

T.C

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ

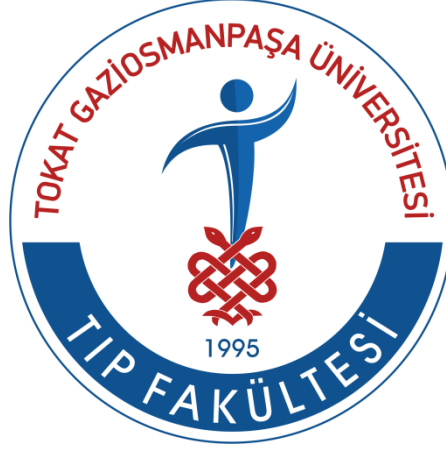
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNSİDENTAL ADRENAL KİTLELERİN KARAKTERİSTİK
ÖZELİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Samet ÖZCAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TOKAT 2021



T.C

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNSİDENTAL ADRENAL KİTLELERİN KARAKTERİSTİK
ÖZELİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Samet ÖZCAN

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi. Süheyla UZUN

TOKAT 2021

TEŞEKKÜR

Değerli bilgi ve tecrübelerini paylaşan, tezimin hazırlanmasında yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanı değerli hocalarım Prof. Dr. Faruk KUTLUTÜRK'e, Dr. Öğr. Üyesi Süheyla UZUN'a ve Dr. Öğr. Üyesi Merve ÇATAK'a çok teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimimin her aşamasında bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen, yol gösteren değerli hocalarıma,

Asistanlık eğitimim boyunca yanımda olan asistan arkadaşlarıma,

Desteğini esirgemeyen eşim Arş. Gör. Dr. Pelin ÖZCAN ve çocuklarıma, varlıklarıyla her zaman arkamda olan aileme sonsuz teşekkür ederim.



ETİK KURUL ONAYI

"İnsidental Adrenal Kitlelerin Karakteristik Özelliklerinin Değerlendirilmesi"
başlıklı bu çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim
Dalı'nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tezin Kabul Ediliş Tarihi: 02 /01/ 2021

Danışman

Adı-Soyadı: Süheyla UZUN

İmza

ÖZET

Adrenal insidentaloma; adrenal bez kökenli herhangi bir hastalığı düşündüren bulgu olmaksızın çeşitli sebep ve çeşitli kliniklerce yapılan görüntüleme yöntemleri ile rastlantısal olarak saptanan, 10 mm üstü kitlelere verilen genel bir isimdir. Radyolojik incelemelerin yaygın olarak yapılması sonucu adrenal insidentaloma insidansında ciddi artış meydana gelmiştir. Literatür çalışmaları incelendiğinde, çalışmalardaki heterojenite, sayıca az hastanın dâhil edilmiş olması ve uzun dönem takiplerde meydana gelen aksaklıklar nedeniyle takip ve tedavi konusunda belirsizliklerin olduğu dikkat çekmektedir. Çalışmamızda adrenal insidentaloma tanısı alan hastaların demografik ve klinik özelliklerini, hormonal durumlarını, radyolojik görüntüleme yöntemleri ile elde edilen bulgularını, tedavilerini ve histolojik tanılarını retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

Çalışmamıza 139 (%69,8) kadın, 60 (%30,2) erkek olmak üzere toplam 199 hasta dâhil edildi. Ortalama yaş $59.42 \pm 12,087$ /yıldı. Cinsiyetler arasında ortalama yaşlar açısından anlamlı fark yoktu. 78 (%39,2)'sinde sağ taraf, 96 (%48,2)'sinde sol taraf yerleşimli adenom saptandı. 25 (%12,6)'inde ise bilateral adenom mevcuttu. Unilateral ve bilateral adenomlar arasında ortalama yaş ve tümör boyutu açısından anlamlı düzeyde fark yoktu. Hastaların 56 (%28,14)'sının hormonal açıdan aktif olduğu saptandı. Bu hastalar arasında yapılan değerlendirme sonucunda 18 (%32,14)'inde subklinik hiperkortizolizm, 9 (%16,07)'unda Cushing Sendromu ve 29 (%51,79)'unda primer hiperaldosteronizm varlığı tespit edildi. Feokromasitoma tanısı alan hastamız yoktu. Fonksiyone adenom saptanan 42 (%75) kadın, 14 (%25) erkek hasta mevcuttu. Kadın cinsiyet sayıca farklı olmak beraber istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde fark olmadığı görüldü. Fonksiyone adenom saptanan hastaların yaş ortalaması 56.60 ± 11.96 /yıl, nonfonksiyone adenom saptanan hastaların yaş ortalaması 60.59 ± 11.99 olup, gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptandı. Unilateral ve bilateral adenomlar fonksiyonellik açısından değerlendirildiğinde, gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Fonksiyone adenomların ortalama boyutu 26.02 ± 9.95 mm, nonfonksiyone adenomların ortalama boyutu $22,47 \pm 15.65$ mm olarak saptandı. Fonksiyone adenomlarda ortalama boyutun anlamlı düzeyde daha büyük

olduğu görüldü. Çalışmaya dâhil edilen hastalar tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı gibi ek hastalıklar açısından değerlendirildiğinde fonksiyone ve nonfonksiyone adenom saptanan gruplar arasında homojen dağılım olduğu görüldü. Çalışmamıza dâhil edilen 199 hastadan 11 (%5,52)'i opere edildi. Patoloji sonuçları 7 (%63,6)'sinde adenom, 1 (%9,1)'inde hiperplazi, 1 (%9,1)'inde adrenokortikal karsinom, 1 (%9,1)'inde anjiyomyolipom ve 1 (%9,1)'inde metastaz olarak raporlandı. Sonuç olarak tm adrenal insidentaloma olguları fonksiyonellik ve malignite olasılığı gz nnde tutularak değerlendirilmelidir. Büyük boyutlu adenomların fonksiyonel olabileceği gz nnde bulundurulmalıdır.

ANAHTAR KELİMELELER: Adrenal insidentaloma, Cushing Sendromu.



SUMMARY

Adrenal incidentaloma is a general name given to masses larger than 10 mm, detected incidentally by imaging methods performed by various clinics and for various reasons, without any finding suggestive of any disease originating from the adrenal gland. As a result of the widespread use of radiological examinations the incidence of adrenal incidentaloma has increased significantly. When the literature studies are examined, it is noteworthy that there are uncertainties in follow-up and treatment due to the heterogeneity in the findings, the inclusion of a small number of patients, and the disruptions in long-term follow-up. We aimed to retrospectively analyze the demographic and clinical characteristics, hormonal status, findings obtained by radiological imaging methods, treatments and histological diagnoses of patients diagnosed with adrenal incidentaloma in our study.

A total of 199 patients, 139 (69,8%) women and 60 (30,2%) men were included in the study. The mean age was $59.42 \pm 12,087$ /years. There was no significant difference between the sexes in terms of mean age. Right-sided adenoma was detected in 78 (39,2%) and left-sided adenomas in 96 (48,2%) patients. Bilateral adenoma was present in 25 (12,6%). There was no significant difference between unilateral and bilateral adenomas in terms of mean age and tumor size. 56 (28.14%) of the patients were hormonally active, 18 (32.14%) patients had subclinical hypercortisolism, 9 (16.07%) Cushing's Syndrome, and 29 (51.79%) primary hyperaldosteronism. We did not have a patient diagnosed with pheochromocytoma. There were 42 (75%) female and 14 (25%) male patients with functional adenoma. Although female gender was more than male, it was seen that there was no statistically significant difference. The mean age of the patients with functional adenoma was 56.60 ± 11.96 /year, with nonfunctional adenoma 60.59 ± 11.99 years, and there was a significant difference between the groups. When unilateral and bilateral adenomas were evaluated in terms of functionality, there was no significant difference between the groups. The mean size of functional adenomas was 26.02 ± 9.95 mm, and the mean size of nonfunctional adenomas was 22.47 ± 15.65 mm. Mean size of functional adenomas was found to be significantly larger than nonfunctional adenomas. In addition, a homogeneous distribution of additional diseases such as type 2 diabetes mellitus, hypertension,

hyperlipidemia and coronary artery disease was observed between the groups with functional and nonfunctional adenomas. Of 199 patients included, 11 (5.52%) were operated. Pathology results were reported as adenoma in 7 (63.6%), hyperplasia in 1 (9.1%), adrenocortical carcinoma in 1 (9.1%), angiomyolipoma in 1 (9.1%) and metastasis in 1 (9.1%). In conclusion, all cases of adrenal incidentaloma should be evaluated by considering functionality and possibility of malignancy. It should be considered that large sized adenomas may be functional.

Key words: Adrenal incidentaloma, Cushing Syndrome,



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Adrenal Bez Anatomisi.....	2
Şekil 2: Kolesterolde Adrenal Korteks Hormonlarının Sentezi.....	4
Şekil 3: Feokromasitoma BT Görüntüsü.....	9
Şekil 4: Aldesteronoma BT görüntüsü.....	11



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Cushing Sendromu belirti ve bulguları.....	10
Tablo 2. Cushing Sendromu Nedenleri.....	10
Tablo 3. Hastaların Demografik Özelliklerinin İncelenmesi.....	15
Tablo 4. Hastaların Radyolojik Bulgularının İncelenmesi.....	16
Tablo 5. Radyolojik Tanı Sonuçları.....	17
Tablo 6. Fonksiyonellik Değerlendirme Sonuçları.....	17
Tablo 7. Nonfonksiyone- Fonksiyone Adenomlu Hastaların Yaş Ortalaması.....	18
Tablo 8. Fonksiyone-Nonfonksiyone Adenomlarda Yerleşim.....	18
Tablo 9. Bilateral-Unilateral Fonksiyonellik Dağılımı.....	19
Tablo 10. Boyut-Fonksiyonellik İlişkisi.....	20
Tablo 11. Ek Hastalık-Fonksiyonellik İlişkisi.....	21
Tablo 12. Patoloji Sonuçları.....	21

