T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

NON-FONKSİYONEL ADRENAL İNSİDENTALOMALI HASTALARDA SERUM PROLİDAZ DÜZEYLERİ VE İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Bengin GÜRSOY

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2023

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

NON-FONKSİYONEL ADRENAL İNSİDENTALOMALI HASTALARDA SERUM PROLİDAZ DÜZEYLERİ VE İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Bengin GÜRSOY

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aysen AKALIN

ESKİŞEHİR
2023

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Non-Fonksiyonel Adrenal İnsidentalomalı Hastalarda Serum Prolidaz Düzeyleri ve İnflamasyon Belirteçlerinin Değerlendirilmesi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler "Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu" tarafından, 04.10.2022 tarihinde, 02 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı:
Tarih:
İmza:

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Bengin GÜRSOY'a ait "Non-Fonksiyonel Adrenal İnsidentalomalı Hastalarda Serum Prolidaz Düzeyleri ve İnflamasyon Belirteçlerinin Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Aysen AKALIN İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Nazife Şule YAŞAR BİLGE İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Göknur YORULMAZ İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun..... tarih ve..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR
Dekan

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen değerli hocalarıma, tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Aysen AKALIN'a, tez çalışmamın istatistiksel analizindeki yardımlarından ötürü Prof. Dr. Ertuğrul ÇOLAK'a, biyokimya laboratuvar çalışmalarında her türlü desteği sağlayarak yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Hüseyin KAYADİBİ, Arş. Gör. Dr. Zeynep BAŞOĞLU, biyokimya uzmanı Abdallah ALASTL'a, tezimin her aşamasındaki desteklerinden ötürü sevgili dostum Uzm. Dr. Adem ERDOĞAN'a, birlikte çalıştığımız süreçte, bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan yandal araştırma görevlilerimize, asistanlık sürecinde beraber çalıştığım, tüm zorlukları paylaştığım değerli çalışma arkadaşlarıma, hayatım boyunca desteklerini ve sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim canım aileme sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Gürsoy, B. Non-Fonksiyonel Adrenal İnsidentalomalı Hastalarda Serum Prolidaz Düzeyleri ve İnflamasyon Belirteçlerinin Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2023. Çalışmamızda non-fonksiyonel olduğu gösterilmiş adrenal insidentalomalı hastalarda serum prolidaz düzeylerini çalışarak bu enzim düzeyini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmayı ve yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümler, inflamasyon belirteçleri, baskılanmış kortizol düzeyi, radyolojik özelliklerle ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamıza 96 adet non-fonksiyonel adrenal insidentalomalı (NFAİ) hasta, 48 adet yaş ve cinsiyet ile uyumlu sağlıklı kişi alındı, gözlemsel bir araştırma yapıldı. Toplam 96 hastamızın 71'i (%74) kadın, 25'i (%26) erkek ve ortalama tanı yaşı 55 idi. Hastaların %28,1'i fazla kilolu, %42,7'si hafif derecede obez, %10,4'ü orta derecede obez, %13,5'i morbid obez olarak tespit edildi. En sık eşlik eden hastalıklar; 1.sırada obezite, 2.sırada hipertansiyon, 3.sırada tip-2 diyabetes mellitus, 4.sırada hipotiroidi, 5.sırada hiperlipidemi olarak saptandı. Hastaların en sık gastrointestinal şikayetler sonucu başvurduğu ve en sık bilgisayarlı tomografi ile yapılan görüntülemelerde tanı aldığı görüldü. Lezyonlar %42,7 ile en sık sol adrenal bez yerleşimli ve ortalama kitle boyutu 21,29 mm idi. Hastalarda inflamasyon parametrelerinden nötrofil/lenfosit oranı, C-reaktif protein (CRP), sedimentasyon normal saptanırken, fibrinojenin ortalaması yüksek saptandı (374,94±89,42 mg/dL). Yaş ile CRP arasında negatif yönlü bir ilişki, kortizol düzeyi arasında pozitif yönlü bir ilişki saptandı. Vücut kitle indeksi (VKİ) ile nötrofil/lenfosit oranı, CRP, sedimentasyon ve kitle boyutu arasında pozitif yönlü bir ilişki, kitle sayısı arasında negatif yönlü bir ilişki saptandı. Kitle boyutu ile kortizol düzeyi arasında pozitif yönlü bir ilişki saptandı. NFAİ'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre serum prolidaz değeri ortalaması ve persentil değerleri daha yüksek saptanmasına rağmen iki grup arasında serum prolidaz düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Hastalarda serum prolidaz düzeyi ile kortizol düzeyi arasında negatif yönlü bir ilişki saptandı.

Anahtar Kelimeler: Adrenal insidentaloma, prolidaz, inflamasyon belirteçleri

ABSTRACT

Gursoy, B. Evaluation of Serum Prolidase Levels and İnflammation Markers in Patients with Non-Functional Adrenal İncidentaloma. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Specialization Thesis in Medicine, Eskisehir, 2023. In our research, we focused on examining serum prolidase levels in patients with non-functional adrenal incidentalomas and comparing these levels with those of a healthy control group, while also assessing the associations with age, gender, anthropometric measurements, markers of inflammation, suppressed cortisol. levels, and radiological features. Our study included 96 patients with non-functional adrenal incidentalomas and a control group of 48 healthy individuals, matched for age and gender, in an observational study setup. Among these 96 patients, 71 (74%) were female and 25 (26%) were male, with the average age at diagnosis being 55 years. We observed that 28.1% of the patients were overweight, 42.7% were mildly obese, 10.4% were moderately obese, and 13.5% were severely obese. The most frequently accompanying diseases in order of prevalence were obesity, hypertension, type-2 diabetes mellitus, hypothyroidism, and hyperlipidemia. Patients commonly presented with gastrointestinal symptoms and were most frequently diagnosed through computed tomography imaging. The lesions occurred predominantly in the left adrenal gland, constituting 42.7% of the cases, with an average lesion size of 21.29 mm. Among inflammatory markers, the average fibrinogen level was notably high in patients (374.94±89.42 mg/dl). We identified a negative correlation between age and CRP levels, and a positive correlation between cortisol levels. Additionally, there was a positive correlation between body mass index and the neutrophil/lymphocyte ratio, CRP, sedimentation rate, and mass size, whereas a negative correlation was observed with the number of masses. A significant positive correlation was also found between mass size and cortisol levels. Our findings showed no statistically significant difference in serum prolidase levels between the patient group and the healthy control group ($p>0.05$). Furthermore, a negative correlation between serum prolidase levels and cortisol levels was observed in the patient group.

Key Words: Adrenal incidentaloma, prolidase, inflammation markers

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Adrenal Bez	3
2.1.1 Adrenal Bezin Embriyolojisi	3
2.1.2 Adrenal Bezin Histolojisi	3
2.1.3 Adrenal Bezin Anatomisi	6
2.1.4 Adrenal Bezin Fizyolojisi	7
2.2 Adrenal İnsidentaloma	9
2.2.1 Tanım	9
2.2.2 Epidemiyoloji	9
2.2.3 Etiyoloji	10
2.2.4 Klinik Bulgular	12
2.2.5 Tanısal Yaklaşım	13
2.2.6 Malignite Potansiyelinin Değerlendirilmesi	13
2.2.7 Radyolojik Değerlendirme	14
2.2.8 Hormonal Değerlendirme	19
2.2.9 Tedavi	30

2.2.10 İzlem 31

2.3 Prolidaz 32

2.3.1 Prolidazın Tanımı ve Özellikleri 32

2.3.2 Prolidazın Yapısı 33

2.3.3 Prolidazın İzoenzimleri 34

2.3.4 Prolidaz Enzim İnhibitörleri ve Aktivatörleri 36

2.3.5 Prolidaz Enziminin Kollajen Yapım ve Yıkımındaki Önemi 36

2.3.6 Prolin ve Hidroksiprolin 38

2.3.7 Prolidaz Enziminin Hastalıklarla İlişkisi 41

2.4 Antropometrik Ölçümler 42

3. GEREÇ VE YÖNTEM 45

3.1 Çalışma Grubunun Seçimi 45

3.2 Verilerin Toplanması ve İncelenmesi 45

3.3 İstatistiksel Analiz 47

4. BULGULAR 49

5. TARTIŞMA 66

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 80

KAYNAKLAR 83

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC : Adrenokortikal karsinom

ACTH : Adrenokortikotropik hormon

Aİ : Adrenal insidentaloma

BT : Bilgisayarlı tomografi

cm : Santimetre

COMT : Katekol-O-metiltransferaz

CRH : Kortikotropin serbestleştirici hormon

CRP : C-reaktif protein

CS : Cushing sendromu

DHEA-S : Dehidroepiandrosteron

DM : Diyabetes mellitus

DOPA : 3,4-dihidroksifenilalanin

DST : Deksametazon supresyon testi

ESM : Ekstrasellüler matriks

FEO : Feokromositoma

HU : Hounsfield Ünitesi

IGF : İnsülin benzeri büyüme faktörü

IL : İnterlökin

İPSS : İnferior petrozal venöz sinüs örneklemesi

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

MAO : Monoamin oksidaz

MİBG : Metaiodobenzilguanidin

mm : Milimetre

MMP **:** Matriks metalloproteinaz

MRG **:** Manyetik rezonans görüntüleme

NFAİ **:** Non-fonksiyonel adrenal insidentaloma

OGTT **:** Oral glukoz tolerans testi

PET-BT **:** Pozitron emisyon tomografisi

PHA **:** Primer hiperaldosteronizm

SCS **:** Subklinik Cushing sendromu

TNF **:** Tümör nekroz faktör

USG **:** Ultrasonografi

VKİ **:** Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER

2.1 Adrenal bezlerin histolojisi 5
2.2 Adrenal bezlerin anatomisi 7
2.3 Prolidaz tarafından katalize edilen enzimatik reaksiyon 32
2.4 Kollajen yıkımında prolidaz ve prolinazın yeri 37
2.5 Prolin ve diğer bir aminoasitin yapısal görünümü 38
2.6 Prolinin krebs ve üre döngüsüyle metabolik bağlantısı 40
4.1 Cinsiyete göre yaş dağılımı 49
4.2 Hasta ve kontrol grubunda VKİ dağılımı 52
4.3 Başvuru şikayetlerinin dağılımı 54
4.4 NFAİ lezyonlarının dağılımı 56
4.5 Lokalizasyona göre kitle boyutu dağılımı 56

TABLOLAR

2.1 Adrenal insidentaloma nedenleri ve sıklığı 12
2.2 Adrenal insidentalomaların görüntüleme fenotipleri 18
2.3 Cushing Sendromu tanı testleri 24
2.4 Primer hiperaldosteronizm değerlendirmesi 28
2.5 İnsan prolidaz I ve prolidaz II izoenzimlerinin doku dağılımları 35
2.6 VKİ sınıflaması 43
4.1 Hasta ve kontrol grubuna ait demografik, antropometrik özellikler ve prolidaz düzeyi 50
4.2 Hastalara ait tanı yaşı ve laboratuvar verileri 53
4.3 Başvuru şikayetlerinin dağılımı 53
4.4 NFAİ'li hastalara eşlik eden hastalıkların dağılımı 55
4.5 NFAİ'li hastaların radyolojik özellikleri 57
4.6 Cinsiyete göre tanı yaşı, kitle boyutu, kitle lokalizasyonu ve eşlik eden hastalıkların incelenmesi 60
4.7 NFAİ'li kişilerde cinsiyete göre serum prolidaz düzeyi karşılaştırılması 64
4.8 Sağlıklı kişilerde cinsiyete göre serum prolidaz düzeyi karşılaştırılması 65

1. GİRİŞ

Adrenal insidentalomalar, adrenal bezle ilişkili semptom veya fiziksel muayene bulguları göstermeyen kişilerde, rutin görüntüleme işlemleri esnasında keşfedilen adrenal bezlerdeki kitlelerdir. (1). Görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ve tanısal amaçlarla bu görüntüleme yöntemlerinin kullanılma sıklığındaki artış adrenal insidentalomaların daha sıklıkla saptanmasına yol açmıştır. Otopsi çalışmalarında adrenal insidentalomaların görülme sıklığı "%1 ila %8,7" arasında değişirken, radyolojik analizler göz önüne alındığında, bu oran özellikle "yaşlı nüfusta %10"a kadar yükselmektedir. Bu veriler, adrenal insidentalomaların yaşla birlikte daha yaygın hale geldiğini göstermekte ve radyolojik yöntemlerin otopsi sonuçlarına göre daha yüksek prevalans oranları tespit ettiğini ortaya koymaktadır. Bu durum, ileri yaş grubunda adrenal bezlerdeki değişikliklerin daha sık rastlanan bir durum olduğunu ve bu yaş grubunda yapılan görüntüleme çalışmalarının bu tür kitleleri daha sık saptadığını gösterir (2). Adrenal insidentalomaların sıklığı yaşlanmayla birlikte artış göstermektedir (4). Herediter sendromların adrenal tutulumunun incelenmesi, sekonder hipertansiyon araştırılması, malignite taraması-evrelemesi sırasında yapılan görüntülemelerde saptanan lezyonlar bu tanımın dışında tutulmaktadır (3). Bu rastlantısal adrenal kitlelerin değerlendirilmesinde öncelikle kitlenin benign veya malign olduğunun ve kitlenin fonksiyonel mi, yoksa non-fonksiyonel mi olduğunun belirlenmesi gerekir. Adrenal kitlelerin büyük çoğunluğu benign olup, bunların da önemli bir kısmı non-fonksiyoneldir (2). Adrenal insidentaloma vakalarının büyük bir çoğunluğu, yaklaşık %80 oranında, non-fonksiyonel adrenal adenom olarak sınıflandırılır. Bu hastaların %5'inde subklinik Cushing sendromu, başka bir %5'inde ise feokromositoma tespit edilir. Daha nadir görülen durumlar arasında, hastaların yaklaşık %1'inde primer hiperaldosteronizm bulunurken, adrenokortikal karsinom vakaları %5'ten daha azdır. Metastatik lezyonlar, toplam vakaların yaklaşık %2,5'ini oluşturur. Kalan vakalar ise miyelolipom, ganglionörom ve benign kistler gibi daha az yaygın durumları içerir. Bu istatistikler, adrenal insidentalomaların çeşitliliğini ve çoğunluğunun non-fonksiyonel olduğunu, ancak çeşitli diğer ciddi durumların da bu hastalarda mevcut olabileceğini göstermektedir (4).

Adrenal insidentalomaların nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır. Çeşitli araştırmalarda, bu tür tümörlerin oluşumunda "insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1)" ve insülinin etkili olduğu düşünülmekte ve insülin direnci ile bu tümörler arasında bir bağlantı olduğuna işaret edilmektedir. Ayrıca, bu hastalık grubunda obezite, tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi ve yağlı karaciğer hastalığının daha yaygın olduğu görülmekte, bu durum metabolik sendromun adrenal insidentalomaların gelişiminde bir etken olabileceği ihtimalini güçlendirmektedir. Bu bulgular, adrenal insidentalomaların gelişiminde metabolik faktörlerin önemli bir rol oynayabileceğini ve bu durumun metabolik sendrom ile ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır (5, 6).

Matriks metalloproteinazlar (MMP) kollajen metabolizması ve ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesinde önemli fonksiyonlara sahiptir. MMP'lerin aktivasyonu ekstrasellüler matriksin yıkılmasına yol açar ve bu durum tümör invazyonu ve metastaz gelişiminde anahtar bir noktadır. MMP ailesinin bir üyesi olan prolidaz, prolin ve hidroksiprolini ayırarak etkili olur. Kollajenin yıkılması; diğer metabolik reaksiyonlar ve enerji üretiminde gerekli olan prolin ve hidroksiprolin aminoasitlerinin elde edilmesinde önemli bir yolaktır. Prolidaz kollajeni yıkarak bu aminoasitlerin açığa çıkmasını sağlar. Prolidaz aynı zamanda tümörlerde anjiyogenik sinyallerin oluşturulmasını da uyarır. Çeşitli çalışmalarda prolidaz aktivitesinin tümör oluşumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Prolidaz düzeylerindeki değişimlerin çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Yanı sıra, prolidaz aktivitesi kronik inflamasyon ile karakterize hastalıklarda kollajendeki bozulma nedeniyle artar. Kollajen döngüsü, matriks yenilenmesi ve hücre büyümesinde hayati bir rol oynar. Prolidaz düzeylerinin artması, artmış nitrik oksit düzeyleri ve oksidatif stresin yanı sıra azalmış antioksidan düzeyleri ile de ilişki gösterir. Serbest radikallerin negatif etkileri proteolitik enzimler gibi yıkıcı ajanlar aracılığı ile belirlenir ve kollajen yıkımının son basamağı da prolidaz aracılığı ile gerçekleşir. Prolidaz kollajen döngüsünün arttığı durumlarda artış gösterebilir (7).

Biz bu çalışmada non-fonksiyonel olduğu gösterilmiş adrenal insidentalomalı hastalarda serum prolidaz düzeylerini çalışarak bu enzim düzeyini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmayı ve yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümler, inflamasyon belirteçleri, baskılanmış kortizol düzeyi, kitle boyutu, lokalizasyonu, dansitesi gibi radyolojik özelliklerle ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Adrenal Bez

2.1.1 Adrenal Bezin Embriyolojisi

Adrenal bezler, büyük bir kısmını (%90) oluşturan korteks ve daha küçük bir bölümü (%10) olan medulla tarafından yapılandırılır, ve bu iki bölüm farklı kökenlere sahiptir. Adrenal korteks, hamileliğin ilk haftaları, yaklaşık 4-6. haftalar arasında, mezodermal kökenli çölomik epitel hücrelerinden gelişir ve bu hücreler suprarenal bölgede çoğalarak korteksin temelini oluştururlar. Öte yandan adrenal medullada yer alan kromaffin hücreleri, nöroektoderm kökenlidir. Nöral krest kökenli ektodermal hücreler olan feokromoblastlar, hamileliğin 7. haftasında paravertebral ve paraaortik bölgelerde çoğalarak medullanın gelişimine katkıda bulunurlar. Hamileliğin ikinci ayında, bu nöral krest hücreleri fetal adrenal kortekse doğru göç ederler. Medullanın oluşumuna katkı sağlayacak bu ektodermal hücreler, korteksi meydana getirecek mezodermal hücreler tarafından çevrelenir. Adrenal bezler, hamileliğin ikinci ve üçüncü aylarında büyük bir büyüme gösterir, bu büyüme özellikle fetüsün hipofiz bezinden 20. haftadan sonra salgılanan adrenokortikotropik hormon (ACTH) ile tetiklenir. Başlangıçta korteks, genel vücut büyümesi ile orantılı olarak hızla büyür ve dördüncü ayda fetüsün böbreği kadar büyüklüğe ulaşır. Gebeliğin son ayına gelindiğinde ise bu büyüme hızı düşer. Doğum sonrası, fetal korteks hızla gerileyerek yerini yetişkin korteksin gelişimine bırakır. Bu süreçte zona glomerulosa ve fasciculata gelişmeye devam ederken, zona reticularis belirmeye başlar. İkinci yaşa kadar fetal korteksin büyük bir kısmı kaybolur ve en dış tabakasından zona reticularis gelişir. Yetişkin adrenal korteksi yapısının tam gelişimi ise ergenlik çağında tamamlanır. Adrenal bezin büyüklüğü bebeklerde böbreğin üçte biri kadar iken, yetişkinlerde bu oran böbreğin yirmi sekizde veya otuzda birine düşer (8).

2.1.2 Adrenal Bezin Histolojisi

Adrenal bez korteks ve medulla olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Korteks ve medulla; anatomik, histolojik, embriyolojik ve fonksiyonel özellikler bakımından birbirinden farklıdır. Adrenal bezde dış tarafta korteks, iç tarafta medulla yer alır. Korteksi fibröz bir kapsül sarar. Bu kapsülü damarlar delip geçtiği için kapsül bezden ayrılamaz. Kapsülde bol arteriyel ağ, venler, lenf damarları ve sinir pleksusları bulunur. Kapsülün iç kısmında yer alan küçük gruplar halindeki indiferansiye

hücrelerden korteks hücrelerinin farklılaştığı ve bu bölgenin subkapsüler transformasyon bölgesi olarak adlandırıldığı bildirilmektedir. Kapsülün hemen altında yan yana dizilmiş halde bulunan glomerüloza hücrelerinin de transformasyon bölgesine dahil olduğu söylenmektedir.

Adrenal bezler, iki ana bölümden meydana gelir: dış bölümü oluşturan korteks ve iç kısımda yer alan medulla. Korteks ile medulla arasında anatomik, histolojik, embriyolojik ve işlevsel farklar bulunur. Adrenal bezin dış katmanını korteks, iç bölümünü ise medulla oluşturur. Korteksi çevreleyen fibröz kapsül, içinden geçen damarlar nedeniyle bezden ayrılmaz bir yapıdadır. Bu kapsülde zengin bir arteriyel ağ, venler, lenfatik damarlar ve sinir ağları bulunmaktadır. Kapsülün iç kısmında, indiferansiye hücre grupları yer alır ve bu hücrelerden korteks hücreleri farklılaşır; bu alan subkapsüler transformasyon bölgesi olarak bilinir. Kapsülün altında yer alan ve transformasyon bölgesine dâhil olduğu düşünülen glomerüloza hücreleri, yan yana dizilmiş yapıdadır.

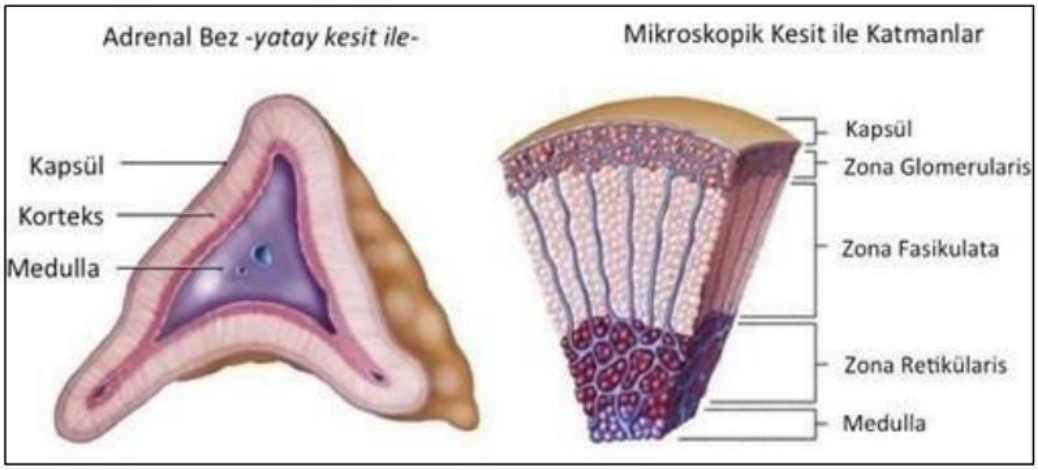
Korteks, üç ayrı işlevsel bölümden oluşur:

Zona Glomerüloza: Korteksin yaklaşık %10-15'ini kaplar. Yuvarlak, poligonal veya uzun hücreler, hücre kümeleri veya zona fasikülata hücrelerine bağlanan kıvrımlı hücre kordonları oluşturur. Bu hücrelerin çekirdekleri koyu renkli ve sitoplazmaları birkaç lipit damlacığı içerir. En belirgin yapısal özelliği, ağ biçiminde düzenlenmiş düz endoplazmik retikulumdur. Hücre kümelerinin merkezinde ekzokrin bezlerdeki gibi bir lümen bulunmaz.

Zona Fasikülata: Korteksin %75-80'ini oluşturan orta kalınlıkta bir tabakadır. Kübik veya poligonal hücreler, medullaya doğru ışınsal düzende uzanan paralel hücre kordonları şeklindedir. Zona glomerülozadakilerden daha büyük olan bu hücreler, merkezi koyu renkli çekirdek ve ince vakuoller içeren sitoplazmaya sahiptir. Çoğunlukla çok kenarlı hücrelerden oluşan kordonlar, zona fasikülatanın dış kısmında çok sayıda lipit damlası içerir, iç kısmı ise lipitten fakir ve daha koyu renkte boyanır. İyi gelişmiş sarkoplazmik endoplazmik retikulum, uzun ve düzensiz şekilli mitokondriler ile jukstanükleer yerleşimli Golgi kompleksi bu hücrelerin özelliklerindendir. Sitoplazmada lizozomlar ve mikroperoksizomlar da yer alır.

Zona Retikülaris: Korteksin %5'ini oluşturur. Zona retikülariste paralel kordonlar ve medullaya dayanan düzensiz hücre yığınları bulunur. Fasikülatadaki hücrelere benzer, asidofilik ve hipokrom pigmenti içeren bu hücrelerde vakuol bulunmaz ve bu yüzden kompakt veya koyu hücreler olarak adlandırılırlar. Bu hücrelerde yüksek düz endoplazmik retikulum sayısı dikkat çeker. Zona fasikülata ve zona retikülaris, glukokortikoidler ve seks steroidlerinin sentez ve salgılanmasından sorumlu tek işlevsel birim olarak görev yapar.

Medulla: Adrenal bezin merkezinde yer alan medulla, bezin toplam hacminin yaklaşık "%10 ila %20"sini kaplar. Medullanın büyük ve genellikle oval ya da poligonal şekilli hücreleri, kümeler halinde ya da birbirleriyle bağlantı kuran kısa hücre kordonları oluşturur. Bu hücre kümeleri ve kordonlarının arasında, venüller ve sinüzoid tipinde kapiller damarlar bulunur. Adrenal medulla, vücuttaki en önemli adrenalin üretim merkezidir. Embriyolojik açıdan, medullada bulunan kromaffin hücreleri, feokromasitler ve adrenal dışı paraganglionik hücrelere dönüşebilme potansiyeli taşıyan primitif nöroektodermal hücrelerden türemiştir. "Kromaffin hücreler" içlerinde depolanan katekolaminlerle dolu kahverengi intrasitoplazmik granüllerle tanımlanır. Bu granüllerin içindeki başlıca katekolamin adrenalin olup, ayrıca noradrenalin de bu hücrelerde 1/5 veya 1/6 oranında bulunabilir (9).

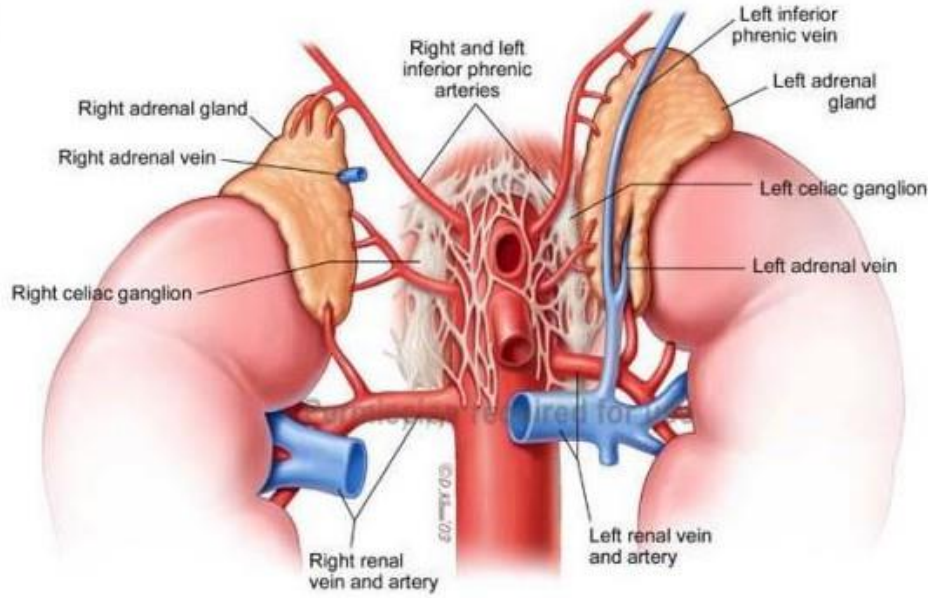


Şekil 2.1 Adrenal bezlerin histolojisi (111)

2.1.3 Adrenal Bezin Anatomisi

Adrenal bezler, kolumna vertebralisin her iki yanında 11.torasik ve 1.lomber vertebranın lateralinde ve böbreklerin üst pollerinin anteromedialinde bulunan sarımsı renkteki bir çift organdır. Retroperitoneal yerleşimlidirler. Adrenal bezler böbreği saran kapsüla fibrozanın dış kısmında, perirenal fasya ve perirenal yağ dokusunun ise içinde yer alırlar. Sağ adrenal bez üçgen veya piramit, sol adrenal bez yarım ay şelindedir.

Bir normal adrenal bez, boyut olarak yaklaşık 5 cm uzunlukta, 3 cm genişlikte ve 1 cm kalınlıkta olup, ağırlığı 4-5 gram civarındadır. Stres gibi durumlarla bezin ağırlığında artış gözlenebilir. Adrenal beze arteriyel kan akışı, esas olarak alt frenik arter, böbrek arterleri ve aortadan sağlanır. Bezdeki üst kısım alt frenik arterden çıkan süperior adrenal arter tarafından, orta kısım aortadan çıkan medial adrenal arter tarafından, alt kısım ise böbrek arterinden çıkan inferior adrenal arter tarafından beslenir. Sağ adrenal ven, kısa olup doğrudan sağ alt vena kavaya dökülürken, sol adrenal ven daha uzun olup, alt frenik ven ile birleşerek sol böbrek venine akar. Bu yapısal fark nedeniyle, sol adrenal ven sağdakine kıyasla daha kolay kateterize edilebilir. Adrenal bezde iki adet lenfatik pleksus bulunur; biri kapsülün derinliklerinde, diğeri ise medulla bölgesindedir. Adrenal bezden çıkan birçok lenfatik damar, büyük damarlara eşlik ederek renal arterin çıkışında ve diyaframın krusunun yanında yer alan paraaortik lenf düğümlerine ve vena kavaya dökülür. Bazı lenfatik damarlar ise diyaframı geçerek özellikle torasik kanala veya arka mediastene boşalır, bu da adrenokortikal kanserlerin uzak metastaz yapma potansiyelini açıklar. Adrenal bezler, otonom sinir sistemi tarafından innerve edilir. Sempatik preganglionik lifler, alt torasik ve üst lomber sinir hücrelerinin aksonlarından oluşurken, parasempatik lifler arka vagal trunkun çölyak dalından gelir. Adrenal bezler, özellikle sempatik sinirlerden zengin bir innervasyona sahiptir ve bu sinirler, “T3-L3 seviyelerinden köken alıp” adrenal medullada adrenalin salınımını kontrol eder. Vagal sinir, çölyak ganglion üzerinden medullaya girer. Adrenal korteksin ise sadece vazomotor sinir beslenmesi mevcuttur (10, 11).



Şekil 2.2 Adrenal bezlerin anatomisi (112)

2.1.4 Adrenal Bezin Fizyolojisi

Adrenal Korteks

Adrenal korteks, kolesterolden türetilen ve kortikosteroid adı verilen bir grup hormonu üretir. Bu hormonlar, yapısal olarak benzer olup, moleküler seviyedeki küçük farklılıklarla birbirinden ayrılır ve çeşitli önemli fonksiyonları yerine getirir. Adrenal korteks, üç ana hormon grubu salgılar: mineralokortikoidler, glukokortikoidler ve androjenler. Korteksin üç ayrı katmanı, farklı hormonlar üretmekten sorumludur.

Zona Glomerüloza: Bu katman esas olarak mineralokortikoidlerin, özellikle aldosteronun sentezinden sorumludur. Aldosteron sentezini sağlayan aldosteron sentaz enzimini barındıran tek hücre grubu burasıdır. Bu hücrelerin salgıladığı hormonlar, esas olarak anjiotensin-2 ve potasyum düzeylerine göre düzenlenir.

Zona Fasikülata: Bu katmandan salgılanan başlıca hormonlar glukokortikoidlerdir, bunlar arasında kortizol ve kortikosteron ile bir miktar adrenal androjen ve östrojen bulunur. Bu hormonların salgılanması büyük ölçüde hipotalamus ve hipofiz bezi

arasındaki eksen tarafından, özellikle ACTH (adrenokortikotropik hormon) aracılığıyla düzenlenir.

Zona Retikülaris: Bu katman, özellikle adrenal androjenler olan androstenedion ve dehidroepiandrosteronu salgılar ve ayrıca küçük miktarlarda östrojen ve bazı glukokortikoidler de üretir. Bu hücrelerin salgıları, ACTH'nin yanı sıra hipofiz bezi tarafından salgılanan diğer hormonlar gibi faktörlerle de kontrol edilir.

