını ancak takip grubunda azalmadığını ortaya koymuştur. Bizim çalışmamızda NFAA grubunda operasyon tercih edilme nedeni adenom boyutunun büyüklüğü iken, SCS grubunda boyut, klinik yakınmalar ve kitle içine kanama etkili olmuştur. Hiperkortizoleminin uzun dönem etkileri ele alındığında kardiyovasküler profilde bozulma, metabolik profilde kötüleşme ve eşlik eden komorbiditeler hekimi ve

hastaları cerrahi seçeneğine yaklaştırabilir. NFAA grubunda adrenal kitle boyut ortanca (IQR) değeri 20,00 (13,00) mm, SCS grubunda 26,50 (15,00) mm idi. Elhassan ve arkadaşlarının yaptığı 32 çalışmanın derlendiği bir metaanalizde SCS ve NFAA'da adenom boyutları heterojen özellik göstermekte olup uzun dönem takipte SCS'de adenom boyutunun NFAA'ya göre daha fazla büyüme eğilimi gösterebileceği ortaya konulmuştur (163). Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı 12 yıllık bir retrospektif çalışmada adrenal insidentolama tanısı alan hastalar incelenmiş ve fonksiyonel adrenal kitlelerin nonfonksiyone kitlelere göre boyut olarak daha büyük olduğu gözlenmiştir (164). Bu çalışmada da SCS grubunda adenom boyutu anlamlı olarak daha büyüktü, bu durumda fonksiyonel adrenal kitlelerin boyutunun fonksiyonel olmayanlara göre daha büyük olduğu söylenebilir.

NFAA ve SCS grubunda metabolik ve biyokimyasal karşılaştırıldığında HbA1c her iki grupta da benzerdi. Glukoz, NFAA grubunda ortanca (IQR) 99,60 (24,95) mg/dl, SCS grubunda 107,15 (55,28) mg/dl idi. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Hiperkortizolemi nedeniyle SCS grubunda glukoz değerinin daha yüksek olması klinik olarak beklenen bir bulgudur. Total kolesterol NFAA grubunda daha yüksek bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Hiperkortizoleminin etkisi düşünüldüğünde bu sonuç beklenen bir sonuç değildi. Hasta sayısının azlığı, özellikle de SCS grubunda daha az hasta olması bu sonucu açıklayabilir. Literatürdeki çalışmalarda bu konuda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. NFAA ve SCS tanılı hastaların karşılaştırıldığı 600 hastalık bir çalışmada total kolesterol düzeyleri benzer olarak bulunmuştur (144). SCS tanılı hastaların adrenektomi sonrası uzun dönem sonuçlarının gösterildiği bir çalışmada adrenektomi sonrası hastaların total kolesterol düzeyinde belirgin bir düşüş gözlenmiştir (165). Bu konuda daha sağlıklı yorum yapmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmada LDL, HDL, trigliserid, ALT, AST, kreatinin, TSH ve sT4 her iki grupta da benzerdi ve normal aralıktaydı bu sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumludur (144, 166).

NFAA ve SCS grubunda hormonal parametreler değerlendirildiğinde ACTH, NFAA grubunda ortanca (IQR) 15,9 (12,08) pg/ml, SCS grubunda 9,3 (9,53) pg/ml idi. SCS grubunda hiperkortizolemi nedeniyle ACTH düzeyinin daha baskılı olması beklenen bir bulgudur. Kortizol, aldosteron, plazma renin aktivitesi, 1,4-delta androstenedion

ve 17-OH progesteron her iki grupta da benzerdi. DHEAS, NFAA grubunda ortanca (IQR) 62,40 (61,75) µg/dl, SCS grubunda 33,50 (40,38) µg/dl idi. Yener ve arkadaşlarının yaptığı 10 yıllık bir retrospektif çalışmada DHEAS seviyesinin hiperkortizolizm derecesiyle negatif ilişkili olduğunu gözlemlenmiştir (167). Dennedy ve arkadaşlarının adrenal insidentalomalı hastalarla yaptığı bir çalışmada düşük veya baskılanmış DHEAS düzeyinin SCS için belirteç olarak kullanılabileceğini ileri sürülmüştür (168). Bu çalışma literatür ile uyumlu olup SCS grubunda DHEAS düzeyi NFAA grubuna göre daha düşük saptanmıştır.

24 saatlik idrar katekolaminlerine bakıldığında, 5-HIAA, adrenalin, dopamin, metanefrin, noradrenalin, VMA ve HVA her iki grupta da benzer düzeydeydi ve normal aralıktaydı. Normetanefrin, NFAA grubunda daha yüksek olarak saptandı fakat çalışmaya başlarken seçilen olguların idrar katekolaminleri normal olan hastalardan seçilmesi ve ayrıca katekolamin ve metabolitlerinin düzeyleri stres dahil birçok faktörden etkilenebilmesi nedeniyle bu sonuç klinik olarak anlamlı bulunmadı.

Prediyabet, MS, DM, obezite, dislipidemi ve KVVH her iki grupta da benzer dağılımdaydı. HT, NFAA grubunda 193 (%60) olguda, SCS grubunda 46 (%74) olguda mevcuttu. SCS grubunda hiperkortizolemi nedeniyle hipertansiyonun daha fazla görülmesi beklenen bir durumdur.

