



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**BURSA TIP FAKÜLTESİ**

**BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**İ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**COVID-19 ENFEKSİYONU ŞÜPHESİYLE ÇEKİLEN TORAKS  
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ GÖRÜNTÜLEMESİ BULUNAN  
HASTALARDA ADRENAL İNSİDENTALOMA SIKLIğININ VE  
ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Bilal Burçak ASLAN**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**Bursa/2022**





**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**BURSA TIP FAKÜLTESİ**  
**BURSA YÜKSEK İHTİSAS EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**COVID-19 ENFEKSİYONU şPHESESİYLE ÇEKİLEN TORAKS  
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ GÖRÜNTÜLEMESİ BULUNAN  
HASTALARDA ADRENAL İNSİDENTALOMA SIKLIğININ VE  
ÖZELLİKLERİNİN ARAşTIRILMASI**

**Dr. Bilal Burçak ASLAN**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Metin GÜÇLÜ**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**Bursa/2022**

## TEŞEKKÜR

Bu yüce sanatı bana öğreten uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini ve bilgilerini hiç bir zaman esirgemeyen başta tez danışmanım Doç. Dr. Metin GÜÇLÜ olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Sinem KIYICI, Prof. Dr. Serdar KAHVECİOĞLU, Prof. Dr. Yusuf BİLEN, Doç. Dr. Cuma Bülent Gül, Doç. Dr. Turgut KAÇAN, Doç. Dr. Nizameddin KOCA, Doç. Dr. Koray AYAR, ve dahiliye ihtisasına ilk başladığım yer olan Düzce Tıp Fakültesi'ndeki saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Onur EŞBAH, Doç. Dr. Serkan TORUN, Dr. Öğr. Üyesi Kürşad ÖNEÇ'e ve öğrenim hayatım boyunca üzerimde emeği olan tüm hocalarıma;

Tezimde büyük emekleri olan Uzm. Dr. Tirdad SETAYEŞİ'ye

Eğitime katkıları olan, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sevgili yol arkadaşlarım Dr. Tufan TEKER, Dr. Ali Osman ÇELİK, Dr. Direnç ÇELİK, Dr. Sercan AVUL, Dr. Gamze KOCAMAN, Dr. Cem KAYA, Dr. Yasemin CALIŞKAN, Dr. Ebru HEKİMGİL, Dr. Orhan ONART, Dr. Gamzegül ONART, Dr. Enes KOCAMAN, Dr. Şebnem ŞENTÜRK, Dr. Barış AKKOÇ, Dr. Tülay DEMİRAY, Dr. Fatih ŞAHİN, Dr. Beşire TAZEBAY, Dr. Dilara ISIYEL, Dr. Melike YAZICI, Dr. Melis ARDIÇ, Dr. Cenktuğ KORUCU, Dr. Sinan ÇETİN, Dr. Enes ALTINEL, Dr. Kübra SARKI, Dr. Ayşegül GÜNAY, Dr. Gamze KESKİ, Dr. Ali EROL, Dr. Mert TÜRK, Dr. Ayten Başak KARAAKIN DİNAR, Dr. Büşra KOÇAK, Dr. Tuğba İLHAN, Dr. Emre CESUR, Dr. Esra ÖZTÜRK, Dr. Şule DEMİR'e

Genel dahiliye ve yandal branşlarında eğitimime önemli katkıları olan Uzm. Dr. Fatih COŞKUN, Uzm. Dr. Sümeyye ÇİÇEK, Uzm. Dr. Mustafa AKAR, Uzm. Dr. Nimet AKTAŞ, Uzm. Dr. Nurhan BİLEN ve diğer uzman abilerime-ablalarımıza;

Birlikte çalıştığım tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Sayırsız emek ve fedakarlıkla beni bu günlere getiren, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canımdan öte annem ve babama;

Doğduğu günden itibaren yoğun çalışma tempom içerisinde yer alan, pratik zekasından her daim faydalandığım, beni hep güldüren, yaşama sevinçleriyle dolu sevgili kardeşlerim Burak ASLAN ve Cansu ASLAN SARI'ya;

Yoğun çalışma süresince bana her konuda destek olan hep yanımda hissettiğim, eşi olmaktan mutluluk duyduğum kıymetli ve sabırlı eşim Gökçe ASLAN'a ve kayınvalidem Semra URAL'a;

Ve ayrıca tezimde büyük emekleri olup yakın zamanda kendisini kaybettiğimiz saygıdeğer radyoloji uzmanımız rahmetli Uzm. Dr. Yavuz DURMUŞ'a

Kısacası emeği geçen herkese teşekkür ederim.

**Dr. Bilal Burçak ASLAN**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
KISALTMALAR .....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ .....	x
ÖZET .....	xi
ABSTRACT .....	xiii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
Koronavirüsler, COVID-19 pnömonisi ve pandemisi	
COVID-19 hastalığının komplikasyonları ve risk faktörleri	
Adrenal bezlerin yapısı, anatomisi ve fizyolojisi	
Adrenal bez hastalıkları ve tümörleri	
Adrenal insidentalomalarda radyolojik görüntüleme yöntemleri	
Adrenal insidentaloma kavramı ve yönetimi	
Cushing sendromu	
Mineralokortikoid üreten adrenokortikal tümörler ve primer hiperaldosteronizm	
Androjen sekrete eden tümörler ve hiperandrojenizm	
Adrenal medulla kaynaklı tümörler ve feokromasitoma	
Non-fonksiyonel adrenal insidentalomalar	
Adrenokortikal karsinom	
Adrenal bez hastalıkları ve COVID-19 enfeksiyonu ilişkisi	
Adrenal insidentaloma değerlendirme algoritması	
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	32
Etik kurul onayı	
Çalışma protokolü	
Hasta popülasyonu seçimi	
Radyolojik taramalar ve laboratuvar incelemeleri	
İstatistiksel analiz	
4. BULGULAR .....	37
5. TARTIŞMA .....	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	58
7. KAYNAKLAR .....	59

## KISALTMALAR

<b>ACE</b>	<i>Angiotensin dönüştürücü enzim</i>
<b>ACTH</b>	<i>Adrenokortikotropik hormon</i>
<b>ADH</b>	<i>Antidiüretik hormon</i>
<b>AI</b>	<i>Adrenal insidentaloma</i>
<b>ANP</b>	<i>Atriyal natriüretik peptit</i>
<b>ARDS</b>	<i>Akut solunum sıkıntısı sendromu</i>
<b>AT I ve II</b>	<i>Anjiotensin I ve II</i>
<b>AVÖ</b>	<i>Adrenal venöz örnekleme</i>
<b>BT</b>	<i>Bilgisayarlı tomografi</i>
<b>COMT</b>	<i>Katekol-O-metiltransferaz</i>
<b>COVID-19</b>	<i>2019 koronavirüs hastalığı</i>
<b>CRH</b>	<i>Kortikotropin salgılatıcı hormon</i>
<b>CS</b>	<i>Cushing sendromu</i>
<b>CYP11A</b>	<i>Sitokrom P450 kolesterol desmolaz</i>
<b>CYP11B1</b>	<i>Sitokrom P450 11 β hidroksilaz</i>
<b>CYP11B2</b>	<i>Sitokrom P450 aldosteron sentaz, P450c11as</i>
<b>CYP17 (CYP17A1)</b>	<i>Sitokrom P450 17 α hidroksilaz</i>
<b>CYP21A2</b>	<i>Sitokrom P450 21 hidroksilaz</i>
<b>DHEA</b>	<i>Dihidroepiandrosteron</i>
<b>DHEA-S</b>	<i>Dihidroepiandrosteron sülfat</i>
<b>DM</b>	<i>Diabetes mellitus</i>
<b>DOC</b>	<i>Deoksikortikosteron</i>
<b>DOPA</b>	<i>3,4-dihidroksifenilalanin</i>
<b>DOPA-PET/CT</b>	<i>3,4- dihidroksifenilalanin pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi</i>
<b>DST</b>	<i>Deksametazon supresyon testi</i>
<b>ECF [K<sup>+</sup>]</b>	<i>Ekstraselüler potasyum fraksiyonu</i>
<b>FDG-PET/CT</b>	<i>Fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi</i>
<b>Ga-68 Dotatate Pet/Ct</b>	<i>Galyum-68 DOTA-D-Phe-Tyr3-octreotide pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi</i>
<b>GİS</b>	<i>Gastrointestinal sistem</i>
<b>HDL</b>	<i>Yüksek dansiteli lipoprotein</i>
<b>HPA aksı</b>	<i>Hipotalamik-hipofiz-adrenal aks</i>
<b>HSD3B2</b>	<i>3 β-hidroksisteroid dehidrojenaz 2</i>
<b>HT</b>	<i>Hipertansiyon</i>
<b>HU</b>	<i>Hounsfield ünitesi</i>
<b>I</b>	<i>İyot</i>
<b>K<sup>+</sup></b>	<i>Potasyum</i>

<b>KBH</b>	<i>Kronik böbrek hastalığı</i>
<b>KVH</b>	<i>Kardiyovasküler hastalıklar</i>
<b>LDL</b>	<i>Düşük dansiteli lipoprotein</i>
<b>MAO</b>	<i>Monoamin oksidaz</i>
<b>MERS</b>	<i>Middle east respiratory syndrome/ Ortadoğu solunum yolu sendromu</i>
<b>MIBG</b>	<i>Metaiodobenzilguanidin</i>
<b>MRG</b>	<i>Manyetik rezonans görüntüleme</i>
<b>mRNA</b>	<i>Mesajcı RNA/Messenger RNA</i>
<b>Na<sup>+</sup></b>	<i>Sodyum</i>
<b>O<sub>2</sub></b>	<i>Oksijen</i>
<b>PA</b>	<i>Plazma aldosteron konsantrasyonu</i>
<b>PCR</b>	<i>Polimeraz zincir reaksiyonu</i>
<b>PET</b>	<i>Pozitron emisyon tomografisi</i>
<b>PET/CT</b>	<i>Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı</i>
<i>tomografi</i>	
<b>PHA</b>	<i>Primer hiperaldosteronizm</i>
<b>PNMT</b>	<i>Feniletanolamin N-metiltransferaz</i>
<b>PRA</b>	<i>Plazma renin aktivitesi</i>
<b>RAAS</b>	<i>Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi</i>
<b>RNA</b>	<i>Ribonükleik asit</i>
<b>RPW</b>	<i>Rölatif washout oranı</i>
<b>SARS</b>	<i>Severe acute respiratory syndrome/ Şiddetli akut solunum yolu sendromu</i>
<b>SARS-CoV-2</b>	<i>Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2</i>
<b>SPECT</b>	<i>Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi</i>
<b>SSH</b>	<i>Solunum sistemi hastalığı</i>
<b>StAR</b>	<i>Steroidojenik akut düzenleyici protein</i>
<b>SVH</b>	<i>Serebrovasküler hastalıklar</i>
<b>UFC</b>	<i>İdrarda serbest kortizol</i>
<b>USG</b>	<i>Ultrasonografi</i>
<b>VMA</b>	<i>Vanilmandelik asit</i>
<b>ZF</b>	<i>Zona fasikülata</i>
<b>ZG</b>	<i>Zona glomeruloza</i>
<b>ZR</b>	<i>Zona retikularis</i>



## ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil no</u> <u>numarası</u>	<u>Şekil Açıklaması</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil-1	Adrenal bezlerin böbrekler ve büyük vasküler yapılarla ilişkisi	10
Şekil-2	Adrenal korteks tabakaları ve steroidogenez basamakları	11
Şekil-3	Normal bir kişide kortizol ve aldosteron salgısı	12
Şekil-4	COVID-19 hastalarında ve Aİ'lı hastalarda mortalite ve morbiditeyi arttıran nedenler	28
Şekil-5	Aİ değerlendirme algoritması	29
Şekil-6	Kortizol sekrete eden adrenal adenom yaklaşım algoritması	31
Şekil-7	Hasta popülasyon şeması ve çalışma algoritması	34

## TABLO LİSTESİ

<b><u>Tablo no</u></b> <b><u>Numarası</u></b>	<b><u>Tablo Açıklaması</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
Tablo-1	Adrenal kitlelerin sınıflandırılması	16
Tablo-2	Cushing sendromlu hastalardaki belirtilerin prevalansı	20
Tablo-3	Feokromositomada klinik bulgular	24
Tablo-4	Otonom kortizol sekresyonu olan Aİ'lerle ilişkili komorbiditeler	31
Tablo-5	Çalışma planı	35
Tablo-6	COVID-19 şüphesiyle toraks BT incelemesi yapılarak araştırmamıza dahil edilen hastaların genel özellikleri	37
Tablo-7	Aİ saptanan hastaların ve lezyonların genel özellikleri	38
Tablo-8	Aİ saptanan ve saptanmayan hastalar arasındaki karşılaştırmalar	40
Tablo-9	Fonksiyonel inceleme yapılabilen hastaların genel laboratuvar verileri	45
Tablo-10	Aİ saptanan hastalarda COVID-19 PCR sonucuna göre tarama testlerinin karşılaştırılması	47
Tablo-11	Hastane yatışına göre hastalar arasında tarama testlerinin karşılaştırılması	50

## ÖZET

**Aslan B.B. COVID-19 Enfeksiyonu Şüphesiyle Toraks Bilgisayarlı Tomografi Görüntülemesi Bulunan Hastalarda Adrenal İnsidentaloma Sıklığının Ve Özelliklerinin Araştırılması.**

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Bursa, 2022.**

**Giriş:** Adrenal bezle ilişkisi olmayan nedenlerle yapılan radyolojik görüntülemelerde rastlantısal olarak saptanan adrenal kitlelere adrenal insidentaloma (Aİ) denilmektedir. Günümüzde inceleme yöntemlerinin gelişmesine ve daha yaygın kullanımına bağlı olarak daha sık görülen bu durum genellikle benign ve non fonksiyonel olsa da, bazı hastalarda malign olabilmekte veya lezyonun artmış hormon aktivitesine bağlı olarak endokrin patolojilere neden olabilmektedir.

**Amaç:** Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu şüphesi ile hastanemize başvurmuş ve bu nedenle toraks bilgisayarlı tomografi çekilmiş olan hastalarda adrenal insidentaloma sıklığını saptamayı, bu durumun COVID-19 enfeksiyonu üzerine etkilerini ve eşlik edebilen hastalıkların sıklığını belirlemeyi amaçladık.

**Yöntem:** Bu çalışmada 2020 yılı Mart ve Nisan aylarında Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesinde COVID-19 enfeksiyonu şüphesi ile toraks bilgisayarlı tomografi görüntülemesi yapılmış olan ve kesitlerde adrenal bezleri görüntülenebilen 18-99 yaş arasında 2493 hastada Aİ sıklığı retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu şekilde lezyon saptanan ve hayatta kalmış olan hastalar, ileri inceleme yapılmak üzere yeniden hastanemize davet edilmiştir. İleri incelemeyi kabul eden 66 hasta hasta fonksiyonel değerlendirme algoritmasına uygun şekilde yeniden değerlendirilmişlerdir.

**Bulgular:** Çalışmamızda dahil edilen 2493 hastanın 148'inde (%5.93) adrenal insidentaloma saptanmıştır. Aİ saptanan hastaların %54.1 'inin erkekti ve bu hastaların yaş ortalaması 54,5 yıl idi. Cinsiyet açısından gruplar arasında fark olmamasına karşın insidentaloma saptanan hastaların yaş ortalaması belirgin olarak daha yüksekti (54,5 vs. 42 yıl,  $p<0.001$ ). COVID-19 ilişkili sebeplerle hastaneye yatış oranı Aİ saptanan hastalarda %30.4, insidentaloma saptanmayan hastalarda ise %21.2 idi ve bu açıdan gruplar arasında istatistiksel olarak belirgin fark vardı ( $p=0.008$ ). COVID-19 sürecinde hayatını kaybeden hastaların oranı Aİ saptanan hastalarda %14,7 iken, saptanmayan hastalarda ise bu oran %7 idi. Bu açıdan

gruplar arasında anlamlı derecede mortalite farkı vardı ( $p<0.001$ ).

Araştırmamızda dahil edilen hastaların tamamında komorbid hastalık varlığı yaygın olmasına karşın (%43), Aİ saptanan hastalarda bu oran %61.50 ve saptanmayan hastalarda ise %41.90 idi ve gruplar arasında belirgin olarak fark vardı ( $p<0.001$ ). Hastalarımızda en sık eşlik eden komorbid hastalıklar sırasıyla; hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, solunum sistemi hastalıkları ve hiperlipidemi olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan hastaların hastane başvurusu sırasında boy ve kilo ölçümlerinin yapılmamış olmaması nedeniyle obezite sıklığıyla ilgili veriler literatür ile uyumsuz bulunmuştur.

Adrenal insidentaloma saptanan 148 hastanın 66'sına endokrin aktivite taraması yapılmış, tarama testleri sonucunda 9 hastada endokrin hiperaktivite düşündürülen bulgulara rastlanmış, bu hastaların 5'inde hiperaldosteronizm 4'ünde ise hiperkortizolemi tespit edilmiştir. Araştırmaya dahil edilebilen hiçbir hastada hiperandojenizm ve feokromasitoma açısından şüpheli laboratuvar bulgusuna rastlanmamıştır.

**Sonuç: Adrenal insidentaloma yaşla sıklığı artan ve erkek cinsiyette daha sık gözlemlenen bir hastalıktır. Sıklıkla benign olan bu tümörlerin, endokrin açıdan inaktif olsa dahi metabolik ve kardiyovasküler hastalıklara neden olabileceğine dair güçlü kuşklar bulunmaktadır. Adrenal insidentalomalı hastalarda genel mortalite oranı sağlıklı popülasyona göre 2 kat daha fazla görülmektedir. Bizim araştırmamıza alınan ve Aİ saptanan hastalarda COVID-19 hastalığı nedeniyle hastaneye yatış ve mortalite oranının daha yüksek bulunması, ve bu hastalarda eşlik eden çok sayıda komorbid hastalık bulunması nedeniyle bu tümörlerin saptandığı tüm hastalar dikkatle incelenmelidir.**

**Anahtar kelimeler:** COVID-19, Toraks BT, Adrenal insidentaloma, Mortalite, Komorbid hastalıklar.

## ABSTRACT

**Aslan B.B. Investigation of Adrenal Incidentaloma Frequency and Characteristics in Patients with Thorax Computed Tomography Imaging with Suspicion of COVID-19 Infection.**

**University of Health Sciences, Bursa Faculty of Medicine, Bursa Yuksek İhtisas Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Thesis of Expertise in Medicine, Bursa, 2022.**

**Introduction:** Adrenal masses detected incidentally in radiological imaging performed for reasons unrelated to the adrenal gland are called adrenal incidentaloma (AI). Although this condition is generally benign and non-functional, it can become malignant in some patients or cause endocrine pathologies due to increased hormone activity of the lesion.

**Aim:** In our study, we aimed to determine the frequency of adrenal incidentaloma, the effects of this condition on COVID-19 infection and the frequency of accompanying diseases in patients who were admitted to our hospital with the suspicion of COVID-19 infection and therefore underwent thorax computed tomography.

**Methods:** Then, the patients with lesion were reached, the characteristics of the adrenal incidentaloma were investigated and functional evaluation was made.

In this study, the incidence of adrenal incidentaloma was evaluated retrospectively in 2493 patients aged between 18-99 years whose adrenal glands were visualized in the sections, who underwent thoracic computed tomography imaging with the suspicion of COVID-19 infection in Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital in March and April 2020.

Patients who were found to have a lesion in this way and survived were invited back to our hospital for further examination. 66 patients who accepted further examination were re-evaluated in accordance with the functional assessment algorithm.

**Findings:** In our study, adrenal incidentaloma was detected in 148 (5.93%) of 2493 patients who met the criteria. Similar to previous studies, it was seen that 54.1% of the patients with adrenal incidentaloma were male and the mean age of the patients was higher than the group without incidentaloma.

Adrenal incidentaloma was detected in 148 (5.93%) of 2493 patients included in our study. 54.1% of the patients with AI were male and the mean age of these patients was 54.5 years. Although there was no difference between the groups in terms of gender, the mean age

of patients with incidentaloma was significantly higher (54.5 vs. 42 years,  $p < 0.001$ ). The rate of hospitalization for COVID-19 related reasons was 30.4% in patients with AI and 21.2% in patients without incidentaloma, and there was a statistically significant difference between the groups in this respect ( $p = 0.008$ ). While the rate of patients who lost their lives during the COVID-19 process was 14.7% in patients with AI, this rate was 7% in patients without incidentaloma. In this respect, there was a significantly difference in mortality between the groups ( $p < 0.001$ ).

Although the presence of comorbid disease was common in all of the patients included in our study (43%), this rate was 61.50% in patients with AI and 41.90% in patients who were AI was not found, and there was a significantly difference between the groups ( $p < 0.001$ ). The most common comorbid diseases in our patients are respectively; hypertension, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, respiratory system diseases and hyperlipidemia. Since height and weight measurements were not made during hospital admission of the patients included in the study, the data on the prevalence of obesity were found to be inconsistent with the literature.

Endocrine activity screening was performed in 66 of 148 patients with adrenal incidentaloma and the functionality of the lesion was investigated. As a result of screening tests, endocrine-active adenoma was detected in 9 patients and hyperaldosteronism was detected in 5 of these patients and hypercortisolemia was detected in 4 patients. There were no suspicious laboratory findings in terms of hyperandrogenism and pheochromocytoma in any of the patients included in the study.

**Conclusion: Adrenal incidentaloma is a disease that increases with age and is more frequently observed in male gender. There are strong suspicions that these tumors, which are often benign, can cause metabolic and cardiovascular diseases even if they are endocrine-inactive. The overall mortality rate in patients with adrenal incidentaloma is 2 times higher than in the healthy population. All patients with these tumors should be carefully examined because of the higher rate of hospitalization and mortality due to COVID-19 disease and the presence of many comorbid diseases in patients who were included in our study and who were found to have AI.**

**Key words:** COVID-19, Thorax CT, Adrenal incidentaloma, Mortality, Comorbid diseases

## GİRİŞ

Radyolojik incelemeler sırasında rastlantısal olarak saptanan kitlelere insidentolama denilmektedir. Endokrin organlar insidental lezyonların en sık görüldüğü organlardır ve adrenal bezler bu açıdan önemli bir yer tutmaktadır. Günümüzde radyolojik görüntüleme metotlarının hızla gelişmesi ve tüm sağlık merkezlerinde yaygın olarak kullanılmasıyla rastlantısal adrenal kitlelerin görülme sıklığı belirgin olarak artmıştır. Adrenal insidentalomalar (Aİ), adrenal bezle ilişkisi olmayan hastalıklar nedeniyle yapılan radyolojik incelemeler sırasında saptanan lezyonlara denilmektedir. Bazı kaynaklar malign hastalığı olan bireylerde uzak organ metastazı taraması amacıyla yapılan radyolojik incelemelerde saptanan adrenal lezyonları insidentaloma olarak değerlendirmesede, yapılan tüm çalışmalar Aİ görülme sıklığının giderek arttığını göstermektedir (1). Aİ saptanan bütün olgular klinik, laboratuvar ve radyolojik özelliklerine göre ayrıntılı olarak incelenmeli ve ileri tedavi ihtiyaçları değerlendirilmelidir.

