



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ADRENAL İNSİDENTALOMALI HASTALARIN KLİNİK,
LABORATUVAR VE RADYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ, ADRENAL İNİDENTALOMALI
HASTALARDA OTOİMMUN TİROİD HASTALIĞI İLİŞKİSİ**

Dr. Duygu ALAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. LEVENT KEBAPÇILAR

KONYA, 2020

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ADRENAL İNSİDENTALOMALI HASTALARIN KLİNİK,
LABORATUVAR VE RADYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ, ADRENAL İNSİDENTALOMALI
HASTALARDA OTOİMMUN TİROİD HASTALIĞI İLİŞKİSİ**

Dr. Duygu ALAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. LEVENT KEBAPÇILAR

KONYA, 2020

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan zevk duyduğum, bilgilerinden faydalandığım, tezimin planlanması, yürütülmesi ve yazımı aşamasında destek olan saygıdeğer hocam tez danışmanım Prof. Dr. Levent Kebapçılar'a Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle meslek hayatımı şekillendiren başta İç Hastalıkları A.D. başkanı Prof. Dr. Lütfüllah Altıntepe olmak üzere tüm hocalarıma Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle meslek hayatımı şekillendiren tüm hocalarıma Uzmanlık eğitimim süresince sevgi ve saygı çerçevesinde bir aile ortamı yaratarak birlikte çalıştığımız başta Naile Novruzova ve Kübra Türkay olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlara, diğer branş rotasyonlarında eğitimime katkıda bulunan hocalarıma ve ekiplerindeki herkese , beni bugünlere getiren canım babama, sevgili anneme ve kardeşlerim Derya ve Deniz Han'a , can yoldaşım Oğuz Özaşkın'a teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

ONAY	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ	9
1.1. ADRENAL İNSİDENTALOMA TANIM	9
1.2.EPİDEMİYOLOJİ.....	9
1.3.ETİYOLOJİ	10
1.4.ADRENAL BEZ EMBRİYOLOJİSİ VE ANATOMİSİ.....	10
1.5.ADRENAL FİZYOLOJİ	12
1.6ADRENAL BEZ GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	13
1.6.1.ULTRASONOGRAFİ.....	13
1.6.2.BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ(BT).....	14
1.6.3.MANYETİK REZONANS(MR)	16
1.6.4. FONKSİYONEL GÖRÜNTÜLEME – RADYOİZOTOP GÖRÜNTÜLEME	17
1.6.5.İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ	17
1.7. ADRENAL ADENOMUN DEĞERLENDİRİLMESİ	18
1.7.1.SUBKLİNİK CUSHİNG SENDROMU.....	19
1.7.2.HPA AKS DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN TESTLER ..	21
1.7.3.KORTİZOL ÜRETEN ADENOM.....	23
1.7.4.FEOKROMASİTOMA.....	25
1.7.5.FEOKROMASİTOMA'DA PER-OPERATİF İZLEM	26
1.7.6.PRİMER ALDESTERONİZM	28
1.7.7.FONKSİYONSUZ ADRENAL ADENOM	30
1.8. TİROİD BEZİ ANATOMİSİ.....	31
1.9.TİROİD BEZİ HİSTOLOJİSİ.....	33
1.10.TİROİD BEZİ HORMONLARI	33
1.11.TİROİD HORMON SENTEZİNİN DÜZENLENMESİ.....	34
1.12.TİROİD HORMON SENTEZİ	35
1.13.TİROİD HORMON TAŞINMASI.....	36

1.14.TİROİD HORMON METABOLİZMASI	37
1.15.TİROİD HORMONLARININ SİSTEMİK ETKİLERİ	38
1.16.OTOİMMUN TİROİD HASTALIKLARI TANIM.....	40
1.17.OTOİMMUN TİROİD HASTALIĞINDA ÇEVRESEL FAKTÖRLER.....	41
1.17.1 İYOT ALIMI.....	41
1.17.2.SİGARA İÇMEK	42
1.17.3.ALKOL.....	42
1.17.4.SELENYUM	43
1.17.5.D VİTAMİNİ	43
1.17.6.ENFEKSİYONLAR	44
1.17.7.STRESS	45
1.17.8.İLAÇLAR	45
1.18.HASHİMATO TİROİDİTİ	45
1.18.1.HİSTOPATOLOJİ.....	46
1.18.2.TİROİD ANTİJENLERİ VE ANTİKORLARI	46
1.18.3.KLİNİK BULGULAR ,TANI VE TEDAVİ	48
1.19.GRAVES HASTALIĞI	50
1.19.1.HİSTOPATOLOJİ.....	50
1.19.2.TİROİD ANTİJEN VE ANTİKORLARI.....	51
1.19.3.KLİNİK BULGULAR,TANI VE TEDAVİ	52
2.GEREÇ ve YÖNTEM.....	56
3.BULGULAR	58
4.TARTIŞMA.....	66
5.SONUÇ ve ÖNERİLER.....	72
KAYNAKLAR.....	74
ÖZET	84
SUMMARY	85
EKLER.....	86
ÖZGEÇMİŞ.....	87

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1-Adrenal İnsidentalomalı Olgularda Etyolojik Nedenlerin Prevalansı	10
Tablo 2-Tavsiye Seviyelerinin Tanımı	18
Tablo 3-Adrenal insidentaloma tespit edildiğinde yapılacak testler.....	18
Tablo 4-HPA aks fonksiyon bozukluğunu gösteren hormonal testler	22
Tablo 5-Otoimmün Tiroid Hastalığının İmmünopatojenezinde Genetik ve Çevresel Faktörler	41
Tablo 6-Graves hipertiroidizminin tedavisi avantaj ve dezavantajları	55
Tablo 7-Kadın ve erkeklerde beden kitle indeksi karşılaştırması	59
Tablo 8-Aİ hastalarının laboratuvar değerlerinin incelemesi	60
Tablo 9-Ek hastalıklar ve görülme yüzdeleri	61
Tablo 10-Sürrenal Adenomu olan hastaların hormonal aktiviteye göre Tiroid nodülü sıklığı.....	61
Tablo 11-Hormonal aktif yada aktif olmayan hastalarda Tiroid nodülü sıklığı.....	62
Tablo 12-Sürrenal Adenom Hastalarının Cinsiyete göre dağılım tablosu	64
Tablo 13-Sürrenal Adenomu olan hastalarda Tiroid otoantikör durumu.....	65
Tablo 14-Sürrenal Adenumlu Hastalarda Tiroid Parankim Homejenite ve Heterojenite durumu	65

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1-Adrenal Korteks ve Medulla	11
Şekil 2-Adrenal Steroid Sentezi	13
Şekil 3-Adrenal Adenom Ultrasonografi	14
Şekil 4-Kontrastsız Aksiyel BT, tipik olarak yüksek yağ içeriği nedeniyle karaciğer, dalak ve böbreklerden daha düşük yoğunlukta olan sağ adrenal adenomu gösteriyor.	15
Şekil 5-İv Kontrastlı aksiyel BT , Histolojik olarak doğrulanana adrenokortikal karsinom olgusu.....	15
Şekil 6-İv Kontrastlı aksiyel BT , sağ adrenal bezde feokromositoma için şüpheli olabilecek heterojen yüksek kontrast tutulumu gösteren kitle görünümü.....	15
Şekil 7-MRG , Sinyal yoğunluğunda tipik bir düşüş sergileyen bir sağ adrenal adenom görüntüsü.....	16
Şekil 8-Cushing Sendromu Bulguları	20
Şekil 9-Tiroid Bezi Yerleşimi	31
Şekil 10-Tiroid Bezinin Arter ve Sinirleri	32
Şekil 11-Tiroid Bezi Histolojisi.....	33
Şekil 12-Tiroid Hormon Sentezinin Düzenlenmesi.....	34
Şekil 13-Tiroid Hormon Sentez Aşamaları.....	35
Şekil 14-Hipo-hipertiroidizm Semptomları	40
Şekil 15-Hashimoto Tiroiditi Vakası-Yoğun Lenfosit infiltrasyonu ve Foliküler Tahribat	46
Şekil 16-TSH Reseptörü Yapısı	48
Şekil 17-Graves Hipertroidi'li hastanın tiroid dokusu	51
Şekil 18-Aİ hastalarının cinsiyete göre dağılımı	58
Şekil 19-Aİ hastalarının beden kitle indeksine göre yüzdeleri.....	59
Şekil 20-Adrenal İnsidentaloma Yerleşimi	63
Şekil 21-Sürrenal Adenom aktivite açısından değerlendirilmesi	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Abdominal Ultrasonografi
ACE	: Anjiotensin converting enzim
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AI	: Adrenal İnsidentaloma
AITD	: Otoimmün tiroid hastalıkları
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ALD	: Aldosteron
ALT	: Alanin Aminotransferaz
Anti TPO	: Anti tiroid peroksidaz antikoru
Anti TG	: Anti tiroglobulin antikoru
ASR	: Adreno splenik oran
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BUN	: Kan üre azotu
CRH	: Kortikotropin Releasing Hormon
CS	: Cushing Sendromu
DHEA-S	: Dihidroepiandrostenedion sülfat
DIT	: Diiyodotironin
DM	: Diyabetes mellitus
DST	: Deksametazon supresyon testi
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EPO	: Eritropoetin
FDG	: Floro 2 Deoksi Glukoz
FT4	: Serbest T4
GD	: Graves hastalığı
GO	: Graves Oftalmopatisi
HDL	: High density lipoprotein/yüksek dansiteli lipoprotein
HLA	: Human lökosit antijen
HPA	: Hipotalamopitüitoadrenal

HT	: Hashimoto tiroiditi
HU	: Hounsfield ünite
IIAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
IV	: İntravenöz
LDL	: Low density lipoprotein
MEN	: Multiple endokrin neoplazi
MIBG	: Metaiodobenzilguanidin
MIT	: Monoiyodotironin
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MSS	: Merkezi sinir sistemi
PA	: Primer hiperaldosteronizm
PAD	: Plazma Aldosteron düzeyi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PRA	: Plazma Renin aktivitesi
PTM	: Pretibial Miksödem
PTU	: Propisiltiyourasil
RAA	: Renin anjiotensin aldosteron
rT3	: Reverse T3
SCS	: Subklinik Cushing sendromu
SII	: Sinyal yoğunluğu indexi
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TBG	: Tiroksin-bağlayıcı globülin
TG	: Tiroglobulin
TKŞ	: Tokluk kan şekeri
TPO-Ab	: Tiroid Peroksidaz antikor
TRAb	: Tirotropin Reseptör antikor
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Tiroid uyarıcı hormon
TTR	: Tiroksin Bağlayıcı Prealbumin

USG : Ultrasonografi
VHL : Von hippel lindau
VMA : Vanil mandelik asit
YOP : Y. enterocolitica dış zar proteini



1. GİRİŞ

1.1.ADRENAL İNSİDENTALOMA TANIM

Çeşitli nedenlerle yapılan radyolojik incelemeler sırasında sürrenal bezlerle ilişkisi olmayan veya laparatomide tesadüfen saptanan ; anamnezinde, fizik muayenesinde sürrenal kitle veya sürrenal fonksiyon bozukluğu göstermeyen asemptomatik sürrenal kitlelere insidentaloma adı verilmektedir.

1.2.EPİDEMİYOLOJİ

Adrenal insidentalomaların görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Bunun en önemli nedeninin hastalara uygulanan görüntüleme testlerindeki artış olduğu düşünülmektedir (3). Küçük lezyonlar ve sol adrenal gland lezyonları zor ayırt edilmektedir. Son yıllarda gerek tarama amaçlı gerekse de izlem amaçlı olarak bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans incelemelerinde meydana gelen artışlar adrenal insidentaloma saptanma olasılığını arttırmaktadır.

Görülme insidansları post mortem araştırmalarda %1.4 ile %8.7 arasında değişmektedir (4). Bu tümörlerin çoğunluğunu küçük adrenal adenomlar oluşturur. Çapı 1.5 cm'den büyük olanların prevalansı %1.8 iken, 6 cm'den büyük olanların % 0.0025'tir (5).

Adrenal insidentalomalar kadınlarda daha sık olarak saptanmaktadır. En önemli serilerden biri olarak kabul edilen İtalyan Endokrinoloji Derneği Adrenal Tümör Çalışma Grubu serisindeki 1000 hastada kadın/erkek oranı 1.39 olarak saptanmıştır. Bu durumun nedeni tam olarak aydınlatılmasa da kadınlarda erkelere oranla daha fazla görüntüleme testi yapılması en önemli neden olarak düşünülmektedir (6).

İnsidental olarak saptanan adrenal lezyonların %60'ına 6. ve 8. dekatlar arasında rastlanmakta olup ortalama tanı yaşı 56 ± 12.9 'dur (7). Adrenal insidentaloma prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Bu artış iki sebebe bağlanabilmektedir. Birincisi, ileri yaşta tanı aşamasında daha sık görüntüleme yöntemlerine başvurulması, ikincisi ise ileri yaşta iskemiye takip eden kompensatuar rejenerasyona sekonder kortikal nodül oluşumunda artış olmasıdır (8).

Adrenal kitleler vakaların %50-60'ında sağ bezde, %30-40'ında sol bezde bulunur, %10-15'inde ise bilateral lokalizasyonludur .Bilgisayarlı tomografi (BT) ve otopsi serilerinde her iki adrenal bezde benzer dağılım gözlenmesi nedeniyle, bu durum ultrasonografinin (USG) sol adrenal bezi görüntülemeye yetersiz kalmasına bağlanmıştır (9).

1.3.ETİYOLOJİ

Adrenal insidentalomalar tek bir patolojik nedene bağlı değildir. Vakaların çoğunluğunu nonfonksiyonel adrenokortikal adenomlar oluşturmaktadır. Adrenal insidentaloma vakalarının büyük çoğunluğunu hormon hipersekresyonu yapmayan benign adenomlar oluşturur. En yaygın fonksiyonel patoloji ise otonom kortizol sekresyonu yapan adrenal korteks kaynaklı adenomlardır (10).

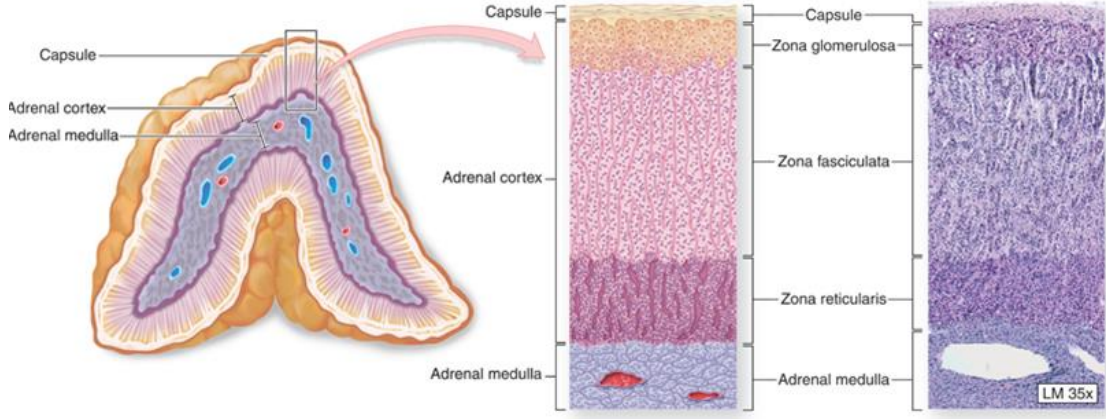
AI etyolojisi basit bir benign kist veya lipomdan , adrenal karsinoma kadar değişebilir. Adrenal kitlenin ayırıcı tanısında ; adenom, miyelolipom, kist, lipom, feokromositoma, adrenal kanser, metastatik kanser, hiperplazi ve tüberküloz gibi hastalıklar yer alır (11)(Tablo 1).

Tablo 1-Adrenal İnsidentalomalı Olgularda Etiyolojik Nedenlerin Prevalansı

Etyoloji	Prevalans
Adrenal Kortikal Tümör	
1)Nonfonksiyonel Adenom	85(71-93)
2)Subklinik Cushing Sendromu	6.4(4.4-8.3)
3)Conn's Sendromu	0.6(0-1.2)
4)Adrenokortikal Karsinom	1.9(0.8-3)
Adrenal Medüller Tümör	
Feokromositoma	3.1(1.8-4.3)
Metastaz	0.7(0-1.4)
Diğerleri	<5

1.4.ADRENAL BEZ EMBRİYOLOJİSİ VE ANATOMİSİ

Sürrenal bezler endokrin sistem için önemli yapılardır, retroperitoneal olarak, böbreklerin üst iç yanında bulunurlar. Korteks ve medulla olarak isimlendirilen iki ayrı fonksiyonel zondan oluşurlar. Sürrenal bezlerin % 90'ını korteks, % 10'unu medulla oluşturmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1-Adrenal Korteks ve Medulla

Sağ adrenal bez, sağ böbreğin üzerinde, karaciğer sağ lobunun medialinde, sağ hemidiafragma krusunun lateralinde ve inferior vena kavanın posteriorunda kalan alanda yerleşir. Genellikle ters dönmüş V veya Y harflerine ya da uzamış virgüle benzer. Çoğunlukla bir korpus ile mediyal ve lateral olmak üzere iki bacaktan oluşur. Sol adrenal bez, sol böbrek üst polü üzerinde, pankreas kuyruğunun önünde, aortanın lateralinde kalan alanda yerleşir ve sol böbreğin önüne doğru uzanır. Şekli ters V, Y veya L harflerine ya da üçgene benzer (12).

Sürrenal korteks ve medullanın orijini farklıdır. Adrenal korteks mezoderm kaynaklıdır. Hamileliğin başlarında oluşan fetal ve definitif zon ayrımı doğuma kadar devam eder. Ancak doğumdan itibaren fetal zon involüsyona uğramaya başlarken, korteksin dış tabakasındaki hücrelerin gelişimiyle erişkin adrenal kortekste bulunan 3 farklı zon meydana gelir. Bunlar aldosteron üretimi yapan zona glomerulosa, kortizol ve androjen sentezinin her ikisini de yapabilen zona fasikülata ve zona retiküleristir.

Adrenal medulla ise fetusun sempatik sinir sistemi nöral ark primitif hücrelerinden köken alır. Doğumda belirgin bir boyutu ve şekli olmayan adrenal medulla 6. ayda erişkin hayattaki boyutuna ulaşır. Sempatik sinir sisteminin preganglionik lifleri ile inerve olur. Adrenal medulla strese karşı sempatik yanıtı düzenleyen katekolamin salgısını gerçekleştiren endokrin organdır.

Erişkin adrenal bezler 8-10 gr ağırlığında, fibröz bir kapsülle çevrili olarak retroperitoneal alanda böbreklerin süpero-medialinde yerleşmişlerdir.

Beslenmesi başlıca inferior frenik arterden olmak üzere renal arterler ve aorta tarafından sağlanmaktadır. Venöz drenajı ise sağ ve sol adrenal venlere olmaktadır. Sağ adrenal ven direk olarak inferior vena kavaya açılırken sol adrenal ven, sol renal vene açılır. Bu anatomik yapılanma sebebiyle sol adrenal ven, sağa göre daha kolay kateterize edilebilmektedir (13).

1.5.ADRENAL FİZYOLOJİ

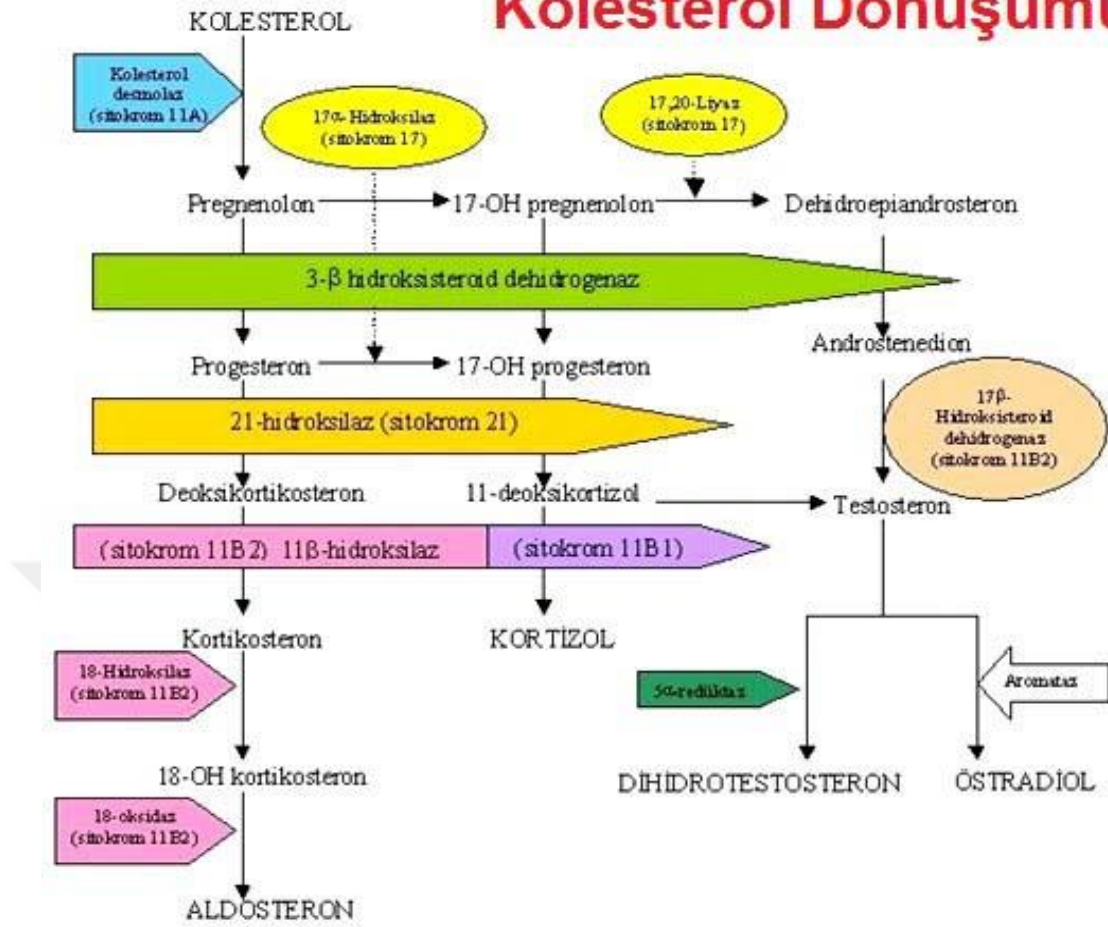
Adrenal korteks, salgıladığı hormonlar nedeniyle organizma için gerekli bir organdır. Adrenal kortekste; glukokortikoidler, mineralokortikoidler ve adrenal androjenler olmak üzere üç grup hormon sentezlenir.

Üç hormon grubunun sentezlenmesinde ana substrat kolesteroldür. Steroid sentezinde ilk basamak olan kolesterolün pregnenolona dönüşümü mitokondride gerçekleşirken diğer sentez basamakları endoplazmik retikulumda meydana gelir.

Pregnenolon, daha sonra 3 ana yol ile aldosteron, kortizon ve dehidroepiandrosteron'a (DHEA) dönüşür. Kortizon salgılandıktan sonra yüksek afinite ile kortikosteroid bağlayan globuline bağlanır.

Aldosteron genellikle serbest formda salgılanır. Zayıf androjen DHEA başlıca dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEA-S) şeklinde salgılanır ve periferik dokularda testesteron ve östrojenle dönüşür (14) (Şekil 2).

Kolesterol Dönüşümü



Şekil 2-Adrenal Steroid Sentezi

1.6ADRENAL BEZ GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

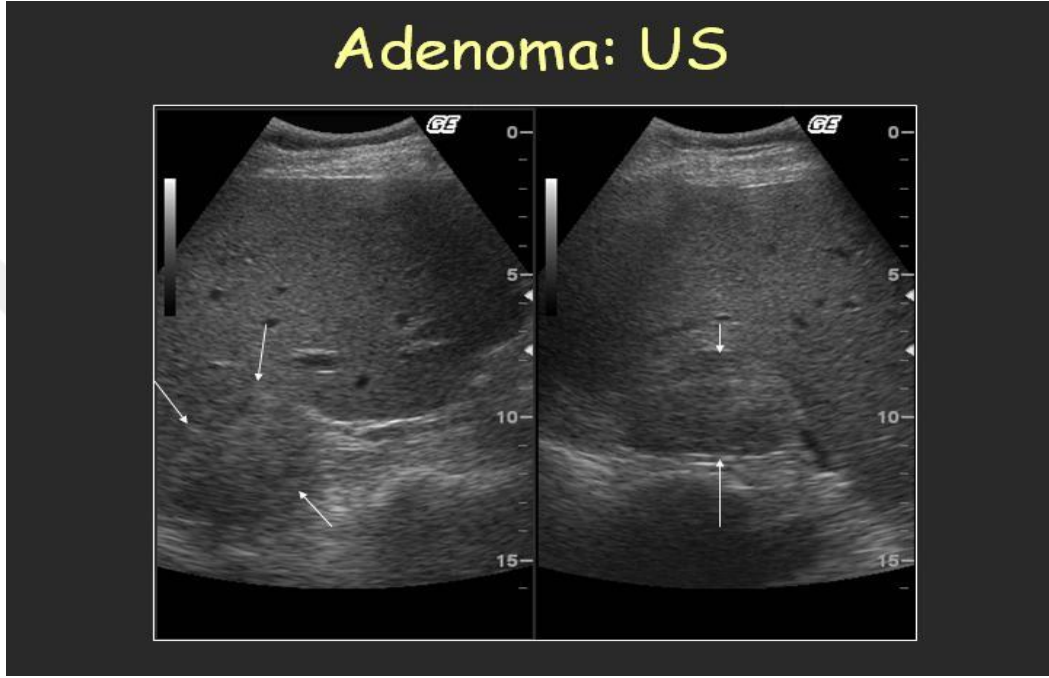
Adrenal bezlerdeki yer kaplayan lezyonların tanısında ultrasonografi (USG), BT, MRG, radyonüklid görüntüleme ve pozitron emisyon tomografi (PET) gibi görüntüleme yöntemlerinden faydalanılabilir.