İnsan vücudunda üretilen tüm steroid hormonlar, kolesterol temelinde sentezlenir. Adrenal korteksin hücreleri, steroid hormonların yapımında kullanılan kolesterolün büyük bir bölümünü, yaklaşık %80'ini dolaşımdaki *"düşük yoğunluklu lipoproteinlerden (LDL)"* elde eder. Ayrıca, bu hücreler az miktarda kolesterolü asetattan da üretebilir. Yüksek kolesterol içeriğine sahip LDL'ler, plazmadan hücrelerarası sıvıya geçer ve adrenal kortikal hücre zarlarında bulunan kaplı çukurlardaki özelleşmiş reseptörlere bağlanırlar. Bu reseptörlerle bağlandıktan sonra, LDL'ler hücre içine endositoz yoluyla alınır ve lizozomlarla birleşen vezikülleri oluşturarak kolesterolü serbest bırakırlar. Bu serbest kolesterol, hücre içine girip mitokondriye ulaşır ve burada kolesterol desmolaz enzimi aracılığıyla pregnenolona dönüşür. Bu dönüşüm, adrenal steroidlerin sentezindeki en önemli ve hızı sınırlayan aşamadır. Adrenal korteksin tüm katmanlarındaki bu ilk adım, aldosteron ve kortizol salgılanmasını etkileyen çeşitli faktörler tarafından uyarılır. İlk adımdan sonra, her bir süreç özgül enzim sistemleri tarafından katalize edilir ve bu sayede aldosteron, kortizol ve androjenler gibi adrenal korteksin önemli steroid ürünlerinin üretimi gerçekleşir (12).

Adrenal Medulla

Adrenal medulladaki sempatik sinirlerin aktivasyonu, adrenalin ve noradrenalin hormonlarının kana salınmasını tetikler ve bu hormonlar kan dolaşımı aracılığıyla vücudun her yerindeki dokulara ulaşır. Genellikle, bu hormonların salınımının yaklaşık %20'si noradrenalin, %80'i ise adrenalin şeklindedir. Ancak, bu oran farklı fizyolojik durumlarda büyük değişiklikler gösterebilir. Bu katekolaminler, tirozin aminoasidinden üretilir. *"Tirozin hidroksilaz enzimi, tirozinin 3,4-*

dihidroksifenilalanine (DOPA)" dönüşümünü sağlar, bu aşama katekolamin sentezindeki ana hız sınırlayıcı adımdır. Ardından DOPA, aminoasit dekarboksilaz enzimiyle dopamine dönüştürülür. Dopamin, veziküllere taşınır ve beta hidroksilaz enzimi yardımıyla noradrenaline çevrilir. Noradrenalin daha sonra phenylethanolamine-N-methyltransferase enzimiyle adrenalin haline gelir. Adrenalin ve noradrenalinin parçalanması, dokularda yaygın bulunan "katekol-O-metiltransferaz (COMT)" ve sinir uçlarında bulunan "monoamin oksidaz (MAO)" enzimleri tarafından gerçekleşir. COMT, bu hormonları önce metanefrin ve normetanefrine, sonra da MAO aracılığıyla "3-metoksi-4-hidroksi mandelik asite" dönüştürür (12).

2.2 Adrenal İnsidentaloma

2.2.1 Tanım

Adrenal insidentalomalar, adrenal bezle ilişkili herhangi bir semptom ya da fiziksel muayene bulgusuna rastlanmayan kişilerde, standart görüntüleme işlemleri esnasında keşfedilen adrenal kitleler olarak tanımlanır (1). Tıbbi uzmanlar arasında tam bir fikir birliği olmamakla birlikte, yaygın olarak kabul gören görüş, çapı 1 santimetre veya daha büyük olan lezyonların adrenal insidentaloma olarak sınıflandırılması yönündedir (13). 1 cm'nin altındaki lezyonlara hormon hipersekresyonu bulguları taşımadığı sürece ileri incelemeye geçilmemelidir. Herediter sendromların adrenal tutulumunun incelenmesi, sekonder hipertansiyon araştırılması, malignite taraması-evrelemesi sırasında yapılan görüntülemelerde saptanan lezyonlar bu tanımın dışında tutulmaktadır (3).

2.2.2 Epidemiyoloji

Görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ve tanısal amaçlarla bu görüntüleme yöntemlerinin kullanılma sıklığındaki artış adrenal insidentalomaların daha sıklıkla saptanmasına yol açmıştır (2). Adrenal insidentalomaların sıklığı yaşlanmayla birlikte artış göstermektedir, cinsiyetler arasında prevalansın yaşla birlikte artışı açısından fark yoktur (14). Beyaz ırk kökenli olma ve metabolik sendrom varlığı prevalansı artıran diğer faktörlerdir (15). Yaşın ilerlemesiyle adrenal insidentalomaların görülme sıklığının artışı, iki ana faktöre bağlı olarak açıklanmaktadır. İlk olarak, yaşlı bireylerde tanı sürecinde daha sık görüntüleme tekniklerinin kullanılması ve ikinci olarak, yaşlanmayla birlikte iskemi sonrası gelişen kompansatuar rejenerasyonun kortikal nodüllerin oluşumunu artırması gösterilmektedir (16, 17). Çocuklarda adrenal

insidentalomalar oldukça nadir bulgulardır (2, 14). Otopsi çalışmalarında adrenal insidentaloma prevalansı %2,3 olarak kaydedilirken, bilgisayarlı tomografi (BT) taramalarında bu oran %0,5-2 arasında bulunmuştur (16). Otopsi çalışmalarında prevalans %1 ile %8,7 arasında değişirken, radyolojik incelemelerde ve özellikle yaşlı nüfusta bu oranın %10'a kadar yükseldiği belirtilmiştir (2). İnsidentalomalar genellikle yaşın 5. ve 7. on yılları arasında daha sık görülmektedir (16). Yapılan araştırmalarda, kadınlarda adrenal lezyonların erkeklere kıyasla daha sık rastlandığı, kadın ve erkek oranının 1,3-1,5 arasında olduğu ancak otopsi çalışmalarında cinsiyet farkının gözlemlenmediği tespit edilmiştir. Kadınlardaki insidentaloma prevalansının yüksekliği, kadınların daha sık hastaneye başvurmaları ve sonucunda erkeklerden daha fazla tanısal abdominal görüntüleme yapılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (16, 18). İnsidentaloma vakalarının büyük çoğunluğu (%85-90) tek taraflıyken, %10-15'i çift taraflı bulunur. Ultrasonografi (USG) ile yapılan görüntülemelerde, unilateral adrenal insidentalomaların %50-60'ının sağ adrenal bezde, %30-40'ının sol adrenal bezde olduğu saptanmıştır. Ancak bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılan görüntülemelerde ve otopsi çalışmalarında böyle bir yanlılık tespit edilmemiştir. Bu farklılık, USG'nin sol adrenal lezyonları tespit etme kapasitesinin BT'ye kıyasla daha düşük olması nedeniyle açıklanmaktadır (16).

2.2.3 Etiyoloji

Adrenal insidentalomalar; adrenal korteks veya adrenal medulladan köken alır ya da ekstraadrenal malignitelerin metastazı olarak saptanabilir. Başlıca benign/malign ve fonksiyonel (hormon sekrete eden) / non-fonksiyonel (hormon sekrete etmeyen) lezyonlar olarak sınıflandırılır.

Benign lezyonlar içerisinde; kist, ganglionörom, lipom, miyelolipom, adrenal hematom/hemoraji, enfeksiyonlar (fungal, tüberküloz), adrenal korteksten köken alan non-fonksiyonel adenomlar, kortizol, aldosteron salgılayan fonksiyonel adenomlar ve adrenal medulladan köken alan katekolamin salgılayan feokromositomalar yer alır (15, 18). Malign lezyonlar içerisinde ise; adrenal bezin primer malignitesi olan adrenokortikal karsinom, malign feokromositoma, adrenal lenfoma ve akciğer kanseri, meme kanseri, renal kanser, malign melanom gibi ekstraadrenal malignitelerin metastatik lezyonları yer alır (2, 15, 19). Ayrıca, adrenal bezlerdeki hiperplazi ve

adenomlar, konjenital adrenal hiperplaziler ve bazı genetik endokrin bozukluklarda (McCune Albright sendromu ve Multiple Endokrin Neoplazi gibi) görülebilir (20, 21). Bilateral adrenal kitlelerin nedenleri arasında "konjenital adrenal hiperplazi, kortikal adenomlar, kortikotropin (ACTH) bağımlı Cushing sendromu, feokromositoma (FEO), primer hiperaldosteronizm (PHA), metastatik hastalıklar, lenfoma, enfeksiyonlar (tüberküloz ve mantar enfeksiyonları gibi), hemoraji, amiloidoz, adrenal bezlerin infiltratif hastalıkları ve bilateral makronodüler adrenal hiperplazi" sayılabilir. Bu çeşitlilik, adrenal bezlerdeki kitlelerin birçok farklı durumdan kaynaklanabileceğini göstermektedir (20, 22).

Adrenal insidentalomalı hastaların yaklaşık %80'i adrenal adenom, %5'i subklinik Cushing sendromu, %5'i feokromositoma, %1'i primer hiperaldosteronizm, %5'inden azı adrenokortikal karsinom, %2,5'i metastatik lezyonlar ve geriye kalanı diğer benign lezyonlardır. Adrenal insidentalomalarda kitle tiplerinin dağılımı, çeşitli çalışmalara ve çalışmalardaki seçim kriterlerine göre farklılık göstermektedir. Ancak tüm çalışmalarda ortak sonuç, Aİ'lerin büyük çoğunluğunu yaklaşık %75'ini non-fonksiyone benign adenomlar oluşturur. Fonksiyone adenomlar içerisinde ise en sık otonom kortizol sekrete eden adenomlar görülür. Bunlar da Cushing sendromu (CS) ve subklinik Cushing sendromu (SCS) şeklinde görülür (4).

Adrenal adenom ve karsinomların oluşum mekanizmaları tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, bazı genetik mutasyonların bu süreçte rol oynadığı düşünülmektedir. Örneğin; MEN 1, Beckwith-Wiedemann sendromu ve Carney kompleksi gibi genetik sendromlar bu tür tümörlerin görülme sıklığını artırabilir (23). Ayrıca, yaşla ilişkili hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi durumların arteriyel dejenerasyona yol açarak adrenal bezlerde lokal iskemiye sebep olduğu ve bu lokal iskemi alanlarında meydana gelen kompansasyon mekanizmalarının kortikal nodül oluşumunu teşvik ettiği öne sürülmektedir (16, 24). Metabolik sendromlu ve hiperinsülinemik hastalarda ise insülinin mitojenik etkilerinin adenom oluşumunu artırdığına dair bulgular mevcuttur (25). Bunun yanı sıra, otonom kortizol sekresyonu yapan adenomlar ve feokromositomalar, genetik bozukluklarla ilişkili ailesel sendromların bir parçası olarak da ortaya çıkabilmektedir.

Tablo 2.1 Adrenal insidentaloma nedenleri ve sıklığı (14)

	Ortalama (%)	Dağılım
Klinik Çalışmalar		
Adenom	80	33-96
Non-fonksiyone	75	71-84
Kortizol Sekrete Eden	12	1,0-29
Aldosteron Sekrete Eden	2,5	1,6-3,3
Feokromositoma	7,0	1,5-14
Karsinom	8,0	1,2-11
Metastaz	5,0	0-18
Cerrahi Çalışmalar		
Adenom	55	49-69
Non-fonksiyone	69	52-75
Kortizol Sekrete Eden	10	1,0-15
Aldosteron Sekrete Eden	6,0	2,0-7,0
Feokromositoma	10	11-23
Karsinom	11	1,2-12
Miyelolipom	8,0	7,0-15
Kist	5,0	4,0-22
Ganglionörom	4,0	0-8,0
Metastaz	7,0	0-21

2.2.4 Klinik Bulgular

Adrenal insidentalomalar, adrenal bezle ilişkili herhangi bir yakınması olmayan kişilerde rastlantısal olarak saptanan kitleler olsa da tespit edildiğinde ayrıntılı bir öykü alınmalı, sistem sorgulaması ve detaylı bir fizik muayene yapılmalıdır. Hormon hipersekresyonuna bağlı olabilecek belirtiler ve malign hastalığa işaret edebilecek bulgular sorgulanmalı ve fizik muayenede aranmalıdır.

Kortizol Hipersekresyonuna Bağlı Belirti ve Bulgular

"Santral tip obezite, cildin kolayca morarması, proksimal kas güçsüzlüğü, yüzde kızarıklık, morumsu erguvani renkli cilt çatlakları, genel bir yorgunluk hissi, vücut ağırlığı artışı, dolgun yüz (aydede yüzü), sırtta buffalo hörgücü, cildin incelmesi, akne, hirşutizm, saç dökülmesi, yaraların geç iyileşmesi ve adet düzensizlikleri" gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Klinik semptomların yanı sıra, sürekli artmış endojen kortizol üretiminin sonucu olarak *"diyabetes mellitus (DM), obezite, kan lipidlerinde düzensizlikler, hipertansiyon, kemik yoğunluğunda azalma ve osteoporoz"* gibi sağlık sorunlarına yatkınlık artar (6, 26, 27, 28).

Katekolamin Hipersekresyonuna Bağlı Belirti ve Bulgular

Baş ağrısı, terleme, çarpıntı, sinirlilik, kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk, flushing, sıcak intoleransı, dispne, görme bozuklukları, tremor, kan basıncı değişiklikleri, aralıklı veya devamlı hipertansiyon, hipertansif ataklar, ortostatik hipotansiyon, anksiyete görülebilecek bulgulardır (29, 30).

Aldosteron Hipersekresyonuna Bağlı Belirti ve Bulgular

Dirençli hipertansiyon, halsizlik, baş ağrısı, poliüri, polidipsi, kas güçsüzlüğü, paralizi, nöromusküler semptomlar, hipokalemi ve metabolik alkaloz görülebilecek bulgulardır (31).

Seks Hormon Hipersekresyonuna Bağlı Belirti ve Bulgular

Kadınlarda androjen sekrete eden kitleler; akne, hirşutizm, kliteromegali, menstrüel düzensizlikler, infertilite, polikistik over oluşumu gibi virilizasyon bulgularıyla; erkeklerde östrojen sekrete eden kitleler ise libido azalması, testiküler atrofi, jinekomasti gibi feminizasyon bulguları ile prezente olabilir (32, 33).

2.2.5 Tanısal Yaklaşım

Rastlantısal adrenal kitlelerin değerlendirilmesinde öncelikle kitlenin benign veya malign olduğunun ve kitlenin fonksiyonel mi, yoksa non-fonksiyonel mi olduğunun belirlenmesi gerekir (2). Bu sorulara vereceğimiz yanıtlara göre hastanın tedavisi ve takibinin seyri değişmektedir. Hasta değerlendirilirken ayrıntılı bir öykü alınmalı, sistem sorgulaması ve detaylı bir fizik muayene yapılmalıdır. Hormon hipersekresyonuna bağlı olabilecek belirtiler ve malign hastalığa işaret edebilecek bulgular sorgulanmalı ve fizik muayenede aranmalıdır. Kitlenin boyutu ve görüntüleme özellikleri, tümörün benign veya malign olup olmadığını saptamada değerlidir (34).

2.2.6 Malignite Potansiyelinin Değerlendirilmesi

Adrenal insidentalomalarda, *"hormonal olarak aktif (fonksiyonel) kötü huylu tümörlerin spesifik belirtileri ve semptomları"* dışında fiziksel muayenede özgün bir bulgu genellikle gözlemlenmez. Ancak, tümör büyüklüğünün artmasıyla ilişkili non-spesifik semptomlar, özellikle malign tümörlerde ortaya çıkabilir; bunlar arasında karında veya yanlarda şişkinlik hissi, karın ağrısı gibi belirtiler bulunabilir. Adrenal insidentalomalarda kötü huylu olup olmadığının belirlenmesinde en etkili yöntem,

radyolojik görüntüleme teknikleridir. Bu yöntemler, tümörün yapısını ve özelliklerini detaylı bir şekilde değerlendirmeye olanak tanımaktadır (23).

2.2.7 Radyolojik Değerlendirme

Görüntüleme, klinik ve biyokimyasal değerlendirmeyi tamamlayıcı olarak kullanılmalıdır. Kitlenin boyutu ve görüntüleme özellikleri; adenom, karsinom ve metastaz ayrımında, fonksiyone ve non-fonksiyone lezyonları saptamada önemlidir (34). Kitle boyutu arttıkça malignite riski de artmaktadır. Adrenal insidentalomalarda boyutu <4 cm olanlarda adrenokortikal karsinom (ACC) riski %2, 4,1 ile 6 cm arasında olanlarda risk %6, >6 cm olanlarda risk %25 bildirilmiştir (34). 887 hasta ile İtalya'da yapılan büyük bir çalışmada, ACC'lerin %90'ında tanı anında tümör çapı 4 cm'nin üzerinde tespit edilmiş ve Aİ boyutu için eşik değer 4 cm alındığında ACC'yi saptama duyarlılığı %93 bulunmuştur (35, 36). Adrenal bezlerde meydana gelen lezyonların tanılanmasında başvurulan temel görüntüleme teknikleri arasında *"bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT)"* yer almaktadır. "Ultrasonografi (USG)" ise adrenal lezyonların değerlendirilmesinde tek başına ana bir yöntem olarak kullanılmaz (23). USG, kistik ve solid lezyonların ayrımında faydalı olmasına karşın, solid lezyonların detaylı değerlendirilmesinde yalnız başına yeterli olmamaktadır. Gebelerdeki adrenal lezyonların izlenmesinde USG kullanılabilir. Ultrasonografi ile adrenal bezlerin görüntülenmesi, hastanın fiziksel özellikleri, radyoloğun tecrübesi ve kullanılan USG cihazının niteliklerine bağlı olarak değişiklik gösterebilir (37).

Görüntüleme özelliklerinde; lezyonun homojenitesi, yağ içeriği, sınırlarının düzgün olup olmaması, boyutu, büyüme hızı, nekroz, hemoraji, kalsifikasyon içerip içermemesi, damarlanma varlığı, kontrastsız BT'de atenüasyon derecesi, kontrastlı BT'de wash-out paterni, MRG'de T2 ağırlıklı görüntülerde intensite durumu önemlidir (38).

Bilgisayarlı Tomografi

Adrenal insidentalomalarda ilk tercih görüntüleme yöntemi olarak kontrastsız BT önerilir (39). "Bilgisayarlı tomografi (BT)" görüntülemelerinde, doku yoğunluğunu ölçmek için "Hounsfield Ünitesi (HU)" adı verilen bir ölçüm yöntemi kullanılır. Bu yöntem, "radiodensity" veya BT atenüasyon derecesi olarak da bilinir

ve dokuların X ışınlarını ne kadar emdiğini, suyun X ışını absorbsiyon değeri olan 0 HU ile kıyaslayarak belirler. BT taramalarında, özellikle lezyonun içerdiği yağ miktarı ve kontrast maddeye olan reaksiyonun hızı, yani kontrast maddenin ne kadar çabuk yıkandığı incelenir. Bu bilgiler, lezyonun doğasına dair önemli ipuçları sağlar (23, 39, 40).

Adenomlar genellikle 4 cm'den küçük boyutta olup, net ve düzgün sınırlara sahip, yüksek yağ içeriğine ve düşük yoğunluğa sahip, homojen yapıdaki ve vasküler yapısı olmayan lezyonlardır. Karsinomlar ise çoğunlukla 4 cm'den büyük, düzensiz sınırlı, az yağ içeriği, heterojen yapıda ve genellikle nekroz, kalsifikasyon, hemoraji, çevre dokulara invazyon gibi özellikler gösteren kitlelerdir. "*Adrenal adenomların çoğu (%70) yüksek yağ"* içeriği taşırken, feokromositomalar, adrenal karsinomlar ve metastazlar genellikle çok az ya da hiç yağ içermezler. *"Kontrastsız BT görüntülemelerinde, lezyonun atenüasyon değerinin ≤10 HU olması ve daha homojen bir görünümü, benign bir lezyona işaret eder; buna karşın atenüasyonun >10 HU olması ve daha yoğun bir görünümü, malignite veya feokromositoma"* olasılığını artırır. Eğer başlangıç yoğunluğu ≤10 HU olan bir hastada adenom varlığı kesin ise, kontrast verilip sonraki yoğunluk ölçümleri yapılmaz. Adrenal adenomların yaklaşık %30'unda düşük yağ içeriği bulunur ve atenüasyon değeri >10 HU'dur. Bu durumda, lezyonun doğasını daha iyi anlamak için ileri görüntüleme testleri yapılması gereklidir (15, 23, 40).

Dinamik kontrastlı adrenal BT'de sırasıyla kontrastsız, erken arterial, venöz ve gecikmiş washout (kontrasttan temizlenme) olmak üzere dört fazda görüntüler elde edilir. Benign lezyonlar tipik olarak kontrastı hızlı bir şekilde tutar ve hızlı bir şekilde kaybeder. Malign lezyonlar ise kontrastı hızlı tutmasına rağmen yavaş bir şekilde kaybeder. Kontrast sonrası 10-15. dakikada alınan görüntülerde, kontrastın %50'den fazla temizlenmesi benign lezyonları düşündürürken, %50'den daha az temizlenmesi "ACC, FEO ve metastazları" düşündürür (41, 42). Az yağ içeriğine sahip adrenal adenomların tanısında, kontrast madde öncesi ve sonrası atenüasyon değerlerinin karşılaştırılmasıyla hesaplanan "rölatif washout oranı (RPW)" önem taşır. RPW'nin %40'tan fazla olması, bu tür adenomların ayırt edilmesinde faydalı bir göstergedir (23). Adrenal bezlerdeki basit kistler, lipomlar, miyelolipomlar ve hemorajiler, tomografideki ayırt edici görüntü özellikleri sayesinde kolayca tanımlanabilir. Bu

lezyonların varlığında, genellikle ileri radyolojik inceleme veya hormonal değerlendirme yapılmasına gerek kalmaz (39). Bu özellikler, adrenal bezdeki kitlelerin doğasını ve tedavi gereksinimlerini belirlemede önemli rol oynar.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme de bilgisayarlı tomografi gibi lezyonun yağ içeriğine duyarlı bir görüntüleme yöntemidir. Adrenal lezyonların değerlendirilmesinde BT kadar etkindir. Yüksek doku çözünürlüğünün olması, radyasyon içermemesi ve iyot içeren kontrast madde kullanılmaması BT'ye üstünlükleridir. BT, adrenal bez lezyonlarının değerlendirilmesinde ilk tercih edilen yöntem olarak öne çıkar, çünkü bu yöntem erişim kolaylığı, daha düşük maliyet ve kısa sürede tamamlanabilen bir tetkik olması nedenleriyle tercih edilir. Kontrastlı ve/veya kontrastsız BT incelemesi sonucunda, eğer yağ içeriği düşük adrenal lezyona işaret eden görüntüler elde edilirse, MRG görüntüleme ayırıcı tanıda faydalı olabilir. Ayrıca, MRG; çocuk hastalar, hamileler ve iyot içeren kontrast maddeye alerjisi olan kişiler için ilk seçenek olarak kullanılan görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemler, adrenal bezlerdeki lezyonların tanı ve yönetiminde önemli bir rol oynar (15, 23, 39).

Kimyasal şift MRG, lipid ve su moleküllerinin farklı rezonans frekanslarına dayanarak az miktarda yağ içeriğini tespit etmede hassas bir görüntüleme yöntemidir (43). "Chemical shift" MRG görüntülerinde adenomların tespit edilebilmesi için bu yöntemin duyarlılık oranı %84 ile %100, özgüllük oranı ise %92 ile %100 arasında değişmektedir (23). Adenomların yüksek lipid içeriği, faz dışı sekanslarda sinyal yoğunluğunun faz içi sekanslara kıyasla önemli ölçüde azalmasına yol açarken; malign lezyonlar, feokromositomalar ve yağ içeriği az olan adenomlarda bu tür bir sinyal yoğunluğu değişimi gözlemlenmez (39, 42). Genellikle adenomlar, T1 ağırlıklı görüntülerde karaciğerle benzer yoğunlukta veya daha az yoğun, T2 ağırlıklı görüntülerde ise daha yoğun veya karaciğerle benzer yoğunlukta görülürler (23). Feokromositomalar, T2 ağırlıklı görüntülerde dikkat çekici şekilde yoğun gözükür ve bu lezyonlarda kistik veya hemorajik değişiklikler olabilir. Adrenokortikal neoplaziler ise T1 ağırlıklı görüntülerde heterojen olarak az yoğun, T2 ağırlıklı görüntülerde ise heterojen olarak yoğun olarak izlenir (42).

Pozitron Emisyon Tomografisi

“PET-BT” malign adrenal lezyonların ayırt edilmesinde oldukça yüksek bir “duyarlılık (%98-100) ve özgüllük (%92-94)” sunar, literatürde bu değerler belirtilmiştir. Ancak PET-BT'nin etkinliğini sınırlayabilecek bazı faktörler vardır: Nekrotik ya da hemorajik malign lezyonların düşük glukoz alımı, 1 cm'den küçük tümörlerin net bir şekilde değerlendirilememesi, tetkik sırasında yüksek plazma glukoz düzeyleri “(>140-160 mg/dl)” ve PET görüntülerinin BT görüntüleri ile birleştirilmesi sırasında ortaya çıkabilecek topografik hatalar. Feokromositoma durumunda, hücre içi artmış glukoz alımı da PET-BT'nin kullanımını kısıtlayabilir.

“18F-FDG” ile yapılan PET görüntülemeleri, malign lezyonların artmış hücre içi glukoz alımını gösterir. Bu lezyonların malign potansiyeli düşük olduğunu gösteren “standart SUV oranı (Adrenal SUVmax/Karaciğer SUVmax)” çeşitli çalışmalarda <1,45-1,60 olarak tanımlanmıştır. BT ve/veya MRG incelemeleri sonrasında adrenal lezyonların doğasına dair belirsizlik sürüyorsa ve hasta cerrahi müdahale için uygun değilse, PET-BT'nin yüksek özgüllüğünden yararlanmak amacıyla “18F-FDG ile PET” görüntüleme yapılması günümüzde yaygın bir yaklaşımdır. Son yıllarda “18F-FDG” dışında, adrenal lezyonların tanısında kullanılabilecek yeni radyonüklidler geliştirilmektedir. Bunların arasında en önemlileri 11C-metomidat ve 123I-iodometomidattır. Özellikle, 123I-iodometomidatın, 11C-metomidat gibi siklotron gerektirmemesi nedeniyle gelecekte daha yaygın kullanımı mümkün olabilir (15, 23, 40).

Adrenal Sintigrafi

Adrenal insidentalomalarda sintigrafinin kullanımı, rutin görüntüleme yöntemleri arasında yer almaz. Bu yöntemin özgüllük ve duyarlılık oranları %50 ile %100 arasında değişiklik gösterir ve bazı durumlarda tanısal değeri oldukça düşebilir. Özellikle hormonal değerlendirme sonuçları feokromositoma ile uyumlu olan vakalarda ya da adrenal kitlelerin radyolojik özellikleri malignite, metastatik hastalık veya multifokal tümör olasılığını düşündürüyorsa, tüm vücut taraması için sintigrafi kullanılabilir.

Adrenal korteks sintigrafisinde kullanılan başlıca *"iki radyonüklid, 131I-6-b-iodomethil-norkolesterol (NP-59)"* ve "75Se-selenomethil-19-norkolesteroldür". Sintigrafide, radyolojik görüntüleme ile aynı tarafta artmış aktivite saptanması veya tek taraflı adrenal görüntüleme, benign kortikal adenom, nodüler hiperplazi veya feokromositoma olarak değerlendirilen "uyumlu sonuçlar" olarak adlandırılır. 'Uyumsuz sonuçlar' ise, adrenal kitle tarafından yetersiz veya hiç uptake olmaması durumunda ortaya çıkar ve bu durum *"adrenokortikal kanser, metastaz, fonksiyon göstermeyen adrenal lezyon veya diğer tümöral lezyonlar"* lehine yorumlanır (23). "I-131 metaiodobenzilguanidin (MİBG) ve İndium-111 pentetreotit" gibi oktreotid analoğu olan sintigrafi ajanları, feokromositoma tanısı amacıyla kullanılır. "MİBG", adrenal medullada bulunan ve feokromositoma ile paragangliyoma gibi nöral krest tümörleri tarafından tutulan bir guanetidin analoğudur (44).

Tablo 2.2 Adrenal insidentalomaların görüntüleme fenotipleri (113)

	Adrenal Adenom	**Adrenal Kanser**	**Feokromositoma**	**Metastaz**
Büyüklük (cm)	≤ 4	>4	>3	Değişken, sıklıkla <3
Şekil	Yuvarlak, oval ve düzgün sınırlı	Sınırları belli olmayan, düzensiz	Yuvarlak, oval ve düzgün sınırlı	Oval ya da irregüler, sınırları net değil
Dansite (HU) – kontrastsız BT	≤ 10	>10	>10	>10
Doku	Homojen	Heterojen ve mix dansiteli (nekroz, hemoraji)	Heterojen ve kistik alanlar (kist, hemoraji)	Heterojen ve mix dansiteli (nadiren kist, hemoraji)
Lateralizasyon	Genellikle tek ve unilateral	Genellikle tek ve unilateral	Genellikle tek ve unilateral	Sıklıkla bilateral
Vaskülarite	⟷	↑	↑	↑
Kontrast washout (10. dk)	≥ %50	< %50	< %50	< %50
MRG görüntüsü	İzointens	Hiperintens	Önemli derecede hiperintens	Hiperintens
Büyüme hızı	Genellikle stabil ya da < 1 cm/yıl	Genellikle hızlı > 2cm/yıl	Genellikle yavaş 0.5 – 1 cm/yıl	Değişken yavaş veya hızlı

Biyopsi

Adrenal bez biyopsisi, rutin tıbbi uygulamalarda genellikle tercih edilmez. Bu tercihin nedenleri arasında, radyolojik değerlendirmelerle elde edilen benzer özgüllük ve duyarlılık oranları, biyopsiye bağlı komplikasyonlar hakkında yeterli literatür verisinin olmaması, pnömotoraks, kanama, pankreatit, enfeksiyon riskleri, adrenokortikal karsinomda kanser hücrelerinin yayılma ihtimali ve feokromositoma durumunda oluşabilecek ölümcül katekolamin salınımı, hipertansif kriz veya kanama riskleri sayılabilir. Adrenal dışı bir malignite teşhisi konmuş hastalarda, adrenal lezyonların tesadüfen saptanması ve radyolojik yöntemlerle bu lezyonların güvenli bir şekilde değerlendirilememesi durumunda, histolojik tanının hasta prognozuna katkıda bulunacağı düşünülüyorsa, gereksiz cerrahi müdahalelerin önlenmesi amacıyla özellikle uzman merkezler tarafından biyopsi yapılması önerilir. Bu tür prosedürlerden önce feokromositoma ihtimalinin dikkatlice ekarte edilmesi gerekmektedir (23, 45).

2.2.8 Hormonal Değerlendirme

Adrenal insidentaloma tanısı alan her hastanın, hormon aşırı salgılanmasına bağlı olabilecek semptomlar ve bulgular açısından detaylıca sorgulanması ve bu belirtilerin fizik muayenede araştırılması gerekmektedir. Eğer klinik ve laboratuvar bulguları, adrenal bezle ilişkili herhangi bir hormon fazlalığı sendromu ile uyumluysa hastanın hormonal ekseni değerlendiren temel ve dinamik testleri yapılmalıdır.

Görüntüleme sonuçlarına göre kitle; adrenal lipom, miyelolipom veya kist ile uyumlu ise ve radyolojik tanı kesinse, daha ileri hormonal değerlendirmelere gerek olmayabilir (23). *"Non-klasik konjenital adrenal hiperplazi ve adrenokortikal kanser (ACC)"* için klinik şüphe düşükse, rutin tarama testleri önerilmez. Eğer bilateral adrenal metastaz, adrenal infiltratif hastalık veya adrenal hemoraji şüphesi varsa, adrenal yetmezliği değerlendirmek amacıyla stimülasyon testleri yapılabilir (46). Ayrıca, bilateral adrenal insidentalomalarda, konjenital adrenal hiperplazi ihtimalini değerlendirmek için 17-hidroksiprogesteron seviyelerine bakılması faydalı olabilir (45).