COVID-19 pnömonisi ilk olarak Aralık 2019'da Çin Halk Cumhuriyeti'nin Hubei eyaletine bağlı Wuhan şehrinde etkeni bilinmeyen pnömoni olgularının varlığıyla fark edilmiştir. Tüm dünyada merak ve endişe uyandıran bu hastalık önce Çin'de daha sonra tüm dünyada yaygın bir hastalık haline gelmiştir. Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü, "2019 koronavirüs hastalığı" anlamına gelen COVID-19 hastalığını tanımlamış ve bu hastalığa neden olan virüsü ise, "şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2" (SARS-CoV-2) olarak isimlendirmiştir. İnsandan insana hızla bulaşma özelliği nedeniyle büyük bir salgına dönüşen hastalık nedeniyle tüm dünyada olağanüstü bir durum ortaya çıkmıştır. Çin'deki mevcut salgın, kısa sürede dünyanın diğer ülkelerine sıçrayarak tüm dünyayı etkisi altına almıştır ve hastalık 11 Mart 2020 tarihi itibarıyla pandemi olarak ilan edilmiştir (2, 3). Ağır pnömoni ve solunum yetmezliğine yol açabilen bu hastalık tüm dünya ülkelerinin sağlık ve ekonomik sistemlerinin çökmesine, günlük hayatın olumsuz etkilenmesine, ağır karantina uygulamalarının yapılmasına yol açmıştır.

İlk planda basit bir viral üst solunum yolu enfeksiyonu gibi başlayan hastalığın hızla alt solunum yollarına yayılarak ağır solunum yetmezliğine yol açabildiği, hastaların dekompanse olarak hızla yoğun bakım ihtiyacı gösterdikleri anlaşılmıştır. COVID-19'un yol açtığı ağır bronkopnömoninin başlangıçta yapılan direkt radyografik incelemelerde akciğer alanlarında belirgin bir bulgu vermeyebileceği, erken dönemde yapılan düşük doz bilgisayarlı tomografi (BT) incelemelerinde ise küçük odaklar halinde buzlu cam görünümüleri veya ağır pulmoner infiltrasyonların görülebileceği anlaşılmıştır. Hastaların başlangıç klinik bulgularıyla uyumsuz bir şekilde elde edilen bu bulgulara dayanarak toraks BT incelemelerinin COVID-19 şüpheli hastalarda ilk radyolojik incelemeler arasında olması önerilmiştir. Bu nedenle toraks BT incelemesi tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaygın olarak kullanılmıştır.

Toraks BT inceleme hastanın toraks giriminin başladığı T1 vertebra kesitinden başlayarak 5 mm aralıklarla alınan kesitlerle toraks bitiminin olduğu kostofrenik sinüse kadar olan görüntüleme alanlarını kapsamaktadır. Bu incelemeler sırasında, toraks içi yapıların yanı sıra üst abdomen bölgesine yerleşik olan böbrekler, mide ve üst sindirim organları, dalak, hepatic yapılar ve adrenal bezler de görülebilmektedir. Bu nedenle, adrenal bezlerde yer alan herhangi bir patolojik lezyon bu esnada fark edilebilir. Her ne kadar bu görüntülemeler sırasında Aİ'lar hakkında detaylı bilgi elde edilemese de bu bulgu erken tanı açısından fırsat oluşturabilir.

Biz de bu araştırmamızda ilk planda COVID-19 pnömonisi ön tanısı ile toraks BT görüntülemesi yapılmış olan ve adrenal bezlerin kesit alanında görüntülenebildiği hastalarda Aİ varlığını araştırmayı planladık. İkinci aşamada ise COVID-19 hastalığı açısından bu hastaların bir risk taşıyıp taşımadıklarını, Aİ varlığının COVID-19 mortalite veya morbiditesi üzerine etkilerini ve eşlik edebilen hastalıkları değerlendirmeyi amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### **Koronavirüsler, COVID-19 Pnömonisi ve Pandemisi**

Koronavirüsler (CoV), coronaviridae ailesindeki orthocoronavirinae alt familyasına ait olan tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı, RNA yapısına sahip olan, yüzeyinde protein çıkıntıları olan ve solunum yollarını etkileyebilen önemli insan ve hayvan patojenleridir. COVID-19 hastalığına neden olan SARS-CoV-2 virüsünün orjini net olarak saptanamamakla birlikte esas olarak insandan insana damlacık yoluyla ve bazen de enfekte ortamlardan mukozaya geçiş yoluyla da bulaştığı saptanmıştır. Koronavirüsler geçmiş yıllarda iki büyük salgına daha yol açmışlardır. Bu virüsler 2002 yılında şiddetli akut solunum yolu sendromu (*Severe Acute Respiratory Syndrome- SARS*) ve 2012 yılında ise ortadoğu solunum sendromu (*Middle East Respiratory Syndrome- MERS*) salgınlarına da neden olmuşlardır. Bu hastalıklar sınırlı bölgelerde ortaya çıkmasına karşın gelişen pnömonilerin mortalite oranları COVID-19 enfeksiyonundan daha yüksektir. SARS'ta %11, MERS'te %40, olan mortalite oranının COVID-19 enfeksiyonunda salgınının ilk yılında %2-3 olduğu saptanmıştır (4). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre alınan önlemler ve geliştirilen tedavi yöntemleri sonucunda bu mortalite oranının Nisan 2022 itibariyle %1-2 oranında olduğu belirtilmektedir. Ancak COVID-19 hastalığı tüm dünyada yüz milyonlarca insanı etkilediği için toplam mortalite sayısı önceki salgınların çok üzerine çıkmıştır (5).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre Mart 2022 itibariyle dünyada yaklaşık 480 milyon insan COVID-19 enfeksiyonuna yakalanmış olup 6 milyondan fazla insan SARS-CoV-2 virüsü sebebiyle hayatını kaybetmiştir (5). Bu yüksek rakamlara rağmen teşhis imkanlarının dünyanın her yerinde bulunmaması, bazı ülkelerde testlerin uygulanmaması gibi bazı nedenler yüzünden gerçek vaka ve mortalite sayılarının çok daha fazla olduğu tahmin edilmektedir.

COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma riski, hastalığın şiddeti, süresi ve genel prognozunu belirleyen viral, bireysel, çevresel ve genetik çok sayıda faktör tanımlanmıştır. Virüs açısından riski arttıran faktörler mutasyonlar, varyantlar ve viral yük ile birlikte bulaşma yoludur. Konağa yani hastaya özgü faktörler düşük eğitim seviyesi, sigara başta olmak üzere alışkanlıklar, erkek cinsiyet, ileri yaş, bağışıklık düzeyi, genetik özellikleri, vücut kitle indeksi ve hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kronik akciğer hastalığı, böbrek hastalıkları, malignite gibi komorbid hastalıklardır. Çevresel faktörler olarak mevsimsel özellikler, kalabalık ortam, yetersiz havalanma, tütün ve ürünlerinin kullanımı sıralanabilir. Sürekli çok sayıda hastayla temas ettikleri için sağlık çalışanları arasında da hastalık hızla yayılmıştır (6, 7).

İlk başvuru anından itibaren COVID-19 enfeksiyonunun şiddetini ve prognozunu gösterebilecek laboratuvar parametreleri de tanımlanmıştır. Hastalığın ağır seyretme riski açısından prognostik değere sahip laboratuvar parametreleri; lenfopeni ve interlökin-6, ferritin, laktat dehidrogenaz ve C- reaktif protein düzeylerinde artış olarak tanımlanmaktadır (8, 9). Tam kan sayımında; nötrofil/lenfosit oranının  $>3.2$  saptandığı hastalarda COVID-19 enfeksiyonunun ağır geçirilme ihtimalinin yüksek olduğu saptanmıştır (9). Literatürde nötrofil/lenfosit oranının mortaliteyle ilişkili olduğu gözlemlenmiş olup 38 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde nötrofil/lenfosit oranı yüksek olan hastalarda normale göre mortalitenin 2.7 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (10). Ayrıca yapılan araştırmalarda A kan grubuna sahip bireylerde COVID-19 enfeksiyonunun daha ağır seyredebileceğine dair veriler saptanmıştır (11).

Obezite, COVID-19 hastalığının ağır seyretme riski açısından önemli bir risk faktörüdür. Obezitesi olan hastalarda COVID-19 enfeksiyonunun 1.2 kat daha yüksek mortaliteye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca sedanter yaşam biçiminin obeziteyle benzer

şekilde önemli bir risk faktörü olduğu, enfeksiyon geçirilmeden önceki dönemde düzenli ve tempolu yürüyüş yapan kişilerde hastalığın daha hafif seyrettiği bildirilmektedir. (11).

SARS-CoV-2 virüsü spike proteini sayesinde hücre yüzeyinde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanır ve endositoz yoluyla hücreye giriş yapar. Bu nedenle bu reseptörlerin fazla eksprese edildiği akciğerdeki tip II pnömositler, böbrekteki proksimal tübül hücreleri, miyokard hücreleri, gastrointestinal sistem epitel hücreleri ve mesanedeki ürotelyal hücreler gibi dokular COVID-19 enfeksiyonu açısından daha belirgin etkilenen dokulardır (12). Solunum sisteminin geneline baktığımızda ACE2 reseptörleri, üst solunum yollarında daha az oranda eksprese edilirken, alt solunum yollarında hücrelerinde yaygın olarak eksprese edilir. Bu nedenle üst solunum yolu enfeksiyonu gibi başlayan hastalık hızla alt solunum yollarına yayılmakta, semptomlar azaldıktan günler sonra bile balgamda patojenin saptanmasına ve öksürük, balgam, dispne gibi alt solunum yolu ilişkili semptomların daha belirgin hale gelmesine neden olmaktadır.

Klasik renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) kaskadında ACE, anjiyotensin I'i (AT I) anjiyotensin II'ye (AT II) dönüştürür. Aktive olan AT II hormonu AT I reseptörünü aktive ederek bir yandan klasik etkisiyle vazokonstriksiyona neden olurken, diğer yandan inflamasyon, fibrozis ve mikrovasküler geçirgenlik artışı gibi etkilere yol açar. (13). ACE2, ACE ile benzer yapıya sahip olmasına rağmen farklı etkilere sahip olan ACE homologu bir enzimdir. ACE2'nin başlıca görevi AT II miktarını azaltarak ve ACE'nin etkilerine karşı koyarak antiinflamatuvar ve antifibrotik etki göstermektir. COVID-19 enfeksiyonunda ACE2 enzim düzeylerinde azalma saptanmıştır, azalan ACE2 düzeyleri ise, AT reseptörüne bağlanabilen AT II'nin ve dolayısıyla inflamasyonun artışına neden olur. Bu durum da vasküler geçirgenliği artırarak kardiyojenik olmayan pulmoner ödem ve şiddetli akut akciğer hasarı ile sonuçlanır (13). Ayrıca ACE2'nin azalmış ekspresyonu, akciğerlerdeki epitel hücreleri tarafından bradikininin yıkımının azalmasına neden olur (14). Artan bradikinin, bradikinin reseptörünün aktivasyonu ile

sonuçlanır ve buda, akciğer epiteli tarafından proinflamatuvar kemokinlerin serbest bırakılmasıyla sonuçlanır. Bu durum abartılı bir nötrofilik yanıtı açar, böylece akciğerdeki hasar da kötüleşir.

COVID-19 ile enfekte olan bireylerin büyük bir kısmının hastalığı sessiz ve asemptomatik olarak geçirdiği bildirilmektedir. Hastalığı daha ağır olarak geçiren bireylerde ise ateş, öksürük, halsizlik, kas ağrıları ve nefes darlığı gibi semptomlar belirgin hale gelmektedir. Daha az sıklıkta burun tıkanıklığı, baş ağrısı, burun akıntısı, boğaz ağrısı, tat-koku kaybı, kusma ve ishal görülebilmektedir. Semptomatik hastalarda hafif, orta, ağır ve kritik olmak üzere 4 farklı klinik tablo tanımlanmıştır. COVID-19 hastalığı saptananların %80'inde pnömoninin olmadığı veya hafif bir pnömoninin olduğu bildirilmektedir (15). Bu hastalarda radyolojik bulgular belirgin değildir. Orta düzeyde COVID-19 enfeksiyonu bulunan hastalar; yüksek ateşle birlikte, solunum sayısının  $<30/\text{dk}$ , oda havasında  $\text{O}_2$  saturasyonu  $> \%90$  olduğu ve görüntüleme orta düzeyde akciğer tutulumu ( $< \%50$ ) olan hastalar olarak tanımlanmaktadır. Ağır hastalık bulunan olguların %13,8'ini oluştururken bu hastalarda dispne, solunum sayısı  $>30/\text{dk}$  olacak şekilde takipne, belirgin hipoksi ve görüntüleme %50'den fazla pnömonik infiltrasyonlar mevcuttur. Kritik enfeksiyon ise hayati tehlikenin olduğu solunum yetmezliği, ARDS, multiorgan disfonksiyonu, şok veya sepsisin geliştiği hastaları ifade etmektedir ve hastaların %4,7'sini kapsamaktadır (15). Çin hastalık kontrol merkezinin 2020 Nisan ayında yaptığı 44500 COVID-19 olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %81'inin hafif-orta seyirli olduğu, %14'ünde ağır hastalık %5'inde ise şiddetli hastalık geliştiği saptanmıştır (4).

Oldukça yüksek oranda mortaliteye yol açması, sağlık sistemlerinin aşırı yüklenmesi, karantina ve seyahat kısıtlamaları sonucunda tüm dünyada ekonomik olarak ağır koşulların ortaya çıkması nedeniyle hastalığın sonlandırılması için büyük çabalar gösterilmiştir. Aşıların geliştirilmesi dışında kalıcı bir tedavinin olmadığına anlaşılması, bu alanda bilim dünyasının

yoğun bir çaba içine girmesine yol açmıştır. Başlangıçta atenüe virüs aşuları ile sonrasında ise mRNA bazlı aşular ile hastalığın kontrolü sağlanmaya çalışılmıştır. Tüm dünyada bir aşı seferberliği ilan edilmiş ve genel toplumun %70-80'nini aşılama hedefiyle olağanüstü gayret gösterilmiştir. Tüm bu çabalar sonuç vermiş ve 2,5 yılın sonunda 6.2 milyon kişinin ölümü gibi ağır bir mortalite tablosuna rağmen kısmen hastalık kontrolü sağlanabilmiştir. Viral hastalıkların temel özelliği olan mutasyonlar sonrasında yeni suşların ve hastalık tiplerinin ortaya çıkması bu konuda alınması gereken tedbirlerin daha uzun süre kaldırılamayacağını göstermiştir.

Solunum sisteminde hızla yayılım özelliği, belirgin alt solunum yolları enfeksiyonuna rağmen alınan orofarengeal sürüntülerde virüsün saptanamaması ve ilk değerlendirme sırasında yapılan direkt X-ışını grafisi incelemelerinde hastalığın tam olarak belirlenemediğinin anlaşılması üzerine erken dönemde tanıyı kolaylaştırabilecek alternatif yöntemler aranmaya başlanmıştır. BT incelemeleri bu açıdan önemlidir ve ciddi hastalık riski olan bireylerin önceden tanınabilmesi amacıyla ilk başvuru anında yapılmaya başlanmıştır. Yapılan araştırmalar klinik durumları daha hafif olsa bile ağır solunum sistemi tutulumu olan hastaların daha erken dönemde tanınabileceğini göstermiştir. Bu nedenle hem enfeksiyonun tanısında hem de hastalığın şiddetini belirlemede toraks BT önemli rol oynamaktadır. Toraks BT incelemeleriyle COVID-19 hastalarında genellikle akciğer alt loblarına lokalize olabilen periferik dokulara yerleşimli buzlu cam görüntüsü tipik radyolojik bulgu olarak dikkati çekmiştir. Daha az sıklıkta ise ince retiküler opasiteler, vasküler kalınlaşmalar, ters halo işaretleri ve hava bronkogramları görülebilmektedir.

Bilgisayarlı tomografi, x-ışınının bilgisayar teknolojisi ile birlikte kullanılarak görüntü elde edilmesi temeline dayanan radyolojik bir yöntemdir, teşhis ve tedavi amacıyla uzun süredir kullanılmaktadır. Bu inceleme hastanın toraks giriminin başladığı T1 vertebra kesitinden başlayarak 5 mm aralıklarla alınan kesitlerle toraks bitiminin olduğu kostofrenik sinüse kadar

olan görüntü alanlarını kapsamaktadır. Düşük doz toraks BT inceleme, standart BT protokollerine göre hastayı daha düşük dozda radyasyona maruz bırakmasına rağmen klinik teşhis için yeterli görüntü kalitesi sağlayabilen BT inceleme çeşididir. Düşük doz toraks BT, COVID-19 pandemisinde direkt grafi ile birlikte en sık kullanılan radyolojik inceleme yöntemi olup direkt grafiyle karşılaştırıldığında dokuların süperpozisyonunun daha az olması ve doku-lezyon özelliklerinin daha detaylı gözlemlenebilmesi gibi avantajları bulunmaktadır. Bu inceleme esnasında görüntü alanına toraks içi yapıların dışında renal yapılar, mide, hepatic yapılar ve adrenal bezler de girebilmektedir. Bu nedenle doğrudan olmasa bile bu organlara ait hastalıklar rastlantısal olarak saptanabilmektedir. Bu organların insidental olarak saptanan lezyonları daha sonra incelenmek üzere hastalar ilgili bölümlere yönlendirilmektedir.

### **COVID-19 hastalığının komplikasyonları ve risk faktörleri**

COVID-19 enfeksiyonunun daha çok yetişkinlerde enfeksiyona yol açtığı, hastalığın ciddiyetinin erkeklerde ve ileri yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir. Ayrıca hipertansiyon, diyabet, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, malignite, serebrovasküler hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, primer immün yetmezlik ve immünsüpresif ilaç kullanımı durumlarına sahip bireylerde daha ağır seyrettiği ve mortalitenin bu hastalarda belirgin olarak arttığı bildirilmiştir. COVID-19 enfeksiyonuna sahip bireylerin komorbiditelerinin incelendiği bir meta analizde hastalarda %17 oranında hipertansiyon, %8 oranında diyabetes mellitus, %5 oranında kardiyovasküler hastalıklar, %2'sinde ise solunum sistemi hastalığı saptanmıştır (7). Bu hastalarda görülen risk artışının ACE2 ekspresyonunun azalmasıyla ilişkili olduğu saptanmıştır. Obezite proinflamatuvar bir durum olup düşük yoğunlukta kronik inflamasyonun bu hastalarda sürekli olarak mevcut olduğu saptanmıştır (16). Obez hastalarda adipositlerden salınan proinflamatuvar sitokinlerin yaygın endotelial inflamasyona yol açarak COVID-19 hastalığının mortalite ve morbiditesini

arttırabileceği saptanmıştır. Ayrıca abdominal obezitenin solunum kaslarında neden olduğu hareket kısıtlılığının akciğer ventilasyonunu bozarak yine mortalite ve morbidite üzerine olumsuz etkileri olabileceği düşünülmektedir. Wu ve arkadaşlarının yapmış olduğu, 2020'de COVID-19 ile enfekte 280 hastanın verilerinin retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada vücut kitle indeksinin ağır ve kritik hastalığa sahip bireylerde hafif-orta enfeksiyonlu hastalara göre anlamlı derecede fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere serebrovasküler ve diğer endokrin sistem hastalıklarının da ağır enfeksiyonu bulunan olgularda daha fazla görüldüğü gözlemlenmiştir (17).

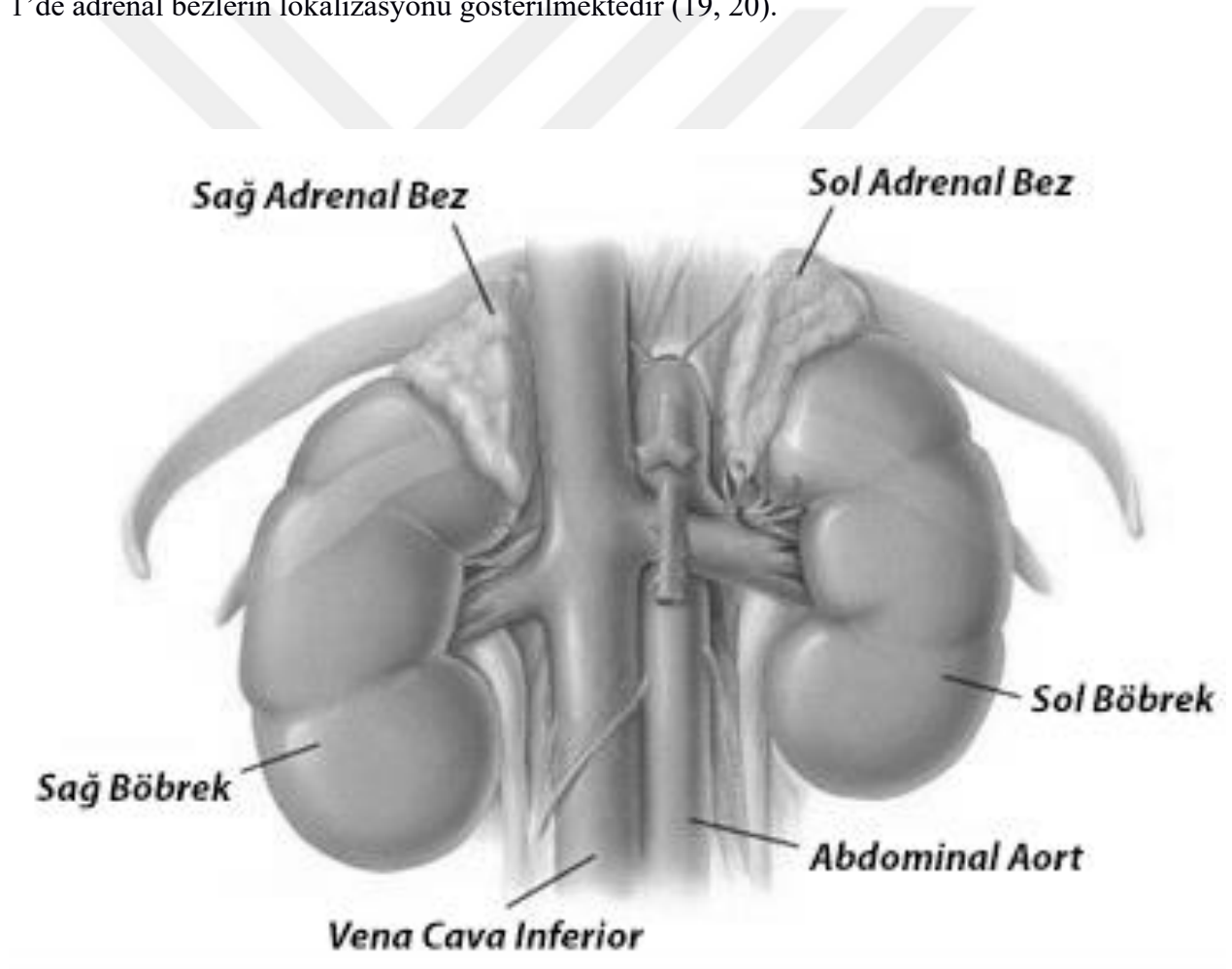
ABD'de 20 Ocak 2020 ve 26 Mayıs 2020 tarihleri arasında 24 sağlık kuruluşundaki 31461 COVID-19'lu yetişkin hastanın dahil edildiği retrospektif kohort çalışmasında hastaların komorbiditeleri ve bunların mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır. Hastalarda en sık görülen komorbiditeler; kronik akciğer hastalığı (%17,5 n = 5513) ve diabetes mellitus (%15,0 n = 4710) olarak saptanmıştır. Miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, demans, kronik akciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı ve metastatik solid tümör varlığının mortaliteyi belirgin olarak arttırdığı gözlemlenmiştir (18).