1.6.1.ULTRASONOGRAFİ

Adrenal tümörler en sık abdominal ultrason sırasında saptanırlar. Normalde adrenal bezleri (özellikle sol adrenal bez) ultrasonografi ile görüntüleyebilmek her zaman mümkün değildir .

Fizyolojik olarak kalınlıkları 12 mm'yi geçmezken, 2 cm büyüklüğündeki tümörleri teşhis etmek için bu yöntemin duyarlılığı % 90'ın üzerindedir (7). Lezyon ölçümünün yanı sıra ultrasonografi kalsifikasyonların, nekroz odaklarının veya

kistlerin değerlendirilmesini sağlar. Ancak bu yöntem, tümörün malign veya benign olup olmadığı sorusuna cevap vermez. Tümör malignite potansiyeli sadece boyutlarına bakılarak tahmin edilebilir. 4 cm'den küçük adrenal tümörlerde %2, 4 ila 6 cm çapındaki tümörlerde % 6 oranında karsinom riski bulunur. Adrenal karsinomların yaklaşık % 90'ı 4 cm'den büyük bir çapa sahiptir, ancak sadece 6 cm'den büyük her dört tümörden yalnızca biri adrenal karsinomdur (15).



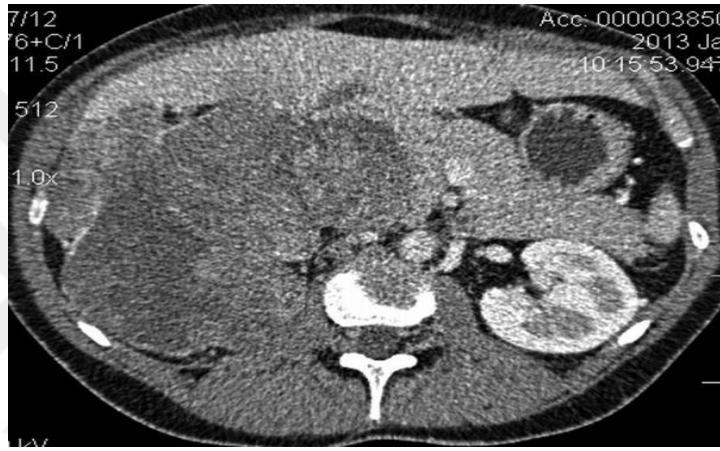
Şekil 3-Adrenal Adenom Ultrasonografi

1.6.2.BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ(BT)

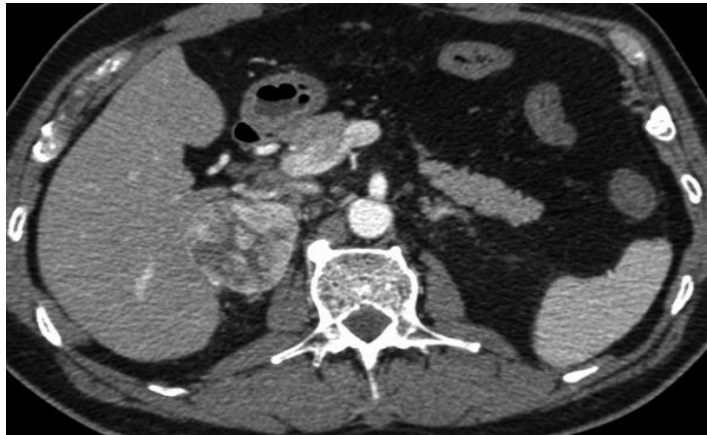
İntravenöz (iv) kontrast madde uygulamasından önce ve sonra yapılan bilgisayarlı tomografi, adrenal insidentaloma değerlendirmesi için en faydalı görüntüleme tekniğidir. Genellikle karakterini belirleyen tümörün şekli ve homojenliğidir. Benign adenomlar genellikle oval, homojen ve iyi sınırlanmış lezyonlardır (16). Düzensiz bir şekle sahip tümörler, nekroz alanları, posthemorajik odaklar, kalsifikasyonlar, homojen olmaması aksine malign değişim göstergesidir (17). Bununla birlikte, iyi huylu feokromositomalar homojen olmayabilir ve kalsifikasyon veya nekroz odakları içerebilir, ancak şekilleri genellikle malign değişikliklerden daha düzenlidir (18). Posthemorajik alan içeren bazı adenomlar ve miyelolipomlar çok homojen olmayabilir (19, 20).



Şekil 4-Kontrastsız Aksiyel BT, tipik olarak yüksek yağ içeriği nedeniyle karaciğer, dalak ve böbreklerden daha düşük yoğunlukta olan sağ adrenal adenomu gösteriyor.



Şekil 5-İv Kontrastlı aksiyel BT , Histolojik olarak doğrulanana adrenokortikal karsinom olgusu



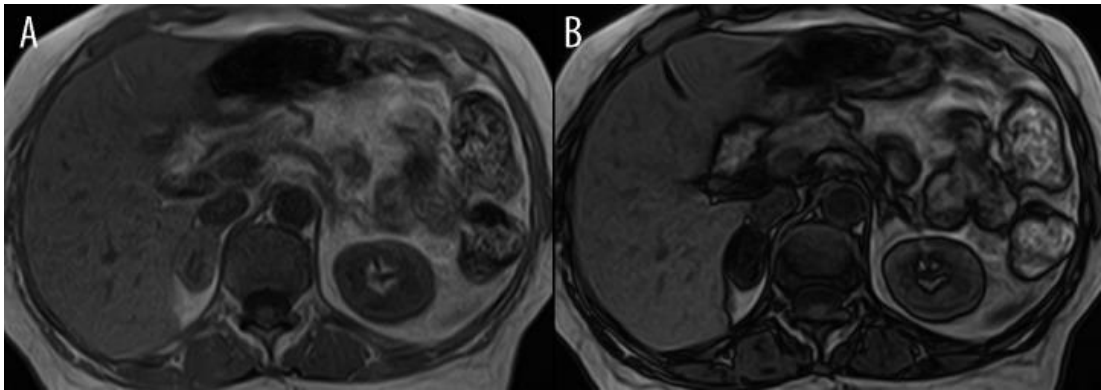
Şekil 6-İv Kontrastlı aksiyel BT , sağ adrenal bezde feokromositoma için şüpheli olabilecek heterojen yüksek kontrast tutulumu gösteren kitle görünümü.

BT'de hesaplanan Hounsfield Skalası, X-ray attenuasyonunu (ışık zayıflamasını) ölçen semikantitatif bir yöntemdir. Su için 0 Hounsfield Unit (HU), hava için -1000 HU, yağ doku için -100 HU ve yumuşak dokular için 20-70 HU arasındadır. Benign adrenokortikal adenomlar, yüksek lipid içeriği nedeni ile kontrastsız BT'lerde hipodens (<10 Hounsfield Ünitesi (HÜ)) ve daha homojen olarak görülürler. Adenomların %30'u 10 HÜ'den fazla dansitededir. Bu nedenle diğer lezyonlardan ayrımı zordur. İntravenöz kontrast madde sonrası dansite <30-40 HÜ ve kitle kontrast maddeyi yoğun tutuyor, ancak kontrast madde hızla kayboluyorsa adenom lehinedir. Metastazlar kontrastsız BT'de >10 HÜ, 30.dakikalık geç çekimlerde >40 HÜ olarak görülür (21-23).

1.6.3.MANYETİK REZONANS(MR)

MRG'de adenomlar tüm sekanslarda homojen görünür. Kontrastlarının artması yavaştır; T2 ağırlıklı görüntülerde karaciğere göre düşük veya eşit sinyal yoğunluğuna sahiptirler ve adrenal bezin geri kalanından daha düşük sinyal yoğunluğuna sahip olabilirler. BT'de olduğu gibi, adenomların karakterizasyonu hücre içi lipid varlığına bağlıdır.

Adenomlar, faz içi görüntülerle karşılaştırıldığında faz dışı görüntülerde sinyal yoğunluklarının en az% 30'unu kaybeder . Bu sinyal kaybı görsel olarak değerlendirilebilir, ancak adrenosplenik oran (ASR) ve sinyal yoğunluğu indeksi (SII) kullanılarak da ölçülebilir. Adenomlar için <% 70'lik bir ASR oranının oldukça spesifik olduğu ve % 78 duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir . SII kullanılarak, minimum% 5 sinyal kaybı,% 100 doğrulukta bir adrenal adenomu karakterize eder (17).



Şekil 7-MRG , Sinyal yoğunluğunda tipik bir düşüş sergileyen bir sağ adrenal adenom görüntüsü

1.6.4. FONKSİYONEL GÖRÜNTÜLEME – RADYOİZOTOP

GÖRÜNTÜLEME

Sintigrafi veya pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılarak yapılan radyoizotop incelemelerine, tümör karakterinin bir BT veya MRG ile açıkça belirlenemediği durumlarda, klinik ve / veya biyokimyasal olarak feokromasitoma şüphesi varlığında ve bilateral hormon sekrete eden adenomlarda başvurulmalıdır (17, 24, 25).

18-FDG, D-glukoz analogudur ve kanser hücrelerinde artmış glikolizi yani metabolizma artışını yansıtır. Bazen adrenal metastazdan şüphelenilen veya tipik adenom görüntüsü olmayan şüpheli lezyonların değerlendirilmesinde kullanılır. Ayrıca malign tümörü olan bir hastada PET- FDG görüntülemesinde primer tümör ile birlikte bölgesel ve uzak metastazları da görüntülemek mümkündür (26).

Adrenokortikal morfoloji ve fonksiyonel durumun değerlendirilmesinde ¹³¹Iyodin (I), ¹³²I-ışaretili metaiodobenzilguanidine (MIBG) ve ¹³¹I-6-betaiodometil-norkolesterol (NP-59) kullanılmaktadır. Bunların dışında ¹¹¹In-Octreotid sintigrafisi de feokromositoma ve diğer semptomeduller hastalıkların tanımlanması ve lokalizasyonunda kullanılır. MIBG'nin feokromositomayı taramadaki duyarlılığı %87, özgüllüğü %95'dir. Adrenal insidentalomalarda sintigrafik tetkikler, sadece malign veya bilateral feokromositoma şüphesi olan vakalarda önerilmektedir (27).

1.6.5.İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ

İnce iğne aspirasyon biyopsisi AI'nın rutin tanı konulması aşamasında önerilmez. Tanı genellikle klinik, hormonal ve radyolojik bulgular eşliğinde konulmaktadır. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin (İİAB) temel amacı adrenal doku ile adrenal dışı doku ayrımını yapabilmektir (metastaz veya enfeksiyon gibi)(28). Aynı zamanda İİAB nispeten nadir, ancak önemli komplikasyonlarla da ilişkilidir. Hayatı eden kanama ve hipertansif krizden kaçınmak için biyopsi yapılmadan önce mutlaka Feokromasitoma dışlanmalıdır (29).

1.7. ADRENAL ADENOMUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastanın değerlendirilmesindeki ilk basamak iyi bir sistem sorgulaması ve fizik muayene ile adrenal hiperfonksiyon bulgularının saptanması olmalıdır. İnsidental adrenal kitlelerin büyük bir kısmında hormon aşırı üretimi gözlenmiyor olsa da Cushing Sendromu, feokromositoma veya primer hiperaldosteronizm ile ilgili klasik sistem sorgulaması ve fizik muayene ihmal edilmemelidir.

Tablo 2-Tavsiye Seviyelerinin Tanımı

TAVSİYE SEVİYESİ	TANIM
A	Öneriler için açık bir gerekçe olduğunda : test edilebilen randomize kontrollü denemeler yeterli test veya meta-analiz sonuçlarına sahip oldukları için bir öneriyi destekler.
B	Tavsiyeler için güvenilir bir temel olduğunda : Makul gerekçeler, iyi yapılmış kohort çalışmaları veya hasta kontrol grubu çalışmaları aracılığıyla bunu desteklediğinde
C	Öneriler için muhtemel bir temel varsa : Randomize klinik çalışmalar, vaka raporları ve küçük bir kurumda yürütülen gözlemsel çalışmalar ile ilgili zeminler göründüğünde
E	Uzman önerileri : Önerileri destekleyecek bir temel yoktur, ancak bunlar uzman görüşü veya uzman klinik deneyimiyle desteklenir.

Tablo 3-Adrenal insidentaloma tespit edildiğinde yapılacak testler

C	Adrenal insidentaloma sahip tüm hastalar, aşırı adrenal hormonun neden olduğu semptom ve bulguların varlığını / yokluğunu belirlemek ve tümörün malign olup olmadığını belirlemek için klinik, biyokimyasal ve görüntüleme incelemelerine tabi tutulmalıdır.
C	Tüm adrenal insidentaloma hastalarında asemptomatik hiperkortisolizmi dışlamak için 1 mg deksametazon supresyon testi (DST) önerilmektedir. 1 mg DST testinde, eğer kortizol kan seviyesi 1.8 µg / dL (50 nmol / L) ya da daha az ise, otonom kortizol sekresyonunu dışlamak mümkündür; seviye 1.9 ila 5.0 ug / dL (51 ila 140 nmol / L) ise otonom kortizol sekresyonu mümkündür; ve eğer seviye 5.0 µg / dL'den (140

	nmol / L) yüksekse otonom kortizol sekresyonunun bir kanıtı olarak görülebilir.
A	Plazma metanefrin veya 24 saatlik idrar fraksiyone metanefrin de dahil olmak üzere katekolamin metabolit testi, feokromasitomayı ekarte etmek için tüm adrenal insidentalomalı hastalara yapılmalıdır.
C	Hipertansiyon veya hipokalemisi olan hastalar için, primer aldosteronizmi dışlamak için plazma aldosteron / renin aktivite oranının belirlenmesi önerilmektedir.
C	Adrenal tümörün iyi huylu olup olmadığını belirlemek için ilk görüntüleme çalışması olarak kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) önerilir.
E	Adrenal kanser şüpheli görüntüleme bulgularını gösteren tüm hastalarda sex hormonları ve steroid öncüllerinin düzeyleri kontrol edilmelidir.
E	Klinik muayene, biyokimyasal testler ve görüntüleme çalışmaları, tek taraflı adrenal tümörleri olan tüm hastalar için, tek taraflı bir adrenal tümörde olduğu gibi devam etmelidir. Ayrıca, ekstra adrenal kanser geçmişi olan hastalarda adrenal metastaz ve feokromositoma olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.
E	İki taraflı adrenal metastaz, invaziv hastalık veya kanama şüphesi varsa, hipoadrenalizm için test yapılması önerilir.
E	Konjenital adrenal hiperplaziyi ayırt etmek için bilateral adrenal tümörü olan tüm hastalarda sabahın erken saatlerinde bazal 17-hidroksiprogesteron testi tavsiye edilir.

1.7.1.SUBKLİNİK CUSHİNG SENDROMU

CS'unun klinik bulguları olmaksızın biyokimyasal anormalliklerin saptandığı durumlarda subklinik CS terimi kullanılmaktadır. CS'una spesifik bulgu ve semptomlar, santral tipte obezite, steroidlerin katabolik etkisine bağlı olarak cilt ve cilt altı dokunun incilmesi ve sonucunda gelişen pletorik yüz ve kolay morarma, yine aynı mekanizmayla gelişen menekşe-mor strialardır (Şekil 8).



Şekil 8-Cushing Sendromu Bulguları

Otonom kortizol sekresyonu, adrenal insidentaloma vakalarının yaklaşık %5'inde görülür (30). Aslında Subklinik Cushing sendromu, ismine rağmen, tamamen asemptomatik değildir. Cushing sendromunun belirgin somatik özelliklerinin yanı sıra, organlarda hiperkortizoleminin belirgin etkileri olmadan hormonal hiperfonksiyonu olan hastalarda çeşitli rahatsızlıklar tespit edilebilir. Bu rahatsızlıklar; vücut kitle indeksi, bel-kalça oranı, lipid konsantrasyonu, obezite insidansı ve bozulmuş glukoz toleransında artış ve hatta tip 2 diyabet görülme insidansında artıştır (31).

Klinik olarak sessiz adrenal adenomu olan hastaların çoğunda sistolik ve diyastolik arter basıncı, insülin direnci ve aterosklerotik hastalıklarda artış mevcuttur (32).Bu hastalar ayrıca daha düşük kemik mineral yoğunluğuna sahiptir (33). Başka bir deyişle, görünürde klinik olarak sessiz adrenal adenom metabolik sendroma, arteriyel hipertansiyona, osteoporoza neden olamaz ve diyabet riskini artırmaz (34).Bu nedenle, bir tümörün subklinik hormonal hiperaktivitesinin cerrahi bir endikasyon olabileceği varsayılabilir (35).

Subklinik hiperkortizolemili hastaların genellikle sabah kortizol konsantrasyonu, 24 saatlik idrarda kortizol atılımı normal sınırlardadır. Bununla birlikte, bu hastalarda kortizol atılımının sirkadiyen ritminde bozukluklar

görülebilmektedir. Kortizoleminin fizyolojik akşam değerleri sabah değerlerinin % 50'sinden düşük olmalıdır. Sirkadiyen ritim bozuklukları, sınır değerlerine kadar hafif artmış gece kortizol konsantrasyonları şeklinde ortaya çıkabilir. Gece yarısında kortizol konsantrasyonunun belirlenmesinin, subklinik hiperkortizoleminin test edilmesinde yararlı olabileceği gösterilmiştir (36).

Subklinik hiperkortizolemili hastalarda, hipertansiyon, diabetes mellitus, santral obezite, dislipidemi ve osteoporoz gibi aşırı kortizolün neden olduğu düşünülen hastalıklar yeni ortaya çıktığında veya ağırlaştığında cerrahi yapılması önerilir. Asemptomatik hiperkortizolizm ameliyatı yapılırken, serum kortizolu için kan alındıktan sonra , ameliyattan sonraki sabah kortikosteroid replasman tedavisi başlanmalı ve hipotalamus-hipofiz adrenal aksı iyileşene kadar takip edilmelidir.

Ameliyat edilmeyen asemptomatik hiperkortizolizm hastalarının izlem süresi hakkında yeterli öneri olmasa da, 5 yıl boyunca yıllık hormon testleri (1 mg DST ve gerektiğinde ek testler) yapılmasını ve görüntüleme yöntemlerinin ilk görüntüleme çalışmasından 3-6 ay sonra ve sonraki görüntülemelerinin yılda 1-2 kez yapılması önerilir. Ayrıca kemik yoğunluğu, açlık kan şekeri, kan basıncı ve kolesterol testleri dikkatle izlenmeli ve ilaçların yeterliliği yıllık olarak değerlendirilmelidir. İlaça rağmen komplikasyonlar daha da kötüleşiyorsa ameliyat düşünülmelidir (37).

1.7.2.HPA AKS DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN TESTLER

Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün uzlaşma raporları ve Endokrinoloji dernekleri, tarama testi olarak 1 mg deksametazon baskılama testini önermektedir (38).Düşük doz deksametazon baskılama testi sonrası 5 mikrogram/dl altındaki sabah kortizol değerleri normal olarak değerlendirilmektedir. Ancak, optimal sınır değer konusunda çelişki yaşanmaktadır. Son zamanlarda İngiltere laboratuvarlarında yapılan çalışmalar sonrası, bu sınır değer daha aşağı düzeyde 1.8 mikrogram/dl olarak önerilmektedir. Ancak bu sınır değer kullanıldığında da yanlış pozitif sonuçların arttığı belirtilmiştir. Bu nedenle fonksiyonel olmayan adenomların yaklaşık %10'unun subklinik Cushing sendromu tanısı aldığı öne sürülmüştür (39, 40).

Psödo-Cushing sendromunda, kortizol bağlayıcı globulin konsantrasyonunda artışa yol açan durumlarda (östrojen kullanımı, gebelik), karaciğerden deksametazon metabolizmasını artıran ilaçların (karbamazepin barbitüratlar, fenitoin, rifampisin ve antikonvülzanlar) kullanımında, deksametazon emilimini azaltan durumlarda, kısmen de depresyonda ve alkol kullanımında yanlış pozitiflikler görülebilmektedir (41).

Adrenal insidentalomalı hastalarda sıklıkla düşük doz deksametazon baskılama testi sonucu anormal saptanmakta ve bu nedenle Cushing sendromu tanısı için ek tetkiklerin yapılması gerekmektedir (42). İlk olarak 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi bakılması önerilmektedir. Çoğu ölçümde normal üst aralığı 80-120 mikrogram/24h (220-330 nmol/24h) arasında değişmektedir. Genel olarak yüksek duyarlılığı vardır, ancak düşük doz deksametazon baskılama testi ile karşılaştırıldığında daha düşük özgüllüğe sahiptir (%91'e %97) (43).

Önerilen ikinci bir tanısal yaklaşım da, kortizolün diüurnal ritminin belirlenmesidir. Gece yarısı tükürük kortizol ölçümünün subklinik Cushing sendromu için yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Tükürük kortizolü, plazma serbest kortizol düzeyini yansıtmaktadır. Gece yarısı tükürük kortizol düzeyi >2 ng/ml olduğunda duyarlılık %100, özgüllük %96 olarak saptanmıştır (44).

Bunların dışında 2 gün 2mg deksametazon baskılama testi de kullanılmaktadır. Bu test için 48 saat boyunca her 6 saatte 0.5 mg deksametazon verildikten sonra serum kortizol veya idrar serbest kortizol ve/veya 17-OH kortikosteroid düzeyi bakılmaktadır. Serum kortizol düzeyi <1.8 mikrogram/dl olarak alındığında duyarlılığı %98, idrar serbest kortizol düzeyi <20mikrogram/24saat (<55nmol/gün) ve 17-hidroksikortikosteroid düzeyi <3.5mg/24saat (<7mikromol/gün) olarak alındığında duyarlılıkları %93 olarak saptanmıştır (45).

Tablo 4-HPA aks fonksiyon bozukluğunu gösteren hormonal testler

* 1 mg Deksametazon supresyon testi ile kortizolün baskılanmaması
* Bazal ACTH düzeyinin baskılanması
* Serum DHEA-S düzeyinin düşmesi
* 24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımının artması
* CRH Stimulasyonuna yeterli ACTH yanıtı alınmaması
* Gece plazma kortizol düzeyinin artması
* Serum kortizol diurnal ritminin kaybı

Gebelerde deksametazon supresyon testleri yerine 24 saatlik idrar serbest kortizolü kabul görürken , böbrek yetmezliği durumunda ise deksametazon supresyon testi ile gece yarısı tükürük kortizolü bakılması daha uygundur. Sabah plazma ACTH seviyesinin düşük olması, otonom kortizol sekresyonunun göstergesidir. ACTH'nin epizodik salınımından etkilenir ve güvenilir kitlerin kullanılması gerekmektedir. DHEA-S seviyesinin düşüklüğü de ACTH supresyonunun bir göstergesi olabilmekle birlikte, yaşla birlikte seviyelerinin düşmeye başlaması güvenilir bir test olmasına engeldir(46).

1.7.3.KORTİZOL ÜRETEN ADENOM

Cushing sendromu için tarama yapılırken hiperkortizolizmden şüphelenildiğinde doğrulayıcı test yapılması gereklidir, ancak ciddi Cushing sendromu vakalarında hiperkortizolizm için ek test gerekmez.

Bulgular belirsiz olduğunda 2 günlük bir düşük doz DST testi yapılır. 48 saat boyunca her 6 saatte bir oral yoldan 0.5 mg deksametazon verdikten sonra, serum kortizolü 1.8 µg / dL (50 nmol / L) veya daha yüksek olduğunda hiperkortizolizm teşhis edilebilir. Eşik değeri 1.8 µg / dL olarak ayarlandığında erişkin hastalarda % 95 veya daha yüksek bir duyarlılık bildirilmiştir. Serum kortizol testi, idrar serbest kortizol testinden daha yüksek tanısal doğruluğa sahiptir (41).

Bu hastalık için çok yönlü bir yaklaşım gereklidir. Hiperkortizolizm, diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, hipokalemi, osteoporoz ve zihinsel bozuklukları tetikleyebilir veya şiddetlendirebilir. Bundan dolayı, hastaların ameliyat öncesi kan şekeri ve kan basıncının düzenlenmeli, hipokalemi düzeltilmelidir.

Hiperkortizolizm hastalarının immün yetersizlik nedeniyle enfeksiyonlara karşı savunmasız oldukları bile bildirilmiştir. Anestezi öncesi antibiyotik profilaksisi enfeksiyon riskini azaltabilir (47).

Kortizol üreten bir adrenal adenom için tek taraflı veya bilateral adrenalectomi uygulanan herhangi bir hasta ameliyat sonrası hipoadrenalizmi önlemek için steroid replasman tedavisine ihtiyaç duymaktadır (48). ACTH

sekresyonu hiperkortizolizm tarafından baskılandığından dolayı, kortizol sekresyonu ameliyat sonrası yetersiz kalmaktadır.

Cerrahi sonrası kortizol sekresyonu, karşı adrenal bezdeki atrofi nedeniyle normalden daha düşük olabilmektedir (49). Bununla birlikte, kortizol üreten adrenal adenom için ameliyat sırasında steroid replasman tedavisi hakkında çok az araştırma yapılmıştır ve ameliyat öncesinde ve sonrasında steroid replasman tedavisi için net bir kılavuz bulunmamaktadır. 100 mg hidrokortizon genellikle anesteziyenin hemen önce intravenöz olarak uygulanır. Böylece kandaki kortizol adrenal rezeksiyon sırasında maksimum konsantrasyona ulaşır. Adrenal bez rezeksiyonundan hemen sonra 24 saat boyunca ; anesteziyenin hemen önce iv uygulamanın ardından her 8 saatte bir ilave 100 mg hidrokortizon uygulanır. Bununla birlikte, aşırı steroid tedavisinden kaçınılmalıdır çünkü iyileşmeyi yavaşlatabilir, cerrahi alanda enfeksiyon riskini artırabilir ve ameliyat sırasında ve sonrasında hiperglisemiye neden olabilir (47).