SCS ve NFAA grubunda opere olan 15 olgu değerlendirildiğinde operasyon nedenleri çoğunlukla boyut büyüklüğü olsa da, akne, kilo vermede zorluk ve kitle içine kanama gibi klinik durumlar da diğer nedenler arasındaydı. Bu sonuç hekimi ve hastayı cerrahiye yaklaştıran en büyük nedenin adrenal kitle boyutu arttıkça gelişen malignite potansiyeli olduğunu düşündürmektedir. Opere olan ACC ve adrenal adenomlu hastaların değerlendirildiği bir retrospektif çalışmada adrenal kitle boyutunun maligniteyi ne kadar ön gördüğüne bakılmış; 4 cm veya daha büyük tümörler için malignite olasılığının iki katına ve 8 cm veya daha büyük tümörler için malignite olasılığının dokuz katına çıktığı gösterilmiştir (169). Bu çalışmada, opere olan olguların patoloji raporları değerlendirildiğinde çoğu ACA'ydı, ek olarak bir olgu myofibroproliferasyon olarak raporlanmıştı, iki olguda hemangiom ve ganglionöroma komponenti tanımlanmıştı. Bu durum bize görüntüleme

yöntemlerinde kullanılan BT ve MRG'nin tanı koymada ve adrenal kitlenin özelliklerini belirlemede ne kadar yardımcı olduğunu göstermektedir.

SCS grubunda yer alan 62 olgu takip ve operasyon olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırmalı değerlendirildiğinde, yaş ve cinsiyet açısından benzerdi. Her iki grubun da VKİ ve bel çevresi ortancası, Türkiye ortalamasının üstündeydi (157). Adrenal kitle özelliklerine bakıldığında bilateralite durumları benzerdi, beklendiği gibi adrenal kitle boyutu operasyon grubunda daha yüksek bulundu. Operasyon grubunda HbA1c ortanca değeri %6,25 (1,50) ve glukoz 127,05 (39,05) mg/dl idi, takip grubuyla kıyaslandığında glukoz değeri anlamlı olarak yüksek bulundu. AST değeri operasyon grubunda yüksekti fakat normal aralıktaydı bu durum tesadüfi olarak değerlendirildi. Diğer laboratuvar parametreleri benzerdi. Komorbiditelere bakıldığında obezite oranı, operasyon grubunda %66,7, takip grubunda %32 idi ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Operasyon grubunda glukoz değerinin ve obezite oranının daha yüksek çıkması obezitenin ve glukoz yüksekliğinin operasyon kararında etkili olduğunu gösterebileceği gibi, operasyon grubunun daha fazla hiperkortizolemiye maruz kaldığını da gösterebilir. Bu durum operasyon grubunda adrenal kitlenin daha büyük olması ile ilgili olabilir. Yapılan bazı çalışmalarda adrenal kitlesi daha büyük olan SCS'li hastaların hiperkortizolemiye daha fazla maruz kaldığı gösterilmiştir (47, 164, 170, 171).

Bu çalışmada 15 Aralık 2020 ve 15 Aralık 2023 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji kliniğinde yatırılıp takip edilen NFAA ve SCS tanılı olguların demografik, metabolik ve hormonal parametreleri değerlendirilmiş, komorbidite durumları gözden geçirilmiş ve kardiyovasküler risk değerlendirmesi yapılmıştır. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hastanesi üçüncü basamak ve referans hastane olduğu için değerlendirilen olgu sayısının fazla olması çalışmanın güçlü yanıdır, olguların klinik değerlendirme ve hormonal taramalarının, takip veya cerrahi kararının kılavuzlara uygun yapılmış olması çalışmanın diğer güçlü yanıdır. Takip edilen veya cerrahi için seçilen hastalar yine literatüre uygun olarak değerlendirilmiştir. Diğer yandan çalışmanın tek merkezde ve retrospektif yapılması, ulaşılamayan verilerin olması limitasyonlarını oluşturmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada 15 Aralık 2020 ve 15 Aralık 2023 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Kliniğinde yatırılıp takip edilen NFAA ve SCS tanılı 386 olgunun demografik, metabolik ve hormonal parametreleri değerlendirilmiş, komorbidite durumları gözden geçirilmiş ve kardiyovasküler risk değerlendirmesi yapılmış ve şu sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Olguların 291'i (%75,4) kadın, 95'i (%24,6) erkekti. VKİ ortalama 31,6 ($\pm 6,4$) kg/m², bel çevresi 106,06 ($\pm 14,38$) cm ve BKO 0,93 ($\pm 0,08$) idi. Tüm grup kadın cinsiyet ağırlıktaydı.
2. Çalışmaya dahil edilen 386 olgunun 324'ü (%83,9) NFAA, 62'si (%16,1) SCS idi. Her iki grubun da yaş, cinsiyet, VKİ, bel çevresi, BKO, SKB ve DKB gibi metabolik özellikleri benzerdi.
3. NFAA grubunda 38 (%12), SCS grubunda ise 17 (%28) olgunun adrenal kitlesi bilateral idi. NFAA grubunda 3 (%1), SCS grubunda 12 (%19) olguya cerrahi operasyon uygulandı. NFAA grubunda adenom boyutu ortanca (IQR) değeri 20,00 (13,00) mm, SCS grubunda adenom boyutu ortanca (IQR) değeri 26,50 (15,00) mm idi. SCS tanılı olguların bilateralite oranı, operasyon yüzdesi ve adrenal kitle boyutu daha fazlaydı.
4. Glukoz değeri ortanca (IQR) NFAA grubunda 99,60 (24,95) mg/dl, SCS grubunda 107,15 (55,28) mg/dl idi ve SCS grubunda daha yüksek bulundu. HbA1c, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, ALT, AST, kreatinin, TSH ve sT4 açısından gruplar benzerdi.
5. ACTH değeri ortanca (IQR), NFAA grubunda 15,9 (12,08) pg/ml, SCS grubunda 9,3 (9,53) pg/ml idi ve SCS grubunda daha düşüktü. DHEAS değeri ortanca (IQR), NFAA grubunda 62,40 (61,75) µg/dl, SCS grubunda 33,50 (40,38) µg/dl idi ve SCS grubunda daha düşüktü. Normetanefrin SCS grubunda daha düşük bulundu. Kortizol, aldosteron, PRA, 1,4-Delta androstenedion, 17-OH Progesteron, 5-HIAA, adrenalin, dopamin, metanefrin, noradrenalin, VMA ve HVA değerleri her iki grupta da benzerdi.
6. HT, NFAA grubunda 193 (%60) olguda, SCS grubunda 46 (%74) olguda mevcuttu ve SCS grubunda daha yüksekti. Prediyabet, MS, DM, obezite, dislipidemi ve KVVH açısından iki grup benzerdi.