KISALTMALAR DİZİNİ

- ACE:** Anjiotensin dönüştürücü enzim
ACTH: Adrenokortikotrop Hormon
DHEA: Dihidroepiandrostenodion
DHEA-S: Dihidroepiandrostenodion sülfat
USG: Ultrasonografi
BT: Bilgisayarlı Tomografi
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET: Pozitron Emisyon Tomografisi
DST: Deksametazon Süpresyon Testi
MEN: Multipl Endokrin Neoplazi
DM: Diabetes Mellitus
HT: Hipertansiyon
HL: Hiperlipidemi
KAH: Koroner arter hastalığı (KAH)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ETİK KURUL ONAYI.....	iv
ÖZET.....	v
SUMMARY.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLOLAR DİZİNİ.....	x
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Anatomi.	2
2.2. Histoloji.	2
2.3 Fizyoloji.	3
2.4 Görüntüme Yöntemleri.	5
2.4.1 Ultrasonografi (USG).	5
2.4.2 Bilgisayarlı Tomografi (BT).	5
2.4.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	6
2.4.4 Pozitron Emisyon Tomografisi (PET).....	6
2.4.5 Radyonüklid Görüntüleme.....	6
2.5 Biyokimyasal Değerlendirme.....	7
2.5.1 Cushing Sendromu Tanı Ve Tarama Testleri.....	7
2.5.2 Feokromasitoma Tanı Ve Tarama Testleri.....	8
2.5.3 Hiperaldosteronizm Tanı Ve Tarama Testleri.....	8
2.6 İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi.....	8
2.7. Adrenal Bez Hastalıkları.....	8
2.7.1. Feokromasitoma.....	8
2.7.2. Subklinik Cushing Sendromu Ve Cushing Sendromu.....	9
2.7.3. Conn Sendromu-Primer Hiperaldosteronizm.....	11
2.7.4. Virilizasyona Neden Olan Tümörler.....	12
2.7.5. Nonfonksiyone Adrenal Adenomlar.....	12
2.7.6. Miyolipom.	12

2.7.7. Adrenokortikal Karsinom.....	12
2.7.8. Adrenal Kistler.	12
2.7.9. Metastaz.	12
2.8. Tedavi.	13
2.9. Takip.	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.	14
3.1 İstatistiksel Analiz.	14
4. BULGULAR.	15
5.TARTIŞMA.	22
6. KAYNAKLAR.	28



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Adrenal insidentaloma; adrenal bez kökenli herhangi bir hastalığı düşündüren bulgu olmaksızın çeşitli sebep ve çeşitli kliniklerce yapılan görüntüleme yöntemleri ile rastlantısal olarak saptanan, 10 mm üstü kitlelere verilen genel bir isimdir.

Günümüzde radyolojik incelemelerin yaygın olarak yapılması sonucu adrenal insidentaloma insidansında ciddi artış meydana gelmiştir. Adrenal insidentaloma sıklığı yapılan çeşitli çalışmalarda %1.4-8 oranında değişiklik göstermektedir (1). 71206 otopsi vakası sonucu elde edilen verilere göre ise adrenal insidentaloma sıklığı %2.3 olarak bildirilmektedir (2). Yaş ile insidansın arttığına dair literatürde çokça yayın mevcuttur (3). Ayrıca beyaz ırk, kadın cinsiyet, ve metabolik sendrom varlığında da insidans artış göstermektedir (4).

Adrenal insidentalomalar genel olarak benign, nonfonksiyone adenom veya kist olarak karşımıza çıkarlar. Ancak adrenal insidentaloma teriminin bir tanı değil geniş kapsamlı bir tanım olduğu göz önüne alınarak, fonksiyone-nonfonksiyone ve benign-malign kitle ayrımını yapmak gerekmektedir. Literatür incelemesi yapıldığında adrenal kitlelerin yaklaşık %80'inin nonfonksiyone adenom, %5'inde subklinik Cushing Sendromu, %5'inde feokromasitona, %1'inde primer hiperaldosteronizm, %5'inde adrenokortikal karsinom olduğu görülmektedir. Ganglinöroma, myolipom ve benign kistler diğer nadir nedenlerdir (3,5).

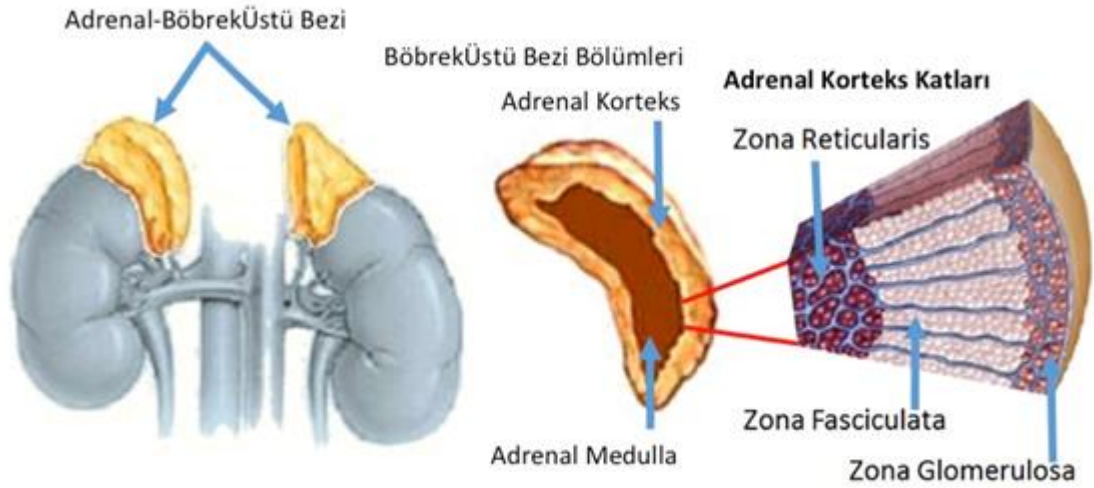
Genel kabul 1 cm üzerindeki lezyonların adrenal insidentaloma kabul edilmesi şeklindedir (3). Ayrıca kitle boyutundaki artış ile malignite oranlarında artış meydana geldiği konusunda yaygın bir fikir birliği mevcuttur (6,7). Fonksiyone adenom varlığında boyuttan bağımsız cerrahi girişim önerilirken, nonfonksiyone adenomlarda kitle boyutu 4 cm'nin üzerine çıktığında artan malignite riskinden dolayı cerrahi girişim önerilmektedir (8,9).

Bu çalışmada 2010-2020 yılları arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji polikliniklerinde takipli adrenal insidentaloma vakalarının incelenmesi planlandı. Olguların benign/malign oranları, hastaların fizik muayene, klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ve fonksiyonel kitlelerin karakteristik özellikleri değerlendirildi. Ayrıca adrenal insidentaloma olgularında vücut ağırlığı ile deksametazon süpresyon testlerinde bakılan kortizol düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Anatomi

Adrenal bezler, retroperitoneal yerleşimli, böbreklerin üst iç kısmında bulunan, yaklaşık 8-10 gr ağırlığında, 4-6 cm uzunluğunda bir çift bezdir. Bezin yaklaşık %90'ını oluşturan dış kısmı korteks, %10' unu oluşturan kısmı ise medulladır. Korteksten kortizol, androjenler ve östrojen salgılanırken, medulladan katekolaminler salgılanır. Arteriyel kanlanması inferior frenik arterin dalı olan süperior adrenal arter, abdominal aortanın dalı olan orta adrenal arter ve renal arterin dalı olan inferior adrenal arter tarafından sağlanır. Venöz drenajı adrenal ven yoluyla. Sağ adrenal ven vena kava inferiora, sol adrenal ven inferior vene buradan da sol renal vene drene olur (Şekil 1.)



Şekil 1: Adrenal Bez Anatomisi

2.2. Histoloji

Sürrenal bez fonksiyonel açıdan ve embriyolojik köken olarak farklı iki bölümden oluşmaktadır. Adrenal korteks embriyolojik köken olarak mezoderm kökenlidir.

Zona glomerulosa, en dış tabakadır. Korteksin yaklaşık %10-15'lik kısmını oluşturur. Aldosteron salınımının olduğu yerdir.

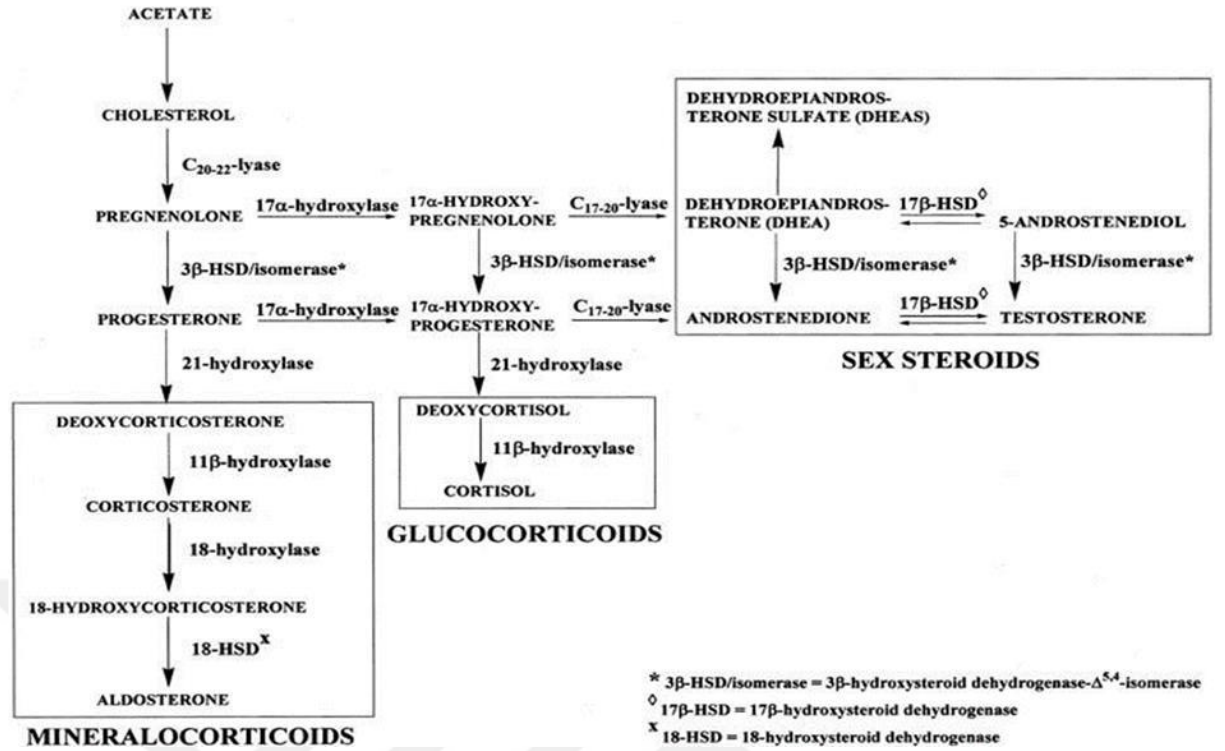
Zona fasciculata, orta tabakadır. Korteksin yaklaşık %80'lik kısmını oluşturur. ACTH bağımlı kortizol salınımı olur.