Venöz tromboembolizmin ameliyattan sonraki ilk 4 hafta içinde ortaya çıkması daha olasıdır. Venöz tromboembolizmi önlemek için, hastaların ameliyat sırasında ve sonrasında aralıklı bir hava sıkıştırma cihazı veya kompresyon çorapları giymesini , düşük molekül ağırlıklı heparin veya fraksiyone edilmemiş heparini tamamen hareket edene kadar uygulanması önerilir (50, 51).

Güncel araştırmalarda, ameliyat sonrası steroid replasman tedavisi için çeşitli yöntemler sunulmaktadır. Kaynakların çoğu, steroid takviyelerinin ameliyattan sonraki 3 veya 4 gün içinde hızlı bir şekilde azaltılması gerektiğini ve ardından her hastanın durumuna uyacak şekilde ayarlanmış fizyolojik bir steroid dozunun sürdürülmesi konusunda hemfikirdir. Hastalar ve aileleri, hipoadrenokortizolizm semptomları ve ilaçları hakkında eğitilmelidir (52). Sabah kortizolu, ACTH stimülasyon testi ve insülin hipoglisemi testi ile adrenal kortikal fonksiyon değerlendirmesi yapıldıktan sonra steroid replasman tedavisi kesilmelidir (53).

Yarı ömrü kısa olan hidrokortizon, hipotalamik-hipofiz adrenal aksın baskılanmasını azaltmak için steroid replasman tedavisinde tercih edilir. 10-12 mg / m² /gün toplam doz ile günde iki ya da üç doza bölünerek başlanıp , daha sonra hastanın durumuna göre dozajları ve uygulama azaltılabilir (54). Aşı, hastanın yaşına bağlı olarak steroid replasman tedavisi sırasında düşünülebilir (55).

Ameliyat sonrası diabetes mellitus ve hipertansiyon tedavisi gerekebilir. Hiperkortizolizme maruz kalan hastalar kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz açısından değerlendirilmeli ve gerekirse tedavi edilmelidir.

1.7.4.FEOKROMASİTOMA

Adrenal insidentaloma nedeni ile başvuran bir hastada eğer hormonal değerlendirme yapılacak ise ilk ekarte edilmesi gereken patolojidir. Ciddi hipertansiyon, kardiak aritmi, anksiyete atakları, kilo kaybı veya terleme varlığında feokromasitomadan şüphelenilmektedir.(Feokromositomaların %15'inde hipertansiyon hikayesi yoktur)(56, 57).

Feokromositoma triadı aşağıda belirtilen semptomlardan oluşmaktadır ;

- 1)Epizodik baş ağrısı (%90)
- 2)Terleme (% 60-70)
- 3)Taşikardi (% 64).

Adrenal insidentalomaların yaklaşık %5 inde feokromositoma tespit edilir. Adrenal medullanın kromaffin dokusundan kaynaklanan tümörlerdir. Paraganglioma ise adrenal dışı yerleşimli sempatik veya parasempatik zincirin kromaffin hücreli tümörüdür. Sempatik paragangliomalar sıklıkla göğüs, karın ve pelviste yerleşir. Parasempatik paragangliomalar başlıca baş ve boyunda (karotid cismi, glomus vagale gibi) bulunurlar. Parasempatik kökenli paragangliomalar nadiren (%5'ten az) aşikâr katekolamin sentezi yaparak klinik belirtilere yol açarlar.

Feokromasitoma multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromunun 2A ve 2B tipleri, von Hippel-Lindau hastalığı, nörofibromatozis, Sturge Weber sendromu ve Carney sendromu ile ilişkili olabilir (58).

Adrenal feokromasitomada lokalizasyon tespiti için BT en iyi yöntemdir (59).Fakat, ekstraadrenal feokromositomalar, metastatik veya rekürren hastalıkta ve MEN 2 ile beraber olan feokromositomalarda MRG, BT'ye göre daha üstündür. Ayrıca kontrast madde feokromasitoma atağına sebep olabilir bundan dolayı dikkatli olunmalıdır. Bu tümörlerin lokalizasyonu için BT ile kombine edilmiş 131 I- metaidobenzylguanidine (MIBG) sintigrafisi de yararlıdır (60).

Feokromasitoma tanısında plazma serbest metanefrinlerin ölçümü, idrardaki toplam metanefrinlerden ve katekolaminlerden daha iyi duyarlılıktadır. Ancak özgülüğü daha düşüktür (58).

Yapılan çalışmalardan çıkan ortak sonuç, feokromositoma tanısında ilk basamak biyokimyasal test olarak plazma metanefrinlerin kullanımını desteklemektedir (24). İdrar norepinefrin değeri >170 mikrogram/24saat, idrar epinefrin >35 mikrogram/24saat ve idrar toplam metanefrinler en az 1.8 mg/24saat ve vanililmandelik asit (VMA) en az 11 mg/24saat olması kuvvetle muhtemel feokromositoma tanısı koydurmaktadır (61, 62).

1.7.5.FEOKROMASİTOMA'DA PER-OPERATİF İZLEM

Selektif α 1-blokerleri, preoperatif diyastolik kan basıncındaki azalma, ameliyat sırasında düşük nabız hızı ve ameliyat sonrası hemodinamik düzelme ile koreledir ve reaktif taşikardi ve ameliyat sonrası hipotansiyon gibi zararlı etkileri, seçici olmayan α blokör kullanımı ile görülenden daha az olduğu gözlenmiştir (63). Bu nedenle, ameliyat öncesi feokromositoma hastalarında ameliyat öncesi / sonrası kardiyovasküler komplikasyonları azaltmak için α -bloker tedavi önerilmektedir (64).

Kalsiyum kanal blokerleri, halihazırda a-blokerleri alan hastalarda kan basıncının düzenlenmesinde tedaviye en sık eklenen ilaçtır (65).

Eş zamanlı preoperatif β -bloker uygulaması sadece α -bloker uygulamasından sonra taşikardiyi kontrol etmek için kullanılabilir. A bloker içermeyen β blokerlerin kullanılması, a-reseptörünün tek taraflı uyarılmasından kaynaklanan hipertansif krize neden olabileceği için önerilmez. Selektif olmayan veya selektif β blokerlerin birbirinden üstünlüğü yoktur. Metirosin, katekolaminlerin sentezini inhibe eder ve böylece ameliyat sırasında kan kaybını ve hacim eksikliğini azaltmak ve kan basıncını stabilize etmek için a-blokerleri ile preoperatif olarak kullanılabilir (66).

Retrospektif çalışmalarda , a-blokerlerin başlamasından birkaç gün sonra yüksek sodyumlu bir diyet verilmesinin katekolaminlerin neden olduğu kan hacminde azalmanın geri kazanılmasına yardımcı olduğunu ve tümör rezeksiyonu

sonrası ciddi hipotansiyonu önlediğini göstermektedir (67). Ayrıca, ameliyattan bir gün önce 1-2 L salin enjekte edilmesi de yardımcı olabilir.

Ameliyattan önce yüksek sodyumlu diyet ve salin enjeksiyonu önerilmektedir, çünkü tek başına α -blokerleri hastaların sadece % 60'ında kan hacmindeki azalmayı geri çevirebilir (68). Kalp yetmezliği veya böbrek yetmezliği olan hastalarda hacim yüklemesi yaparken dikkatli olunmalıdır.

Retrospektif çalışmalara dayanarak, ameliyattan önce kan basıncının ve nabızın normalleşmesi için 7-14 günlük tıbbi tedavi önerilmektedir (69).

Operasyon sırasında katekolamin sekresyonunu uyarabilecek anestezi maddelerden kaçınılmalıdır. İnhaler anestezi maddelerin kardiyak depresif etkisi daha az olduğundan tercih edilmelidir.

Feokromositoma için cerrahi yöntemler abdominal adrenaektomi ve laparoskopik adrenaektomidir. Prospektif randomize bir çalışma bu iki yöntemi karşılaştırmada da , büyük tek kurumlu çalışmalar laparoskopik adrenaektominin azalmış ağrı, kanama, hastanede kalış ve postoperatif komplikasyonlarla ilişkili olduğunu bildirmiştir (70, 71). Bu nedenle, çoğu adrenal feokromositoma için laparoskopik adrenaektomi gibi minimal invaziv adrenal cerrahi önerilmektedir.

Tümörün tam rezeksiyonunu sağlamak , tümör rüptürü ve lokal nüksü önlemek için 6 cm'den büyük tümörler ve infiltratif feokromositoma için açık adrenal cerrahi önerilmektedir. Henüz hiçbir çalışma, farklı cerrahi tiplerden sonra nüks oranları arasındaki farkı karşılaştırmamıştır.

Parsiyel adrenaektomi, yalnızca feokromositoma hastasının, diğer adrenal bez çıkarıldıktan sonra , adrenal korteksi korumak ve kalıcı adrenal yetmezliği önlemek için bazı özel durumlarda tavsiye edilmektedir.

Ameliyat sonrası ortaya çıkabilecek ana komplikasyonlar hipertansiyon, hipotansiyon ve hipoglisemidir. Retrospektif çalışmalara ve klinik deneyime dayanarak, kan basıncı, nabız ve plazma glukozunun 24 ila 48 saat boyunca yakından izlenmesini önerilmektedir (67). Hastalığın ameliyat sonrası devam edip etmediğini belirlemek için randomize klinik çalışmalar yapılmamıştır, ancak bireylerin ve tıbbi kurumların deneyimlerine dayanarak, ameliyattan 2-4 hafta sonra plazma veya idrar metanefrin ölçümleri yapılmasını önerilir. Ameliyat sonrası nüks ve metastaz

hakkında birçok rapor olduğundan, nüks veya metastaz aramak için ömür boyu yıllık biyokimyasal testler yapılmalıdır (72).

1.7.6.PRİMER ALDESTERONİZM

Adrenal insidentaloması olan hipertansif hastalarda rutin olarak hiperaldosteronizm için tarama önerilmektedir. Primer aldosteronizmi olan olguların yaklaşık %50'sinde serum potasyum düzeyi normal olabileceği için tarama testi olarak sadece serum potasyum düzeyine bakmak yeterli değildir.

Rastgele, aynı anda bakılan plazma aldosteron düzeyinin (PAD), PRA'ne oranına bakarak ilk değerlendirme başlar.Hipokalemi olsun ya da olmasın PAD/PRA oranının 30'un üzerinde olması aldosteron salgılayan bir tümör açısından ileri tetkiki gerektirirken, bu oranın 50'nin üzerinde olması primer hiperaldosteronizm için tanısaldır (73, 74).

Tarama yapılmadan önce;

- 1) Hipokalemi düzeltilmeli
- 2) Sodyum alımı sınırlandırılmamalı
- 3) En az 4 hafta öncesinden kesilmesi gereken ilaçlar : Eplerenon, amiloride, triamteren, potasyum kaybettirici diüretikler(Spironolakton farklı olarak 4-6 hafta önce kesilmelidir.) ve meyan kökünden elde edilmiş ürünlerdir.
- 4) En az 2 hafta öncesinden kesilmesi gereken ilaçlar : Beta blokörler, santral alfa 2 agonistler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, ACE inhibitörleri, angiotensin reseptör blokörleri, renin inhibitörleri ve dihidropridin grubu kalsiyum kanal blokörleridir.(Bu gruptaki ilaçlar kesilmese de test uygulanabilir.)
- 5) Oral kontraseptif ve hormon replasman tedavi sorgulanmalıdır.
- 6) Böbrek yetmezliği olan ve uyuşturucu kullanımı da sorgulanmalıdır (75, 76).

Düşük renin düzeyi, ALD konsantrasyonu normal sınırdaki bile olsa yüksek orana neden olur, bu durumda ALD/PRA oranının kullanımı önerilmemektedir.

Yaşlılarda ve Beta blokör alanlarda renin daha düşük saptandığı için ALD/PRA anlamlı olmayabilir.

Pozitif PAD/PRA oranına sahip vakalarda alt tip analizine geçmeden önce doğrulama testleri önerilmektedir. Bunlar;

- 1) Oral sodyum yükleme testi
- 2) Salin infüzyon testi
- 3) Fludrokortizon süpresyon testi
- 4) Kaptopril stimülasyon testidir.

Oral sodyum yükleme testi için, hasta üç gün yüksek sodyum diyeti (günde 12.8 g sodyum klorür) almalıdır. Primer aldosteronizm tanısı için idrar sodyum düzeyi 200 mmol/gün iken idrar aldosteron düzeyi >27.7 nmol/gün olmalıdır. Buradaki amaç intravasküler volüm genişlemesi ile aldosteron düzeyinin baskılanamaması temeline dayanmaktadır. Böylece otonomi kazanmış aldosteron üretimini göstermek amaçlanır.

İntravenöz salin infüzyon testi, sol ventrikül veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan kişilerde dikkatle yapılmalıdır. Saatte 500 cc hızla 4 saatte 2 litre % 0.9 sodyum klorür (NaCl) intravenöz olarak verilmelidir. İnfüzyon sonrası plazma aldosteron düzeyi > 277.4 pmol/l (ya da >10 ng/dl) olması primer hiperaldosteronizm göstergesidir.

Fludrokortizon süpresyon testinin hastaneye yatırma gereksinimi olmaması, düşük maliyet ve uygulanmasının kolay olması nedeniyle ön planda tercih edilmesi önerilmektedir. Fludrokortizon asetat, her 6 saatte 0.1 mg dozunda, sodyum klorür tabletler (2g günde 3 kez) ile birlikte dört gün boyunca verilir. Plazma aldosteron düzeyi 4. gün sonunda saat 10:00'da >166 pmol/l (> 6 ng/dl) olması PA için tanısaldır (77, 78).

Primer hiperaldosteronizmli hastalarda bilateral hastalık ile tek taraflı hastalığın ayrımı için referans standart test adrenal venöz örneklemedir. Zor bir prosedür olmasıyla birlikte, işlemi gerçekleştirene göre başarı oranı değişmektedir (%74-96)(79).

Bir adrenal insidentaloma primer aldosteronizm tanısı konduğunda, bir adrenalectomi veya bir mineralocorticoid reseptör antagonisti ile tedavi edilmelidir(80-82). Aşırı aldosteronun tedavisi gereklidir,Çünkü aşırı aldosteron

miyokard fibrozu, sol ventrikül hipertrofisi, aritmi, miyokard enfarktüsü, inme, kronik böbrek hastalığı kardiyovasküler mortalite gibi komplikasyonların artmasına neden olmaktadır.

Primer aldosteronizm hastalarında ameliyattan önce kan basıncı ve serum potasyum düzeltilmelidir, hipertansiyon ve hipokalemi düzeltilemiyorsa ameliyat ertelenmelidir. Hipertansiyon ve hipokalemi düzeltmesi için mineralokortikoid reseptör antagonisti dahil antihipertansif ilaçlar kullanılmalıdır.

Ameliyattan hemen sonra plazma aldosteron konsantrasyonunu ve plazma renin aktivitesini ölçerek biyokimyasal cevabı değerlendirilmelidir (83). Potasyum destekleri ve mineralokortikoid reseptör antagonisti tedavisi ameliyattan sonraki gün kesilmelidir. Ameliyat sonrası kan basıncındaki değişime göre antihipertansif ilaçların dozları ayarlanmalıdır.

Aldosteron üreten adrenal adenomlarda kontralateral adrenal bezin kronik inhibisyonunun bir sonucu olarak hipoaldosteronizmin neden olduğu hiperkalemiyi önlemek için, ameliyattan birkaç hafta sonrasına kadar serbest tuz alımına izin verilir. Fludrokortizon replasman tedavisi gerektiren sürekli hipoaldosteronizm, adrenalectomi yapılan hastaların% 5'inde ortaya çıkabilir. Ameliyat sonrası kreatinin yüksekliği ve mikroalbüminüri ve ameliyat öncesi glomerüler filtrasyon hızındaki azalma postoperatif hiperkaleminin anlamlı bir göstergesidir (84, 85).

1.7.7.FONKSİYONSUZ ADRENAL ADENOM

Adrenal insidentaloma fonksiyonsuz ise, BT özelliklerine göre benign ve 4 cm'den küçük ise radyolojik olarak 3-6 ay sonra, sonrasında 1 ila 2 yıl yıllık takip önerilmektedir (86).

Hormonal değerlendirme ilk tanı anında yapıldıktan sonra yıllık olmak kaydıyla 5 yıl süreyle önerilmektedir. Takip süresince lezyonun büyüme riskine baktığımızda 1.yılda %6, ikinci yılda %14 ve 5.yılda %29 olarak gözlenmiştir, hormonal açıdan bakıldığında ilk tanı anında fonksiyonsuz olan bir lezyon takipte 1.yılda %17, 2.yılda %29 ve 5.yılda %47 riskinde hormonal olarak aktif hale gelebilir (87). Hormonal olarak aktif hale gelen adenomlara bakıldığında daha öncesinde inaktif SCS olduğu görülmektedir. Benign adenomların adrenokortikal

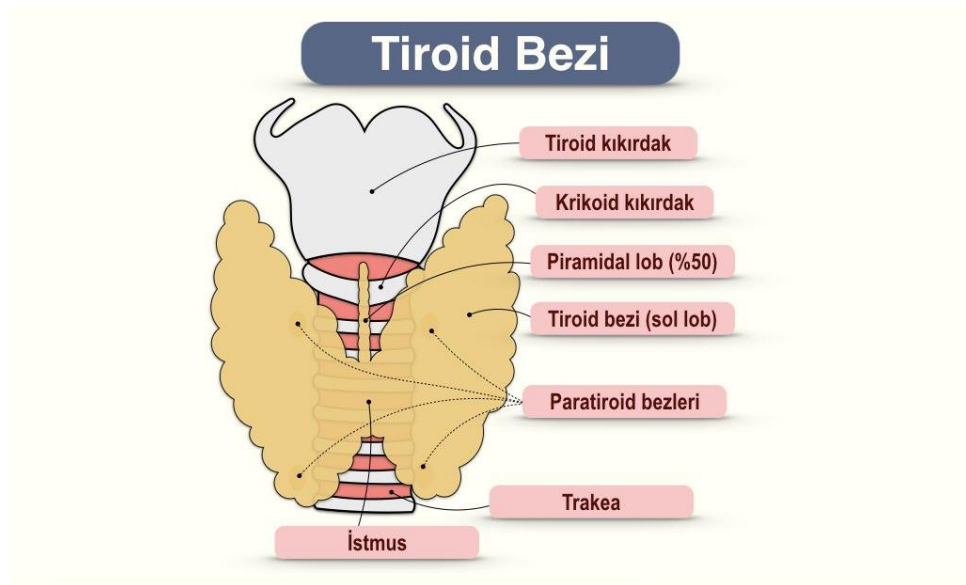
karsinoma dönüşüm riski net olarak bilinmemekle beraber çok nadir olduğu görülmektedir (88).

Günümüzde 5 yıllık takipte stabil ve fonksiyonsuz olan adenomların sonraki takiplerinin nasıl yapılması gerektiğine dair açık bir öneri bulunmamaktadır.

1.8. TİROİD BEZİ ANATOMİSİ

Tiroid bezi, trakeanın önünde yer alır. Krikoid kıkırdağın hemen önünde istmus ile birleşen iki lateral lobdan oluşmaktadır. İstmustan hyoid kemiğe doğru uzan piramidal lob yaklaşık 1/3 oranında görülür. Trakeanın 1. ve 2. halkaları arasında yer alan istmus, 2 cm genişliğinde ve 1,2-2 cm uzunluğundadır. Lobların üst sınırı larenksin tiroid kıkırdağının üst sınırına, alt sınırı ise trakeanın 4-5. halkaları arasına kadar uzanır (Şekil 9). Normal tiroid ağırlığı erişkinlerde 15-20 gr, hacmi ise 10-30 ml arasındadır (89).

Tiroid bezi birbirine isthmus ile bağlı olan iki lobdan oluşur, larinks ve trakeanın kıkırdak dokularının ön ve yan kısımlarına gevşek bir bağ dokusu ile bağlıdır. Tiroid bezinin etrafı fibröz bir bağ dokusu ile sarılmıştır. Fibröz doku bantları ile parankim, düzensiz lobüllere ayrılmış olup, her lob 20-40 kadar folikülden oluşmaktadır (90).

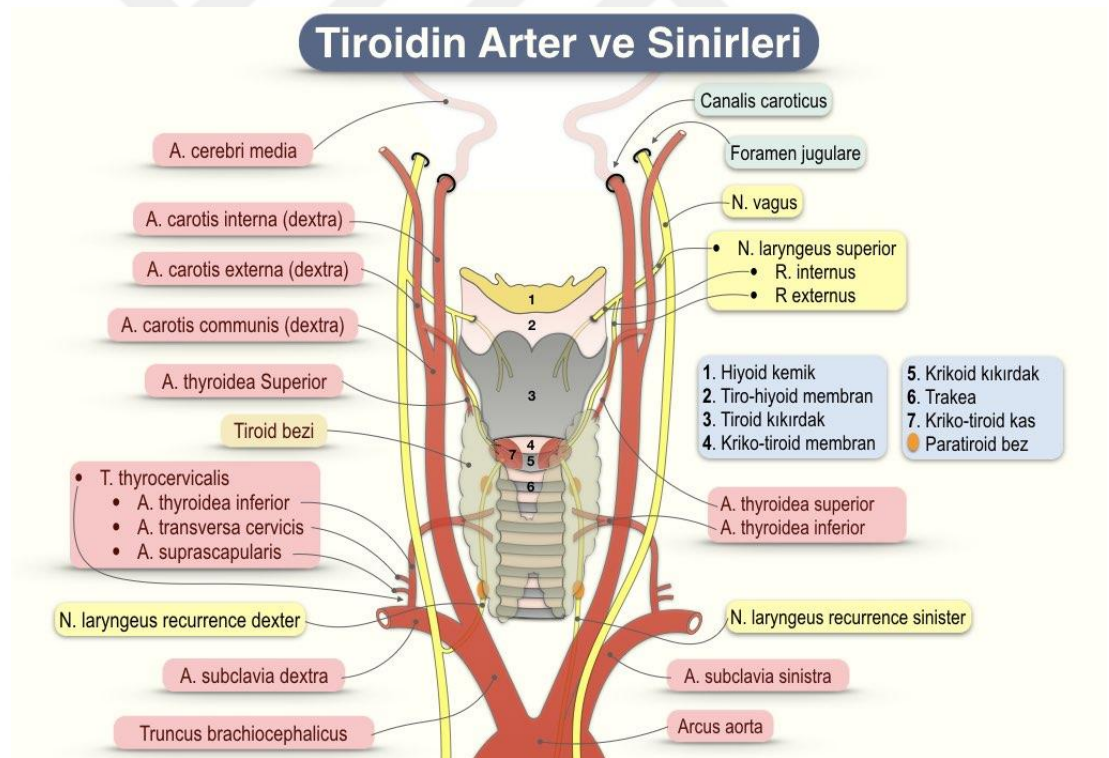


Şekil 9-Tiroid Bezi Yerleşimi

Tiroid bezi kanlanma yönünden zengin olup ; iki arter tarafından beslenir. Bunlardan birincisi, external karotid arterin tiroid üst polünde ön ve arka dallara ayrılarak beze giren süperior tiroid arter dalıdır. Diğeri ise, subklavyan arterin tiroservikal dalından köken alan ve beze arka ve alt pollerden giren inferior tiroid arter dalıdır. İnsanlarda nadir olarak bulunan ve çeşitli dallardan köken alabilen tiroid ima arteri, trakeanın önünde seyrederek ve istmusu besler (91)(Şekil 10).

Tiroid bezi, zengin bir venöz ağa sahiptir. Bezin üst bölümünü drene eden süperior tiroid ven ve lateral kısımları drene eden medial tiroid ven, internal juguler vene açılır. İnfior tiroid ven ise bezin alt kısmını drene ederek brakiosefalik vene açılır (91).

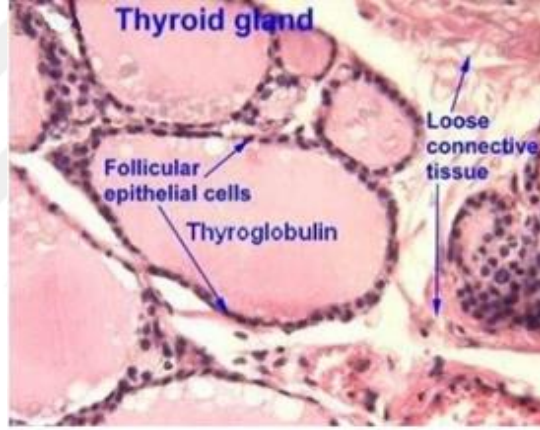
Tiroidin innervasyonu servikal ganglionlardan çıkan sempatik ve vagustan çıkan parasempatik sinirlerle olur (13)(Şekil 10).



Şekil 10-Tiroid Bezinin Arter ve Sinirleri

1.9.TİROİD BEZİ HİSTOLOJİSİ

Tiroid bezi folliküllerden (acinus) oluşmaktadır. Folikül duvarı tek sıra folikül epitel hücreleri ile döşelidir. Folikül lümenindeki kolloid, tiroid follikül hücreleri tarafından salgılanan tiroglobulinin deposudur (Şekil 11). Normal tiroid dokusunun her gramında 50-100 miligram tiroglobulin bulunmaktadır. Tiroglobulin molekülü içindeki aminoasitler iyot ile birleşerek tiroid hormonlarını oluşturur (92).T3 ve T4 biyosentezi tiroglobulin içerisinde gerçekleşmektedir; daha sonra hücre içerisinde hidrolize tabi olmakta ve salınmaktadır. Follikül epitel hücreleri arasında ve interstisyumda, vücudun kalsiyum dengesinin korunmasında görev alan kalsitonini salgılayan parafoliküler C hücreleri mevcuttur.