7. Operasyon nedenleri boyut, klinik yakınma (akne, kilo vermede zorluk) ve adenom içine kanama idi. Opere olan olguların patolojik tanıları; ACA, hemanjiom, myofibroblastik proliferasyon ve hemanjiomdu.
8. SCS tanılı 62 olgunun 50'si (%80,64) takip edilmiş, 12'sine (%19,36) operasyon uygulanmıştı. Takip ve operasyon grupları arasında yaş, cinsiyet, VKİ, bel çevresi, BKO, SKB ve DKB açısından fark saptanmadı.
9. Tercih edilen görüntüleme yöntemi ve bilateralite açısından takip ve operasyon grubu benzerdi. Adrenal kitle boyut ortanca (IQR) değeri takip grubunda 25,00 (9,00) mm, operasyon grubunda 41,50 (11,00) mm idi ve adenom boyutu operasyon grubunda daha büyüktü.
10. Glukoz değeri ortanca (IQR) takip grubunda 103,10 (48,40) mg/dl, operasyon grubunda 127,05 (39,05) mg/dl idi ve operasyon grubunda daha yüksekti. AST değeri operasyon grubunda daha yüksek bulundu. HbA1c, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, ALT, kreatinin, TSH ve sT4 açısından gruplar benzerdi.
11. ACTH, kortizol, 24 saatlik idrarda kortizol, gece yarısı kortizolü, aldosteron, plazma renin aktivitesi, DHEAS, 1,4-Delta androstenedion, 17-OH Progesteron, 5-HIAA, adrenalin, dopamin, metanefrin, noradrenalin, normetanefrin, VMA ve HVA değerleri açısından takip ve operasyon grupları arasında fark saptanmadı.
12. Obezite, takip grubunda 16 (%32,0), operasyon grubunda 8 (%66,7) olguda mevcuttu ve operasyon grubunda daha yüksekti. Prediyabet, MS, DM, HT, dislipidemi ve KVH açısından iki grup benzerdi.

Çalışmanın üçüncü basamak bir merkezde yapılmış olması ve dahil edilen olguların çok sayıda parametrelerinin taranması bize NFAA ve SCS tanılı olguların birçok açıdan değerlendirilmesine fırsat vermiştir. Sonuçlar bize NFAA ve SCS'nin metabolik ve kardiyovasküler profilin kötüleşmesinde rol oynayabileceğini göstermiş ve sadece hiperkortizolemi değil klinik olarak sessiz adenomların da bu sonuçları doğurabileceğini hatırlatmıştır. Adrenal adenom tanılı hastaların uzun dönem takiplerinde adrenal kitle boyutu ve hormonal değerlendirme ile birlikte metabolik ve kardiyovasküler profil de değerlendirilmeli, klinik semptom ve bulgulara dayalı kişiselleştirilmiş bir yaklaşım oluşturulmalıdır. Takipte cerrahi operasyon

uygulanacak hastalar iyi değerlendirilmeli, günümüz şartlarında postoperatif şartların iyile tirildiği ve uzun dönem klinik sonuçların ve metabolik profilin düzeldiği de akılda tutulmalıdır. Adrenal kitlelerin teşhisi, klinik, radyolojik ve hormonal olarak değerlendirilmesi, uzun dönem takibi veya cerrahi olarak çıkarılması farklı tıbbi bran ların dahil olduğu multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir. Hekim ve hasta i  birliği klinik takiplerin devamlılığı açısından önem arz etmektedir.