### **Adrenal bezlerin yapısı, anatomisi ve fizyolojisi**

Adrenal bezlerin anatomisi ilk olarak 1563'te Bartholomeo Eustacius tarafından tanımlanmıştır. Uzun bir dönem sonra 19 ve 20 yüzyılda bu alanda en büyük araştırmaları Thomas Addison, Jerome Conn ve Harvey Cushing yaparak adrenal bezlerin yapısı ve hastalıklarının daha iyi tanınmasını sağlamışlardır. Adrenal bez fizyolojik ve anatomik olarak korteks ve medulla olmak üzere 2 kısma ayrılır. Bu iki kısmın işlevleri, özellikleri, görünümleri ve embriyonik gelişimleri tamamen farklıdır. Adrenal korteksi oluşturan hücreler fetal hayatın 4. haftasından itibaren ürogenital kabarıklığın medialindeki primitif mezodermden köken alırlar.

Daha sonra farklılaşarak endokrin aktivitedan sorumlu başlıca steroid hormonları üretirler. Adrenal medullayı oluşturan hücreler ise gestasyonun 9. haftasında ektoderm kökenli nöral krest hücrelerinin adrenal beze göç etmesiyle oluşurlar. Aslında santral sinir sistemi hücreleriyle benzer yapıda olan bu nöroendokrin dokular katekolaminleri salgılayarak sempatik sistem aktivitesi üzerine önemli katkılarda bulunurlar.

Yetişkin adrenal bezi; T11 ve L1 vertebralar arasında, retroperitoneal yerleşimli, böbreğin hemen üzerinde ve posteromedialinde yer alan, yaklaşık olarak 4-6 gram ağırlığında, 2 cm genişliğinde, 5 cm uzunluğunda ve 1 cm kalınlığında piramidal yapıda organlardır. Şekil-1'de adrenal bezlerin lokalizasyonu gösterilmektedir (19, 20).

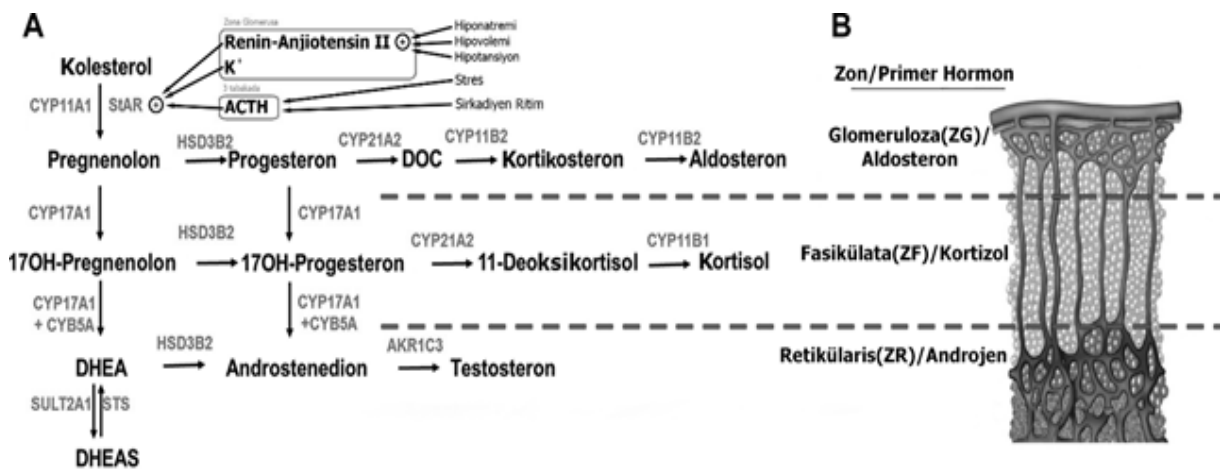


Şekil-1: Adrenal bezlerin böbrekler ve büyük vasküler yapılarla ilişkisi (19, 20)

(Görsel Lippincott Williams & Wilkins 2008'den uyarlanmıştır.)

Morfolojik ve histolojik olarak birbirinden ayrı iki kısımdan oluşan adrenal bezin içteki nöroendokrin hücreleri medullayı, dıştaki endokrin hücreler ise 3 ayrı tabaka halinde korteksi oluşturmaktadır. Normal bir adrenal korteks koyu sarı renkte, sıkı bir kıvamda ve ince granüler bir yüzeye sahiptir, bu da onu çevreleyen yağ dokusundan ayırt edilmesini sağlar. Korteks, normal bir bezin hacminin %80 ila 90'ını oluşturur. Adrenal medulla ise kırmızı-kahverengi renktedir ve hilum dışında tamamen adrenal korteks tarafından çevrelenmiştir. Medulla, normal bir adrenal bez hacminin %10 ila %20'sini oluşturur.

Adrenal Korteks; yapısal ve fonksiyonel olarak farklılıklar içeren üç tabakadan oluşur. Bu tabakalar; zona glomeruloza (ZG), zona fasikülata (ZF) ve zona retikularis (ZR)'dir. ZG'de başlıca mineralokortikoidler olan aldosteron ve deoksikortikosteron, ZF'de kortizol ve kortikosteron gibi glukokortikoidler, ZR'de ise dehidroepiandrostenodion sülfat (DHEA-S), androstenodion, 17- hidroksiprogesteron ve testosteron gibi başlıca androjenler sentezlenmektedir. Her üç tabakadan da sentezlenen bu hormonlar steroid yapısındadır. Adrenal korteks hormonların öncül molekülü kolesteroldür ve dolaşımda bulunan düşük dansiteli lipoproteinden (LDL) sağlanmaktadır (21, 22). Şekil 2'de Adrenal korteksin katmanları ve steroid hormon sentez basamakları bir arada gösterilmektedir.

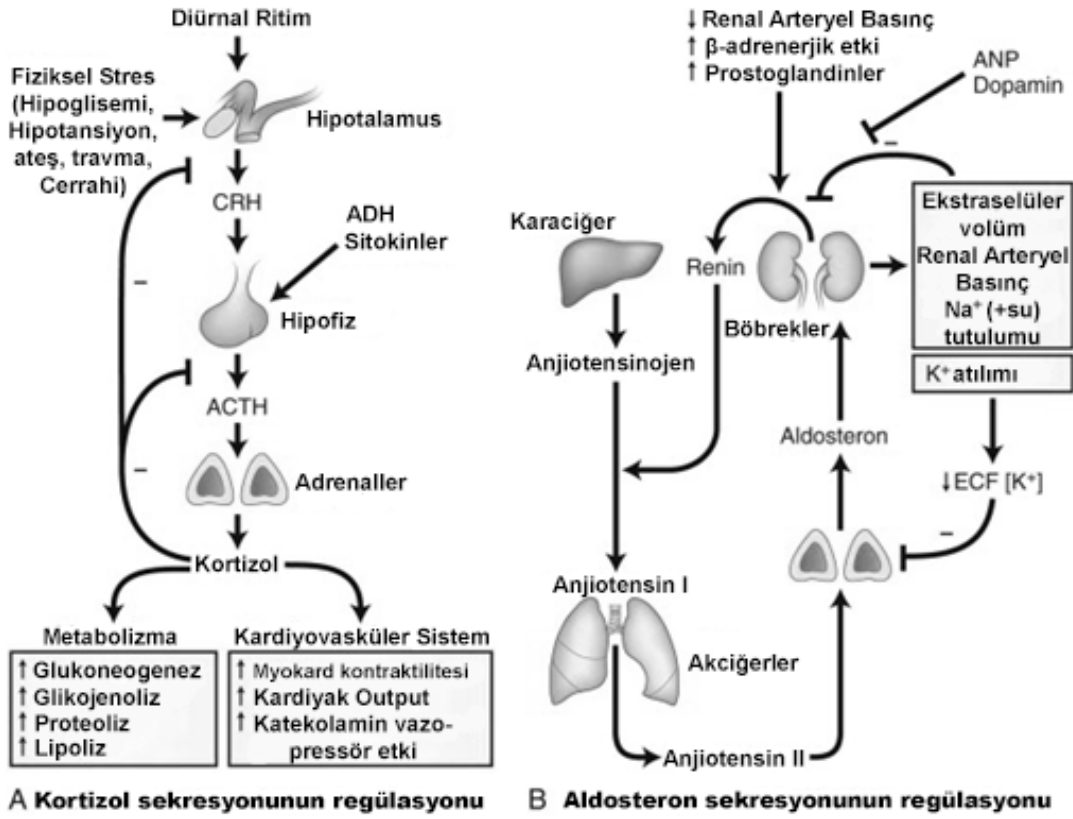


ACTH: adrenokortikotropik hormon, K : potasyum, DOC: deoksikortizon, DHEA: dihidroepiandrostenodion, DHEAS: dihidroepiandrostenodion-sülfat

Şekil-2: Adrenal korteks tabakaları, bu tabakalarda üretilen hormonlar ve steroidogenez

\*Bu görsel *Endocrinology and metabolism clinics of North America*'dan uyarlanmıştır (23).

Adrenal korteksin steroid hormon sentezi başlıca hipofizer adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve renin-anjiyotensin etkisi altında yapılmaktadır. ACTH uyarısı ise hipotalamik bir hormon olan kortikotropin serbesleştirici hormon (CRH) tarafından yapılmaktadır. CRH-ACTH ve adrenal steroid hormon sentezinin tümüne hipotalamo-pitüiter adrenal (HPA) aksı denilmektedir. Renin, anjiyotensin ve aldosteron üretim sistemine ise kısaca RAAS denilmektedir. Bu akslarda uyarıcı hormonların etkisiyle yukarıdan aşağıya olan uyarıya pozitif feedback denilirken, üretilen hormonların uyarıcı hormonları baskılamasına ise negatif feedback denilmektedir. Şekil 3'te normal bir kişide HPA aksı ve RAAS ayrıntılı olarak gösterilmektedir.



CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon, ACTH: Adrenokortikotropik hormon, ANP: Atriyal natriüretik peptit, ADH: Antidiüretik hormon, ECF [K<sup>+</sup>]: Ekstraselüler potasyum fraksiyonu, Na<sup>+</sup>: Sodyum

### Şekil-3: Normal bir kişide kortizol ve aldosteron salgısı

**A, Hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) aks; B, Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS).**

(Görsel Williams textbook of endocrinology 12th edition'dan alınmış ve türkçeleştirilmiştir.)

Adrenal korteksin ZF tabakasında üretilen başlıca hormonlar glukokortikoidlerdir. Enerji metabolizması, kardiyovasküler sistem aktivitesi, bağışıklık sistemi, homeostaz ve vücudu strese karşı korumak gibi önemli fonksiyonları vardır. Glukokortikoidler diyabetojenik etkiye sahiptirler; protein ve lipid katabolizması sonucunda insülin direncine yol açarlar. Dolaşımdaki kolesterol ve trigliseritlerde artışa neden olurlar, ancak HDL-kolesterol seviyelerini düşürmektedirler.

Glukokortikoidler, adiposit farklılaşmasını ve adipogenezin uyararak visseral veya santral adipoz dokuda artışa ve santral bölgede Cushing sendromuna özgü obeziteye yol açarlar. Glukokortikoidler cilt, kas ve diğer bağ dokularında proteinlerin ve kollajenin yıkımına sebep olarak ciltte incelme ve kaslarda atrofiye sebep olurlar. Kemik yapımını ve kütlelerini azaltarak osteoporotik sürece zemin hazırlarlar. Metabolizmada antiinflamatuvar etkiye sahip olan glukokortikoidler, immünsüpresyona, peptik ülserasyona, lineer büyümede yavaşlamaya, su tuz retansiyonuna, hipertansiyona, gözlerde glokoma ve depresyon ve psikoz gibi psikiyatrik hastalıklara yol açabilirler (24).

Aldosteron gibi belirgin mineralokortikoid aktivitesi olan hormonlar ACTH, AT II ve serum potasyum düzeylerindeki değişimlere yanıt olarak ZG'dan salgılanırlar (Şekil-3). Somatostatin başta olmak üzere; heparin, ANP ve dopamin aldosteron sentezini doğrudan inhibe eder. Renin, renal arteriyel kan basıncının azalmasına bağlı olarak böbrekteki jukstaglomerüler hücrelerin uyarılması sonucunda salgılanır. Salgılanan renin AT I'i AT II'ye dönüştürerek aktifleştirir. Aktifleşen AT II ise anjiyotensin reseptörü aracılığıyla başlıca şu etkileri gösterir; **(1)** ZG'dan aldosteron salgısını artırarak; ekstraselüler volüm ve kan basıncını normal aralıklarda koruma işlevi görür. **(2)** AT1 reseptörleri üzerinden vazokonstriksiyona neden olarak, kan basıncını artırır ve renal kan akışını azaltır. **(3)** Adrenal medulladan norepinefrin ve epinefrin salgılanmasını sağlar. **(4)** Sempatik sinir sisteminin aktivitesini artırır ve **(5)** vazopressin salınımını uyarır. AT II etkisiyle üretimi artan aldosteron ise böbrekte distal

tübülde sodyum ve suyun tutulumunu arttırırken, potasyumun atılımını hızlandırır. Hiperaldosteronizm sonucunda bu nedenlerle plazma, ekstraselüler volüm ve periferik vasküler dirençte artış ortaya çıkar ve hipertansiyon gelişir

Adrenal androjen salgısı başlıca ACTH uyarısı altında ZR'den gerçekleştirilmektedir. Dihidroepiandrosteron (DHEA), Dihidroepiandrosteron-sülfat (DHEA-S), androstenodion ve 17-Hidroksi progesteron gibi başlıca androjenler, premenopozal kadınlarda dolaşımdaki androjenlerin önemli bir kısmını (>%50) oluştururlar (25). Erkeklerde androjenlerin başlıca üretim merkezi testislerdir, ancak adrenal korteksten de önemli miktarda androjen üretimi olmaktadır.

Adrenal medullada üretilen katekolaminler ise birçok kardiyovasküler ve metabolik süreci etkilerler. Kalp atım hızını, kan basıncını, miyokardiyal kontraktileteyi ve kalbin iletim hızını arttırırlar. Katekolaminler, tirozinden sentezlenir. Tirozin de sırasıyla önce 3,4-dihidroksifenilalanin'e (DOPA), ardından dopamine, dopamin de son olarak norepinefrine dönüştürülür. Adrenal medullada, norepinefrin granülden sitoplazmaya salınır, burada feniletanolamin N-metiltransferaz (PNMT) enzimi onu epinefrine dönüştürür. Normal adrenal medüller dokuda salınan katekolaminlerin yaklaşık %80'i epinefrindir. Ayrıca kortizol, PNMT için bir kofaktör görevi görür, bu iki durum epinefrin salgılayan neoplazmların neden yalnızca adrenal medullada lokalize olduklarını açıklar. Glukokortikoidler dışında stres yaratan enfeksiyon, miyokard enfarktüsü, anestezi ve hipoglisemi gibi durumlar da adrenal medüller katekolamin salgılanmasını uyarmaktadırlar. Katekolaminler monoamin oksidaz (MAO) ve Katekol-O-metiltransferaz (COMT) adlı iki enzim yolu yoluyla metabolize edilerek uzaklaştırılır, daha az miktarda ise renal atılım yoluyla dolaşımdan uzaklaştırılır. Bu işlemler esnasında COMT enzimi epinefrini metanefrine, norepinefrini ise normetanefrine dönüştürür. Bu metabolitlerin düzeyinin ölçülmesi feokromasitoma tanısında önemli yer tutmaktadır.

### **Adrenal bez hastalıkları ve tümörleri**

Endokrin bezlerin her birinde hipoaktivite, hiperaktivite ve non fonksiyonel tümörler veya kanserler gelişebilir. Adrenal bezlerin kompleks yapısı nedeniyle her bir bölgeden üretilen hormonların izole veya kombine artışı ile seyreden hastalıklar görülebilir. Adrenal korteksin hipoaktivitesi başlıca Addison hastalığına yol açarken, hiperaktivitesi ise yapımı artan hormonun tipine göre Cushing sendromu, hiperaldosteronizm ve hiperandrojenizme yol açmaktadır. Adrenal medullanın hipoaktivitesi çok nadir görülebilen bir durum iken hiperaktivitesi ile seyreden feokromasitomalar ise daha yaygındır. Hormon hiperaktivitesi ile seyreden hastalıklar her bir histolojik hücre gurubunun hiperplazisinden veya bu hücrelerden köken alabilen primer tümörlerden kaynaklanabilir

Diğer endokrin organlarda olduğu gibi adrenal bezlerin de hormon aktif veya inaktif, benign veya malign tümörleri olabilir. Ayrıca adrenal bezlere başka organlara ait tümörler metastaz yapabilirler. Akciğer, böbrek ve meme kanseri gibi solid organ tümörleri yanında, lenfoma ve malign melanom gibi farklı dokulardan kaynaklanan malign tümörler adrenal glandlara metastaz yapabilirler. Tablo 1’de adrenal bezde görülebilen tümörler ve bunları sıklığı toplu olarak verilmektedir.

**Tablo-1: Adrenal Kitlelerin Sınıflandırılması (26)**

KİTLE	SIKLIK (%)
<b>Benign</b>	
Adrenokortikal adenom	
<i>Endokrin-inaktif</i>	60–85
<i>Kortizol-üreten (Cushing sendromu)</i>	5–10
<i>Aldosteron-üreten (Conn sendromu)</i>	2–5
Feokromositoma	5–10
Adrenal myelolipom	<1
Adrenal ganglionörom	<0.1
Adrenal hemanjiom	<0.1
Adrenal kist	<1
Adrenal hematom/hemorajik enfarkt	<1
<b>Malign</b>	
Adrenokortikal karsinom	2–5
Malign feokromositoma	<1
Adrenal nöroblastom	<0.1
Lenfoma (primer adrenal lenfoma dahil)	<1
Metastazlar (sıklıkla meme ve akciğer)	1–2

### Adrenal İnsidentalomalarda Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

Adrenal görüntülemeler tümörlerin lokalizasyonu, tümör dokusunun karakterizasyonu, tümör boyutunun belirlenmesi, benign veya malign özelliklerin ayırt edilmesi ve olası metastazları değerlendirmek üzere yapılır. BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) inceleme sırasında lezyonun içerdiği yağ doku miktarı belirlenerek dokunun malign veya benign özellikler gösterip göstermediğine bakılır. Malign lezyonlarda yağ içeriği az iken benign lezyonlarda belirgin olarak yüksektir.

Adrenal kitle görüntülemesinde ultrasonografi (USG) gibi non-spesifik ve hassasiyeti düşük görüntüleme tetkikleri yanında günümüzde en yaygın kullanılan yöntem dinamik trifazik BT'dir. Bu incelemelerde dokunun yağ içeriği Hounsfield Ünitesi (HU) birimiyle ölçeklendirilir. Trifazik incelemenin ilk fazında kontrastsız görüntüler alınır. Bu esnada BT'de atenüasyon derecesinin  $\leq 10$  HU olarak bulunması kitlenin büyük olasılıkla benign karakterde olduğunu düşündürür. Bu değerlendirmenin duyarlılığı  $> 90\%$ , özgüllüğü ise  $50-100\%$  olarak kabul edilmektedir. Adrenal adenomların  $30\%$ 'unda ve malign kitlelerde düşük yağ içeriğine bağlı

olarak atenüasyon derecesi genellikle  $> 10$  HU'dur. Trifazik incelemenin ikinci fazında kontrast madde verildikten 10–15. dk sonraki görüntülemelerde kitlenin kontrastlanma oranı değerlendirilir. Üçüncü fazda ise kontrastı tutmuş olan kitleden kontrastın ayrılma hızına bakılır. Kontrast öncesi ve sonrası atenüasyon derecesi incelenirken kullanılan rölatif washout oranının (RPW) $> \%40$  ve mutlak washout oranının $> \%60$  olması kitleninin yağ içeriğinin fazla, natürünün ise çoğunlukla benign olduğunu gösterir. Kontrastı tutma ve bırakma hızı yavaş kitlelerin yağ içeriğinin az olduğu, bu dokunun malign olma olasılığının yüksek olduğunu gösterir. Bu yöntemin  $\%82$ – $97$  duyarlılığa ve  $\%92$ – $100$  özgüllüğe sahip olduğu bildirilmektedir.

MRG, adrenal lezyonların değerlendirilmesinde kullanılabilen bir diğer inceleme yöntemidir. MRG ile adrenal lezyonlar değerlendirilirken T1 ve T2 ağırlıklı sekanslar sırasında yağ baskılama ile out-faz ve in-faz görüntülemeler arasında kimyasal shift incelemesi yapılır. Yağdan zengin adenomlar in-faz incelemelerde yüksek, out-faz incelemelerde ise düşük sinyal yoğunluğu verirler. Bu görüntüleme özelliklerinin varlığı malign veya benign lezyonların ayırımında  $\%84$ – $100$  duyarlılığa,  $\%92$ – $100$  özgüllüğe sahip olduğu saptanmıştır.