Şekil 11-Tiroid Bezi Histolojisi

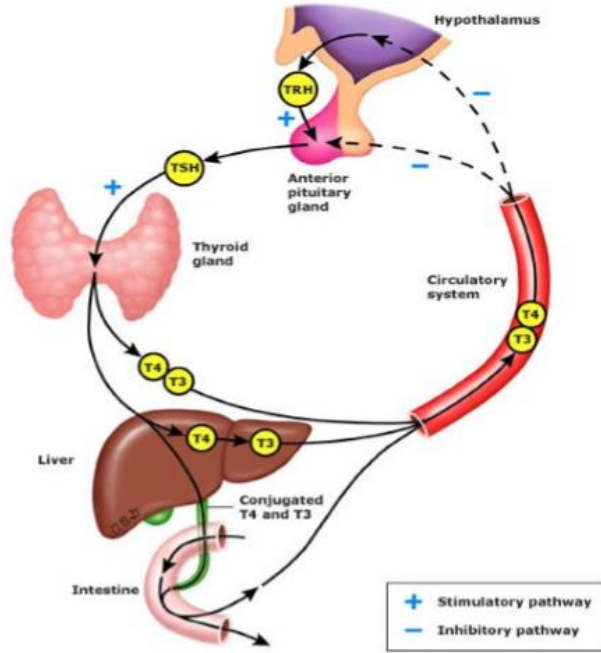
1.10.TİROİD BEZİ HORMONLARI

Tiroid bezi, triiyodotironin(T3), tiroksin(T4) ve kalsitonin olmak üzere üç farklı hormon salgılar.

Tiroid bezinin metabolik olarak salgıladığı aktif hormonların yaklaşık % 93' ü tiroksin (T4) ve % 7' si triiyodotironin (T3)'dir. Ancak tiroksinin neredeyse tamamı dokularda triiyodotironine dönüştürülür. Triiyodotironinin etkinlik gücü, tiroksinden yaklaşık 4 kat fazladır, buna karşılık kandaki oranı ve kalış süresi tiroksinden çok daha azdır (93).

1.11.TİROİD HORMON SENTEZİNİN DÜZENLENMESİ

Tiroid hormon salgılanmasının ilk basamağını hipotalamustan salgılanıp, direkt olarak hipofizdeki tiroid stimulan hormon (TSH) salgılayan hücreleri uyararak tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) oluşturur (94).TRH, TSH' yı uyarıp T3 ve T4'ün üretimini ve tiroid bezinden salgılanmasını sağlamakta, T3 ve T4 de TSH üretimini baskıladığı gibi, direkt ve dolaylı yoldan TRH'nin salgılanmasını baskılamaktadır. Karaciğerde ve diğer birçok organda T4 monodeiodinasyonu yolu ile T4 T3'e dönüşmekte, T3 ve T4' ün bir kısmı karaciğerde glukoronid ve sülfat ile konjuge olmakta, safraya salgılanmakta ve bir kısmı bağırsaklarda hidrolize olmaktadır. Bağırsaklarda oluşturulan T3 ve T4' ün bir kısmı emilmektedir (95)(Şekil 12).

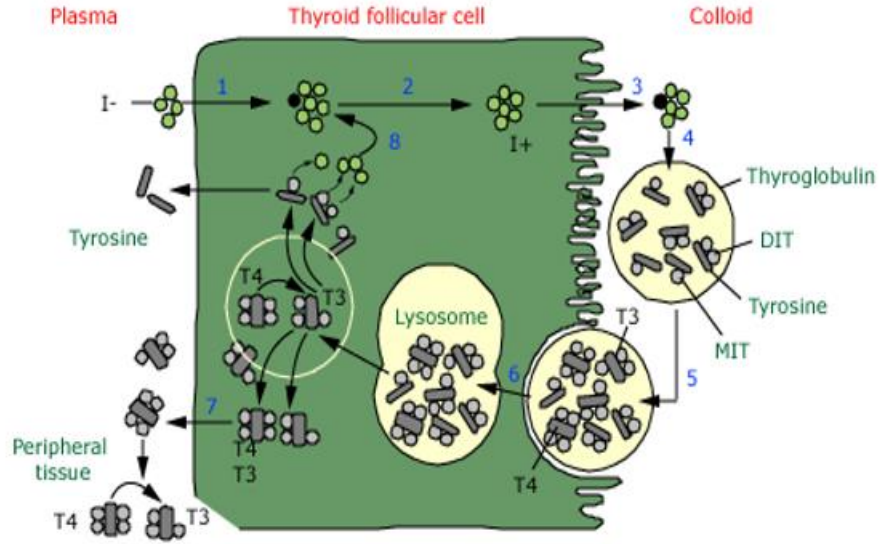


Şekil 12-Tiroid Hormon Sentezinin Düzenlenmesi

TSH sentez ve sekresyonunu esas kontrol eden tiroid hormonları ve TRH olmakla birlikte, bazı hormon ve ilaçların da TSH üzerine etkileri vardır. TSH tiroid folliküler hücrelerinin bazolateral membranındaki TSH reseptörlerine (TSH-R) bağlanarak tiroid fonksiyonunu kontrol etmektedir (94).

1.12.TİROİD HORMON SENTEZİ

Normal tiroid fonksiyonu için ; hücre içine yeterli miktarda iyot girişi , normal iyot metabolizması ve tiroglobulinin normal sentezi gerekmektedir. Tiroglobulin bütün tiroid hormonlarının öncüsü olan makromoleküler glikoprotein molekülüdür. Tiroid hormon sentezi için günde yaklaşık 110-150 µg inorganik iyoda ihtiyaç vardır. İyodun başlıca kaynağı diyetdir (96).



Şekil 13-Tiroid Hormon Sentez Aşamaları

Tiroid Hormon Sentezi Aşamaları;

- 1-İyot, tiroid folliküler hücrelerine alınır.
- 2-Hücrelerin apeksine iyot difüzyonu gerçekleşir (97).
- 3-İyot kolloide taşınır.
- 4- İnorganik iyot iyodine okside olduktan sonra, kolloidin tiroglobulin molleküllerinin içinde iyot tirozin rezidüsü ile birleşir.

5- İki DİT molekülü tetraiyodotironin'i (T4)'ü oluşturur ya da MİT ve DİT triiyodotironin'i (T3)'ü oluşturur.

6- Folliküler hücrelerine kolloideki tiroglobulin endositoz yolu ile alınır.Lizozom ve proteoliz yolu ile tiroglobulin füzyonu gerçekleşir.T4, T3, DİT ve MİT serbest bırakılır (98).

7-T3 ve T4 dolaşıma salınır.

8-Tirozin'i bırakmak üzere DİT ve MİT'in deiodinasyonu gerçekleşir. Tiroid bezinde ve periferik dokularda T3 aynı zamanda T4'ün monodeiodinasyonu sonucunda oluşur (Şekil 13).

1.13.TİROİD HORMON TAŞINMASI

T4 hormonunun, yaklaşık yüzde 75'i TBG'ye(Tiroksin bağlayıcı globülin), yüzde 10'u TTR'ye(Tiroksin bağlayıcı prealbumin), yüzde 12'si albümin'e ve yüzde 3'ü lipoproteinlere bağlanır. Serumdaki T4'ün yaklaşık yüzde 0,02'si veya 2 ng / dL (25 pmol / L) serbest formdadır (99).

T3 hormonunun, yaklaşık yüzde 80'i TBG'ye(Tiroksin bağlayıcı globüline), yüzde 5'i TTR'ye(Tiroksin bağlayıcı prealbumin), yüzde 15'i albümin ve lipoproteinlere bağlanır. Serumdaki T3'ün yaklaşık yüzde 0,5'i veya 0,4 ng / dL (6 pmol / L) serbest formdadır (99).

T3'ün TBG'e bağlanması T4'e göre 10-20 kat daha zayıftır; bu T3'ün etkisinin hızlı başlaması ve çabuk ortadan kalkmasını açıklamaktadır (13).

Serumdaki T4 ve T3'ün hemen hemen hepsinin bağlı formda olması nedeniyle, bağlayıcı proteinlerin, özellikle de TBG'nin serum konsantrasyonundaki değişikliklerin serum toplam T4 ve T3 konsantrasyonları ve T4 ve T3'ün fraksiyonel metabolizması üzerinde büyük bir etkisi vardır. Bununla birlikte, serbest hormon konsantrasyonlarını veya T4 ve T3'ün mutlak metabolizma hızlarını değiştirmezler.

Tiroksin Bağlayıcı Globüline→ T4 için bir bağlanma yerine sahip olan karaciğerde sentezlenen 54 kd glikoproteindir. TBG'nin T4 için afinitesi çok yüksektir, buna karşın T3 için daha düşüktür. Serum TBG konsantrasyonu yaklaşık

20 mg / dL (0.27 mikromol / L) olup, yaklaşık 20 mcg T4 (26 nmol) bağlayabilen bir yapıdır. Serumdaki TBG'nin sadece yaklaşık üçte biri T4 içerir (100).

Tiroksin Bağlayıcı Prealbumin(Transtretin)→ Karaciğerde sentezlenen dört özdeş alt birimden oluşan 55 kd'lik bir tetramerik proteindir.

Her TTR molekülü, iki T4 bağlanma yerine sahiptir; ancak, bir bağlanma bölgesinin işgal edilmesi, ikinci bölgenin T4'e olan afinitesini azaltır. TTR'nin T4 (ve T3) için afinitesi TBG'den daha düşüktür . Serum TTR konsantrasyonu, 200 mcg T4'e (260 nmol) bağlayabilen miktar olan yaklaşık 25 mg / dL'dir (100).

Albumin→ Albumin, T4 için güçlü ve daha zayıf bağlanma yerlerine sahiptir. T4 ve T3 için değişken afiniteye sahip dört T4 bağlayıcı albümin izoformu vardır .

Serumdaki T4'ün sadece yaklaşık yüzde 12'si albümine bağlı olduğundan, serum albümin konsantrasyonlarındaki değişikliklerin serum T4 konsantrasyonları üzerinde çok az etkisi vardır (100).

Lipoproteinler → Lipoproteinler, öncelikle yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin apoprotein A1 bileşeni, serumdaki az miktarda T4 ve T3'ü bağlar (100).

1.14.TİROİD HORMON METABOLİZMASI

İnsanda T4 üretiminin tamamı tiroid bezinden sağlanmaktadır ve ortalama günlük 100 µg'dır. T3'ün günlük üretimi ise ortalama 30 µg'dır. Günlük üretimin yaklaşık % 80'i T4'ün periferik dokularda 5'monodeiyodinasyonu ile meydana gelmektedir. Tiroid bezi dışında üretilen T3'ün %65'i Tip II 5'deiyodinaz ile ve T3'ün %35'i Tip I 5'deiyodinaz enzimi ile üretilmektedir. T3'ün % 20'lik bölümü ise doğrudan tiroidden salgılanmaktadır. Deiyodinasyon yolu T4 ve T3 yıkımının % 70'inden sorumludur (101).

Günlük yapılan T4'ün yaklaşık % 30'u T3'e dönüşmektedir. T3'ün metabolik etkinliği T4'den üç kat daha fazladır ve T4'ün etkisi dönüştüğü T3 aracılığıyla olmaktadır (102).

T4'ün T3'e dönüşümü 5'deiyodinaz enzimi aracılığı ile olmaktadır. Üç tip 5'deiyodinaz enzimi vardır (103).

Tip I 5'deiyodinaz enzimi→Karaciğer, böbrek, tiroid ve kalp kası gibi kaslarda bulunmaktadır. Propiltiourasil (PTU), glukokortikoidler, beta blokerler ve çeşitli reverse iyodotronin analogları, özellikle reverse T3 (rT3) bu enzimin aktivitesini azaltır. Öte yandan, tip I 5'-deiodinaz aktivitesi, hipertiroidizm, glukoz artı insülin tedavisi ve yüksek kalorili diyet alımı ile artmaktadır (104).

Tip II 5'deiyodinaz enzimi→Beyin ve hipofizde bulunmaktadır. Fonksiyonu merkezi sinir sisteminde ve adenohipofizde hücre içi T3 düzeyini sabit tutmaktadır. Propiltiourasilden çok az ekilenir,fakat dolaşımdaki T4'e hassastır.

Tip III 5'deiyodinaz enzimi→Plasenta ve merkezi sinir sisteminde bulunmaktadır. Fonksiyonu T4'ü inaktif rT3'e, T3'ü de inaktif olan 3,3'diiodotironine çevirerek fetus ve beyni T4'deki değişikliklere karşı korumasıdır.

T4 ve T3 metabolizmasındaki ikinci derecede önemli yol, karaciğerde glukuronat ve sulfat ile konjugasyonudur. T4 ve T3'ün yaklaşık % 20'si ise alanin yan zincirinin oksidatif deaminasyon ve dekarboksilasyonu ile tetraiyodo- ve triiyodotiroasetik asit haline metabolize olmaktadır.

1.15.TİROİD HORMONLARININ SİSTEMİK ETKİLERİ

Tiroid hormonlarının vücuttaki birçok organ ve sistem üzerinde metabolik etkileri bulunmaktadır.

Tiroid hormonları Na-K ATPaz enzimi üzerinden oksijen tüketimi ve ısı üretimini arttırmaktadırlar. Aşırı miktarlarda tiroid hormon salgılanması, bazal metabolizma hızını normalin yüzde 60-100' üne kadar artırırken hormonların hiç salgılanmaması, bazal metabolizma hızını normalin nerdeyse yarısına kadar düşürür (93).

Tiroid hormonlarının artmış veya azalmış etkisine bağlı olarak kalp hızı, kan volumu, kardiyak output, sistemik vasküler rezistans, ejeksiyon fraksiyon (EF) ve izovolumetrik gevşeme zamanı gibi hemodinamik değişiklikler görülür. Son yıllarda subklinik hipotiroidinin de kardiyovasküler sistem üzerine etkisi araştırılmaya

başlanmıştır. Tiroid hormonlarının vasküler sistem üzerine de önemli etkileri vardır. Vasküler düz kaslarda relaksasyona neden olur ve bunun sonucunda sistemik vasküler rezistansı düşürür, dolayısı ile sistemik arteriyel kan basıncı da düşer (105, 106).

Solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye normal cevabın sürdürülmesini sağlar. Ağır hipotiroidide mekanik ventilasyon gerektirecek derecede hipoventilasyon oluşabilmektedir. Tiroid hormonları; kemik iliğinde eritropoietik aktiviteyi ve serum eritropoietin(EPO) düzeyini artırır, hipertiroidik hastalarda eritrositoz, hipotiroidik hastalarda anemi görülmesinin nedenidir (107).

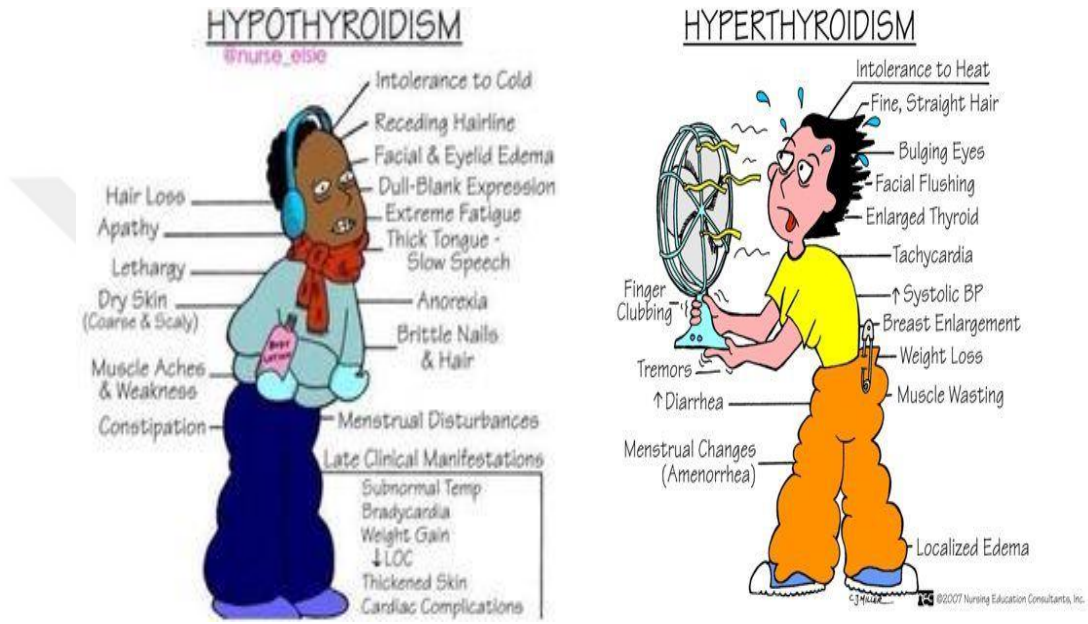
Tiroid hormonları nöromusküler sistemin normal gelişimi ve fonksiyonu için gereklidir. Fetal dönemde hipotiroidi mental retardasyona yol açarken erişkin dönemde ise hareketlerde yavaşlamaya neden olabilir. Tiroid hormonları yapısal proteinlerin sentezini artırır, hipertiroidide protein turnoverı arttığı için kas dokusunda kayıp meydana gelir (107).

Tiroid hormonlarının merkezi sinir sistemi üzerindeki etkisini değerlendirmede önemli bir parametre tremordur. Tremor, uzatılan parmaklar üzerine bir kağıt koyup kağıdın titreşim derecesinin izlenmesi ile değerlendirilir. Kas tonusunu kontrol eden medulla spinalis alanlarındaki nöron sinapslarında işlevselliğin artmasına bağlı olarak geliştiği düşünülen tremor, saniyede 10-15 kadar hızlı bir frekansla oluşması ile ince tremor adını alır. Sinapslardaki uyarıcı etki nedeniyle hipertiroid kişiler uyumakta güçlük çekerler, hipotiroid kişilerde ise aşırı uyku basması (somnolans) görülür (93).

Tiroid hormonları kemik turnoverını artırır, normal iskelet sistemi gelişimi için gereklidir. Hipotiroidide büyüme geriliği görülürken, hipertiroidide kemik kütlelerinde azalma, kemik yaşında ilerleme ve osteoporotik kırık riskinde artış olur (106).

Tiroid fonksiyonları gastrointestinal sistemin tüm kısımlarını etkiler, motiliteyi artırıcı etkisi vardır. Hipertiroidide ishal, hipotiroidide konstipasyon beklenir. Tiroid hormonları hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glukoz emilimini artırır, lipolizde de artış olur (108).

Tiroid hormon sentezindeki artış diğer endokrin bezlerin birçoğunda salgı hızını artırır, ancak aynı zamanda dokuların hormona olan gereksinimini de artırır. Erkeklerde tiroid hormon fazlalığı impotansa, eksikliği libido kaybına yol açar. Kadınlarda tiroid hormon eksikliği polimenore, menorajiye neden olurken libido azalması da olasıdır. Tiroid hormon fazlalığının oligomenore ve bazen amenoreye neden olur (93).



Şekil 14-Hipo-hipertiroidizm Semptomları

1.16.OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARI TANIM

Otoimmün tiroid hastalığı (AITD) prototipik organa özgü bir otoimmün hastalıktır. AITD'nin etiyolojisi çok faktörlüdür; Genetik ve çevresel tetikleyiciler arasındaki etkileşimler, immün toleransın düzensizliğine yol açar. AITD, Graves hastalığı (GD) ve Hashimoto'nun tiroiditi (HT) olmak üzere iki ana klinik durumun görülme sıklığı popülasyonun% 5'i olarak tahmin edilmektedir (109).

Weetman AITD'nin immünopatogenezini açıklamak için İsviçre peyniri modelini kullandı. İsviçre peyniri karakteristik büyük deliklere sahiptir. Her deliğin bir genetik ve çevresel faktörü temsil ettiğini varsayarsak, bir dizi müteakip delik bir

okun hepsini tek bir atışta geçebileceği şekilde hizalandığında hastalık kendini gösterebilir.

Bu nedenle, otoimmün reaksiyon, ana histokompatibilite genlerinde (insan lökosit antijeni [HLA]), immüno-regülatuar genler ve muhtemelen kadın cinsiyet, parite ve yaş gibi kalıtsal faktörler tarafından güçlendirilen , çeşitli çevresel faktörlerle de provoke edilen bir durumdur (Tablo 5).

Tablo 5-Otoimmün Tiroid Hastalığının İmmüno-patojeninde Genetik ve Çevresel Faktörler

GENETİK ETMENLER;
Major histokompatibilite genleri (<i>HLA</i>)
İmmunregülatuar genler(<i>CTLA4, PTPN22, FOXP3, CD25, CD40, FRCL3</i>)
Tiroid spesifik genler (<i>TSHR, Tg</i>)
Kadın cinsiyet
Parite
Yaş
ÇEVRESEL FAKTÖRLER;
İyot alımı
Sigara içmek
Alkol
Selenyum
D vitamini
Enfeksiyonlar
Stres
İlaçlar (östrojenler)

İkiz çalışmaları, genetik faktörlerin Graves'in hipertiroidizm gelişimine nispi katkısının % 79 civarında olduğunu göstermiştir (110). Benzer şekilde, genetik faktörler tiroid peroksidaz (TPO) antikorlarının ve / veya Tg antikorlarının gelişimine yaklaşık % 73 oranında katkıda bulunmaktadır (111, 112). Bunun anlamı, AITD'nin immüno-patojeninde çevresel faktörlerin etkinliğinin % 20 ila % 30 arasında sınırlı olmasıdır.

1.17.OTOİMMÜN TİROİD HASTALIĞINDA ÇEVRESEL FAKTÖRLER

1.17.1 İYOT ALIMIMI

Tiroid otoantikorlarının ve otoimmün hipotiroidizmin iyot yetersiz bölgelere kıyasla iyot replasmanı yapılan bölgelerde göre daha yaygın olduğu bilinmektedir. Bu ifadeyi destekleyen en son kanıt Danimarka'dan gelmiştir. Tuzun

zorunlu iyotlanması öncesi ve sonrasında TPO-Ab prevalansı sırasıyla% 14.3 ve % 23.8 dir (113) ve hipotiroidi insidansı tuza iyot takviyesinden sonra yılda 38.3 / 100.000 5-7 yıl boyunca yılda 47.2 / 100.000'a yükseldi (114).

Küçük bir İtalyan topluluğunda gönüllü iyot profilaksisi ile, 15 yıl sonra TPO-Ab (% 12.6 -% 19.5) ve hipotiroidizm (% 2.8 -% 5.0) prevalansı artmıştır. İyot alımı, tiroid hastalıklarının şekillenmesinde etkindir , ancak iyot eksikliğini düzeltmenin faydaları tiroid otoimmünitesi ve hafif hipotiroidizmin gelişme riskinden çok daha ağır basmaktadır (115). Dünya Sağlık Örgütü tavsiyesine göre bireysel olarak yaklaşık 150 µg günlük iyot alınmalıdır.

1.17.2.SİGARA İÇMEK

Uzun süredir sigara içmenin Graves hastalığı için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Sigara içmek, Graves hipertroidisi riskinin yaklaşık 2 kat , Graves orbitopatisi riskini yaklaşık 3 kat arttırmaktadır. Bu etki doz bağımlıdır, kadınlarda erkeklerden daha belirgindir ve sigarayı bıraktıktan birkaç yıl sonra kaybolmaktadır.

Sigara içmek, I131 tedavisinden sonra Graves hipertiroidizminin tekrarlama oranının yüksek olması ve I131 tedavisi sonrası Graves oftalmopatisi için daha yüksek bir risk ve steroidler, retrobulbar ışınlama ile GO tedavisinin daha az olumlu yanıtı ile ilişkilidir (116). Daha az bilinen durum ise sigara içmenin bir dereceye kadar hipotiroidizme karşı koruduğudur. Sigara içenlerin, sigara içmeyenlere kıyasla, hem başlangıçtaki Amsterdam AITD kohortunda , hem de daha düşük bir TPO-Ab prevalansı vardır (117). Etki doza bağımlıdır ve sigarayı bıraktıktan birkaç yıl sonra kaybolur.

1.17.3.ALKOL

Amsterdam AITD kohortundaki bir vaka kontrol çalışmasında, alkol tüketimi ile TPO-Ab'nin de novo gelişimi arasında bir ilişki bulunamamış , ancak aşikar otoimmün hipotiroidizm gelişen katılımcılar, ötiroid olanlara göre daha az alkol tüketmiştir (118). Aynı şekilde, Danimarka'da yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, ılımlı alkol tüketiminin aşikar otoimmün hipotiroidi riskini azalttığı görülmüştür.

En dikkat çekici durum ise, aynı grup Danimarkalı araştırmacılar, ılımlı alkol tüketiminin Graves hipertiroidi riskini de azalttığını göstermiştir. Çalışmada risk azalması alkol tipinden (şarap veya bira olması farketmiyor), cinsiyetten, iyot alımından veya sigara içme davranışından bağımsızdı. Sigara içme ve alkol alımı arasında açık bir ilişki olduğu için, sigara içmek bu çalışmalarda önemli kafa karıştırıcı durum idi . Ayrıca romatoid artrit ve tip 1 diyabet gibi diğer otoimmün hastalıklar için alkolün koruyucu bir etkisi kaydedilmiştir. Alkolün bu koruyucu etkilerinin etki mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır.