Non-Fonksiyonel Adrenal Adenom

"Non-fonksiyonel adrenal adenomlar", adrenal bezin iyi huylu ve hormon salgılamayan kitleleridir. Bu tür lezyonlar adrenal bezin en yaygın bulguları arasında yer alır ve bezin dış katmanı olan korteksten köken alır. Adenomların prevalansı yaşla birlikte artış gösterir. Otopsi çalışmalarında bu lezyonlar ortalama her 32 kişiden birinde görülür ve literatürde sıklıkları genellikle %5 civarında rapor edilmiştir. Çoğu hasta herhangi bir semptom göstermez. Ancak detaylı incelemelerde, bu adenomların küçük miktarlarda steroid hormon üretebildiği saptanmıştır. Boyutları çoğunlukla 4 cm'den küçüktür.

Adenomlar görüntüleme özelliklerine göre tipik ve atipik olmak üzere iki gruba ayrılır. Tipik adenomlar 3 cm'den küçük, homojen yapıda ve düşük yoğunluktadır. Atipik adenomlar ise 3 cm'den büyük olup hemoraji, kalsifikasyon veya nekroz içerebilir ve yağdan fakir bir görünüme sahip olabilir. Adrenal adenomlar yoğunlukları düşük olduğundan, BT taramalarında *"kontrastsız görüntülerde ≤10 HU yoğunlukta görülür ve kontrast sonrası görüntülerde 10-15 dakika içinde %50'den fazla kontrast temizlenmesi"* gösterirler. MRG'de ise 'karşıt faz' görüntülerinde sinyal yoğunluğunun %20'den fazla azalması adenom olarak değerlendirilir (23).

Non-fonksiyonel adrenal adenomlar uzun yıllar boyunca herhangi bir belirti göstermeyebilir. Genellikle iyi bir prognoza sahiptirler ve yıllar içinde büyüseler dahi nadiren belirgin bir boyuta ulaşırlar. Ancak, bu tür adenomların zaman içinde fonksiyon kazanabileceği düşünülmekte olduğundan, non-fonksiyonel adenomların en az beş yıl süreyle yılda bir kez hormonal açıdan takip edilmesi önerilir (40).

Cushing Sendromu ve Subklinik Cushing Sendromu

Kortikosteroidlerin artmış düzeyi ile karakterize tabloya *"Cushing sendromu* (CS)*"* denir. Otonom olarak kortizol sekresyonu saptanılmasına rağmen hiperkortizoleminin tipik semptom ve bulgularının olmadığı durum *"subklinik Cushing sendromu (SCS)"*olarak adlandırılır.*"Endojen nedenli CS, ACTH-bağımlı ve ACTH-bağımsız olarak ikiye ayrılır. ACTH bağımlı CS; hipofizden köken alan CS ve hipofizden köken almayan ektopik kaynaklardan köken alan ACTH salgılanan, daha az olarak da kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) salgılanan durumlardan kaynaklanır. ACTH bağımsız CS ise; iyatrojenik ve sürrenale bağlı CS"* olarak ikiye

ayrılır. Cushing sendromunun en sık nedeni iyatrojeniktir. Cushing sendromunun en sık endojen nedeni ise Cushing hastalığıdır (47).

Adrenal kökenli olgular, genel Cushing sendromlu olguların yaklaşık %18-20'sini oluşturur. Cushing sendromu ve subklinik Cushing sendromu ise, fonksiyonel adrenal insidentalomaların en sık görülen alt tipidir. Tanı için kullanılmakta olan kriterler çeşitlilik göstermiş olduğu için "adrenal kitleyle" değerlendirilmiş olan hastaların prevalansı "%5 ile %20" aralığında farklılık göstermektedir. ACTH bağımsız Cushing sendromunda kadın/erkek oranı:4/1'dir. Adrenale bağlı Cushing sendromu; sürrenalde kortizol üreten mikronodüler hiperplazi, makronodüler hiperplazi, adenom ve karsinoma bağlı gelişebilir. Endojen Cushing sendromu nedenleri arasında; adrenokortikal adenom %5-10, adrenokortikal karsinom %1, diğer nedenler (makronodüler adrenal hiperplazi, primer pigmente nodüler adrenal hastalık) < %1 görülür. Adrenal adenomlar, kortizol salgılayarak ACTH salgısını baskılar, bu da serum dehidroepiandrosteron (DHEA-S) düzeyini ve idrarla atılan DHEA-S düzeyini azaltır. DHEA-S düzeyinin yaşla birlikte azalacağını unutmamak gerekir. Adrenal karsinom daha nadirdir, yaklaşık %30'u kortizol salgılayabilir. Adrenal karsinomlar, adenomlardan farklı olarak çeşitli steroid sentezi yapan enzimlerin ekspresyonunun azalmasına bağlı olarak adrenal steroidlerin öncü maddelerinin artışına neden olabilirler.

Androjen öncüleri *"(pregnanediol, pregnanetriol, androsterone, etiocholanolone) ve glukokortikoid öncüleri (17-hydroxyprogesterone, tetrahydro-11-deoxycortisol, cortisol, 6-hydroxycortisol, tetrahydrocortisol) idrarda daha fazla atılır. Karsinomlu hastalarda, serum ve idrardaki aldosteron öncü maddeleri (deoxycorticosterone, 18-hydroxydeoxycorticosterone, corticosterone, 18-hydroxycorticosterone, tetrahydro-11-deoxycorticosterone, 5 alpha-tetrahydro-11-deoxycorticosterone)"* seviyelerinde artış gözlenebilir. Adrenokortikal karsinomlu vakalarda *"serumda DHEA-S, 17 OH-progesteron, androstenedion, testosteron, 17β-östradiol (özellikle erkekler ve postmenopozal kadınlar)"* seviyeleri artabilir. Hipertansif hastalarda ise potasyum, renin ve aldosteron düzeyleri ölçülmelidir. Karsinomlu hastalarda serum androjen düzeylerinin artışı mümkündür.

Cushing sendromu, yetişkin hastalarda en sık rastlanan klinik durumdur ve vakaların %45'inde gözlenir, %25'inde hem kortizol hem de androjen salgılanabilir. Bu hastalıkta kortizol fazlalığına bağlı klinik belirtiler genellikle 3-6 ay gibi kısa bir süre içinde ortaya çıkar ve sıklıkla artmış androjen salgılanması da gözlemlenir. Cushing sendromu açık klinik özellikler gösterdiğinden, bu hastaların adrenal kitle ile tesadüfi başvuruları nadirdir (23).

Cushing sendromu vakalarında sıkça rastlanan klinik bulgular arasında *"obezite veya kilo artışı (%80), supraklaviküler yağ birikimi, buffalo hörgücü, hipertansiyon, libido düşüklüğü, impotans, menstrüel düzensizlik, amenore, cilt incelmesi (%80), hiperpigmentasyon, yüzde kızarıklık, hirşutizm, karın bölgesinde mor erguvani renkli çatlaklar, kolay morarma, akne, ödem, proksimal kas güçsüzlüğü, miyopati, osteoporoz, kemik kırıkları, depresyon, duygusal değişiklikler, psikoz, aydede yüz, derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli"* riski artışı bulunur. Metabolik ve laboratuvar bulguları arasında *"hipokalemi ve alkaloz, hiperkalsiüri ve böbrek taşları, glikoz intoleransı, diyabet, dislipidemi, lökosit ve nötrofil sayısında artış, lenfosit ve eozinofil sayısında azalma, polisitemi, trombositoz, yara iyileşmesinde gecikme ve enfeksiyon"* riskinde artış gözlemlenebilir (48).

"Cushing sendromunun" tespitinde kullanılan yaygın tarama testleri arasında "düşük dozlu deksametazon supresyon testi (DST), 24 saatlik idrar örneklerinde serbest kortizol ölçümü ve gece yarısı alınan serum veya tükrük kortizol düzeylerinin değerlendirilmesi" bulunmaktadır. Düşük doz deksametazon supresyon testi, genellikle 1 mg dozunda uygulanır ve bazı durumlarda 2 gün boyunca 2 mg olarak tekrarlanır. Bu testte, gece 23.00'te alınan 1 mg deksametazonun ardından ertesi sabah 08.00'de aç karnına yapılan serum kortizol ölçümü esas alınır. Sabah ölçülen "serum kortizol düzeyi eğer <1,8 µg/dL ise otonom kortizol sekresyonu olmadığı düşünülür, >5 µg/dL ise otonom kortizol sekresyonunun varlığı kabul edilir. 1,8-5 µg/dL aralığında ise otonom kortizol sekresyonu olma ihtimali" bulunur ve bu durumda 2 mg DST veya diğer tarama testleri gereklidir. "24 saatlik idrarda yüksek serbest kortizol seviyesi ve gece yarısı serum/tükrük kortizolünün yüksek bulunması", "Cushing sendromu" varlığını destekler. Gece yarısı serum kortizol düzeyi, "Cushing sendromunun" tespitinde güvenilir bir test olarak kabul edilir. Kortizol düzeylerindeki

günlük dalgalanmayı yansıtan diürnal ritim, *"sabah saat 8:00-9:00 arasında normal plazma serbest kortizol seviyelerinin 5-25 mcg/dl, gece saat 23:00'te ise 2,9-13 mcg/dl"* olmasıyla belirlenir. Gece yarısı *"serum kortizol düzeyinin >7,5 mcg/dL (207 nmol/L)"* olması, Cushing sendromunun tanımlanmasında kullanılır. Gece yarısı tükrük kortizol düzeylerinin duyarlılığını belirlemek amacıyla yapılan çalışmalar ise tartışmalı sonuçlar sunmaktadır. 24 saatlik idrar serbest kortizolü, gün boyunca toplam kortizol üretimini gösterir, ancak gün içindeki dalgalanmaları yansıtmaz. *"GFR (Glomerüler filtrasyon hızı) <60 ml/dk"* ise yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir. Gebelerde deksametazon supresyon testleri yerine 24 saatlik idrar serbest kortizolü tercih edilirken, böbrek yetmezliği olan hastalarda deksametazon supresyon testleri tercih edilir. Subklinik Cushing sendromunda, *"ACTH bağımsız hafif hiperkortizolemi"* durumu gösterildiğinden, *"baskılanmış ACTH düzeyleri (<10 pg/ml) veya yaşla uyumsuz şekilde düşük DHEA-S düzeyleri"* tanıyı doğrulamada önemlidir. Tarama testlerinden en az iki tanesinin pozitif sonuç vermesi durumunda, Cushing sendromunun nedenine yönelik daha detaylı ayırıcı tanı testleri yapılması gerekmektedir.

Cushing sendromunun ayırıcı tanısında kullanılan başlıca testler arasında *"plazma ACTH seviyesi, yüksek doz deksametazon supresyon testi, CRH (Kortikotropin Salgılatıcı Hormon) stimülasyon testi ve inferior petrozal venöz sinüs örneklemesi"* yer alır. Cushing sendromu tanısı konan bir hastada ayırıcı tanı için ilk yapılacak tetkik, plazma ACTH düzeyi ölçümüdür. Farklı zamanlarda yapılan ölçümlerde *"ACTH düzeyi normal veya yüksekse (>15 pg/mL), ACTH bağımlı Cushing sendromu; ACTH düzeyi düşükse (<5 pg/mL), ACTH bağımsız Cushing sendromu"* düşünülür. Yüksek doz deksametazon supresyon testi 8 mg dozunda uygulanır ve Cushing hastalığında genellikle kortizol seviyesi baskılanırken, ektopik Cushing sendromunda baskılanma gözlenmez. CRH stimülasyon testinde Cushing hastalığında genellikle ACTH seviyesinde artış olurken, ektopik Cushing sendromunda bu artış görülmez. *"İnferior petrozal venöz sinüs örneklemesi (İPSS), ACTH bağımlı Cushing sendromlarını"* ayırt etmede en değerli yöntemdir. İPSS testinde petrozal ve periferal ACTH oranına bakılır ve yüksek oran Cushing hastalığını destekler. Ayrıca, *"İPSS,*

MRG'de negatif veya belirsiz adenomlar (<6 mm)" için lokalizasyon tespitinde de yardımcı olabilir (40).

Tablo 2.3 Cushing sendromu tanı testleri (23)

Tarama testleri	**Ayırıcı tanı testleri**
1 mg DST 24 saatlik idrarda serbest kortizol Gece yarısı serum/tükrük kortizolü Testlerin kombinasyonu	Bazal plazma ACTH ölçümü 8 mg DST CRH stimülasyon testi İnferior petrozal venöz sinüs örneklemesi Kavernöz sinüs örneklemesi Juguler venöz örnekleme
Kesin tanı testleri	
2 gün 2 mg DST 2 gün 2 mg DST+CRH testi	

"Subklinik Cushing sendromu (SCS)" tanısı konan, semptom göstermeyen ve ACTH düzeyleri normal olan hastalar veya 75 yaş üzeri bireyler, genellikle takip edilir (49, 69). *"SCS vakalarında, genç yaş grubundaki ve hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi, obezite, osteoporoz"* gibi otonom kortizol sekresyonuyla ilişkili hastalıkların varlığı durumunda cerrahi müdahale önerilmektedir (20). *"Cushing sendromu"* tedavisinde, tek taraflı adrenal adenom varlığında adenomun çıkarılması genellikle küratif etki gösterir. Ancak tek taraflı cerrahi işlemlerde, karşı adrenal bezin baskılanması nedeniyle, operasyon sonrası glukokortikoid replasman tedavisi önemlidir. Adrenal karsinom kaynaklı Cushing sendromunun tedavisinde cerrahi müdahale esastır. Cerrahi başarısız olduğunda steroidogenez inhibitörleri ve glukokortikoid reseptör inhibitörleri tercih edilebilir. Primer pigmente nodüler adrenal hiperplazi vakalarında, ailesel ya da sporadik olup olmamasına bakılmaksızın, bilateral adrenalektomi önerilir; tek taraflı adrenalektomi nüks riski nedeniyle önerilmez. Bilateral makronodüler adrenal hiperplazide, *açık bir şekilde "Cushing sendromu (idrar serbest kortizolünün normalin >3 katı olması)"* bulunan ve her iki adrenal bezin büyüklüğü birbirine yakın olan hastalarda bilateral adrenalektomi düşünülebilir. Eğer *"kortizol yüksekliği ılımlı düzeydeyse (idrar serbest kortizolü normalin <3 katı) ve kortizol yüksekliğiyle ilişkili obezite, hipertansiyon, diyabet, osteoporoz"* gibi bulgular varsa, tek taraflı adrenalektomi uygulanabilir (23, 47, 50).

Feokromositoma

Adrenal medullada kromaffin hücrelerden köken alan, katekolamin üreten tümörlere feokromositoma nedir. Adrenal bez dışında ganglionlardan köken alan ve katekolamin üreten kromaffin hücre tümörlerine ise paraganglionoma denir. Paraganglionomanın iki tipi vardır: 1) Parasempatik paraganglionlardan köken alanlar: Daha çok baş-boyun bölgesinde görülür. 2) Sempatik ganglionlardan köken alanlar: Daha çok abdomende (Zuckerkandl sempatik ganglionunda), nadiren mediasten ve pelviste görülür. Feokromositomalar Aİ vakalarının %5-7'sini oluşturur. Feokromositomaların (FEO) tahmini insidansı genel popülasyonda %0,005-%0,1 iken erişkin hipertansif popülasyonda %0,1-%0,2 arasındadır. En çok 3. ve 5. dekatlarda görülür (40).

Feokromositoma vakalarının yaklaşık %10'u hem bilateral hem de ekstra-adrenal konumda bulunur ve %10'u malign seyredebilir; bu oranlar genellikle sporadik vakalarda görülür. Ailesel feokromositomaların ise yaklaşık %26-35'inde malignite riski bulunmaktadır (51). *"Feokromositoma, MEN (Multiple Endokrin Neoplazi) sendromunun bir parçası olduğunda, bilateral ve çoklu lezyonların görülme sıklığı artar (MEN IIa ve MEN IIb)".* Feokromositomanın eşlik ettiği diğer sendromlar arasında *"MEN II, Von Hippel Lindau Sendromu, nörofibromatozis tip 1, süksinat dehidrogenaz mutasyonları, Carney kompleksi ve sendromu"* bulunmaktadır (52).

Feokromositomada görülen en belirgin klinik özelliklerden biri hipertansiyondur. Hipertansiyon genellikle ataklar şeklinde ortaya çıksa da, sürekli hipertansiyon daha yaygındır. Diğer klinik bulgular arasında baş ağrısı, aşırı terleme, çarpıntı ve taşikardi, anksiyete ve panik ataklar, solgunluk, bulantı, karın ağrısı, güçsüzlük, kilo kaybı, sık idrara çıkma, aşırı su içme, kabızlık, sinüs taşikardisi, supraventriküler taşikardi, ventriküler ekstrasistoller, göğüs ağrısı, akut miyokard infarktüsü, ortostatik hipotansiyon, genişleyen kardiyomiyopati, ikincil polisitemi, ikincil diyabet, hiperkalsemi gibi semptomlar da sıkça görülebilir (53).

Tanıda kullanılan laboratuvar testleri; 24 saatlik idrarda total veya fraksiyone metanefrin düzeyi, plazma metanefrin düzeyi, kromogranin A ve klonidin supresyon testidir. 24 saatlik idrarda total veya fraksiyone metanefrin düzeyi en sensitif idrar testidir. Bir hastanın rastgele adrenal kitle ile başvurduğu durumlarda, ekstraadrenal

bir malignite varsa ve adrenal metastaz şüphesi ön plandaysa bile, ilk olarak ekarte edilmesi gereken durum feokromositomadır. Hastanın hipertansiyonu yoksa bile FEO için tarama yapılmalıdır. Bu tarama için en etkili yöntem, 24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrin seviyelerinin ölçülmesidir. Bu testin FEO tanısında duyarlılık oranı %95–100 olarak bildirilmiştir. FEO'nun dışlanması için, idrar fraksiyone metanefrin düzeylerinin normal olması gereklidir. Tanı konulabilmesi için, fraksiyone metanefrin seviyelerinin testin referans aralığının üst sınırından 3–4 kat fazla olması beklenir. Vanil mandelik asit veya 5-hidroksi indol asetik asit gibi diğer idrar metabolitlerinin düzeylerinin ölçülmesi, FEO tanısı açısından düşük duyarlılık ve özgüllük gösterdiğinden genellikle önerilmez. Böbrek yetmezliği, levodopa, labetalol, trisiklik antidepresanlar, sempatomimetik ilaçlar, ciddi enfeksiyonlar, akut kardiyovasküler olaylar gibi faktörler fraksiyone metanefrin atılımını etkileyebilir ve yanıltıcı sonuçlara yol açabilir. Kalsiyum kanal blokerleri ise, diğer antihipertansif ilaçlara kıyasla fraksiyone üriner katekolamin düzeylerini daha az etkileyerek, örnek toplama sırasında güvenle kullanılabilirler.

Plazma metanefrin düzeyi en sensitif kan testidir, yaş ilerledikçe spesifitesi düşer, hipertansif hastalarda yanlış pozitif saptanabilir. Kromogranin A FEO'da yükselir. Klonidin supresyon testinde; santral etkili alfa 2 agonist olan klonidin verilince epinefrin ve norepinefrin azalır. Azalma olmuyorsa FEO lehinedir (54, 55). Tümör lokalizasyonunu göstermede BT, MRG, İyot 131 MİBG ve somatostatin reseptör sintigrafisi, dopa (dopamin) PET-BT kullanılabilir. BT ve MRG en sensitif, MİBG sintigrafisi ve dopa PET-BT en spesifik görüntüleme yöntemleridir. Adrenal kitlede BT ve MRG, ekstraadrenal kitlede MİBG ve dopa (dopamin) PET-BT daha çok tercih edilir. Bazı hastalarda 68Ga-DOTATATE PET-BT de tercih edilebilir. Kontrastsız BT'de artan atenüasyon derecesi, kitlenin belirgin vaskülaritesi, kontrastlı BT'de kontrastın geç yıkanması, MRG'de ise T2 sekanslarda yüksek sinyal yoğunluğu FEO'yu destekler. Kontrastsız BT'de FEO ile uyumlu lezyonların HU değeri 30-35 arasında değişmektedir ve %0,5'inde 10 HU altı değerler saptanabilir. Lokal invazyon ve metastaz varlığı ise malign FEO'yu düşündürür (56, 57, 58).

Tedavide asıl tedavi cerrahidir. Klinik bulgu vermeyen FEO vakalarının da hipertansif kriz riski taşımasından dolayı opere edilmesi önerilir. Ancak öncesinde

medikal tedavi ile tansiyon kontrol altında tutulmaya çalışılmalıdır. Hipertansiyonun medikal tedavisinde alfa blokörlerden fenoksibenzamin en fazla kullanılan ajandır. Buna rağmen atak olursa selektif α1-antagonistleri (prazosin, doksazosin, terazosin) ya da IV fentolamin kullanılabilir. Beta blokörler taşikardi ve aritmi tedavisinde kullanılır, tek başına kullanılırsa paradoksal hipertansif ataklara neden olabileceği için tek başına verilmez. Hipertansiyon tedavisinde kalsiyum kanal blokörleri ve ACE inhibitörleri de kullanılabilir. Yeterli alfa ve beta blokajı sağlanamayan durumlarda katekolamin sentez inhibitörü α-metirozinden faydalanılabilir. Özellikle intraoperatif hipertansif krizde, fentolamin (alfa 1 ve 2 adrenerjik blokör), sodyum nitroprusid ve nikardipin kullanılır (59, 60).

Primer Hiperaldosteronizm

"Adrenal korteks" dışında herhangi bir sebep olmadan "aldosteron sekresyon çokluğu" ve "renin supresyonu" ile karakterize edilmektedir. Aİ'lerin yaklaşık %1-3'ünü oluşturur. Primer hiperaldosteronizmin sık görülen nedenleri; bilateral idiyopatik adrenal hiperplazi, aldosteron üreten adenom, bilateral veya unilateral mikro veya makronodüler adrenal hiperplazi, familiyal hiperaldosteronizm, adrenal karsinom ve ektopik aldosteron üreten tümörlerdir. Primer hiperaldosteronizmin en sık nedeni bilateral idiyopatik adrenal hiperplazidir. İkinci en sık nedeni adrenal adenomdur (Conn sendromu) (61).

Aldosteron kalpte remodelling, sol ventrikül hipertrofisi, osteoporoz, tip 2 DM ve kognitif bozukluklara neden olabilir. Aldosteron hipersekresyonunun artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hiperaldosteronizm vakalarında kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi değerlendirirken dikkatli olmak gerekir (38).

Primer hiperaldosteronizmde en önemli klinik bulgu hipertansiyondur. Hipokalemi, hipomagnezemi eşlik edebilir (hastaların %60'ında potasyum normaldir). Hipokalemiye bağlı halsizlik, poliüri, noktüri, polidipsi, parestezi ve kas güçsüzlüğü görülebilir. Ödem görülmez. Plazma renini düşüktür, metabolik alkaloz görülür, serum sodyumu normalin üst sınırı ya da hafif yüksek olabilir (31, 38).

Hipertansiyon şikayetiyle başvuran 40 yaş altı genç hastalarda, eğer hipertansiyon ilaçlara dirençliyse, adrenal adenom veya hipokalemi eşlik ediyorsa, ya da ailede genç yaşta hipertansiyon veya 50 yaşından önce inme öyküsü varsa, 30 yaş altında obezite ve ailevi hipertansiyon öyküsü olmayan hastalarda, mineralokortikoid fazlalığı değerlendirilmelidir. Serum potasyum düzeyi normalleştikten sonra plazma aldosteron düzeyine ve plazma renin aktivitesine bakılması gereklidir. Testten önce tuz alımının kısıtlanmamasına dikkat edilmesi önemlidir. Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi postür değişikliklerinden etkilendiği için, test esnasında hastanın sabah aç karnına gelmesi, yataktan kalktıktan en az yarım saat sonra testin yapılması ve örneklemenin hastanın en az 15 dakika oturmasının ardından alınması gereklidir. Plazma renin aktivitesi için alınan kan örneğinin soğuk zincir koşullarında taşınması ve hızlıca santrifüje edilmesi örnek güvenilirliği için önem taşır. Hastaların test öncesi antihipertansif ilaç kullanımı gözden geçirilmelidir. Spironolakton, eplerenon ve diüretikler testten 4 hafta önce kesilmelidir. *"Plazma aldosteron düzeyi / plazma renin aktivitesi oranı 20'nin altında ve plazma aldosteron konsantrasyonu 15 ng/dL'den düşükse veya plazma renin aktivitesi 1 ng/ml-saat altındaysa primer hiperaldosteronizm dışlanır. Plazma aldosteron düzeyi / plazma renin aktivitesi oranı ≥20 ise doğrulama testleri gereklidir. Tedavi görmeyen kişide spontan hipokalemi, ölçülemeyecek seviyede plazma renin aktivitesi veya plazma renin varlığı, plazma aldosteron düzeyinin ≥20 ng/dL (555 pmol/L) olması durumunda ikinci basamak testlere gerek yoktur."*

Tablo 2.4 Primer hiperaldosteronizm değerlendirmesi (23)

Aldosteron/renin oranı (ng/dl / ng/ml/saat)	**Klinik tanı**
< 20	Normotansif veya esansiyel hipertansiyon
≥ 30	Primer aldosteronizm tanısında; %90 sensitif, %91 spesifik
≥ 50	PHA tanı olasılığı çok yüksektir.

İkinci basamak testler öncesinde hipokalemi, aldosteron sekresyonunu inhibe ettiği için düzeltilmelidir. Aldosteron ve renin sekresyonunu etkileyebilecek ACEI, beta blokörler, spironolakton ve eplerenon gibi ilaçlar 2-4 hafta önceden kesilmelidir (1. basamak testlerde kullanılan antihipertansif önemli olmayabilir. Ama 2. basamak değerlendirme öncesi mutlaka kesilmelidir). Bu süreçte hipertansiyon kontrolü için alfa blokörler ve kalsiyum kanal blokörleri tercih edilebilir. İkinci aşamada mineralokortikoid fazlalığını doğrulamak için hastaya salin infüzyon testi yapılır, aldosteron baskılanamıyorsa primer mineralokortikoid yüksekliği doğrulanmış olur. Alternatif olarak oral sodyum yükleme testi, fludrokortizon supresyon testi veya kaptopril uyarı testi de yapılabilir.

BT ile görüntüleme yapılarak adrenal lezyon gösterilir (tek taraflı adenom veya bilateral hiperplazi). Gerekli olgularda unilateral–bilateral lezyon ayrımı için selektif adrenal venöz örnekleme yapılabilir. Görüntüleme normal olan ve aile öyküsü olan hastalarda ‘‘glukokortikoide cevap veren hiperaldosteronizm’’ düşünülür (62).

Tedavinin hedefi; hipertansiyon, hipokalemi, renal toksisite ve kardiyovasküler hasarla ilişkili morbidite ve mortaliteyi önlemektir. Tek taraflı adenomun tedavisi cerrahidir. Cerrahi ile hipertansiyonun düzelme oranı %30-69’dur, beraberinde hipokalemi de düzelir. Bilateral adrenal hiperplazide ise cerrahi sonrası hipertansiyon düzelme oranı %19’dur. Bilateral hiperplazi söz konusu ise medikal tedavi (spironolakton, triamteren, amilorid) tercih edilir. Tedaviye rağmen semptomatik hipokalemi mevcut ise cerrahi tercih edilir (61, 63).

Seks Steroid Hormon Hipersekresyonu ile Giden Durumlar

Seks hormonu üreten adrenokortikal karsinomlar daha az görülür. Başlıca hirşutizm ve virilizasyon bulguları ile gelirler. Non-klasik konjenital adrenal hiperplazide hiperandrojenemiye bağlı bulgular, adrenokortikal karsinomda Cushing sendromunun virilizan özellikleri görülebilir (64, 65). Aşikar semptomlar ile başvururlar, Aİ ile tanı almazlar. Bu nedenle Aİ değerlendirilmesinde androjenlerin ve östrojenlerin rutin bakılması önerilmez (18). Semptomatik kadın ve erkeklerde, adrenokortikal karsinom düşünülen olgularda DHEA-S başta olmak üzere seks hormonları ve steroid öncüllerine bakılmalıdır. Virilizasyona ve feminizasyona yol açan tümörlere yaklaşım adrenalektomidir (40).

2.2.9 Tedavi

Cerrahi müdahale, şüpheli veya malign görünüme sahip adrenal lezyonları olan hastalar için, belirgin hormon fazlalığı gösteren sendromlar *"(Cushing sendromu, feokromositoma, primer hiperaldosteronizm)"* bulunanlarda, lezyon boyutunun izlem süresince 10 mm veya daha fazla büyüdüğü durumlarda ve medikal tedaviye yanıt vermeyen subklinik Cushing sendromu ile ilişkili komorbiditelerin olduğu vakalarda tercih edilir. Ayrıca, klinik semptom göstermeyen feokromositoma vakalarında da hipertansif kriz riski nedeniyle cerrahi tedavi önerilmektedir (50, 66). Bu tür durumlarda cerrahi müdahale, hastanın sağlık durumunu iyileştirmek ve potansiyel komplikasyonları önlemek için önemli bir tedavi seçeneğidir. Tek başına lezyon boyutu cerrahi endikasyonu belirlemede yeterli değildir. Ancak kitle boyutu arttıkça malignite riski de artmaktadır. Adrenal insidentalomalarda boyutu <4 cm olanlarda ACC riski %2, 4,1 ile 6 cm arasında olanlarda risk %6, >6 cm olanlarda risk %25 bildirilmiştir (34). 887 hasta ile İtalya'da yapılan büyük bir çalışmada, ACC'lerin %90'ında tanı anında tümör çapı 4 cm'nin üzerinde tespit edilmiş ve Aİ boyutu için eşik değer 4 cm alındığında ACC'yi saptama duyarlılığı %93 bulunmuştur (35, 36). 4 cm'den küçük, hormon inaktif ve benign natürlü adrenal insidentalomaların cerrahi tedavi endikasyonu yoktur. Genel görüş 6 cm üzerindeki lezyonlar için cerrahinin ön planda tutulması gerektiğini savunmaktadır. Daha küçük lezyonlarda (4–6 cm) ilave kanıtlar ile cerrahi endikasyon kararı netleştirilmelidir. 4 cm'den küçük kitlelerde görüntüleme özellikleri benign lezyon ile uyumluysa takip önerilir (40, 49). Adrenal kitlenin çıkarılması sonrası hipertansiyon, DM, dislipidemi, obezite ve osteoporoz gibi metabolik parametrelerde iyileşme gösterilmiştir (67, 68). Benign lezyonlar (kist, lipom, miyelolipom vb.) çok büyük boyutlara ulaşır ve bası semptomları gelişirse cerrahi düşünülür (39). Benign lezyonların cerrahisinde laparoskopik yöntem tercih edilmelidir (69). Boyutu 6 cm'den büyük, malign veya lokal invazyon bulguları olan adrenal kitlelere ise açık adrenalektomi uygulanmalıdır. Özellikle glukokortikoid hipersekresyonu nedeni ile adrenalektomi önerilen hastalarda yüksek kortizol seviyelerine bağlı karşı adrenal bezde supresyon gelişebildiği için cerrahi sonrası glukokortikoid replasmanı unutulmamalıdır (40).

2.2.10 İzlem

Adrenal insidentalomaların çoğu benign ve hormonal olarak inaktif adrenal adenomlar olduğu için, bu hastaların büyük bir kısmı konservatif yöntemlerle takip edilmektedir. Radyolojik incelemelerle yapılan takip çalışmalarının genel sonucu, benign adrenal lezyonların maligniteye dönüşme riskinin oldukça düşük olduğu ve çok az sayıda vakada önemli boyut değişikliklerinin gözlemlendiğidir. İlk başta hormonal olarak aktif olmayan bir adrenal adenomun takibinde, Cushing sendromu, primer hiperaldosteronizm veya feokromositoma gibi aşikâr hormon hipersekresyonu sendromlarının gelişme olasılığı da oldukça düşüktür (38, 45).