BT veya MRG ile yeterince değerlendirilemeyen adrenal kitleler, fonksiyonel nükleer tıp incelemeleri ile daha ayrıntılı değerlendirilebilir. Ayrıca şüpheli lezyonların değerlendirilmesinde ve metastatik veya tekrarlayan tümörlerin tanımlanmasında kullanılabilirler.  $^{131}\text{I}$ -6-iyodometil norkolesterol (bir kolesterol analogu) ile sintigrafi, adrenal kortikal adenomları karsinomlardan ayırt edebilir. Feokromositomalar,  $^{123}\text{I}$ - ve  $^{131}\text{I}$ -MIBG sintigrafisinde anormal ve/veya artmış tutulumu sahip alanlar olarak görülebilir. Adrenal insidentaloma görüntülemesinde mevcut nükleer tıp modaliteleri arasında tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) de yer almaktadır. (1)

### **Adrenal İnsidentaloma Kavramı ve Yönetimi**

Adrenal insidentalomalar BT ve otopsi serilerinde belgelendiği gibi genel

popülasyonda %2-6 prevalansa sahiplerdir. Prevalans yaşla birlikte artar, 40 yaşlarında %1 oranında, 70 yaşlarında ise %7 oranında adrenal kitle bulunduğu bildirilmektedir. Kesitsel görüntülemenin yaygın kullanımıyla da kitle prevalansı artmıştır (27). Adrenal insidentalomaların sıklığı otopsi serileri, cerrahi girişimler ve radyolojik inceleme yöntemlerine göre farklı oranlarda bildirilmektedir. Örneğin; otopsi serilerinde bu oran %1.05 ile % 8.7 arasında bildirilmektedir (28). 2006 yılında İtalya Turin Üniversitesi'nde yapılan yüksek çözünürlüklü tomografilerin kullanıldığı bir çalışmada, akciğer kanseri tanılı 520 hastada toraks BT'de adrenal insidentaloma prevalansının %4,4 olduğu bildirilmiştir (29). 25 otopsi serisinin incelendiği bir başka çalışmada 87065 vakada %6 oranında adrenal insidentaloma saptanmıştır (30). Aİ prevalansı yaşlı hastalarda daha yüksek oranda görülmektedir (31) ve en sık 5. ve 7. dekadlarda saptanmaktadır. (30, 32). Ayrıca seçilen hasta gruplarının özelliklerine bağlı olarak hastalığın prevalansı değişmektedir. Obez, diyabetik ve hipertansif hastalarda oran daha yüksektir (31). 739 otopsi serisinde, normotansif hastaların % 9'unda ve hipertansiyonu olan hastaların % 12 sinde boyutları 2 mm ila 4 cm arasında değişen adrenal kitleler saptanmıştır (33).

Adrenal insidentaloma saptandıktan sonra ileri değerlendirmeler yapılarak lezyonun fonksiyonel açıdan hormon aktivitesi gösterip göstermediği ve malignite potansiyeli saptanmalıdır. Ayrıca köken aldığı dokunun belirlenmesi de önemlidir. Adrenal kitlelerin büyük bir çoğunluğu korteksten kaynaklanmaktadır ve endokrin açıdan nonfonksiyonel özelliğe sahiplerdir. Bununla birlikte, daha büyük seriler, kortizol veya aldosteron üreten bir adrenokortikal adenom veya katekolamin fazlalığı ile ilişkili feokromositoma nedeniyle adrenal nodüllerin %10-25 kadarının hormonal olarak aktif olduğunu göstermektedir (Tablo-1). Fonksiyonel adrenal kitleler ürettikleri hormona bağlı olarak klinik tablolara neden olurlar. Kortizol üretimi fazla olduğunda Cushing sendromundan, aldosteron üretimi fazla olduğunda hiperaldosteronizmden, androjen üretimi fazla olduğunda ise virilizan hastalıklardan

bahsedilebilir. Medulladaki nörendokrin hücrelerden köken alan feokromasitomalar fonksiyonel iken nöroblastom ve ganglionöromlar ise non-fonksiyonel medullar kitleleri oluşturmaktadır (34).

Adrenal insidental kitlelerin %10-15'i bilateral olarak saptanmaktadır. Bilateral adrenal kitlelerin ayırıcı tanısında metastatik tümörler dışında konjenital adrenal hiperplazi, bilateral makronodüler hiperplazi, bilateral hemoraji (Waterhouse-Friderichsen sendromu), lenfoma, amiloidoz veya tüberküloz gibi infiltratif hastalıklar yer almaktadır. Primer adrenokortikal karsinomlar oldukça nadirdir ve hastaların %2-5'inde adrenal kitlelerin nedeni olarak saptanmaktadır (Tablo-1).

### **Cushing Sendromu**

Cushing sendromu (CS), glukokortikoid düzeylerindeki artışa bağlı olarak ortaya çıkan, çok sayıda sistemi etkileyebilen bir klinik durumdur. En sık sebebi glukokortikoid ilaçların kullanımını sonucunda gelişen ekzojen CS'dur. Bu hastalar oral, sistemik, intraartiküler, topikal veya inhaler steroid kullanımını konusunda dikkatle sorgulanmalıdır.

Endojen nedenleri daha nadirdir, hipofizer, adrenal veya ektopik yolla HPA aksın aşırı uyarılması sonucunda ortaya çıkar, normal feed-back mekanizmasının ve kortizol salınımındaki normal sirkadiyen ritmin kaybıyla sonuçlanır. Subklinik Cushing sendromu ise belirgin CS kliniği olmaksızın, biyokimyasal olarak süprese edilemeyen otonom kortizol salgılanmasına denmektedir ve adrenal insidentalomalı hastalarda en sık saptanan endokrin anormalliktir. Klinik şüphe oluşan kişilerde CS açısından ilk yapılması gereken işlem hiperkortizolemi varlığının gösterilmesidir.

CS'lu hastalarda kilo artışı ve santral obezite, kadınlarda düzensiz menstruasyon ve hirsutizm, psikiyatrik bozukluklar, sırt ağrısı, kas güçsüzlüğü, kemik kırıkları, saç kaybı, pletore, aydede yüzü, hipertansiyon, kolay morarma, strialar, kas güçsüzlüğü, ayak ödemi,

pigmentasyon artışı, diyabetes mellitus (DM), osteoporoz, böbrek taşı gibi semptom ve bulgular yaygın olarak görülebilmektedir. Tablo 2’de CS belirtileri ile görülme sıklıkları toplu olarak verilmektedir.

**Tablo-2: Cushing Sendromlu Hastalardaki Belirtilerin Prevalansı (35)**

	<i>Hastaların Yüzdesi</i>
<b><i>Semptomlar</i></b>	
Kilo alımı	91
Düzensiz Menstruasyon	84
Hirsutizm	81
Psikiyatrik bozukluk	62
Sırt ağrısı	43
Kas Güçsüzlüğü	29
Kemik kırıkları	19
Saç kaybı	13
<b><i>Bulgular</i></b>	
Obezite	97
<i>Trunkal Obezite</i>	46
<i>Yaygın Obezite</i>	55
Pletore	94
Aydede yüzü	88
Hipertansiyon	74
Kolay Morarma	62
Strialar	56
Kas Güçsüzlüğü	56
Ayak ödemi	50
Pigmentasyon	4
<b><i>Diğer Bulgular</i></b>	
Diyabetes Mellitus	50
<i>Aşikar Diyabetes Mellitus</i>	13
<i>Bozulmuş glukoz toleransı</i>	37
Osteoporoz	50
Böbrek taşı	15

Hiperkortizolemi şüphesi olan hastalar egzojen alım dışlandıktan sonra, endojen aşırı hormon üretimi açısından değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmelerin ilk basamağı tarama, ikinci basamağı konfirmasyon, üçüncü basamağı ise lokalizasyondur.

Birinci basamak tarama testleri;

(1) Gece yarısı serum veya tükürük kortizol düzeyi ölçümü (en az iki ölçüm)

(2) 24 saatlik idrarda serbest kortizol (UFC) atılımı (36) (en az iki ölçüm)

(3) 1 mg deksametazon supresyon testi (DST)

Bu amaçla en sık kullanılan test 1 mg düşük doz DST'dir. Gece saat 23:00 'te 1 mg deksametazon tableti oral yolla verilerek ertesi sabah aç olarak kortizol ölçümü yapılır. Test sonucunda plazma kortizol değeri  $<1.8 \mu\text{g/dl}$  ise Cushing sendromu tanısı dışlanabilir (36, 37). Düşük doz DST ile baskılanma olmayan ve diğer tarama testleri ile hiperkortizolizmi doğrulanan hastalarda ikinci basamak testler planlanır. Saat 23:00'te uyanık iken alınan örnekte kortizol düzeyleri  $>7 \mu\text{g/dl}$  veya uykuda alınan örnekte kortizol  $>1.8 \mu\text{g/dl}$  ise kortizol hipersekresyonundan bahsedilebilir. 24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımının  $>90 \text{mcg}/24$  saat olmasıyla gerçek hastalık kuşkusu artar. Tarama testleriyle CS olasılığı yüksek bulunan hastalarda 2 gün 2 mg DST ile konfirmasyon yapılır ve ACTH düzeyleri ölçülerek odak belirlenmeye çalışılır. 2 gün 2 mg DST sonrası sabah açlık kortizolü halen  $> 1.8 \mu\text{g/dl}$  ve ACTH baskılı ise adrenal, yüksek ise santral veya ektopik hastalık düşünülür.

### **Mineralokortikoid Üreten Adrenokortikal Tümörler ve Primer Hiperaldosteronizm**

Adrenal korteksin ZG tabakasında yerleşik hücrelerin hiperplazi veya tümörleri nedeniyle ortaya çıkabilen, başlıca mineralokortikoid olan aldosteronun hipersekresyonu sonucu gelişen hastalıklardır. Adrenal aldosteron hipersekresyona bağlı olarak gelişirse primer, artmış renin uyarısı sonucu geliştiğinde ise sekonder hiperaldosteronizmden bahsedilebilir. Beklendiği üzere primer hiperaldosteronizm (PHA) hastalarında negatif feedback sonucunda renin suprese olarak bulunur. Hormon ölçümlerinin yaygınlaşması ve hastalık farkındalığının artması sonucunda hipertansiyon tanısı olan hastaların yaklaşık %5-10 gibi büyük bir kısmında altta yatan sebebin PHA olduğu düşünülmektedir. İncelenen hastalarda bazal plazma renin aktivitesi (PRA) düşük  $<0.1 \text{ng/ml/dk}$  ve plazma aldosteron düzeyi (PA) yüksek  $> 15 \text{ng/dl}$  ve PA/PRA oranı  $> 20$  ise PHA olasılığı yüksektir. PA/PRA oranı  $>30$  ise PHA tanısında %90 sensitif iken, %91 spesifiktir. Artmış aldosteron düzeyleri hipertansiyona ve hipokalemiye yol

açar ve bu hastalarda metabolik alkaloz da bulunabilir (38, 39). Bu hastalarda klinik olarak hipertansiyon, %40 hastada hipokalemi, aldosteron yüksekliği, baskılanmış renin düzeyleri, metabolik alkaloz, hafif hipernatremi, hipomagnezemi, poliüri, polidipsi, sol ventriküler hipertrofi, kardiyovasküler komplikasyonlar görülebilir. Hastalarda hipokaleminin düzeyine göre kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, kramplar, geçici paraliziler görülebilmektedir.

PRA baskılı, hiperaldosteronizm ve PA/PRA oranı  $>20$  bulunarak PHA düşünülen hastalarda bir sonraki aşamada konfirmasyon testlerine başvurulur. Bu testler; salin infüzyon testi, oral tuz yükleme testi, fludrokortizon süpresyon testi ve kaptopril stimülasyon testidir. Sıklıkla ilk iki test kullanılır. Konfirmasyon testleri ile doğrulanan hastalarda lokalizasyon çalışmalarına geçilerek odak bulunmaya çalışılır. Geçmişte en sık PHA sebebi aldosteron üreten adenomlar iken günümüzde idyopatik bilateral adrenal hiperplazinin daha sık görülen bir durum olduğu düşünülmektedir. Daha nadir olarak unilatere adrenal hiperplazi ve adrenal karsinomlarda PHA'e yol açabilmektedir. Etyolojik nedenin bulunması tedavi seçimi açısından önemlidir.

Adrenal bezlerin görüntülenmesinde en sık olarak BT ve MRG kullanılmaktadır. Ancak non-fonksiyonel adrenal insidentalomaların sık görülmesi ve PHA açısından bilatere adrenal hiperplazinin daha yaygın görülen sebep olduğu düşünüldüğünde arada kalınan hastalarda altın standart yöntem adrenal venöz örneklemedir (AVÖ). Adenom saptanan hastaların primer tedavisi cerrahi iken, hiperplazi de temel tedavi medikaldir.

### **Androjen sekrete eden tümörler ve hiperandrojenizm**

Bu tümörler oldukça nadirdir ve genellikle malign olma eğilimindedirler. Erkeklerde daha sessiz olan bu tümörler, kadınlarda menstrüel düzensizlikler, kliteromegali, alopesi ve temporal saç kaybı, hirsutizm, seste kalınlaşma ve kaslarda maskülen gelişim gibi virilizasyon bulguları ile prezente olabilirler. Dolaşımdaki DHEA-S'ın tek kaynağı adrenal bezlerdir. Bu

nedenle adrojen sekrete eden adrenal kitle şüphesi olduğunda DHEA-S düzeyi ölçülmelidir. Bu tümörler genellikle >4 cm olarak bulunurlar.

### **Adrenal medulla kaynaklı tümörler ve Feokromasitoma**

Adrenal medulla kromaffin hücrelerinden kaynaklanan katekolamin salgılayan tümörlere, feokromositoma denmektedir. Hipertansiyonu olan hastaların % 0,2'sinden azında görülebilen nadir neoplazmlardır (40, 41). Yıllık feokromositoma insidansının yaklaşık 100.000 kişide 0.8 olduğu tahmin edilmektedir (42). Feokromositomalar, en sık dördüncü ila beşinci dekatta görülürler, erkeklerde ve kadınlarda görülme sıklıkları benzerdir (43).

Klinik olarak feokromositoma semptomları hastaların yaklaşık %50'sinde mevcuttur ve tipik olarak paroksizmal görülürler. Feokromositomanın klasik triadı; epizodik baş ağrısı, terleme ve taşikardidir. Fakat hastaların çoğunda klasik triad yoktur. Paroksizmal bulgular ve klasik triadın görülmediği hasta grubunda genellikle esansiyel hipertansiyon görülmektedir. Sürekli veya paroksizmal hipertansiyon, feokromositomanın en yaygın belirtisidir, ancak hastaların yaklaşık %5 ila 15'i normal kan basıncı ile başvurabilir. Bazı hastalarda ataklar arasında ortostatik hipotansiyon semptomları gözlemlenebilir. Baş ağrısı semptomatik hastaların %90'ına varan oranda görülürken, terleme semptomatik hastaların %60-70'inde görülür. Feokromasitoma hastalarında sık olarak görülebilen belirti ve bulgular Tablo-3'te gösterilmektedir.

**Tablo-3: Feokromositomada Klinik Bulgular**

Kan basıncı değışiklikleri	Sürekli Hipertansiyon (%50) Paroksizmal Hipertansiyon (%45) (Hipotansiyon ataklarıyla da olabilir) Ortostatik hipotansiyon (düşük plazma hacmi olduğunda) Fiziksel manevraların hipertansiyona yol açmaları Antihipertansif ilaçlara paradoksal yanıt Anesteziye ciddi vazopressör yanıt Normotansiyon (%5-15)
Kardiyak bulgular	Şok (vasküler tonus kaybı, aritmi, düşük plazma volümü veya kardiyak hasara bağlı) Miyokardit Dilate/hipertrofik kardiyomiyopati Kardiyak aritmi (atrial/ventriküler) Dispne ve Pulmoner ödem (kardiyak veya non-kardiyak) Akut miyokard infarktüsü Taşikardi-bradikardi
Nörolojik Bulgular	Mental durum değışikliği Strok (serebral infarkt, emboli veya intrakranial hemorajilere bağlı) Fokal nörolojik semptomlar Hipertansif ensefalopati

Klinik olarak görülen diğer nadir bulgular şunlardır; solukluk, halsizlik, kilo kaybı, sinirlilik, anksiyete, panik görünüm, tremor, papilödem, bulanık görme, poliüri, polidipsi, hematüri, kabızlık, livedo retikularis, Raynaud fenomeni, sedim yüksekliği, insülin direnci, hiperglisemi, lökositoz ve çok nadiren aşırı eritropoetin üretimine bağlı sekonder polisitemi semptomları (baş ağrısı, çınlama, dispne, pletore, hipertansiyon) görülebilir (44, 45).

Feokromasitomanın laboratuvar tansında en sık olarak kullanılan testler, plazma ve idrar katekolamin ve metabolitlerinin düzeyinin ölçülmesidir. Plazma veya 24 saatlik idrarda metanefrin ve normetanefrin düzeyi ölçümleri sensitivite ve spesifitesi en yüksek testler olarak kullanılmaktadır. İdrar ya da plazmada fraksiyone metanefrin düzeylerinin ölçümü, direkt katekolamin düzeylerinin ölçümüne göre daha yüksek sensitiviteye sahiptir. Vanilmandelik asit (VMA), 3-metoksitiramin ve dopamin istenebilecek diğer testlerdir. Ölçülen değerlerde 2-3 kat artış tanı için daha anlamlı kabul edilmektedir. Plazma fraksiyone metanefrin düzeylerinin normal olması, feokromositoma tanısından uzaklaştırırken, yüksek saptanan değerler aynı

düzeyde yönlendirici değildir. Tanı için provokatif testler veya süpresyon testleri günümüzde artık kullanılmamaktadır.

Biyokimyasal olarak feokromasitoma varlığı gösterildikten sonra, lezyonun lokalizasyonu saptanmalıdır. Bu amaçla BT, MRG ve radyonüklid nükleer tıp görüntülemeleri daha sık olarak tercih edilmektedir. Feokromositomada hem BT hem de MRG oldukça duyarlıdır (%98-100), ancak adrenal insidentalomaların daha yüksek prevalansı nedeniyle sadece yaklaşık %70 oranında spesifiktir. BT veya MRG ile lezyon görülemezse, malignite ya da çoklu tümör şüphesi varsa fonksiyonel nükleer tıp görüntülemeleri yapılabilir. Bu amaçla da en çok Ga-68 DOTATATE PET/CT ve metaiyodobenzilguanidin ( $^{131}\text{I}$ -MIBG ve  $^{123}\text{I}$ -MIBG) sintigrafileri kullanılır.

Feokromasitoma tedavisinde temel tedavi seçeneği lezyonun cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Operasyon öncesi hastalar alfa ve beta-bloker tedavi ile işleme hazırlanmalı, 24-48 saat öncesinden yatırılarak yoğun hidrasyon yapılmalıdır. Hastalar anestezi indüksiyonu sırasında veya intraoperatif olarak feokromasitoma krizine girebilirler. Bu nedenle tüm hazırlıklar iyi bir şekilde yapılmalıdır.

### **Non-fonksiyonel Adrenal İnsidentalomalar**

Yapılan hormonal incelemede belirgin bir hormon aktivitesi saptanmayan tümörlere non fonksiyonel Aİ denilmektedir. En sık görülen Aİ tipidir, tek taraflı veya bilateral, benign veya malign olabilirler. Benign oldukları gösterilen tümörler 6 cm boyuta ulaşana kadar takip edilebilirler. Bu aşamaya kadar veya sonrasında klinik bulgulara göre cerrahi kararı verilebilir. BT bulgularına göre lezyonun görünümü benign ve boyutu 4 cm'nin altında ise radyolojik olarak başlangıçta 3-6 ay aralarla kontrolü sağlanabilir. Bu aşamadan sonra yapılan kontrollerin ardından 2-3 yıl boyunca yıllık takip önerilmektedir (46, 47). İlk endokrin değerlendirmede non-fonksiyonel bulunan tümörlerin her kontrolde yeniden fonksiyon varlığı açısından taranması

önerilmemektedir. Yeni gelişen klinik durumlara göre veya tanıdan sonra yılda bir defa olmak kaydıyla 5 yıl boyunca taranabileceği önerilmektedir. 34-79 yaş arasında Aİ saptanan 64 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastalar 12 ila 120 ay takip edilmiş ve lezyonun radyolojik takibinde lezyonun büyüme riskinin ilk yıl %6, 2. yıl %14 ve 5. yıl %29 olduğu saptanmıştır. Aynı hastalar endokrin açıdan takip edildiğinde ise lezyonun fonksiyonel özellik kazanma oranı ilk yıl %17, 2.yıl %29 ve 5.yıl %47 olarak gözlemlenmiştir (48).

### **Adrenokortikal Karsinom**

Oldukça kötü prognoza sahip, nadir bir malign tümördür. Aİ saptanan her hastada mutlaka değerlendirilmelidir. Tüm Aİ olgularının %2-5'inin adrenokortikal karsinom olduğu bildirilmektedir. (Tablo-1). Adrenal lezyonun boyutu arttıkça karsinom olasılığı artmaktadır. Tümör boyutu ile adrenokortikal karsinom riski arasında korelasyon olduğu saptanmıştır. Aİ boyutu 4 cm'den küçük ise malignite sıklığı %2, lezyon 4 ila 6 cm arasında ise %6 ve 6 cm'den büyük ise sıklık %25'tir (49). Antalya/Türkiye'de 2020 yılında yapılan 76 kişilik başka bir retrospektif çalışmada lezyon <4 cm iken malignensi sıklığı %0, 4-6 cm arasında 2.9% ve >6 cm üzerinde ise 13.6% olarak gözlemlenmiştir (50). BT görüntülemelerinde lezyondaki yağ içeriği azaldıkça ve dansitesi arttıkça malignite olasılığı artmaktadır. Hastalığın tedavisi tümörün cerrahi yolla çıkarılmasıdır.