1.17.4.SELENYUM

Glutasyon peroksidazlar ve tioredoksin redüktazlar redoks durumunun düzenlenmesinde ve oksidatif hasardan korunmada rol oynayan selenoproteinlerdir. Tiroid bezi, gram doku başına herhangi bir organa kıyasla daha fazla selenyum içerir. Düşük selenyum seviyeleri, zayıf bağışıklık fonksiyonuyla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, selenyum eksikliğinin tiroid otoimmünitesini arttırabileceği varsayılmıştır. Tersine, selenyum takviyesinin tiroid otoimmünitesi üzerinde yararlı bir etkisi olabileceği düşünülüyor. Şu ana kadar sekiz randomize plasebo kontrollü klinik denemede test edilmiştir. Denemelerin sonucu kesinliğe kavuşmamış olup ; TPO-Ab konsantrasyonu dört denemede azaldı, ancak dört denemede değişmemiştir (119-121).

Selenyum takviyesi 2 durumda faydalı olmuştur ; hafif Graves oftalmopatisinin iyileşmesi ve ilerlemesini engellemiştir (122), gebe kadınlara verildiğinde de doğum sonrası TPO-Ab artışını azaltıp doğum sonrası tiroid fonksiyon bozukluğu insidansını azaltmıştır (123). Bu çalışma selenyum kan düzeyi düşük olan bölgelerde yapılmış olup selenyum kan düzeyi yeterli olan bölgelerde aynı olumlu sonuçların görülüp görülmeyeceği bilinmemektedir.

1.17.5.D VİTAMİNİ

Düşük D vitamini düzeyleri, çeşitli otoimmün hastalıklar (tip 1 diyabet, romatoid artrit ve multipl skleroz gibi) için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. D

vitamini kan düzeyleri ile AITD arasındaki ilişkiyi değerlendiren ve sonuçların çelişkili olduğu birçok kesitsel çalışma yapılmıştır.

Yapılan bir metanalizde AITD hastalarında (Graves hastalığı veya Hashimoto tiroiditi) D vitamini eksikliği daha fazla görülmüştür .Bu meta-analizin bir dezavantajı, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (BKİ), sigara, östrojen kullanımı ve kan tetkiki yapılan ay gibi serum D vitamini seviyelerinin bilinen birçok belirleyicisine hiç dikkat edilmemesidir (124). Bununla birlikte, rutin sağlık kontrolü yapılan 6.685 Koreli denek arasında yapılan büyük bir çalışmada da benzer sonuçlar gözlenmiştir. Serum 25 (OH) D düzeyleri, TPO-Ab pozitif olan kadınlarda, TPO-Ab pozitif olmayan kadınlara göre daha düşük saptanmıştır. (22.0 ng / mL vs. 23.5 ng / mL, $P=0.03$) Bu farklılık premenopozal kadınlarda gözlenmiş olup, menopoz sonrası kadınlarda ve erkeklerde görülmemiştir (125). Şimdiye kadar, D vitamini desteğinin tiroid otoimmünitesi üzerine etkisini değerlendiren bir çalışma yapılmamıştır.

1.17.6.ENFEKSİYONLAR

Enfeksiyonlar AITD'nin patogeneğinde rol oynamaktadır (126).Bu konuda en iyi çalışılmış enfeksiyon, *Yersinia enterocolitica* ile yapılandır.

Y.enterocolitica enfeksiyonu ve AITD arasında nedensel bir bağlantı için sağlam biyolojik kanıt vardır. *Y.enterocolitica* , Graves hastalığı olan hastalardan izole edilen TSH reseptörü antikorları tarafından tanınan TSH için spesifik bağlanma bölgelerine sahiptir.YOP(*Y. enterocolitica* dış zar proteini) antikorları, immünokimya da tiroid epitel hücrelerini boyar. *Y. Enterocolitica* TSH reseptörleri ile çapraz reaksiyona giren protein yakın zamanda tanımlanmıştır : YOP membran porin F, TSH reseptörünün lösün bakımından zengin bir alanı ile çapraz immunreaksiyon vermektedir (127).

O zaman akla yatkın teori, *Y. enterocolitica* ompF'nin (dış zar porin F), TSH reseptör antikorlarının üretilmesinde ve Graves hastalığının moleküler taklit yoluyla patogeneğinde rol almasıdır. Bununla birlikte, son epidemiyolojik çalışmalar ise bu teoriyi desteklememektedir.

1.17.7.STRESS

Stres ; Graves hastalığının patogeneğinde provokatif bir faktör olarak bilinmektedir. Bazı vaka kontrol çalışmaları, Graves hipertiroidizm teşhisinden önceki yıl kontrollere göre daha yüksek stresli yaşam sıklığı olduğu bildirilmiştir (128). Bu çalışmaların hepsi doğada retrospektif idi ve bu nedenle elde kanıtlar önemlidir. Hashimoto tiroiditi gelişiminde strese maruziyetin çalışılması zordur.

1.17.8.İLAÇLAR

İnterferon- α , alemtuzumab ve büyük ölçüde etkin anti-retroviral tedavi, Hashimoto veya Graves hastalığı olmak üzere AITD'i indükleyebilir. Eksojen östrojenler, bir dereceye kadar tiroid antikorlarının gelişimine (Tg-Ab'ye karşı TPO-Ab'ye karşı) ve Graves'in hipertiroidizmine karşı koruma sağlayabilir. Oral kontraseptifler hamileliğe karşı koruyarak AITD riskini azaltır. Çünkü doğum sonrası dönem Graves hastalığının başlangıcı için bir risk (129) ve doğum sonrası tiroidit sıklıkla kalıcı otoimmün hipotiroidizmin öncüsüdür (130).

1.18.HASHİMATO TİROİDİTİ

Hashimoto tiroiditi (HT), etyopatogenezi henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Genetik duyarlılık ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonu olduğu düşünülmektedir. Hashimoto tiroiditi (kronik otoimmün tiroidit), dünyada iyot yeterli olan bölgelerde görülen hipotiroidizmin en sık sebebidir (131). Neredeyse tüm hastalar, bir veya daha fazla tiroid antijenine karşı gelişen yüksek serum antikor konsantrasyonuna sahiptir; ağırlıklı olarak tiroid spesifik B ve T hücrelerini içeren tiroidin yaygın lenfositik infiltrasyonu ve foliküler yıkım; tiroiditin karakteristik özelliğidir.

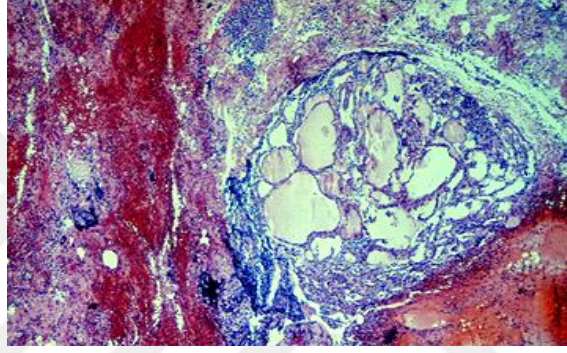
Genel populasyonun %2'sinden fazlasında görülen Hashimoto hastalığı kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir. (5-20 kat)

En sık 30-50 yaş arasında olmak üzere her yaş grubunda görülebilir. HT' li hastaların birinci derece akrabalarının %50'sinde tiroid otoantikorları tespit

edilmektedir. Otoimmün tiroid hastalıkları tüm organ-spesifik hastalıkların %30' undan fazlasından sorumludur (132).

1.18.1.HİSTOPATOLOJİ

Karakteristik histopatolojik bulgular bol lenfositik infiltrasyon, lenfoid germinal merkez ve tiroid foliküllerinin yıkımıdır. Muhtemelen tiroid stimüle edici hormon (TSH) tarafından indüklenen fibroz ve foliküler hücre hiperplazisi ciddi hastalığı olan hastalarda görülür ve fibroblast reaksiyonu Reidel tiroiditinde görüldüğü gibi çok olabilir (133).



Şekil 15-Hashimoto Tiroiditi Vakası-Yoğun Lenfosit infiltrasyonu ve Foliküler Tahribat

Ayrıca erişkin Hashimoto hastalarının tiroid bezinde Hurtle ya da Askanazy hücreleri (oksifilik hücreler) olarak adlandırılan patognomik eozinofilik epitelyal hücreler bulunur (131).

1.18.2.TİROİD ANTİJENLERİ VE ANTİKORLARI

Kronik otoimmün tiroiditte tiroid antijenlerine karşı geişen çeşitli antikorlar ve antijene spesifik T hücreleri tanımlanmıştır.Bu antijenler;

Tiroglobulin ve Tiroid Peroksidaz→ Tg, foliküler hücreler tarafından sentezlenir ve kolloid olarak depolandığı tiroid folikülünün lümenine salgılanır. TPO, monoiyodotirozin ve diiyodotirozin oluşturmak için Tg'nin tirozin kalıntılarıyla iyotlanmasını katalize eder.

Tg büyük bir glikoprotein dimeridir, her alt birim yaklaşık 330 kD'dur. TSH tarafından uyarıldığında, tiroid foliküler hücreleri kolloidden Tg alır. Tg daha sonra hücre dışı sıvıya salınan tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) oluşturmak üzere peptidazlarla yıkılır. Tg insanların serumunda tespit edilebilir ve herhangi bir tiroid hastalığı olanlarda konsantrasyonu artabilir.

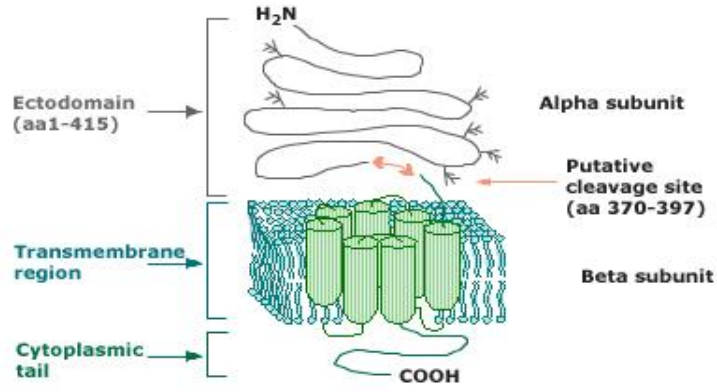
TPO, tiroid hormonogenezinde anahtar rol oynayan bir enzimdir. Tiroid epitel hücrelerinin mikrovillusunun lümenal yüzeyinde bulunur. TPO, T3 ve T4'ü oluşturmak için hem tirozin iyodinasyonunu hem de iyotirosil artıklarının birleştirilmesini katalize eder. TPO genindeki polimorfizmler TPO antikoları ile ilişkilendirilmiştir (134) , ancak klinik Hashimoto tiroiditi ile doğrudan ilişkili değildir.

Hastalığın başlangıcında tiroglobulin antikoları bulunmaktadır. Gerçekten, spontan otoimmün tiroiditlerin fare modellerinde tirolobulin antikoları, tiroperoksidaz antikolarının ortaya çıkışından önce bulunur. İnsanlardaki otoimmün hastalıklarda, hastalık başlangıcı nadiren gözlemlenebilir. Örneğin; Hashimoto hastaları hastalığın muhtemel başlangıcından ortalama 7 yıl sonra tanı alırlar. Bu nedenle, insanlarda tiroperoksidaz antikolarının, tiroglobulin antikolarından daha yüksek titrelerde olması beklenen bir durumdur (135, 136).

Anti-Tg ve anti-TPO antikoları, uygun IgG alt sınıfındaysa kompleman sabitleme potansiyeline sahiptir. Sonuç olarak, kompleman bağımlı antikor aracılığıyla sitotoksikite Hashimoto tiroiditi olan hastalarda tiroid hasarına katkıda bulunabilir, ancak bu durumun önemi T hücresi ve sitokin aracılı apoptoz ile karşılaştırıldığında daha azdır (137).

TSH Reseptörü → Tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptörü 764 amino asit içerir ve bir G-protein bağlı reseptördür (138, 139).

İlk 415 amino asit, 10 ekzonla kodlanan büyük extracellüler parçayı oluşturur. Kalan 349 amino asit, yedi transmembran segmenti, aralarındaki intrasitoplazmik segmentleri ve intrasitoplazmik ucu oluşturur (Şekil 16).



Şekil 16-TSH Reseptörü Yapısı

TSH reseptörüne karşı antikorlar az sayıda Hashimoto hastasında (yaklaşık % 15) bulunabilir ve bloke edici veya uyarıcı nitelikte olabilir (140).

TSH reseptörü mRNA, diğer dokularda da (örn., Fibroblastlar, adipositler, kalp kası hücreleri, hipofiz hücreleri, kemik hücreleri ve beyin) tespit edilmiştir. Bu dokuların çoğunda reseptörün rolü belirsiz olsa da, veriler TSH'nin kemik hücresi ve adiposit işlevini modüle edebileceğini düşündürmektedir (141, 142). TSH reseptörünün retrooküler ekspresyonu Graves oftalmopatisi ve dermopatisinde rol oynamaktadır.

1.18.3.KLİNİK BULGULAR ,TANI VE TEDAVİ

Tirotoksikoz bulguları olmaksızın tiroid bezinde diffüz (piramidal lobu da içeren) genişleme tipik klinik bulgudur. Ultrasonografi incelemesinde tiroid glandında büyüme, düşük ekojenite karakteristiktir. İyi sınırlı olmayan yalancı nodüller izlenebilir (143).

Hashimoto Tiroiditi tanısı için klinik ve laboratuvar bulgulardan en az bir tanesinin varlığı yeterli olmaktadır. Klasik prezentasyon, büyük tiroid bezi, AntiTPO/Anti-TG antikor pozitifliği ve ötiroid/hipotiroid metabolik tablodur (143).

Hashimoto hastalarında aşikar hipotiroidi oluştuğunda bazı çocuklarda ve postpartum dönemdeki kadınlar dışında hipotiroidi neredeyse bütün vakalarda kalıcıdır (144).

Hashimato Hastalığından Şüphelenilecek Durumlar:

- 1) Diğer nedenlere bağlanamayan hipotiroidi
- 2) Tiroid disfonksiyonu/guatr olmadan Anti-TPO veya Anti-TG pozitifliği
- 3) Tiroid Lenfoma şüphesi olan vakalar
- 4) Ultrasonografik incelemede hipoekoik, heterojen görünümüdür (143).

Hashimoto tiroiditinde tiroid fonksiyonları kademeli olarak azalır. Hastaların yaklaşık %5'i tirotoksikoz semptomları ile başvururlar. Bu semptomlar Graves hastalığında olduğu gibi gürültülü değildir. Kısa bir süre sonra tiroid hormon sentezi azalır ve hastalar ötiroid evresine geçerler (145). Ötiroid ya da subklinik hipotiroidi evresinde semptomlar belirgin olmadığı için hasta doktora başvurmaz, başka nedenle yapılan rutin tetkikler sırasında tespit edilebilir. Kliniğe ilk başvuruda hastaların %20'sinde hipotiroidi semptom ve bulguları mevcuttur.

Hashimoto tiroiditi düşünülen hastalarda ilk olarak yapılması gereken tetkikler tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleridir. Hastalarının %50-75'i tanı anında ötiroid iken %25-50'sinde subklinik hipotiroidi, %5 kadarında aşikar hipotiroidi, çok az bir kısmında ise hipertiroidi izlenmektedir. Serum T3 ve T4 düzeylerinin normal olduğu, TSH'nın yüksek izlendiği duruma subklinik hipotiroidi olarak adlandırılmaktadır. Sonraki süreçte ise TSH yüksekliğine T3 ve T4 düşüklüğü eşlik ederek aşikar hipotiroidi tablosu ortaya çıkmaktadır.

Anti Tiroid Peroksidaz (Anti-TPO) antikörler olguların %95'inde ve anti tiroglobulin (antiTG) antikörler %60'ında pozitiftir. Yaklaşık %10 olguda antikörler negatif olabilir. Çok az hastada sedimantasyon yüksekliği, poliklonal hipergammaglobulinemi veya antinükleer antikörler saptanmıştır. Antikör düzeyleri hastalık sürecinde dalgalanma gösterir ancak hep pozitif kalır. Bezin atrofiye uğramasına bağlı ciddi bir düşüş görülür (146).

Tanıda tiroid US tanı koydurucu özellikler taşır. İyi bir radyolog USG ile HT tanısı koyabilir. Tiroid US değerlendirmesinde; parankim heterojen, ekojenite azalmış ve sınırları belirsiz pseudonodüller görülebilir. Hızlı büyüyen guatrli olgularda veya nodül şüphesi olan olgularda mutlaka şüpheli olan nodüle yönelik biyopsi yapılmalıdır.

Ötiroid vakalarda tedavi gerekli değildir. Subklinik hipotiroidi hastalarında ise genel görüş TSH düzeyinin 10 mU/L olduğu bütün olguların tedavi edilmesidir. TSH düzeyinin 4.5-10 mU/L olan vakalarda ise hipotiroidiye bağlı semptom varlığında tedavi önerilmektedir. Genç ve büyük guatrlı vakalarda lokal bası semptomları mevcut ise metabolik tabloya bakmaksızın levotiroksin verilebilmektedir. Birkaç aylık tiroid hormon tedavisi ile tiroid völümünde küçülme olabilmektedir (replasman dozu ve TSH hedeflenmelidir). Hashimoto tiroiditi olduğu bilinen bir hastada tiroid bezinde ani büyüme lenfoma açısından araştırmayı gerektirmektedir (143).

1.19.GRAVES HASTALIĞI

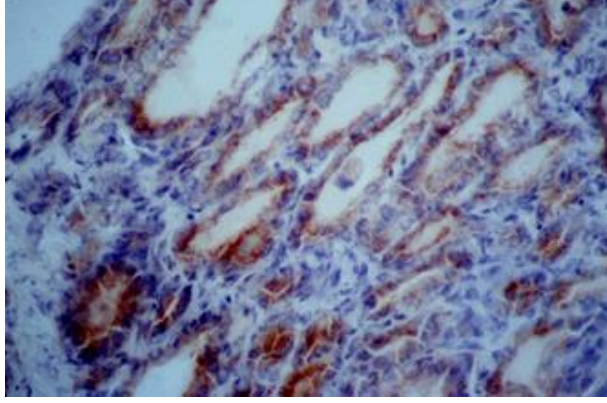
Graves hastalığı; hipertiroidizm, guatr, tiroid göz bulguları (Graves orbitopatisi) ve bazen de pretibial ya da lokalize miksödem (PTM) olarak adlandırılan dermopatiden oluşabilen bir sendromdur. Graves hastalığı ve hipertiroidi terimleri eş anlamlı değildir, çünkü bazı hastalarda orbitopati olabilir, ancak hipertiroidizm olmayabilir. Graves hastalığına ek olarak hipertiroidizmin başka pek çok nedeni vardır.

Hipertiroidizm, neredeyse tüm hastaları etkileyen Graves hastalığının en yaygın özelliğidir ve reseptörü aktive eden tirotropin reseptörüne karşı otoantikordardan (TRAb) kaynaklanır, böylece tiroid hormon sentezini ve salgılanmasını ve aynı zamanda tiroid dokusunun büyümesini uyarır (Guatr neden olur). Serumda TRAb varlığı ve klinik muayenede orbitopati olması ile diğer hipertiroidizmin nedenlerinden ayrılır.

1.19.1.HİSTOPATOLOJİ

Tiroid genellikle her zaman olmasa da yaygın olarak büyür. Graves hipertiroidizmi olan hastalarda tiroid bezinin histolojisi, foliküler hiperplazi, hücre içi kolloid damlacıkları, foliküler kolloidde azalma ve düzensiz (multifokal) lenfositik infiltrasyon ile karakterizedir. Lenfoid germinal merkezler nadiren görülür. Histolojik tablo, antitiroid ilaçlarla ön tedaviden sonra büyük ölçüde

etkilenebilir. İntratiroidal lenfositlerin çoğu T hücreleridir. Ayrıca tiroid hücre apoptozunu içeren küçük alanlar bulunabilir (147).



Şekil 17-Graves Hipertroidi'li hastanın tiroid dokusu

1.19.2. TİROİD ANTİJEN VE ANTİKORLARI

Graves hastalığında, ana otoantijen, öncelikle tiroidde fakat aynı zamanda adipositlerde, fibroblastlarda, kemik hücrelerinde ve çeşitli ek bölgelerde ekspres edilen tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptörüdür.

TSHR, yedi transmembran segmente sahip olan bir G-protein bağlı reseptördür. TSHR yoluyla hareket eden TSH, tiroid büyümesini ve tiroid hormonu üretimini ve salgılanmasını düzenler.

TRAb normal popülasyonda meydana gelen tiroglobulin (Tg) ve tiroid peroksidaz (TPO) antikorlarının aksine, otoimmün tiroid hastalığına, özellikle Graves hastalığına spesifiktir. Graves hipertiroidizmi olan hemen hemen tüm hastalarda duyarlı testlerle ölçüldüğünde saptanabilir TRAb bulunur (148, 149).

TRAb'ın serum konsantrasyonları antitiroid ilaçla tedavi edilen hastalarda azalma eğilimindedir. Yüksek konsantrasyonlar devam ederse, ilaç kesildiğinde hastanın tekrar hipertiroidi olması muhtemeldir (150, 151).

1.19.3.KLİNİN BULGULAR,TANI VE TEDAVİ

Graves hastalığı (GD) tirotoksikoz, guatr ve oftalmopati ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Bununla birlikte, klasik triad tüm hastalarda görülmez ve hipertiroidizm tek özellik olabilir.

Graves hastalığı için olası predispozan faktörler arasında genetik duyarlılık, enfeksiyonlar, stres, sigara içme, gebelik ve iyot alımıdır.

Graves hastalığında tipik olarak gözlenen klinik bulgular guatr, oftalmopati, dermopati ve akropatidir. Hipertiroidi semptomlarının başlangıcı genelde kademeli ve çoğu hasta sinirlilik, uyku güçlüğü, yorgunluk, kilo kaybı (iştah artmasına rağmen), tremor ve çarpıntı şikayetiyle başvurur. Dispne, yorgunluk, ısıya tahammülsüzlük, terleme ve artmış bağırsak hareketleri gibi diğer semptomlar da görülebilir (152).Kadınlarda sıklıkla adet düzensizliği görülürken, azalmış libido, erektil disfonksiyon ve jinekomasti erkeklerde görülür. Yaşlılarda bu belirtiler mevcut olmayabilir veya daha az görülebilir; ilgisizlik ve letarji, "ilgisiz tirotoksikoz" olarak anılan başlıca özellikler olabilir (153).Kardiyovasküler tutulum, yaşlı hastalarda atriyal fibrilasyon ve daha az sıklıkla konjestif kalp yetmezliği olarak ortaya çıkar (154).

TSH; tirotoksikozun değerlendirilmesinde ilk tarama testidir, ancak teşhis doğruluğunu iyileştirmek için serbest T4 (FT4) ölçümünün eklenmesi şiddetle tavsiye edilmektedir. TSH reseptörüne karşı antikorlar (TRAbs), GD için patognomoniktir. TRAb ölçümü, GD ve başka nedenlere bağlı tirotoksikozun ayırıcı tanısında çok değerli bir araçtır. Ayrıca klinik tablo net olmadığında TRAb ölçümü gereklidir. Hastaların çoğunluğunda saptanabilmesine rağmen, serum anti-TPO ve anti-Tg antikorlarının ölçümü genelde GD tanısı için yararlı değildir (155, 156).

Graves'in hipertiroidizmine yönelik terapötik yaklaşım, hem beta bloker ile semptomların hızlı bir şekilde iyileştirilmesinden hem de tiroid hormon sentezini azaltmaya yönelik önlemlerden oluşur (tiyonamid, radyoiyot ablasyonu veya cerrahi gibi) (157).

Semptom kontrolü →Hipertiroidi tanısı konulur konmaz, hipertiroidizmin nedeninin Graves hastalığı olduğunu teyit etmeden önce, çoğu hastaya bir beta bloker tedavi başlanmalıdır (Kullanımında kontrendikasyon yoksa). Genellikle

günlük tek doz ve beta-1 seçiciliği avantajına sahip olan atenolol (25 ila 50 mg/gün) verilir; bununla birlikte, tüm beta-adrenerjik bloke edici ilaçlar hipertiroidi semptomlarını etkili bir şekilde azaltır (Bu semptomlar çarpıntı, taşikardi, tremor, kaygı ve ısı intoleransıdır.)(158). Tek başına bir tiyonamid karşı beta bloker ve bir tiyonamid ile tedavi edilen hastalarda yorgunluk ve nefes darlığı azalmıştır (159).

Sentez azaltmaya yönelik tedavi seçimi →

√ Hafif hipertiroidizm, minimal tiroid büyümesi olan ve orbitopati olmayan hastalar için, radyoiyot (tiyonamid ön tedavisi veya glukokortikoidler olmadan) veya bir ila iki yıllık tiyonamid tedavisi iyi seçeneklerdir.

√ Hafif hipertiroidizm, minimal tiroid büyümesi ve hafif orbitopatisi olan hastalar için, radyoiyot (glukokortikoid kapsama sahip ancak tiyonamid ön tedavisi olmayan) veya bir ila iki yıllık tiyonamid tedavisi iyi seçeneklerdir.

√ Daha şiddetli hipertiroidisi olan hastalar için, radyoiyot veya cerrahi ile kesin tedavi önerilir, ancak bir ila iki yıllık tiyonamid tedavisi veya uzun süreli tiyonamid tedavisi makul bir alternatiftir.

√ Radyoiyot, 6 ila 18 hafta içinde tiroidin ablasyonu ile sonuçlanan geniş doku hasarına neden olur. Hastaların yaklaşık yüzde 10 ila 20'si ilk radyoiyot tedavisinde başarısız olur ve ikinci veya daha sonra ek doz gerektirir. Bu hastalar genellikle daha şiddetli hipertiroidizm veya daha büyük guatlara sahiptirler (160).