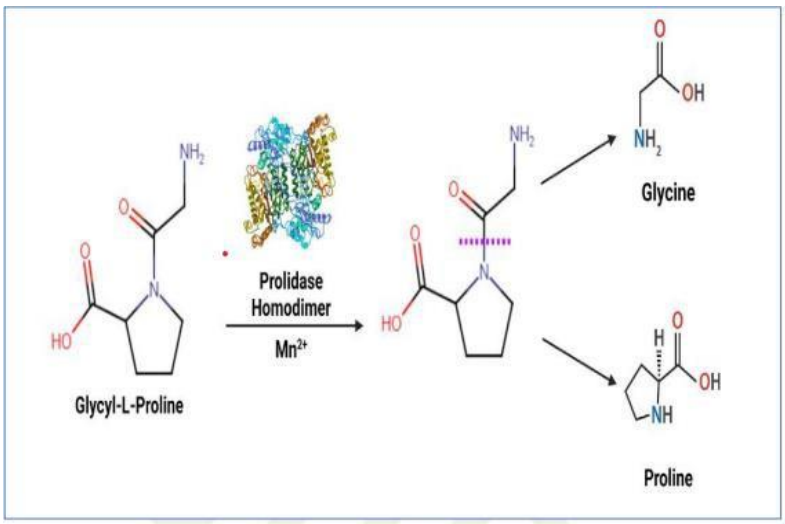
"Benign adrenal lezyonların radyolojik ve hormonal takip sıklığı" konusunda kesin bir fikir birliği yoktur. Benign görünümlü lezyonların zaman içinde maligniteye dönüşme ve hormonal olarak inaktif lezyonların "aşikâr fonksiyonel lezyona dönüşme" ihtimallerinin düşük olması, standart bir takip protokolünün oluşturulmamasına yol açmıştır (23). Ancak, tanıdan sonraki ilk 3 veya 6 ay içinde radyolojik değerlendirme yapılması ve stabil bulguların saptanması durumunda bu değerlendirmelerin 1 veya 2 yılda bir tekrarlanması önerilmektedir. İlk 5 yıl stabil seyreden bir adrenal lezyonun sonrasındaki takip sıklığı belirsiz olmakla birlikte, rutin sıkı takibe gerek yoktur. Hormonal değerlendirme, tanıdan sonra 5 yıl boyunca yıllık olarak sürdürülmeli ve daha sonraki değerlendirmeler hastanın durumuna göre belirlenmelidir (1, 39, 40). En sık rastlanan takip patolojisi subklinik Cushing sendromu olduğu için, 1 mg DST taraması uygun bir yaklaşım olabilir (23). Ayrıca, "subklinik Cushing sendromu, FEO veya primer hiperaldosteronizm" ile ilişkili özel klinik değerlendirmeler "(kan basıncı, VKİ, elektrolit dengesizlikleri, glukoz toleransı, kemik mineral yoğunluğu, kardiyovasküler risk)" her ziyarette yapılmalı ve ileri laboratuvar değerlendirmesi buna göre planlanmalıdır (66). Cerrahi ile tedavi edilen feokromositoma vakalarının %10-15'inde nüks görülebileceği için, bu hastaların ömür boyu takip edilmesi gerekmektedir (1). Rastlantısal adrenal kitleli hastaların küçük bir grubunda, malign transformasyon veya subklinik Cushing sendromu gelişme riskinin çok düşük olduğunu belirleyen çeşitli kriterler olmasına rağmen, bu konuda genel bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bu kriterler arasında lezyonun <20 mm olması ve

atenüasyonun <10 HU olması, lezyonun açıkça kist, lipom veya miyelolipom olarak tanımlanması bulunmaktadır (23).

2.3 Prolidaz

2.3.1 Prolidazın Tanımı ve Özellikleri

Prolidaz enzimi, uluslararası enzim sınıflandırmasında "EC 3.4.13.9" kodu altında yer alır ve doğal, sitoplazmik, homodimerik bir yapıya sahiptir. Bu metalloproteinaz, "Mn^{+2} (manganez) iyonları" ile aktive olur ve hidrolaz enzimleri sınıfına aittir. Hidrolazlar, "C-O, C-N, C-C ve fosforik anhidrit" bağlarını içeren çeşitli kimyasal bağların hidrolizini katalizleyen enzimlerdir. Prolidaz, özellikle proteinlerin karboksi terminal ucundaki prolin veya hidroksiprolin içeren iminodipeptitlerin ve iminotripeptitlerin "(X-Pro, X-Hidroksiprolin) " peptit bağlarını hidrolize eden manganez bağımlı bir metalloproteinazdır. Bu enzimin moleküler ağırlığı yaklaşık 112 kDa'dır (71, 72). Bergmann ve Fruton, 1937 yılında domuz intestinal mukozasından elde edilen aminopeptidaz ve karboksipeptidaz aktivitelerini araştırırken, glisil-prolinin önceden bilinen diğer dipeptidazlar tarafından değil, farklı bir enzim tarafından hidroliz edildiğini keşfetmişlerdir. Bu yeni keşfedilen enzim prolidaz olarak adlandırılmıştır. Daha sonra, prolidaz enziminin memelilerin birçok dokusunda ve mikroorganizmalar içerisinde yaygın olarak bulunduğu belirlenmiştir (73, 74).



Şekil 2.3 Prolidaz tarafından katalize edilen enzimatik reaksiyon. Prolidaz tarafından hidrolize edilen bölge, kesikli çizgi ile gösterilmiştir (114).

Prolidaz enzimi, vücudun çeşitli dokularında ve sıvılarında bulunur, özellikle amniyon sıvısı, beyin, kalp, karaciğer, böbrek, kas dokusu, intestinal mukoza, uterus, timus, serum, plazma, eritrosit ve lökositlerde yer alır. Bu enzim, embriyonik gelişim, yara iyileşmesi, inflamasyon, kanser oluşumu, damar oluşumu, hücre göçü ve farklılaşması, kollajen sentezi ve yıkımı, yeni matriks yapımı, hücre büyümesi ve fibrozis gibi pek çok fizyolojik ve patolojik süreçte önemli bir rol oynar (75). Bağırsak mukozasında proteinlerin sindiriminde görev alır. Sitozolik prolidaz, çevresel dokularda bulunur ve C-terminalinde prolin veya hidroksiprolin içeren dipeptitleri ayrıştırma görevini üstlenir. Serum prolidaz seviyesinin normal değeri 1000 U/L'nin altında olup, 1500 U/L üzerindeki seviyeler genellikle kronik karaciğer hastalıklarında görülür (76). Kronik yara iyileşmesinde prolidaz aktivitesinin arttığı bilinmektedir (77). Prolidaz enzimi yaklaşık 80 yıl önce keşfedilmiş olmasına rağmen, enzimin önemi, eksikliği ile ilgili çalışmaların yapılmasıyla yaklaşık 45 yıl önce anlaşılmaya başlanmıştır (73, 74).

2.3.2 Prolidazın Yapısı

Prolidaz enzimi, glikoprotein yapısında olup, yaklaşık %5 karbonhidrat içerir. Bu enzimin sekonder yapısı, "%33 oranında α-heliks ve %41 oranında β-tabakadan" oluşur, ayrıca hidrofobik ve hidrofilik alanlar 30 potansiyel beta bağlantı bölgesine yayılmıştır (78). Prolidazın primer yapı dizilimi, bilinen diğer proteinlere benzerlik göstermese de, enzimin yaklaşık %29'unun "F1-adenozin trifosfatazın (ATPaz) α ve β alt birimlerinin" dizilimine benzediği tespit edilmiştir (79, 80). Mn^{+2}, prolidaz enziminin aktivitesini 5-10 kat artırır ve enzimin maksimum aktivitesi için aktif merkezinde arginin ve anyonik amino asit kalıntılarının bulunması gereklidir (80). Proteazlar genellikle monomer yapıda olmasına rağmen, prolidazlar dimer yapıda bulunurlar ve bu yapıda katalitik aktivite gösterirler (81). Prolidazın aktif merkezinde bir tiyol grubu yer alır ve bu grup inhibe edildiğinde enzim aktivitesi azalır, bu da sisteinin enzimin aktivitesi için önemli olduğunu gösterir. Prolidaz için "ideal pH 7,6-7,8 aralığındadır ve izoelektrik noktasının pH'ı 4,4-4,5" olarak belirlenmiştir, bu da yapının asidik aminoasitlerce zengin olduğunu gösterir (80). Enzimin detaylı incelenmesiyle, dietilaminoetil selüloz kromatografisinde prolidazın iki pik gösterdiği görülür. 1992 yılında Bai Hu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, her prolidaz

monomerinde iki aktif bölgenin olduğu ve bu bölgelerin substrat spesifikliği ile Mn^{+2} ile önceden inkübasyon sonucu aktivasyonun farklı olduğu bulunmuştur (81).

"İnsan genomunda, prolidaz geni (sembolü PEPD)" 19. kromozomun kısa kolunda, "19p13.2" bölgesinde konumlanmıştır. Bu gen, 1482 baz çifti uzunluğundaki bir cDNA'yı okuyarak, 493 amino asit uzunluğunda bir protein kodlar (80). İnsan karaciğeri ve plasentadan elde edilen cDNA bankalarında prolidaz için tamamlayıcı DNA klonları keşfedilmiştir. Bu klonlar, prolidaz enziminin nükleotid dizilimini ortaya koymuştur. Enzim, amino asit sıralaması olarak "X-Ala-Ala-Ala" ile başlar. PEPD geni, farklı polimorfik alellere sahip olup, bazı nadir aleller prolidaz eksikliğine yol açabilir (82).

Prolidaz, karboksi terminalinde prolin veya hidroksiprolin içeren dipeptitlere özgü bir hidrolazdır ve bu özelliği ile kollajen yıkımında kritik bir role sahiptir. "Kollajen yıkımı, matriks metalloproteinazlar (MMP)" tarafından başlatılır ve daha sonra kollajen peptidazlar tarafından küçük proteinlere ve peptitlere kadar parçalanır. Bu süreçte, ekzo ve endopeptidazlar sırasıyla aminoasit kalıntılarını ayırır ve peptit zincirlerindeki bağları kırar. "Prolidaz, prolin açısından zengin prokollajenin yıkımında ve prolinin yeniden kollajen yapımına katılmasında" etkilidir. Bu nedenle, kollajen metabolizmasının hız kısıtlayıcı aşaması, prolidaz enzimi tarafından katalize edilen basamaktır (83, 84). Ayrıca, yapılan çalışmalar "serum prolidaz aktivitesi ile oksidatif stres ve kollajen yapımı-yıkımı" arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (85).

2.3.3 Prolidazın İzoenzimleri

Dietilaminoetil selüloz dizi kromatografisi (DEAE) kullanılarak yapılan araştırmalar, insan deri fibroblast kültürleri ve normal insan eritrositlerinden elde edilen prolidazın iki farklı formunun bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu iki form, prolidaz I ve prolidaz II olarak adlandırılmıştır (86). Prolidaz I, iki eşit molekül ağırlığına sahip subüniteden (her biri 56 kilodalton) oluşurken, prolidaz II, her biri 95 kilodalton ağırlığında olan eş iki subüniteden meydana gelir (71). Bu iki izoenzim, substrat spesifiteleri ve bazı kimyasal özellikler açısından farklılıklar gösterir.

Prolidaz I, insan vücudunun tüm dokularında bulunur. Yapılan araştırmalar, prolidaz I'in çeşitli iminodipeptitlerle reaksiyona girebildiğini ancak gly-pro-dipeptite özellikle daha yüksek bir afinitesi olduğunu göstermiştir. Öte yandan, prolidaz II'nin gly-pro yerine met-pro'ya daha yüksek bir afinite sergilediği tespit edilmiştir (87). Karaciğer kaynaklı prolidaz II'nin karaciğerde inhibe olduğuna dair çalışmalar da mevcuttur. Bu inhibisyonun plazma proteinleri tarafından gerçekleştiği belirtilmiştir. Araştırmalar, haptoglobulin, α2 makroglobulin ve α1 antitripsinin prolidaz II aktivitesini etkilemediğini, ancak saf albuminin altı saatlik inkübasyon sonrasında aktiviteyi baskıladığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, insan plazmasında prolidaz II'nin aktif olmadığı yönünde yorumlanmıştır (88, 90). Ayrıca, Cosson ve arkadaşlarının çalışmaları, prolidaz I ve prolidaz II'nin kromatografik olarak ayrıldıktan sonra farklı doku dağılımları sergilediklerini göstermiştir (88). Bu çalışmalar, prolidaz enziminin iki formunun farklı biyolojik işlevleri ve etkileşimleri olduğunu vurgulamaktadır.

Tablo 2.5 İnsan prolidaz I ve prolidaz II izoenzimlerinin doku dağılımları (88)

	Prolidaz I (%)	**Prolidaz II (%)**
Karaciğer	53	47
Böbrek	62	38
İleum	53	47
Jejenum	53	47
Duodenum	42	58
Pankreas	22	78
Mide	42	58
Dalak	52	48
Beyin	36	64
Beyincik	44	56
Kalp	37	63
İskelet kası	34	66
Eritrositler	51	49

2.3.4 Prolidaz Enzim İnhibitörleri ve Aktivatörleri

1957 yılında yapılan bir çalışmada, domuz böbreğinden elde edilen prolidaz enzimi üzerinde yapılan deneylerde *"Mn^{+2} (manganez) iyonunun enzimin aktivitesini artırdığı gözlemlenmiştir. Aynı araştırmada, Fe^{+2} (demir), Co^{+2} (kobalt), Ni^{+2} (nikel), Cu^{+2} (bakır), Zn^{+2} (çinko), Cd^{+2} (kadmiyum), Ag^{+1} (gümüş), Hg^{+2} (cıva), Pb^{+2} (kurşun), Pt^{+4} (platin) gibi çeşitli metal iyonları ile iyodoasetamin ve p-kloromerküri benzoatın prolidaz enzim aktivitesini inhibe ettiği"* tespit edilmiştir (89). Bu çalışmada ayrıca, glutatyonun konsantrasyonuna bağlı olarak prolidaz enzimini hem aktive ettiği hem de inhibe edebildiği bulunmuştur. Özellikle "0,001–0,0004 M" aralığında kullanılan glutatyon konsantrasyonlarında enzimin aktivasyonunun gerçekleştiği, ancak daha yüksek konsantrasyonlarda enzimin inhibe edildiği belirlenmiştir (90). Bu bulgular, prolidaz enziminin aktivasyon ve inhibisyon mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamıştır.

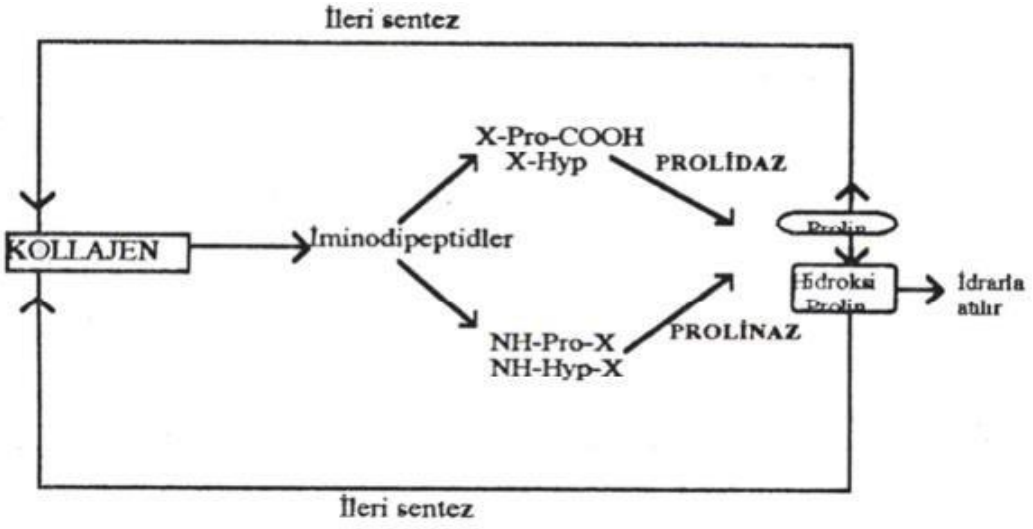
2.3.5 Prolidaz Enziminin Kollajen Yapım ve Yıkımındaki Önemi

Kollajen, hayvanların bağ dokusunda bulunan ve vücuttaki en yaygın protein türüdür. Yaklaşık olarak vücuttaki toplam kollajen miktarının *"yarısı kemik dokuda yer alırken, diş, tendon, deri, ligamentler, kıkırdak ve damarlar"* gibi birçok dokuda da önemli bir bileşendir. Kollajen, bu dokuların yapısal iskeletini oluşturmanın yanı sıra, yara iyileşmesi ve iltihaplanma süreçlerinde de kritik rol oynar. *"Kollajenin aminoasit kompozisyonu %33 glisin, %20-25 oranında prolin ve hidroksiprolin, %5-11 lizin ve hidroksilizinden"* oluşur. En az 15 farklı kollajen tipi vardır ve bu tipler çeşitli genler tarafından kodlanır. *"Tip I, II, III, V ve XI fibriller kollajen"* olarak bilinir.

Kollajen, özellikle fibroblastlar tarafından birçok dokuda sentezlenir. Bu sentez süreci ribozomlarda preprokollajen olarak başlar, sitozolde prokollajen olarak devam eder ve hücre dışı alanda tropokollajen ve sonunda kollajen oluşumu ile son bulur. Kollajen molekülleri, üçlü heliks yapısını oluşturmak üzere üç alfa zincirinin birbirinin etrafında sarılmasıyla oluşur. Bu polipeptit zincirlerinin her üç pozisyonundan birinde glisin bulunur. Kollajen, hidroksiprolin ve hidroksilizin gibi diğer proteinlerde nadir bulunan aminoasitleri içerir. Bu iki aminoasit, kollajenin üçlü heliks yapısının stabilitesine katkıda bulunur.

Kollajenin yarı ömrü, büyüme ve yara iyileşmesi gibi durumlarda uzayabilmekte olup 50-300 gün arasındadır. *"Kollajenin yıkım süreci, nötral pH'ta aktif olan matriks metalloproteinazlar (kollajenazlar)"* tarafından başlatılır. Bu enzimler, kollajen molekülünün amino ucuna yakın bir bölgeye bağlanarak çapraz bağlı kollajeni dipeptitlere kadar parçalarlar. Bu dipeptitler, prolidaz, prolinaz ve diğer dipeptidazlar tarafından daha da parçalanarak serbest aminoasitlere ayrılır.

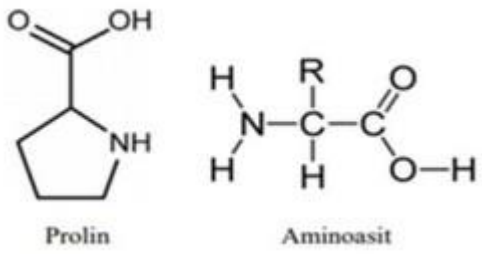
Prolidaz, diyet yoluyla alınan proteinlerden ve vücuttaki depo kollajenden iminoasitlerin geri kazanılmasında rol oynar. Bu enzim, "C-terminalinde prolin veya hidroksiprolin içeren dipeptitleri" hücre içinde hidrolize eder, böylece prolin yeni protein sentezinde yeniden kullanılırken, hidroksiprolin ise idrarla atılır (92, 93). Kollajen yapısındaki aminoasitlerin yaklaşık %25'ini prolin ve hidroksiprolin oluşturduğundan, prolidaz kollajen yıkımında önemli bir rol oynamaktadır (94). Prolidaz, özellikle yüksek miktarda prolin içeren prekollajenin yıkımında aktif olarak görev alır (88, 95). Bu enzim, kollajen yıkımının son aşamasında ortaya çıkan iminopeptitleri hedef alır ve kollajen döngüsünde önemli bir yer tutar (96). Prolidazın spesifikliği, C-terminalinde prolin veya hidroksiprolin içeren peptit bağlarını hızlıca hidrolize edebilmesinden kaynaklanır ve bu özellikle kollajen turnover sürecinde kritik bir öneme sahiptir (81).



Şekil 2.4 Kollajen yıkımında prolidaz ve prolinazın yeri (88)

Prolidaz eksikliği, vücuttaki prolin metabolizmasının bozulmasına sebep olur. Bu durumda, normalden fazla miktarda "prolin ve hidroksiprolin" üre yoluyla vücuttan atılır. *"İminopeptitüri, yani vücut sıvılarında anormal miktarda iminopeptit bulunması durumu, hiperparatiroidizm, Paget hastalığı ve raşitizm"* gibi hastalıklarda görülebileceği gibi, prolidaz eksikliğinde çok daha sık rastlanır. Prolidaz eksikliği bulunan bireylerde yapılan çalışmalar, bu kişilerin eritrosit, lökosit ve fibroblastlarındaki prolidaz I enzim aktivitesinin oldukça düşük olduğunu ortaya koymuştur (96). Bu durum, prolidaz eksikliğinin klinik bulgularının anlaşılmasında ve bu bozukluğun teşhisinde önemli bir gösterge olarak kabul edilir.

2.3.6 Prolin ve Hidroksiprolin

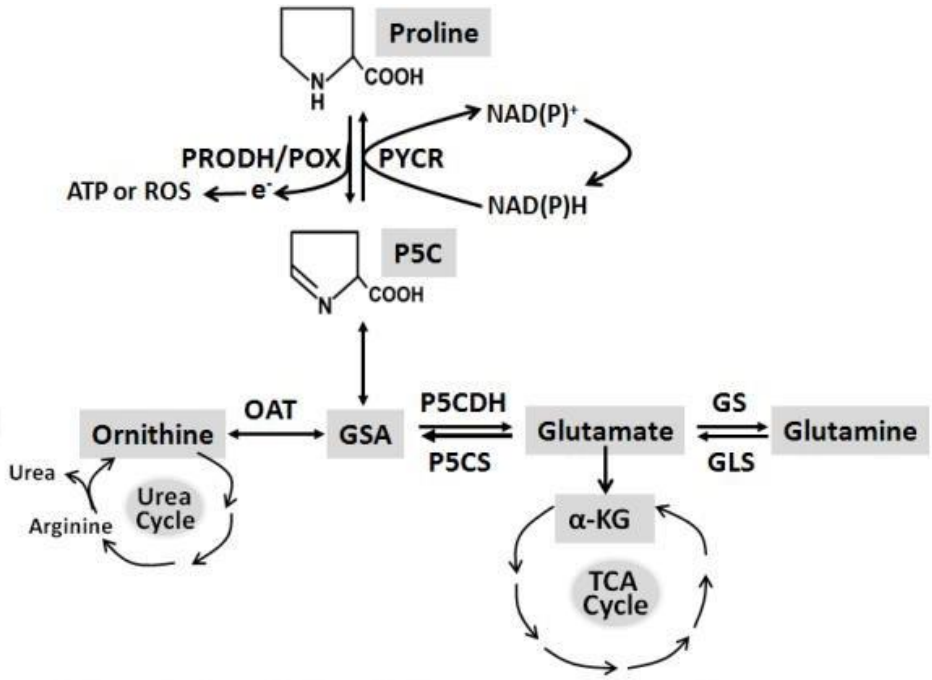


Şekil 2.5 Prolin ve diğer bir aminoasitin yapısal görünümü (99)

Prolin ve hidroksiprolin, esansiyel olmayan iminoasitler sınıfına ait aminoasitlerdir ve bunlar, prolidin halkasındaki nitrojen atomuna hidrojenin eklenmesiyle oluşur. Prolin, esansiyel olmayan bir aminoasit olan glutamattan türetilmiş, halkasal bir yapıya sahiptir. Glutamatın izomeri olan semialdehit formu veya ornitin, pirolin 5-karboksilat olarak adlandırılan ara ürün üzerinden prolin dehidrogenaz ile doğal olarak sentezlenebilir. Vücuttaki aminoasit havuzunun önemli bir bileşeni olan L-prolin, glutamin ve alanin ile birlikte en yaygın aminoasitlerdendir. Prolin, diğer aminoasitlerden farklı olarak, yan zincirinin hem amino grubuna hem de α-karbon atomuna bağlanarak dairesel bir yapı oluşturmasından dolayı öne çıkar. Bu özelliği nedeniyle prolin, hidrojen bağları oluşturamaz ve peptit zincirinin stabilizasyonuna katkıda bulunamaz; bu da onu nonpolar bir aminoasit yapar. Prolin, α-heliks ve ß-tabaka gibi sekonder protein yapıları ile uyumsuz tek aminoasittir (97). Ancak, bir proteinde birden fazla prolin biriktiğinde sol helikal bir yapı oluşturabilir.

Bu durum, sığır pankreas tripsin inhibitöründe belirli aminoasit pozisyonlarında gözlemlenmiştir. Prolin, özellikle kollajenin yapısında belirgin olarak bulunur ve bu proteinde ikincil helikal bir formasyon oluşturur (94). Prolidaz, prolinin serbestleşmesinde son aşama olan piridolin halkasını kıran özel bir dipeptidazdır. Hidroksiprolin ise, protein yapısında bulunan peptit bağlı prolinin hidroksillenmesiyle oluşur ve bu aminoasit, hidrojen üretimi ve yıkımı sırasında serbest kalır (103).

Prolinin biyolojik rolü, biyolojik olarak aktif peptitlerin enzimatik bozulmadan korunmasına yardımcı olmaktır. Bu, peptit veya protein öncüllerinin translasyon sonrası modifikasyonlarının düzenlenmesinde açıkça görülür. Polipeptit zincirlerinde yer alan prolin aminoasitleri, proteolize karşı zincirlerin direncini artıran yapısal unsurlar olarak işlev görür ve bu zincirlerin enzimatik işlemden önce modifikasyon aşamasında önemli bir rol oynarlar (98). Bu, peptitlerin posttranslasyonel modifikasyonu ile ilgili çalışmalarda gösterilmiş ve birçok biyolojik olarak aktif peptidin amino ucuna yakın bölgelerde prolin bulunmasıyla desteklenmiştir (99, 100). Ayrıca, prolin Krebs döngüsü ve üre döngüsü ile metabolik olarak ilişkilidir. Prolin-5-karboksilik asit, prolin metabolizmasında bu iki döngü arasında bir köprü görevi görür. Prolinin karbon zincirinden Krebs döngüsüne geçişi, klasik olarak bilinen yoldan 2-okso-glutarik asit metabolizması yoluyla gerçekleşir (101).



Şekil 2.6 Prolinin krebs ve üre döngüsüyle metabolik bağlantısı (99)

Kollajen yapısında en yaygın bulunan aminoasitlerden biri olan prolin, genellikle proteinlere bağlı bir biçimde bulunur ve vücuttaki serbest aminoasit havuzunda sınırlı miktarda mevcuttur. Prolin, özellikle "ekstrasellüler matriks (ESM)" içinde önemli bir kaynak olarak işlev görür (102). ESM, kollajen ve prolinin yanı sıra, bu yapıların oluşumunda kullanılan diğer aminoasitler ve hücreler için metabolik bir substrat kaynağıdır. Yara iyileşmesi sürecinde veya kan akımının azaldığı, hipoksi ve besin eksikliği durumlarında metalloproteinazlar aktive olarak kollajenin yıkımını başlatır ve bu süreçte prolin serbest hale gelir. Prolin, bir enerji kaynağı olarak, diğer aminoasitlerin öncüsü olarak ve reaktif oksijen türlerinin redoks dengesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (103). Kan akımının bozulduğu ve oksijen ile besin desteğinin azaldığı durumlarda, prolin, glikoliz veya trikarboksilik asit döngüsüne göre daha az enerji sağlasa da, hastalıklı mikroçevrede hücrelerin hayatta kalabilmesi için kritik bir öneme sahiptir (103). Ayrıca, prolin dehidrogenazın aktivitesinin artış gösterdiği inflamasyon durumlarında *"prostaglandin J2'nin "fizyolojik ligandı olduğu ve peroksizom PPAR-γ tarafından indüklendiği"* belirlenmiştir (104). Bu özellikleriyle prolin, vücudun çeşitli fonksiyonlarında ve patolojik süreçlerde etkin bir rol oynamaktadır.

2.3.7 Prolidaz Enziminin Hastalıklarla İlişkisi

Prolidaz enzim eksikliği, Goadma tarafından 1968'de tanımlanan ve her 1 milyon doğumda yaklaşık 1-2 vakaya rastlanan, otozomal resesif geçiş gösteren ender bir metabolik rahatsızlıktır (80, 88). Bu durum, cilt ve kollajen içeren diğer dokularda bozukluklara sebep olan bir sendrom ile ilişkilendirilmiştir. Prolidaz enzim eksikliği olan hastalarda mental gerilik, karakteristik yüz özellikleri *"(ince saçlar, düz burun, alçak alın, kalın dudaklar, gözlerin normalden daha uzak olması vb.)"*, cilt sorunları, özellikle bacaklarda kronik ülserler ve yüksek miktarda iminodipeptitüri bulguları sıkça görülür. Ayrıca, bu hastalarda sinüzit, otitis media gibi sürekli enfeksiyonlar, dalak büyümesi, iskelet deformiteleri, anemi ve gamma globulin seviyesinde artış gibi hematolojik sorunlar da gözlemlenir (85, 88). Bu durumda olan hastaların idrarında, günlük 1-6 gram arası izole prolin atılımı tespit edilir ve bu, diğer aminoasitlerin kaybından çok daha fazladır (93). Bu hastalık grubunda, sağlıklı bireylerle kıyaslandığında, prolidaz enzim aktivitesi yaklaşık %50 oranında düşüktür (80). Hastalığın teşhisinde, iminodipeptitlerin ölçümü, kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücreleri ve deri fibroblast kültürlerinde prolidaz enzim aktivitesinin ölçümü kullanılır (71). Prolidaz enzim eksikliğinin kesin bir tedavisi bulunmamakla birlikte, hastalara topikal olarak uygulanan *"L-prolin ve glisin"* tedavileri ayak ülserlerinin iyileşmesine yardımcı olmuştur. Diyetlerine eklenen Mn^{+2} ve askorbik asit ise cilt lezyonlarının iyileşmesine ve iminodipeptitüri seviyelerinde düşüşe yardımcı olmuştur. Bununla birlikte, diyete eklenen prolin veya normal prolidaz aktiviteli kırmızı kan hücrelerinin transfüzyonunun cilt belirtilerinde bir iyileşmeye katkısı olmamıştır (80).

Miyotonik distrofi ve prolidaz genindeki anormallikler arasında bağlantı kurulduğunu gösteren araştırmalar bulunmaktadır (105). Serum prolidaz enzim aktivitesinin Behçet hastalığı, diyabetik nefropati, kronik hepatit ve metabolik sendrom gibi durumlarda yükseldiği tespit edilmiştir. Diğer yandan, *"ankilozan spondilit, sistemik skleroz, dekompanse siroz, keratokonus, silikozis, miyeloproliferatif hastalıklar ve dismatür bebeklerde"* serum prolidaz aktivitesinin düştüğü belirlenmiştir (85). Karaciğer sirozunun erken aşamalarında, serum prolidaz aktivitesinde bir artış gözlemlenmiş ve bu durum, fibrotik süreçlerin değerlendirilmesinde prognostik bir gösterge olabileceği düşüncesini doğurmuştur

(94). Türkiye'deki bir araştırmada, “non-alkolik steatohepatit (NASH)” hastalarında serum prolidaz enzim aktivitesinin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (106). İnflamasyon ve kronik yara iyileşmesi süreçlerinde prolidaz aktivitesinin arttığı tespit edilmiştir (77). Artan prolidaz aktivitesi, kanser, tüberküloz ve kronik karaciğer hastalığı gibi doku hasarına ve fibroza neden olan hastalıklar arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Meme kanseri, endometriyum kanseri, akciğer kanseri ve malign melanom gibi kanser türlerinde prolidaz aktivitesinin arttığı belirlenmiştir (107). Diyabetik hastalar arasında, komplikasyonları olmayanlarda düşük serum prolidaz aktivitesi gözlemlenirken, komplikasyonları olanlarda bu aktivitenin yüksek olduğu bulunmuştur (108). Fetal gelişim sürecinde yüksek kollajen turnoverı gözlemlenir ve dismatür bebeklerde amniyotik sıvıda prolidaz aktivitesinin düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, amniyotik sıvıdaki prolidaz aktivitesinin fetal olgunlaşma ve gelişme geriliği için bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir (109). Ayrıca, kollajen metabolizmasındaki bozukluklarla karakterize silikozis hastalığının tedavisinde deprolidaz enziminin kullanılması planlanmaktadır. Silikozis hastalarında hızlı kollajen yıkımına karşı prolidaz enzim aktivitesinin artırılmasının tedaviye katkı sağlayacağı öngörülmektedir (110).

