



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**FONKSİYONEL ADRENAL KİTLELERİN HEPATOSTEATOZ
İLE İLİŞKİSİ VAR MI?**

Dr. Pelin Gürcan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2025



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**FONKSİYONEL ADRENAL KİTLELERİN HEPATOSTEATOZ
İLE İLİŞKİSİ VAR MI?**

Dr. Pelin Gürcan

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İhsan Ateş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2025

TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğini büyük bir özen ve ustalıkla icra eden, bilgi birikimi, çalışkanlığı ve örnek duruşuyla bizlere yol gösteren, asistanı olmaktan onur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. İhsan ATEŞ'e teşekkür ederim.

Tez sürecimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden faydalanma şansı bulduğum kıymetli tez danışmanlarım Doç. Dr. Emra Asfuroğlu KALKAN ve Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan ZENGİN'e içten teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tez sürecinde sağladığı bilimsel destek ve yol gösterici yaklaşımı için Uzm. Dr. Hüseyin ÇAMLI'ya teşekkür ederim.

Kıymetli katkılarından dolayı kliniğimizin idari sorumlusu Doç. Dr. Enes Seyda ŞAHİNER'e teşekkürlerimi sunarım.

İç hastalıkları asistanlık sürecim boyunca 3. Dahiliye ekibinde birlikte çalışmaktan memnuniyet duyduğum asistan arkadaşlarıma ve bilgi ve deneyimleriyle mesleki gelişimime katkıda bulunan tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında yanımda olan, sevgisini, sabrını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, her başarımda en az benim kadar mutlu olan canım annem Özden KÜLAH'a; her zaman bana güç veren, varlığıyla huzur bulduğum sevgili kardeşim İpek KÜLAH'a kalpten teşekkür ederim.

Desteği, anlayışı ve sevgisiyle her zaman yanımda olan; varlığıyla bana güç veren değerli eşim Tarık GÜRCAN'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Pelin GÜRCAN

Ankara 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	vii
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. ADRENAL BEZİN EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ VE FONKSİYONLARI.....	5
2.2. ADRENAL ADENOM KAVRAMI.....	7
2.3. EPİDEMİYOLOJİ	8
2.4. TARİHÇE	9
2.5. ADRENAL ADENOMLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	10
2.5.1. Malignite Potansiyelinin Değerlendirilmesi	12
2.5.2. Hormonal Durumun Değerlendirilmesi	14
2.5.3. Kortizol Aksı.....	15
2.5.4. Metanefrin Katekolamin Aksı.....	17
2.5.5. Aldosteron Aksı	19
2.5.6. Non Fonksiyonel Adrenal Adenomlar	21
2.5.7. Cushing Sendromu ve Subklinik Cushing Sendromu (Otonom Kortizol Sekresyonu)	22
2.5.8. Feokromasitoma.....	29
2.5.9. Primer Hiperaldosteronizm	33
2.5.10. Adrenal Kitlelere Yaklaşımında Görüntüleme Yöntemleri	35
2.5.11. Adrenal Kitlelerde Cerrahi Tedavi Ve İzlem.....	38
2.6. HEPATOSTEATOZ	40
2.6.1. Adrenal Kitleler ile Hepatosteatozun İlişkisi.....	41
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	44
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI	44
3.2. ÇALIŞMA POPÜLASYONU	44
3.3. KLİNİK VE DEMOGRAFİK VERİLER.....	45
3.4. LABORATUVAR VERİLERİ	45

3.5. BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (BT) VERİLERİ	46
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	47
4. BULGULAR	48
4.1. HEPATOSTEATOZ VARLIĞINA GÖRE DAĞILIMLAR.....	48
4.2. HEPATOSTEATOZ GRADE GÖRE DAĞILIMLAR	52
4.3. HU FARKINA GÖRE HEPATOSTEATOZ VARLIĞINA GÖRE DAĞILIMLAR	55
4.4. FONKSİYONEL DURUMA GÖRE DAĞILIMLAR.....	58
4.5. FONKSİYONEL HASTALARDA HEPATOSTEATOZ VARLIĞINA GÖRE DAĞILIMLAR	61
4.6. FONKSİYONEL ADENOMUN NEDEN OLDUĞU HASTALIĞA GÖRE DAĞILIMLAR	64
5. TARTIŞMA	69
5.1. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	77
6. SONUÇ	79
7. KAYNAKÇA.....	80
8. ÖZGEÇMİŞ	85
9. EKLER.....	86
EK-1. ETİK KURULU ONAYI	86
EK-2. TUEK ONAYI	90