√ Orta ila şiddetli orbitopatisi olan hastalarda, kesin tedavi için glukokortikoid ile birlikte radyoiyot yerine cerrahi tercih edilir. Çünkü Radyoiyot tedavi, TSH-reseptör antikorlarında (TRAb) artışla ilişkili olması nedeniyle, antitroid ilaçlardan veya subtotal tiroidektomiden daha fazla orbitopatinin gelişmesine veya kötüleşmesine yol açabilir (157).

√ Radyoiyot, hamilelik ve emzirme döneminde kontrendikedir. Ayrıca radyasyon önlemlerini takip edemeyecek hastalarda da (örn. Bebekler veya küçük çocuklar için tek başına bakıcılar veya idrar tutamayan yaşlı erişkin hastalar) önerilmemelidir.

√ Cerrahi, büyük guatr olan hastalar , şüpheli nodülleri veya hiperparatiroidisi olan hastalar için en iyi seçenek olabilir. Ancak daha yaşlı, yüksek cerrahi riski olan

veya yüksek hacimli tiroid operasyon gerektiren cerrahi erişimi olmayan hastalar için kötü bir seçenek olabilir (161).

√ Antitiroid ilaçlar önceden advers reaksiyon (agranülositoz veya hepatit) gelişen hastalarda kontrendikedir. Uzun süreli kullanımları, cerrahi ve radyoiyot tedavi kontrendike olan yaşlı erişkin hastalarda veya kesin tedaviden kaçınmak isteyen hastalarda tercih edilebilir.

√ Teratojen olduklarından dolayı, gelecek yıl veya iki yıl içinde hamilelik isteyen kadınlarda uzun süreli kullanımları, riskleri ve gebe kalmadan önce kesin tedavi gibi alternatif tedaviler hakkında hastalar bilgilendirilmelidir. Bununla birlikte, radyoiyot veya cerrahi istenmiyorsa, PTU tedavisi gebeliğin ilk üç ayında tercih edilen ilaç olacaktır (ve hamilelik boyunca devam ettirilebilir)(162).

√ Glukokortikoidler periferik T4 ile T3 dönüşümünü inhibe eder ve Graves hipertiroidizmi olan hastalarda tiroid sekresyonunu azaltır. Şiddetli hipertiroidizm ve tiroid fırtınası olan hastalarda kullanılmaktadır (163).

√ Kolestiramin (günde dört defa 4 g dozda) ile verilen metimazol , tek başına metimazol kullanımına göre serum T4 ve T3 konsantrasyonlarını daha fazla düşürür ve hipertiroidi semptomlarının hızlı iyileşmesine katkı sağlar (Safra asidi Tiroid hormonlarının enterohepatik dolaşıma katılmasını engelleyerek atılımını artırılması yolu ile etki eder)(164).

√ Anti CD20 monoklonal antikor olan rituksimab , Graves hastalığı ve düşük TSH-reseptör antikorları (TRAb) düzeyleri olan hastalarda sürekli bir remisyona neden olabilir, ancak maliyeti ve yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

Sonuç olarak ; Graves hipertiroidizmine yönelik terapötik yaklaşım, hem beta bloker ile semptomların hızlı bir şekilde iyileştirilmesinden hem de bir tiyonamid, radyoiyot ablasyonu veya cerrahinin uygulanmasıyla tiroid hormon sentezini azaltmaya yönelik tedavilerden oluşur.

Tedavi seçimi, klinisyen ve hasta arasında değerlendirilmeli hipertiroidizminin ciddiyeti ve hastanın durumuna göre belirlenmelidir.

Tablo 6-Graves hipertiroidizminin tedavisi avantaj ve dezavantajları

TEDAVİ	AVANTAJLARI	DEZAVANTAJLARI
Tiyonamid	&Kalıcı remisyon şansı &Düşük başlangıç maliyeti	& Başlıca yan etkiler: agranülositoz, vaskülit (lupus benzeri sendrom), hepatit
		& Gebelik döneminde fetal guatr, hipotiroidizm ve anomali riski
		& Daha sık izleme gerektirir.
Radyoiyot	&Hipertiroidizmin kalıcı tedavisi	&Kalıcı hipotiroidizm
		&Graves oftalmopatisinin gelişimi veya kötüleşmesi
		&Nadir radyasyon tiroiditi
		&Radyasyonun uzun süreli onkojenik etkileri hakkında hasta endişeleri
Cerrahi	&Hipertiroidizmin hızlı, kalıcı tedavisi	&Kalıcı hipotiroidizm
		&İyatrojenik hipoparatiroidizm ve tekrarlayan laringeal sinir hasarı riskleri
		&Genel anestezi ile ilişkili riskler, yüksek maliyet

2.GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda Adrenal insidentaloma (Aİ) tanısı alıp takip edilen hastaların klinik ve laboratuvar sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir.

Hasta veri tabanı oluşturmak amacıyla Aralık 2018 ve Şubat 2020 tarihleri arasında herhangi bir nedenden dolayı çekilip raporunda 'adrenal adenom, adrenal lezyon, adrenal kitle' ibaresi bulunan 66 hastanın kayıtları incelenmiştir. Bunlar içerisinde birden fazla kaydı olanlar, adrenal adenom olmayanlar ve adrenal insidentaloma tanısı olmayanlar dışlanmıştır.

Hasta bilgileri; hastaların dosya kayıtları ve Selçuk Üniversitesi veri tabanı kullanılarak oluşturuldu. Tüm hastaların başvuru şikayetleri, feokromositoma, Cushing sendromu, hiperaldosteronizm, malignite veya metastatik hastalığı düşündürecek şikayetleri kaydedildi. Hastaların mevcut hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, sigara ve alkol içip içmediklerini içeren tıbbi öyküleri değerlendirildi. Hastaların boy, vücut ağırlığı ve beden kitle indeksini içeren antropometrik ölçümleri, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri kaydedildi. Fizik muayenede santral obezite, aydede yüz görünümü, ensede yağ toplanması, supraklavikular dolgunluk, mor stria ve kas güçsüzlüğü olup olmadığı kaydedildi. Adrenal insidentaloma tanısının nasıl konulduğu; hangi şikayetten dolayı araştırıldığı ve ilk aşamada yapılan görüntüleme yöntemleri (USG, BT ve/veya MRG) kaydedildi.

Radyolojik görüntüleme sonuçları; kitlenin çapı, radyolojik özellikleri ve dansitesi şeklinde değerlendirildi. Adrenal İnsidentaloma'nın hormonal yönden değerlendirilmesinin yapıp yapılmadığı, yapıldıysa hangi testlerin yapıldığı ve sonuçlarının nasıl yorumlandığı kaydedildi.

Bu amaçla bakılan parametreler; serum sodyum, serum potasyum, plazma aldosteron, plazma renin seviyesi, bazal serum ACTH, bazal serum kortizol, DHEA-S, 24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımı, 1 mg veya 2 mg DST , 3 günlük vanilmandelik asitten (VMA) fakir diyet sonrası 24 saatlik idrarda katekolamin ve metabolitlerinin seviyeleri idi. Ayrıca hastaların tanı anındaki açlık kan şekeri (AKŞ), ALT, AST, BUN, kreatinin, Ca, P, Alb, LDL, trigliserid ve HDL değerleri kaydedildi. Diyabetik hastaların tokluk kan şekeri (TKŞ) değerleri ve HbA1C

değerleri kaydedildi. Fonksiyonel değerlendirmede hastaların hangi grupta yer aldıkları kaydedildi.

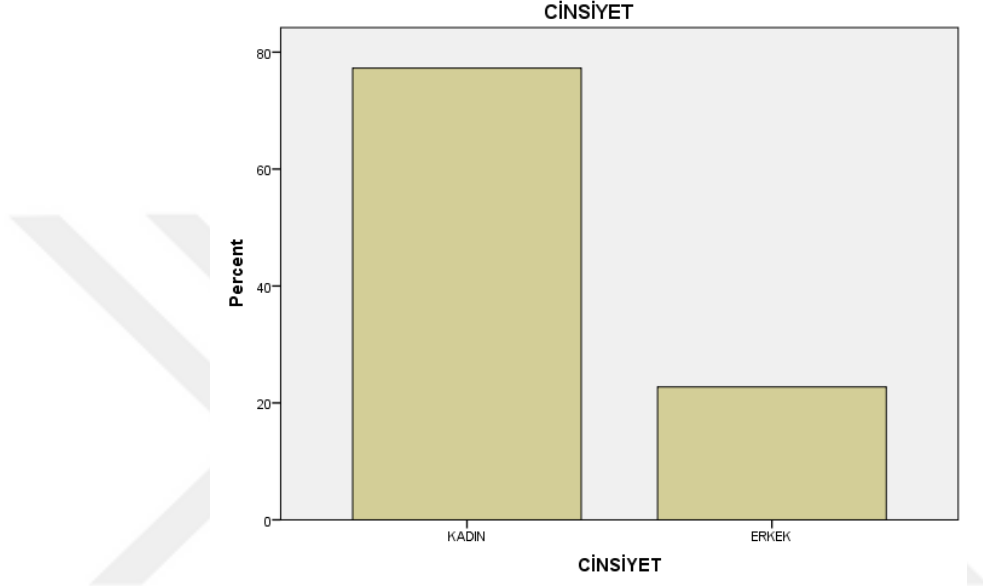
Hastalar laboratuvar sonuçlarına göre fonksiyonsuz, subklinik Cushing sendromu, Cushing sendromu, feokromasitoma, hiperaldosteronizm şeklinde katogerize edildi.

Çalışmamızda sürrenal adenomu olan hastalarda ultrasonografi görüntülemesinde parankim heterojenitesi, tiroid nodülü mevcudiyeti ve tiroid otoantikör titresi değerlendirildi.



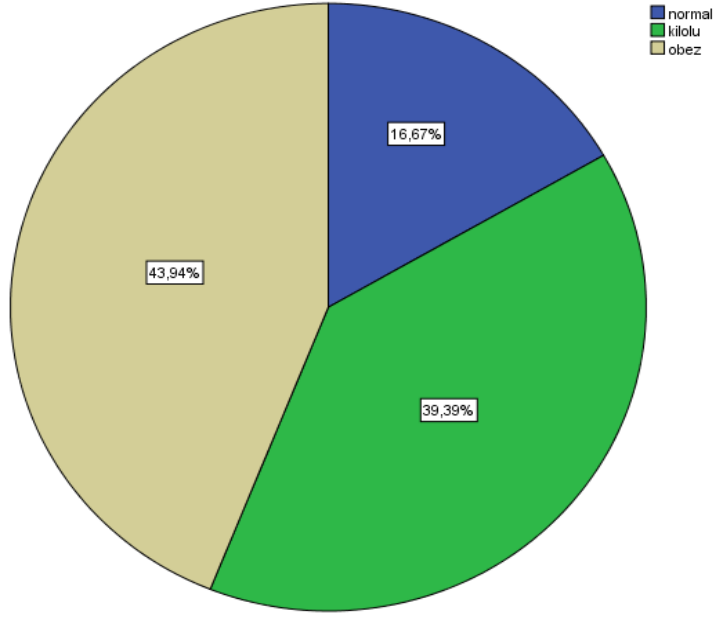
3.BULGULAR

Çalışmamızda herhangi bir klinik yakınması olmayan ve fizik muayenede belirgin hiperkortizolemi bulgusu olmayan 40-71 yaşları arasında 66 adrenal insidentaloma tanısı alan hasta retrospektif olarak incelendi. Yaş ortalaması 56.2 ± 7.9 yıl olarak saptandı. Hastaların %77.3'ü (51 hasta) 50 yaş ve üzerindedi. 66 hastanın 51'i kadın, 15'i erkek idi (%77.3'ü kadın , %22.7'si erkek)(Şekil 18).



Şekil 18-Aİ hastalarının cinsiyete göre dağılımı

Çalışmamıza dahil edilen hastaların kilo ortalaması 77.6 ± 13.5 kg, boy ortalaması 161.2 ± 6.7 cm idi. Bu hastaların 11'i normal kilolu(%16.67) , 26'sı kilolu(%39.39) , 29'u obez(%43.94) idi (Şekil 19). Normal kilolu 11 hastanın 5'i kadın(%45.5) , 6'sı erkek(%54.5) ; kilolu 26 hastanın 20'si kadın(%76.9) , 6'sı erkek(%23.1) ; obez 29 hastanın 26'sı kadın(%89.7) , 3'ü erkek(%10.3) idi. Beden kitle indeksinin cinsiyet ile ilişkisinde Pearson Ki kare testi kullanılmış olup p değeri 0.012($p < 0.05$) olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Yani kadınlarda beden kitle indeksi erkeklere göre bariz daha yüksek saptanmıştır (Tablo 7).



Şekil 19-Aİ hastalarının beden kitle indeksine göre yüzdeleri

Tablo 7-Kadın ve erkeklerde beden kitle indeksi karşılaştırması

		CİNSİYET		Total
		KADIN	ERKEK	
Normal	BMI (18.5-24.9)	5	6	11
		45.5%	54.5%	100.0%
Kilolu	BMI(25-29.9)	20	6	26
		76.9%	23.1%	100.0%
Obez	BMI(30 VE ÜZERİ)	26	3	29
		89.7%	10.3%	100.0%

Hastaların restrospektif olarak incelenen laboratuvar değerleri ; açlık kan şekeri 65 mg/dl ile 186 mg/dl arasında değişmekte olup açlık kan şekeri ortalaması 106.4 ± 25.3 mg/dl idi. (%63.6'sı normal , %18.2'si sınırda yüksek , %18.2'si yüksek) kreatinin 0.5 mg/dl ile 10.3 mg/dl arasında değişmekte olup ortalama kreatinin 0.82 ± 1.20 mg/dl idi. (%95.5'i normal , %4.5'u yüksek) LDL 65 mg/dl ile 225 mg/dl arasında değişmekte olup ortalama LDL 134 ± 31.1 idi. (%47'si normal , %33.3'ü sınırda yüksek , %19.7 si yüksek) ALT 6 U/l ile 89 U/l arasında değişmekte olup

ortalama ALT 19 ± 12.2 U/l idi. (%97'si normal , %3'ü yüksek) TSH ise 0.04 mIU / L ile 4.8 mIU / L arasında değişmekte olup ortalama TSH 1.70 ± 0.92 mIU / L idi (%89.4'ü normal , %9.1'i baskılı , %1.5'u yüksek)(Tablo 7).

Tablo 8-Aİ hastalarının laboratuvar değerlerinin incelemesi

	MİNİMUM	MAXİMUM	ORTALAMA	ST.SAPMA
AKŞ(MG/DL)	65	186	106.45	25.3
KREATİNİN(MG/DL)	0.50	10.30	0.82	1.2
LDL(MG/DL)	65	225	134.0	31.1
ALT(U/L)	6	89	19.0	12.2
TSH(mIU / L)	0.04	4.80	1.70	0.9

Çalışmamıza dahil edilen hastaların eşlik eden diğer ek hastalıkları incelendi. Ek hastalık olarak hastaların 33'ünde Hipertansiyon , 24'ünde Diyabetes Mellitus , 15'inde Hiperlipidemi , 11'inde Malignite tanısı, 10'unda Hipotroidi, 7'sinde Astım , 3'ünde Kronik Böbrek Yetmezliği , 2'sinde Romatoid Artrit , 2'sinde Koroner Arter Hastalığı , 2'sinde Multinodüler Guatr , 1'inde Atrial Fibrilasyon , 1'inde Ankilozan Spondilit , 1'inde Hiperparatroidi mevcuttu (Tablo 9).

Çalışmaya dahil ettiğimiz 66 kişiden 5'inin tiroid operasyon öyküsü mevcut idi. (%7.6) 14 kişi levotiroksin kullanıyordu. (%21.2) 41 kişide tiroid nodülü mevcuttu. (%62.1) 35 kişinin tiroid parankimi heterojendi. (%53) Tiroid otoantikörleri 10 kişide pozitif saptandı. (%15.2)

Tiroid nodül görülme sıklığını hormonal aktiviteye göre değerlendirdiğimizde; Nonfonksiyonel Adenomu olan 55 hastanın 31'inde, Subklinik Cushing'i olan 3 hastanın 2'sinde , Cushing Sendromu olan 2 hastanın 2'sinde , Primer Hiperaldosteronizmi olan 4 hastanın 4'ünde , Feokromasitoma olan 2 hastanın 2'sinde tiroid nodülü mevcut idi (Tablo 10).

Tablo 9-Ek hastalıklar ve görülme yüzdeleri

		Yüzde
Ek Hastalıklar	HİPERTANSİYON	29.5%
	DİYABETES MELLİTUS	21.4%
	HİPERLİPİDEMİ	13.4%
	KORONER ARTER HASTALIĞI	1.8%
	HİPOTROİDİ	8.9%
	ROMATOİD ARTRİT	1.8%
	ASTİM	6.3%
	KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ	2.7%
	MULTİNODULER GUATR	1.8%
	HİPERPARATROİDİ	0.9%
	ATRİAL FİBRİLASYON	0.9%
	RENAL CELL CA	1.8%
	TROİD CA	2.7%
	KOLON CA	0.9%
	MEME CA	2.7%
	SERVİX CA	0.9%
ENDOMETRİUM CA	0.9%	
ANKİOLOZAN SPONDİLİT	0.9%	

Tablo 10-Sürrenal Adenomu olan hastaların hormonal aktiviteye göre Tiroid nodülü sıklığı

		AKTİVİTE					
		NON-FONKSİYONEL ADENOM	SUBKLİNİK CUSHİNG	CUSHİNG SENDROMU	PRİMER HİPERALDOSTERONİZM	FEOKROMASİTOMA	
Tiroid var		31	2	2	4	2	41
Nodülü yok		24	1	0	0	0	25
Total		55	3	2	4	2	66

Fonksiyonel sürrenal adenomu olan hastalarda Tiroid nodülü sıklığının artırmadığını Pearson Ki Kare testi ile değerlendirdik.Çalışmaya alınan Sürrenal adenom hastalarının 55'i non-fonksiyonel iken , 11 tanesi hormon olarak aktif (Subklinik Cushing , Cushing Sendromu , Primer Hiperaldosteronizm , Feokromasitoma) idi.55 Non-fonksiyonel adenomu olan hastaların 31'inde tiroid nodülü mevcut iken , Hormon aktif olan Sürrenal adenomu olan 11 hastanın 10'unda

tiroid nodülü mevcuttu.Hormonal aktivite ile tiroid nodülü ilişkisini Pearson Ki kare testi ile karşılaştırdık ve p değeri 0,04(p<0,05) saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır.Yani hormonal aktif olan sürrenal adenomlu hastalarda daha fazla sıklıkta tiroid nodülüne rastlanmaktadır.

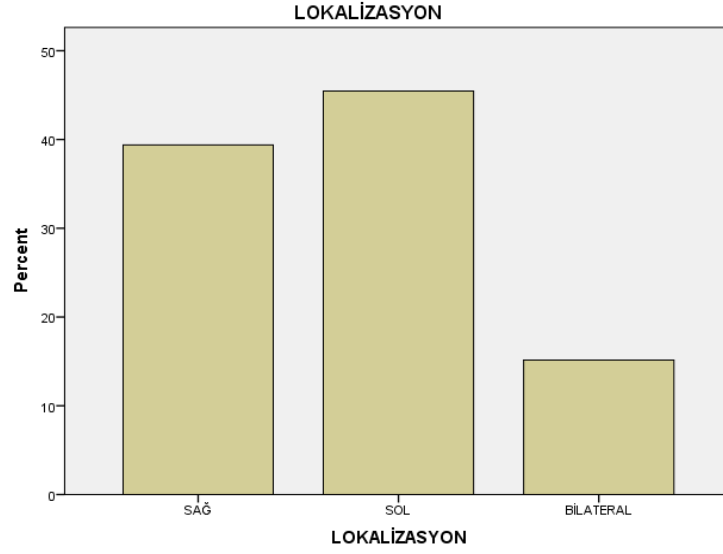
Tablo 11-Hormonal aktif yada aktif olmayan hastalarda Tiroid nodülü sıklığı

		AKTİVİTE		Total
		Nonfonksiyonel Adenom	Fonksiyonel Adenom	
Tiroid Nodülü	var	31	10	41
	yok	24	1	25
Total		55	11	66

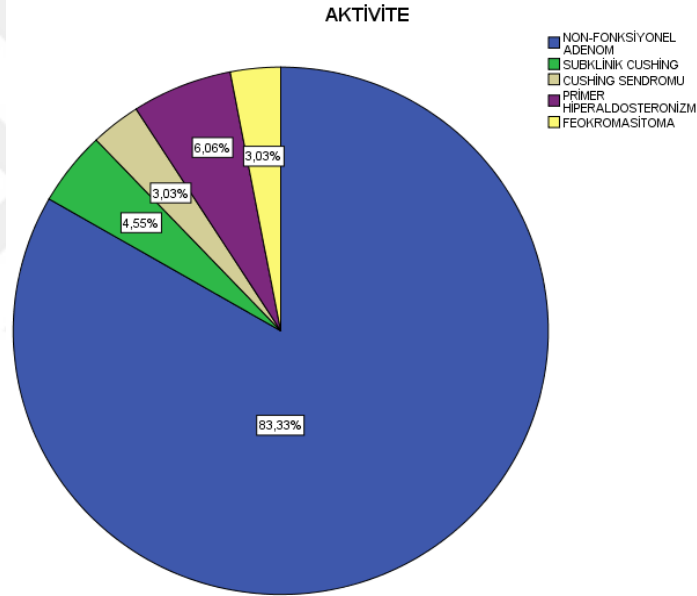
Tiroid otoantikor pozitif olan 10 hastamızın 8'i kadın (%80), 2'si erkek (%20) idi. 43 kadın hastamızın (%76.8) ve 13 erkek hastamızın (%23.2) tiroid oto antikorları negatifti. Tiroid otoantikor pozitifliğinin cinsiyet ile karşılaştırmasında Pearson Ki kare testi kullanıldı. p değeri 1.00 saptanmış olup istatistiksel olarak kadın ve erkek arasında antikor pozitifliği açısından anlamlı fark bulunamadı. Aynı şekilde Tiroid parankim heterojenitesi cinsiyet ile karşılaştırmasında Pearson Ki kare testi kullanıldı. p değeri 0.35 saptanmış olup istatistiksel olarak kadın ile erkek arasında parankim heterojenitesi açısından anlamlı fark bulunamadı.

İnsidental olarak saptanan adrenal kitleler 26 hastada sağda (%39.4) , 30 hastada solda (%45.5) ,10 hastada ise bilateral (%15.1) idi (Şekil 20). Sağ sürrenal adenom boyutu maximum 37 mm iken sol sürrenal adenom boyutu maximum 41 mm saptandı.Sağ adenom boyutu ortalama 10.8 ± 11.7 mm , sol adenom boyutu ortalama 11.2 ± 10.7 mm idi.

Sürrenal adenomların aktivitesi açısından değerlendirildiğinde; 55'i non-fonksiyonel adenom (%83.3) , 3'ü Subklinik Cushing (%4.5) , 2'si Cushing Sendromu (%3) ,4'ü Primer Hiperaldosteronizm (%6.1) , 2'si Feokromasitoma (%3) olarak saptandı (Şekil 21).



Şekil 20-Adrenal İnsidentaloma Yerleşimi



Şekil 21-Sürenal Adenom aktivite açısından değerlendirilmesi

Çalışmamızda hastalarda CS tanısı ve hiperkortizolizm değerlendirilmesinde 2 veya daha fazla bulgunun normalden farklı olması kullanılmıştır. Gecelik 1 mg DST tarama testi olarak kullanıldı ve eşik değer olarak 1.8µg/dL'nin seçildi. 1 mg DST ile baskılanmayan hastalara 2 gün 2 mg DST, 24 saatlik idrarda kortizol, DHEAS, diurnal ritm testleri yapıldı. Çalışmaya dahil edilen 66 hastaya yapılan 1 mg DST testinde 57 hastada(%86.4) baskılı olarak saptandı.9 hastada(%13.6) ise 1 mg DST baskılı olmadığı için ek testler yapıldı.

Hiperaldosteronizm tanısı için PAD/PRA oranı hastalarımızda değerlendirildiğinde Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği'nin Adrenal Hastalıklar Kılavuzuna göre referans oranın 20 olarak alınması halinde; 66 kişinin 56'sında(%84.8) bu oran 20'nin altında, 10'unda(%15.2) ise bu oran 20'nin üzerinde idi. PHA tanısı için tarama testinden sonra hastalara doğrulama testi yapılması önerilmektedir. Çalışmamızdaki hastalara da Oral tuz yüklenme testi, salin süpresyon testi, fludrokortizon süpresyon testi veya kaptopril uyarı testlerinden ikisi doğrulama testi olarak kullanılmıştır.

Non-fonksiyonel adenomu olan hastaların 42'si kadın (%76.4) , 13'ü erkek (%23.6) ; Subklinik Cushing hastalarının 2'si kadın (%66.7) , 1'i erkek (%33.3) ; Cushing Sendromlu hastaların 2'si de kadın(%100) , Primer Hiperaldosteronizm hastalarının 3'ü kadın (%75) , 1'i erkek(%25) , Feokromasitoma hastalarının 2'si de kadın(%100) idi.