Prolidaz enzimi uzun yıllardır bilinmekle birlikte, son zamanlardaki araştırmalar sayesinde eksikliğinin önemi daha belirgin hale gelmiştir. Bu çalışmaların çoğu eritrosit prolidazı üzerine yoğunlaşmış olup, serum prolidazı hakkında daha az bilgi mevcuttur. Halen, “prolidaz enzim aktivitesi ve belirli hastalıklar arasındaki ilişkileri” inceleyen çok sayıda çalışma devam etmektedir. Bu araştırmaların daha geniş hasta grupları üzerinde yürütülmesi ve geliştirilmesi gerekmektedir.

2.4 Antropometrik Ölçümler

“Vücut kitle indeksi (VKİ), boyun çevresi, bel ve kalça çevresi” gibi ölçümler antropometri alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. VKİ, bir kişinin kilosunun (kilogram cinsinden) boyunun metre kare cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplanır. VKİ için belirlenen sınıflandırmaya göre, “VKİ değeri 18,5 kg/m²”nin altında olanlar zayıf olarak, “18,5 ile 24,9 kg/m²” arasındakiler normal kiloda, “25 ile 29,9 kg/m²”

arasındakiler fazla kilolu ve “30 kg/m²” ve üzerinde olanlar obez olarak sınıflandırılır (115).

Tablo 2.6 VKİ sınıflaması (116)

Gruplar	**Yetişkinler (VKİ, kg/m²)**
Zayıf	<18,5
Normal	18,5-24,99
Fazla kilolu	25–29,99
Obez	≥30
Hafif obez	30–34,99
Orta derecede obez	35–39,99
Morbid obez	40–49,99
Süper obez	≥50

VKİ, obezitenin belirlenmesinde yaygın olarak tercih edilen bir ölçüttür. Ancak, VKİ'nin çocuklar, yaşlılar ve orta VKİ değerlerine sahip bireylerde obeziteyi doğru bir şekilde tanımlama konusunda sınırlamaları bulunmaktadır (116). Boyun çevresi ölçümünde, kadınlarda 34 cm ve erkeklerde 37 cm üzeri ölçüler, obezite için risk faktörü olarak kabul edilir. Boyun çevresinin artışının, visseral yağlanma, metabolizma bozuklukları ve metabolik sendrom ile pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur (117). Abdominal yağlanmayı gösteren bel çevresi, obezite ve kardiyovasküler riskler ile de pozitif bir ilişki gösterir. Türkiye'de yapılan çeşitli çalışmalara göre, erkeklerde bel çevresinin 96 cm ve üzeri, kadınlarda ise 90 cm ve üzeri olması abdominal obezite için bir gösterge olarak belirlenmiştir. *“Türk Endokrinoloji Metabolizma Derneği'nin çalışmasına göre bu değerler, erkekler için ≥100 cm ve kadınlar için ≥90 cm”* olarak tespit edilmiştir. Türkiye'de fazla kilolu bireyler için bel çevresi eşik değerleri, erkeklerde 90 cm ve kadınlarda 80 cm olarak kabul edilmektedir. VKİ'nin 35 kg/m² üzerinde olduğu durumlarda bel çevresi ölçümü, obezite tespitinde güvenilir bir yöntem değildir (116). Bel çevresi-boy oranı ve bel çevresi-kalça çevresi oranı, vücut yağ dağılımını ve kardiyovasküler riskleri değerlendirmede kullanılan diğer önemli ölçümlerdir. Bel çevresi-boy oranının 0,5 ve üzeri olması abdominal yağlanmanın bir göstergesi olarak değerlendirilir (118).

Dünya Sağlık Örgütü ise “bel çevresi-kalça çevresi oranının kadınlarda 0,85'in, erkeklerde 0,90'ın üzerinde olmasını” santral obezitenin bir işareti olarak tanımlamıştır (119).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Grubunun Seçimi

Bu çalışma, "Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu" tarafından 04.10.2022 tarihinde ve 02 numaralı karar ile onaylanmıştır. Gerçekleştirilen güç analizi sonucunda, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine Ekim 2022 ile Ekim 2023 tarihleri arasında, rutin kontrol için başvuran ve bu süre zarfında non-fonksiyonel adrenal insidentaloma tanısı konulan toplam 96 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu gözlemsel araştırmanın kapsamında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ile İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran ve adrenal insidentaloması bulunmayan, yaş ve cinsiyet açısından benzer özelliklere sahip 48 sağlıklı birey de kontrol grubunu oluşturmuştur.

Çalışmaya Alınması Planlanan Hastaların Dahil Edilme Kriterleri

a) 30 yaş ve üstü olmak
b) Herhangi bir görüntüleme yöntemiyle adrenal kitlenin insidental olarak saptanması
c) Morfolojik olarak kitlenin benign olması
d) Hormonal olarak kitlenin non-fonksiyonel olması

Çalışmaya Alınması Planlanan Hastaların Dışlanma Kriterleri

a) 30 yaş altı olmak
b) Malign ve fonksiyonel adrenal kitleler
c) Malignite öyküsü olanlar

Çalışmaya Alınması Planlanan Sağlıklı Kontrol Grubunun Kriterleri

a) 30 yaş ve üstü olmak
b) Kronik hastalık ve malignite öyküsünün olmaması

3.2 Verilerin Toplanması ve İncelenmesi

Çalışma öncesinde çalışmaya katılan tüm kişilere sözlü ve yazılı olarak bilgi verildi, çalışmaya katılmak için gönüllü olan ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan kişiler çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların hasta takip dosyalarından verileri incelendi. Yaş, tanı yaşı, cinsiyet gibi demografik özellikleri ve varsa eşlik

eden hastalıkları kayıt altına alındı. Hastaların başvuru şikayeti, hangi nedenle radyolojik inceleme yapıldığı belirlendi.

Bu çalışmada, katılımcıların boy, vücut ağırlığı, boyun, bel ve kalça çevreleri gibi antropometrik ölçümleri gerçekleştirildi. Katılımcıların boyu, ayakkabı çıkarıldıktan sonra standart bir boy ölçüm cetveli kullanılarak ölçüldü. Vücut ağırlıkları ise, üzerlerindeki ağır eşyaları çıkardıktan sonra standart bir terazi ile kilogram cinsinden ölçüldü. Boyun çevresi ölçümü, tiroid kıkırdağının hemen altındaki en dar kısımdan, esnek olmayan bir mezura ile yapıldı. Bel çevresi, hastalar ayakta iken ve nefesini verdikten sonra, iliak krest ve 12. kaburga arasındaki orta noktadan, cilt üzerinden yatay olarak ölçüldü. Kalça çevresi ise, önde simfizis pubisten, arkada gluteal bölgenin en belirgin noktasından, kaslar gevşekken ve mezura yatay pozisyonda olacak şekilde, kalçanın en geniş kısmından ölçüldü. Tüm bu ölçümler santimetre cinsinden kayıt altına alınmıştır.

Serum prolidaz seviyelerinin ölçümünde kullanılan ekipmanlar arasında *"otoklav, inkübatörler, çeşitli santrifüjler, manyetik karıştırıcı, hassas terazi, pH metre, buzdolabı, -20°C ve -80°C dereceli derin dondurucular, vorteks, çalkalayıcı, farklı boyutlardaki tüpler, enjektörler, pastör pipetleri, otomatik pipetler ve uçları, güç kaynağı, pastör fırını, eppendorf tüpler, spektrofotometre, buz makinesi, mikrodalga fırın, etüv ve distile su cihazı"* bulunmaktadır. Hastalardan alınan sabah açlık kan örnekleri kullanılarak serum prolidaz düzeyleri incelendi (bu ölçümler için gerekli kitler tarafımızca temin edildi). Çalışmada yer alan kişilerden alınan venöz kan örnekleri antikoagülan içermeyen, jelli ve sarı kapaklı tüplere kondu. Kan örnekleri *"30 dakika bekletildikten sonra 4000 rpm hızda 10 dakika süreyle santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı. Bu serum örnekleri, analiz yapılıncaya kadar -80°C'de saklandı."* Prolidaz enzim aktivitesi analizinde, *"100 µL serum örneği 100 µL distile su ile seyreltilerek 15 saniye vorteks yapıldı. Bu karışımdan 25 µL alınarak 75 µL ön inkübasyon solüsyonu (1 mmol/L GSH ve 50 mmol/L MnCl2 içeren pH 7'de 50 mmol/L Tris HCl tampon) ile 37°C'de 30 dakika inkübe edildi. Daha sonra 144 mmol/L Gly-Pro içeren substrat çözeltisinden (pH 7,8) 100 µL eklenip 37°C'de 5 dakika inkübe edilmiştir".* Deneyin sonlandırılması için tüplere 1 mL glasiyal asetik asit eklendi ve ardından 300 µL Tris HCl tamponu (pH 7,8) ve 1 mL ninhidrin solüsyonu ilave edilerek *"90°C'de 20 dakika daha inkübe edildi. İnkübasyon sonrası buz banyosunda soğutulan örnekler*

515 nm dalga boyunda spektrofotometrede okutularak absorbans değerleri alındı. Ölçülen prolin miktarları, 5 mg/dL'lik L-prolin" standardı ile karşılaştırılarak prolidaz aktivitesi U/L cinsinden hesaplandı.

Hastaların rutin değerlendirmelerinde "deksametazon ile baskılanmış kortizol seviyeleri, nötrofil/lenfosit oranı, sedimentasyon, CRP ve fibrinojen" düzeyleri kayıt altına alındı. *"Nötrofil/lenfosit oranı, EDTA içeren hemogram tüplerinde Sysmex XN-9100 cihazıyla analiz edildi. Açlık kan örneklerinden inflamasyon göstergeleri olan sedimentasyon, CRP ve fibrinojen düzeyleri incelendi. Sedimentasyon, %3,8-0,4 ml sodyum sitrat içeren Vacuplus tüplerine alınan kan örnekleriyle Sistat Vacuplus ESR-120 cihazında ölçüldü. Fibrinojen seviyeleri, %3,2 sodyum sitrat içeren tüplere alınan kan örneklerinden 2400 g'de 20 dakika santrifüj edilerek elde edilen plazmada Sysmex CN-6000 cihazıyla analiz edildi. CRP düzeyleri, immünotürbidimetrik yöntemle Roche modüler cihazında çalışıldı. Gece 23.00'te 1 mg deksametazon tablet alan hastalardan, sabah en geç 08.30'da açlıkta alınan kandan ECLIA yöntemiyle E801 Roche cihazında kortizol seviyeleri ölçüldü."* Hastalarda görülen adrenal kitleler, dinamik sürrenal BT ile doğrulandı ve kitlelerin boyutu, yerleşimi ("tek taraflı/çift taraflı oluşu"), dansitesi, sınırlarının düzgünlüğü, kistik/soliter yapısı ve invazyon varlığı gibi özellikleri değerlendirildi. Bu şekilde radyolojik olarak benign olarak değerlendirilen non-fonksiyonel adrenal insidentalomalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Kontrol grubundan sadece serum prolidaz düzeyi çalışıldı ve antropometrik ölçümleri yapıldı. Hastaların serum prolidaz değerleri sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldı ve cinsiyet, yaş, antropometrik ölçümler, inflamasyon belirteçleri, baskılanmış kortizol düzeyi ve kitlenin radyolojik özellikleri ile ilişkisi incelendi.

3.3 İstatistiksel Analiz

Bu araştırmada istatistiksel analizler, "IBM SPSS 27" yazılımı kullanılarak yürütüldü. Çalışmanın değişkenleri hakkında temel istatistiksel bilgiler sağlandı. Kategorik değişkenler için "frekans ve yüzde oranları", sayısal değişkenler için ise "ortalama, standart sapma, medyan ve minimum-maksimum değerler" sunuldu. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu "Kolmogorov Smirnov testi" ile test edildi. Normal dağılım gösteren sayısal parametreler için gruplar arası farklılıklar bağımsız

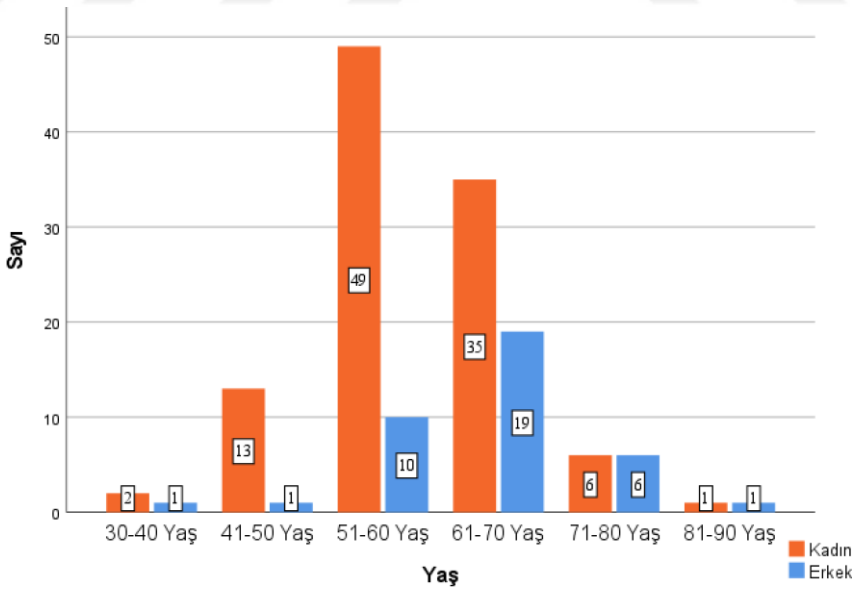
örneklem T-testi ile değerlendirilirken, normal dağılım göstermeyenler için “Mann-Whitney U testi” tercih edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise “Ki-Kare ve Fisher's Exact testleri” kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesinde “Spearman korelasyon analizi” uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırmamızda toplam 96 hasta incelendi; bunlar 71'i (%74) kadın ve 25'i (%26) erkek olan non-fonksiyonel adrenal insidentaloma (NFAİ) tanısı almış bireylerdi. Kontrol grubu olarak ise kronik bir hastalığı bulunmayan 48 sağlıklı kişi dahil edildi, bunların 35'i (%72,9) kadın, 13'ü (%27,1) erkek idi.

Çalışmanın demografik ve antropometrik özellikleri ile serum prolidaz düzeyleri arasındaki olası farklılıkları tespit etmek için yapılan analizlerin sonuçları Tablo 4.1'de yer almaktadır.

Hastalar ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak belirgin bir fark gözlemlenmedi ve dağılım homojen olarak değerlendirildi (p=0,894). Hasta grubunun yaş ortalaması 60,39±7,72 yılken, kontrol grubunun yaş ortalaması 58,48±7,19 yıl olarak saptandı. Hasta grubunun yaş aralığı 39-84, kontrol grubunun ise 35-81 yaş arasında idi. Yaş ortalamaları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p=0,192). Cinsiyete göre yaş dağılımı Şekil 4.1 'de sunulmuştur.



Şekil 4.1 Cinsiyete göre yaş dağılımı

Tablo 4.1 Hasta ve kontrol grubuna ait demografik, antropometrik özellikler ve prolidaz düzeyi

		Hasta Grubu (n=96)	Kontrol Grubu (n=48)	p
Yaş	Ortalama	60,39	58,48	0,192
	Min-Max	39-84	35-81	
	Medyan	61	58	
Boy (cm)	Ortalama	160,46	162,59	0,121
	Min-Max	143,5-180	148-182	
	Medyan	160	161	
Vücut ağırlığı (kg)	Ortalama	84	71,78	**0,001**
	Min-Max	57,4-141,6	50-118	
	Medyan	81,10	69,28	
Boyun çevresi (cm)	Ortalama	37,29	35,82	**0,003**
	Min-Max	31-46	31-46	
	Medyan	37	34,5	
Bel çevresi (cm)	Ortalama	106,97	93,85	**0,001**
	Min-Max	80-155	56-129	
	Medyan	106	93,5	
Kalça çevresi (cm)	Ortalama	112	103	**0,001**
	Min-Max	87-149	65-144	
	Medyan	110	103	
VKİ (kg/m²)	Ortalama	32,76	27,16	**0,001**
	Min-Max	19,6-61,8	20,3-44	
	Medyan	31,45	26,40	
Bel çevresi/boy oranı	Ortalama	0,668	0,578	**0,001**
	Min-Max	0,467-1,02	0,341-,803	
	Medyan	0,665	0,589	
Bel çevresi	Ortalama	0,956	0,907	**0,001**
/kalça çevresi oranı	Min-Max	0,787-1,08	0,757-1,11	
	Medyan	0,954	0,913	
Prolidaz düzeyi (U/L)	Ortalama	1950	1863	0,126
	Min-Max	910-3393	986-3273	
	Q25-Q75	1570-2225	1386-2125	
	Medyan	1895	1674	
Cinsiyet (n/%)	Kadın	71 (74)	35 (72,9)	0,894
	Erkek	25 (26)	13 (27,1)	
Yaş (n/%)	30-40 Yaş	2 (2,1)	1 (2,1)	0,071
	41-50 Yaş	10 (10,4)	4 (8,3)	
	51-60 Yaş	35 (36,5)	24 (50)	
	61-70 Yaş	36 (37,5)	18 (37,5)	
	71-80 Yaş	12 (12,5)	0 (0,0)	
	81-90 Yaş	1 (1,0)	1 (2,1)	
VKİ (n/%)	<24,99	5 (5,2)	16 (33,3)	**0,001**
	25-29,99	27 (28,1)	20 (41,7)	
	30-34,99	41 (42,7)	10 (20,8)	
	35-39,99	10 (10,4)	0 (0,0)	
	>40	13 (13,5)	2 (4,2)	

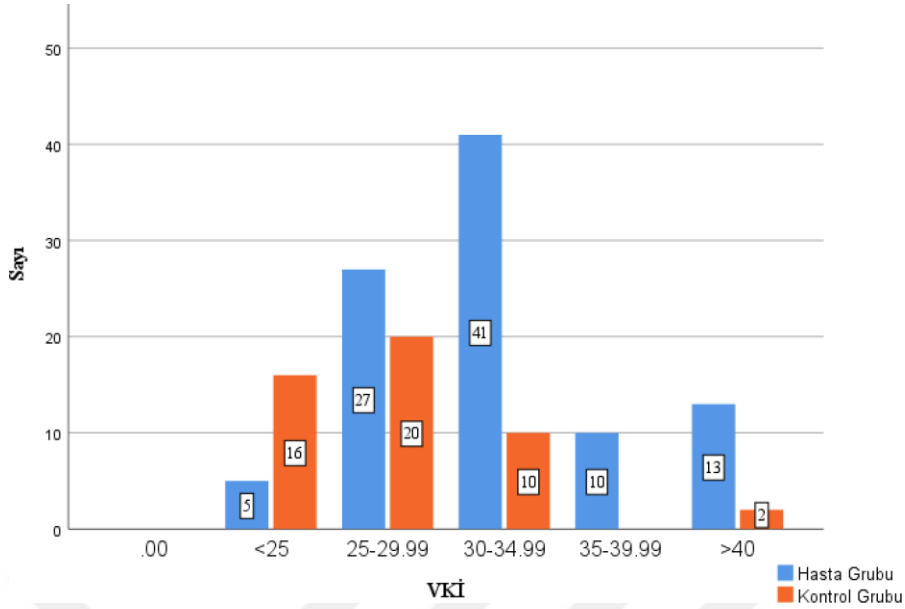
Çalışmamızda hasta grubunun ortalama boyu (160,46±7,84 cm) kontrol grubuna göre (162,59±7,50 cm) daha düşük olarak belirlendi, fakat bu boy farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,121). Ayrıca, hasta grubunun ortalama vücut ağırlığı (84 kg) kontrol grubunun ortalamasından (71,78 kg) daha yüksekti ve bu ağırlık farkı istatistiksel açıdan önemliydi (p=0,001).

Hasta grubunun ortalama boyun çevresinin (37,29 cm) kontrol grubundan (35,82 cm) daha geniş olduğu tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,003). Benzer şekilde, hasta grubunun bel çevresi ortalaması (106,97 cm) kontrol grubuna göre (93,85 cm) daha büyük bulundu ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001).

Hasta grubunun kalça çevresi ortalaması (112 cm), kontrol grubundan (103 cm) daha geniş olarak ölçüldü ve bu fark da istatistiksel olarak önemliydi (p=0,001). Ayrıca, hasta grubunun bel çevresi/boy oranı (0,668) kontrol grubunun oranından (0,578) daha yüksek saptandı ve bu orandaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001).

Hasta grubunun bel çevresi/kalça çevresi oranı ortalaması (0,956) da kontrol grubunun oranından (0,907) daha fazlaydı ve bu orandaki fark istatistiksel olarak önemliydi (p=0,001). Hastaların VKİ ortalaması (32,76 kg/m²) kontrol grubunun ortalamasından (27,16 kg/m²) daha yüksek olarak saptandı ve bu VKİ farkı da istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001).

Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun "%5,2'si VKİ <24,99 kg/m², %28,1'i VKİ 25-29,99 kg/m², %42,7'si VKİ 30-34,99 kg/m², %10,4'ü VKİ 35-39,99 kg/m² ve %13,5'i VKİ >40 kg/m²" olarak belirlendi. Hasta ve kontrol gruplarının VKİ dağılımları Şekil 4.2'de görselleştirildi.



Şekil 4.2 Hasta ve kontrol grubunda VKİ dağılımı

Hasta grubunun serum prolidaz değeri minimum 910 U/L, maksimum 3393 U/L, %25 persentil değeri 1570 U/L, %75 persentil değeri 2225 U/L, serum prolidaz değeri ortalaması 1950 U/L saptanmıştır. Kontrol grubunun ise serum prolidaz değeri minimum 986 U/L, maksimum 3273 U/L, %25 persentil değeri 1386 U/L, %75 persentil değeri 2125 U/L, serum prolidaz değeri ortalaması 1863 U/L saptanmıştır. Hasta grubunun serum prolidaz değeri ortalaması ve persentil değerleri daha yüksek saptanmasına rağmen iki grup arasında serum prolidaz düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,126).

Hastaların tanı yaşı ortalaması 55±10 yıl saptanmıştır. Hastaların %2,1'i 30-40 yaş, %10,4'ü 41-50 yaş, %36,5'i 51-60 yaş, %37,5'i 61-70 yaş, %12,5'i 71-80 yaş, %1'i 81-90 yaş aralığındaydı. Vakaların %74'ünün 51-70 yaş arasında olduğu gözlendi.

Hastaların nötrofil/lenfosit oranı ortalaması 2,143±1,19, CRP ortalaması 5,16±8,38 mg/dL, sedimentasyon ortalaması 20±13 mm/saat, fibrinojen ortalaması 374,94±89,42 mg/dL ve 1 mg DST ile baskılanmış kortizol değeri ortalaması 1,23± 0,36 µg/dL saptanmıştır.

Hastalara ait tanı yaşı ve laboratuvar verileri Tablo 4.2'de verilmiştir.

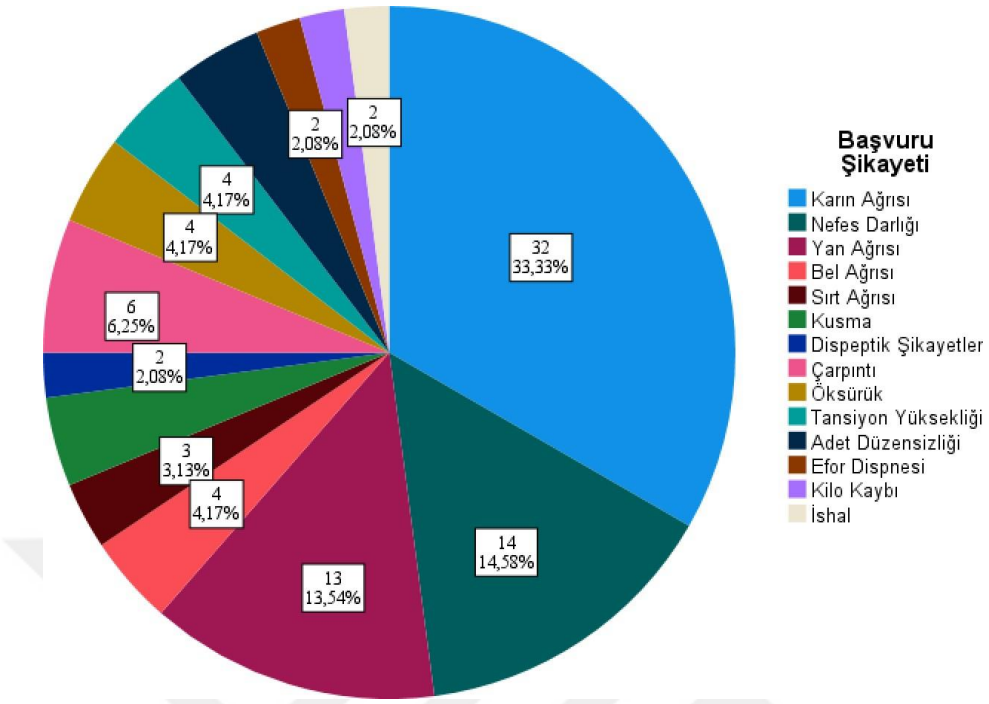
Tablo 4.2 Hastalara ait tanı yaşı ve laboratuvar verileri

Tanı yaşı	Ortalama	55
	Min-Max	35-77
	Medyan	56
Nötrofil/lenfosit oranı	Ortalama	2,143
	Min-Max	0,88-10,82
	Medyan	1,91
C-Reaktif protein (mg/dL)	Ortalama	5,16
	Min-Max	0,60-55,90
	Medyan	2,95
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	Ortalama	20
	Min-Max	2-85
	Medyan	18
Fibrinojen (mg/dL)	Ortalama	374,94
	Min-Max	221,4-691,5
	Medyan	352,7
Kortizol (µg/dL)	Ortalama	1,23
	Min-Max	0,43-1,83
	Medyan	1,20

Hastaların en sık (%33,3) karın ağrısı, 2. sırada (%14,6) nefes darlığı, 3. sırada (%13,5) yan ağrısı şikayeti ile başvurduğu belirlendi. Başvuru şikayetlerinin dağılımı Tablo 4.3 ve Şekil 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3 Başvuru şikayetlerinin dağılımı

Başvuru şikayeti	**N (%)**
Karın ağrısı	32 (%33,3)
Nefes darlığı	14 (%14,6)
Yan ağrısı	13 (%13,5)
Bel ağrısı	4 (%4,2)
Sırt ağrısı	3 (%3,1)
Kusma	4 (%4,2)
Dispeptik şikayetler	2 (%2,1)
Çarpıntı	6 (%6,3)
Öksürük	4 (%4,2)
Tansiyon yüksekliği	4 (%4,2)
Adet düzensizliği	4 (%4,2)
Efor dispnesi	2 (%2,1)
Kilo kaybı	2 (%2,1)
İshal	2 (%2,1)



Şekil 4.3 Başvuru şikayetlerinin dağılımı

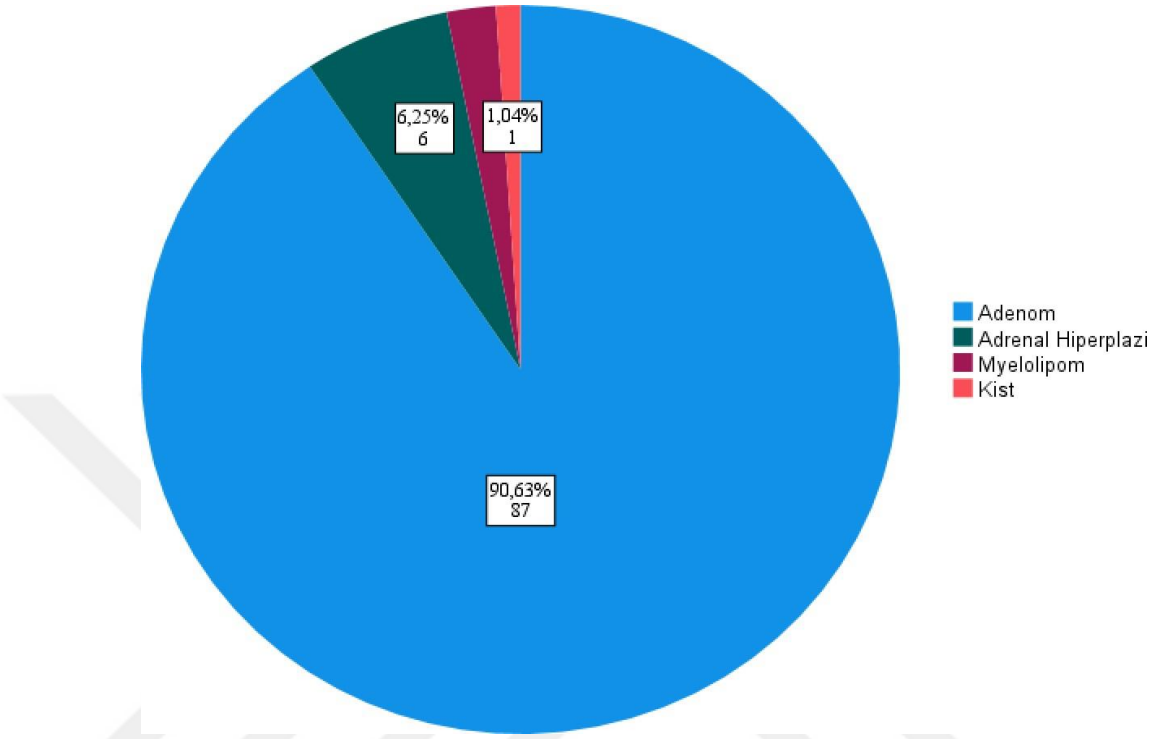
Hastaların 56'sında (%58,3) hipertansiyon, 36'sında (%37,5) tip-2 diyabetes mellitus, 20'sinde (%20,8) hiperlipidemi, 10'unda (%10,4) koroner arter hastalığı, 29'unda (%30,2) hipotiroidi, 5'inde (%5,2) hipertiroidi, 3'ünde (%3,1) osteoporoz, 2'sinde (%2,1) inflamatuar barsak hastalığı, 64'ünde (%66,7) obezite, 6'sında (%6,3) astım, 5'inde (%5,2) kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 2'sinde (%2,1) pulmoner nodül, 2'sinde (%2,1) migren, 5'inde (%5,2) romatolojik hastalık ve 2'sinde (%2,1) kronik böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği belirlendi. En sık eşlik eden hastalıklar; 1. sırada obezite, 2. sırada hipertansiyon, 3. sırada tip-2 diyabetes mellitus, 4. sırada hipotiroidi, 5. sırada hiperlipidemi olarak saptandı. NFAİ'li hastalara eşlik eden hastalıklar Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4 NFAİ'li hastalara eşlik eden hastalıkların dağılımı

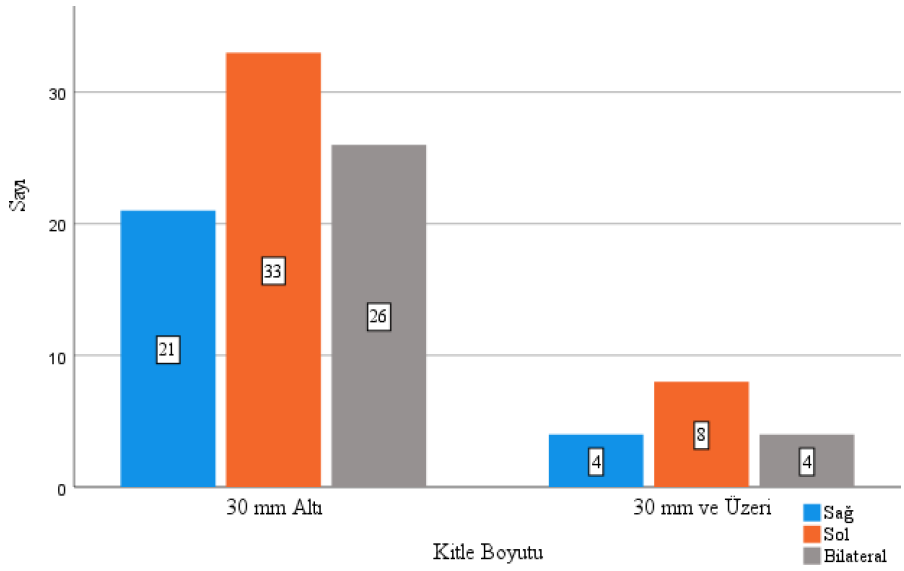
Eşlik eden hastalıklar		**N (%)**
Hipertansiyon	Var	56 (%58,3)
	Yok	40 (%41,7)
Tip-2 Diyabetes mellitus	Var	36 (%37,5)
	Yok	60 (%62,5)
Hiperlipidemi	Var	20 (%20,8)
	Yok	76 (%79,2)
Koroner arter hastalığı	Var	10 (%10,4)
	Yok	86 (%89,6)
Hipotiroidi	Var	29 (%30,2)
	Yok	67 (%69,8)
Hipertiroidi	Var	5 (%5,2)
	Yok	91 (%94,8)
Osteoporoz	Var	3 (%3,1)
	Yok	93 (%96,9)
İnflamatuar barsak hastalığı	Var	2 (%2,1)
	Yok	94 (%97,9)
Obezite	Var	64 (%66,7)
	Yok	32 (%33,3)
Astım	Var	6 (%6,3)
	Yok	90 (%93,7)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	Var	5 (%5,2)
	Yok	91 (%94,8)
Pulmoner nodül	Var	2 (%2,1)
	Yok	94 (%97,9)
Migren	Var	2 (%2,1)
	Yok	94 (%97,9)
Romatolojik hastalıklar	Var	5 (%5,2)
	Yok	91 (%94,8)
Kronik böbrek yetmezliği	Var	2 (%2,1)
	Yok	94 (%97,9)

Çalışmaya alınan NFAİ'li hastaların %90,63'ünde adenom (n=87), %6,25'inde adrenal hiperplazi (n=6), %2,08'inde miyelolipom (n=2), %1,04'ünde benign kist (n=1) tespit edilmiştir. Bunların %31,3'ü bilateral, %42,7'si sol adrenal bez, %26'sı sağ adrenal bez yerleşimli görülmüştür. %58,3'ünde (n=56) tek, %27,1'inde (n=26) 2, %13,5'inde (n=13) 3, %1,1'inde (n=1) 4 adet kitle sayısı gözlenmiştir. Kitle boyutu ortalaması tüm grupta 21,29±7,59 milimetre (mm), sağda 22±7,29 mm, solda 20,5±8,17 mm ve bilateral yerleşimli olanlarda 21,77±7,15 mm bulunmuştur (Her iki boyuttan en büyük olanı alınmıştır).