7.KAYNAKLAR

1. Jain SM. Adrenal incidentaloma: A puzzle for clinician. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(Suppl 1):S59-63.
2. Li D, El Kawkgi OM, Henriquez AF, Bancos I. Cardiovascular risk and mortality in patients with active and treated hypercortisolism. *Gland Surg.* 2020;9(1):43-58.
3. Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G, Reimondo G, Bovio S, et al. Adrenal Incidentaloma: A New Cause of the Metabolic Syndrome? *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):998-1003.
4. Lockhart ME, Smith JK, Kenney PJ. Imaging of adrenal masses. *Eur. J. Radiol.* 2002;41(2):95-112.
5. Korobkin M, Francis IR. Imaging of adrenal masses. *Urologic Clinics of North America.* 1997;24(3):603-22.
6. Metser U, Miller E, Lerman H, Lievshitz G, Avital S, Even-Sapir E. 18F-FDG PET/CT in the Evaluation of Adrenal Masses. *J. Nucl. Med.* 2006;47(1):32-7.
7. Avisse C, Marcus C, Patey M, Ladam-Marcus V, Delattre J-F, Flament J-B. Surgical anatomy and embryology of the adrenal glands. *Surgical Clinics of North America.* 2000;80(1):403-15.
8. Gököz A ÖH. Adrenal (Sürrenal) Bez: Histoloji ve Patolojisi. *Türkiye Klinikleri J. Int. Med. Sci.* 2005;1(3):1-7.
9. Bahceci M. Mineralokortikoid fazlaligi (primer hiperaldosteronizm). *Endocrinol Res Pract* 2003; 7: S 70-80
10. Rashid S, Lewis GF. The mechanisms of differential glucocorticoid and mineralocorticoid action in the brain and peripheral tissues. *Clinical Biochemistry.* 2005;38(5):401-9.
11. Schiffrin EL. Effects of Aldosterone on the Vasculature. *Hypertension.* 2006;47(3):312-8.
12. Auchus RJ. Adrenal Gland. In: Aminoff MJ, Daroff RB, editors. *Encyclopedia of the Neurological Sciences (Second Edition).* Oxford: Academic Press; 2014. p. 61-4.
13. Endoh A, Kristiansen SB, Casson PR, Buster JE, Hornsby PJ. The zona reticularis is the site of biosynthesis of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in the adult human adrenal cortex resulting from its low expression of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(10):3558-65.
14. Pillerová M, Borbélyová V, Hodosy J, Riljak V, Renczés E, Frick KM, Tóthová L. On the role of sex steroids in biological functions by classical and non-classical pathways. An update. *Front Neuroendocrinol.* 2021;62:100926.
15. Axelrod J, Reisine TD. Stress Hormones: Their Interaction and Regulation. *Science.* 1984;224(4648):452-9.

16. Pettus JR. Pathophysiology and Neoplasia of the Adrenal Medulla and Extra-Adrenal Paraganglia. In: McManus LM, Mitchell RN, editors. Pathobiology of Human Disease. San Diego: Academic Press; 2014. p. 1223-33.
17. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. Endocrine reviews. 1995;16(4):460-84.
18. Young Jr WF. The incidentally discovered adrenal mass. NEJM. 2007;356(6):601-10.
19. Young Jr WF. Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Rochester, Minnesota. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2000;29(1):159-85.
20. Mantero F, Masini A, Opocher G, Giovagnetti M, Arnaldi G, Tumors NISGoA. Adrenal incidentaloma: an overview of hormonal data from the National Italian Study Group. Hormones. 1997;47(4-6):284-9.
21. Lee MJ, Hahn PF, Papanicolaou N, Egglin TK, Saini S, Mueller PR, Simeone JF. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis. Radiology. 1991;179(2):415-8.
22. Low G, Dhliwayo H, Lomas D. Adrenal neoplasms. Clinical radiology. 2012;67(10):988-1000.
23. Singh P, Buch H. Adrenal incidentaloma: evaluation and management. J. Clin. Pathol. 2008;61(11):1168-73.
24. Adrenal İnsidental Kitleler. TEMD Adrenal ve gonadal hastalıklar kılavuzu, 17. Baskı, Ankara, 2022:p.19.
25. Wedmid A, Palese M. Diagnosis and treatment of the adrenal cyst. Current urology reports. 2010;11(1):44-50.
26. Sroujeh A, Farah G, Haddad M, Abu-Khalaf M. Adrenal cysts: diagnosis and management. Br. J. Urol. 1990;65(6):570-5.
27. Bal N, Kocer NE, Ezer A, Bolat F, Kayaselcuk F. Adrenal kistler: Altı olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. Turk Patoloji Derg 2007;23(1):43-47
28. Calissendorff J, Juhlin CC, Sundin A, Bancos I, Falhammar H. Adrenal myelolipomas. The lancet Diabetes & endocrinology. 2021;9(11):767-75.
29. Nermoen I, Falhammar H. Prevalence and characteristics of adrenal tumors and myelolipomas in congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. Endocrine Practice. 2020;26(11):1351-65.
30. Uberoi J, Munver R. Surgical management of metastases to the adrenal gland: open, laparoscopic, and ablative approaches. Current Urology Reports. 2009;10(1):67-72.
31. Wagnerova H, Lazurova I, Felsoci M. Adrenal metastases. Bratislavske Lekarske Listy. 2013;114(4):237-40.
32. Erbag G, Mehmet A, Eroglu M, Gunes F, Hacer S, Ukinc K, et al. Adrenal Metastazlar. Uluslararası Klinik Araştırmalar Dergisi. 2016;2(1):21-5.

33. Bradley CT, Strong VE. Surgical management of adrenal metastases. *J. Surg. Oncol.*. 2014;109(1):31-5.
34. Cingam SR, Mukkamalla SKR, Karanchi H. "Adrenal metastasis." StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2023.
35. Sancho JJ, Triponez F, Montet X, Sitges-Serra A. Surgical management of adrenal metastases. *Langenbeck's archives of surgery*. 2012;397:179-94.
36. Akkus G, Evran M, Sert M, Ok F, Tetiker T. Multidisciplinary approach for patients with functional and non-functional adrenal masses and review of the literature. *Health Science Reports*. 2018;1(3):e22.
37. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *The lancet*. 2015;386(9996):913-27.
38. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1526-40.
39. Sohaib S, Hanson J, Newell-Price J, Trainer P, Monson J, Grossman A, et al. CT appearance of the adrenal glands in adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome. *AJR*. 1999;172(4):997-1002.
40. Doppman JL, Chrousos GP, Papanicolaou DA, Stratakis CA, Alexander HR, Nieman LK. Adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia: an uncommon cause of primary adrenal hypercortisolism. *Radiology*. 2000;216(3):797-802.
41. Doppman J, Travis W, Nieman L, Miller D, Chrousos G, Gomez M, et al. Cushing syndrome due to primary pigmented nodular adrenocortical disease: findings at CT and MR imaging. *Radiology*. 1989;172(2):415-20.
42. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *The Lancet*. 2006;367(9522):1605-17.
43. Adrenal İnsidental Kitleler TEMD Adrenal ve gonadal hastalıklar kılavuzu, 17. Baskı, Ankara, 2022:p.10.
44. Korivi BR, Elsayes KM. Cross-sectional imaging work-up of adrenal masses. *WJR*. 2013;5(3):88.
45. Ferriere A, Tabarin A. Cushing's syndrome: treatment and new therapeutic approaches. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;34(2):101381.
46. Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N. Cushing's syndrome. *The Lancet*. 2001;357(9258):783-91.
47. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2000;29(1):43-56.
48. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass (incidentaloma). *Annals of internal medicine*. 2003;138(5):424-9.