Tablo 12-Sürrenal Adenom Hastalarının Cinsiyete göre dağılım tablosu

HORMANAL AKTİVİTE						Total
	NON FONKSİYONEL ADENOM	SUBKLİNİK CUSHİNG	CUSHİNG SENDROMU	PRİMER HİPERALDOSTERONİZM	FEOKROMASİTOMA	
KADIN	42	2	2	3	2	51
	82.4%	3.9%	3.9%	5.9%	3.9%	100.0%
ERKEK	13	1	0	1	0	15
	86.7%	6.7%	0.0%	6.7%	0.0%	100.0%
TOPLAM	55	3	2	4	2	66
	83.3%	4.5%	3.0%	6.1%	3.0%	100.0%

Sağ sürrenal adenomu olan hastaların adenomun boyutu ile fonksiyonel adenom olması arasında ilişkiyi Nonparametrik Spearman's Kolerasyon testi ile araştırdık. Adenom fonksiyonel oldukça tümör boyutu arttığını saptadık.(p=0.007) Aynı durumu sol sürrenal adenom için de araştırdık ancak böyle bir ilişki saptanmadı.(p=0.43)

Fonksiyonel yada nonfonksiyonel adenomlar ile otoimmün tiroid hastalığı ilişkisi araştırılırken tiroid otoantikörleri ve tiroid parankim heterojenitesi ile

karşılaştırıldı.Pearson Ki Kare testi kullanıldı.Tiroid Otoantikörleri ile Sürrenal adenom ilişkisi araştırılırken kullanılan Ki Kare testinde p değeri 0.66 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır.Aynı şekilde Tiroid parankim heterojenitesi ile Sürrenal adenom ilişkisi araştırılırken kullanılan Pearson Ki Kare testinde p değeri 0.46 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Tablo 13-Sürrenal Adenomu olan hastalarda Tiroid otoantikör durumu

		HORMONAL AKTİVİTE					Total
		NON FONKSİYONEL ADENOM	SUBKLİNİK CUSHİNG	CUSHİNG SENDROMU	PRİMER HİPERALDOSTERONİZM	FEOKROMASİTOMA	
TİROİD OTOANTİKÖRÜ	POZİTİF	8	0	0	1	1	10
		80.0%	0.0%	0.0%	10.0%	10.0%	100.0 %
	NEGATİF	47	3	2	3	1	56
		83.9%	5.4%	3.6%	5.4%	1.8%	100.0 %
Total	TOTAL	55	3	2	4	2	66
		83.3%	4.5%	3.0%	6.1%	3.0%	100.0 %

Tablo 14-Sürrenal Adenomlu Hastalarda Tiroid Parankim Homejenite ve Heterojenite durumu

		HORMONAL AKTİVİTE					Total
		NON FONKSİYONEL ADENOM	SUBKLİNİK CUSHİNG	CUSHİNG SENDROMU	PRİMER HİPERALDOSTERONİZM	FEOKROMASİTOMA	
PARANKİM	HOMOJEN	25	1	1	3	1	31
PARANKİM	HETEROJEN	30	2	1	1	1	35
Total		55	3	2	4	2	66

4.TARTIŞMA

Çeşitli nedenlerle yapılan radyolojik incelemeler sırasında sürrenal bezlerle ilişkisi olmayan veya laparatomide tesadüfen saptanan; anamnezinde, fizik muayenesinde sürrenal kitle veya sürrenal fonksiyon bozukluğu göstermeyen asemptomatik sürrenal kitlelere insidentaloma adı verilmektedir Adrenal insidentalomaların görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Bunun en önemli nedeninin hastalara uygulanan görüntüleme testlerindeki artış olduğu düşünülmektedir (3). Küçük lezyonlar ve sol adrenal gland lezyonları zor ayırt edilmektedir. Son yıllarda gerek tarama amaçlı gerekse de izlem amaçlı olarak bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans incelemelerinde meydana gelen artışlar adrenal insidentaloma saptanma olasılığını arttırmaktadır.

İnsidental olarak saptanan adrenal lezyonların %60'ına 6. ve 8. dekatlar arasında rastlanmakta olup ortalama tanı yaşı 56 ± 12 'dir (7). Bizim çalışmamızda benzer şekilde sonuçlar saptanmıştır.40 - 71 yaş arasında 66 adrenal insidentaloma tanılı hasta retrospektif olarak incelendiğinde yaş ortalaması 56.2 ± 7.9 yıl olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki hastaların %77.3'ü(51 hasta) 50 yaş ve üzerinde saptanmıştır. Adrenal insidentaloma prevalansı yaşla birlikte artmakta olduğu görülmektedir.Bu artış iki sebebe bağlanabilmektedir. Birincisi, ileri yaşta tanı aşamasında daha sık görüntüleme yöntemlerine başvurulması, ikincisi ise ileri yaşta iskemiye takip eden kompensatuar rejenerasyona sekonder kortikal nodül oluşumunda artış olmasıdır (8).

Adrenal insidentalomalar kadınlarda daha sık olarak saptanmaktadır. En önemli serilerden biri olarak kabul edilen İtalyan Endokrinoloji Derneği Adrenal Tümör Çalışma Grubu serisindeki 1000 hastada kadın/erkek oranı 1.39 olarak saptanmıştır. Bu durumun nedeni tam olarak aydınlatılmasa da kadınlarda erkelere oranla daha fazla görüntüleme testi yapılması en önemli neden olarak düşünülmektedir (6). Bizim çalışmamızda da 66 hastanın 51'i kadın, 15'i erkek olup belirgin şekilde kadın üstünlüğü mevcuttur. (%77.3'ü kadın , %22.7'si erkek)

Adrenal insidentalomalı hastaların artmış kardiyovasküler hastalık riski gösterdiği ve adrenal insidentaloma varlığının metabolik sendromun nedenlerinden biri olabileceği söylenmektedir (34). Adrenal insidentalomaların prevalansının obez, diyabetik ve hipertansif hastalarda arttığı gösterilmiştir (165). Literatürle benzer şekilde çalışmamızdaki hastaların 11'i normal kilolu (%16.67), 26'sı kilolu(%39.39), 29'u obez(%43.94) idi.Yani çalışmamızdaki hastaların %83.33 ü kilolu yada obez idi. Beden kitle indeksi artışı ile cinsiyet arasında anlamlı fark olup olmadığını araştırmak için Pearson Ki kare testi kullanıldı. p değeri 0.01(p<0.05) olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.Yani kadınlarda beden kitle indeksi erkeklere göre bariz daha yüksek bulunmuştur.

Hedeland ve ark. adrenal kitle boyutu 2 mm ve 4 cm arasında olan 739 hastanın otopsisinde normotansif hastalarda prevalansı %8.7, hipertansif hastalarda %12.0 saptamışlardır (166). Benzer şekilde çalışmamıza dahil edilen hastaların eşlik eden diğer hastalıkları incelenmiştir.Ek hastalık olarak hastaların 33'ünde Hipertansiyon , 24'ünde Diyabetes Mellitus , 15'inde Hiperlipidemi olmak üzere sıklık sırasına göre ilk 3 grubu oluşturmaktadır. Bu veriler literatürdeki önceki çalışmalara ait bilgileri doğruladı ve neden-sonuç ilişkisi her ne yönde olursa olsun adrenal adenomlu bireylerde daha yüksek oranda metabolik bozukluk saptandığını gösterdi.

Çalışmamızda 66 hastanın 41'inde tiroid nodülüne rastlanmıştır. Fonksiyonel sürrenal adenomlarda Tiroid nodülü sıklığının artıp-artmadığını Pearson Ki Kare testi ile değerlendirdik.Çalışmaya alınan Sürrenal adenom hastalarının 55'i non-fonksiyonel iken , 11 tanesi hormon olarak aktif (Subklinik Cushing , Cushing Sendromu , Primer Hiperaldosteronizm , Feokromasitoma) idi.55 Non-fonksiyonel adenomu olan hastaların 31'inde tiroid nodülü mevcut iken , Hormon aktif olan Sürrenal adenomu olan 11 hastanın 10'unda tiroid nodülü mevcuttu.Hormonal aktivite ile tiroid nodülü ilişkisini Pearson Ki kare testi ile karşılaştırdık ve p değeri 0,041(p<0,05) saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır.Yani hormonal aktif olan sürrenal adenomlu hastalarda daha fazla sıklıkta tiroid nodülüne rastlanmaktadır. Benzer şekilde yakın zamanda ülkemizde yapılan bir çalışmada adrenal insidentalomalı hastalarda tiroid nodülü görülme sıklığı %48.7 ve kontrol grubunda %27.6 saptanmıştır (167).

Adrenal kitleler vakaların %50-60'ında sağ bezde, %30-40'ında sol bezde bulunur, %10-15'inde ise bilateral lokalizasyonludur .Bilgisayarlı tomografi (BT) ve otopsi serilerinde her iki adrenal bezde benzer dağılım gözlenmesi nedeniyle, bu durum ultrasonografinin (USG) sol adrenal bezi görüntülemeye yetersiz kalmasına bağlanmıştır (9). Literatürden farklı olarak çalışmamızda sol adrenal bezde daha fazla sürrenal kitle saptanmıştır. Adrenal kitlesi olan hastaların 26'sı sağda (%39.4) , 30'u solda (%45.5) ,10'u ise bilateral (%15.1) saptanmıştır. Bu sonucu çalışmamızda görüntüleme tetkiklerinin tümünün BT ya da MRG olması ile açıklanabilir.

Yapılan bir çalışmada benign olgular, adrenal insidentalomaların %97.4'ünü oluşturmaktadır. Bir metanalizde, 14 çalışmada 3088 adrenal insidentalomalı hasta değerlendirilmiştir. Hastaların %73.9'u fonksiyonel olmayıp, %7'si subklinik Cushing sendromu, %4.7'si feokromositoma, %1.2'si aldosteron üreten adenom olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %4.8'i adrenokortikal kanser olup, %2.3'ü metastaz olarak saptanmıştır (168).

Retrospektif çok merkezli farklı bir çalışmada, adrenal insidentalomaların %85'i nonfonksiyonel iken, %9 kortizol sekrete eden ve subklinik CS'na neden olan adenom, %4 feokromositoma, %2 aldosteronoma bulunduğu bildirilmektedir (56).Çömlekçi ve arkadaşlarının çalışmasında adrenal insidentalomalı hastaların %73.5'i fonksiyonel olmayan adenom, %12'si subklinik Cushing sendromu, %5.9'u feokromositoma, %4.4'ü Cushing Sendromu, %4.4'ü primer hiperaldosteronizm olarak saptanmıştır (169). Sürrenal adenomların aktivitesi açısından bizim çalışmamızda; 55'i non-fonksiyonel adenom (%83.3), 3'ü Subklinik Cushing (%4.5), 2'si Cushing Sendromu (%3) ,4'ü Primer Hiperaldosteronizm (%6.1), 2'si Feokromasitoma (%3) olarak saptanmıştır.

Adrenal insidentalomalı hastalarda en sık görülen hormonal anormallik hiperkortizolizme bağlı CS'udur (170). Prevelansı farklı çalışmalarda değişik çalışma protokollerine göre %1 ila %29 arasında değişmektedir. Ortalama sıklığı %9 olarak bildirilmektedir. Feokromositomalar %1.5-23 ile fonksiyonel tümörler arasında 2. sıklıkta görülen adrenal kitlelerdir. Aldosteronomalar diğerlerine göre daha az sıklıkta görülürler (%1.5-7)(42).Diğer çalışmaların aksine çalışmamızda en az görülen hiperfonksiyone adenom Primer Hiperaldosteronizm (%6,1) değil, Feokromasitoma (%3) olmuştur.

Düşük doz DST subklinik hiperkortizolizm tanısı için önerilen en doğru test olarak düşünülmektedir (171). Genellikle çalışmalarda HPA aksına ait en az iki bozukluğun varlığında SCS tanısı konulmuştur (56). Kliniğimizde 1 mg DST, 2 gün 2 mg DST, 24 saatlik idrarda kortizol, DHEAS, diurnal ritm testleri ile değerlendirildi.

Adrenal insidentalomalı hastalarda sıklıkla düşük doz deksametazon baskılama testi sonucu anormal saptanmakta ve bu nedenle Cushing sendromu tanısı için ek tetkiklerin yapılması gerekmektedir (42). İlk olarak 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi bakılması önerilmektedir. Çoğu ölçümde normal üst aralığı 80-120 mikrogram/24h (220-330 nmol/24h) arasında değişmektedir. Genel olarak yüksek duyarlılığı vardır, ancak düşük doz deksametazon baskılama testi ile karşılaştırıldığında daha düşük özgüllüğe sahiptir (%91'e %97)(43).Önerilen ikinci bir tanısals yaklaşım da, kortizolün diurnal ritminin belirlenmesidir. Gece yarısı tükürük kortizol ölçümünün subklinik Cushing sendromu için yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Tükürük kortizolü, plazma serbest kortizol düzeyini yansıtmaktadır. Gece yarısı tükürük kortizol düzeyi >2 ng/ml olduğunda duyarlılık %100, özgüllük %96 olarak saptanmıştır (44).Bunların dışında 2 gün 2mg deksametazon baskılama testi de kullanılmaktadır. Bu test için 48 saat boyunca her 6 saatte 0.5 mg deksametazon verildikten sonra serum kortizol veya idrar serbest kortizol ve/veya 17-OH kortikosteroid düzeyi bakılmaktadır. Serum kortizol düzeyi <1.8 mikrogram/dl olarak alındığında duyarlılığı %98, idrar serbest kortizol düzeyi <20mikrogram/24saat (<55nmol/gün) ve 17-hidroksikortikosteroid düzeyi <3.5mg/24saat (<7mikromol/gün) olarak alındığında duyarlılıkları %93 olarak saptanmıştır (45).

Çalışmamızda hastalarda CS tanısı ve hiperkortizolizm değerlendirilmesinde 2 veya daha fazla bulgunun normalden farklı olmasının kullanılmıştır. Gecelik 1 mg DST'nin tarama testi olarak kullanıldı ve eşik değer olarak 1.8µg/dL'nin seçildi. 1 mg DST ile baskılanmayan hastalara 2 gün 2 mg DST ve 24 saatlik idrarda kortizol testi yapıldı. Çalışmaya dahil edilen 66 hastaya yapılan 1 mg DST testinde 57 hastada(%86.4) baskılı olarak saptandı.9 hastada(%13.6) ise baskılı olmadığı için ek testler yapılmıştır. Bu 9 hastanın 3'ü Subklinik Cushing, 2'si Cushing Sendromu tanısı almıştır.4 hastada hiperkortizolizm ek testler ile dışlanmıştır.

Reinke ve ark., subklinik CS'nun tespit edilmesinde 24 saatlik idrar kortizolünün tanı değerinin düşük olduğunu bildirmişlerdir (172). 1 mg DST baskılı olmayan hiperkortizolemisi olmayan 4 hastanın 2'sinde 2 mg DST baskılı saptanmıştır.4 hastanın 4'ünde de 24 saatlik idrarda kortizol normal saptanmıştır.2 Cushing Sendromu olan hastanın 1'inde 24 saatlik idrarda kortizol yüksek iken, Subklinik Cushing Sendromu olan hastalarda 24 saatlik idrarda kortizol oranı normal saptanmıştır.

Rastgele, aynı anda bakılan plazma aldosteron düzeyinin (PAD), PRA'ne oranına bakarak ilk değerlendirme başlar. Hipokalemi olsun ya da olmasın PDA/PRA oranının 30'un üzerinde olması aldosteron salgılayan bir tümör açısından ileri tetkiki gerektirirken, bu oranın 50'nin üzerinde olması primer hiperaldosteronizm için tanısaldır (73, 74).

Hiperaldosteronizm tanısı için PAD/PRA oranı hastalarımızda değerlendirildiğinde Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği'nin adrenal hastalıklar kılavuzuna göre referans oranının 20 olarak alınması halinde; 66 kişinin 56'sında(%84.8) bu oran 20'nin altında, 10'unda(%15.2) ise bu oran 20'nin üzerinde idi. PHA tanısı için tarama testinden sonra hastalara doğrulama testi yapılması önerilmektedir.

Çalışmamızdaki hastalara da Oral tuz yükleme testi, salin süpresyon testi, fludrokortizon süpresyon testi veya kaptopril uyarı testlerinden ikisi doğrulama testi olarak kullanılmıştır.Daha çok kliniğimizde kaptopril ve salin süpresyon testi(4 saatte 2 lt salin infüzyonu) kullanılmıştır.Doğrulama testi sonrasında 10 hastanın 6'sında PHA dışlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda adrenal insidentalomalarda genellikle kitlelerin boyutunun 5-250 mm arasında değiştiği, ortalama boyutun 30-35 mm olduğu bildirilmiştir (173).Bizim çalışmamızda diğer çalışmaların aksine adrenal insidentalomalarda kitle boyutu daha küçük saptanmıştır. Sağ sürrenal adenom boyutu ortalama 10.8 ± 11.7 mm, sol sürrenal adenom boyutu ortalama 11.2 ± 10.7 mm saptanmıştır.

Tiroid hastalıkları endokrin hastalıklar arasında oldukça yaygındır ve hatta otoimmün tiroid hastalıkları en yaygın otoimmün hastalık olarak kabul edilmektedir. Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı ve doğum sonrası tiroid hastalığı da dahil olmak üzere AİTD prevalansı, genel popülasyonun % 5'inden daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca, anormal tiroid fonksiyonu farklı popülasyonlarda kadınlarda % 7-9, erkeklerde % 1-2 arasında değişir ve bu hastaların önemli bir kısmında otoantikorların saptanamaması ve toksik nodüler ve multinodüler guatr patogeneziinde rol oynayan iyot eksikliği, radyasyona maruziyet bulunmaması nedeniyle, otoimmün hastalık olmaksızın teşhis koyulmaktadır (174).

Otoimmün tiroid hastalıklarının patogenezi, diğer otoimmün hastalıklar gibi multifaktöriyeldir ve genetik, çevresel, immun ve hormonal faktörlerin yanı sıra D vitamini de önemli rol oynamaktadır. Farklı şekilde olmasına rağmen, AİTD'nin patolojisi benzerdir. Örneğin, hem Hashimoto tiroiditi hem de Graves hastalığı, tiroid bezinin dominant T-lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir (174).

Tiroid otoantikoru pozitif olan 10 hastamızın 8'i kadın (%80), 2'si erkek (%20) idi. 43 kadın hastamızın (%76.8) ve 13 erkek hastamızın (%23.2) tiroid otoantikorları negatifti. Tiroid otoantikor pozitifliğinin cinsiyet ile karşılaştırmasında Pearson Ki kare testi kullanıldı. p değeri 1.00 saptanmış olup istatistiksel olarak kadın ve erkek arasında antikor pozitifliği açısından anlamlı fark bulunamadı. Aynı şekilde Tiroid parankim heterojenitesi cinsiyet ile karşılaştırmasında Pearson Ki kare testi kullanıldı. p değeri 0.35 saptanmış olup istatistiksel olarak kadın ve erkek arasında parankim heterojenitesi açısından anlamlı fark bulunamadı.

Fonksiyonel yada nonfonksiyonel adenomlar ile otoimmün tiroid hastalığı ilişkisi araştırılırken tiroid otoantikorları ve tiroid parankim heterojenitesi ile karşılaştırıldı. Pearson Ki Kare testi kullanıldı. Tiroid Otoantikorları ile Sürrenal adenom ilişkisi araştırılırken kullanılan Ki Kare testinde p değeri 0.66 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır. Aynı şekilde Tiroid parankim heterojenitesi ile Sürrenal adenom ilişkisi araştırılırken kullanılan Ki Kare testinde p değeri 0.46 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır.

5.SONUÇ ve ÖNERİLER

Adrenal insidentaloma günümüzde radyolojik görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanılmasıyla beraber klinikte daha sık karşılaştığımız bir problemdir. Bu grup hastaların yaşı, başvuru nedenleri, hormonal değerlendirmeleri ve radyolojik özellikleri beraber ele alınarak hormonal aktivite açısından değerlendirilmelidir.

Adrenal insidentaloma en sık 5.dekatta görülmektedir. Bizim çalışmamızda da yaş ortalaması Yaş ortalaması 56 olarak saptanmıştır. Ülkemizdeki çalışmalara benzer şekilde adrenal insidentalomalar, kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir.

Adrenal insidentalomalı hastalarda HT, tip 2 DM, obezite, dislipidemi prevalansı adrenal insidentaloma hormonal aktif olsun veya olmasın yüksek saptanmıştır. Metabolik bozukluklar toplum ortalamalarının üstündedir ve fonksiyon göstermeyen adenomlarda da görülebilir. Sinsi kortizol otonomisi bu durumdan sorumlu olduğu düşünülen en önemli faktördür. Kadınlarda obezite erkeklere göre bariz daha yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda 66 hastanın 41'inde tiroid nodülüne rastlanmıştır. Hormon aktif olan Sürrenal adenomu olan 11 hastanın 10'unda tiroid nodülü mevcuttu.Hormonal aktivite ile tiroid nodülü ilişkisini Pearson Ki kare testi ile karşılaştırdık ve p değeri 0.04(p<0.05) saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır.Yani hormonal aktif olan sürrenal adenomlu hastalarda daha fazla sıklıkta tiroid nodülüne rastlanmaktadır. Benzer şekilde yakın zamanda ülkemizde yapılan bir çalışmada adrenal insidentalomalı hastalarda tiroid nodülü görülme sıklığı %48.7 ve kontrol grubunda %27.6 saptanmıştır.(167).

Adrenal insidentalomalı hastalarda en sık görülen hormonal anormallik hiperkortizolizme bağlı CS'udur (170). Prevelansı farklı çalışmalarda değişik çalışma protokollerine göre %1 ila %29 arasında değişmektedir. Ortalama sıklığı %9 olarak bildirilmektedir. Feokromositomalar %1.5-23 ile fonksiyonel tümörler arasında 2. sıklıkta görülen adrenal kitlelerdir. Aldosteronomalar diğerlerine göre daha az sıklıkta görülürler (%1.5-7)(42).Diğer çalışmaların aksine çalışmamızda en az görülen hiperfonksiyone adenom Primer Hiperaldosteronizm (%6.1) değil Feokromasitoma (%3) olmuştur.

Fonksiyonel yada nonfonksiyonel adenomlar ile otoimmün tiroid hastalığı ilişkisi araştırılırken tiroid otoantikörleri ve tiroid parankim heterojenitesi ile karşılaştırıldı. Pearson Ki Kare testi kullanıldı. Tiroid Otoantikörleri ile Sürrenal adenom ilişkisi araştırılırken kullanılan Ki Kare testinde p değeri 0.66 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır. Aynı şekilde Tiroid parankim heterojenitesi ile Sürrenal adenom ilişkisi araştırılırken kullanılan Ki Kare testinde p değeri 0.46 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, Aİ tanısı konulduğu anda düzgün ve tam yapılan klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirme hastanın tedavi ve takibine yön çezecektir. Basit bir kistten karsinoma kadar değişen spektrumda nedeni olabilen Aİ değerlendirmesinde klinisyen dikkatli ve uyanık olmalıdır. Yapılacak prospektif çalışmalar ile Aİ vakalarının tedavi ve takipleri belirlenebilecektir. Çalışmamızda Otoimmün Tiroid hastalıkları ile Sürrenal adenom arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızın kısıtlılığı retrospektif olmasıdır, bu nedenle adrenal insidentalomalarla ilgili tedaviye yön verebilecek prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır ve çalışmaya dahil edilen hasta sayısı 66 olup daha fazla hastada bu değerlendirme yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lee JM, Kim MK, Ko SH, et al. Clinical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentaloma. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)* 2017;32:200-18.
2. Gheorghisan-Galateanu AA, Carsote M, Valea A. Incidentaloma: from general practice to specific endocrine frame. *J Pak Med Assoc* 2017;67:917-22.
3. Sippel RS, Chen H. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *The Surgical clinics of North America* 2004;84:875-85.
4. Abecasss M, McLoughlin MJ, Langer B, Kudlow JE. Serendipitous adrenal masses: Prevalence, significance, and management. *The American Journal of Surgery* 1985;149:783-8.
5. Reinhard C, Saeger W, Schubert B. Adrenocortical nodules in post-mortem series. Development, functional significance, and differentiation from adenomas. *Gen Diagn Pathol* 1996;141:203-8.
6. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A Survey on Adrenal Incidentaloma in Italy1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000;85:637-44.
7. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The Clinically Inapparent Adrenal Mass: Update in Diagnosis and Management. *Endocrine Reviews* 2004;25:309-40.
8. Dobbie JW. Adrenocortical nodular hyperplasia: the ageing adrenal. *J Pathol* 1969;99:1-18.
9. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995;16:460-84.
10. Kloos RT, Korobkin M, Thompson NW, Francis IR, Shapiro B, Gross MD. Incidentally discovered adrenal masses. In: Arnold A, editor. *Endocrine Neoplasms*. Boston, MA: Springer US; 1997. p. 263-92.
11. Jain SM. Adrenal incidentaloma: A puzzle for clinician. *Indian journal of endocrinology and metabolism* 2013;17:S59-S63.
12. Eastcott HHG. *Gray's Anatomy*. Edited by P. L. Williams and R. Warwick. Thirty-sixth edition. 305 × 234 mm. Pp. 1578 + xvii. Illustrated. 1980. Edinburgh: Churchill Livingstone. £32·00. *BJS (British Journal of Surgery)* 1981;68:218-.
13. Gardner DG, Shoback D, Greenspan FS. *Greenspan's basic & clinical endocrinology*: McGraw-Hill Medical; 2007.
14. Sosa JA. *Textbook of Endocrine Surgery*, 2nd Edition. *Annals of Surgery* 2006;244:322-.
15. Nawar R, Aron D. Adrenal incidentalomas — a continuing management dilemma. *Endocrine-Related Cancer* *Endocr Relat Cancer* 2005;12:585-98.
16. Anagnostis P, Karagiannis A, Tziomalos K, Kakafika AI, Athyros VG, Mikhailidis DP. Adrenal incidentaloma: a diagnostic challenge. *Hormones* 2009;8:163-84.
17. Ioannis I, Anju S, Rodney HR, Ashley BG, Karel P. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocrine-Related Cancer* *Endocr Relat Cancer* 2007;14:587-99.
18. Zuber SM, Kantorovich V, Pacak K. Hypertension in pheochromocytoma: characteristics and treatment. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2011;40:295-vii.
19. Cyran KM, Kenney PJ, Memel DS, Yacoub I. Adrenal myelolipoma. *American Journal of Roentgenology* 1996;166:395-400.