Olguların %83'ünde kitle boyutunun 30 mm'nin altında olduğu gözlenmektedir. NFAİ lezyonlarının dağılımı Şekil 4.4'te, lokalizasyona göre kitle boyutu dağılımı Şekil 4.5'te gösterilmiştir.



Şekil 4.4 NFAİ lezyonlarının dağılımı



Şekil 4.5 Lokalizasyona göre kitle boyutu dağılımı

Lezyonun radyolojik olarak en çok BT ile saptandığı görüldü. Olguların %75'i BT, %16,7'si USG ve %8,3'ü MRG ile tanı almıştır. BT'de dansite; lezyonların %89,6'sında ≤10 HU, %10,4'ünde >10 HU saptanmıştır. Lezyonların %99'u soliter, %1'i kistik karakterdeydi. %99'u düzgün sınırlı, %1'i düzensiz sınırlı, %97,9'u yağdan zengin, %2,1'i yağdan fakir karakterde tespit edildi. NFAİ'li hastaların radyolojik özellikleri Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5 NFAİ'li hastaların radyolojik özellikleri

		N (%)
Lokalizasyon	Sağ	25 (%26,0)
	Sol	41 (%42,7)
	Bilateral	30 (%31,3)
Tanı	USG	16 (%16,7)
görüntülemesi	BT	72 (%75,0)
	MRG	8 (%8,3)
Kitle karakteri	Kistik	1 (%1,0)
	Soliter	95 (%99,0)
Dansite	≤10 HU	86 (%89,6)
	>10 HU	10 (%10,4)
Sınırlar	Düzgün	95 (%99,0)
	Düzensiz	1 (%1,0)
Yağ içeriği	Yağdan zengin	94 (%97,9)
	Yağdan fakir	2 (%2,1)
Alt tipi	Adenom	87 (%90,63)
	Adrenal hiperplazi	6 (%6,25)
	Miyelolipom	2 (%2,08)
	Kist	1 (%1,04)

Tablo 4.5 NFAİ'li hastaların radyolojik özellikleri (Devam)

Kitle sayısı (Tümü)	1 Adet	56 (%58,3)
	2 Adet	26 (%27,1)
	3 Adet	13 (%13,5)
	4 Adet	1 (%1,1)
Kitle sayısı (Sağ)	1 Adet	21 (%84,0)
	2 Adet	4 (%16,0)
Kitle sayısı (Sol)	1 Adet	35 (%85,4)
	2 Adet	6 (%14,6)
Kitle sayısı (Bilateral)	2 Adet	16 (%53,3)
	3 Adet	13 (%43,3)
	4 Adet	1 (%3,4)
Boyut (Tümü)	Ortalama	21,29 mm
	Min-Max	10-40 mm
	Medyan	19,52 mm
Boyut (Sağ)	Ortalama	22 mm
	Min-Max	13-37 mm
	Medyan	22 mm
Boyut (Sol)	Ortalama	20,5 mm
	Min-Max	10,5-38 mm
	Medyan	18 mm
Boyut (Bilateral)	Ortalama	21,77 mm
	Min-Max	10-40 mm
	Medyan	20,5 mm

Cinsiyete Göre Tanı Yaşı, Kitle Boyutu, Kitle Lokalizasyonu ve Eşlik Eden Hastalıkların İncelenmesi

Tanı yaşı, kitle boyutu, kitle lokalizasyonu ve eşlik eden hastalıkların cinsiyete göre farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan analiz sonuçları Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Kadınların tanı yaşı ortalamasının (52,89±9,53 yıl), erkeklerin tanı yaşı ortalamasından (60,36±7,62 yıl) daha küçük olduğu görüldü. Gruplar arasındaki tanı yaşı farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001).

Kadınların 3'ünde (%4,2), erkeklerin 7'sinde (%28) koroner arter hastalığı eşlik etmekteydi. Cinsiyete göre erkeklerde koroner arter hastalığının eşlik etme durumu, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,003).

Kadınların 1'inde (%1,4), erkeklerin 4'ünde (%16) kronik obstrüktif akciğer hastalığı eşlik etmekteydi. Cinsiyete göre erkeklerde kronik obstrüktif akciğer hastalığının eşlik etme durumu, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,016).

Kitle boyutu ve kitle lokalizasyonu açısından cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05).

Tablo 4.6 Cinsiyete göre tanı yaşı, kitle boyutu, kitle lokalizasyonu ve eşlik eden hastalıkların incelenmesi

		Kadın (n=71)	**Erkek (n=25)**	**p**
Tanı yaşı	Ortalama	52,89	60,36	**0,001**
	Min-Max	35-74	50-77	
	Medyan	53	60	
Kitle boyutu (mm)	Ortalama	22,04	19,12	0,097
	Min-Max	10-40	11-38	
	Medyan	21	17	
Lokalizasyon (n/%)	Sağ	20 (28,2)	5 (20,0)	0,507
	Sol	31 (43,6)	10 (40,0)	
	Bilateral	20 (28,2)	10 (20,0)	
Hipertansiyon (n/%)	Var	43 (60,6)	13 (52,0)	0,455
	Yok	28 (39,4)	12 (48,0)	
Tip-2 Diyabetes	Var	25 (35,2)	11 (44,0)	0,435
mellitus (n/%)	Yok	46 (64,8)	14 (56,0)	
Hiperlipidemi (n/%)	Var	14 (19,7)	6 (24,0)	0,650
	Yok	57 (80,3)	19 (76,0)	
Koroner arter	Var	3 (4,2)	7 (28,0)	**0,003**
hastalığı (n/%)	Yok	68 (95,8)	18 (72,0)	
Hipotiroidi (n/%)	Var	25 (35,2)	4 (16,0)	0,072
	Yok	46 (64,8)	21 (84,0)	
Hipertiroidi (n/%)	Var	5 (7,0)	0 (0,0)	0,322
	Yok	66 (93,0)	25 (100)	
Osteoporoz (n/%)	Var	3 (4,2)	0 (0,0)	0,565
	Yok	68 (95,8)	25 (100)	
Obezite (n/%)	Var	51 (71,8)	13 (52,0)	0,070
	Yok	20 (28,2)	12 (48,0)	
Astım (n/%)	Var	6 (8,5)	0 (0,0)	0,334
	Yok	65 (91,5)	25 (100)	
Kronik obstrüktif	Var	1 (1,4)	4 (16,0)	**0,016**
akciğer hastalığı (n/%)	Yok	70 (98,6)	21 (84,0)	
Pulmoner nodül (n/%)	Var	1 (1,4)	1 (4,0)	0,455
	Yok	70 (98,6)	24 (96,0)	
Migren (n/%)	Var	1 (1,4)	1 (4,0)	0,455
	Yok	70 (98,6)	24 (96,0)	
Romatolojik	Var	4 (5,6)	1 (4,0)	0,610
hastalıklar (n/%)	Yok	67 (94,4)	24 (96,0)	
Kronik böbrek	Var	1 (1,4)	1 (4,0)	0,455
yetmezliği (n/%)	Yok	70 (98,6)	24 (96,0)	
İnflamatuar barsak	Var	2 (2,8)	0 (0,0)	0,545
hastalığı (n/%)	Yok	69 (97,2)	25 (100)	

HASTA GRUBUNDA KORELASYON (SPEARMAN)

Yaş ile;

Çalışmamızda yaş ile bazı parametreler arasında ilişki incelendi ve aşağıdaki bulgular elde edildi:

- *"Yaş ile bel çevresi/boy oranı arasında pozitif bir ilişki bulundu (r:0,242; p:0,003).*
- *Yaş ile bel çevresi/kalça çevresi oranı arasında da pozitif bir ilişki tespit edildi (r:0,232; p:0,005).*
- *CRP düzeyleri ile yaş arasında negatif bir ilişki görüldü (r:-0,222; p:0,030).*
- *Kortizol düzeyleri ile yaş arasında pozitif bir ilişki saptandı (r:0,201; p:0,049).*
- *Nötrofil/lenfosit oranı (r:0,122; p:0,122), sedimentasyon (r:-0,044; p:0,673), fibrinojen (r:-0,044; p:0,670) ve kitle boyutu (r:0,007; p:0,948) ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0,05)."*

VKİ ile ilişkilendirilen parametrelerde ise şu sonuçlar elde edildi:

- *"VKİ ile boyun çevresi arasında pozitif bir ilişki olduğu görüldü (r:0,314; p:0,002).*
- *VKİ ile bel çevresi arasında güçlü bir pozitif ilişki bulundu (r:0,800; p:0,001).*
- *VKİ ile kalça çevresi arasında da güçlü bir pozitif ilişki tespit edildi (r:0,829; p:0,001).*
- *VKİ ile bel çevresi/boy oranı arasında çok güçlü bir pozitif ilişki saptandı (r:0,864; p:0,001).*
- *VKİ ile nötrofil/lenfosit oranı arasında pozitif bir ilişki bulundu (r:0,275; p:0,007).*
- *VKİ ile CRP düzeyleri arasında pozitif bir ilişki görüldü (r:0,299; p:0,003).*
- *VKİ ile sedimentasyon arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edildi (r:0,249; p:0,015).*
- *VKİ ile kitle boyutu arasında pozitif bir ilişki bulundu (r:0,219; p:0,032).*
- *VKİ ile kitle sayısı arasında negatif bir ilişki tespit edildi (r:-0,226; p:0,027).*
- *VKİ ile bel çevresi/kalça çevresi oranı (r:0,144; p:0,175), kortizol (r:-0,029; p:0,776) ve fibrinojen (r:0,137; p:0,184) arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0,05)."*

Boyun çevresi ile ilgili analizlerde ise:

- *"Boyun çevresi ile bel çevresi arasında pozitif bir ilişki tespit edildi (r:0,522; p:0,001).*
- *Boyun çevresi ile kalça çevresi arasında da pozitif bir ilişki bulundu (r:0,362; p:0,001).*
- *Boyun çevresi ile bel çevresi/boy oranı arasında pozitif bir ilişki saptandı (r:0,360; p:0,001).*
- *Bel çevresi/kalça çevresi oranı ile yaş arasında pozitif bir korelasyon olduğu bulundu (r:0,340; p:0,001).*
- *Kitle boyutu ile arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (r:0,058; p:0,577)."*

Bel çevresi ile ilgili olarak:

- *"Kalça çevresi ile bel çevresi arasında güçlü bir pozitif ilişki saptandı (r:0,792; p:0,001).*
- *Bel çevresi/boy oranı ile bel çevresi arasında çok güçlü bir pozitif ilişki bulundu (r:0,900; p:0,001).*
- *Bel çevresi/kalça çevresi oranı ile bel çevresi arasında pozitif bir ilişki tespit edildi (r:0,491; p:0,001).*
- *Bel çevresi ve kitle boyutu arasında ise anlamlı bir ilişki gözlemlenmedi (r:0,199; p:0,052)."*

Kalça çevresi ile ilgili olarak:

- *"Kalça çevresi ile bel çevresi/boy oranı arasında güçlü bir pozitif ilişki olduğu görüldü (r:0,723; p:0,001).*
- *Bel çevresi/kalça çevresi oranı (r:-0,049; p:0,637) ve kitle boyutu (r:0,118; p:0,254) ile kalça çevresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı."*

Nötrofil/lenfosit oranı ile ilgili olarak:

- *"CRP (r:0,176; p:0,085), sedimentasyon (r:0,101; p:0,326), fibrinojen (r:0,192; p:0,061) ve kortizol (r:-0,079; p:0,445) düzeyleri ile nötrofil/lenfosit oranı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi."*

CRP ile ilgili olarak:

- *"Sedimentasyon ile CRP arasında güçlü bir pozitif ilişki bulundu (r:0,526; p:0,001).*

- *Fibrinojen ile CRP arasında da güçlü bir pozitif ilişki saptandı (r:0,642; p:0,001).*
- *Kortizol düzeyleri ile CRP arasında ise anlamlı bir ilişki görülmedi (r:0,098; p:0,342).”*

Sedimentasyon ile ilgili olarak:

- *“Fibrinojen ile sedimentasyon arasında güçlü bir pozitif ilişki olduğu tespit edildi (r:0,632; p:0,001).*
- *Kortizol düzeyleri ile sedimentasyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (r:0,043; p:0,675).”*

Fibrinojen ile ilgili olarak:

- *“Fibrinojen ile kortizol düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (r:0,152; p:0,138).”*

Kitle boyutu ile ilgili olarak:

- *“Kitle boyutu ile kortizol düzeyleri arasında pozitif bir ilişki bulundu (r:0,236; p:0,021).*
- *Nötrofil/lenfosit oranı (r:0,087; p:0,398), CRP (r:-0,070; p:0,499), sedimentasyon (r:-0,054; p:0,603) ve fibrinojen (r:-0,105; p:0,309) ile kitle boyutu arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmedi.”*

Serum prolidaz düzeyi ile ilgili olarak:

- *“Serum prolidaz düzeyi ile kortizol düzeyleri arasında negatif bir ilişki tespit edildi (r:-0,259; p:0,011).*
- *Yaş (r:-0,051; p:0,623), boy (r:0,160; p:0,120), vücut ağırlığı (r:0,121; p:0,240), boyun çevresi (r:0,111; p:0,280), bel çevresi (r:0,031; p:0,765), kalça çevresi (r:0,082; p:0,426), VKİ (r:-0,015; p:0,886), bel çevresi/boy oranı (r:-0,060; p:0,563), bel çevresi/kalça çevresi oranı (r:0,037; p:0,718), nötrofil/lenfosit oranı (r:-0,005; p:0,962), CRP (r:-0,162; p:0,114), sedimentasyon (r:-0,153; p:0,137), fibrinojen (r:-0,126; p:0,222) ve kitle boyutu (r:0,009; p:0,927) ile serum prolidaz düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.”*

NFAİ'li kadınlarda; serum prolidaz değeri minimum 1072 U/L, maksimum 3393 U/L, medyan değeri 1894 U/L, ortalaması 1977 U/L saptanmıştır. NFAİ'li erkeklerde ise; serum prolidaz değeri minimum 910 U/L, maksimum 3047 U/L, medyan değeri 1895 U/L, ortalaması 1872 U/L saptanmıştır. Cinsiyete göre NFAİ'li kişilerde serum prolidaz değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,735). NFAİ'li grupta cinsiyete göre serum prolidaz düzeyi karşılaştırılması Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7 NFAİ'li kişilerde cinsiyete göre serum prolidaz düzeyi karşılaştırılması

Cinsiyet		**Prolidaz (U/L)**	**p**
Kadın	Ortalama	1977	0,735
	Min-Max	1072-3393	
	Medyan	1894	
Erkek	Ortalama	1872	
	Min-Max	910-3047	
	Medyan	1895	

KONTROL GRUBUNDA KORELASYON (SPEARMAN)

Serum prolidaz düzeyi ile;

- Yaş (r:-0,184; p:0,212), boy (r:-0,060; p:0,687), vücut ağırlığı (r:-0,104; p:0,484), boyun çevresi (r:-0,212; p:0,148), bel çevresi (r:-0,223; p:0,127), kalça çevresi (r:-0,043; p:0,770), VKİ (r:-0,081; p:0,582), bel çevresi/boy oranı (r:-0,234; p:0,110) ve bel çevresi/kalça çevresi oranı (r:-0,249; p:0,088) arasında ilişki saptanmadı.

Sağlıklı gruptaki kadınlarda; serum prolidaz değeri minimum 986 U/L, maksimum 3273 U/L, medyan değeri 1743 U/L, ortalaması 1904 U/L saptanmıştır. Sağlıklı gruptaki erkeklerde ise; serum prolidaz değeri minimum 1166 U/L, maksimum 3044 U/L, medyan değeri 1571 U/L, ortalaması 1751 U/L saptanmıştır. Sağlıklı kadınlarda serum prolidaz değeri daha yüksek görülmesine rağmen, cinsiyete göre sağlıklı kişilerde serum prolidaz değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,281). Sağlıklı kişilerde cinsiyete göre serum prolidaz düzeyi karşılaştırılması Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8 Sağlıklı kişilerde cinsiyete göre serum prolidaz düzeyi karşılaştırılması

Cinsiyet		**Prolidaz (U/L)**	**p**
Kadın	Ortalama	1904	0,281
	Min-Max	986-3273	
	Medyan	1743	
Erkek	Ortalama	1751	
	Min-Max	1166-3044	
	Medyan	1571	

5. TARTIŞMA

Adrenal insidentalomalar, adrenal bezlerle ilgili herhangi bir semptom veya fiziksel bulgu göstermeyen kişilerde, çeşitli nedenlerle yapılan rutin taramalar sırasında ortaya çıkan adrenal kitlelerdir (1). Görüntüleme tekniklerinin ilerlemesi, tanısal amaçlarla bu yöntemlerin daha sık kullanılması ve hastanelere erişimin kolaylaşması sonucu adrenal insidentalomaların tespit edilme oranı artmıştır (2). Bu kitlelerin yaygınlığı, yaş ilerledikçe artış göstermektedir (4). Adrenal insidentaloma saptandığında ilk adım, kitlelerin malignite riskini ve hormonal aktivitesini değerlendirmektir. Çoğu adrenal kitle, benign ve non-fonksiyonel niteliktedir (2). *"Prolidaz enzimi, proteinlerin karboksi terminalinde yer alan prolin veya hidroksiprolin içeren iminodipeptitlerin ve iminotripeptitlerin (X-Pro, X-Hidroksiprolin) peptit bağlarını"* hidrolize eden, manganez bağımlı bir metalloproteinazdır (70). "Prolidaz, kollajen proteininin hem parçalanmasında hem de yeniden sentezlenmesinde" gerekli olan prolinin sağlanmasında etkilidir. Bu enzim *"amniyon sıvısı, beyin, kalp, karaciğer, böbrek, kas dokusu, intestinal mukoza, uterus, timus, serum, plazma, eritrosit ve lökositler"* gibi birçok dokuda bulunur. Embriyonik gelişim, yara iyileşmesi, inflamasyon, kanser gelişimi, damar oluşumu, hücre hareketliliği ve farklılaşması, kollajen yapımı ve yıkımı, yeni matriks oluşumu, hücre büyümesi ve fibrozis gibi birçok fizyolojik ve patolojik süreçte önemli bir rol oynar (75). Bu çalışmada, non-fonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda *"yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümler, serum prolidaz seviyesi, inflamasyon göstergeleri, 1 mg DST ile baskılanmış kortizol değeri ve kitlelerin radyolojik özellikleri"* gözlemsel olarak incelendi. Ayrıca, sağlıklı kontrol grubunun antropometrik ölçümleri yapılarak serum prolidaz düzeyleri ölçüldü. Non-fonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalar ile sağlıklı grubun antropometrik ölçümleri ve serum prolidaz düzeyleri karşılaştırıldı.

Araştırmamızda, adrenal insidentaloma tanısı almış hastaların %74'ü kadın, %26'sı erkek cinsiyetten oluşuyordu. Literatürdeki verilerle uyumlu olarak, çalışmamızda da kadın hastaların oranı daha yüksek bulundu. Kadınlarda insidentaloma görülme sıklığının daha fazla olması, genellikle kadınların hastanelere daha sık başvurması ve sonucunda erkeklerden daha fazla tanısal abdominal görüntüleme yöntemlerine maruz kalmalarına bağlanabilir. Otopsi çalışmalarında ise cinsiyetler arasında bu tür bir farklılık gözlemlenmemiştir (16, 18).

Çalışmamızda hasta grubunun *"yaş ortalaması 60,39±7,72 yıl olarak tespit edildi ve tanı alma yaşı ortalaması ise 55±10 yıl"* idi. Hastaların *"yaş aralığı 39-84 yaş olarak belirlendi ve vakaların %74'ü 51-70 yaş aralığında"* yer alıyordu. İnsidentalomaların en sık rastlanan yaş aralığı "5. ve 7. on yıllardır" (16). Adrenal insidentalomaların yaşla birlikte artan prevalansı, daha yaşlı bireylerde daha sık görüntüleme yöntemlerine başvurulması ve yaşlanma ile ilişkili hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi durumların adrenal bezlerde lokal iskemiye yol açarak kortikal nodül oluşumunu artırması gibi nedenlere bağlanmaktadır (16, 24). Çalışmamızın yaş dağılımı literatür verileriyle uyumlu bulunmuştur.

Ayrıca, çalışmamızda kadın hastaların tanı aldıkları yaş ortalamasının (52,89±9,53 yıl), erkeklerinkinden (60,36±7,62 yıl) daha düşük olduğu görüldü. Bu durum, adrenal insidentalomaların kadınlarda daha sık görülmesi, kadınların daha sık hastaneye başvurmaları ve erken tanı alma eğilimleriyle ilişkilendirildi.

Çalışmamızda adrenal insidentalomalı hasta grubunun "ortalama boyu (160,46±7,84 cm), kontrol grubuna kıyasla (162,59±7,50 cm)" daha kısa bulundu. Ayrıca, hasta grubunun ortalama vücut ağırlığı (84 kg) kontrol grubununkinden (71,78 kg) daha fazlaydı ve bu ağırlık farkı istatistiksel olarak önemliydi. "Hasta grubunun Vücut Kitle İndeksi (VKİ)" ortalaması 32,76 kg/m² iken, kontrol grubunun VKİ ortalaması 27,16 kg/m² olarak hesaplandı. Bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunarak, adrenal insidentalomalı hastaların kontrol grubundan daha yüksek VKİ'ye sahip olduğunu gösterdi. "Hasta grubunun %28,1'i fazla kilolu, %42,7'si hafif derecede obez, %10,4'ü orta derecede obez ve %13,5'i morbid obez" olarak sınıflandırıldı. Fazla kilo ve obezite, aşırı yağ birikimiyle karakterize olup, sağlık üzerinde olumsuz etkileri olan durumlardır. Obezite, kronik hastalıklardan biri olarak kabul edilir ve yaşam süresi ile kalitesini olumsuz etkileyebilir. Obezite ile ilişkili inflamasyon, insülin direnci, kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet gibi birçok sağlık sorununa yol açabilir. *"Obezite, adipokinlerin (TNF, adiponektin, leptin, IL-6, resistin, anjiyotensinojen vb.)"* salınımıyla da obezitenin ilerlemesine katkıda bulunur. Gabriella ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, adrenal insidentalomalı hastaların sağlıklı kontrollere göre daha yüksek VKİ'ye sahip olduğu ve daha fazla kilolu olduğu belirtilmiştir (137). Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada da "NFAİ hastalarının VKİ ortalaması", çalışmamızla benzer şekilde 30,17±4,3 kg/m² olarak saptanmıştır (138).

Araştırmamızda, adrenal insidentalomalı hastaların boyun çevresi ortalama değeri (37,29 cm) kontrol grubununkinden (35,82 cm) daha geniş bulunmuştur. Ayrıca, bu hasta grubunun bel çevresi ortalamasının (106,97 cm) kontrol grubununki (93,85 cm) ile kıyaslandığında daha fazla olduğu görülmüştür. Hastaların kalça çevresi ortalama değeri de (112 cm), kontrol grubununkinden (103 cm) daha büyüktü. Hastaların bel çevresi/boy oranı ortalama değeri (0,668) ve bel çevresi/kalça çevresi oranı ortalama değeri (0,956) de kontrol grubununkilerden (sırasıyla 0,578 ve 0,907) yüksek bulundu. *"Boyun çevresi, bel çevresi, kalça çevresi, bel çevresi/boy oranı ve bel çevresi/kalça çevresi oranı"* açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edildi. Ayrıca, yaş ile bel çevresi/boy oranı ve bel çevresi/kalça çevresi oranı arasında pozitif bir ilişki bulundu. VKİ ile boyun çevresi, bel çevresi, kalça çevresi ve bel çevresi/boy oranı arasında da pozitif bir ilişki gözlemlendi. VKİ ile kitle boyutu arasında pozitif, VKİ ile kitle sayısı arasında ise negatif bir ilişki saptandı. Gabriella ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, *"DEXA (dual-energy x-ray absorptiometry)"* kullanılarak yapılan vücut kompozisyon analizlerinde, adrenal insidentalomalı hastalarda kontrol grubuna göre bel çevresinin daha geniş olduğu ve santral yağlanmanın arttığı tespit edilmiş, bu durumun metabolik sendroma yol açan bir değişiklik olduğu vurgulanmıştır (137). *"Glukokortikoidlerin santral obezitenin temel mekanizması"* olduğu ve yağ dokusu stromal hücrelerinin diferansiyasyonunu düzenleyerek yağ hücresi fonksiyonlarına etki ettiği düşünülmektedir. Boyun çevresinin visseral yağlanma, glukoz metabolizma bozuklukları ve metabolik sendrom ile pozitif bir korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (117). Bel çevresinin abdominal yağlanma, obezite ve kardiyovasküler risk ile pozitif bir ilişkisi olduğu da bulgular arasındadır (116). *"Bel çevresi-boy oranı ve bel çevresi-kalça çevresi oranı, vücut yağ dağılımını ve kardiyovasküler riskleri"* gösteren parametreler olarak kabul edilir. Göğüs ve karın çevresinde yoğunlaşan yağ birikimiyle karakterize *"santral (android, abdominal, erkek tipi, elma tipi) obezite, ateroskleroz, insülin direnci ve diyabet"* gibi komplikasyonlarla diğer obezite tiplerine göre daha fazla ilişkilendirilir (118).

Çalışmamızda gözlemlendi ki, hastaların en yaygın başvuru şikayeti karın ağrısıydı (%33,3), bunu nefes darlığı (%14,6) ve yan ağrısı (%13,5) takip etti. Literatürdeki çalışmalarda da hastaların genellikle gastrointestinal şikayetler, ardından üriner sistem ve solunum sistemi problemleriyle başvurdukları bildirilmiştir; bu durum genel sağlık kontrolleriyle de desteklenmiştir (124). Çalışmamızın bu yönü literatürle uyumluydu. "Karın ağrısı, bulantı, kusma ve yan ağrısı" gibi belirtilerle başvuran hastalarda, genellikle akut hastalıkların dışlanması amacıyla kesitsel görüntüleme yöntemleri tercih edilmektedir. Çalışmamızda ikinci en sık başvuru nedeni olarak nefes darlığı saptandı. Solunum sıkıntısı yaşayan, obstrüktif akciğer hastalığı olan veya "COVID-19 pandemisi" sırasında solunum problemleriyle başvuran kişilere yapılan "yüksek çözünürlüklü tomografi ve toraks BT" taramalarında adrenal bezlerde insidentalomalar tespit edilmiştir.

Çalışmamızda hastaların en sık eşlik eden hastalıkları sırasıyla obezite (%66,7), hipertansiyon (%58,3), tip-2 diyabetes mellitus (%37,5), hipotiroidi (%30,2) ve hiperlipidemi (%20,8) olarak belirlendi. Kadın hastalarda %4,2 oranında, erkeklerde ise %28 oranında koroner arter hastalığı görüldü ve bu durum erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kadınlarda %1,4, erkeklerde ise %16 oranında kronik obstrüktif akciğer hastalığı tespit edildi ve bu da erkeklerde istatistiksel olarak anlamlıydı. Yaş ilerledikçe kronik hastalıkların görülme sıklığının arttığı bilinmektedir. Adrenal insidentalomaların etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olup, ileri yaşta görülen hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi durumların adrenal bezde lokal iskemiye neden olabileceği ve bu durumun kortikal nodül oluşumunu kolaylaştırabileceği düşünülmektedir (16, 24). Metabolik sendromlu ve hiperinsülinemik bireylerde, insülinin adenom oluşumunu artırdığı ve *"insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1)"* ile insülin arasındaki ilişkinin tümör patogenezini desteklediği ifade edilmiştir (5, 6). "Non-fonksiyonel adrenal insidentalomalı (NFAİ)" hastalarda artan kardiyometabolik riskler tartışma konusudur. NFAİ'li hastalarda *"bozulmuş glukoz toleransı, tip-2 diyabet, obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve yağlı karaciğer hastalığı"* sıklığı artmıştır ve bu durumun metabolik sendromun bir bileşeni olabileceği öne sürülmüştür (120).

"Non-fonksiyonel adrenal insidentalomalı (NFAİ)" hastalarda gözlenen "artmış trombojenik ortam, insülin direnci, hepatosteatoz ve abdominal obezite" gibi metabolik sendrom bileşenlerinin varlığı, farklı metabolik yolların bozulduğuna işaret etmektedir (121). NFAİ ve tiroid hastalıkları arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıdaki çalışmalardan birinde, NFAİ hastalarında kontrol grubuna göre *"anti-TPO ve anti-Tg antikorlarının"* belirgin şekilde yüksek olduğu bulunmuştur, bu da insülin direnci ile tiroid otoimmünitesi arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (185). Hipotiroidi ve tiroid nodüllerinin "NFAİ hastalarında" daha sık görüldüğü, bu durumun artmış metabolik sendrom sıklığı ve hiperinsülinemi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (125, 126). *"NFAİ hastalarında artan proinflamatuar mediatörlerin (IL-6, TNF-alfa, MCP-1, adiponektin, leptin, resistin, PAI-1, anjiyotensinojen gibi)"* insülin direnci, metabolik sendrom ve artmış kardiyometabolik risk ile ilişkili subklinik inflamasyonun patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (122). Fonksiyonel kortikotropin reseptörlerinin ve enzimlerinin artmış salınımı ile ilişkilendirilen sitokrom p-450 enzim aktivitesinin artması ve endojen kortizol üretiminin klinik ve biyokimyasal olarak tespit edilemeyen artmış adrenal steroid üretimi ile birlikte metabolik bozukluk oluşturabileceği bildirilmiştir (123). *"Ivovic ve arkadaşlarının 70 NFAİ, 37 subklinik Cushing sendromu ve 35 sağlıklı kontrol grubunu"* içeren çalışmalarında, "NFAİ ve subklinik Cushing sendromlu" hastalarda insülin direncinde artış tespit edilmiş, "NFAİ ve subklinik Cushing sendromlu" hastalar arasında insülin direnci açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (152). Morelli ve arkadaşları glukokortikoid reseptör polimorfizminin metabolik komplikasyonların gelişimindeki olası rolünü ve insülin direncinde glukokortikoid reseptör sensitivitesinin önemini vurgulamışlardır (156). Peppa ve arkadaşlarının çalışmasında, NFAİ hastaları ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, NFAİ hastalarında insülin direnci sıklığının arttığı, hipertansiyon açısından daha yüksek sistolik ve diyastolik kan basınçlarına, daha yüksek serum trigliserid düzeylerine ve daha düşük "HDL kolesterol" düzeylerine sahip oldukları tespit edilmiştir. LDL kolesterol düzeyleri ise kontrol grubuyla benzer bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda, NFAİ hastalarının olumsuz kardiyometabolik prognostik faktörler sergilediği belirtilmiştir (153).