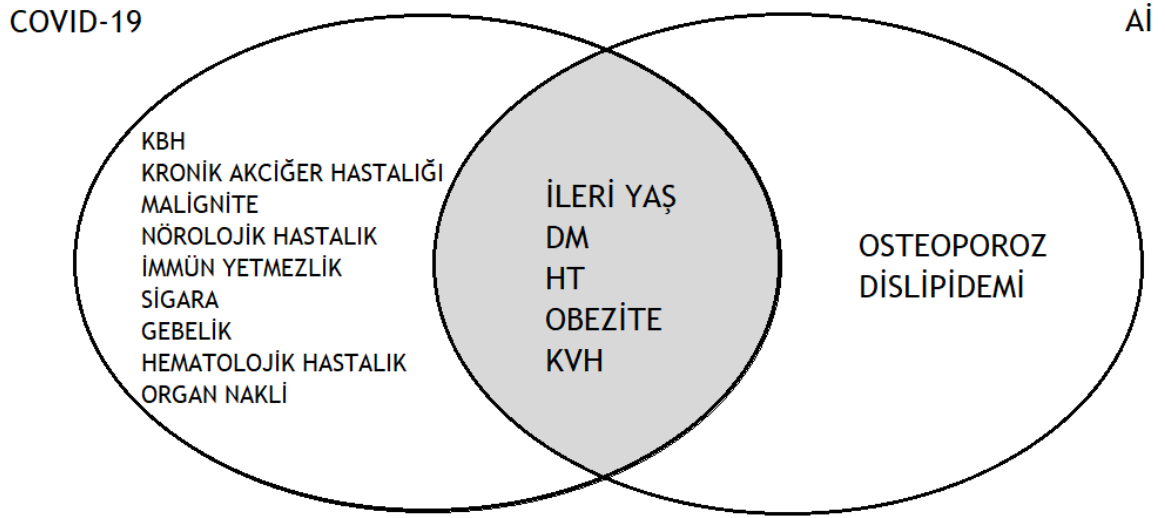
### **Adrenal bez hastalıkları ve COVID-19 enfeksiyonu ilişkisi**

Adrenal korteks hiperaktivitesinin geliştiği durumlar tüm sistemlerde hastalıklara yol açabilir. Örneğin Cushing sendromu birçok fenotipik değişiklik, santral obezite, bağırsıklık sisteminde yetersizlikler, enfeksiyonlara yatkınlık, yaşam kalitesinde ileri derecede bozukluk hipertansiyon, diyabet, metabolik sendrom, osteoporoz, kalp ve damar hastalıkları sıklığında artış gibi sistemik hastalıklara yol açabilir. Mineralokortikoid aktivitesinin arttığı

hiperaldosteronizm ise dirençli hipertansiyon, hipokalemi gibi elektrolit bozuklukları yanında kalp damar hastalığı ve kalp yetmezliği riskinde belirgin bir artışa yol açabilir. Androjen sekresyonun arttığı durumlar erkeklerde daha sessiz olabilirken, kadınlarda hafif kıllanma artışından, ağır virilizasyon bulgularına kadar değişebilen sekseüel bozukluklara yol açmaktadır. Adrenal medulla hiperaktivitesi yapan feokromasitoma gibi başlıca hastalıklar ise hem diyabet gibi metabolik sorunlara hem de ciddi hipertansiyon gibi kardiyovasküler komplikasyonlara yol açabilir.

Yapılan araştırmalar nonfonksiyonel adrenal tümörlerde bile yukarıda bahsedilen sistemik hastalıkların daha sık olarak görüldüğü belirtmektedir. Nisan 2012 ve Nisan 2013 arasında Köse, Emral ve arkadaşlarının Ankara’da yaptığı 83’ü Aİ’li 56’sı Aİ’siz hastalarda yapılan çalışmada nonfonksiyone Aİ’li hastalarda dahi insülin direnci, metabolik hastalık ve kardiyovasküler hastalık riskinin Aİ olmayan bireylere göre daha fazla olduğu saptanmıştır.

COVID-19 morbidite ve mortalitesini arttıran durumlar ile adrenal bez bozuklukları ve tümörlerinde ortaya çıkan hastalıklar oldukça büyük benzerlikler göstermektedir. Hipertansiyon, diyabet ve diğer glukoz metabolizması bozuklukları, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, tromboemboli riskinde artış gibi durumlar bu ilişkiye örnek olarak verilebilir. Şekil-4’te COVID-19 hastalığının sık görüldüğü, ağır morbidite ve mortaliteye yol açtığı durumlar ile fonksiyonel olsun olmasın Aİ hastalarında görülebilen hastalıkların ortak özellikleri gösterilmektedir.

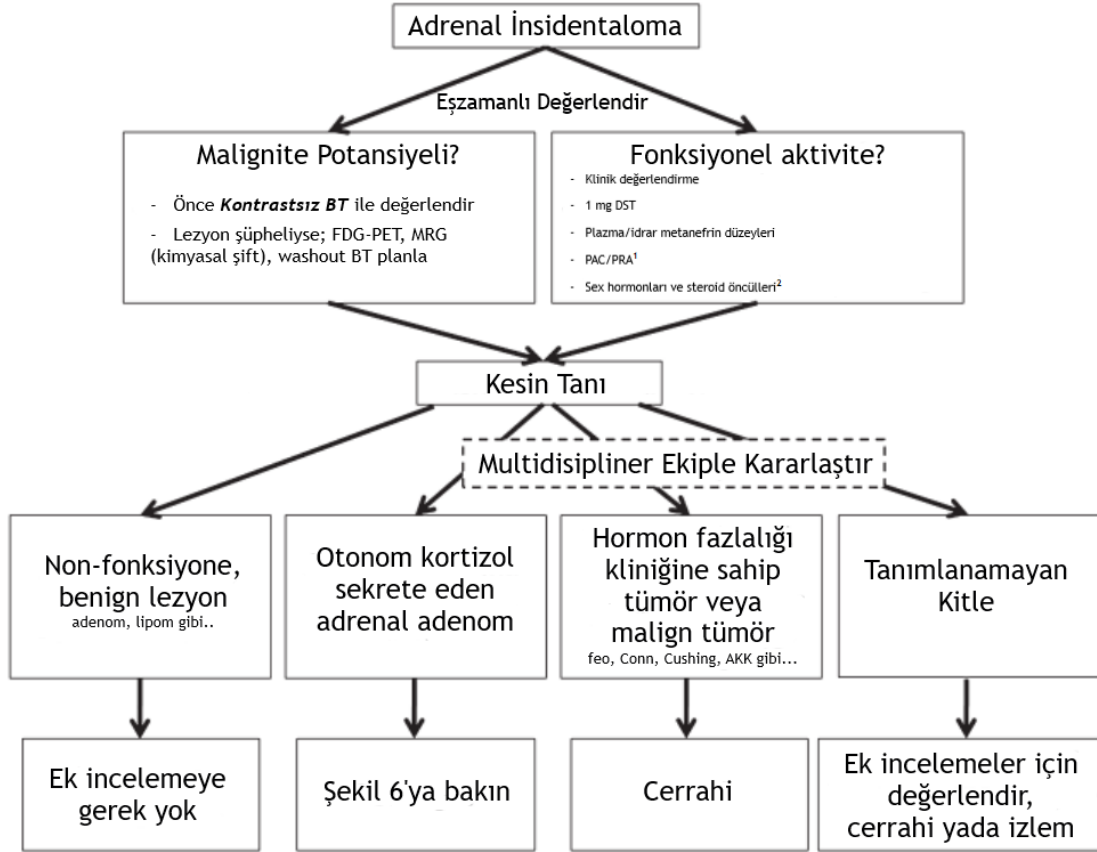


*DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KVH: Kardiyovasküler hastalık, KBH: Kronik böbrek hastalığı*

**Şekil-4: COVID-19 hastalarında ve Aİ'lı hastalarda mortalite ve morbiditeyi arttıran durumlar**

## Adrenal insidentaloma değerlendirme algoritması

Aİ saptanan hastalarda saptanan tümörün hem malignite potansiyeli hem de endokrin aktivite açısından değerlendirme algoritması Şekil 5'te görülebilmektedir.



<sup>1</sup>Sadece hipertansiyon ve/veya hipokalemi eşlik eden hastalarda

<sup>2</sup>Sadece klinik veya radyolojik olarak ACC düşünülen hastalarda

FDG-PET/CT: Flurodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, DST: Deksametazon

supresyon testi, PAC/PRA: Plazma aldosteron düzeyi/Plazma renin aktivitesi

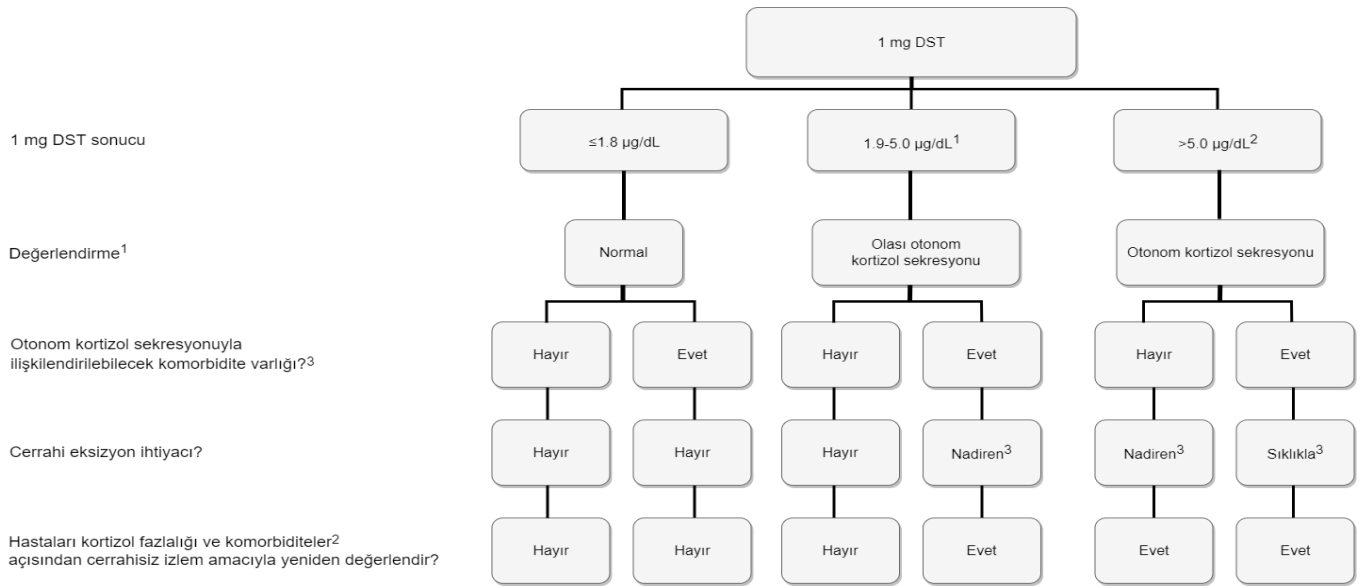
### Şekil-5: Aİ değerlendirme algoritması

\*Görsel European Society of Endocrinology Adrenal Tümör Klinik Uygulama Kılavuzu'ndan uyarlanmıştır (51)

Bu algoritmada gösterildiği ve yukarıda ayrıntılı olarak belirttiğimiz gibi, ilk değerlendirmede tümörün malignite potansiyeli taşıyıp taşımadığı, fonksiyonel olup olmadığı ve kortikal veya medullar orijini araştırılır. Bu incelemelerin her aşamasında multidisipliner yaklaşım gösterilmesi oldukça önemlidir. Fonksiyonel tümörler açısından tarama testleri ile

hiperaktivite saptanması yeterli olmayıp, konfirmasyon testleriyle de tanı doğrulanmalıdır. Malignite potansiyeli açısından dinamik trifazik BT veya kimyasal şift MRG ile yeterli karar verilemediğinde FDG-PET/CT ve DOPA-PET/CT incelemeleriyle ileri değerlendirme gerekebilir. Hem fonksiyonel hem de malign potansiyeli olan tümörlerde temel tedavi cerrahidir. Görüntüleme yöntemleri ile malignite özelliği tam olarak belirlenmeyen tümörlerde foekromasitoma tanısı dışlanmış olmak ve tümörün inoküle edilebilme olasılığına karşı hazırlıklı olunması durumunda seçilmiş olgularda biyopsi düşünülebilir. Ancak alınacak doku örneğinden yeterli tanı konulabilmesi her zaman mümkün olamamaktadır.

Aşıkır Cushing sendromu bulguları olmayan ancak supresyon testlerinde yeterli kortizol baskılanması olmayan hastalardaki tabloya subklinik Cushing veya otonom kortizol hipersekresyonu denilmektedir. Bu hastaların ileri değerlendirmesi tedavisi ve takibi çeşitli farklılıklar içermektedir. Bu farklılıklar şekil-6'da detaylı olarak verilmiştir.



<sup>1</sup> Komorbiditesi olan hastalarda ACTH düzeyinin ölçülmesi ve 3-12 ay sonra DST'nin tekrarlanması önerilmekte.

<sup>2</sup> ACTH düzeyi ile 24 saat idrarda serbest kortizol düzeyi ölçümü ve 3-12 ay sonra DST'nin tekrarlanması önerilmekte.

<sup>3</sup> Kortizol ile ilişkendirilebilecek komorbidite durumları için tablo 4'e bakınız.

<sup>4</sup> 2-4 yıl süresince endokrinoloji uzmanı tarafından takibi önerilmekte.

### Şekil-6: Aİ'lı hastalarda otonom kortizol sekresyonunun değerlendirilmesi ve yönetimi

\*Şekil 6 European Society of Endocrinology Adrenal Tümör Çalışma Grubu Klinik Uygulama

Kılavuzu'ndan uyarlanmıştır (51)

Otonom veya olası kortizol hipersekresyonun bulunan hastalarda cerrahi tedavi kararı; tablo 4'te ayrıntılı olarak verilen hipertansiyon, diyabet, obezite, hiperlipidemi ve osteoporoz gibi kortizol sekresyonuyla bağdaştırılabilecek hastalık varlığında veya önceden varlığı bilinen bu hastalıkların kontrolü bozulduğunda düşünülmelidir. Bu durumlar izlenmiyorsa hastalığın takibine devam edilir (Şekil-6).

**Tablo-4: 'Otonom kortizol sekresyonu' olan Aİ'larla ilişkili komorbiditeler (51)**

Komorbidite	Hipertansiyon
	Glukoz İntoleransı/Tip 2 Diyabetes Mellitus
	Obezite
	Dislipidemi
	Osteoporoz

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız öncesinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan onay alınmış (28.09.2020 tarih ve 48865265-302.14.01 nolu karar) ve Helsinki Evrensel Bildirgesinde belirtilen esaslara uygun olacak şekilde yürütülmüştür. Çalışmamızda örneklem genişliği belirlenirken Bovio S ve ark. tarafından yapılan çalışma referans çalışma olarak kullanılmış olup, ilgili çalışmada AI görülme sıklığı için raporlanan % 4,4 değeri ve hata payı da %1 olarak kabul edildiğinde ihtiyaç duyulan örneklem genişliği n=2517 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda ihtiyaç duyulan örneklem genişliğine ulaşılacak en yakın değer olan n=2493 kişi ile ulaşılmış olup mevcut örneklem üzerinden adrenal insidentaloma (AI) görülme oranı ise %5,93 olarak hesaplanmıştır.

Mart 2020 ile Nisan 2020 tarihleri arasında pandemi süresince Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran, COVID-19 pnömonisi şüphesi nedeniyle toraks BT ile tetkik edilen 2603 kişinin görüntülemeleri radyoloji uzmanı eşliğinde AI varlığı açısından taranmıştır.

### *Çalışma protokolü*

Çalışmamız ilk aşamada COVID-19 şüphesi ile Mart-Nisan 2020 aylarında hastanemize başvuran hastaların retrospektif olarak AI açısından taranması ile başladı. İkinci aşamada AI saptanan ve saptanmayan hastalar iki ayrı gruba alınarak hastaların yaşları, cinsiyetleri, komorbidite durumları, COVID-19 PCR sonuçları, yatırılan hastaların hastanede kalma süreleri, morbidite ve mortalite gibi prognoz özellikleri incelendi. Üçüncü aşamada AI saptanan hastaların onayı alınarak hastanemiz endokrinoloji ve metabolizma polikliniklerine başvurusu sağlandı. Çalışma süresince hastalar 3 farklı kategoride izleme alındı.

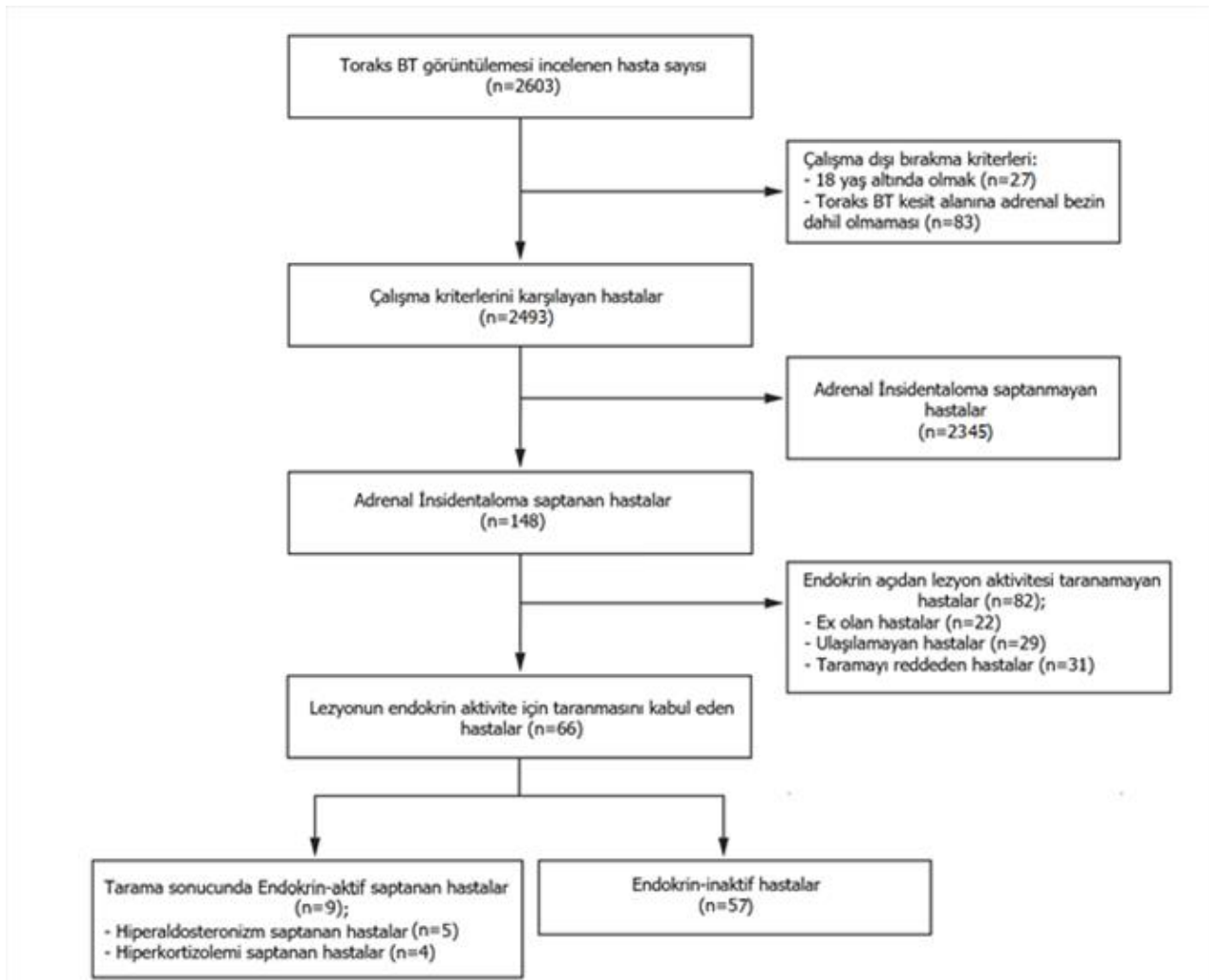
İnceleme sonrası toraks BT görüntülemelerinde 2603 hastanın 83'ünde alınan BT kesitlerindeki görüntüleme alanına adrenal bezler izlenememiştir. Bu sebeple bu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Kalan 2520 hastaya yapılan değerlendirme sonucunda 27'sinin 18 yaşın altında olması üzerine hastalar çalışmadan çıkarılmış ve kalan 2493 hasta analize dahil edilmiştir. Bu hastaların görüntülemeleri incelenmiş ve adrenal bezleri değerlendirilmiştir. Ardından hastalar Aİ saptananlar ve saptanmayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır (Şekil-7).

Hasta grubunun dahil edilme kriterleri:

- COVID-19 şüphesiyle toraks BT görüntülemesi olması
- Görüntülemede adrenal kesitlerin izlenebilmesi

Tüm katılımcılar için dışlanma kriterleri

- 18 yaş altı olmak,
- Toraks BT kesit alanına adrenal bezin girmemesi,



Şekil-7: Hasta Popülasyonu Şeması ve Çalışma Algoritması

**Tablo-5 : Çalışma planı**

1. Aşama	2. Aşama	3. Aşama
Toraks BT incelemelerinin AI açısından taraması	Özgeçmiş bilgileri, Demografik veriler Klinik Bilgiler	Laboratuvar incelemeleri
	Yaş, Cinsiyet Hastalık öyküsü COVID-19 hastalığı açısından izlem Hastalığın seyri ve sonuçları	1 mg DST ACTH Kortizol PA PRA PA/PRA oranı DHEA-S 24 saat idrarda katekolamin düzeyleri

*AI: Adrenal İnsidentaloma, DST: Dekametazon supresyon testi, PA: Plazma aldosteron düzeyi, PRA: Plazma renin aktivitesi, DHEA-S: Dihidroepiandrosteron sülfat*

### ***Radyolojik Taramalar ve Laboratuvar İncelemeleri***

Çalışmamızda hastanemiz radyoloji bölümünde bulunan Siemens marka Somatom definition AS model 128 kesitli multislice BT ile çekilen toraks BT tetkiklerinin görüntüleri incelenerek, değerlendirilmiştir. Ardından AI saptanan hastaların lezyonlarının fonksiyonel değerlendirilmeleri yapılırken hiperkortizolizm için plazma ACTH düzeyi, plazma kortizol

düzeyi çalışılarak ve 1 mg DST uygulanarak değerlendirilmiştir. Hiperaldosteronizm açısından hastalar plazma aldosteron düzeyi, plazma renin aktivitesi bakılarak ve PA/PRA oranı hesaplanarak değerlendirilmiştir. Feokromasitoma için hastalardan 24 saatlik idrarda epinefrin, norepinefrin, metanefrin, normetanefrin ve dopamin düzeyleri çalışılarak değerlendirme yapılırken, androjen aktif adrenal adenom taraması için hastalardan plazma DHEA-S düzeyi bakılmıştır.

Araştırmamızda değerlendirilen serum kortizol düzeyi ve serum DHEA-S düzeyleri kemilüminesan mikropartikül immünolojik tetkik (CMIA) yöntemi uygulanarak ve serum ACTH elektrokemiluminesan immünolojik tetkik (ECLIA) metodu kullanılarak çalışıldı. Ayrıca plazma aldosteron düzeyi kemiluminesan immünolojik tetkik (CLIA) yöntemiyle, plazma renin aktivitesi radyoimmünolojik tetkik (RIA) yöntemiyle ve 24 saat idrarda bakılan katekolamin seviyeleri sıvı kromatografi-kütle spektrometresi (LC-MS/MS) metoduyla çalışılmıştır.

### ***İstatistiksel Analiz***

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Değişkenler, normal dağılıma uygunluk testi sonucuna göre medyan (minimum: maksimum) ya da ortalama  $\pm$  standart sapma değerleriyle ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ise n (%) ile raporlanmıştır. Sürekli değişkenlerin gruplar arası yapılan karşılaştırmalarında bağımsız çift örneklem t-testi ya da Mann Whitney testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları ise ki-kare, Fisher' in kesin ki-kare ve Fisher – Freeman -Halton testleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmamıza ortalama yaşı 42 (18-99) olan toplam 2493 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 1159'u (%46,50) kadın, 1334'ü (%53,50) ise erkeklerden oluşmaktaydı.