Zona retikularis, en iç tabakadır. Korteksin yaklaşık %5-7'lik kısmını oluşturur. DHEA ve DHEA-SO₄ salınımı gerçekleşir.

Adrenal medulla ise ektoderm orjinli olup katekolamin salgılanmasından sorumludur. Bez hacminin yaklaşık %10'luk kısmını oluşturur.

2.3 Fizyoloji

Adrenal korteks organizma için hayati derecede önemli glukokortikoidler, mineralokortikoidler ve adrenal androjenler olmak üzere 3 hormon grubunun sentezlendiği endokrin dokudur (10). Bu hormonların tamamı kolesterolden sentezlenmektedir. Kolesterolden ilk basamak sonrasında pregnenolon elde edilir. Bu hız kısıtlayıcı basamaktır. Kolesterol esmolaz enzimi işlev görür. Ardından 17- α -hidroksilaz'ın işlev gördüğü reaksiyon sonucunda 17-hidroksipregnenolon sentezlenir. Zona glomerulosa da 17- α -hidroksilaz enzimi bulunmaz. Zona fasciculata da da 21-hidroksilaz enzimi ile 17-hidroksiprogesteron 11-deoksikortizole dönüştürülür. 11- β -hidroksisteroid dehidrojenaz enzimi ile, bu enzim vücutta çoğu dokuda bulunur, kortizol kortizona dönüştürülür. Zona retikularis ve gonadlarda 17- α -hidroksilaz/17,20-liyaz enzimleri ile 17- α -hidroksi pregnenolondan DHEA sentezlenir. Ardından kinaz enzimi ile DHEAS elde edilir. 3 β -hidroksisteroid dehidrojenaz ve 17-ketosteroid redüktaz enzimlerinin eşliğinde bir dizi reaksiyon ile testosteron elde edilir. Östronun östrojene, androstenedionun testesterona dönüşümü ise 17-ketosteroid redüktaz enzimi eşliğinde gerçekleşir. Testesteronun östradiole, andrestenedionun östrona dönüşümü için ise aromataz enzimine ihtiyaç vardır ki bu enzim tüm dokularda bulunmakla beraber en çok yağ dokusunda bulunur (11). Erkeklerde adrenal androjenlerin etkisi kısıtlıdır ancak kadınlarda dolaşımdaki testosteronun kaynağı adrenal kortektir. Ayrıca adrenal androjenlerin sekresyonu gonadotropinlere değil, ACTH'ya bağımlıdır. Tüm bu basamaklar mitokondri ve endoplazmik retikulumda gerçekleşir (Şekil 2.).



Şekil 2. Kolesterolden Adrenal Korteks Hormonlarının Sentezi

Zona glomerulosadan salınan aldosteron vücutta sodyum (Na), potasyum (K) ve su dengesinde rol alır. Salınımı renin-anjiotensin sistemi, K ve ACTH tarafından kontrol edilir.

Zona fasciculatadan salınan kortizol protein, karbonhidrat, lipid ve nükleik asit gibi ürünlerin metabolizmasında rol alır. Ayrıca antiinflamatuvar etkileri ve düşük mineralokortikoid etkileri vardır.

Zona retikularisten DHEA ve DHEAS ve az miktarda androstenedion, 11β-hidroksiandrostenedion sentezlenir. Stereogenezisin yan ürünleri olarak düşünülmektedirler.

Adrenal medulla bulunan kromaffin hücreler tarafından katekolamin sentezi yapılır. Bahsi geçen katekolaminler epinefrin ve norefinefrindir. Epinefrin sadece sürrenal dokuda bulunur. Norefinefrin ise vücutta yaygın olarak bulunur. Adrenal medulladan katekolamin sentezi sempatik sinir sistemi kontrolündedir. Alfa adrenerjik, beta adrenerjik ve dopaminerjik reseptörler vasıtasıyla etki gösterirler. Pozitif inotropik, pozitif kronotropik ve miyokard kontraktilitesini artırıcı etkilerinin yanı sıra glukagon sekresyonu uyarıcı, lipolizi artırıcı etkileri vardır. Gastrointestinal

sistem üzerine motilite ve tonüs azaltıcı etkileri vardır. Trakea ve bronşta relaksasyon ve vasküler tonus artışına sebep olurlar.

Katekolaminler tirozinden sentez edilirler. İlk ve hız kısıtlayıcı basamakta tirozin, tirozin hidroksilaz aktivitesi vasıtasıyla 3,4 dihidroksifenilalanin (DOPA)'e dönüştürülür. Ardından DOPA dopamine, dopamin de norepinefrine dönüştürülür. Feniletanolamin n-metiltransferaz aktivitesi ile de norepinefrinden epinefrin elde edilir. Monoaminoksidaz (MAO) ve katekol O-metiltransferaz (KOMT) enzimleri tarafından metabolize edilirler. KOMT tarafından metanefrin ve normetanefrin, MAO tarafından ise 3-metoksi-4-hidroksi-mandelik aside çevrilirler.

2.4 Görüntüme Yöntemleri

Adrenal kitlelerin tanısında kullanılan radyolojik yöntemler olarak ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve radyonüklid görüntülemeler kullanılır.

2.4.1 Ultrasonografi (USG)

Temel olarak kistik ve solid lezyonların ayırımında kullanılır. Solid lezyonların ayrıntılı değerlendirmesi için yetersiz bulunmaktadır. Hastanın özelliklerine, radyoloğun deneyim ve becerisine göre değişken sonuçlar elde edilebilir.

2.4.2 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Adrenal bez kitlelerinin değerlendirilmesinde önemli yere sahiptir. Lezyonun şekli, kalsifikasyon varlığı, yağ içeriği, homojenitesi hakkında değerli veriler verir. Küçük, homojen, düzgün sınırlı lezyonlar daha çok benign lezyonlardır. Düzensiz sınır, homojen yapının olmaması, nekroz alanları ve hemorajik odaklar malignite varlığını destekler (12).

Hounsfield ölçeği, X-ray attenuasyonunu ölçmek için kullanılan semikantitatif bir yöntemdir. Kontrastsız BT'de <10 HU ölçümü lezyonun yağ içeriğinin yüksek olduğunu, yüksek oranda benign karakterde olduğunu gösterir. Ancak adenomların önemli bir kısmında lipit içeriği düşüktür ve bu ölçüm yeteri kadar faydalı olmayabilir.

Böyle bir durumda washout tekniği devreye girer. İV kontrast madde enjeksiyonu sonrasında 70. saniye, 10. dakika ve 15. dakikada görüntüler alınarak washout yüzdesi hesaplanır. Bu oran 10. dakikada %50'den, 15. dakikada %60'tan büyük ise benign adenom lehine değerlendirilir (13).

Benign adenomların tipik özellikleri aşağıda verilmiştir (14):

- Düzensiz, yuvarlak sınır ve homojen yapı
- Lipitten zengin içerik
- Unilateral, <4 cm boyut
- Kontrastsız BT'de ≤ 10 HU
- Kontrastlı BT'de washout 10. dakikada $>50\%$, 15. dakikada $>60\%$
- MR'de karaciğer ile izointens görünüm
- Nekroz, hemoraji, kalsifikasyon bulunmaması

2.4.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

1.5 cm üzeri boyuttaki lezyonların değerlendirilmesinde BT kadar değerli bulunmaktadır.

2.4.4 Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Malign dokularda glukoz metabolizması artar. Bu yöntemle 18-FDG ile işaretli glukozun dokularda tutulum oranları saptanır. Adrenal metastaz şüphesinde ve atipik karakterde diğer görüntüleme yöntemleri ile ayırım yapılamadığında kullanılır.

2.4.5 Radyonüklid Görüntüleme

Daha çok biyokimyasal test ve radyolojik yöntemlerin tamamlayıcısı olarak kullanılmaktadır. Feokromasitoma tanısında önemli yeri vardır. Ayrıca ACTH bağımsız bilateral adrenal adenomu olan Cushing Sendromunda tek taraflı uptake artışı saptanabilir ve adrenalectomi kararında belirleyici olabilir.

2.5 Biyokimyasal Değerlendirme

Adrenal insidentalomaların büyük bir çoğunluğu benign nonfonksiyone adenomlardan oluşmaktadır. Amaç fonksiyone-nonfonksiyone, benign-malign ayrımını yapmaktır. Bunun için öncelikle detaylı anamnez ve fizik muayene yapılmalıdır. Terleme, çarpıntı, huzursuzluk hissi, baş ağrısı gibi şikâyetlerin bulunması, fonksiyone adrenal adenomların sebep olacağı klinik durumların fenotipik özelliklerinin varlığı (aydede yüz, buffalo hump, mor stria vb.) ve fonksiyone adrenal adenomların sebep olacağı komorbid ek hastalıkların bulunması (tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, metabolik sendrom, hirsutizm vb.) gibi durumlar dikkatle incelenmelidir. Bu durumların saptanmaması tek başına dışlayıcı olarak kabul edilmez.

Adrenal insidentalomalı tüm hastaların taranması önerilmektedir. Cushing Sendromu, hiperaldosteronizm ve feokromasitoma için rutin tarama önerilirken, konjenital adrenal hiperplazi ve adrenokortikal karsinom için klinik şüphe olmaması halinde rutin tarama önerilmemektedir.