Erbil ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada, *"non-fonksiyonel adrenal insidentaloma (NFAİ) olan hastalarda, obezite ve metabolik sendromun"* prevalansının arttığı ve endotelyal fonksiyonların ciddi şekilde bozulduğu belirtilmiştir (154). *"Terzolo ve ekibinin adrenal insidentalomalı 41 hastayı içeren çalışmasında, insidental adrenal adenomlu"* hastalarda "oral glukoz tolerans testi (OGTT)" sonrasındaki 2. saatlik kan şekeri değerlerinin, sistolik ve diyastolik kan basınçlarının daha yüksek, insülin duyarlılık indekslerinin ise anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (6). Muscogiuri ve arkadaşları, NFAİ hastaları ve kontrol grubunu kapsayan çalışmalarında, "OGTT ve öglisemik hiperinsülinemik test" sonrasında NFAİ hastalarında kontrol grubuna kıyasla insülin direnci olduğunu ve bu direncin kitle boyutuyla ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (162). Yener ve ekibinin NFAİ'li 40 hastada endotelyal değişiklikleri incelediği çalışmada, hastaların *"brakiyal arterdeki akıma bağlı dilatasyonunun (FMD) Doppler ultrasonografi"* ile ölçüldüğü ve 22 kişilik sağlıklı kontrol grubuna kıyasla adenomlu grupta sistolik kan basıncının daha yüksek ve brakiyal arter FMD'sinin anlamlı derecede bozuk olduğu saptanmıştır (155). Androulakis ve arkadaşlarının 1004 hastayı içeren çok merkezli çalışmalarında da, non-fonksiyonel adrenal adenomlu hastalarda sağlıklı bireylere göre kan basıncı değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (157). *"Subklinik Cushing sendromlu hastalarda hiperkortizolizme bağlı olarak metabolik sendrom, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi ve osteoporoz geliştiği bilinirken, NFAİ'li hastalarda klinik semptomlar"* olmaksızın az miktarda otonom kortizol sekresyonunun meydana geldiği gözlemlenmiştir. Türkiye'de yapılan 376 adrenal insidentalomalı hastayı kapsayan bir çalışmada, hipertansiyon, metabolik sendrom, tip-2 "diyabet ve hiperlipidemi prevalanslarının sırasıyla %54,9, %48,1, %18,4 ve %59,6" olarak saptandığı belirtilmiştir (13). Çalışmamızda adrenal insidentalomalı hastalara eşlik eden hastalıkların literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

Hastalarımız arasında "non-fonksiyonel adrenal insidentaloma (NFAİ)" vakalarında %90,63 oranında adenom, %6,25'lik bir kısım adrenal hiperplazi, %2,08'lik bir bölümü miyelolipom ve %1,04'lük bir kesimi benign kist olarak bulundu. Yayımlanan literatürde NFAİ'li hastaların çoğunluğunun, yaklaşık %75-80'i non-fonksiyone adrenal adenom, %5'inin subklinik Cushing sendromu, yine %5'inin

feokromositoma, %1'inin primer hiperaldosteronizm, %5'inden azının adrenokortikal karsinom, %2,5'inin metastatik lezyonlar ve kalan kısmının miyelolipom, hiperplazi, ganglionörom ve diğer benign kistler olduğu belirtilmiştir (4). Bizim çalışmamız bu literatür verileriyle uyum göstermektedir.

Araştırmamızda *"lezyonların %42,7'si sol adrenal bezde, %31,3'ü her iki adrenal bezde (bilateral) ve %26'sı sağ adrenal bezde tespit edildi. Literatürde ise insidentaloma vakalarının büyük bir çoğunluğu, yaklaşık %85-90'ı tek taraflı (unilateral), geriye kalan %10-15'i ise her iki tarafta (bilateral)"* bulunmaktadır. "Ultrasonografi (USG)" kullanılarak yapılan gözlemlerde, unilateral adrenal insidentalomaların %50-60'ının sağ adrenal bezde, %30-40'ının ise sol adrenal bezde olduğu görülmüştür. Bu durum, *"USG'nin sol adrenal lezyonları tespit etmede bilgisayarlı tomografiye (BT) göre daha az etkili olduğuna"* bağlanmıştır. Ancak BT ve otopsi çalışmalarında böyle bir taraf farklılığına rastlanmamıştır (16). Bizim araştırmamızda da BT kullanılarak sol adrenal bezde lezyonların daha sık görüldüğü gözlemlenmiştir (127, 128, 129).

Hastalarımızda ortalama kitle büyüklüğü tüm grup için 21,29±7,59 mm, sağ adrenal bez için 22±7,29 mm, sol adrenal bez için 20,5±8,17 mm ve bilateral yerleşimli vakalarda 21,77±7,15 mm olarak saptanmıştır. Olguların %83'ü 30 mm altında, %17'si ise 30-40 mm aralığında kitle büyüklüğüne sahipti. Literatürde NFAİ lezyonlarının çoğunlukla 40 mm altında olduğu ve genelde 20-30 mm aralığında değiştiği bildirilmiştir (124, 128). 2000 yılındaki bir çalışmada ise kitle boyutlarının ortalama olarak 30-40 mm arasında olduğu kaydedilmiştir (5). Görüntüleme teknolojilerinin ilerlemesi ve BT'nin USG'ye göre daha yaygın kullanılması, zamanla daha küçük boyutlardaki kitlelerin tespit edilmesine yol açmıştır. Çalışmamızda unilateral ve bilateral lezyonlar arasında boyut açısından bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, Vassilatou ve arkadaşlarının, Olsen ve arkadaşlarının, Androulakis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda da bizim çalışmamızda olduğu gibi boyut farkı gözlemlenmezken (130, 131, 132), Vassiliadi ve arkadaşlarının, Morelli ve arkadaşlarının çalışmalarında bilateral lezyonların daha büyük olduğu belirlenmiştir (133, 134).

Araştırmamızda, adrenal insidentalomaların yerleşim yerine göre sağ ve sol bezdeki lezyonların boyutlarına baktığımızda, her iki taraftaki lezyonların benzer boyutlarda olduğunu gözlemledik. Ancak literatür incelendiğinde, genellikle sağ taraftaki adenomların sol taraftakilere göre daha büyük ebatlarda olduğu; sol taraftaki adenomların ise daha küçük olmalarına karşın daha sık tespit edildiği bulguları ortaya çıkmıştır (135, 136). Çalışmamızda ayrıca, kitle büyüklüğü ile *"Vücut Kitle İndeksi (VKİ)"* arasında bir pozitif ilişki bulduk, bu da yağ dokusunun kitle büyüklüğü üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bu araştırmada, lezyonların tanısında en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemi "bilgisayarlı tomografi (BT)" idi. Olguların *"%75'i BT, %16,7'si ultrasonografi (USG) ve %8,3'ü manyetik rezonans görüntüleme (MRG)"* ile tanı almıştır. Bir 2000 yılı çalışmasına göre, "adrenal insidentaloma (Aİ)" vakalarının %68'i USG ile tanı almıştı (5). Zaman içinde gelişen kesitsel görüntüleme tekniklerinin yaygınlaşmasıyla BT, en çok tercih edilen tanı yöntemi haline gelmiştir (124, 128).

Araştırmamızda, BT incelemesinde lezyonların dansiteleri incelendiğinde, %89,6'sının ≤10 Hounsfield Birimi (HU), %10,4'ünün ise >10 HU olduğu görüldü. Lezyonların %99'u soliter, %1'i kistik yapıda, %99'u düzgün kenarlı, %1'i düzensiz kenarlı, %97,9'u yağdan zengin, %2,1'i yağdan fakir karakterde bulundu. Literatürde ise tipik adenomlar genellikle 3 cm'den küçük, düzgün kenarlı, homojen yapıda, yüksek yağ içeriğine sahip ve düşük yoğunluklu olarak tanımlanırken; atipik adenomlar 3 cm'den büyük, içerisinde hemoraji, kalsifikasyon, nekroz barındırabilen, düşük yağ içerikli ve görünümleri yağdan fakir olarak belirlenmiştir. Kontrastsız BT incelemelerinde, bu adenomların genellikle ≤10 HU yoğunlukta olduğu görülmüştür. Adrenal adenomların büyük bir kısmı (%70) yüksek yağ içeriğine sahiptir, %30'unun ise düşük yağ içeriği bulunmakta ve atenüasyon >10 HU olarak belirlenmiştir (15, 23, 40).

Çalışmamızda hastaların nötrofil/lenfosit oranı ortalama 2,143±1,19, *"C-Reaktif Protein (CRP)" ortalama* 5,16±8,38 mg/dL, sedimentasyon hızı ortalama 20±13 mm/saat, fibrinojen ortalama 374,94±89,42 mg/dL ve "1 mg deksametazon baskılama testi (DST) ile baskılanmış kortizol değeri" ortalama 1,23±0,36 µg/dL olarak bulunmuştur. Çalışmamızda nötrofil/lenfosit oranının normal olduğu, *"CRP ve sedimentasyon"* gibi inflamasyon göstergelerinin normal saptandığı, ancak akut faz

reaktanı olan *"fibrinojenin"* yüksek olduğu gözlemlenmiştir. 1 mg DST ile baskılanmış kortizol değeri için belirlediğimiz 1,8 mcg/dl eşik değerinin üzerinde hiçbir hasta bulunmadığı için hastalarımızda subklinik Cushing sendromunun olmadığı sonucuna varılmıştır. "Nötrofillerin ve lenfositlerin" vücuttaki stres yanıtı olarak farklılaştığı, nötrofil sayısının artarken lenfosit sayısının azaldığı ve bu oranın bir inflamasyon göstergesi olarak kullanıldığı bilinmektedir (142, 143). Nötrofiller, doku yıkımı sonucu aktive olarak myeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz gibi enzimler salgılamaktadırlar (144, 145).

İnflamatuar yanıtlar sırasında dolaşan lökosit oranlarında önemli değişiklikler gözlemlenir. Özellikle, nötrofil sayısının artışı ile lenfosit sayısının azalması *"rölatif lenfopeni"* sık rastlanan bir durumdur. *"APACHE 2 (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirme II) ve SOFA (Sepsisle İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirme)"* gibi sepsis skorlamalarında, "nötrofil/lenfosit oranının" hastalığın ciddiyeti ve sonuçları ile uyumlu olduğu ve bu oranın artması ile akut koroner sendromlarda ölüm oranlarının yükseldiği, kardiyovasküler müdahaleler sonrası kötü sonuçların bir göstergesi olduğu belirlenmiştir (146, 147). Nötrofili, akut miyokard infarktüsüne maruz kalan hastalarda akut dekompanze kalp yetmezliği ile ilişkilendirilmiş ve lenfosit sayısındaki düşüşün kalp yetmezliğinde ölüm riskini bağımsız bir şekilde öngördüğü saptanmıştır. Tümörlerde T lenfosit varlığı, lezyonlara karşı etkin bir immün yanıtın göstergesi olarak kabul edilir. Özellikle kolorektal kanserde düşük lenfosit sayılarının kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Nötrofil/lenfosit oranının meme, kolorektal, renal hücreli kanser ve over kanserinde sağ kalım süresi üzerinde önemli bir prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir (148, 149, 159-161). Raungkawmanee ve arkadaşlarının epitelyal over kanserli 166 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, yüksek platelet/lenfosit oranı olan hastalarda daha düşük sağkalım oranı bulunduğu ve platelet/lenfosit oranının nötrofil/lenfosit oranına göre daha güçlü ve bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (141). Çalışmamızda, NFAİ vakalarında normal nötrofil/lenfosit oranının tespit edilmesi, bu kitlelerin iyi huylu doğasını işaret ediyor olabilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı vakalarında nötrofil/lenfosit oranının atak şiddeti, asidoz durumu ve solunum fonksiyonları ile ilişkili olduğu gözlemlenmiş ve bu oranın bir prognostik faktör olarak kabul edildiği belirtilmiştir (150, 151). Kaya ve

arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, şiddetli aterosklerozlu hastalarda nötrofil/lenfosit oranının, hafif aterosklerozlu ya da aterosklerozu olmayan kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (140). Bu bulgu, nötrofil/lenfosit oranı ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir. Lou ve arkadaşlarının tip-2 diyabet hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada, inflamasyonun etkisiyle nötrofil/lenfosit oranının yüksek olacağı hipotezinden yola çıkılarak yapılan çalışma sonucunda, bu oranın hasta grubunda yüksek olduğu ve "HOMA-IR*"* ile pozitif bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur (158). Akgün ve arkadaşlarının 2018 yılında *"*NFAİ'li 60 hasta ve kontrol grubuyla" yaptığı çalışmada, *"NFAİ hastalarında ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW), nötrofil/lenfosit (N/L) oranı, platelet lenfosit (PLT/L) oranı, CRP, sedimentasyon"* normal bulunmuş ve insülin direnci ile aralarında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (139). Fibrinojen, karaciğerde üretilen, kanın pıhtılaşmasında, viskozitesinde ve inflamasyonda önemli rol oynayan bir plazma proteindir. Fibrinojenin, bir akut faz reaktanı olarak, *"doku hasarı, travma, akut koroner sendrom, endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve enfeksiyon"* durumlarında seviyesi artar. İnsülin, büyüme hormonu ve tiroid hormonlarının fibrinojen sentezini artırdığı, buna karşın kortizol ve adrenalin gibi stres hormonlarının ise fibrinojen sentezini azalttığı belirlenmiştir (163, 164).

Çalışmamızda, fibrinojen ve kortizol düzeyleri arasında bir bağlantı tespit edemedik. İnflamatuar durumlar gibi *"Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve romatoid artrit vakalarında IL-6 ve C-Reaktif proteinin artışı fibrinojen düzeylerini"* yükseltmektedir. Kardiyovasküler hastalıklarla hiperfibrinojenemi arasında bir ilişki bulunmakta, aterosklerozda yüksek fibrinojen seviyeleri gözlemlenmekte ve bu da tromboz riskinin artmasına yol açmaktadır. Diyabet, sistemik lupus eritematozus, böbrek ve tiroid hastalıkları gibi durumlar fibrinojen seviyesini etkileyebilmektedir. Gebelik ve stres de fibrinojen düzeylerini artırabilir. Bazı kanser türlerinde ve hematolojik malignitelerde kanser hücreleri tarafından salınan sitokinler ve büyüme hormonları fibrinojen seviyelerini artırmaktadır (165, 166). Çalışmamızda, bir akut faz reaktanı olan fibrinojen düzeyleri yüksek bulunmuş, CRP ve sedimentasyon, CRP ve fibrinojen, sedimentasyon ve fibrinojen arasında pozitif bir ilişki gözlemlenmiştir. Yaş ile kortizol düzeyleri arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiş, yaş ile CRP arasında ise

negatif bir ilişki bulunmuştur. Yaşın artmasıyla kortizol düzeylerindeki yükselmenin, kortizol katabolizmasındaki azalma ile ilişkili olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir (186). VKİ ile nötrofil/lenfosit oranı, CRP ve sedimentasyon arasında pozitif bir ilişki gözlemlenmiş, bu durum VKİ artışıyla birlikte adipoz dokudan salınan inflamatuar sitokinlerin artışına bağlanmıştır. Kitle boyutu ile kortizol düzeyleri arasında da pozitif bir ilişki bulunmuş, literatürde tümör boyutu arttıkça tümörün daha fazla hormon (özellikle kortizol) salgıladığı belirtilmiştir (16).

Araştırmamız, non-fonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda serum prolidaz düzeylerini değerlendiren literatürde ilk olma özelliğini taşımaktadır. Hasta grubumuzda belirlenen serum prolidaz seviyeleri *"minimum 910 U/L ve maksimum 3393 U/L, %25'lik dilimde 1570 U/L, %75'lik dilimde ise 2225 U/L"* olarak saptanmıştır. Ortalama serum prolidaz değeri ise *"1950 U/L"* olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise, serum prolidaz değerleri *"minimum 986 U/L, maksimum 3273 U/L, %25'lik ve %75'lik persentiller sırasıyla 1386 U/L ve 2125 U/L"* olarak tespit edilmiştir; ortalama değer ise *"1863 U/L'dir"*. Her ne kadar hasta grubunun serum prolidaz değerleri ortalama ve persentil bakımından daha yüksek olsa da, iki grup arasında bu değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,126). NFAİ'li kadın hastalarda serum prolidaz değerleri *"minimum 1072 U/L, maksimum 3393 U/L, medyan değer 1894 U/L, ortalama ise 1977 U/L"* olarak saptanmıştır. NFAİ'li erkek hastalarda ise, serum prolidaz değerleri *"minimum 910 U/L, maksimum 3047 U/L, medyan değer 1895 U/L, ortalama ise 1872 U/L"* olarak bulunmuştur. Cinsiyet açısından NFAİ hastaları arasında serum prolidaz değerleri bakımından istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p:0,735). Serum prolidaz düzeyi ile kortizol düzeyi arasında negatif bir ilişki gözlenmiş, ancak diğer parametrelerle ilişkisi tespit edilememiştir. Bu negatif ilişki, kortizol düzeylerinin artmasıyla bağ dokusunun zayıflamasına yorumlanmıştır. Kontrol grubundaki sağlıklı kadınlarda serum prolidaz değerleri *"minimum 986 U/L, maksimum 3273 U/L, medyan değer 1743 U/L ve ortalama 1904 U/L"* olarak saptanmıştır. Sağlıklı erkeklerde ise bu değerler *"minimum 1166 U/L, maksimum 3044 U/L, medyan değer 1571 U/L ve ortalama ise 1751 U/L"* olarak bulunmuştur. Sağlıklı kadın ve erkekler arasında serum

prolidaz değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p:0,281), ancak sağlıklı kadınlarda serum prolidaz değerlerinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda sağlıklı bireylerde serum prolidaz düzeyleri ile yaş, cinsiyet ve antropometrik ölçümler arasında bir bağlantı bulunamadı. Takayama ve ekibinin yaptığı bir araştırmada, akut pankreatit hastalarında hastalığın erken döneminde (2-5 gün arası) idrarda hidroksiprolin, bir kollajen yıkım ürünü, yüksek seviyelerde tespit edilmiş ve serum prolidaz düzeylerinin akut pankreatitin şiddetini belirlemede kullanılabileceği önerilmiştir (167). İnflamasyonla ilişkili çeşitli hastalıklarda, prolidaz enziminin kollajen yıkımına bağlı olarak yüksek aktivite gösterdiği görülmüştür. Bu bağlamda serum prolidaz aktivitesinin fibrotik aktivite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (168-170). Alparslan ve arkadaşlarının viral hepatit, kronik hepatit ve karaciğer sirozu olan hastalar üzerinde yürüttüğü çalışmada, serum prolidaz enzim aktivitesi kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve karaciğer hastalıklarının tanısında ve süreç takibinde yararlı olabileceği düşünülmüştür (171). Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda serum prolidaz enzim aktivitesi sağlıklı bireylere göre düşük bulunmuş ve karaciğer sirozunda kollajen metabolizmasının bozulduğu ve prolidaz aktivitesinin azaldığı ileri sürülmüştür (172). Ancak, Myara ve arkadaşlarının çalışmasında, karaciğer sirozlu ve yetmezlikli hastalarda serum prolidaz aktivitesinin arttığı belirtilmiştir (94). Aslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Helicobacter pylori pozitif hastalarda serum prolidaz aktivitesinin H. pylori negatif hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve bu artışın gastrik fibrozise bağlı olduğu düşünülmüştür (169). Altındağ ve arkadaşlarının diz osteoartriti olan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, oksidatif stresin arttığı ve bu hastalarda serum prolidaz aktivitesinin sağlıklı bireylere göre düşük olduğu gözlemlenmiş, bu da kollajen metabolizmasının azalabileceğine işaret etmiştir (173). Kaleli ve arkadaşlarının astım hastaları üzerinde yürüttüğü çalışmada ise, serum prolidaz aktivitesinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuş ve bu artışın bronşiyal inflamasyon ve fibrozise bağlı olabileceği öne sürülmüştür (174). Albayrak ve ekibinin acil servise karın ağrısı şikayetiyle gelen akut batın hastaları üzerinde yaptığı çalışmada, serum prolidaz aktivitesinin sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptanmıştır (175). Diyabetik retinopati olan hastalar üzerinde yapılan bir başka çalışmada, diyabetik retinopati olan ve olmayan hastalarda serum prolidaz

aktivitesi incelenmiş ve non-proliferatif diyabetik retinopati olan hastalarda bu aktivitenin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir, bu durum kollajen yıkımının artışı ile ilişkilendirilmiştir (176). Sabuncu ve arkadaşlarının diyabetik hastalar üzerinde yürüttüğü çalışmada, mikroalbuminürik grupta normoalbuminürik gruba göre serum prolidaz aktivitesinin anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiş, bu da mikroanjiopatik değişiklikler ve kollajen metabolizmasındaki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (177). Bir başka araştırmada, diyabet hastalarının mikrovasküler komplikasyonları olan bir alt grubunda serum prolidaz aktivitesinin, hem diyabetik olmayan sağlıklı kontrollerden hem de komplikasyonsuz diyabetiklerden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, bu çalışmada serum prolidaz aktivitesi ile oksidatif stres göstergeleri olan malondialdehit, nitrik oksit ve karotis intima media kalınlığı arasında önemli bir pozitif korelasyon bulunmuştur (108). Soydinç ve ekibinin gerçekleştirdiği bir çalışmada, erken membran rüptürüne sahip kadınlarda artan prolidaz aktivitesinin yol açtığı kollajen hasarı ve yükselen oksidatif stres seviyelerinin etiyolojide önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür (178). Kardiyak hipertrofili hastalarda yapılan bir başka araştırmada, serum prolidaz aktivitesinin anlamlı derecede azaldığı gözlemlenmiştir. Hipertrofik sol ventrikülün interstisyel alanında aşırı basınç ve oksijen yetersizliği nedeniyle prolidaz enzim aktivitesinin azalabileceği düşünülmektedir (179). Kronik böbrek yetmezliği hastalarında yapılan bir çalışmada, serum prolidaz düzeyi ile depresyon arasında pozitif bir ilişki bulunmuş. Yine bu çalışmada serum prolidaz aktivitesi, periton diyalizine girenlerde hemodiyalize girenlerden, evre 3-4 kronik böbrek yetmezliği hastalarından ve sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu durum şöyle açıklanmıştır: Periton diyalizi tedavisinde periton zarı, kullanılan hiperozmotik, hiperglisemik ve asidik diyaliz solüsyonlarının olumsuz etkilerine maruz kalabilir. Uzun dönemde periton zarının mezotel tabakasında kollajen birikimi nedeniyle fibrozis gözlenir ve mikro damarların sayısında artış, vasküler media tabakasında fibrozis ve ekstrasellüler matrikste hyalinizasyon gelişebilir (180, 183, 184). Güven ve arkadaşlarının psöriazis hastaları üzerinde yaptığı bir çalışmada, serum prolidaz enzim aktivitesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuş ve bu durumun fibroblastlardaki artan kollajen sentezine bağlı olabileceği düşünülmüştür (181). Uçar ve ekibinin romatoid artrit ve ankilozan spondilitli hastalar üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada ise, sağlıklı bireylere kıyasla serum prolidaz aktivitesinin düşük olduğu gözlemlenmiş, bu azalmanın hastalıkların seyri ve azalmış fiziksel fonksiyonlarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (182).

Bu çalışmada, fonksiyonel olmayan adrenal insidentalomalı hastalarda *"yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümler, serum prolidaz seviyeleri, inflamatuar belirteçler, 1 mg DST ile baskılanmış kortizol değerleri ve radyolojik özellikler"* gibi çeşitli parametreler gözlemsel olarak incelenmiştir. Ayrıca, sağlıklı bir kontrol grubu oluşturularak, bu grubun antropometrik ölçümleri yapılmış ve serum prolidaz düzeyleri ölçülmüştür. Non-fonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalar ile sağlıklı grubun antropometrik ölçümleri ve serum prolidaz düzeyleri karşılaştırılmıştır. Hastalarda *"cinsiyet ve yaş dağılımı, tanı aldıkları yaş, eşlik eden hastalıklar, başvuru şikayetleri, tanı için kullanılan görüntüleme yöntemleri, kitle boyutu, yerleşim yeri ve görüntüleme fenotipleri gibi radyolojik özellikler"* literatürdeki çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda, *"non-fonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla serum prolidaz değerlerinin ortalama ve persentil değerleri daha yüksek"* olmasına rağmen, iki grup arasında bu düzeyler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p=0,126).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde non-fonksiyonel adrenal insidentaloma ile takipli 96 adet hasta gözlemsel olarak ele alınmış; cinsiyet dağılımı, yaş dağılımı, tanı yaşı, eşlik eden hastalıklar, başvuru şikayetleri, tanı görüntülemesi, kitle boyutu, lokalizasyonu, natürü gibi radyolojik özellikler literatürde yapılmış çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda non-fonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre serum prolidaz değeri ortalaması ve persentil değerleri daha yüksek saptanmasına rağmen iki grup arasında serum prolidaz düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,126). Çalışmamızda prolidazın non-fonksiyonel adrenal insidentalomada bir biyobelirteç olduğuna dair kanıt gösterilememiştir. Aralarındaki ilişkinin araştırılması için daha uzun süreli takipler ve geniş hasta gruplarında yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ülkemizdeki verilere katkı sağlamak amacıyla bu çalışmayı yürütüp dünya literatürüne ülkemizin verilerinin de katkısını sunmak istedik. Sonuçlarımız kısaca şöyle özetlenebilir;

1. NFAİ ile takipli 96 hastanın 71'i (%74) kadın, 25'i (%26) erkekti. Kadın/erkek oranı 2,84 saptandı.
2. NFAİ hastalarının yaş ortalaması 60,39±7,72 yıl idi. NFAİ hastalarının tanı yaşı ortalaması 55±10 yıl idi. Olguların %74'ünün 51-70 yaş arasında olduğu gözlendi. Hasta kadınların tanı yaşı ortalamasının (52,89±9,53 yıl), hasta erkeklerin tanı yaşı ortalamasından (60,36±7,62 yıl) daha küçük olduğu, kadınların daha erken tanı aldığı görüldü.
3. NFAİ hastalarının %28,1'i fazla kilolu, %42,7'si hafif derecede obez, %10,4'ü orta derecede obez, %13,5'i morbid obez olarak tespit edilmiştir.
4. NFAİ hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre; boyun çevresi, bel çevresi, kalça çevresi, bel çevresi/boy oranı, bel çevresi/kalça çevresi oranı ortalaması istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.
5. Yaş ile bel çevresi/boy oranı arasında pozitif yönlü bir ilişki saptandı (r:0,242; p:0,003).
6. Yaş ile bel çevresi/kalça çevresi oranı arasında pozitif yönlü bir ilişki saptandı (r:0,232; p:0,005).

7. NFAİ hastalarının en sık (%33,3) karın ağrısı, 2. sırada (%14,6) nefes darlığı, 3. sırada (%13,5) yan ağrısı şikayeti ile başvurduğu görüldü.
8. NFAİ hastalarına en sık eşlik eden hastalıklar; 1. sırada obezite (%66,7), 2. sırada hipertansiyon (%58,3), 3. sırada tip-2 diyabetes mellitus (%37,5), 4. sırada hipotiroidi (%30,2), 5. sırada hiperlipidemi (%20,8) olarak saptandı. Kadınların %4,2'sinde, erkeklerin %28'inde koroner arter hastalığı eşlik etmekteydi. Cinsiyete göre erkeklerde koroner arter hastalığının eşlik etme durumu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kadınların %1,4'ünde, erkeklerin %16'sında kronik obstrüktif akciğer hastalığı eşlik etmekteydi. Cinsiyete göre erkeklerde kronik obstrüktif akciğer hastalığının eşlik etme durumu istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
9. NFAİ'li hastalarda lezyonların dağılımı; %90,63'ünde adenom, %6,25'inde adrenal hiperplazi, %2,08'inde miyelolipom, %1,04'ünde benign kist olarak tespit edildi.
10. Adrenal insidentaloma lokalizasyonu en sık (%42,7) sol adrenal bezde görüldü.
11. Hastaların %83'ünde kitle boyutu 30 mm'nin altında, %17'sinde 30-40 mm arasında saptandı. Unilateral ve bilateral yerleşimli lezyonlar arasında boyut farkı tespit edilmedi. Sağ ve sol yerleşimli lezyonlar arasında boyut farkı tespit edilmedi.
12. Lezyon sayısı hastaların %58,3'ünde tek, %27,1'inde 2, %13,5'inde 3, %1,1'inde 4 adet gözlenmiştir.
13. NFAİ hastalarının görüntüleme yöntemi olarak en sık BT (%75) ile tanı aldığı görüldü.
14. BT'de dansite; lezyonların %89,6'sında ≤10 HU, %10,4'ünde >10 HU saptanmıştır. Lezyonların %99'u soliter, %1'i kistik karakterde, %99'u düzgün sınırlı, %1'i düzensiz sınırlı, %97,9'u yağdan zengin, %2,1'i yağdan fakir karakterde tespit edilmiştir.
15. NFAİ hastalarında inflamasyon parametrelerinden; nötrofil/lenfosit oranı, CRP, sedimentasyon ortalaması normal saptanırken; fibrinojen ortalaması yüksek saptanmıştır (374,94±89,42 mg/dL).
16. Yaş ile CRP arasında negatif yönlü bir ilişki saptandı (r:-0,222; p:0,030).
17. Yaş ile kortizol düzeyi arasında pozitif yönlü bir ilişki saptandı (r:0,201; p:0,049).
18. VKİ ile boyun çevresi, bel çevresi, kalça çevresi, bel çevresi/boy oranı arasında pozitif yönlü bir ilişki saptandı.

19. VKİ ile nötrofil/lenfosit oranı arasında pozitif yönlü bir ilişki saptandı (r:0,275; p:0,007).
20. VKİ ile CRP arasında pozitif yönlü bir ilişki saptandı (r:0,299; p:0,003).
21. VKİ ile sedimentasyon arasında pozitif yönlü bir ilişki saptandı (r:0,249; p:0,015).
22. VKİ ile kitle boyutu arasında pozitif yönlü bir ilişki saptandı (r:0,219; p:0,032). Bu durum yağlanmanın kitle boyutu üzerinde etkili olduğunu desteklemektedir.
23. VKİ ile kitle sayısı arasında negatif yönlü bir ilişki saptandı (r:-0,226; p:0,027).
24. CRP ile sedimentasyon arasında pozitif yönlü bir ilişki saptandı (r:0,526; p:0,001).
25. CRP ile fibrinojen arasında pozitif yönlü bir ilişki saptandı (r:0,642; p:0,001).
26. Sedimentasyon ile fibrinojen arasında pozitif yönlü bir ilişki saptandı (r:0,632; p:0,001).
27. Kitle boyutu ile kortizol düzeyi arasında pozitif yönlü bir ilişki saptandı (r:0,236; p:0,021).
28. NFAİ'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre serum prolidaz değeri ortalaması ve persentil değerleri daha yüksek saptanmasına rağmen iki grup arasında serum prolidaz düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,126). Cinsiyete göre NFAİ'li kişilerde serum prolidaz değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,735). Sağlıklı kadınlarda serum prolidaz değeri daha yüksek görülmesine rağmen, cinsiyete göre sağlıklı kişilerde serum prolidaz değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,281).
29. NFAİ'li hastalarda serum prolidaz düzeyi ile kortizol düzeyi arasında negatif yönlü bir ilişki saptandı (r:-0,259; p:0,011). Bu durum, kortizol düzeyi arttıkça vücuttaki bağ dokunun zayıflamasına bağlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, vd. 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. Temmuz 2009;15(5):450-3.

2. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, vd. 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. Ağustos 2016;175(2):G1-34.

3. Gheorghisan-Galateanu AA, Carsote M, Valea A. Incidentaloma: from general practice to specific endocrine frame. J Pak Med Assoc. 2017;67(6).

4. Gupta P, Bhalla A, Sharma R. Bilateral adrenal lesions: Bilateral adrenal lesions. Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology. Aralık 2012;56(6):636-45.

5. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Alı A, et al. A Survey on Adrenal Incidentaloma in Italy. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000 Feb;85(2):637–44.

6. Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G, Reimondo G, Bovio S, et al. Adrenal Incidentaloma: A New Cause of the Metabolic Syndrome? J Clin Endocrinol Metab, 2002; 87:998-1003.