20. Stajgis M, Guzikowska-Ruszkowska I, Stajgis M, Horst-Sikorska W, Patrzycki W. CT diagnostic imaging of adrenal adenomas. *Polish Journal of Radiology* 2005;70:62-8.
21. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol* 2010;7:754-73.
22. Hamrahian AH, Ioachimescu AG, Remer EM, et al. Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:871-7.
23. Boland GW, Hahn PF, Pena C, Mueller PR. Adrenal masses: characterization with delayed contrast-enhanced CT. *Radiology* 1997;202:693-6.
24. Young WF. The Incidentally Discovered Adrenal Mass. *New England Journal of Medicine* 2007;356:601-10.
25. van der Harst E, de Herder WW, Bruining HA, et al. [123I]Metaiodobenzylguanidine and [111In]Octreotide Uptake in Benign and Malignant Pheochromocytomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;86:685-93.
26. Yoon M, Kim S. Retroperitoneal Pleomorphic Liposarcoma Mimicking Adrenal Cancer in F-18 FDG PET/CT. *Nuclear medicine and molecular imaging* 2010;44:230-1.
27. Hoefnagel CA. Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: role in the management of neural crest tumours. *Eur J Nucl Med* 1994;21:561-81.
28. Quayle FJ, Spitler JA, Pierce RA, Lairmore TC, Moley JF, Brunt LM. Needle biopsy of incidentally discovered adrenal masses is rarely informative and potentially hazardous. *Surgery* 2007;142:497-502; discussion -4.
29. Arellano RS, Harisinghani MG, Gervais DA, Hahn PF, Mueller PR. Image-guided percutaneous biopsy of the adrenal gland: review of indications, technique, and complications. *Curr Probl Diagn Radiol* 2003;32:3-10.
30. Young WF, Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:159-85, x.
31. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1440-8.
32. Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4872-8.
33. Chiodini I, Tauchmanova L, Torlontano M, et al. Bone involvement in eugonadal male patients with adrenal incidentaloma and subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5491-4.
34. Terzolo M, Pia A, Ali A, et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:998-1003.
35. Erbil Y, Ademoglu E, Ozbey N, et al. Evaluation of the cardiovascular risk in patients with subclinical Cushing syndrome before and after surgery. *World J Surg* 2006;30:1665-71.
36. Terzolo M, Bovio S, Pia A, et al. Midnight serum cortisol as a marker of increased cardiovascular risk in patients with a clinically inapparent adrenal adenoma. *Eur J Endocrinol* 2005;153:307-15.
37. Chiodini I. Clinical review: Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1223-36.

38. Aron D, Terzolo M, Cawood TJ. Adrenal incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26:69-82.
39. Findling JW, Raff H, Aron DC. The low-dose dexamethasone suppression test: a reevaluation in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1222-6.
40. Gopan T, Remer E, Hamrahian AH. Evaluating and managing adrenal incidentalomas. *Cleve Clin J Med* 2006;73:561-8.
41. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998;19:647-72.
42. Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4106-13.
43. Wood PJ, Barth JH, Freedman DB, Perry L, Sheridan B. Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome--recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. *Ann Clin Biochem* 1997;34 (Pt 3):222-9.
44. Yaneva M, Mosnier-Pudar H, Dugue MA, Grabar S, Fulla Y, Bertagna X. Midnight salivary cortisol for the initial diagnosis of Cushing's syndrome of various causes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3345-51.
45. Invitti C, Pecori Giraldi F, de Martin M, Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:440-8.
46. Zografos GN, Perysinakis I, Vassilatou E. Subclinical Cushing's syndrome: current concepts and trends. *Hormones (Athens)* 2014;13:323-37.
47. Cui X, Yang L, Li J, et al. Perioperative Endocrine Therapy for Patients with Cushing's Syndrome Undergoing Retroperitoneal Laparoscopic Adrenalectomy. *International journal of endocrinology* 2012;2012:983965-.
48. Davenport E, Lennard T. Acute hypercortisolism: what can the surgeon offer? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81:498-502.
49. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006;367:1605-17.
50. Boscaro M, Sonino N, Scarda A, et al. Anticoagulant prophylaxis markedly reduces thromboembolic complications in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3662-6.
51. Stuijver DJ, van Zaane B, Feelders RA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: a multicenter cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3525-32.
52. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2015;100:2807-31.
53. Zeiger MA, Fraker DL, Pass HI, et al. Effective reversibility of the signs and symptoms of hypercortisolism by bilateral adrenalectomy. *Surgery* 1993;114:1138-43.
54. Grossman A, Johannsson G, Quinkler M, Zelissen P. Therapy of endocrine disease: Perspectives on the management of adrenal insufficiency: clinical insights from across Europe. *European journal of endocrinology* 2013;169:R165-R75.
55. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2807-31.

56. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:637-44.
57. Kasperlik-Zaluska AA, Roslonowska E, Slowinska-Srzednicka J, et al. 1,111 patients with adrenal incidentalomas observed at a single endocrinological center: incidence of chromaffin tumors. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1073:38-46.
58. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF, Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:553-8.
59. Geoghegan JG, Emberton M, Bloom SR, Lynn JA. Changing trends in the management of pheochromocytoma. *Br J Surg* 1998;85:117-20.
60. Quint LE, Glazer GM, Francis IR, Shapiro B, Chenevert TL. Pheochromocytoma and paraganglioma: comparison of MR imaging with CT and I-131 MIBG scintigraphy. *Radiology* 1987;165:89-93.
61. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Harsoulis F. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:935-56.
62. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev* 2003;24:539-53.
63. Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, Boubilil G, Chatellier G. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1480-6.
64. Lentschener C, Gaujoux S, Tesniere A, Dousset B. Point of controversy: perioperative care of patients undergoing pheochromocytoma removal--time for a reappraisal? *Eur J Endocrinol* 2011;165:365-73.
65. Lebuffe G, Dosseh ED, Tek G, et al. The effect of calcium channel blockers on outcome following the surgical treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Anaesthesia* 2005;60:439-44.
66. Perry RR, Keiser HR, Norton JA, et al. Surgical management of pheochromocytoma with the use of metyrosine. *Ann Surg* 1990;212:621-8.
67. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4069-79.
68. Grosse H, Schroder D, Schober O, Hausen B, Dralle H. [The importance of high-dose alpha-receptor blockade for blood volume and hemodynamics in pheochromocytoma]. *Anaesthesist* 1990;39:313-8.
69. Williams DT, Dann S, Wheeler MH. Pheochromocytoma--views on current management. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:483-90.
70. Shen WT, Grogan R, Vriens M, Clark OH, Duh QY. One hundred two patients with pheochromocytoma treated at a single institution since the introduction of laparoscopic adrenalectomy. *Arch Surg* 2010;145:893-7.
71. Agarwal G, Sadacharan D, Aggarwal V, et al. Surgical management of organ-contained unilateral pheochromocytoma: comparative outcomes of laparoscopic and conventional open surgical procedures in a large single-institution series. *Langenbecks Arch Surg* 2012;397:1109-16.
72. Amar L, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, et al. Long-term postoperative follow-up in patients with apparently benign pheochromocytoma and paraganglioma. *Horm Metab Res* 2012;44:385-9.

73. Seiler L, Rump LC, Schulte-Monting J, et al. Diagnosis of primary aldosteronism: value of different screening parameters and influence of antihypertensive medication. *Eur J Endocrinol* 2004;150:329-37.
74. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med* 2003;138:424-9.
75. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clinical Endocrinology* 2007;66:607-18.
76. Bornstein SR, Stratakis CA, Chrousos GP. Adrenocortical tumors: recent advances in basic concepts and clinical management. *Ann Intern Med* 1999;130:759-71.
77. Mulatero P, Dluhy RG, Giacchetti G, Boscaro M, Veglio F, Stewart PM. Diagnosis of primary aldosteronism: from screening to subtype differentiation. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:114-9.
78. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3266-81.
79. Rossi GP, Sacchetto A, Chiesura-Corona M, et al. Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal computed tomography and magnetic resonance findings: results in 104 consecutive cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1083-90.
80. Sywak M, Pasiaka JL. Long-term follow-up and cost benefit of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism. *Br J Surg* 2002;89:1587-93.
81. Harris DA, Au-Yong I, Basnyat PS, Sadler GP, Wheeler MH. Review of surgical management of aldosterone secreting tumours of the adrenal cortex. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:467-74.
82. Karagiannis A, Tziomalos K, Papageorgiou A, et al. Spironolactone versus eplerenone for the treatment of idiopathic hyperaldosteronism. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:509-15.
83. Young WF, Jr. Minireview: primary aldosteronism--changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 2003;144:2208-13.
84. Mattsson C, Young WF, Jr. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:198-208; quiz, 1 p following 30.
85. Fischer E, Hanslik G, Pallauf A, et al. Prolonged zona glomerulosa insufficiency causing hyperkalemia in primary aldosteronism after adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3965-73.
86. Barry MK, van Heerden JA, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Ilstrup DM. Can adrenal incidentalomas be safely observed? *World J Surg* 1998;22:599-603; discussion -4.
87. 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;147:489-94.
88. Siren J, Tervahartiala P, Sivula A, Haapiainen R. Natural course of adrenal incidentalomas: seven-year follow-up study. *World J Surg* 2000;24:579-82.
89. Scherret J. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, [Book Review]. *Australian Journal of Medical Science* 2006;27:120.
90. Braverman LE, Cooper D. Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
91. Arıncı K, Kemikler EA. eklemler, kaslar, iç organlar. *Anatomi*; 2001.

92. Torman Alleraud C. Normal development of the hypothalamic-pituitary thyroid axis. In Ingbar SH, Braverman LE eds. *The Thyroid*, Philadelphia: JB Lippincott 1990:7-23.
93. Hall JE. *Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book*: Elsevier Health Sciences; 2015.
94. Lazar MA. Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. *Endocr Rev* 1993;14:184-93.
95. Accorroni A, Saponaro F, Zucchi R. Tissue thyroid hormones and thyronamines. *Heart Failure Reviews* 2016;21:373-90.
96. Bonert V, Friedman TC. Thyroid Hormone Physiology. *THYROID*;3:T4.
97. Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroid iodine transport. *Thyroid* 2000;10:321-30.
98. Van Herle AJ, Vassart G, Dumont JE. Control of thyroglobulin synthesis and secretion. (First of two parts). *N Engl J Med* 1979;301:239-49.
99. Bartalena L. Recent achievements in studies on thyroid hormone-binding proteins. *Endocr Rev* 1990;11:47-64.
100. Ross DS. Thyroid hormone synthesis and physiology. UpToDate (online) available at: <http://www.uptodate.com> (Accessed February 2017) 2015.
101. Becker KL. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
102. Stockigt JR. Free thyroid hormone measurement: a critical appraisal. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2001;30:265-89.
103. Erdoğan G. *Koloğlu endokrinoloji: temel ve klinik*: MN Medikal & Nobel; 2005.
104. Danforth E, Jr., Horton ES, O'Connell M, et al. Dietary-induced alterations in thyroid hormone metabolism during overnutrition. *J Clin Invest* 1979;64:1336-47.
105. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system: from theory to practice. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1994;78:1026-7.
106. Attia J, Margetts P, Guyatt G. Diagnosis of Thyroid Disease in Hospitalized Patients: A Systematic Review. *Archives of Internal Medicine* 1999;159:658-65.
107. İlicin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G. *İç Hastalıkları cilt 2*. Baskı Ankara: Güneş Kitapevi ISBN 2010:975-8531.
108. Lauritano EC, Bilotta AL, Gabrielli M, et al. Association between Hypothyroidism and Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007;92:4180-4.
109. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev* 2015;14:174-80.
110. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedus L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:930-4.
111. Hansen PS, Brix TH, Iachine I, Kyvik KO, Hegedus L. The relative importance of genetic and environmental effects for the early stages of thyroid autoimmunity: a study of healthy Danish twins. *Eur J Endocrinol* 2006;154:29-38.
112. Brix TH, Hegedus L. Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76:457-64.
113. Pedersen IB, Knudsen N, Carle A, et al. A cautious iodization programme bringing iodine intake to a low recommended level is associated with an increase in the prevalence of thyroid autoantibodies in the population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:120-6.

114. Pedersen IB, Laurberg P, Knudsen N, et al. An increased incidence of overt hypothyroidism after iodine fortification of salt in Denmark: a prospective population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3122-7.
115. Aghini Lombardi F, Fiore E, Tonacchera M, et al. The effect of voluntary iodine prophylaxis in a small rural community: the Pescopagano survey 15 years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1031-9.
116. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79:145-51.
117. Belin RM, Astor BC, Powe NR, Ladenson PW. Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6077-86.
118. Effraimidis G, Tijssen JGP, Wiersinga WM. Alcohol consumption as a risk factor for autoimmune thyroid disease: a prospective study. *European thyroid journal* 2012;1:99-104.
119. Gartner R, Gasnier BC, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MW. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1687-91.
120. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2003;148:389-93.
121. Turker O, Kumanlioglu K, Karapolat I, Dogan I. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses. *J Endocrinol* 2006;190:151-6.
122. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med* 2011;364:1920-31.
123. Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1263-8.
124. Wang J, Lv S, Chen G, et al. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients* 2015;7:2485-98.
125. Choi YM, Kim WG, Kim TY, et al. Low levels of serum vitamin D3 are associated with autoimmune thyroid disease in pre-menopausal women. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2014;24:655-61.
126. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Rev* 1993;14:107-20.
127. Wang Z, Zhang Q, Lu J, et al. Identification of outer membrane porin f protein of *Yersinia enterocolitica* recognized by antithyrotropin receptor antibodies in Graves' disease and determination of its epitope using mass spectrometry and bioinformatics tools. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4012-20.
128. Winsa B, Adami HO, Bergstrom R, et al. Stressful life events and Graves' disease. *Lancet* 1991;338:1475-9.
129. Rotondi M, Pirali B, Lodigiani S, et al. The post partum period and the onset of Graves' disease: an overestimated risk factor. *Eur J Endocrinol* 2008;159:161-5.
130. Stagnaro-Green A, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Negro R. High rate of persistent hypothyroidism in a large-scale prospective study of postpartum thyroiditis in southern Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:652-7.

131. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* 2014;13:391-7.
132. Tunbridge WMG, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 2000;29:239-53.
133. Heufelder AE, Hay ID. Evidence for autoimmune mechanisms in the evolution of invasive fibrous thyroiditis (Riedel's struma). *Clin Investig* 1994;72:788-93.
134. Medici M, Porcu E, Pistis G, et al. Identification of novel genetic Loci associated with thyroid peroxidase antibodies and clinical thyroid disease. *PLoS genetics* 2014;10:e1004123-e.
135. Chen C-R, Hamidi S, Braley-Mullen H, et al. Antibodies to thyroid peroxidase arise spontaneously with age in NOD.H-2h4 mice and appear after thyroglobulin antibodies. *Endocrinology* 2010;151:4583-93.
136. Hutfless S, Matos P, Talor MV, Caturegli P, Rose NR. Significance of prediagnostic thyroid antibodies in women with autoimmune thyroid disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011;96:E1466-E71.
137. Chiovato L, Bassi P, Santini F, et al. Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1700-5.
138. Nagayama Y, Kaufman KD, Seto P, Rapoport B. Molecular cloning, sequence and functional expression of the cDNA for the human thyrotropin receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;165:1184-90.
139. Misrahi M, Loosfelt H, Atger M, Sar S, Guiochon-Mantel A, Milgrom E. Cloning, sequencing and expression of human TSH receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;166:394-403.
140. Diana T, Krause J, Olivo PD, et al. Prevalence and clinical relevance of thyroid stimulating hormone receptor-blocking antibodies in autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol* 2017;189:304-9.
141. Abe E, Marians RC, Yu W, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell* 2003;115:151-62.
142. Haraguchi K, Shimura H, Kawaguchi A, Ikeda M, Endo T, Onaya T. Effects of thyrotropin on the proliferation and differentiation of cultured rat preadipocytes. *Thyroid* 1999;9:613-9.
143. Ersin A, Faruk A, Betül A, Ferihan A, Göksun A, Harika B. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid hastalıkları tanı, tedavi ve izlem kılavuzu 4 baskı 2014; s: 16;8.
144. Menconi F, Monti MC, Greenberg DA, et al. Molecular amino acid signatures in the MHC class II peptide-binding pocket predispose to autoimmune thyroiditis in humans and in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2008;105:14034-9.
145. Fatourehchi V, McConahey WM, Woolner LB. Hyperthyroidism associated with histologic Hashimoto's thyroiditis. *Mayo Clin Proc* 1971;46:682-9.
146. Saravanan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:315-37, viii.
147. Bossowski A, Czarnocka B, Bardadin K, et al. Identification of apoptotic proteins in thyroid gland from patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Autoimmunity* 2008;41:163-73.
148. Zophel K, Roggenbuck D, von Landenberg P, et al. TSH receptor antibody (TRAb) assays based on the human monoclonal autoantibody M22 are more sensitive than bovine TSH based assays. *Horm Metab Res* 2010;42:65-9.

149. Lytton SD, Kahaly GJ. Bioassays for TSH-receptor autoantibodies: an update. *Autoimmun Rev* 2010;10:116-22.
150. Davies TF, Yeo PP, Evered DC, Clark F, Smith BR, Hall R. Value of thyroid-stimulating-antibody determinations in predicting short-term thyrotoxic relapse in Graves' disease. *Lancet* 1977;1:1181-2.
151. Wilson R, McKillop JH, Henderson N, Pearson DW, Thomson JA. The ability of the serum thyrotrophin receptor antibody (TRAb) index and HLA status to predict long-term remission of thyrotoxicosis following medical therapy for Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986;25:151-6.
152. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, et al. Treatment Guidelines for Patients With Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *JAMA* 1995;273:808-12.
153. Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A. The Aging Thyroid. *Endocrine Reviews* 1995;16:686-715.
154. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev* 2005;26:704-28.
155. Menconi F, Marcocci C, Marino M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev* 2014;13:398-402.
156. Burch HB, Cooper DS. Management of Graves Disease: A Review. *Jama* 2015;314:2544-54.
157. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26:1343-421.
158. Geffner DL, Hershman JM. Beta-adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *Am J Med* 1992;93:61-8.
159. Tagami T, Yambe Y, Tanaka T, et al. Short-term effects of beta-adrenergic antagonists and methimazole in new-onset thyrotoxicosis caused by Graves' disease. *Intern Med* 2012;51:2285-90.
160. Franklyn JA. The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1994;330:1731-8.
161. Cantalamessa L, Baldini M, Orsatti A, Meroni L, Amodei V, Castagnone D. Thyroid nodules in Graves disease and the risk of thyroid carcinoma. *Arch Intern Med* 1999;159:1705-8.
162. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017;27:315-89.
163. Tsatsoulis A, Johnson EO, Kalogera CH, Seferiadis K, Tsolas O. The effect of thyrotoxicosis on adrenocortical reserve. *Eur J Endocrinol* 2000;142:231-5.
164. Kaykhaei MA, Shams M, Sadegholvad A, Dabbaghmanesh MH, Omrani GR. Low doses of cholestyramine in the treatment of hyperthyroidism. *Endocrine* 2008;34:52-5.
165. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2011;164:851-70.
166. Hedeland H, Ostberg G, Hokfelt B. On the prevalence of adrenocortical adenomas in an autopsy material in relation to hypertension and diabetes. *Acta Med Scand* 1968;184:211-4.
167. Arduc A, Isik S, Ozuguz U, et al. Relationship between thyroid nodules and non-functioning adrenal incidentalomas and their association with insulin resistance. *Endocr Res* 2014;39:99-104.
168. Androulakis, II, Kaltsas G, Piaditis G, Grossman AB. The clinical significance of adrenal incidentalomas. *Eur J Clin Invest* 2011;41:552-60.

169. Comlekci A, Yener S, Ertlav S, et al. Adrenal incidentaloma, clinical, metabolic, follow-up aspects: single centre experience. *Endocrine* 2010;37:40-6.
170. Reincke M. Subclinical Cushing's Syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2000;29:43-56.
171. Osella G, Terzolo M, Borretta G, et al. Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas). *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1532-9.
172. Reincke M, Nieke J, Krestin G, Saeger W, Allolio B, Winkelmann W. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": Comparison with adrenal Cushing's syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1992;75:826-32.
173. Kasperlik-Zeluska AA, Roslonowska E, Slowinska-Srzednicka J, et al. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:29-37.
174. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol* 2011;8:243-7.



ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ADRENAL İNSİDENTALOMALI HASTALARIN KLİNİK, LABORATUVAR VE RADYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ, ADRENAL İNİDENTALOMALI HASTALARDA OTOİMMUN TİROİD HASTALIĞI İLİŞKİSİ

Dr. Duygu ALAN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ / KONYA, 2020

Adrenal insidentalomaların görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Rastlantı ile adrenal kitle saptanan bir hastada temel yaklaşım kitlenin benign/malign ayrımının yapılması ve hormonal durumunun değerlendirilmesidir. Hasta veri tabanı oluşturmak amacıyla Aralık 2018 ve Şubat 2019 tarihleri arasında herhangi bir nedenden dolayı çekilip raporunda ‘adrenal adenom, adrenal lezyon, adrenal kitle’ ibaresi bulunan 66 hastanın kayıtları incelenmiştir. Sonuç olarak, adrenal insidentaloma kadınlarda daha sık rastlanan bir orta-ileri yaş grubu hastalığıdır. En sık görülen adrenal insidentaloma tipi fonksiyon göstermeyen adrenal adenom olup en sık görülen hormonal bozukluk hiperkortizolemidir. Ek hastalık olarak hastaların 33’ünde Hipertansiyon, 24’ünde Diyabetes Mellitus, 15’inde Hiperlipidemi olmak üzere sıklık sırasına göre ilk 3 grubu oluşturmaktadır. Bu veriler literatürdeki önceki çalışmalara ait bilgileri doğruladı ve neden-sonuç ilişkisi her ne yönde olursa olsun adrenal adenomlu bireylerde daha yüksek oranda metabolik bozukluk saptandığını gösterdi. Metabolik bozukluklar toplum ortalamalarının üstündedir ve fonksiyon göstermeyen adenomlarda da görülebilir. Literatürle benzer şekilde çalışmamızdaki hastaların 11’i normal kilolu(%16.67), 26’sı kilolu(%39.39), 29’u obez(%43.94) idi. Yani çalışmamızdaki hastaların %83.33’ü kilolu yada obez idi. Çalışmamızda sürrenal adenomu olan kadınlarda beden kitle indexi erkeklere göre bariz daha yüksek saptanmıştır. Sürrenal adenom ile tiroid otoimmunitesi tiroid ultrasonografisi ve tiroid otoantikörleri ile değerlendirilmiştir. Yapılan tiroid ultrasonografi bulguları ile hormonal aktif olan sürrenal adenomlu hastalarda daha fazla sıklıkta tiroid nodülüne rastlanmıştır. Tiroid otoimmün hastalıkları ile sürrenal adenom arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar Sözcükler : Adrenal ; İnsidentaloma ; Tiroid ; Nodül ; Otoantikör

SUMMARY

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ASSESSMENT OF CLINICAL, LABORATORY and RADIOLOGICAL CHARACTERISTICS of PATIENTS with ADRENAL INCIDENTALOMAS, THE ASSOCIATION of AUTOIMMUNE THYROIDITIS in PATIENTS with ADRENAL INCIDENTALOMAS

Dr. Duygu ALAN

Department of Internal Diseases

THESIS in MEDICAL SPECIALTY/KONYA, 2020

The prevalence of adrenal incidentaloma is increasing. The basic approach in a patient with adrenal mass detected by coincidence is to distinguish whether the mass is benign or malignant, and assessment of hormonal state. Records of 66 patients whose screening tests were made for any reason between December 2018 and February 2019 and 'adrenal adenoma, adrenal lesion, adrenal mass' phrases are available in their reports were examined in order to create the patient database. As a result, adrenal incidentaloma is a disease which is more common in middle-advanced age group in woman. The most common type of adrenal incidentaloma is nonfunctioning adrenal adenoma, and the most common hormonal imbalance is hypercortisolism. As additional diseases, 33 of the patients have Hypertension, 24 of them have Diabetes Mellitus and 15 of them have Hyperlipidemia with respect to their frequency. This data has confirmed the previous studies in related literature and showed that individuals with adrenal adenoma have higher rates of metabolic disorders regardless the direction of cause-effect relationship. Metabolic disorders are above the average of society and it can also be seen in nonfunctioning adenomas. Rather like the literature, 11 patients were normal weight (16.67%), 26 of them were overweight (39.39%), and 29 were obese (43.94%) in this study. In other words, total 83.33% of the patients were overweight or obese. In our study, body mass index of women with adrenal adenoma was significantly higher compared to men. Adrenal adenoma and thyroid autoimmunity were assessed with thyroid ultrasonography and thyroid autoantibodies. Thyroid nodules were found more frequently in patients with hormonal active adrenal adenoma with respect to findings of thyroid ultrasonography. No relation was found between thyroid autoimmune diseases and adrenal adenoma.

Keywords: adrenal, insidentaloma, thyroid, nodule, autoantibody

EKLER



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Dr. Duygu Alan

Eğitim Bilgileri:

İlk öğrenim:

Şehid Sadık İlköğretim Okulu(1997-2002)

Orta Öğrenim:

Mareşal Mustafa Kemal ilköğretim Okulu(2002-2005)

Lise:

Meram Anadolu Lisesi (2005-2009)

Üniversite:

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (2009-2011)

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi (2011-2015)

İhtisas Eğitimi:

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D. (2016-2020)

Yabancı Dil: İngilizce

Çalıştığı Yerler: Hadim Devlet Hastanesi.....Pratisyen hekim (2015-2016)