49. Mantero F, Arnaldi G. Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Ancona, Italy. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2000;29(1):107-25.
50. Eller-Vainicher C, Morelli V, Salcuni AS, Battista C, Torlontano M, Coletti F, et al. Accuracy of several parameters of hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity in predicting before surgery the metabolic effects of the removal of an adrenal incidentaloma. *Eur. J. Endocrinol*. 2010;163(6):925-35.
51. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson A, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos G, et al. Diagnosis and complications of Cushing’s syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(12):5593-602.
52. Tsagarakis S, Vassiliadi D, Thalassinou N. Endogenous subclinical hypercortisolism: diagnostic uncertainties and clinical implications. *J Endocrinol Invest*. 2006;29:471-82.
53. Starker LF, Kunstman JW, Carling T. Subclinical Cushing syndrome: a review. *Surgical Clinics*. 2014;94(3):657-68.
54. Ambrosi B, Peverelli S, Passini E, Re T, Ferrario R, Colombo P, et al. Abnormalities of endocrine function in patients with clinically "silent" adrenal masses. *Eur. J. Endocrinol*. 1995;132(4):422-8.
55. Mengden T, Hubmann P, Müller J, Greminger P, Vetter W. Urinary free cortisol versus 17-hydroxycorticosteroids a comparative study of their diagnostic value in Cushing's syndrome. *The clinical investigator*. 1992;70:545-8.
56. Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, Dupas B, Chabre O, Hamoir E, et al., editors. Exploration and management of adrenal incidentalomas.: French Society of Endocrinology Consensus. *Annales d'endocrinologie*; 2008: Elsevier.
57. Young WF, Du Plessis H, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Richards ML, et al. The clinical conundrum of corticotropin-independent autonomous cortisol secretion in patients with bilateral adrenal masses. *World J. Surg*. 2008;32:856-62.
58. Lacroix A, N’Diaye N, Tremblay J, Hamet P. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing’s syndrome. *Endocrine reviews*. 2001;22(1):75-110.
59. De Leo M, Cozzolino A, Colao A, Pivonello R. Subclinical Cushing’s syndrome. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;26(4):497-505.
60. Sirén J, Tervahartiala P, Sivula A, Haapiainen R. Natural course of adrenal incidentalomas: seven-year follow-up study. *World J. Surg*. 2000;24:579-82.
61. Libe R, Dall'Asta C, Barbetta L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur. J. Endocrinol*. 2002;147(4):489-94.
62. Ariton M, Juan CS, Avruskin TW. Pheochromocytoma: clinical observations from a Brooklyn tertiary hospital. *Endocrine Practice*. 2000;6(3):249-52.

63. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):637-44.
64. Tsirlin A, Oo Y, Sharma R, Kansara A, Gliwa A, Banerji M. Pheochromocytoma: a review. *Maturitas.* 2014;77(3):229-38.
65. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocrine reviews.* 2003;24(4):539-53.
66. Eisenhofer G, Timmers HJ, Lenders JW, Bornstein SR, Tiebel O, Mannelli M, et al. Age at diagnosis of pheochromocytoma differs according to catecholamine phenotype and tumor location. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):375-84.
67. O'Brien T, Young Jr WF, Davilla DG, Schelthauer BW, Kovacs K, Horvath E, et al. Cushing's syndrome associated with ectopic production of corticotrophin-releasing hormone, corticotrophin and vasopressin by a phaeochromocytoma. *Clinical Endocrinology.* 1992;37(5):460-7.
68. Mune T, Katakami H, Kato Y, Yasuda K, Matsukura S, Miura K. Production and secretion of parathyroid hormone-related protein in pheochromocytoma: participation of an alpha-adrenergic mechanism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(3):757-62.
69. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JW, Keiser HR, Pacak K. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true-from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2656-66.
70. Eisenhofer G, Huynh T-T, Hiroi M, Pacak K. Understanding catecholamine metabolism as a guide to the biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 2001;2:297-311.
71. Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, Quint L, Dunnick NR, Londy F. CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. *AJR.* 1998;170(3):747-52.
72. Jalil ND, Pattou FN, Combemale F, Chapuis Y, Henry JF, Peix JL, Proye CA. Effectiveness and limits of preoperative imaging studies for the localisation of pheochromocytomas and paragangliomas: a review of 282 cases. *Eur J Surg.* 1998;164(1):23-8.
73. Ilias I, Shulkin B, Pacak K. New functional imaging modalities for chromaffin tumors, neuroblastomas and ganglioneuromas. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 2005;16(2):66-72.
74. Brink I, Hoegerle S, Klisch J, Bley T. Imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Familial cancer.* 2005;4:61-8.
75. Liu P, Li M, Guan X, Yu A, Xiao Q, Wang C, et al. Clinical syndromes and genetic screening strategies of pheochromocytoma and paraganglioma. *J KIDNEY CANCER VHL.* 2018;5(4):14.
76. Pappachan JM, Raskauskiene D, Sriraman R, Edavalath M, Hanna FW. Diagnosis and management of pheochromocytoma: a practical guide to clinicians. *Current hypertension reports.* 2014;16:1-13.