7. Eni-Aganga I, Lanaghan ZM, Balasubramaniam M, Dash C, Pandhare J. PROLIDASE: A Review from Discovery to its Role in Health and Disease. Front Mol Biosci. 31 Ağustos 2021;8:723003.

8. Mitty HA. Embryology, anatomy, and anomalies of the adrenal gland. Seminars in Roentgenology. Ekim 1988;23(4):271-9.

9. Vargatu I. Williams Textbook of Endocrinology. Acta Endo (Buc). 2016;12(1):113-113.

10. Lal G, Clark OH. Thyroid, Parathyroid, and Adrenal. In: Brunicardi F, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Kao LS, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE. Schwartz's Principles of Surgery, 11e. McGraw Hill; 2019.

11. Uludag M, Aygun N, Isgor A. Adrenalektomide endikasyonlar ve cerrahi seçenekler. The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital 2020;54(1):8–22.

12. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji 13. Baskı. 2017.

13. Comlekci A, Yener S, Ertilav S, Secil M, Akinci B, Demir T, vd. Adrenal incidentaloma, clinical, metabolic, follow-up aspects: single centre experience. Endocr. Şubat 2010;37(1):40-6.

14. Jung-Min Lee, Mee Kyoung Kim, Seung-Hyun Ko, Jung-Min Koh, Bo-Yeon Kim, Sang Wan Kim et al and Korean Endocrine Society, Committee for Clinical Practice Guidelines Clinical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentaloma. Endocrinol Metab (Seoul). 2017 Jun;32 (2):200-218.

15. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. European Journal of Endocrinology. 2011;164(6):851-70.

16. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. European Journal of Endocrinology. 01 Ekim 2003;273-85.

17. Dobbie, J.W. Adrenocortical Nodular Hyperplasia: The Ageing Adrenal. The Journal of Pathology 1969 Sep;99 (1):1-18.

18. Young WF. Management approaches to adrenal ıncıdentalomas. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2000 Mar;29(1):159–85.

19. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, Fraser S, Limumpornpetch P, Dineen R, vd. Adrenal Incidentaloma. Endocrine Reviews. 01 Aralık 2020;41(6):775-820.

20. William F Young J, MD, MScElectron Kebebew, MD, FACS. The adrenal incidentaloma. Uptodate. 2018.

21. Wass JA, Stewart PM. Oxford textbook of endocrinology and diabetes: Oxford University Press; 2011.

22. Mazzuco TL, Bourdeau I, Lacroix A. Adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome: diagnosis and treatment. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. 2009;16(3):203-10.

23. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD), Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu-2022.

24. 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.

25. S Yener. İnsidental Adrenal Adenomlu Hastalarda Uzun Dönem Takip Tümör Boyutu Hormonal Aktivite Metabolik Parametreler. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Endokrinoloji Uzmanlık Tezi, İzmir, 2009.

26. Tauchmanovà L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri EA, vd. Patients with Subclinical Cushing's Syndrome due to Adrenal Adenoma Have Increased Cardiovascular Risk. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Kasım 2002;87(11):4872-8.

27. Erbil Y, Ademoğlu E, Ozbey N, Barbaros U, Yanik BT, Salmaslioğlu A, et al. Evaluation of the cardiovascular risk in patients with subclinical Cushing syndrome before and after surgery. World J Surg. 2006 Sep;30 (9):1665-71.

28. Chiodini I, Tauchmanovà L, Torlontano M, Battista C, Guglielmi G, Cammisa M, vd. Bone Involvement in Eugonadal Male Patients with Adrenal Incidentaloma and Subclinical Hypercortisolism. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Aralık 2002;87(12):5491-4.

29. Gifford RW, Manger WM, Bravo EL. Pheochromocytoma. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 1994 Jun;23(2):387–404.

30. Kamilaris CDC, Stratakis CA. An update on adrenal endocrinology: significant discoveries in the last 10 years and where the field is heading in the next decade. Hormones. Aralık 2018;17(4):479-90.

31. Lee FT, Elaraj D. Evaluation and Management of Primary Hyperaldosteronism. Surgical Clinics of North America. 2019 Aug;99(4):731–45.

32. Moreno S, Guillermo M, Decoulx M, Dewailly D, Bresson R, Proye Ch. Feminizing adreno_cortical carcinomas in male adults. A dire prognosis. Annales d'Endocrinologie. 2006 Mar;67(1):32–8.

33. Moreno S, Montoya G, Armstrong J, Leteurtre E, Aubert S, Vantyghem M-C, et al. Profile and outcome of pure androgen-secreting adrenal tumors in women: Experience of 21 cases. Surgery. 2004 Dec;136(6):1192–8.

34. NIH state-of-the-science statement on man_agement of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). NIH Consens State Sci Statements. 2002;19(2):1-25.

35. Mantero F, Arnaldi G. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Ancona, Italy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2000;29(1):107- 125, ix.

36. Henley DJ, van Heerden JA, Grant CS, Carney JA, Carpenter PC. Adrenal cortical carcinoma–a con_tinuing challenge. Surgery. 1983;94(6):926-931.

37. Wilson SR, Withers C, Wilson S, Charboneau W. Diagnostic ultrasound. Philadephia: Elsevier Mosby Publisher. 2005;853:863.

38. Young WF Jr, Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med. 2007; 356: 601-610.

39. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, Fraser S, Limumpornpetch P, Dineen R, et al. Adrenal Incidentaloma. Endocrine Reviews. 2020 Dec 1;41(6):775–820.

40. 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 Aug;175(2):G1–34.

41. Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, Berghold A, Bauernhofer T, Trummer H, et al. Adrenocortical Carcinomas and Adrenal Pheochromocytomas: Mass and Enhancement Loss Evaluation at Delayed Contrast-enhanced CT. Radiology. 2005 Feb;234(2):479–85.

42. Jason DS, Oltmann SC. Evaluation of an Adrenal Incidentaloma. Surgical Clinics of North America. 2019 Aug;99(4):721–9.

43. Korobkin M, Lombardi TJ, Aisen AM, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, et al. Characterization of adrenal masses with chemical shift and gadolinium-enhanced MR imaging. Radiology. 1995;197(2):411-8.

44. Blake MA, Kalra MK, Maher MM, Sahani DV, Sweeney AT, Mueller PR, et al. Pheochromocytoma: an imaging chameleon. Radiographics. 2004;24(suppl_1):S87-S99.

45. Lee J-M, Kim MK, Ko S-H, Koh J-M, Kim B-Y, Kim SW, et al. Clinical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentaloma. Endocrinology and Metabolism. 2017;32(2):200.

46. Lee J-M, Kim MK, Ko S-H, Koh J-M, Kim B-Y, Kim S-W, et al. Guidelines for the Management of Adrenal Incidentaloma: the Korean Endocrine Society, Committee of Clinical Practice Guidelines. The Korean Journal of Medicine. 2017;92(1):4-16.

47. Findling JW, Raff H. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2005;34(2):385-402.

48. Zografos GN, Perysinakis I, Vassilatou E. Subclinical Cushing's syndrome: current concepts and trends. Hormones. 2014;13(3):323-37.

49. Anagnostis P, Karagiannis A, Tziomalos K, Kakafika A, Athyros V, Mikhailidis D. Adrenal incidentaloma: a diagnostic challenge. Hormones. 2009 Jul 15;8(3):163–84.

50. Zeiger M, Thompson G, Duh Q-Y, Hamrahian A, 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. Endocrine Practice. 2009;15(Supplement 1):1-20.

51. Young WF Jr. Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism. Rev Endocr Metab Disord 2007;8:309-20.

52. Farrugia FA, Misiakos E, Martikos G, Tzanetis P, Charalampopoulos A, Zavras N, Sotiropoulos D, Koliakos N.A step by step approach in differential diagnosing of adrenal incidentaloma (epinephroma), (with comments on the new Clinical Practice Guidelines of the European Society of Endocrinology). Rom J Intern Med. 2017 Dec 1;55 (4):188-197.

53. Lenders J, Eisenhofer G. Update on Modern Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. Endocrinol Metab 2017;32:152-161.

54. Perry CG, Sawka AM, Singh R, et al. The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma. Clin Endocrinol (Oxf) 2007;66:703–8.

55. E. Sbardella, A.B. Grossman. Pheochromocytoma: An approach to diagnosis. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2020; Mar;34(2):101346.

56. Carrasquillo J, Chen C, Jha A, et al. Imaging of Pheochromocytoma and Paraganglioma. J Nucl Med 2021;62:1033–1042.

57. Buitenwerf E, Korteweg T, Visser A, Haag CMSC, Feelders RA, Timmers HJLM, et al. Unenhanced CT imaging is highly sensitive to exclude pheochromocytoma: a multicenter study. European Journal of Endocrinology. 2018 May;178(5):431–7.

58. Zarnegar R, Kebebew E, Duh Q-Y, Clark OH. Malignant pheochromocytoma. Surgical oncology clinics of North America. 2006 Jul;15(3):555–71.

59. Soltani A, Pourian M, Davani BM. Does this patient have Pheochromocytoma? a systematic review of clinical signs and symptoms. J Diabetes Metab Disord. 2015;15:6.

60. Lo CY, et al. Adrenal pheochromocytoma remains a frequently overlooked diagnosis. Am J Surg. 2000 Mar;179(3):212-5.

61. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. Mulatero P; Stowasser M; Loh KC; Fardella CE; Gordon RD; Mosso L; Gomez-Sanchez CE; Veglio F; Young WF Jr; J Clin Endocrinol Metab 2004 Mar;89(3):1045-50.

62. William F Young, Jr, MD. Diagnosis of primary aldosteronism; UpToDate Feb ; 2022.

63. 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. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016 May 1;101(5):1889–916.

64. Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2009;23(2):273-89.

65. Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, et al. Adrenocortical carcinoma. Endocrine reviews. 2013;35(2):282-326.

66. Giorgio Arnaldi Adrenal Incdidentaloma Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2012 Aug;26(4):405-19.

67. Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, Pelizzo MR, Schiavi F, Ballotta E. Surgical Versus Conservative Management for Subclinical Cushing Syndrome in Adrenal Incidentalomas: A Prospective Randomized Study. Annals of Surgery. 2009 Mar;249(3):388– 91.

68. Bhat HS, Tiyadath BN. Management of Adrenal Masses. Indian Journal of Surgical Oncology. 2017 Mar 17;8(1):67–73.

69. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The Clinically Inapparent Adrenal Mass: Update in Diagnosis and Management. Endocrine Reviews. 2004 Apr 1;25(2):309–40.

70. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007;28:1598-1660.

71. Ohhashi T, Ohno T, Arata J, Sugahara K, Kodama H. Characterization of prolidase I and II from erythrocytes of a control, a patient with prolidase deficiency and her mother. Clin Chim Acta. 1990;187:1-9.

72. Apple FS, Christenson RH, Valdes R Jr, Andriak AJ, Berg A, Duh SH et al. Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the triage cardiac panel for detection of myocardial infarction. Clin Chem. 1999;45:199-205.

73. Davis N. C, Smith E. L. Purification and some properties of prolidase of swine kidney. Journal of Biological Chemistry. 1957;224(1):261-275.

74. Sugahara K, Ohno T. The Use of liquit chromotography Mass spectrometry for the identification and Quantification of Urinary immunodipepdides in prolidase deficiency. Eur J clin Chem Clin Biochem. 1993;31:317-322.

75. Aslan M, Duzenli U, Esen R, Soyoral YU. Serum prolidase enzyme activity in obese subjects and its relationship with oxidative stress markers. Clinica Chimica Acta. 2017;473:186–90.

76. Özcan Ö, Gültepe M, Ġpçioğlu O.M, Bolat B, Kayadibi H. Prolidazın mutlak aktivitesini değerlendirmede fotometrik enzim aktivitesi ölçüm metodunun optimizasyonu. Türk Biyokimya Dergisi. 2007;32(1);12-16.

77. Yıldırım H. Sağlıklı yetişkin erkeklerde Maraş otu (Ağız otu) kullanımının serum prolidaz aktivitesi üzerine etkisinin araştırılması. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Yükseklisans Tezi, Kahramanmaraş, 2018.

78. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non_ST-segment elevation myocardial infarction summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). J Am Coll Cardiol. 2002; 40:1366-1374.

79. Endo F, Tanoue A, Nakai H, Hata A, Indo Y, Titani K, et al. Primary structure and gene localization of human prolidase. Journal of Biological Chemistry. 1989;264(8):4476-4481.

80. Phang JM, Yeh GC, Sceriver. Disorders of proline and hydroxyproline metabolism, in the Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. 7th ed. Mc Graw Hill, Montreal. 1995;1125-1141.

81. Mock WL, Zhuang H. Chemical modification locates guanidinly an carboxylate groups within the active site of prolidase. Biochem biophy Res Commun. 1991;180:401-406.

82. Peinado VI, Barbea JA, Abate P, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit CareMed 1999;159:1605-11.

83. Wilk P, Uehlein M, Kalms J, Dobbek H, Mueller U, Weiss MS. Substrate specificity and reaction mechanism of human prolidase. FEBS J. 2017;284: 2870–2885.

84. Guszczyn T, Surażyński A, Zaręba I, Rysiak E, Popko J, Pałka J. Differential effect of platelet-rich plasma fractions on β1-integrin signaling, collagen biosynthesis,

and prolidase activity in human skin fibroblasts. Drug Des Devel Ther. 2017;11:1849–1857.

85. Yıldırım Y, Kaya A, Kar T, Muftuoglu T, Ayata A. Prolidase Enzyme Activity in Conjunctiva and Pterygium Tissues. Med Sci Monit. 2015;21: 3275–3278.

86. Dannenberg AL, Garrison RJ, Kannel WB. Incidence of hypertension in the Framingham Study. Am J Public Health. 1988;78:676-9.

87. Cosson C, Myara I, Miech G, Moatti N, Lemonnier A. Only prolidase I activity is present in human plasma. İnt J Biochem. 1992;24:427-432.

88. Myara I, Cosson C, Moatti N, Lemonlier A. Human kidney prolidase purification, preincubation properties and immunogogical reactivity. Int. J Biochem. 1994;26:207-14.

89. Alcalai R, Planer D, Culhaoglu A, Osman A, Pollak A, Lotan C. Acute coronary syndrome vs nonspecific troponin elevation: clinical predictors and survival analysis. Archives of internal medicine. 2007;167:276-81.

90. Kodama H, Ohhashi T. Characteristics and Partial Purification of Prolidase and Deficiency. Effect of Glycyl-l-Proline on the Degradation of Newly Synthesized Colagen Clin Physiol Biochem. 1989;7:128-136.

91. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr 2005;18(12):1440-63.

92. Milligan A, Brown G. Prolidase deficiency: a Case Report and Literature Review. Brit J.Dermatol. 1989;121:405-9.

93. Radzicka A,Wolfenden R. Analogues of intermadiates in the action of pig kidney prolidase. Biochemistry. 1991;30:4160-64.

94. Myara I, Myara A, Mangeot M, et al. Plasma prolidase activity: A possible index of collagen catabolism in chronic liver disease. Clin Chem. 1984;30(2):211-215.

95. Atara J, Umemura S, Yamamato Y, et al. Prolidase deficiency: Its dermatalogical manifestations and some additional biochemical studies. Arch Dermatol. 1979;115:62-7.

96. Butterworth J, Priestman DA. Precense in human cells and tissues of two prolidases and their alteration in prolidase deficiency. J Inherit Metab Dis. 1985;8:193-197.

97. Panteghini M, Pagani F, Yeo KT, Apple FS, Christenson RH, Dati F et al. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low range concentrations. Clinical Chemistry. 2004;50:327-332.

98. Dizdaroğlu M. Mechanisms of oxidative DNA damage; lesion and their measurement. Free Radical Biology and Medicine. 2002:1102-1115.

99. Stanbury JB. Scriver CR. Disorder of proline and hydroxyproline metabolism. In the metabolic basis of inherited disease. 4th ed. 1978;336-361.

100. Persson B, Flinta C,Vonheijne G. A new method for predicting signal sequence cleavage sites. Nucleic Acids Res. 1986;14:4683-90.

101. Cole WG, Patterson E, Bonadi J, et al. The clinicopathological features of three babies with lethal osteogenesis imperfecta resulting from the substitution of glycine by valine in the pro alpha 1 (I) chain of type I procollagen. J Med Genet. 1992;29:112-8.

102. Phang JM, Liu W, Hancock CN, Fisher JW. Proline metabolism and cancer: emerging links to glutamine and collagen. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 2015;18(1):71-77.

103. Phang JM, Pandhare J, Liu Y. The metabolism of proline as microenvironmental stress substrate. J Nutr 2008;138:2008-15.

104. Strauss DS, Glass CK. Anti-inflammatory actions of PPAR ligands: new insights on cellular and molecular mechanisms. Trends in Immunology 2007;28:551-8.

105. Vural Ç, Erkoç S. K, Can S. Ö, Alanoğlu Z, Alkış N, Anesthetic Management In The Patient With Prolidase Enzyme Deficiency, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, Journal of Anesthesia, JARSS 2016;24(1):42–44.

106. Horoz M, Aslan M, Bolukbas FF, Bolukbas C, Nazligul Y, Celik H et al. Serum prolidase enzyme activity and its relation to histopathological findings in patients with non-alcoholic steatohepatitis. J Clin Lab Anal. 2010;24:207-211.

107. Cechowska-Pasko M, Pałka J, Wojtukiewicz MZ. Enhanced prolidase activity and decreased collagen content in breast cancer tissue. Int J Exp Pathol. 2006;87(4):289-96.

108. Yılmaz T. Diyabetik Nefropati, Retinopati Ve Nöropatili Hastalarda Oksidatif Stres Ve Serum Prolidaz Aktivitesi İlişkisi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Kahramanmaraş, 2017.

109. Gürdöl F, Genç S, Yalçin O, Gültepe M. The presence of prolidase activity in amniotic fluid and its evaluation as a maturity test. Biol Neonate. 1995;67(1):34-8.

110. Dizdaroğlu M. Determination of free radical induced damage to DNA. J Free Radical Biology & Medicine. 1991;10:225-42.

111. Aydoğan E. Adrenal İnsidentalomalarda Metabolik Sendrom Sıklığı. SBÜ Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2019.

112. Jeffrey AN, Adrenal In: Seymour I, Schwartz MD (eds): Prıncıples Of Surgery. 1999;2:1630-33.

113. Kebebew E. Adrenal Incidentaloma. N Engl J Med. 22 Nisan 2021;384(16):1542-51.

114. Eni-Aganga I, Lanaghan ZM, Balasubramaniam M, Dash C, Pandhare J. PROLIDASE: A Review from Discovery to its Role in Health and Disease. Front Mol Biosci. 2021;31(8):723003.

115. WHO: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva, WHO Technical Report Series 894, 2000.

116. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD), Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2019.

117. Isler S, Koc F and Ozkocak V. Obezitenin Antropolojik Açıdan Değerlendirilmesi. Social Mentality and Researcher Thinkers Journal. 2020;31:639–646.

118. Ashwell M and Browning L. M. The Increasing Importance of Waist-to-Height Ratio to Assess Cardiometabolic Risk: A Plea for Consistent Terminology. The Open Obesity Journal. 2011;3:70-77.

119. World Health Organisation (WHO). "WHO | Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation, Geneva, 8-11 December 2008."

120. Wagnerova H, Dudasova D, Lazurova I. Hormonal and metabolic evaluation of adrenal incidentalomas. Neoplasma. 2009;56(6):521–5.

121. Peppa M, Koliaki C, Nikolopoulos P, Raptis SA. Skeletal muscle insulin resistance in endocrine disease. J Biomed Biotechnol. 2010;2010:527850.

122. Ermetici F, Malavazos AE, Corbetta S, Morricone L, Dall'Asta C, Corsi MM, Ambrosi B. Adipokine levels and cardiovascular risk in patients with adrenal incidentaloma. Metabolism. 2007 May;56(5):686-92.

123. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, Suzuki T, Watanabe T, Sasano H. Analysis of cortisol secretion in hormonally inactive adrenocortical incidentalomas: study of in vitro steroid secretion and immunohistochemical localization of steroidogenic enzymes. Endocr J. 2001 Apr;48(2):167-74.

124. Tabuchi Y, Otsuki M, Kasayama S, Kosugi K, Hashimoto K, Yamamoto T, et al. Clinical and endocrinological characteristics of adrenal incidentaloma in Osaka region, Japan. Endocrine Journal. 2016;63(1):29–35.

125. Arduc A, Isik S, Ozuguz U, Tutuncu YA, Kucukler FK, Ozcan HN, et al. Relationship between thyroid nodules and non-functioning adrenal incidentalomas and their association with insulin resistance. Endocrine Research. 2014 Aug 23;39(3):99–104.

126. Karakose M, Karbek B, Sahin M, Arslan MS, Topaloglu O, Erden G, et al. The association of autoimmune thyroiditis and non-functional adrenal incidentalomas with insulin resistance. Archives of Endocrinology and Metabolism. 2015 Feb;59(1):42–6.

127. Cho YY, Suh S, Joung JY, Jeong H, Je D, Yoo H, et al. Clinical characteristics and follow-up of Korean patients with adrenal incidentalomas. The Korean Journal of Internal Medicine. 2013;28(5):557-64.

128. Yilmaz N, Avsar E, Tazegul G, Sari R, Altunbas H, Balci MK. Clinical Characteristics and Follow-Up Results of Adrenal Incidentaloma. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 2021 May 20;129(05):349–56.

129. Ahn SH, Kim JH, Baek SH, Kim H, Cho YY, Suh S, et al. Characteristics of Adrenal Incidentalomas in a Large, Prospective Computed Tomography-Based Multicenter Study: The COAR Study in Korea. Yonsei Medical Journal. 2018;59(4):501.

130. Vassilatou E, Vryonidou A, Ioannidis D, Paschou SA, Panagou M, Tzavara I. Bilateral adrenal incidentalomas differ from unilateral adrenal incidentalomas i n subclinical cortisol hypersecretion but not in potential clinical implications. Eur J Endocrinol. 2014 Jul;171(1):37-45.

131. Olsen H, Nordenström E, Bergenfelz A, Nyman U, Valdemarsson S, Palmqvist E. Subclinical hypercortisolism and CT appearance in adrenal incidentalomas: A multicenter study from Southern Sweden. Endocrine. 2012 Aug;42(1):164-73.

132. Androulakis II, Kaltsas GA, Markou A, Tseniklidi E, Kafritsa P, Pappa T, et al. The functional status of incidentally discovered bilateral adrenal lesions. Clin Endocrinol (Oxf). 2011 Jul;75(1):44-9.

133. Vassiliadi DA, Ntali G, Vicha E, Tsagarakis S. High prevalence of subclinical hypercortisolism in patients with bilateral adrenal incidentalomas: a challenge to management. Clin Endocrinol (Oxf). 2011 Apr;74(4):438-44.

134. Morelli V, Palmieri S, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Cairoli E, Zhukouskaya V,et al.Bilateral and unilateral adrenal incidentalomas: biochemical and clinical characteristics. Eur J Endocrinol. 2013 Jan 17;168(2):235-41.

135. Martha Katherine Paniagua Huayllas, Gopi K. Sirineni, Lynette M. Smith, J. Christopher Gallagher, Ravinder J. Singh, Brian C. Netzel, and Claudio E. Kater. Correlation Between Size and Function of Unilateral and Bilateral Adrenocortical Nodules: An Observational Study. American Journal of Roentgenology 2020;214(4):800-807.

136. Hao M, Lopez D, Luque-Fernandez MA, et al. The Lateralizing Asymmetry of Adrenal Adenomas. J Endocr Soc. 2018;2(4):374-385. Published 2018 Mar 16.

137. Garrapa GG, Pantanetti P, Arnaldi G, Mantero F, Faloia E. Body composition and metabolic features in women with adrenal incidentaloma or Cushing's syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2001;86(11):5301-5306.

138. Tuna MM, Imga NN, Doğan BA, Yılmaz FM, Topçuoğlu C, Akbaba G, et al. Non-functioning adrenal incidentalomas are associated with higher hypertension prevalence and higher risk of atherosclerosis. Journal of endocrinological investigation. 2014;37(8):765-8.

139. Akgün Z, Güngüneş A, Durmaz Ş, "Nonfonksiyone Adrenal İnsidentalomalarda İnsülin Rezistansı ve Yeni İnflamatuar Belirteçler". Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 21 (2019):406-416.

140. Kaya H, Ertaş F, İslamoğlu Y, Kaya Z, Atılgan ZA, Çil H, et al. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease. Clin Appl Thromb Hemost. 2014;20(1):50-4.

141. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. J Gynecol Oncol. 2012;23(4):265–73.

142. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:857-63.

143. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts- Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy 2001;102:5-14.

144. Reichlin T, Socrates T, Egli P, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. Clin Chem 2010;56:944-51.

145. Tousoulis D, Antoniades C, Koumallos N, Stefanadis C. Proinflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. Cytokine Growth Factor Rev 2006;17:225-33.

146. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. Am J Cardiol 2008;102:653-7.

147. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, et al. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2006;97:993-6.

148. Tsujimura A, Kawamura N, Ichimura T, et al. Telomerase activity in needle biopsied uterine myoma-like tumors: differential diagnosis between uterine sarcomas and leiomyomas. Int J Oncol 2002;20:361-5.

149. Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, et al. Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer. Breast J 2004;10:195-9.

150. Sin Don D, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? Circulation 2000;107:1511-9.

151. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin Don D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflamation: A systematic review and a meta- analysis. Thorax 2004;59:574-80.

152. Ivovic M, Vujovic S, Penezic Z, et al. İnsülin sensitivity in patients with adrenal incidentaloma. Srp Arh Celok Lek 2006;134:315-319.

153. Peppa M, Boutati E, Koliaki C, Papaefstathiou N, Garoflos E, Economopoulos T, Hadjidakis D, Raptis SA. Insulin resistance and metabolic syndrome in patients with nonfunctioning adrenal incidentalomas: a cause-effect relationship? Metabolism. 2010;59:1435-1441.

154. Erbil Y, Ozbey N, Barbaros U, Unalp HR. Cardiovaskular risk in patients with nonfonctional adrenal incidentaloma:Myth or Realty? World J Surg. 2009;33:2099-2105.

155. Yener S, Barış M, Seçil M, Akıncı B, Çömlekçi A, Yeşil S. Is there an association between non-functioning adrenal adenoma ve endotelial disfonction? J Endocrinol Invest. 2011;34:265-70.

156. Morelli V, Masserini B, Palmieri S. Lipid abnormalities in patients with adrenal incidentalomas: role of subclinical hypercortisolism and impaired glucose metabolism. J Endocrinol Invest. 2015;38:623-628.

157. Androulakis II, Kaltsas GA, Piaditis G, Grossman AB. The clinical significance of adrenal incidentalomas. Eur J Clin. 2011;41:552-560.

158. Nieman LK. Approach to the Patient with an Adrenal Incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:4106-13.

159. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil- lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. J Surg On- col 2005; 91:181-4.

160. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol 2008;34:55-60.

161. Dirican A, Kucukzeybek Y, Somali I, Erten C, Demir L, Can A, Bahriye Payzin K, Vedat Bayoglu I, Akyol M, Koseoglu M, Alacacioglu A, Oktay Tarhan M. The

association of hematologic parameters on the prognosis of patients with metastatic renal cell carcinoma. J BUON. 2013 Apr-Jun;18(2):413-9.

162. Muscogiuri G, Sorice GP, Prioletta A, et al. The size of adrenal incidentalomas correlates with insulin resistance. Is there a cause-effect relationship? Clin Endocrinol (Oxf) 2011;74:300–5.

163. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. Journal of thrombosis and haemostasis. 2005;3(8):1894-904.

164. Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, et al. Trauma-induced coagulopathy. Nat Rev Dis Primers 2021;7:30.

165. Perisanidis C, Psyrri A, Cohen E, Engelmann J, Heinze G, Perisanidis B, et al. Prognostic role of pretreatment plasma fibrinogen in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis. Cancer treatment reviews. 2015;41(10):960-70.

166. Shi Y, Wu Y, Bian C, Zhang W, Yang J, Xu G. Predictive value of plasma fibrinogen levels in patients admitted for acute coronary syndrome. Texas Heart Institute Journal. 2010;37(2):178.

167. Takayama N, Ogawa M, Nakano I, Funatomi H, Hatta Y. Changes of the urinary excretions of hydroxyproline and fibronectin fragment in acute pancreatitis. Nihon Shokakibyo Gakkai zasshi= The Japanese journal of gastro-enterology. 1991;88(8):1579-1583.

168. Oono T, Fujiwara Y, Yoshioka T, Arata J. Prolidase activity in chronic wound and blister fluids. The Journal of dermatology. 1997;24(10):626-635.

169. Aslan M, Nazlıgül Y, Horoz M, Bölükbaş C, Bölükbaş F, Aksoy N, Çelik H, Erel Ö. Serum prolidase activity and oxidative status in helicobacter pylori infection. Clin Biochem. 2007;40:37-40.

170. Söner Y, Gürdöl F, Tuğrul Y, Bekpınar S. Prolidase I activity in liver tissue effects of ethanol and selenium. Research communications in alcohol and substances of abuse. 1995;16:125.

171. Alparslan S, Gültepe M. Serum Prolidase Activity, Its value as an indicator of collagen accumulation in chronic liver diseases. Biyokimya Dergisi. 1993;18: 1-9.

172. Çelik H, Aksoy N, Aslan M, Nalıgül Y, Barut S. Siroz Hastalarında Kollajen Metabolizmasının Bozulması Turk J Biochem. 2005;29:1-172.

173. Altindag O, Erel O, Aksoy N, Selek S, Celik H, Karaoglanoglu M. Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. Rheumatology international. 2007;27(4):339–344.

174. Kaleli S, Akaya A, Akdoğan M, Gültekin F. The Effects of different treatments on prolidase and antioxidant enzyme activities in patients with bronchial asthma. Environmental Toxicology and pharmacology. 2006;22:35-39.

175. Albayrak L, Sogut O, Çakmak S, Gökdemir M. T, Kaya H. Plasma oxidative-stress parameters and prolidase activity in patients with various causes of abdominal pain. The American journal of emergency medicine. 2020;38(1):99-104.

176. Yüksel K. Diyabetik Retinopatili Hastalarda Prolidaz Aktivitesi ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 2018.

177. Sabuncu T, Boduroglu O, Eren MA, Torun AN, Aksoy N. The Value of Serum Prolidase Activity in Progression of Microalbuminuria in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. J Clin Lab Anal. 2016 Sep;30(5):557-62.

178. Hatice Ender Soydinc, Muhammet Erdal Sak, Osman Evliyaoglu, Mehmet Sıddık Evsen, Abdulkadir Turgut, Ali Özler, İsmail Yıldız, Talip Gul Prolidase, Matrix Metalloproteinases 1 and 13 Activity, Oxidative-Antioxidative Status as a Marker of Preterm Premature Rupture of Membranes and Chorioamnionitis in Maternal Vaginal Washing Fluids International Journal of Medical Sciences 2013; 10(10):1344-1351.

179. Göçebe M. Hipertrofili Hastalarda Kan Prolidaz Aktiviteleri. Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa, 2007.

180. Özil G. Kronik Böbrek Hastalarında Serum Prolidaz Aktivitesi ile Bilişsel Fonksiyonlar ve Depresyon Arasındaki İlişki. Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Çorum, 2022.

181. Güven B, Murat C, Mehmet G, Rafet K. Serum prolidase activity in psoriasis patients. Arch Dermatol Res. 2013;305:473–476.

182. Uçar D, Em S, Bozkurt M, Oktayoglu P, Yüksel HK, Çağlayan M et al. Serum prolidase activity in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 2013;46:29-33.

183. Yanez-Mo M, Lara-Pezzi E, Selgas R, et al. Peritoneal dialysis and epithelial to mesenchymal transition of mesothelial cells. N Eng J Med. 2003;348:403-413.

184. Saxena R. Peritoneal dialysis: A viable renal replacement therapy option. Am J Med Sci. 2005;330:36-47.

185. Karakose M, Karbek B, Sahin M, Arslan MS, Topaloglu O, Erden G, et al. The association of autoimmune thyroiditis and non-functional adrenal incidentalomas with insulin resistance. Arch Endocrinol Metab. 2015;59(1):42–6.

186. Ohashi M, Fujio N, Kato K, Nawata H, Ibayashi H. Aging is without effect on the pituitary adrenal axis in men. Gerontology 1986;32:335-9.