2.5.1 Cushing Sendromu Tanı Ve Tarama Testleri

-Plazma kortizol düzeyinin ölçümü: Diüurnal ritim vardır. Normal değerleri

Sabah 08.00: 6-25 mg/100 ml

Akşam 20.00: 2-12 mg/100 ml

-İdrarda serbest kortizol: Normal değer 15-100 mg/24 saat

-Plazma ACTH seviyesi: Normal değer 10-100 ng/ml

-Deksametazon süpresyon testi

1 mg Deksametazon süpresyon testi (DST)

2 gün 2 mg DST

Yüksek doz 8 mg DST

-Gece yarısı kortizolü ölçümü

-Tükrük kortizolü ölçümü

2.5.2 Feokromasitoma Tanı Ve Tarama Testleri

-24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrinlerin ve katekolaminlerin ölçülmesi

-Plazma fraksiyone metanefrinlerin ölçülmesi

2.5.3 Hiperaldosteronizm Tanı Ve Tarama Testleri

-Plazma aldosteron konsantrasyonu (ng/dl)/plazma renin aktivitesi (ng/ml/saat)

-Oral tuz yükleme testi

-Salin infüzyon testi

-Fludrokortizon süpresyon testi

-Kaptopril challenge testi

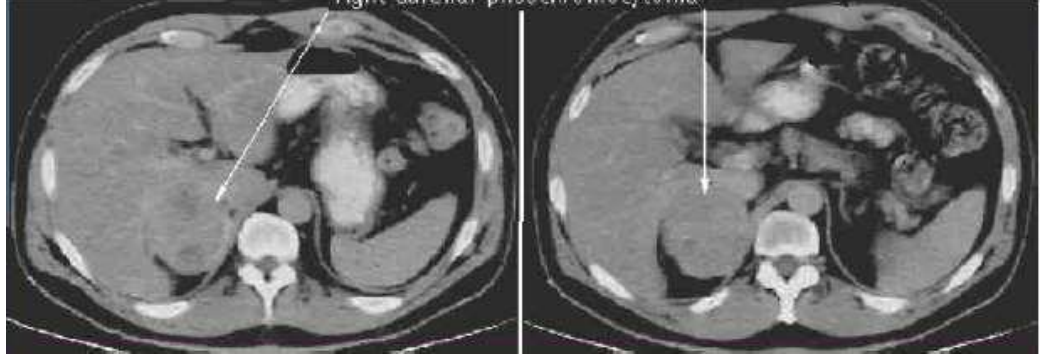
2.6 İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Metastatik adrenal kitle varlığından şüphe edilen, biyokimyasal değerlendirme sonrasında feokromasitomanın ekarte edildiği vakalarda uygulanabilir. Adrenal adenom-karsinom ayrımı yapmakta yetersizdir (16).

2.7. Adrenal Bez Hastalıkları

2.7.1. Feokromasitoma

Adrenal medulladaki kromaffin hücrelerden kaynaklanır. Epinefrin ve norepinefrin salgılayan tümörlerdir. İnsidentelomalar arasındaki prevalansının %1,5-11 oranında olduğu belirten literatür kaynakları mevcuttur (17,18). Hipertansiyon hastaların hepsinde bulunmaz. Tüm hipertansiyon vakaları içinde oranı %0,2'den azdır (19). 24 saat idrarda metanefrin ve normetanefrin tayini ve plazma katekolamin düzeylerinin ölçümü ile tanı konur. MEN 2A ve 2B, von Hippel Lindau Hastalığı, Sturge Weber Hastalığı ve Nörofibromatozis ile ilişkili olabilir. Lokalizasyon tespitinde en değerli görüntüleme yöntemi BT'dir (20). BT görünümü şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Feokromasitoma BT Görüntüsü

Feokromasitomaların %10'dan azı maligndir ve malignite için çevre doku invazyonu ya da uzak metastaz varlığının gösterilmesi gerekir. Klasik semptomları baş ağrısı, terleme ve taşikardidir. Tansiyon yüksekliği sürekli değil ataklar halinde diğer semptomların eşliğinde olur. Tedavisi cerrahi olup, pre-intraoperatif taşikardi ve hipertansiyon ataklarına karşı dikkatli olunmalıdır.

2.7.2. Subklinik Cushing Sendromu Ve Cushing Sendromu

Fonksiyone adrenal adenomlar en sık kortizol sekrete eden adenomlardır. Bu otonom kortizol sekresyonu Cushing Sendromu ve Subklinik Cushing Sendromu şeklinde karşımıza çıkar.

Cushing Sendromu en sık 4-5. dekatta, kadınlarda erkeklere oranla 4 kat daha fazla görülür. Olguların %20-25'i adrenal bez kaynaklı olup, %75'i adenom, %25'i karsinomdur (21). Cushing Sendromunda ortaya çıkan belirti ve bulgular tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Cushing Sendromu belirti ve bulguları

Yaygın	Nadir
Libido azalması	EKG’de anormal bulgular veya ateroskleroz
Obezite/kilo alma	Stria
Pleatore	Ödem
Aydede yüzü	Proksimal kas güçsüzlüğü
Adet düzensizliği	Osteopeni veya kırık
Hirsutizm	Sırt ağrısı, baş ağrısı
Hipertansiyon	Akne
Ekimoz	Tekrarlayan enfeksiyonlar
Letarji, depresyon	Karın ağrısı
Bozulmuş glukoz toleransı	Kadın tipi kellik
Bufalo hörgücü	

Subklinik Cushing Sendromunda ise hiperkortizolizm biyokimyasal olarak gösterilir ancak fenotipik özellikler yoktur. Cushing Sendromu nedenleri tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Cushing Sendromu Nedenleri

ACTH sekresyonuna bağlı Bilateral Adrenokortikal Hiperplazi % 80

Hipofiz tümörü % 65

Paraendokrin Tümör % 10

Hipotalamik-Hipofiz Hiperfonksiyonu % 5

Tek Taraflı Adrenokortikal Tümör % 20

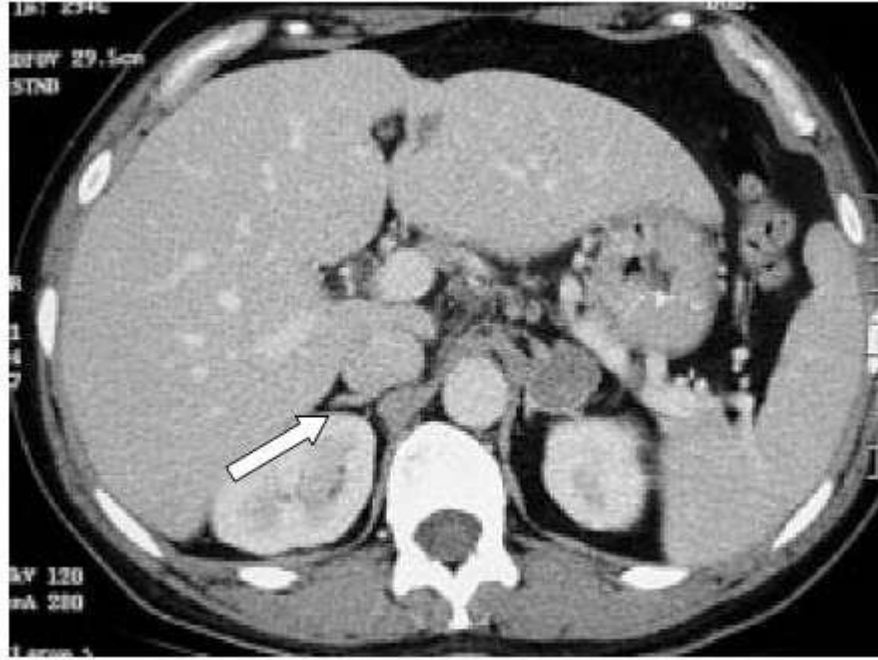
Adenom % 10

Adrenokortikal Karsinom % 10

Adrenal bez kaynaklı Cushing Sendromunda tedavi cerrahidir. Pre-operatif dönemde stres dozunda steroid replasmanı ihtiyacı mevcuttur.

2.7.3. Conn Sendromu-Primer Hiperaldosteronizm

Zona glomerulosa aktivitesinde artış sonucu ortaya çıkar. En sık 4-6'ncı dekatlar arasında ve kadınlarda daha sık görülür. Serum potasyum değerlerinde düşüklük ve hipertansiyon varlığı ile kendini gösterir. Yorgunluk, halsizlik, kas krampları, poliüri ve polidpsi gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Tanıda plazma aldosteron düzeyi/plazma renin aktivitesi belirleyicidir. Plazma aldosteron düzeyinin 15ng/dl'nin üzerinde olduğunda plazma aldosteron düzeyi/plazma renin aktivitesi oranının 20'den büyük olması tanı için anlamlıdır (22). Nedeni sıklıkla adrenal hiperplazidir. Daha nadir şekilde adrenal adenom ve adrenokortikal karsinom olarak karşımıza çıkar. Adrenal adenom ve adrenal hiperplazi ayrımı yapılması tedavi düzenlemesi açısından son derece önemlidir. Adenom varlığında cerrahi tedavi uygulanırken, hiperplazi varlığında mineralokortikoid reseptör antagosti kullanılır (23). Şekil 4'te adrenal adenomun örnek bir BT görüntüsü verilmiştir.



Şekil 4: Aldesteronoma BT görüntüsü

2.7.4. Virilizasyona Neden Olan Tümörler

Bu tip tümörler yaş ve cinsiyete göre bulgu verir. Puberte öncesi kızlarda erkek tipi sekonder seks karakterlerinin gelişmesi ile karakterizedir. Puberte öncesi erkeklerde ise puberte prekoks bulguları gelişir. Yetişkin dönemde erkekte testiküler atrofi, kadında ise amenore ve virilizasyon bulgularına rastlanır.

2.7.5. Nonfonksiyone Adrenal Adenomlar

Benign karakterde olup, genellikle küçük boyutta ve asemptomatiklerdir. Görüntüleme yöntemlerinde düzenli sınırlı, homojen yapıda, yuvarlak ve küçük boyuttadırlar.

2.7.6. Miyolipom

Benign karakterli, nonfonksiyone nadir görülen tümörlerdir. Çapı 6 cm üzerinde ve bası semptomları varsa cerrahi rezeksiyon önerilir.