77. Blumenfeld JD, Sealey JE, Schluskel Y, Vaughan ED, Sos TA, Atlas SA, et al. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Annals of Internal Medicine*. 1994;121(11):877-85.
78. Hundemer GL, Vaidya A. Primary aldosteronism diagnosis and management: a clinical approach. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2019;48(4):681-700.
79. Rossi G, Boscaro M, Ronconi V, Funder JW. Aldosterone as a cardiovascular risk factor. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2005;16(3):104-7.
80. JW C, LH L. Primary aldosteronism: a new clinical entity. *Transactions of the Association of American Physicians*. 1955;68:215-31; discussion, 31.
81. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2293-300.
82. Stowasser M, Ahmed A, Pimenta E, Taylor P, Gordon R. Factors affecting the aldosterone/renin ratio. *Hormone and Metabolic Research*. 2012;44(03):170-6.
83. Carey RM. Primary aldosteronism. *J Surg Oncol*. 2012;106(5):575-9.
84. 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;101(5):1889-916.
85. Young Jr W. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. *J. Intern. Med*. 2019;285(2):126-48.
86. Stowasser M. Update in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):1-10.
87. Bahceci M. Mineralokortikoid fazlaligi (primer hiperaldosteronizm). *Endocrinol Res Pract* 2003; 7: S 70-80
88. Young Jr WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery*. 2004;136(6):1227-35.
89. Sawka AM, Young Jr WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, van Heerden JA. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Annals of internal medicine*. 2001;135(4):258-61.
90. Albano D, Agnello F, Midiri F, Pecoraro G, Bruno A, Alongi P, et al. Imaging features of adrenal masses. *Insights into imaging*. 2019;10(1):1-16.
91. Wale DJ, Wong KK, Viglianti BL, Rubello D, Gross MD. Contemporary imaging of incidentally discovered adrenal masses. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;87:256-62.
92. Adrenal İnsidental Kitleler TEMD Adrenal ve gonadal hastalıklar kılavuzu, 17. Baskı, Ankara, 2022:p.14.

93. Bagheri B, Maurer AH, Cone L, Doss M, Adler L. Characterization of the normal adrenal gland with 18F-FDG PET/CT. *J. Nucl. Med.* 2004;45(8):1340-3.
94. Blake MA, Slaterry JM, Kalra MK, Halpern EF, Fischman AJ, Mueller PR, Boland GW. Adrenal lesions: characterization with fused PET/CT image in patients with proved or suspected malignancy—initial experience. *Radiology.* 2006;238(3):970-7.
95. Williams DM. Clinical pharmacology of corticosteroids. *Respiratory care.* 2018;63(6):655-70.
96. Cronin C, Igoe D, Duffy M, Cunningham S, McKenna T. The overnight dexamethasone test is a worthwhile screening procedure. *Clinical endocrinology.* 1990;33(1):27-33.
97. Liddle GW. Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1960;20(12):1539-60.
98. 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. *Eur. J. Endocrinol.* 2016;175(2):G1-G34.
99. 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. *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2014;2(5):396-405.
100. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2021;9(12):847-75.
101. Adrenal İnsidental Kitleler TEMD Adrenal ve gonadal hastalıklar kılavuzu, 17. Baskı, Ankara, 2022:p.7.
102. Nugent CA, NICHOLS T, TYLER FH. Diagnosis of Cushing's syndrome: single dose dexamethasone suppression test. *Archives of Internal Medicine.* 1965;116(2):172-6.
103. Dogra P, Vijayashankar NP. Dexamethasone suppression test. *StatPearls [internet]: StatPearls Publishing;* 2023.
104. Adrenal İnsidental Kitleler Adrenal ve gonadal hastalıklar kılavuzu, 17. Baskı, Ankara, 2022:p.23.
105. Barbot M, Zilio M, Scaroni C. Cushing's syndrome: overview of clinical presentation, diagnostic tools and complications. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2020;34(2):101380.
106. Chan KA, Lit LC, Law EL, Tai MH, Yung C, Chan MH, Lam CW. Diminished urinary free cortisol excretion in patients with moderate and severe renal impairment. *Clinical Chemistry.* 2004;50(4):757-9.