KISALTMALAR

%	: Yüzde
µg	: Mikrogram
17-Hidroksipro	: 17-Hidroksiprogesteron
5-HIAA	: 5-Hidroksiindolasetik Asit
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AKK	: Adrenokortikal Karsinom
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ANJ1	: Anjiyotensin I
ANJ2	: Anjiyotensin II
ARR	: Aldosteron/Renin Oranı
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AVP	: Arginin Vazopressin
AVS	: Adrenal Venöz Örnekleme
BAH	: Bilateral Adrenal Hiperplazi
BMAH	: Bilateral Makronodüler Adrenal Hiperplazi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTAO	: Bilgisayarlı Tomografi Attenuasyon Oranı
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CBG	: Kortizol Bağlayıcı Globulin
CgA	: Kromogranin A
CM	: Santimetre
COMT	: Katekol-O-Metil Transferaz
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CS	: Cushing Sendromu
DHEA-S / DHEASO4	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
dL	: Desilitre
DOPA	: Dihidroksifenilalanin
DST	: Deksametazon Supresyon Testi
ENaC	: Epitelial Sodyum Kanalı

FDG	: Florodeoksiglukoz
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GH	: Büyüme Hormonu
GIP	: Glukoz Bağımlı İnsülinotropik Polipeptid
GIPR	: Glukoz Bağımlı İnsülinotropik Polipeptid Reseptörü
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
h	: Saat
HbA1C	: Glike Hemoglobin A1c
HCG	: Human Koryonik Gonadotropin
HDL / HDL-C	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (Kolesterol)
HPA	: Hipotalamo-Hipofiz-Adrenal Aks
HU	: Hounsfield Ünitesi
HUF	: Hounsfield Ünitesi farkı
HVA	: Homovanilik Asit
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IIAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
IM	: İntramüsküler
IV	: İntravenöz
JG	: Juxtaglomerüler
KC	: Karaciğer
KG	: Kilogram
L	: Litre
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LDL / LDL-C	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Kolesterol)
LH	: Luteinize Edici Hormon
LVP	: Lizin Vazopressin
MACS / SCS	: Subklinik Cushing Sendromu
MAO	: Monoamin Oksidaz
MC2R	: Melanokortin 2 Reseptörü
MCG	: Mikrogram
MEN2	: Multipl Endokrin Neoplazi Tip 2
MEQ	: Miliekivalan
MG	: Miligram

mHU	: Ortalama Hounsfield Ünitesi
MR	: Mineralokortikoid Reseptör
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mU	: Miliünite
NASH	: Non-Alkolik Steatohepatit
NAYK	: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NF1	: Nörofibromatozis Tip 1
Ng	: Nanogram
NMOL	: Nanomol
NSAİİ	: Non-Steroida Antiinflatuar İlaç
PA	: Primer Aldosteronizm
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
pg	: Pikogram
PKA	: Protein Kinaz A
PNMT	: Feniletanolamin-N-Metiltransferaz
PRA	: Plazma Renin Aktivitesi
PRL	: Prolaktin
RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
SCS / MACS	: Subklinik Cushing Sendromu
SH	: Steroid Hormon
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TG	: Trigliserid
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
U	: Ünite
UFC	: İdrarda Serbest Kortizol
VGS	: Visual Grading System
VHL	: Von Hippel-Lindau Sendromu
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
VMA	: Vanilmandelik Asit

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Demografik özellikler	48
Tablo 2.	Görüntüleme bulguları	48
Tablo 3.	Laboratuvar bulguları.....	49
Tablo 4.	Hepatosteatoz varlığını öngören bağımsız prediktörler	51
Tablo 5.	Demografik özelliklerin hepatosteatoz grade göre dağılımları	52
Tablo 6.	Bilgisayarlı tomografi bulguların hepatosteatoz grade göre dağılımları	52
Tablo 7.	Laboratuvar bulguların hepatosteatoz grade göre dağılımları	53
Tablo 8.	Demografik özelliklerin HU farkına göre hepatosteatoz varlığına göre dağılımları	55
Tablo 9.	Bilgisayarlı tomografi bulguların HU farkına göre hepatosteatoz varlığına göre dağılımları	56
Tablo 10.	Laboratuvar bulguların HU farkına göre hepatosteatoz varlığına göre dağılımları	57
Tablo 11.	Demografik özelliklerin fonksiyonel duruma göre dağılımları	58
Tablo 12.	Bilgisayarlı tomografi bulguların fonksiyonel duruma göre dağılımları	59
Tablo 13.	Laboratuvar bulguların fonksiyonel duruma göre dağılımları	59
Tablo 14.	Fonksiyonel hastalarda demografik özelliklerin hepatosteatoz varlığına göre dağılımları	61
Tablo 15.	Fonksiyonel hastalarda bilgisayarlı tomografi bulguların hepatosteatoz varlığına göre dağılımları	61
Tablo 16.	Fonksiyonel hastalarda laboratuvar bulguların hepatosteatoz varlığına göre dağılımları	62
Tablo 17.	Fonksiyonel adenomun neden olduğu hastalığa göre demografik özelliklerin dağılımı	64
Tablo 18.	Fonksiyonel adenomun neden olduğu hastalığa göre bilgisayarlı tomografi bulguların dağılımı	65
Tablo 19.	Fonksiyonel adenomun neden olduğu hastalığa göre laboratuvar bulguların dağılımı	65