2.7.7. Adrenokortikal Karsinom

Nadir görülen, kötü prognozlu bir kanser türüdür. %10'u fonksiyoneldir. Vakaların büyük kısmında tanı anında uzak metastaz vardır (24).

2.7.8. Adrenal Kistler

Nadir görülen, benign karakterde, asemptomatik lezyonlardır. Fonksiyone ise cerrahi tedavi gerektirir.

2.7.9. Metastaz

Malignite öyküsü olan hastalarda oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. PET incelemesinde yüksek SUV değerlerinin, kontrastlı BT incelemelerinde düşük washout değerlerinin saptandığı lezyonlardır.

2.8. Tedavi

Tüm fonksiyone adenomlar boyuttan bağımsız olarak opere edilmelidir (25). Feokromasitoma nedeniyle opere edilen kişiler yüksek rekürrens riski dolayısıyla yıllık takip edilmelidir. Nonfonksiyone 4 cm'nin üzerindeki adenomların opere edilmesi önerilmektedir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği klavuzunda ise 4-6 cm arasında boyutu olan nonfonksiyone adenomların ek bir klinik bulgu varsa opere edilmesi önerilmektedir.

2.9. Takip

4 cm'den küçük, radyolojik olarak benign, biyokimyasal olarak nonfonksiyone adenomlar 3-6 ay sonra tekrar değerlendirilmeli, sonrasında yıllık değerlendirmeye alınmalıdır. Biyokimyasal değerlendirme tanı anında ve sonraki ilk 5 yıl, yılda 1 kez tekrarlanmalıdır. Benign nonfonksiyone adenomlarda boyut artışı ve fonksiyonel hale gelme riski mevcuttur. Malignite progresyonu ise son derece nadirdir. Boyutta 1 cm'nin üzerinde artış ve fonksiyonel hale gelme cerrahi endikasyonudur. Stabil nonfonksiyone adenomlarda 5 yıllık sürecin sonrasında takibin devamı ve sıklığı konusunda görüş birliği yoktur.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

01.01.2010-01.09.2020 tarihleri arasında adrenal insidentaloma saptanan ve Gaziosmanpaşa Üniversitesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji kliniklerince takip edilmiş olan hastalar çalışmaya alındı. Hasta dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Düzenli takipleri yapılamamış, bilinen adrenal adenomu/malignitesi olanlar, adrenal metastazı olanlar, <18 yaş olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların klinik özellikleri, fizik muayene bulguları, antropometrik ölçümleri, laboratuvar bulguları (D vitamini, kortizol gibi), insidental kitle değerlendirmesi için yapılan testlerin karakteristik özellikleri, 1 mg deksametazon süpresyon testinde bakılan kortizol ile vücut ağırlığı arasında ilişki olup olmadığı, kitlenin taraf ve boyutu, malignite oranları, fonksiyonel adenom görülme oranları, klinik takipte boyutta değişme olup olmadığı, cerrahiye giden hasta oranları, cerrahi öncesi ve sonrasında tanıların uygunluğu gibi parametreler kaydedildi.

3.1 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Version 22.0, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Kayıp verileri olan hastalar çıkarıldı. İkili değişkenler ayrı ayrı olarak Fisher Exact test ile karşılaştırıldı. Normal dağılımda olup olmadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Gruplar arası bağımsız değişkenler student's t testi ile karşılaştırıldı. Tüm testler için $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza adrenal bez dışı nedenlerle tetkik edilen, tetkikler esnasında çeşitli görüntüleme yöntemleri ile adrenal insidentaloma saptanan toplam 199 hasta dâhil edildi. Hastaların 139'u kadın (%69,8), 60'ı erkek (%30,2) idi. Ortalama yaş $59.42 \pm 12,087$ /yıldı. Erkek hastaların yaş ortalaması 60.95 ± 11.53 , kadın hastaların yaş ortalaması $58.83 \pm 12,3$ idi. Çalışmaya dâhil edilen erkek ve kadınların ortalama yaşları arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde fark olmadığı tespit edildi ($p=0,258$). En genç hastamız 22 yaşında, en yaşlı hastamız 96 yaşındaydı. (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların Demografik Özelliklerinin İncelenmesi

		Frekans (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	139	69.8
	Erkek	60	30.2
Yaş(yıl)		ort±ss	Min-Maks
		$59.42 \pm 12,087$	22-96
	Erkek	60.95 ± 11.53	
	Kadın	$58.83 \pm 12,3$	

p=0.258

ort: ortalama, ss: standart sapma, med: medyan, min: minimum, maks: maksimum

Hastaların 142 (%71,4)'si düzenli takip edilmiş olup, 57(%28,6)'sinde çeşitli nedenlerle takiplerde aksama yaşanmıştır. Düzenli aralıklarla takip edilen hastaların ortalama takip süresi $4,37 \pm 2,4$ /yıl olup, minimum takip süresi 1/yıl, maksimum takip süresi 12/yıldır.

5 (%2.5) hastada USG, 163 (%81.9) hastada BT, 31(%15.6) hastada MR ile insidentaloma saptandığı görüldü. Saptanan adrenal insidentalomaların 25 (%12.6)'inin bilateral olduğu, 174 (%87.4)'ünün unilateral olduğu görüldü.

Unilateral adenomlarda ortalama boyut $23,82 \pm 1,14$ mm, bilateral adenomlarda ortalama boyut $20,9 \pm 1,18$ mm olarak saptandı. Bilateral adenom ortalama boyutları ile unilateral adenom ortalama boyutları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark

saptanmadı (p=0,742). Toplam hasta sayısı üzerinden değerlendirme yapıldığında sağ taraflı lezyonların sayısının 78 (%39,2), sol taraflı lezyonların 96 (%48,2) olduğu görülmektedir. Ortalama tümör boyutu 23.46±14.36 mm, en küçük tümör boyutu 10 mm, en büyük tümör boyutu 130 mm ve medyan tümör boyutu 20 mm idi. Bilateral adrenal insidentalomalı hastaların ortalama yaşı 63.64±9.28/yıl, unilateral adrenal insidentalomalı hastaların ortalama yaşı 59.71±12.03/yıl olup yaş ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde fark yoktu (p=0.145) (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların Radyolojik Bulgularının İncelenmesi

		Frekans (n)	Yüzde (%)
Görüntüleme yöntemi	USG	5	2.5
	BT	163	81.9
	MR	31	15,6
Unilateral-Bilateral	Unilateral	174	87.4
	Bilateral	25	12.6
Yerleşim	Sağ	78	39.2
	Sol	96	48.2
	Bilateral	25	12.6
		ort ±ss	Med. (min-maks)
Boyut (mm)	Toplam	23.46±14.36	20(8-130)
	Unilateral	23,82±1,14	
	Bilateral	20,9±1,18	
	P=0,742		
Yaş(yıl)	Unilateral	59.71±12.03	
	Bilateral	63.64±9.28	
	p=0.14		

USG: ultrasonografi, BT: bilgisayarlı tomografi, MT: manyetik rezonans, mm: milimetre.

172 (%86.4) hastanın radyoloji raporunun adenom, 16 (%8.1)'sinin adenom dışı lezyon, 7 (%3.5)'sinin kist ve 4 (%2)'ünün anjiyomyolipom olarak raporlandığı görüldü. Radyolojik olarak adenom tanısı alan lezyonların ortalama boyutu 21.26±7.78 mm, adenom dışı lezyon olarak saptananların 25.93±20.36 mm, kist olarak

saptananların 68.00 ± 37.45 mm ve anjiyomyolipom olarak saptananların 30.00 ± 16.55 mm idi. Ortalama boyutlar karşılaştırıldığında kist ve diğer lezyon boyutları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı ($p=0,001$). Kist boyutları anlamlı düzeyde büyük idi (Tablo 5).

Tablo 5. Radyolojik Tanı Sonuçları

	Frekans (n)	Yüzde (%)	Ortalama Çap(mm)
Adenom	172	86.4	21.26 ± 7.78
Adenom dışı lezyon	16	8.1	25.93 ± 20.36
Kist	7	3.5	68.00 ± 37.45
Anjiyomyolipom	4	2	30.00 ± 16.55
$p=0.001$			

Adrenal insidentaloma tanısı alan hastalar fonksiyonellik açısından değerlendirildiğinde 143 (%71.85) hastanın nonfonksiyone adenoma sahip olduğu, 56 (%28.14) hastanın ise fonksiyone adenoma sahip olduğu görüldü. Fonksiyone adenom saptanan 56 hastanın, 18 (%32,4)'inde subklinik hiperkortizolizm, 9(%16,07)'unda Cushing Sendromu, 29(%51,79)'unda primer hiperaldosteronizm saptandı. Feokromasitoma tanısı alan hastamız yoktu (Tablo 6).

Tablo 6. Fonksiyonellik Değerlendirme Sonuçları

	Frekans (n)	Yüzde (%)
Fonksiyone	56	28.15
Subklinik hiperkortizolizm	18	32,4
Cushing Sendromu	9	16,07
Primer hiperaldosteronizm	29	51,78
Feokromasitoma	0	0
Nonfonksiyone	143	71.85

Fonksiyone adenom saptanan hastaların 14 (%25.00)'ü erkek, 42 (%75.00)'si kadındı. Çalışmamızda fonksiyonel adenom varlığı sayıca kadınlarda daha fazla olmakla beraber, cinsiyetler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,322$). Fonksiyone adenom saptanan hastaların yaş ortalaması $56,60\pm 11,96$ /yıl, nonfonksiyone adenom saptanan hastaların yaş ortalaması $60,59\pm 11,99$ /yıl idi. Her iki grup arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,036$) (Tablo 7).