107. Meikle AW, Findling J, Kushnir MM, Rockwood AL, Nelson GJ, Terry AH. Pseudo-Cushing syndrome caused by fenofibrate interference with urinary cortisol assayed by high-performance liquid chromatography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3521-4.
108. Murphy BEP. Urinary free cortisol determinations: what they measure. *The Endocrinologist.* 2002;12(2):143-50.
109. Turpeinen U, Markkanen H, Välimäki M, Stenman U-Hk. Determination of urinary free cortisol by HPLC. *Clinical Chemistry.* 1997;43(8):1386-91.
110. Castro Md, Moreira AC. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* 2007;51:1191-8.
111. Findling JW, Raff H. Newer diagnostic techniques and problems in Cushing's disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 1999;28(1):191-210.
112. Newell-Price J, Trainer P, Perry L, Wass J, Grossman A, Besser M. A single sleeping midnight cortisol has. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995 Nov;43(5):545-50.
113. Teruhisa U, Ryoji H, Taisuke I, Tatsuya S, Fumihiro M, Tatsuo S. Use of saliva for monitoring unbound free cortisol levels in serum. *Clinica Chimica Acta.* 1981;110(2-3):245-53.
114. Ceccato F, Boscaro M. Cushing's syndrome: screening and diagnosis. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention.* 2016;23:209-15.
115. Mittendorf EA, Evans DB, Lee JE, Perrier ND. Pheochromocytoma: advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment. *Hematology/oncology clinics of North America.* 2007;21(3):509-25.
116. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *The Lancet.* 2005;366(9486):665-75.
117. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *Jama.* 2002;287(11):1427-34.
118. Adrenal İnsidental Kitleler TEMD Adrenal ve gonadal hastalıklar kılavuzu, 17. Baskı, Ankara, 2022:p.16.
119. Boyle JG, Davidson DF, Perry CG, Connell JM. Comparison of diagnostic accuracy of urinary free metanephrines, vanillyl mandelic acid, and catecholamines and plasma catecholamines for diagnosis of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4602-8.
120. Lin C-H, Lin C-H, Chung M-C, Hung C-S, Tseng F-Y, Er LK, et al. Aldosterone-to-renin ratio (ARR) as a screening tool for primary aldosteronism (PA). *JFMA.* 2023.
121. Dwyer-Lindgren L, Freedman G, Engell RE, Fleming TD, Lim SS, Murray CJ, Mokdad AH. Prevalence of physical activity and obesity in US counties, 2001–2011: a road map for action. *Population health metrics.* 2013;11(1):1-11.
122. Varughese AG, Nimkevych O, Uwaifo GI. Hypercortisolism in obesity-associated hypertension. *Current hypertension reports.* 2014;16:1-10.

123. Kurukulasuriya LR, Stas S, Lastra G, Manrique C, Sowers JR. Hypertension in obesity. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2008;37(3):647-62.
124. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *The Lancet*. 2001;358(9294):1682-6.
125. Kil DY, Swanson KS. Endocrinology of obesity. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 2010;40(2):205-19.
126. Abraham S, Rubino D, Sinaii N, Ramsey S, Nieman L. Cortisol, obesity, and the metabolic syndrome: A cross-sectional study of obese subjects and review of the literature. *Obesity*. 2013;21(1):E105-E17.
127. Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G, Reimondo G, Bovio S, et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):998-1003.
128. Tauchmanová L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri E-A, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(11):4872-8.
129. Świątkowska-Stodulska R, Kaniuka-Jakubowska S, Wiśniewski P, Skibowska-Bielińska A, Sworczak K. The estimation of selected endogenous anticoagulation system parameters in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Eur. J. Endocrinol*. 2011;165(6):865-71.
130. Debono M, Prema A, Hughes TJ, Bull M, Ross RJ, Newell-Price J. Visceral fat accumulation and postdexamethasone serum cortisol levels in patients with adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2383-91.
131. Iacobellis G, Petramala L, Barbaro G, Kargi AY, Serra V, Zinamosca L, et al. Epicardial fat thickness and left ventricular mass in subjects with adrenal incidentaloma. *Endocrine*. 2013;44:532-6.
132. Yener S, Genc S, Akinci B, Secil M, Demir T, Comlekci A, et al. Carotid intima media thickness is increased and associated with morning cortisol in subjects with non-functioning adrenal incidentaloma. *Endocrine*. 2009;35:365-70.
133. Sereg M, Szappanos A, Tőke J, Karlinger K, Feldman K, Kaszper É, et al. Atherosclerotic risk factors and complications in patients with non-functioning adrenal adenomas treated with or without adrenalectomy: a long-term follow-up study. *Eur. J. Endocrinol*. 2009;160(4):647-55.
134. 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. *Annals of internal medicine*. 2016;165(8):533-42.
135. 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;99(3):827-34.

136. 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;166(4):669-77.
137. 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;99(12):4462-70.
138. 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;96(5):1478-85.
139. Scaroni C, Zilio M, Foti M, Boscaro M. Glucose metabolism abnormalities in Cushing syndrome: from molecular basis to clinical management. *Endocrine reviews.* 2017;38(3):189-219.
140. Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism. *Endocrinology and Metabolism Clinics.* 2014;43(1):75-102.
141. Khodabandehloo H, Gorgani-Firuzjaee S, Panahi G, Meshkani R. Molecular and cellular mechanisms linking inflammation to insulin resistance and β -cell dysfunction. *Translational Research.* 2016;167(1):228-56.
142. Patsouris D, Neels JG, Fan W, Li P-P, Nguyen MA, Olefsky JM. Glucocorticoids and thiazolidinediones interfere with adipocyte-mediated macrophage chemotaxis and recruitment. *JBC* 2009;284(45):31223-35.
143. Cansu GB, Atılgan S, Balcı MK, Sarı R, Özdem S, Altunbaş HA. Which type 2 diabetes mellitus patients should be screened for subclinical Cushing's syndrome? *Hormones.* 2017;16:22-32.
144. Petramala L, Olmati F, Concistrè A, Russo R, Mezzadri M, Soldini M, et al. Cardiovascular and metabolic risk factors in patients with subclinical Cushing. *Endocrine.* 2020;70:150-63.
145. Adrenal İnsidental Kitleler TEMD Adrenal ve gonadal hastalıklar kılavuzu, 17. Baskı, Ankara, 2022:p..
146. Care D. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in. *Diabetes Care.* 2023;46:S19.
147. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735-52.
148. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH)