Hastalarımıza ait genel demografik veriler, ilk başvuruda COVID-19 PCR sonucu, hastaneye yatış, hastanede kalış süresi, hastalık süreci, eşlik edebilen komorbid hastalıklar tablo-5'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

**Tablo 6: COVID-19 şüphesiyle toraks BT incelemesi yapılarak araştırmamıza dahil edilen hastaların genel özellikleri**

	<b>Total (n=2493)</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	42(18-99)
<b>Kadın</b>	1159(%46,50)
<b>Erkek</b>	1334(%53,50)
<b>COVID-19 PCR Sonucu</b>	
Alınmamış	921(%36,90)
Negatif	1136(%45,60)
Pozitif	436 (%17,50)
<b>Hastaneye Yatış (n/%)</b>	541(%21,70)
<b>Hastanede Kalış Süresi (Gün)</b>	7 (1:82)
<b>Survey</b>	
Ex	185(%7,40)
Yaşıyor	2308(%92,60)
<b>Komorbid Hastalık Öyküsü</b>	1073(%43)
<b>Hipertansiyon</b>	583(%23,40)
<b>Diyabetes Mellitus</b>	271(%10,90)
<b>Hiperlipidemi</b>	284(%11,40)
<b>KVH</b>	340(%13,60)
<b>SVH</b>	101(%4,10)
<b>SSH</b>	318(%12,80)
<b>Obezite</b>	7 (% 0,30)
<b>Hipotiroidi</b>	32(%1,30)
<b>Hipertiroidi</b>	4(%0,20)
<b>Osteoporoz</b>	86(%3,40)
<b>Romatalojik Hastalık</b>	62(%2,50)
<b>GİS Hastalığı</b>	14(%0,60)
<b>Nöropsikiyatrik Hastalık</b>	335(%13,40)
<b>Genitoüriner Sistem Hast.</b>	31(%1,20)
<b>Hematolojik Hastalık</b>	11(%0,40)
<b>Malignite</b>	62(%2,5)

*KVH: Kardiyovasküler hastalıklar, SVH: Serebrovasküler hastalıklar, SSH: Solunum sistemi hastalığı, GİS: Gastrointestinal sistem*

COVID-19 şüphesi ile acil servise başvuran ve toraks BT çekilmiş olduğu için araştırmamıza dahil edilen 2493 hastanın 921'ine (%36,1) PCR incelemesi yapılmamıştı. Test yapılan 1572 hastanın 1136' sında (%45,60) negatif, 436 'sında (%17,50) ise pozitif PCR sonucu alınmıştı. Bu hastaların 541'i (%21,70) hastaneye yatırılmıştı. Hastaneye yatırılan hastaların sayısı PCR pozitif hastalardan daha yüksekti. Hastaneye yatırılan hastaların ortalama hastanede kalış süreleri 7 gün (1-82) olarak bulundu. Sistem kayıtlardan elde edilen verilere göre 185 (%7,40) hayatını kaybetmiş, 2308 (%92,60) hasta ise sağ kalmıştı. Tüm hastalar içinde komorbid bir hastalığı olan bireylerin sayısı 1073 (%43) idi. En çok görülen hastalıklar sırasıyla hipertansiyon 583(%23,40), kardiyovasküler hastalıklar 340 (%13,60), nöropsikiyatrik hastalıklar 335(%13,40), solunum sistemi hastalıkları 318(%12,80) hiperlipidemi 284 (%11,40) ve DM 271 (%10,90) idi.

Araştırmaya dahil edilen ve toraks BT incelemede adrenal lojları görüntülenebilen 2493 hastadan 148'inde (%5,94) herhangi bir adrenal bezde 1 cm'den büyük adrenal insidentaloma saptandı. Aİ saptanan hastaların genel özellikleri Tablo 7'de gösterilmektedir.

**Tablo-7: Adrenal insidentaloma saptanan hastaların ve lezyonların genel özellikleri**

Özellik	n=148
<b>Cinsiyet</b>	
Kadın	68 (%45,90)
Erkek	80 (%54,10)
Yaş (Yıl)	54,50(20:94)
<b>Lezyonun Tarafı</b>	
Bilateral	6(%4,10)
Sağ Adrenal	35(%23,60)
Sol Adrenal	107(%72,30)
<b>Aİ Boyutu (mm)</b>	12(6:43)
<b>Lezyonların yağ içeriği (HU)</b>	-3(-100:70)
<10	117(%79,10)
≥ 10	31(%20,90)

Bu hastaların ortalama yaşları 54,50 yıl (20-94), 68'i (%45,90) kadın ve 80'i (%54,10) ise erkekti. Adrenal lezyon 6 hastada (%4,10) bilateral, 35 hastada sağ (%23,60) ve 107 hastada

ise sol (%72,30) adrenal galanda lokalize idi. Saptanan lezyonların boyutu ortalama 12 mm (6-43 mm), dansitesi ise -3 HU (-100 – 70 HU) idi. Lezyonların dansitesi malign, benign ayrımı açısından 10 HU kesme noktası alındığında hastaların 117'sinde (%79,1) <10 HU ve 31'inde (%20,90)  $\geq$  10 HU olarak tespit edildi.

Araştırmaya dahil edilen hastalar AI varlığı açısından gruplara ayrılarak yapılan incelemelere ait veriler tablo 8'de gösterilmektedir. AI saptanan 148 hasta grup 1, saptanmayan 2345 hasta ise grup 2 olarak ayrılmışlardır. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından herhangi bir fark bulunmuyordu ( $p=0.891$ ). Grup 1'de %45,90 ( $n=68$ ) kadın ve %54,10 erkek ( $n=80$ ) hasta bulunurken, Grup 2'de ise kadınların oranı %46,50 ( $n=1091$ ), erkeklerin oranı ise %53,50 ( $n=1254$ ) idi. Ancak yaş açısından bakıldığında; grup 1 hastalarının ortalama yaşı 54,50 yıl (20-94 yıl) iken, grup 2'de ise ortalama yaş 42 yıl (18-99 yıl) idi. Gruplar arasında AI saptanan hastaların ortalama yaşı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.001$ ).

**Tablo-8: Aİ saptanan ve saptanamayan hastaların genel özellikleri, hastalık seyirleri ve komorbid hastalık durumları açısından karşılaştırılması**

	<b>Aİ Var Grup 1 (n=148)</b>	<b>Aİ Yok Grup 2 (n=2345)</b>	<b>p-değeri</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	54,50 (20-94)	42 (18-99)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
<b>Kadın</b>	68 (%45,90)	1091(%46,50)	0,891 <sup>a</sup>
<b>Erkek</b>	80 (%54,10)	1254(%53,50)	
<b>COVID-19 PCR Sonucu</b>			
Alınmamış	46(%31,10)	875(%37,30)	0,226* <sup>a</sup>
Negatif	79(%53,40)	1057(%45,10)	
Pozitif	23(%15,50)	413(%17,60)	
<b>Hastaneye yatış durumu</b>	45(%30,40)	496(%21,20)	<b>0,008<sup>a</sup></b>
<b>Hastanede Kalış Süresi (Gün)</b>	7(3:33)	7(1:82)	0,887 <sup>b</sup>
<b>Survey</b>			
Ex	22(%14,90)	163(%7)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Yaşıyor	126(%85,10)	2182(%93)	
<b>Komorbid Hastalık Öyküsü</b>	91(%61,50)	982(%41,90)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
<b>Hipertansiyon</b>	66(%44,60)	517(%22)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
<b>Diyabetes Mellitus</b>	43(%29,10)	228(%9,70)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
<b>Hiperlipidemi</b>	41(%27,70)	243(%10,40)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
<b>KVH</b>	40(%27)	300(%12,80)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
<b>SVH</b>	11(%7,40)	90(%3,80)	<b>0,031<sup>a</sup></b>
<b>SSH</b>	23(%15,50)	295(%12,60)	0,295 <sup>a</sup>
<b>Obezite</b>	1(%0,70)	6(%0,30)	0,349 <sup>c</sup>
<b>Hipotiroidi</b>	4(%2,70)	28(%1,20)	0,118 <sup>c</sup>
<b>Hipertiroidi</b>	0	4(%0,20)	>0,999 <sup>c</sup>
<b>Osteoporoz</b>	14(%9,50)	72(%3,10)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
<b>Romatalojik Hastalık</b>	4(%2,70)	58(%2,50)	0,784 <sup>c</sup>
<b>GİS Hastalığı</b>	0	14(%0,70)	>0,999 <sup>c</sup>
<b>Nöropsikiyatrik Hastalık</b>	25(%16,90)	310(%13,20)	0,204 <sup>a</sup>
<b>Genitoüriner Sistem Hast.</b>	3(%2)	28(%1,20)	0,427 <sup>c</sup>
<b>Hematolojik Hastalık</b>	0	11(%0,50)	>0,999 <sup>c</sup>
<b>Malignite</b>	4(%2,70)	58(%2,50)	0,784 <sup>c</sup>

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu, KVH: Kardiyovasküler Hastalıklar, SVH: Serebrovasküler Hastalıklar, SSH: Solunum Sistemi Hastalıkları, GİS: Gastrointestinal Sistem.

*Veriler n% ve medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir. \*: p-değeri COVID-19 PCR testi istenmemiş hastalar analize dahil edilmeden hesaplanmıştır. a: Ki-kare Testi, b: Mann Whitney U Testi, c: Fisher' in Kesin Ki-kare Testi. Veriler n% ve medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.*

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar içerisinde COVID-19 PCR testi istenmemiş hasta oranı %36,90 (n=921), COVID-19 PCR sonucu pozitif çıkan hasta oranı %17,50 (n=436) ve COVID-19 PCR testi sonucu negatif çıkan hasta oranı %45,60 (n=1136) idi. Adrenal insidentaloma görülen hastalar içerisinde ise COVID-19 PCR testi istenmemiş hasta oranı %31,10 (n=46), COVID-19 PCR sonucu pozitif çıkan hasta oranı %15,50 (n=23) ve COVID-19 PCR testi sonucu negatif çıkan hasta oranı %53,40 (n=79) idi. Hastaneye yatış yapılan hastaların oranı grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Bu grupta hastaların 45'i (%30,40) hastaneye yatırılmış iken, Aİ saptanmayan hastaların 496'sı (%21,20) hastaneye yatırılmıştı (**p= 0,008**). Her iki grupta hastanede kalış süresi ortalama 7 gün olarak benzerdi. Ancak takip sürecinde hayatını kaybeden hastaların sayısı ve oranı grup 1'de 22 (%14,90), grup 2'de ise 163(%7) idi. Aİ saptanan hastalardaki ölüm oranı belirgin olarak daha yüksek bulundu (**p<0,001**).

Tüm hastalar içerisinde komorbid hastalık öyküsü bulunan hasta oranı %43 (n=1073) olarak belirlenmiştir. Adrenal insidentaloma saptanan grup içerisinde ise komorbid hastalık öyküsü bulunan hasta oranı %61,50 (n=91) ve adrenal insidentaloma saptanmayanlarda %41,90 (n=982) olarak belirlenmiş olup, komorbid hastalık öyküsü bulunan hasta oranının adrenal insidentaloma saptanan hastalarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (**p<0,001**). Tüm hastalar içerisinde hipertansiyon öyküsü bulunan hasta oranı %23,40 (n=583) olarak belirlenmiştir. Adrenal insidentaloma saptanan grup içerisinde ise hipertansiyon öyküsü bulunan hasta oranı %44,60 (n=66) ve adrenal insidentaloma saptanmayanlarda %22 (n=517) olarak belirlenmiş olup, hipertansiyon öyküsü bulunan hasta oranının adrenal insidentaloma gözlenen hastalarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (**p<0,001**). Tüm hastalar içerisinde diyabet öyküsü bulunan hasta oranı %10,90 (n=271) olarak belirlenmiştir. Aİ saptanan grup içerisinde

ise diyabet öyküsü bulunan hasta oranı %29,10 (n=43) ve Aİ saptanmayanlarda %9,70 (n=228) olarak belirlenmiş olup, diyabet öyküsü bulunan hasta oranının adrenal insidentaloma saptanan hastalarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p<0,001$ ).

Tüm hastalar içerisinde hiperlipidemi öyküsü bulunan hasta oranı %11,40 (n=284) olarak belirlenmiştir. Adrenal insidentaloma saptanan grup içerisinde ise hiperlipidemi öyküsü bulunan hasta oranı %27,70 (n=41) ve adrenal insidentaloma saptanmayanlarda %10,40 (n=243) olarak belirlenmiş olup, hiperlipidemi öyküsü bulunan hasta oranının adrenal insidentaloma saptanan hastalarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p<0,001$ ).

Tüm hastalar içerisinde kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunan hasta oranı %13,60 (n=340) olarak belirlenmiştir. Adrenal insidentaloma saptanan grup içerisinde ise kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunan hasta oranı %27 (n=40) ve adrenal insidentaloma saptanmayanlarda %12,80 (n=300) olarak belirlenmiş olup, kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunan hasta oranının adrenal insidentaloma saptanan hastalarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p<0,001$ ). Tüm hastalar içerisinde serebrovasküler hastalık öyküsü bulunan hasta oranı % 4,10 (n=101) olarak belirlenmiştir. Adrenal insidentaloma saptanan grup içerisinde ise serebrovasküler hastalık öyküsü bulunan hasta oranı %7,40 (n=11) ve adrenal insidentaloma saptanmayanlarda %3,80 (n=90) olarak belirlenmiş olup, serebrovasküler hastalık öyküsü bulunan hasta oranının adrenal insidentaloma saptanan hastalarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p=0,031$ ).

Tüm hastalar içerisinde solunum sistemi hastalığı öyküsü bulunan hasta oranı %12,80 (n=318) olarak belirlenmiştir. Adrenal insidentaloma saptanan grup içerisinde ise solunum sistemi hastalığı öyküsü bulunan hasta oranı %15,50 (n=23) ve adrenal insidentaloma saptanmayanlarda %12,60 (n=295) olarak belirlenmiş olup, solunum sistemi hastalığı öyküsü bulunan hasta oranının gruplar arasında farklılık göstermediği belirlendi ( $p=0,295$ ). Tüm hastalar içerisinde obezite öyküsü bulunan hasta oranı %0,30 (n=7) olarak belirlenmiştir.

Adrenal insidentaloma saptanan grup içerisinde ise obezite öyküsü bulunan hasta oranı %0,70 (n=1) ve adrenal insidentaloma saptanmayanlarda %0,60 (n=6) olarak belirlenmiş olup, obezite öyküsü bulunan hasta oranının gruplar arasında farklılık göstermediği belirlendi ( $p=0,349$ ). Tüm hastalar içerisinde hipotiroidi öyküsü bulunan hasta oranı %1,30 (n=32) olarak belirlenmiştir. Adrenal insidentaloma saptanan grup içerisinde ise hipotiroidi öyküsü bulunan hasta oranı %2,70 (n=4) ve adrenal insidentaloma saptanmayanlarda %1,20 (n=28) olarak belirlenmiş olup, hipotiroidi öyküsü bulunan hasta oranının gruplar arasında farklılık göstermediği belirlendi ( $p=0,118$ ). Tüm hastalar içerisinde hipertiroidi öyküsü bulunan hasta oranı %0,20 (n=4) olarak belirlenmiştir. Adrenal insidentaloma saptanan grup içerisinde ise hipertiroidi öyküsü bulunan hasta yoktu ve adrenal insidentaloma saptanmayanlarda hipertiroidi gözlenme oranı %0,20 (n=4) olarak belirlenmiş olup, hipertiroidi öyküsü bulunan hasta oranının gruplar arasında farklılık göstermediği saptandı ( $p>0,999$ ). Tüm hastalar içerisinde osteoporoz öyküsü bulunan hasta oranı %3,40 (n=86) olarak belirlenmiştir. Adrenal insidentaloma saptanan grup içerisinde ise osteoporoz öyküsü bulunan hasta oranı %9,50 (n=14) ve adrenal insidentaloma saptanmayanlarda %3,10 (n=72) olarak belirlenmiş olup, osteoporoz öyküsü bulunan hasta oranının adrenal insidentaloma saptanan hastalarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p<0,001$ ). Tüm hastalar içerisinde romatolojik hastalık öyküsü bulunan hasta oranı %2,50 (n=62) olarak belirlenmiştir. Adrenal insidentaloma saptanan grup içerisinde ise romatolojik hastalık öyküsü bulunan hasta oranı %2,70 (n=4) ve adrenal insidentaloma saptanmayanlarda %2,50 (n=58) olarak belirlenmiş olup, romatolojik hastalık öyküsü bulunan hasta oranının gruplar arasında farklılık göstermediği saptandı ( $p=0,784$ ). Tüm hastalar içerisinde gastrointestinal sistem hastalık öyküsü bulunan hasta oranı %0,60 (n=14) olarak belirlenmiştir. Adrenal insidentaloma saptanan grup içerisinde ise gastrointestinal sistem hastalık öyküsü bulunan hasta yoktu, buna karşın adrenal insidentaloma saptanmayanlarda gastrointestinal sistem hastalık öyküsü görülme oranı %0,70 (n=14) olarak belirlenmiş olup,

gastrointestinal sistem hastalık öyküsü bulunan hasta oranının gruplar arasında farklılık göstermediği saptandı ( $p>0,999$ ). Tüm hastalar içerisinde nöropsikiyatrik hastalık öyküsü bulunan hasta oranı %13,40 (n=335) olarak belirlenmiştir. Adrenal insidentaloma saptanan grup içerisinde ise nöropsikiyatrik hastalık öyküsü bulunan hasta oranı %16,90 (n=25) ve adrenal insidentaloma saptanmayanlarda %13,20 (n=310) olarak belirlenmiş olup, nöropsikiyatrik hastalık öyküsü bulunan hasta oranının gruplar arasında farklılık göstermediği belirlendi ( $p=0,204$ ). Tüm hastalar içerisinde genitoüriner sistem hastalık öyküsü bulunan hasta oranı %1,20 (n=31) olarak belirlenmiştir. Adrenal insidentaloma saptanan grup içerisinde ise genitoüriner sistem hastalık öyküsü bulunan hasta oranı %2 (n=3) ve adrenal insidentaloma saptanmayanlarda %1,20 (n=28) olarak belirlenmiş olup, genitoüriner sistem hastalık öyküsü bulunan hasta oranının gruplar arasında farklılık göstermediği belirlendi ( $p=0,427$ ). Tüm hastalar içerisinde hematolojik hastalık öyküsü bulunan hasta oranı %0,40 (n=11) olarak belirlenmiştir. Adrenal insidentaloma saptanan grup içerisinde ise hematolojik hastalık öyküsü bulunan hasta yoktu, buna karşın adrenal insidentaloma saptanmayanlarda hematolojik hastalık öyküsü görülme oranı %0,50 (n=11) olarak belirlenmiş olup, hematolojik hastalık öyküsü bulunan hasta oranının gruplar arasında farklılık göstermediği saptandı ( $p>0,999$ ). Tüm hastalar içerisinde malignite saptanan hasta oranı %2,50 (n=62) olarak belirlenmiştir. Adrenal insidentaloma saptanan grup içerisinde ise malignite saptanan hasta oranı %2,70 (n=4) ve adrenal insidentaloma saptanmayanlarda %2,50 (n=58) olarak belirlenmiş olup, malignite saptanan hasta oranının gruplar arasında farklılık göstermediği saptandı ( $p=0,784$ ).

Adrenal insidentaloma saptanan hastalardan iletişim bilgileri bulunabilen ve kendisine ulaşılabilenler aranarak fonksiyonel inceleme yapılmak üzere merkezimize davet edildiler. Aİ saptanan hastalardan 22'sinin yaşamını yitirdiği, 29 'una ise sistemdeki iletişim bilgileri üzerinden ulaşılamadı. İletişim sağlanabilen 97 hastaya ulaşılarak çalışma hakkında bilgi verilirken, bunların 31'i ileri araştırmaya dahil edilmeyi kabul etmedikleri için dahil edilemedi.

İleri araştırılmayı kabul eden 66 hasta rutin tarama testleri uygulanmıştır (Şekil-7). Fonksiyonel inceleme yapılabilen hastaların genel laboratuvar verileri Tablo 8’de verilmektedir.

**Tablo-9: Fonksiyonel inceleme yapılabilen hastaların genel laboratuvar verileri**

Parametre	Hasta sayısı (n=66)
<b>Plazma ACTH</b>	
< 7 pg/dL	3
7 – 63 pg/dL	61
> 63 pg/dL	2
<b>1 mg DST sonrası plazma kortizol değeri</b>	
<1.8 µg/dL	52
1.8-5 µg/dL	6
>5 µg/dL	4
<b>Testi reddeden</b>	<b>4</b>
<b>Plazma DHEA-S</b>	
<700 mg/dL	66
>700 mg/dL	0
<b>Plazma Aldosteron</b>	
< 25 ng/dL	65
> 25 ng/dL	1
<b>Plazma renin aktivitesi</b>	
< 1 ng/mL/sa	13
≥ 1 ng/mL/sa	53
<b>PA/PRA</b>	
< 20	61
20 - 30	3
≥ 30	2
<b>Katekolamin ve metabolitleri*</b>	0

*ACTH: Adrenokortikotropik hormon, DST: Deksametazon supresyon testi, DHEA-S: Dihidroepiandrosteron sülfat, PA: Plazma aldosteron düzeyi, PRA: Plazma renin aktivitesi.*

\* **Normal değerın üst sınırından 3 kat yüksek hastalar**

Otonom kortizol hipersekresyonunun önemli bir göstergesi olarak plazma ACTH ölçümü değerlendirildiğinde hastalar < 7 pg/dL, 7-63 pg/dL ve > 63 pg/dL olarak 3 grupta incelendiler. Buna göre 3 hastada ACTH < 7 pg/dL olarak baskılı bulundu. Buna karşın 61 hastada 7-63 pg/dL arasında ölçümler varken, 2 hastada ise >63 pg/dL olarak ACTH yüksekliği bulundu. Endokrin aktivite açısından tarama testi planlanan 66 hastadan 4 kişi 1 mg deksametazon supresyon testi uygulamasını reddederken, test uygulanan 62 kişiden 52 hastada kortizol <1.8 µg/dL, 6 hastada 1.8-5 µg/dL ve 4 hastada ise > 5 µg/dL olarak saptandı. DHEA-

S'ın normal laboratuvar sınır değeri 350 mg/dL olmasına rağmen, adrenal tümör ilişkili hiperaktivite açısından 700 mg/dL'in üstündeki değerler anlamlı kabul edilmektedir. Bu düzeyler sınır değer olarak alındığında hiçbir hastada DHEA-S  $\geq$  700 mg/dl bulunmadı. Plazma aldosteron düzeyi 65 hastada  $< 25$  ng/dL, 1 hastada ise  $> 25$  ng/dL olarak bulundu. Plazma renin aktivitesi 13 hastada  $< 1$  ng/mL/saat, 53 hastada ise  $> 1$  ng/mL/saat olarak ölçüldü. Aldosteron hiperaktivitesinin en önemli göstergesi olarak PA/PRA oranı değerlendirildiğinde bu oran 61 hastada  $< 20$ , 3 hastada 20-30, 2 hastada ise  $> 30$  olarak bulundu. Araştırmamızda adrenal medulla yerleşimli hiperaktif tümörler açısından tarama testi olarak 24 saatlik idrardaki katekolamin düzeyleri ölçümü yapıldı. Buna göre normalin 2-3 katı ölçüm sonuçları yüksek olarak değerlendirildiğinde 66 hastanın hiçbirinde bu düzeylerde artış olmadığı görüldü.