Tablo 7. Nonfonksiyone- Fonksiyone Adenomlu Hastaların Yaş Ortalaması

	Yaş (yıl)
Fonksiyone Adenom	$56,60\pm 11,96$
Nonfonksiyone Adenom	$60,59\pm 11,99$
	$p=0,036$

Fonksiyone adenomların 20 (%35,7)'si sağ, 28 (%50,0)'i sol yerleşimli olup, 8 (%14,3)'i bilateral yerleşimlidir. Nonfonksiyone adenomların 58 (%40,6)'i sağ, 68 (%47,6)'i sol yerleşimli olup, 17 (%11,9)'si bilateral yerleşimlidir. Bilateral yerleşimli 25 adenomun 8 (%32,0)'inde, tek taraf yerleşimli 174 adenomun ise 48 (%27,6)'inde fonksiyonellik saptanmıştır. Tek ya da çift taraflı yerleşim ile fonksiyonellik arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,646$). Sağ taraflı yerleşim gösteren 78 adenomdan 20 (%35,7)' si fonksiyone olup, sol taraflı yerleşim gösteren 96 adenomun 28 (%50,0)'i fonksiyoneldir (Tablo 8).

Tablo 8. Fonksiyone- Nonfonksiyone Adenomlarda Yerleşim

	Sağ	Sol	Bilateral
Fonksiyone	20 (%35,7)	28 (%50,0)	8 (%32)
Nonfonksiyone	58 (%40,6)	68 (%47,6)	17 (%11,9)
Toplam	78	96	25
	$p=0,646$		

Bilateral adrenal adenomlu olgularda, 3 (%37,5) subklinik hiperkortizolizm, 5 (%62,5) primer hiperaldosteronizm vakası saptandı. Cushing Sendromu tanısı alan hastamız yoktu. Unilateral adrenal adenomu olan olgularda ise sırasıyla 15 (%31,25), subklinik hiperkortizolizm, 9 (%18,75) Cushing Sendromu, 24 (%50) primer hiperaldosteronizm vakası saptandı. Her iki grup subklinik hiperkortizolizm saptanma oranları açısından karşılaştırıldığında gruplar arası fark olmadığı görüldü ($p=0,58$). Bu karşılaştırma Cushing Sendromu açısından yapılamadı. Çünkü bilateral adrenal adenomlu grupta bu tanıyı alan hasta yoktu. Primer hiperaldosteronizm açısından değerlendirme yapıldığında ise istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde fark olmadığı görüldü ($p=0,41$) (Tablo 9).

Tablo 9. Bilateral-Unilateral Fonksiyonellik Dağılımı

	Subklinik Hiperkortizolizm	Cushing Sendromu	Primer Hiperaldosteronizm	Feokromasitoma
Bilateral	3 (%37,5)	--	5 (%62,5)	--
Unilateral	15 (%31,25)	9 (%18,75)	24 (%50)	--
	$p=0,58$	--	$p=0,41$	--

Fonksiyone adenomların ortalama boyutu 26.02 ± 9.95 mm olup, en küçük fonksiyone adenom 13 mm, en büyük fonksiyone adenom 54 mm boyutundadır. Nonfonksiyone adenomların ortalama boyutu 22.47 ± 15.65 mm olup en küçüğü 10 mm, en büyüğü ise 130 mm'dir. Nonfonksiyone adenom ve fonksiyone adenom ortalama boyutları ele alındığında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı ($p<0,005$). Fonksiyonel adenomlarda boyut anlamlı olarak daha büyük saptandı.

Adrenal insidentaloma vakaları adenom boyutlarına göre 40 mm üzeri ve 40 mm altı olarak ele alındığında, 40 mm üzeri nodül varlığı saptanan hasta sayısı 15 (%7,5), 40 mm altı nodül varlığı saptanan hasta sayısı 184 (%92,5) olarak saptandı. 40 mm üzeri nodül saptanan vakaların 7 (%46,70)'sinin nonfonksiyone, 8 (%53,30)'inin fonksiyone adenoma sahip olduğu saptandı. 40 mm altında nodül saptanan 184 hastanın 48 (%26,10)'inde fonksiyone, 136 (%73,9)'sında nonfonksiyone nodül varlığı saptandı. 40 mm üzeri nodüllerde fonksiyonellik saptama oranları ile 40 mm altı nodüllerde fonksiyonellik saptama oranları karşılaştırıldığında, 40 mm üzeri

nodüllerde fonksiyonellik oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturacak düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p=0,035$) (Tablo 10).

Tablo 10. Boyut-Fonksiyonellik İlişkisi

	Fonksiyone	Nonfonksiyone	Toplam
40 mm üzeri	8 (53.30)	7 (%46,70)	15 (% 100)
40 mm altı	48 (%26.10)	136 (%73.9)	184 (% 100)
$p=0,035$			

Çalışmaya dâhil edilen hastalar ek hastalıklar açısından değerlendirildiğinde, 55 (%27,6) hastada tip 2 DM (diabetes mellitus) saptandı. Bu hastaların 42 (%76,3)'sinde nonfonksiyone adenom, 13(%23,7)'ünde fonksiyone adenom saptandı. Tip 2 DM tanılı vakalar fonksiyonellik açısından değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde fark olmadığı saptandı ($p=0,38$). Hipertansiyon (HT) tanılı 92 (%46,2) hasta mevcut idi. Bu hastaların 67 (%67,6)'sinde nonfonksiyone adenom, 25 (%32,4)'inde fonksiyone adenom mevcut idi. HT tanılı vakalar fonksiyonellik açısından değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde fark olmadığı saptandı ($p=0,71$). Hiperlipidemi (HL) tanılı 34 (%17,08) hasta mevcut idi. Bu hastaların 27 (%82,3)'sinde nonfonksiyone, 7 (%17,7)'sinde fonksiyone adenom mevcut idi. HL tanılı vakalar fonksiyonellik açısından değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde fark olmadığı saptandı ($p=0,28$). Koroner arter hastalığı (KAH) tanılı 30 (%15,07) hasta mevcut idi. Bu hastaların 22(%73,3)'sinde nonfonksiyone adenom, 8(%26,7)'inde fonksiyone adenom mevcut idi. KAH tanılı vakalar fonksiyonellik açısından değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde fark olmadığı saptandı ($p=0,85$) (Tablo 11).

Tablo 11. Ek Hastalık-Fonksiyonellik İlişkisi

Ek Hastalık	Fonksiyone	Nonfonksiyone	P
Tip 2 DM	42 (%76,3)	13(%23,7)	0,38
HT	67 (%67,6)	25(%32,4)	0,71
HL	27 (%82,3)	7(%17,7)	0,28
KAH	22 (%73,3)	8 (%26,7)	0,85

Çalışmamıza dâhil edilen 199 hastadan 11(%5,52)'i opere edildi. Hastaların patoloji sonuçları tablo 12'te verilmiştir.

Tablo 12. Patoloji Sonuçları

Adenom	7 (%63,6)
Hiperplazi	1 (%9,1)
AdrenokortikalKarsinom	1 (%9,1)
Anjiyomyolipom	1 (%9,1)
Metastaz	1 (%9,1)

5.TARTIŞMA

Literatür incelemesi yapıldığında en sık saptanma yaşlarının 5. ve 7. dekatlar olduğu dikkat çekmektedir. Bu durum yaş ilerledikçe adrenal bezde meydana gelen lokal iskemi ve atrofiye sekonder olarak kortikal nodül oluşmasına bağlanabilir. Mantero ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da ortalama yaş $56\pm 12,9$ yıl olarak belirtilmiştir (26). Çalışmamızda önceki çalışmalar ile benzer olarak cinsiyetler arası yaş farkı olmadığı saptanmıştır (2.26.27). Yapılan uluslar arası çalışmalarda adrenal insidentolama saptanma sıklığının kadınlarda daha yüksek olduğu bulunmuştur (26,28,29). Mantero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada K/E oranı 1,39/1 olarak bildirilmiştir (26). 139 kadın (%69.8), 60 erkek (%30.2) hastanın bunduğumu çalışmamızda K/E oranı: 2,31/1 idi. Diğer çalışmalar ile benzer olarak kadınlarda daha fazla görüldüğü sonucunu elde ettik. Ancak otopsi serilerinde benzer oranlar elde edilmekte olup, bu durum kadınların tanısasal amaçlı daha fazla abdominal görüntülemelere maruz kalmasıyla açıklanmaktadır (3,30).

2017 yılında Uzak Doğu kökenli geniş çaplı bir araştırmada adrenal insidentaloma olgularının çoğunlukla nonfonksiyone karakterde olduğu saptanmıştır (31). Benzer şekilde adrenal kitlelerin büyük kısmının nonfonksiyone adenom olduğunu belirten çokça kaynak mevcuttur (26,32,33). Çalışmamızdaki vakaların %71.85'inin nonfonksiyone karakterde olduğu tespit edilmiştir. Fonksiyonellik oranı açısından değerlendirilme yapıldığında literatürde yer alan çalışmalarda oranlar ciddi değişkenlik gösterebilir en sık saptanan fonksiyone adenom türü çoğunlukla subklinik hiperkortizolizm vakalarından oluşmaktadır (31, 34, 35). Bizim çalışmamızda en yüksek oranda görülen fonksiyone adenom türü ise primer hiperaldosteronizm vakalarından oluşmaktadır. Sırasıyla %51.79'u primer hiperaldosteronizm, %32,14'ü subklinik hiperkortizolizm, %16.07'si Cushing Sendromudur. Feokromasitoma vakası ise saptanmamıştır.

2019 yılında Akdeniz Üniversitesi bünyesinde yapılan çalışmada adenom boyutu arttıkça fonksiyonellik oranlarının arttığı bildirilmiştir (36). Tabuchi ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada da fonksiyonel adenom vakalarında boyutun anlamlı düzeyde daha büyük olduğu bildirilmiştir (33). Başka bir çalışmada adenom

boyutları 3 cm üzeri ve altı olarak değerlendirilmiş ve 3 cm üzeri adenomlarda fonksiyonellik oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (37). Çalışmamızda fonksiyone adenom olgularında ortalama adenom boyutu 26.02 ± 9.95 mm, nonfonksiyone adenomlarda ise 22.47 ± 15.65 mm idi. Literatür çalışmaları ile benzer şekilde çalışmamızda da ortalama adenom boyutu fonksiyone adenomlarda anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0,005$). Ayrıca adenom boyutları 40 mm üzeri ve altı olarak sınıflandırıldığında 40 mm üzeri adenomlarda fonksiyonellik oranlarının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü ($p: 0,023$).