- and the European Renal Association (ERA). *J. Hypertens.* 2023;41(12):1874-2071.
149. Organization WH. WHO European regional obesity report 2022: World Health Organization. Regional Office for Europe; 2022.
 150. Normal Lipid Değerleri TEMD Dislipidemi tanı ve tedavi kılavuzu 2021, 16. Baskı, Ankara, 2021:p.18.
 151. Kanis J, Johnell O, Oden A, Jonsson B, De Laet C, Dawson A. Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone.* 2000;27(5):585-90.
 152. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur. J. Endocrinol.* 2003;149(4):273-85.
 153. Bülow B, Åhrén B, Tumours SRCSTGoEA. Adrenal incidentaloma—experience of a standardized diagnostic programme in the Swedish prospective study. *J. Intern. Med.* 2002;252(3):239-46.
 154. Tanabe A, Naruse M, Nishikawa T, Yoshimoto T, Shimizu T, Seki T, et al. Autonomy of cortisol secretion in clinically silent adrenal incidentaloma. *Hormone and Metabolic Research.* 2001;33(07):444-50.
 155. Athanasouli F, Georgiopoulos G, Asonitis N, Petychaki F, Savelli A, Panou E, Angelousi A. Nonfunctional adrenal adenomas and impaired glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2021;74(1):50-60.
 156. Pasternak JD, Seib CD, Seiser N, Tyrell JB, Liu C, Cisco RM, et al. Differences between bilateral adrenal incidentalomas and unilateral lesions. *JAMA surgery.* 2015;150(10):974-8.
 157. Ural D, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Kayıkçıoğlu M, Özer N, et al. Data on prevalence of obesity and waist circumference in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin Yayin Organidir.* 2018;46(7):577-90.
 158. De Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur. Heart J.* 2007;28(7):850-6.
 159. Paschou SA, Kandaraki E, Dimitropoulou F, Goulis DG, Vryonidou A. Subclinical Cushing's syndrome in patients with bilateral compared to unilateral adrenal incidentalomas: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2016;51:225-35.
 160. Nieman LK. Update on subclinical Cushing's syndrome. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity.* 2015;22(3):180-4.
 161. 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;171(1):37-45.

162. Akaza I, Yoshimoto T, Iwashima F, Nakayama C, Izumiyama H, Hirata Y. Clinical outcome of subclinical Cushing's syndrome after surgical and conservative treatment. *Hypertension Research*. 2011;34(10):1111-5.
163. Elhassan YS, Alahdab F, Prete A, Delivanis DA, Khanna A, Prokop L, et al. Natural history of adrenal incidentalomas with and without mild autonomous cortisol excess: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2019;171(2):107-16.
164. Yilmaz N, Avsar E, Tazegul G, Sari R, Altunbas H, Balci MK. Clinical characteristics and follow-up results of adrenal incidentaloma. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2021;129(05):349-56.
165. Tsuiki M, Tanabe A, Takagi S, Naruse M, Takano K. Cardiovascular risks and their long-term clinical outcome in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Endocr. J*. 2008;55(4):737-45.
166. Yener S, Ertlav S, Secil M, Akinci B, Demir T, Kebapcilar L, Yesil S. Increased risk of unfavorable metabolic outcome during short-term follow-up in subjects with nonfunctioning adrenal adenomas. *Medical Principles and Practice*. 2012;21(5):429-34.
167. Yener S, Yilmaz H, Demir T, Secil M, Comlekci A. DHEAS for the prediction of subclinical Cushing's syndrome: perplexing or advantageous? *Endocrine*. 2015;48:669-76.
168. Dennedy MC, Annamalai AK, Prankerd-Smith O, Freeman N, Vengopal K, Graggaber J, et al. Low DHEAS: a sensitive and specific test for the detection of subclinical hypercortisolism in adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):786-92.
169. Sturgeon C, Shen WT, Clark OH, Duh Q-Y, Kebebew E. Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: how much does tumor size predict the likelihood of malignancy? *JACS* 2006;202(3):423-30.
170. Terzolo M, Bovio S, Pia A, Osella G, Borretta G, Angeli A, Reimondo G. Subclinical Cushing's syndrome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2007;51:1272-9.
171. Araujo-Castro M, Robles Lázaro C, Parra Ramírez P, García Centeno R, Gracia Gimeno P, Fernández-Ladreda M, et al. Maximum adenoma diameter, regardless of uni-or bilaterality, is a risk factor for autonomous cortisol secretion in adrenal incidentalomas. *J Endocrinol Invest*. 2021:1-9.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onam Formu



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/594

23.11.2023

Sayın Prof. Dr. Ayşegül Atmaca

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Non-fonksiyone Adrenal Adenom Ve Subklinik Cushing Sendromu Saptanan Adrenal Adenomlarda Klinik, Hormonal, Metabolik Parametreler Ve Kardiyovasküler Risk Değerlendirmesi başlıklı OMÜ KAEK 2023/402 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 22.11.2023 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Ek 2: Orijinallik Raporu

Hatice BALA tez 20.03.24.docx

ORIJINALLIK RAPORU

% 12	% 11	% 6	% 3
BENZERLIK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%2
2	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	%2
3	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%1
4	turkiyeklinikleri.com İnternet Kaynağı	%1
5	acikerisim.omu.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
6	9lib.net İnternet Kaynağı	<%1
7	Submitted to Akdeniz University Öğrenci Ödevi	<%1
8	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
9	www.turkjem.org İnternet Kaynağı	<%1