Aİ saptanan hastalardan 46'sında COVID-19 PCR testi yapılamamıştı. Testi pozitif olan 23 hasta ile negatif olan 79 hasta bulunmaktaydı. Bu hastalardan negatif test sonucu bulunan 39 hasta ile pozitif PCR sonucu bulunan 19 hastamız fonksiyonel inceleme çalışmalarına alınabilmişti. Gruplara arasında fonksiyonel inceleme sonuçlarının karşılaştırılmasına ait veriler tablo 9'da gösterilmektedir. Yapılan karşılaştırmalarda gruplar arasında sadece PA/PRA açısından fark bulunmaktaydı. Buna göre COVID-19 pozitif hastaların PA/PRA oranı 6.12 iken negatif hastaların PA/PRA oranı 3.12 idi. Her iki oran klinik açıdan mineralokortikoid aktivite artışını yansıtmıyordu. Ayrıca fonksiyonel inceleme testleri hastaların enfeksiyon şüphesi ile yatırıldığı dönemden çok sonrasında yapılmıştı. Diğer testler açısından bakıldığında ACTH düzeyinin COVID-19 PCR testi sonucuna göre farklılık göstermediği görülmektedir ( $p=0,982$ ). COVID-19 PCR test sonucu negatif çıkan hastaların medyan ACTH düzeyi 21,20 pg/dL ve test sonucu pozitif olan hastaların ise 25,90 pg/dL idi. ACTH düzeyine göre hastalar  $63 < ACTH$ ,  $7 < ACTH < 63$  ve  $ACTH < 7$  olarak sınıflandırılmışlar ve ilgili analiz sonucuna göre de COVID-19 PCR test sonucu negatif ve pozitif olan hastalar arasında fark bulunmadığı belirlendi ( $p > 0,999$ ). Kortizol düzeyine göre de gruplar arasında fark saptanmadı ( $p=0,138$ ). Test sonucu

negatif olan hastaların ortalama kortizol düzeyi 13,35 µg/dL ve test sonucu pozitif olan hastaların ise 15,46 µg/dL olarak belirlendi. Gruplar arasında 1 mg DST test sonucuna göre de fark saptanmadı (p=0,345). Test sonucu plazma kortizol ölçümü <5 µg/dL ve ≥5 µg/dL olacak şekilde gruplama yapıldığında da gruplar arasında farklılık olmadığı belirlendi (p=0,563).

**Tablo-10: Aİ Saptanan Hastalarda PCR Sonucuna Göre Tarama Testlerinin Karşılaştırılması\***

Parametre	Negatif hastalar n=39	Pozitif hastalar n=12	p değeri
<b>ACTH (pg/dL)</b>	<i>21,20(6,60:57)</i>	<i>25,90(8,10:49,40)</i>	0,982 <sup>b</sup>
<63 - 7	37(%94,90)	12(%100)	>0,999 <sup>c</sup>
<7	2(%5,10)	0	
<b>Kortizol (µg/dL)</b>	<i>13,35±4,26</i>	<i>15,46±4,19</i>	0,138 <sup>d</sup>
<b>1 mg DST** (µg/dL)</b>	<i>1(0,20:15,40)</i>	<i>0,75(0,30:3,20)</i>	0,345 <sup>b</sup>
<5	33(91,70)	12(100)	0,563 <sup>c</sup>
≥5	3(8,30)	0	
<b>DHEA-S (mg/dL)</b>	<i>173(14,40:595,10)</i>	<i>219,15(17,50:438)</i>	0,625 <sup>b</sup>
<b>PA/PRA oranı</b>	<i>3,12(0,81:34,44)</i>	<i>6,12(0,98:24,07)</i>	<b>0,048<sup>b</sup></b>
<20	37(%94,90)	11(%91,70)	
20-30	1(%2,60)	0	0,561 <sup>c</sup>
≥30	1(%2,60)	1(%8,30)	
<b>24 saat idrarda NE</b>	<i>30,86(3,28:78,15)</i>	<i>29,82(0,79:185,30)</i>	0,965 <sup>b</sup>
<b>24 saat idrarda Epinefrin</b>	<i>6,31(0,70:28,70)</i>	<i>6,01(2,37:20,77)</i>	0,903 <sup>b</sup>
<b>24 saat idrarda NM</b>	<i>11,90(2,90:107,30)</i>	<i>13,15(2,40:528,90)</i>	0,610 <sup>b</sup>
<b>24 saat idrarda Metanefrin</b>	<i>22,10(3,20:71,50)</i>	<i>23,45(2,50:99,90)</i>	0,641 <sup>b</sup>
<b>24 saat idrarda Dopamin</b>	<i>225,25±98,95</i>	<i>247,72±102,59</i>	0,498 <sup>d</sup>

ACTH: Adrenokortikotropik hormon, DST: Dekametazon supresyon testi, DHEA-S: Dihidroepiandrosteron sülfat, PA: Plazma aldosteron düzeyi, PRA: Plazma renin aktivitesi, NE: Norepinefrin, NM: Normetanefrin.

Veriler medyan (minimum: maksimum), ortalama ± standart sapma ve n(%)olarak ifade edilmiştir.

\* Ortadaki sütunlarda italik şekilde yazılan değerler hastaların laboratuvar sonuçlarını ifade etmekte iken, düz şekilde yazılan değerler hasta sayılarını ifade etmektedir.

**\*\* COVID-19 PCR testi alınan ve 1 mg DST testi planlanan hastalardan 3 kişi tarama testi uygulamasını reddetmişlerdir.**

b: Mann Whitney U Testi, c: Fisher' in Kesin Ki-kare Testi, d: Bağımsız Çift Örneklem t-Testi

e: Fisher – Freeman -Halton Testi

Dihidroepiandrosteron sülfat düzeyi de gruplar arasında farklılık göstermemekteydi ( $p=0,625$ ). COVID-19 PCR test sonucu negatif olarak belirlenen hasta grubunda medyan ölçüm değeri 173 mg/dL ve test sonucu pozitif olan hastalar için ise 219,50 mg/dL idi. Buna karşın PA/PRA oranının gruplar arasında farklılık gösterdiği belirlendi ( $p=0,048$ ). Test sonucu negatif çıkan hastaların medyan değeri 3,12 ve pozitif test sonucuna sahip hastaların ise 6,12 olup, pozitif test sonucuna sahip hastaların PA/PRA oranının daha yüksek olduğu saptandı ( $p=0,048$ ). PA/PRA oranı,  $PA/PRA < 20$ ,  $20 < PA/PRA < 30$  ve  $PA/PRA > 30$  olacak şekilde gruplanmış ve test sonucuna göre farklılık göstermediği belirlenmiştir ( $p=0,561$ ).

24 saat idrarda norepinefrin düzeyine göre de gruplar arasında fark saptanmadı ( $p=0,965$ ). Test sonucu negatif olan hastaların medyan norepinefrin düzeyi 30,86 kU/L ve test sonucu pozitif olan hastaların ise 29,82 kU/L olarak belirlendi. 24 saat idrarda epinefrin düzeyine göre de gruplar arasında farklılık yok idi ( $p=0,903$ ). Test sonucu negatif olan hastaların medyan epinefrin düzeyi 6,31 kU/L ve test sonucu pozitif olan hastaların ise 6,01 kU/L olarak belirlendi. Ek olarak 24 saat idrarda normetanefrin düzeyine göre de gruplar arasında fark saptanmadı ( $p=0,610$ ). Test sonucu negatif olan hastaların medyan normetanefrin düzeyi 11,90 kU/L ve test sonucu pozitif olan hastaların ise 13,15 kU/L olarak belirlendi. Metanefrin düzeyi de COVID-19 PCR test sonucuna farklılık göstermemekteydi ( $p=0,641$ ). Test sonucu negatif olan hasta grubunda medyan ölçüm değeri 22,10 kU/L ve pozitif olan hasta grubunda ise 23,45 kU/L olarak belirlendi. Dopamin düzeyi de gruplar arasında farklılık göstermezken ( $p=0,498$ ), COVID-19 PCR test sonucu negatif olan hasta grubunda ortalama dopamin düzeyi 225,25 kU/L ve pozitif hasta grubunda ise 247,72 kU/L olarak belirlendi.

COVID-19 PCR sonucundan bağımsız olarak, klinik durumu nedeniyle hastaneye yatırılmış olan ve olmayan hastalar iki ayrı guruba ayrıldıklarında elde edilen karşılaştırma sonuçları Tablo-10'da verilmektedir. Buna göre Aİ saptanan hastalar içerisinde hastaneye yatırılmış olan hastaların sayısı 17 iken yatırılmamış olan hastaların sayısı ise 49 idi. ACTH düzeyinin hastanede yatış öyküsüne göre farklılık göstermediği görülmektedir ( $p=0,125$ ). Yatış öyküsü bulunan hastaların medyan ACTH düzeyi 17,20 pg/dL ve yatış öyküsü bulunmayan hastaların ise 27,50 pg/dL idi. ACTH düzeyine göre hastalar  $ACTH < 7$ ,  $7 < ACTH < 63$  ve  $ACTH > 63$  olarak sınıflandırılmışlar ve ilgili analiz sonucuna göre de gruplar arasında fark bulunmadığı belirlendi ( $p=0,758$ ). Kortizol düzeyine göre de gruplar arasında fark saptanmadı ( $p=0,298$ ). Yatış öyküsü bulunan hastaların ortalama kortizol düzeyi 13,23  $\mu\text{g/dL}$  ve yatış öyküsü bulunmayan hastaların ise 14,49  $\mu\text{g/dL}$  olarak belirlendi. Gruplar arasında 1 mg DST test sonucuna göre fark saptanmadı ( $p=0,918$ ). Test sonucu plazma kortizol ölçümü  $< 5 \mu\text{g/dL}$  ve  $\geq 5 \mu\text{g/dL}$  olacak şekilde gruplama yapıldığında gruplar arasında farklılık olmadığı belirlendi ( $p=0,568$ ).

**Tablo-11: Hastanede Yatışına Göre Hastalar Arasında Tarama Testlerinin Karşılaştırılması\***

Parametre	Hastaneye yatış		p-değeri
	Var n=17	Yok n=49	
<b>ACTH (pg/dL)</b>	17,20(8:49,40)	27,50(3,10:101)	0,125 <sup>b</sup>
>63 pg/dL	0	2(%4,10)	0,758 <sup>c</sup>
7-63 pg/dL	17(%100)	44(%89,80)	
<7 pg/dL	0	3(%6,10)	
<b>Kortizol (µg/dL)</b>	13,23±3,56	14,49±4,45	0,298 <sup>d</sup>
<b>1 mg DST** (µg/dL)</b>	1(0,40:2)	0,90(0,20:15,40)	0,918 <sup>b</sup>
<5	17(%100)	41(%91,10)	0,568 <sup>c</sup>
≥5	0	4(%8,90)	
<b>DHEA-S düzeyi (mg/dL)</b>	185,10(14,40:385,40)	163,60(11,40:595,10)	0,918 <sup>b</sup>
<b>PA/PRA oranı</b>	4,57(0,87:24,07)	3,66(0,81:34,44)	0,703 <sup>b</sup>
<20	15(%88,20)	46(%93,90)	0,215 <sup>c</sup>
20-30	2(%11,80)	1(%2)	
≥30	0	2(%4,10)	
<b>24 saat idrarda NE</b>	25,53(0,79:93,60)	30,86(4,59:185,30)	0,118 <sup>b</sup>
<b>24 saat idrarda Epinefrin</b>	3,96(0,84:11,85)	6,60(0,70:28,70)	<b>0,009<sup>b</sup></b>
<b>24 saat idrarda NMN</b>	22(2,40:128,60)	11,20(1,20:528,90)	0,135 <sup>b</sup>
<b>24 saat idrarda MN</b>	17,30(2,50:71,50)	22,10(3,90:99,90)	0,587 <sup>b</sup>
<b>24 saat idrarda Dopamin</b>	197,90(34,60:386,20)	221,60(53:429,10)	0,344 <sup>b</sup>

ACTH: Adrenokortikotropik hormon, DST: Dekametazon supresyon testi, DHEA-S: Dihidroepiandrosteron sülfat, PA: Plazma aldosteron düzeyi, PRA: Plazma renin aktivitesi, NE: Norepinefrin, NM: Normetaneprin, MN: Metaneprin.

\* Ortadaki sütunlarda italik şekilde yazılan değerler hastaların laboratuvar sonuçlarını ifade etmekte iken, düz şekilde yazılan değerler hasta sayılarını ifade etmektedir.

\*\* 1 mg DST testi uygulanırken 4 kişi tarama testi uygulamasını reddetmişlerdir.

Veriler medyan (minimum: maksimum), ortalama ± standart sapma ve n (%) olarak ifade edilmiştir.

b: Mann Whitney U Testi, d: Bağımsız Çift Örneklem t-Testi, e: Fisher – Freeman -Halton Testi

Dihidroepiandrosteron sülfat düzeyi de gruplar arasında farklılık göstermemektedir (p=0,918). Yatış öyküsü bulunan hasta grubunda medyan ölçüm değeri 185,10 mg/dL ve yatış öyküsü bulunmayan hastalar için ise 163,60 mg/dL idi.

PA/PRA oranının da gruplar arasında farklılık göstermediği belirlendi (p=0,703). Yatış öyküsü bulunan hasta grubunda medyan ölçüm değeri 4,57 ve yatış öyküsü bulunmayan

hastalar için ise 3,66 idi. PA/PRA oranı, PA/PRA<20, 20<PA/PRA<30 ve PA/PRA>30 olacak şekilde gruplanmış ve test sonucuna göre farklılık göstermediği belirlenmiştir (p=0,215).

24 saat idrarda norepinefrin düzeyine göre de gruplar arasında fark saptanmadı (p=0,118). Yatış öyküsü bulunan hasta grubunda medyan ölçüm değeri 25,53 kU/L ve yatış öyküsü bulunmayan hastalar için ise 30,86 kU/L idi. Buna karşın 24 saat idrarda epinefrin düzeyinin hastanede yatış durumuna göre farklılık gösterdiği saptandı (p=0,009). Yatış öyküsü bulunan hasta grubunda medyan ölçüm değeri 3,96 kU/L ve yatış öyküsü bulunmayan hastalar için ise 6,60 kU/L olup, epinefrin düzeyinin yatış öyküsü bulunmayan hastalarda daha yüksek olduğu saptandı. 24 saat idrarda normetanefrin düzeyine göre de gruplar arasında fark saptanmadı (p=0,135). Yatış öyküsü bulunan hasta grubunda medyan ölçüm değeri 22 kU/L ve yatış öyküsü bulunmayan hastalar için ise 11,20 kU/L idi. Metanefrin düzeyi de hastanede yatış öyküsü bulunan ve bulunmayan hastalar arasında farklılık göstermemekteydi (p=0,587). Yatış öyküsü bulunan hasta grubunda medyan ölçüm değeri 17,30 kU/L ve yatış öyküsü bulunmayan hastalar için ise 22,10 kU/L idi. 24 saat idrarda dopamin düzeyi de gruplar arasında farklılık göstermezken (p=0,344), yatış öyküsü bulunan hasta grubunda medyan dopamin düzeyi 197,90 kU/L ve yatış öyküsü bulunmayan hasta grubu için ise 221,60 kU/L olarak belirlendi.

## TARTIŞMA

2019 yılı Aralık ayında Çin’de başlayan ve hızla tüm dünyaya yayılarak bir pandemiye dönüşen COVID-19 enfeksiyonu, global olarak 500 yüz milyondan fazla hasta sayısına ve 6 milyondan fazla insanın ölümüne yol açmıştır. Ülkemizde 15 milyona ulaşan aktif hasta sayısına karşın yaklaşık 100 bin kişi hayatını kaybetmiştir. 15 milyon hasta sayısı ile ülkemiz tüm dünyada en sık hastalık görülen 10. ülke olmasına karşın % 0.66 ölüm oranıyla düşük bir mortalite oranına ulaşmış ve önemli bir başarı elde edilmiştir (52). Hasta sayısının yüksekliğine karşın mortalite oranının dünya ortalamalarının altında kalması, tüm ülkeye yayılmış gelişmiş bir sağlık sistemine sahip olunması ve her aşamada dinamik değerlendirme, takip, tetkik, tedavi ve bakım süreçleriyle ilişkili bulunmuştur. Bilgisayarlı tomografi gibi ileri teknoloji görüntüleme ürünleri çok erken dönemde kullanılarak klinik bulgular belirgin hale gelmeden yüksek riskli hastalar belirlenmiş, hızla hastaneye yatışları sağlanarak hastaların erken dönemde tedavilerine başlanmıştır. Ayrıca COVID-19 PCR sonuçları negatif olsa bile, yüksek risk taşıyan hastalar aynı aktif süreçle yönetilmiştir (53).

2,5 yılı aşkın pandemi süresince COVID-19 enfeksiyonunun klinik seyri hakkında büyük tecrübe edinilmiştir. Asemptomatik ve PCR testi negatif hastaların dahi hızla kötüleşebildiği, hastaneye yatış ve yoğun bakım ihtiyacı gösterebildikleri, başlangıçta direkt X ışını incelemelerde belirgin bir patoloji görülmeksizin bile bu durumun ortaya çıkabildiği anlaşılmıştır. Bu nedenle toraks BT gibi ileri görüntüleme testleri ilk değerlendirme testleri arasına alınmıştır (54). Bizim araştırmamıza dahil edilen ve toraks BT incelemesi yapılmış olan 2493 hastanın sadece %17.5’inde pozitif COVID-19 PCR sonucu olmasına karşın, %45.6’sında negatif PCR sonucu vardı. Hastaların %36.9’unda ise PCR testi alınmaksızın BT incelemesi yapılmıştı. Bu durum hastaların klinik bulgularına dayalı olarak hızla ileri tetkik aşamasına geçildiğini ve tedavi süreçlerine başlandığını gösteriyordu. Bu da hasta sayısının çokluğuna karşın mortalitenin düşük olmasının önemli nedenlerinden biri olarak değerlendirilebilir. Tüm

hastalarımız içerisinde hastaneye yatırılan hastaların oranı %21.7 idi. Bu hastaların ortalama hastanede kalış süreleri 7 gündü ve %92.6'sı hayatta iken, %7.4'ü ise hayatını yitirmişti. Erken dönemde ileri görüntüleme yöntemlerinin kullanılması hem yüksek riskli hastaların belirlenmesine hem de tedavide kısa sürede başarı elde edilmesini sağlamıştır.

Araştırmamıza dahil edilme kriterleri arasında 18 yaş üstü hastaların seçimi bulunduğu için ortalama hasta yaşı 42, minimum yaş 18, maksimum yaş ise 99 olarak elde edilmiştir. Dünyadaki verilerle benzer olacak şekilde hastalarımız arasında erkeklerin sıklığı daha fazlaydı (55). Araştırmamıza dahil edilen hastaların en önemli özelliklerinden birisi de komorbid hastalığı bulunanların sıklığıydı. Literatüre benzer şekilde %43 hastada eşlik edebilen en az bir komorbid hastalık bulunmaktaydı. Ayrıca bizim hastalarımızdaki komorbid hastalıkların tipiyle literatürde verilen hastalıklar da büyük benzerlikler göstermekteydi (56, 57). En sık eşlik eden hastalıklar sırasıyla; hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, solunum sistemi hastalıkları ve hiperlipidemi olarak tespit edildi. Sadece uluslararası değil ülkemizden yapılan çalışmalar ile bizim hasta verilerimiz eşlik edebilen komorbid hastalıklar açısından birbirleri ile örtüşmekteydi (58, 59). Bizim çalışmamızda COVID-19 görülme sıklığı açısından eşlik edebilen hastalıklar arasında en farklı görünen durum obezite idi. Tüm hastalar arasında obezite eşlik eden hastaların oranı % 0.7 görünüyordu. Bu çelişkili durumun ilk kayıt sırasında hastaların antropometrik ölçümlerinin alınamamış olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Tüm sağlık alanlarında görüntüleme yöntemlerinin sık olarak kullanılması nedeniyle insidental rastlanılan tümörlerin sıklığında belirgin bir artış olmuştur. Bu açıdan bakıldığında en sık rastlantısal tümör saptanan görüntüleme yöntemlerinden birisi de toraks BT'dir (60). Adrenal insidentalomalar da başka sebeplerle yapılan görüntülemeler sırasında sık olarak rastlanılan endokrin patolojilerdir (61). Malignite evrelemesi amacıyla yapılan görüntülemelerde saptanan lezyonlar hariç tutulduğunda adrenal insidentaloma sıklığı yapılan

görüntüleme yöntemlerine göre değişiklikler göstermektedir. Bovio ve arkadaşlarının kuzeybatı İtalya bölgesinde 2006 yılında yaptığı BT görüntülerinin prospektif değerlendirilmesi çalışmasında %4.4 oranında adrenal kitle saptanmıştır (29). Ayrıca otopsi serilerinde adrenal insidentalomanın genel popülasyonda %2-6 prevalansa sahip olduğu saptanmıştır (30). Bu saptanan prevalansın yaşla birlikte arttığı (30, 32), 40 yaşındakilerde %1 olan bu oranın 70 yaşındakilerde %7'ye kadar yükseldiği gösterilmiştir. Kesitsel görüntülemenin yaygın kullanımıyla da kitle prevalansı artırmıştır (27). Bizim araştırmamıza dahil edilen hastalar COVID-19 nedeniyle toraks BT inceleme yapılan 2493 hastayı kapsamaktaydı. Çalışmamıza dahil edilen hastaların toraks BT görüntülemeleri retrospektif olarak incelendiğinde adrenal insidentaloma görülme oranı %5,93 olarak bulundu. Bu oran genel literatür verileriyle benzerdi. Bizim araştırmamızda insidentaloma saptanan hastalarımızın yaş ortalaması 54,5 yıl idi. Bu literatürde belirtilen hasta yaş ortalamasına göre düşük izleniyordu. Bu durumun pandemi nedeniyle her yaş grubundan hastaya toraks BT inceleme yapılmış olmasına ve bu sırada insidental lezyon saptanmış olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Ancak genel literatür ile benzer şekilde hastalarımız arasında erkeklerin oranı daha fazlaydı. İnsidental lezyon saptanan 148 hastanın %54,1'i erkek ve %45,9'u kadınlardan oluşmaktaydı. Lezyonun lokalizasyonu açısından bakıldığında da literatür ile benzer oranda solda %72,3 ve sağda ise %23,6 oranında lezyon saptandı. Bilateral lezyon saptanan hastaların oranı ise %4,1 idi.