Yılmaz N ve arkadaşları ile Cho YY ve arkadaşları tarafından yapılan 2 farklı çalışmada kadın cinsiyette fonksiyonellik saptama oranlarının daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (36,38). Çalışmamızda fonksiyone adenom saptanan hastaların 14 (%25.00)'ü erkek, 42 (%75.00)'si kadındı. Fonksiyone adenom varlığı açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasada, diğer çalışmalarla benzer olarak sayıca kadınlarda daha fazla görüldüğü tespit edildi ($p: 0,322$).

Tabuchi ve ark. tarafından yapılan çalışmada fonksiyone adenomlu vakaların yaş ortalaması anlamlı düzeyde düşük olduğu bildirilmiştir (33). Çalışmamızda da literatür ile benzer sonuçlar elde edildi. Fonksiyone-nonfonksiyone adenom saptanan hastaların yaş ortalamaları sırasıyla; $56,60 \pm 11,96$ /yıl ve $60,59 \pm 11,99$ /yıl idi. Ortalama yaşlar fonksiyone grupta daha düşük olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0,036$).

Literatürde adenom yerleşim tarafı açısından inceleme yapıldığında oldukça farklı sonuçlar mevcuttur. Sol yerleşimli adenom varlığının daha sık olduğu bildiren birçok çalışma mevcuttur (39,40,41,42). Aksine sağ yerleşimli adenomların daha fazla oranda bulunduğunu belirten çalışmalarda mevcuttur (26,42,43). Hastalarımız adenom yerleşim tarafı açısından değerlendirildiğinde %39,2 olguda sağ yerleşimli, %48,2 olguda sol yerleşimli ve %12,6 olguda bilateral yerleşimli olduğu görülmüştür. Sağ adrenal kitle varlığının daha fazla bulunduğu çalışmalarda genel olarak USG tetkiki daha fazla kullanılmıştır. Literatürde USG ile sağ adrenal kitlelerin daha yüksek oranda tespit edildiği, USG'nin sol adrenal kitle tespitinde yetersiz olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (44,45). Otopsi serilerinde yapılan çalışmalarda ise her iki yerleşim açısından fark olmadığı bildirilmektedir (40,46).

Bilateral ve unilateral adrenal adenomların boyutlarının değerlendirildiği çalışmalarda oldukça heterojen sonuçlar elde edilmiştir. Li L ve ark. (31) tarafından yapılan çalışmada unilateral adrenal adenom boyutlarının daha büyük olduğu belirtilirken, Vassilatou E. ark. (39) tarafından yapılan çalışmada boyut farkının olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca Patova ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise bilateral adrenal insidentolama ortalama boyutlarının daha büyük olduğu bildirilmiştir (47). Çalışmamızda bilateral adrenal adenomlarda ortalama boyut $20,9\pm 1,18$ mm, unilateral adrenal adenomlarda $23,82\pm 1,14$ mm idi. Boyutlar arası istatistiksel açıdan fark yoktu ($p=0,742$).

Cushing Sendromu tanı ve taraması için yapılan testler güvenilir sonuçlar vermektedir. Subklinik hiperkortizolizm tanısı için ise altın standart bir test yoktur. Çünkü kortizol fazlalığından bahsedebileceğimiz değerler hastalar arasında farklılık arz etmektedir. İdrarda serbest kortizol tayini Cushing Sendromu tanısı için yol gösterici olmakla beraber Subklinik hiperkortizolizm tayininde düşük duyarlılığa sahiptir (48,49). Subklinik hiperkortizolizm tanısında en güvenilir test düşük doz deksametazon süpresyon testidir (17,50,51,52). Feokromasitoma tanısı için en güvenilir test 24 saatlik idrarda katekolamin veya metanefrin taranması testidir(53,54,55).

Subklinik hiperkortizolizm saptama oranlarının %5-20 arasında olduğunu belirten çokça çalışma mevcuttur (56,57,58). Çalışmamızda ise bu oran toplam vakalarımız arasında %9.04, fonksiyone vakalarımız arasında %32,14'tür.

Primer hiperaldosteronizm saptama oranların %1,5-3,3 arasında olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (7,56,59). Çalışmamızda ise bu oran toplam vakalarımız arasında %14,07, fonksiyone vakalarımız arasında %51,78'dir.

Feokromasitoma prevalansını %1.5-11 olarak bildiren çalışmalar mevcuttur (30,60). Çalışmamızda Feokromasitoma vakası tespit edilmemiştir.

Cushing sendromu saptama oranlarının %1-29 aralığında olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (26,53,61). Çalışmamızda ise bu oran toplam vakalarımız arasında %4,02, fonksiyone vakalarımız arasında %16,08'dir.

Literatür taramasında genel olarak en sık vaka grubu subklinik hiperkortizolizm olgularından oluşmaktadır (61,62). Literatür taramasının aksine çalışmamızda en

yüksek oran primer hiperaldosteronizm vakalarında görülmüştür. En sık ikinci vaka grubumuz ise subklinikhiperkortizolizm olgularından oluşmaktadır.

Bilateral adrenal insidentolaması olan hastalarda daha yüksek oranda Cushing Sendromu ve subklinik hiperkortizolizm vakalarının görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur (36,60). Çalışmamız sonuçları incelendiğinde subklinikhiperkortizolizm saptanma oranları arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,58$). Cushing Sendromu saptanma oranları arasında anlamlı fark olup olmadığı açısından değerlendirme yapılamadı. Çünkü bilateral adrenal insidentaloma vakalarında Cushing Sendromu tanısı alan vakamız yoktu. Primerhiperaldosteronizm açısından literatür incelemesi yapıldığında Türkiye ve Yunanistan kökenli iki farklı çalışmada fark olmadığı bildirilmiştir (36,63). Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde fark olmadığı tespit edildi ($p=0,41$).

Hasta sayılarının sırasıyla 1004, 887 ve 376 olduğu 3 farklı çalışmada DM insidansı sırasıyla %10, %21, %18,4 saptanmıştır. HT insidansı ise sırayla %42, %46, %54,9 olarak saptanmıştır (18,35,64). Ülkemizde yapılan büyük çaplı bir araştırma olan TURDEP-2 çalışmasında ülkemizde genel popülasyonda Tip 2 DM görülme sıklığı %13,7, HT görülme sıklığı %25,6'dır (65). Çalışmamızdaki hastalar ek hastalıklar açısından incelendiğinde, toplam vakaların %27,6(55)'sında Tip 2 DM, %46,2(92)'sinde HT, %17,08(34)'inde HL ve %15,07(30)'sinde KAH varlığı saptanmıştır. Bu oranlar kabaca adrenal insidentaloma vakalarında daha yüksek oranda Tip 2 DM ve HT varlığını gösterebilir.

Adrenal insidentaloma vakalarının incelendiği birçok çalışmada en sık kullanılan görüntüleme yöntemi BT'dir(35,66,67). Çalışmamızdaki vakalar tanı aldıkları görüntüleme yöntemlerine göre değerlendirildiğinde, 5 (%2,5) hastaya USG, 163 (%81,9) hastaya BT, 31(%15,6) hastaya ise MR ile tanı konulmuştur. BT ile sağ ve sol adrenal kitle tespitinin benzer olduğu, USG ile ise sağ adrenal kitle tespitinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir (68,69).

SONUÇ

Çalışmamıza Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde takipli adrenal insidentaloma tanılı toplam 199 hasta dâhil edildi.

Bu hastaların ortalama yaşı $59.42 \pm 12,087$ /yıldı. Kadın/ erkek oranı 2.31/1 idi. Cinsiyetler arası yaş ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,258$). Unilateral adenomlar ile bilateral adenomlar arasında ortalama boyut açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,742$). Unilateral adrenal adenomlu hastaların ortalama yaşı ile bilateral adrenal adenomlu hastaların ortalama yaşı arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.145$). Adenom ve adenom dışı lezyonların ortalama boyutları karşılaştırıldığında kistlerin ortalama boyutu anlamlı düzeyde daha büyüktü ($p=0,001$). Vakaların 143 (%71.86)'ü nonfonksiyone, 56 (%28.14)'sı fonksiyone adenomdu. Fonksiyone 56 vakanın 18 (%32.14)'i subklinik hiperkortizolizm, 9 (%16.07)'u Cushing Sendromu ve 29 (%51,79)'u primer hiperaldosteronizm tanısı almıştı. Feokromasitoma tanısı alan vakamız yoktu. Fonksiyone adenom saptanan hastalarda cinsiyetler arası anlamlı fark saptanmadı($p=0,322$). Fonksiyone adenomlu hastalar ile nonfonksiyone adenomlu hastaların ortalama yaşı arasında anlamlı fark vardı. Fonksiyone adenomlu hastaların yaşı anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,036$). Fonksiyone adenomların ortalama boyutu nonfonksiyone adenomların ortalama boyutuna göre anlamlı düzeyde daha büyüktü ($p<0,005$). 40 mm üzeri adenomlarda fonksiyonellik görülme oranları anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,035$). Bilateral ve unilateral adenomlar arasında fonksiyonellik açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,646$). Ek hastalıklar açısından değerlendirildiğinde fonksiyone ve nonfonksiyone gruplarda Tip 2 DM, HT, HL, KAH saptama oranları açısından fark saptanmadı. P değerleri sırasıyla; $p=0,38$, $p=0,71$, $p=0,28$ ve $p=0,85$ idi.

Sonuç olarak adrenal insidentaloma tanısı ile başvuran hastalar detaylı olarak incelenmelidir. İnceleme esnasında ayırım yapılması gereken temel iki konu vardır. İlki adrenal insidentaloma vakalarında benign-malign ayırımının yapılması, ikincisi ise fonksiyonellik değerlendirmesidir. Benign nonfonksiyone adenomların zamanla

malignleşebileceği, fonksiyonellik kazanabileceği unutulmamalı ve bu amaçla düzenli takipleri yapılmalıdır.

Literatür incelemesi yapıldığında, çalışmaların çoğunun bizim çalışmamız gibi retrospektif olduğu dikkat çekmektedir. Endokrinoloji kliniğinde oldukça önemli yer tutan bu konunun daha geniş hasta popülasyonu arasında yapılacak prospektif çalışmalar ile aydınlatılmaya ihtiyacı vardır.



6. KAYNAKLAR

1. Ekinci F, Soyaltin U, Yaşar H, et al. Assessment of adrenal incidentaloma patients. The Journal of Tepecik Education and Research Hospital, 2016.
2. Kloos RT, Gross MD, Francis IR et al. Incidentally discovered adrenal masses. Endocrine Reviews 1995; 16: 460–484.
3. Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass (“Incidentaloma”). Annals of Internal Medicine 2003; 138: 424–429.
4. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2020 ISBN: 978-605-4011-42-1.
5. Gupta P, Bhalla A, Sharma R. Bilateral adrenal lesions. J Med Imaging Radiat Oncol. 2012 Dec;56(6):636-45.
6. Song JH, Mayo-Smith WW, Current Status of Imaging for Adrenal Gland Tumors, Surg Oncol Clin N Am 2014; 23:847-61.
7. Aso Y, Homma Y. A survey on incidental adrenal tumours in Japan. Journal of Urology, 1997; 147: 1478-1481.
8. Lanigan D, Choa RG, Evans J, A feminizin gadren o cortical carcino mapresenting with gynaecomastia. Postgrad Med J. 1993 Jun;69(812):481-3.
9. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, et al. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90.2110-6.
10. Cotran R S, Kumar V, Robbins S L, Robbins Pathologic Basis of Disease. Ed.4, WB Saunders, Philadelphia, 1989:1248-1255.
11. Raff H. Adrenal steroid biosynthesis -UpToDate, 2021.
12. Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, et al. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. Endocr Relat Cancer. 2007; 14(3):587-99.
13. Pantalone KM, Gopan T, Remer EM, et al. Change in adrenal mass size as a predictor of a malignant tumor. Endocr Pract. 2010; 16(4):577-87.
14. Dunnick NR, Korobkin M, Francis I. Adrenal radiology: distinguishing benign from malignant adrenal masses. AJR Am J Roentgenol. 1996; 167(4):861-7.
15. Tabarin A, Bardet S, Berherat J, et al. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. Ann

Endocrinol 2008;69:487—500.

16. Mazzaglia PJ, Monchik JM. Limited value of adrenal biopsy in the evaluation of adrenal neoplasm: a decade of experience. *Arch Surg.* 2009; 144(5):465-70.
17. Reincke M. Subclinical Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2000; 29-1: 43-56.
18. Reincke M, Nieke J, Krestin GP, et al. Preclinical Cushing's Syndrome in adrenal incidentaloma: comparison with adrenal Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75: 826-832.
19. Stein PP, Black HR. A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma. A review of the literature and report of one institution's experience. *Medicine (Baltimore).* 1991; 70(1):46-66.
20. Geoghegan JG, Emberton M, Bloom SR, et al. Changing trends in the management of pheochromocytoma. *Br J Surg.* 1998 Jan;85(1):117-20.
21. Choyke PL, Doppman JL. Case 18: Adrenocorticotropic hormone dependent Cushing syndrome. *Radiology* 2000; 214:195-8.
22. Young WF. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000; 29(1):159-85.
23. Young WF Jr. Adrenal-dependent hypertension. *Probl Gen Surg.* 2003;20:68-80.
24. Brennan MF. Adrenocortical carcinoma. *CA Cancer J Clin.* 1987; 37(6):348-65.
25. Gross MD, Shapiro B. Clinical review 50: Clinically silent adrenal masses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77(4):885-8.
26. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; 85: 637-644.
27. Barzon L, Sonino N, Fallo F, et al. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*, 2003; 149: 273-85.
28. Bhargava P.R.K, Mishra A. et al. Adrenal incidentalomas: Experience in a developing country. *World J Surg* 2008; 32:1802-1808.
29. Bin X, Qing Y. Et al. Adrenal incidentalomas: Experience from a retrospective study in a Chinese population. *Urologic oncology: seminars and original investigations* 2011; 29: 270-274.

- 30.** Kasperlik-Zeluska AA, Rosłonowska E, Słowinska-Srzednicka J, et al. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1997; 46-1: 29-37.
- 31.** Li L, Yang G, Zhao L et al. Baseline demographic and clinical characteristics of patients with adrenal incidentaloma from a singlecenter in China: A Survey. *Int J Endocrinol* 2017; 2017:: 3093290.
- 32.** Bülow B, Ahren B. Adrenal incidentaloma-experience of a standardized diagnostic programme in the Swedish prospective study. *Journal of Internal Medicine* 2002; 252:239-246.
- 33.** Tabuchi Y, Otsuki M et al. Clinical and endocrinological characteristics of adrenal incidentaloma in Osaka region, Japan. *Endocrine J.* 2015.
- 34.** Barzon L, Sonino N, Fallo F et al. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 273–285.
- 35.** Comlekci A, Yener S, Ertlav S et al. Adrenal incidentaloma, clinical, metabolic, follow-up aspects: Single centre experience. *Endocrine* 2010; 37: 40–46.
- 36.** Yilmaz N, Avsar E, Tazegul G, et al. Clinical Characteristics and Follow-Up Results of Adrenal Incidentaloma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 20 January 2020 (online) © 2020. Thieme. All rights reserved.
- 37.** Morelli V, Reimondo G, Giordano R et al. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: An Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 827–834.
- 38.** Cho YY, Suh S, Joung JY et al. Clinical characteristic and follow-up of Korean patients with adrenal incidentalomas. *Korean J Intern Med* 2013; 28: 557–564.
- 39.** Vassilatou E, Vryonidou A, Ioannidis D et al. Bilateral adrenal incidentalomas differ from unilateral adrenal incidentalomas in subclinical cortisol hypersecretion but not in potential clinical implications. *Eur J Endocrinol* 2014; 171: 37–45.
- 40.** Barzon L, Scaroni C, Sonino N et al. Incidentally discovered adrenal tumors: Endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 55–62.
- 41.** Kim J, Bae KH, Choi YK et al. Clinical characteristics for 348 patients with adrenal incidentaloma. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2013; 28: 20–25.

42. Erdem M, Yıldız S. Clinical Radiological Assessment in Patients With Adrenal Incidentaloma. *Van Med J*. 2019; 26(1):67-72.
43. Kim HY, Kim SG, Lee KW, et al. Clinical study of adrenal incidentaloma in Korea. *Korean J Intern Med* 2005; 20:303-309.
44. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Sheedy PF, Ilstrup DM. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery*. 1991; 110(6):1014-21.
45. Yeh HC. Sonography of the adrenal glands: normal glands and small masses. *AJR Am J Roentgenol*. 1980; 135(6):1167-77.
46. Flecchia D, Mazza E, Carlini M, et al. Reduced serum levels of dehydroepiandrosterone sulphate in adrenal incidentalomas: a marker of adrenocortical tumor. *ClinEndocrinol*, 1995, 42; 129-34.
47. Patrova J, Jarocka I, Wahrenberg H et al. Clinical outcomes in adrenal incidentaloma: Experience from one center. *Endocr Pract* 2015; 21: 870–877.
48. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5593-5602.
49. Fernandez-Real JM, Ricart-Engel W, Simo R. Pre-clinical Cushing's syndrome: Report of three cases and literature review. *HormRes*, 1994; 41: 230-235.
50. Osella G, Terzolo M, Borretta G, et al. Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994; 79: 1532-1539.
51. Tsagarakis S, Roboti C, Kokkoris P, et al. Elevated post dexamethasone suppression cortisol concentration scorable with hormonal alterations of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with adrenal incidentalomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998; 49: 165-171.
52. Bardet S, Rochmer V, Murat A, et al. ¹³¹I-6-iodomethylnorcholesterol scintigraphy: an assessment of its role in the investigation of adrenocortical incidentalomas. *ClinEndocrinol*, 1996; 44: 587-596.
53. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev*, 1995; 16: 460-84.
54. Barzon L, Boscaro M. Diagnosis and Management of Adrenal Incidentalomas. *J Urology*, 2000; 163: 398-407.

55. Arnaldi G, Masini AM, Giacchetti G, et al. Adrenal incidentaloma. *Braz J Med Biol Res*, 2000; 33(10): 1177-1189.
56. Caplan RH, Strutt PJ, Wickus GG. Subclinical hormone secretion by incidentally discovered adrenal masses. *ArchSurg*, 1994; 129: 291-296.
57. Terzolo M, Ali A, Osella G, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma. *ClinEndocrinol (Oxf)*, 1998; 48: 89-97.
58. Fernandez-Real JM, Ricart-Engel W, Simo R. Pre-clinical Cushing's syndrome: Report of three cases and literature review. *HormRes*, 1994; 41: 230-235.
59. Mantero F, Masini AM, Opocher G et al. Adrenal incidentaloma: an overview of hormonal data from the National Italian Study Group. *Horm Res* 1997; 47: 284–289.
60. Ross NS, Aron DC. Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med*, 1990; 323: 1401-1405.
61. Barzon L, Sonino N, Fallo F, et al: Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 273-85.
62. Kastelan D, Kraljevic I, Dusek T, et al. The clinical course of patients with adrenal incidentaloma: is it time to reconsider the current recommendations? *Eur J Endocrinol* August, 2015; 173(2):275-82.
63. Androulakis II, Kaltsas GA, Markou A et al. The functional status of incidentally discovered bilateral adrenal lesions. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 44–49.
64. Angeli A, Osella G, Ali A, et al. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm Res*, 1997; 47: 279-283.
65. Satman I. A111 TURDEP-II Ön Sonuçlar. 32. TEMHK 13-17 Ekim 2010, Antalya, The TURDEP Group. *Diabetologia* 2000; 43:433.
66. Askitis D, Kloos C. et al. Complete evaluation of adrenal tumours in a tertiary care institution in Thuringia, Germany. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015; 123:347-352.
67. Kim BY, Chun AR, Kim KJ Clinical Characteristics and metabolic features of patients with adrenal incidentalomas with or without Subclinical Cushing's Syndrome *endocrinol metab* 2014; 29:457-463.
68. Herrera MF, Grant CS, Van Heerden JA, et al. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery*. 1991; 110:1014-1021.

69. Yen MC. Sonography of the adrenal glands: normal glands and small masses. Am J Radiol. 1980; 135:1167-1171.