Aİ saptanan hastalarda iki önemli değerlendirme süreci başlamaktadır. Bunlardan ilki lezyonun malignite potansiyeli taşıyıp taşımadığı, ikincisi ise fonksiyonel olup olmadığıdır. Saptanan lezyonun yağ içeriği ve Hounsfield ünitesi olarak ifade edilen dansitesi ve boyutu malignite riskini göstermesi açısından en önemli parametrelerdir. Bu değerlendirmede yoğun yağ içeriğine sahip benign adenomatöz tümörler <10 HU altında yoğunluk gösterirken malign tümörler daha az yağ içeriğine ve yüksek HU'e sahiptirler. Ayrıca tümör boyutu arttıkça malignite olasılığı da artmaktadır. Aİ tanımı açısından 1 cm üzerindeki lezyonlar temel

değerlendirmeye alınırken, görüntüleme yöntemlerinde sağlanan ilerlemeler sayesinde 1 cm'nin altındaki lezyonlarda demonstre edilebilmektedir. Bu açıdan bakıldığında bizim hastalarımızın lezyon boyutu ortalama 12 mm (6-43 mm) idi. Saptanabilen en küçük lezyon boyutu ise 6 mm olarak tespit edildi. Hastaların %79,10'unda lezyon <10 HU dansiteye ve yoğun yağ içeriğine sahipken, %20,9 hastada ise > 10 HU dansiteye sahipti.

Aİ saptanan hastalarımızın sayısı lezyon izlenmeyen hastalara göre belirgin olarak az olmasına karşın, hastaların genel özellikleri ve eşlik eden hastalıklar açısından gruplar arasında belirgin farklılıklar izlenmekteydi. Otopsi çalışmalarında Aİ saptanan hastalar arasında cinsiyet dağılımı açısından belirgin farklılık olmadığı, ancak kadınların abdominal görüntülemelere daha sık yönlendirilmesi sebebiyle radyolojik inceleme çalışmalarında Aİ görülme sıklığının kadınlarda daha fazla olduğu bildirilmektedir (62). Bizim araştırma hastalarımız bir pandemi sırasında enfeksiyon hastalıkları açısından radyolojik inceleme yapılmış olan hastaları içerdiğinden ve erkekler arasında COVID-19 hastalığı sıklığı daha fazla olduğundan gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından farklılık olmaması anlamlı olarak değerlendirilebilir. Ancak, genel literatür ile benzer şekilde Aİ saptanan hastalarımızın yaş ortalaması insidentaloma olmayan hastalar göre belirgin olarak daha yüksekti. Bizim araştırmamızda Aİ saptanan hastaların ortalama yaşı 54.5 iken saptanmayan hastalarda bu oran 42 yıl idi ( $p<0.001$ ). Literatüre baktığımızda 70 yaş üzerinde adenom görülme oranı %5-11 iken 30 yaş altı bu oran %1-1.8 olarak görülebileceği bildirilmektedir (63, 64). İnsidentalomalı hastalarda hastaneye yatış oranı %30,4 iken olmayanlarda bu oran %20,8 idi ve bu durum gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı ( $p=0.008$ ). Gruplara arasında hastanede kalış süresi açısından anlamlı farklılık bulunmamaktaydı. Fonksiyonel durum değerlendirmeye alınmadan yapılan bu incelemede bile farklılık olması, Aİ açısından önemli bir durumdur ve insidentalomaların genel sağlık durumunu etkileyebilecek başlıca patolojiler olduğunu düşündürmektedir. Bunu destekleyebilecek diğer önemli bir bulgu gruplar arasında hayatını

kaybeden hastaların oranıydı. Aİ saptanan hastalarımızda mortalite oranı %14,9 iken insidentaloma saptanmayan hastalarda bu oran %7 düzeyindeydi. Diğer bir deyişle Aİ grubunda mortalite 2 kat daha fazlaydı ve bu durum istatistiksel olarak belirgin biçimde farklıydı ( $p<0.001$ ).

Araştırmamızda Aİ saptanan 148 hastanın sağlık kayıtları incelendiğinde; bu hastalarda hipertansiyon, diyabetes mellitus, serebrovasküler hastalıklar, koroner kalp hastalıkları, solunum sistemi hastalıkları ve hiperlipidemi gibi eşlik edebilen hastalıkların belirgin olarak daha fazla olduğu dikkati çekmektedir. Aİ saptanan hastaların %61,5'inde en az bir komorbid hastalık bulunurken, Aİ saptanmayan grupta bu oran %41,9 idi. Elde edilen bu çarpıcı veriler ve literatür verileri arasında büyük benzerlikler bulunmaktadır (65, 66). Terzolo, kendi araştırmasında da dikkati çeken bu durumu Aİ'ler metabolik sendromun yeni bir nedeni olabilir mi şeklinde yorumlamıştır (67). Gerek uluslararası çalışmalar gerekse de ülkemizden Yener ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı araştırmalarda belirgin fonksiyonel aktivite göstermeyen bu tümörlerde çok sayıda metabolik ve kardiyovasküler hastalığın bir arada olabileceği vurgulanmıştır (68-70). Bu durumun daha çok subklinik kortizol hipersekresyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (71, 72).

Araştırmamız COVID-19 enfeksiyonu kuşkusu ile toraks BT çekilen hastaların radyolojik verilerinin insidentaloma sıklığı açısından retrospektif olarak taranması amacıyla planlanmıştı. Daha sonra Aİ saptanan hastalar hem ulusal (73) hem de uluslararası (51) kılavuzların öngördüğü insidentaloma değerlendirme algoritmasına uygun biçimde incelemeye alındılar. Bu incelemeler sonucunda ancak 66 hasta fonksiyonel incelemeye alınabildiler. Bu aşamaya gelinceye kadar 22 hastanın yaşamını yitirdiği tespit edildi. Ayrıca 31 hasta ise ileri tetkiler için hastaneye yeniden gelmeyi kabul etmediler. Bu durumda fonksiyonel inceleme yapılabilen hastalara ait verilerin grubun tamamına yansıtılması mümkün olmamıştır. Buna rağmen, 6 hastada olası, 4 hastada ise otonom kortizol hipersekresyonu bulgusu saptandı. %15

hastada kortizol hipersekresyonu olması literatürde de benzer oranda saptanabilen bir durum olarak dikkati çekmektedir (71, 72, 74). Plazma DHEA-S düzeyleri adrenal kaynaklı hiperandrojenizmi yansıtmaları açısından oldukça önemlidir. Ancak hafif artmış DHEA-S düzeyleri yerine normalin 2 katından fazla artışların klinik olarak anlamlı kabul edilmesi benimsenmiştir. Ayrıca bu ölçümlerin belirgin malignite kuşkusu olduğunda veya hiperandrojenizm bulguları olan hastalarda spesifik olarak incelenmesi önerilmektedir (75, 76). Bizim araştırmaya dahil edebildiğimiz hiçbir hastada DHEA-S düzeyi önerilen düzeylerin üzerinde değildi. Yine önemli bir adrenal fonksiyon artışı durumu olan hiperaldosteronizm açısından bakıldığında da durum benzerdir. Sadece 5 hastamızda PA/PRA oranı >20 iken, 2 hastada ise >30 saptandı. Daha önceki çalışmalara benzer olarak hiperaldosteronizm saptanan hastaların oranı, otonom kortizol hipersekresyonu saptanan hastalarla benzerdi (77). Genel olarak kılavuzlar hipertansiyon ve/veya hipokalemi bulunan AI olgularını aldosteron hipersekresyonu açısından ileri tetkik edilmesini önermektedirler (38, 78). Medullar hiperaktivitenin değerlendirilmesi amacıyla plazma ve/veya 24 saatlik idrar katekolamin ve metabolitlerinin düzeyinin incelenmesi önerilmektedir (79). Bu açıdan bakıldığında araştırmamıza katılan hiçbir hastada 24 saatlik idrar katekolamin ve metabolitlerinin düzeyi artmış olarak bulunmadı. Bu durum COVID-19 enfeksiyonu süreçlerini salih ile atlatan hastaların retrospektif olarak taranmış olmasına bağlı olabilir. Zira hayatını kaybetmiş hastalar arasında adrenal katekolamin artışı bulunan bir hastanın varlığı dışlanamaz.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız bir pandemi sırasında her iki cinste ve her yaş grubundan hastanın değerlendirildiği, akciğer enfeksiyonu kuşkusuyla incelenen toraks BT görüntülemelerinde adrenal insidentaloma varlığını ve bu durumun COVID-19 hastalık sonuçları üzerine etkilerini incelemeyi amaçlıyordu. Aİ sıklığı açısından bakıldığında daha bizim çalışmamızda önceki çalışmalarla benzer sonuçlar elde edildi ve lezyon sıklığının yaşla arttığı ancak cinsiyetle değişmediği görüldü. COVID-19 enfeksiyonu ile Aİ ilişkisi açısından yapılan değerlendirmelerde ise; Aİ bulunan hastaların hastane yatışı, yaşamını yitirme oranı ve komorbid hastalık öyküsü varlığı belirgin olarak daha fazla olduğu tespit edildi. Ayrıca COVID-19 enfeksiyonu sonuçlarından bağımsız olarakta Aİ saptanan hastalarda hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalık ve osteoporoz sıklığı daha fazla görüldüğü tespit edildi. Literatür verileri ile örtüşmeyen en önemli hastalık ise obezite idi. Bu durumun pandemi polikliniklerinde bir kaos yaşanırken antropometrik ölçümlerin yapılmamış olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Taramamız sırasında Aİ saptanan ve hayatta kalan hastaların sadece 66'sında fonksiyonel inceleme yapılabilmesine karşın; elde edilen bulgular genel literatür ile benzerdi. Bizim hastalarımızın da büyük bir kısmı non fonksiyonel tümör özellikleri gösterirken, en sık görülen hiperaktivite durumları otonom kortizol hipersekresyonu ve aldosteron hipersekresyonu olarak dikkati çekmiştir. Çalışmamızda ki en büyük handikap ise bu tarama incelemelerin hastaların COVID-19 enfeksiyonu kuşkusunu ile araştırılmasından çok uzun bir süre sonra yapılmış olması ve hayatını kaybetmiş olan hastaların fonksiyonel inceleme taramalarına alınamamış olmasıdır.

## KAYNAKLAR

1. Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, Grossman AB, Pacak K. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(3):587-99.
2. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(4):119-24.
3. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. (Accessed on February 12, 2020). [Available from: <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>].
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020;323(13):1239-42.
5. World Health Organization: Coronavirus (COVID-19) Dashboard; April 2022.
6. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708-20.
7. Xu J, Xiao W, Liang X, Shi L, Zhang P, Wang Y, et al. A meta-analysis on the risk factors adjusted association between cardiovascular disease and COVID-19 severity. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1533.
8. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2020;80(6):656-65.
9. Henry BM, Oliveira MHSd, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020;58(7):1021-8.
10. Simadibrata DM, Calvin J, Wijaya AD, Ibrahim NAA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2021;42:60-9.
11. Baig BM, Abarian A, Baghaei S, Soroush S, Rad SA, Pooromidi S, et al. Assessment of the Relationship between ABO Blood Group and Susceptibility, Severity, and Mortality Rates in COVID-19. *Entomology and Applied Science Letters*. 2021;8(2):32-6.
12. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of Medicine*. 2020;14(2):185-92.
13. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112-6.
14. Sodhi CP, Nguyen J, Yamaguchi Y, Werts AD, Lu P, Ladd MR, et al. A Dynamic Variation of Pulmonary ACE2 Is Required to Modulate Neutrophilic Inflammation in Response to *Pseudomonas aeruginosa* Lung Infection in Mice. *The Journal of Immunology*. 2019;203(11):3000-12.
15. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol*. 2020;92(6):568-76.
16. Schmidt FM, Weschenfelder J, Sander C, Minkwitz J, Thormann J, Chittka T, et al. Inflammatory Cytokines in General and Central Obesity and Modulating Effects of Physical Activity. *PLOS ONE*. 2015;10(3):e0121971.
17. Wu J, Li W, Shi X, Chen Z, Jiang B, Liu J, et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *Journal of Internal Medicine*. 2020;288(1):128-38.
18. Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, Underhill P, Lip GYH. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. *PLOS Medicine*. 2020;17(9):e1003321.
19. Reproduced with permission from: Anatomical Chart Company. Copyright © 2008

Lippincott Williams & Wilkins.

20. Uptodate.com; Figure 4 - Adrenal glands in relation to the kidneys and great vessels [Available from: [https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=SURG%2F61177&topicKey=SURG%2F15053&search=adrenal&rank=6%7E150&source=see\\_link.](https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=SURG%2F61177&topicKey=SURG%2F15053&search=adrenal&rank=6%7E150&source=see_link.)]
21. Gwynne JT, Strauss 3rd JF: The role of lipoproteins in steroidogenesis and cholesterol metabolism in steroidogenic glands. *Endocr Rev* 1982; 3:299-329.
22. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev*. 2011;32(1):81-151.
23. Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2015;44(2):275-96.
24. Section IV – Adrenal Cortex and Endocrine Hypertension; CHAPTER 15 The Adrenal Cortex; Corticosteroid Hormone Action; written by N. P. Krone , P.M.Stewart; In: Williams Textbook of ENDOCRINOLOGY-12th edition, edited by S. Melmed, K.S.Polonsky, P.R. Larsen, H.M.Kronenberg; 2011
25. Section IV – Adrenal Cortex and Endocrine Hypertension; CHAPTER 15 The Adrenal Cortex; Adrenal Steroids and Steroidogenesis; written by N. P. Krone , P.M.Stewart; In: Williams Textbook of ENDOCRINOLOGY-12th edition, edited by S. Melmed, K.S.Polonsky, P.R. Larsen, H.M.Kronenberg; 2011
26. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th Edition; Edited by J.L. Jameson, D.L. Longo, J. Loscalzo -In 2018; Vol I, Part 12- Endocrinology and Metabolism; Chapter 379 Disorders of the Adrenal Cortex written by Wiebke Arlt; page 2731-2732 APPROACH TO THE PATIENT: INCIDENTALLY DISCOVERED ADRENAL MASS and ADRENOCORTICAL CARCINOMA.
27. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th Edition; Edited by J.L. Jameson, D.L. Longo, J. Loscalzo -In 2018; Vol I, Chapter 379-Disorders of the Adrenal Cortex, written by Wiebke Arlt; pages 2730-2731.
28. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, Fraser S, Limumpornpetch P, Dineen R, et al. Adrenal Incidentaloma. *Endocr Rev*. 2020;41(6):775-820.
29. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest*. 2006;29(4):298-302.
30. 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.
31. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(6):851-70.
32. Young WF, Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29(1):159-85, x.
33. Hedeland H, Ostberg G, Hökfelt B. On the prevalence of adrenocortical adenomas in an autopsy material in relation to hypertension and diabetes. *Acta Med Scand*. 1968;184(3):211-4.
34. Brennan MF, MacDonald JS. Cancer of the endocrine system; the adrenal gland. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 2nd edition. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1985. 1192.
35. Section IV – Adrenal Cortex and Endocrine Hypertension; CHAPTER 15 The Adrenal Cortex; Corticosteroid Hormone Action TABLE 15-10 -- Prevalence of Symptoms and Signs in Cushing's Syndrome; written by N. P. Krone , P.M.Stewart; In: Williams Textbook of ENDOCRINOLOGY-12th edition, edited by S. Melmed, K.S.Polonsky, P.R. Larsen, H.M.Kronenberg; 2011
36. Findling JW, Raff H. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(3):729-47.
37. 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.
38. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1889-

916.

39. Mattsson C, Young WF, Jr. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2(4):198-208; quiz, 1 p following 30.

40. 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.

41. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med*. 2001;134(4):315-29.

42. Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, Carney JA, Lie JT. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc*. 1983;58(12):802-4.

43. Guerrero MA, Schreinemakers JM, Vriens MR, Suh I, Hwang J, Shen WT, et al. Clinical spectrum of pheochromocytoma. *J Am Coll Surg*. 2009;209(6):727-32.

44. Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney Int*. 1991;40(3):544-56.

45. Drénou B, Le Tulzo Y, Caulet-Maugendre S, Le Guerrier A, Leclercq C, Guilhem I, et al. Pheochromocytoma and secondary erythrocytosis: role of tumour erythropoietin secretion. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1995;37(3):197-9.

46. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. *Endocr Pract*. 2009;15(5):450-3.

47. Barry MK, van Heerden JA, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Ilstrup DM. Can adrenal incidentalomas be safely observed? *World J Surg*. 1998;22(6):599-603; discussion -4.

48. Libè R, Dall'Asta C, Barbetta L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2002;147(4):489-94.

49. Management of the Clinically Inapparent Adrenal Mass (Incidentaloma). *Annals of Internal Medicine*. 2003;138(5):424-9.

50. Vural V, Kılınc EM, Sarıdemir D, Gök İ B, Hüseyinov A, Akbarov A, et al. Association between Tumor Size and Malignancy Risk in Hormonally Inactive Adrenal Incidentalomas. *Cureus*. 2020;12(1):e6574.

51. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European Journal of Endocrinology*. 2016;175(2):G1-G34.

52. Worldometers, Turkey's coronavirus data [Available from: [https://www.worldometers.info/coronavirus/country/turkey/.](https://www.worldometers.info/coronavirus/country/turkey/)]

53. Kisa A. Turkey's COVID-19 strategy: "the West is jealous of us". *Journal of Public Health Policy*. 2021;42(4):612-21.

54. Feng Z, Yu Q, Yao S, Luo L, Zhou W, Mao X, et al. Early prediction of disease progression in COVID-19 pneumonia patients with chest CT and clinical characteristics. *Nature Communications*. 2020;11(1):4968.

55. Fried MW, Crawford JM, Mospan AR, Watkins SE, Munoz B, Zink RC, et al. Patient Characteristics and Outcomes of 11 721 Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Hospitalized Across the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;72(10):e558-e65.

56. Ioannou GN, Locke E, Green P, Berry K, O'Hare AM, Shah JA, et al. Risk Factors for Hospitalization, Mechanical Ventilation, or Death Among 10 131 US Veterans With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Network Open*. 2020;3(9):e2022310-e.

57. Rodriguez F, Solomon N, Lemos JAd, Das SR, Morrow DA, Bradley SM, et al. Racial and Ethnic Differences in Presentation and Outcomes for Patients Hospitalized With COVID-19: Findings From the American Heart Association's COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Circulation*. 2021;143(24):2332-42.

58. Sonmez A, Demirci I, Haymana C, Tasci I, Dagdelen S, Salman S, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in patients with type 2 diabetes in Turkey: A nationwide study (TurCoviDia). *Journal of Diabetes*. 2021;13(7):585-95.

59. Sungurtekin H, Ozgen C, Arslan U, Saracoglu KT, Yazar V, Sari A, et al. Characteristics and outcomes of 974 COVID-19 patients in intensive care units in Turkey. *Ann Saudi Med.* 2021;41(6):318-26.
60. O'Sullivan JW, Muntinga T, Grigg S, Ioannidis JPA. Prevalence and outcomes of incidental imaging findings: umbrella review. *BMJ.* 2018;361:k2387.
61. Sen H, Asik M, Uysal F, Kizildag B, Binnetoglu E, Güneş F, et al. The Prevalence of Incidental Adrenal Mass Found Using Diagnostic Imaging Techniques. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2013;17:108-10.
62. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, 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(2):637-44.
63. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally Discovered Adrenal Masses\*. *Endocrine Reviews.* 1995;16(4):460-84.
64. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *Journal of Endocrinological Investigation.* 2006;29(4):298-302.
65. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, Casadio E, Rinaldi E, Giampalma E, et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2014;2(5):396-405.
66. Androulakis II, Kaltsas G, Piaditis G, Grossman AB. The clinical significance of adrenal incidentalomas. *European Journal of Clinical Investigation.* 2011;41(5):552-60.
67. Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G, Reimondo G, Bovio S, et al. Adrenal Incidentaloma: A New Cause of the Metabolic Syndrome? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2002;87(3):998-1003.
68. Ermetici F, Dall'Asta C, Malavazos AE, Coman C, Morricone L, Montericcio V, et al. Echocardiographic alterations in patients with non-functioning adrenal incidentaloma. *Journal of Endocrinological Investigation.* 2008;31(6):573-7.
69. Yağız BY, Aysen A, Göknur Y, Aslı Ceren M, Onur. Can non-functional adrenal incidentaloma be ranked among cardiovascular risk factors? <https://dergipark.org.tr/en/pub/eurj.2022.1>
70. Yener S, Baris M, Secil M, Akinci B, Comlekci A, Yesil S. Is there an association between non-functioning adrenal adenoma and endothelial dysfunction? *Journal of Endocrinological Investigation.* 2011;34(4):265-70.
71. Androulakis II, Kaltsas GA, Kollias GE, Markou AC, Gouli AK, Thomas DA, et al. Patients With Apparently Nonfunctioning Adrenal Incidentalomas May Be at Increased Cardiovascular Risk Due to Excessive Cortisol Secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2014;99(8):2754-62.
72. "Nonfunctional" Adrenal Tumors and the Risk for Incident Diabetes and Cardiovascular Outcomes. *Annals of Internal Medicine.* 2016;165(8):533-42.
73. TEMD ADRENAL VE GONADAL HASTALIKLAR KILAVUZU. TARKUN PDİ, editor. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*2020.
74. Olsen H, Kjellbom A, Löndahl M, Lindgren O. Suppressed ACTH Is Frequently Unrelated to Autonomous Cortisol Secretion in Patients With Adrenal Incidentalomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2018;104(2):506-12.
75. Young WF. The Incidentally Discovered Adrenal Mass. *New England Journal of Medicine.* 2007;356(6):601-10.
76. Zeiger MA, Thompson GB, Duh Q-Y, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: Executive Summary of Recommendations. *Endocrine Practice.* 2009;15(5):450-3.
77. Piaditis GP, Kaltsas GA, Androulakis II, Gouli A, Makras P, Papadogias D, et al. High prevalence of autonomous cortisol and aldosterone secretion from adrenal adenomas. *Clinical Endocrinology.* 2009;71(6):772-8.
78. Médeau V, Moreau F, Trinquart L, Clemessy M, Wémeau J-L, Vantyghem MC, et al. Clinical and biochemical characteristics of normotensive patients with primary aldosteronism: a comparison with hypertensive cases. *Clinical Endocrinology.* 2008;69(1):20-8.
79. Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe SKG, Murad

MH, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(6):1915-42.