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, fonksiyonel adrenal adenomların hepatosteatoz gelişimi üzerindeki etkilerinin incelenmesi, farklı hormon salgılayan adenom alt tiplerinin karaciğer yağlanması üzerindeki rolleri ve hormonlara bağlı metabolik değişimlerin bu sürece katkısının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca fonksiyonel adenomların hepatik steatoz gelişimine nasıl etki ettiği araştırılmış; hormon üreten alt tipler arasında hepatosteatoz sıklığı ve şiddeti bakımından anlamlı farklılıklar olup olmadığı ortaya konulmak istenmiştir. Elde edilecek bulguların, adrenal adenom tanısı alan bireylerde metabolik komplikasyonların erken tanısı ve uygun klinik yönetim stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlaması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak planlanan bu çalışmada, 2019-2023 yılları arasında adrenal adenom tanısı almış 256 hastanın klinik, laboratuvar ve radyolojik verileri incelenmiştir. Hastaların 160'ı non-fonksiyonel, 96'sı fonksiyonel adenom olarak sınıflandırılmıştır. Fonksiyonel adenomlar; Cushing sendromu, feokromasitoma ve primer hiperaldosteronizm olarak üç alt gruba ayrılmıştır. Hepatosteatoz tanısı, BT görüntüleme ile karaciğer-dalak HU farkı ve karaciğer/dalak BT atenuasyon oranı temel alınarak konulmuştur.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $53,8 \pm 11,5$ yıl olup, %60'ı kadındı. Hepatosteatoz sıklığı %55,9 olarak saptandı. Fonksiyonel adenomların %38,5'i Cushing, %32,3'ü feokromasitoma, %29,2'si ise primer hiperaldosteronizm idi. Fonksiyonel adenom varlığı ile hepatosteatoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ancak hepatosteatoz varlığı olan hastalarda ortalama glukoz, ALT, GGT, trigliserid ve sT3 düzeyleri anlamlı derecede daha yüksek; HDL kolesterol ve estradiol düzeyleri ise daha düşük saptandı. Çok değişkenli regresyon analizine göre, artan glukoz, trigliserid ve sT3 düzeyi hepatosteatoz için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Fonksiyonel adrenal adenomların, karaciğer yağlanması gelişimi üzerinde doğrudan belirleyici bir etkisi bulunmamaktadır. Ancak, metabolik parametreler ve bireysel risk faktörleriyle birlikte değerlendirildiğinde, daha karmaşık

ilişkilerin söz konusu olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, adrenal adenom tanılı hastalarda hepatosteatoz riskinin değerlendirildiği ileri prospektif ve multidisipliner çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Adrenal adenom, Cushing sendromu, Feokromositoma, Fonksiyonel adenom, Hepatosteatoz, Primer hiperaldosteronizm



ABSTRACT

Objective: This study aimed to investigate the effects of functional adrenal adenomas on the development of hepatic steatosis, evaluate the roles of different hormone-secreting adenoma subtypes in liver fat accumulation, and assess the contribution of hormone-related metabolic changes to this process. Additionally, it sought to determine how functional adenomas influence hepatic steatosis development and whether there are significant differences in the prevalence and severity of hepatic steatosis among the hormone-secreting subtypes. The findings are expected to contribute to the early diagnosis of metabolic complications and the development of appropriate clinical management strategies in individuals diagnosed with adrenal adenomas.

Materials and Methods: In this retrospective study, clinical, laboratory, and radiological data of 256 patients diagnosed with adrenal adenoma between 2019 and 2023 were reviewed. Of these, 160 were classified as non-functional adenomas and 96 as functional adenomas. Functional adenomas were further categorized into three subgroups: Cushing's syndrome, pheochromocytoma, and primary hyperaldosteronism. The diagnosis of hepatic steatosis was based on computed tomography (CT) imaging, specifically using the liver-spleen Hounsfield Unit (HU) difference and the liver-to-spleen attenuation ratio.

Results: The mean age of the patients included in the study was 53.8 ± 11.5 years, and 60% were female. The overall prevalence of hepatic steatosis was found to be 55.9%. Among the functional adenomas, 38.5% were Cushing's syndrome, 32.3% were pheochromocytoma, and 29.2% were primary hyperaldosteronism. No statistically significant association was found between the presence of functional adenomas and hepatic steatosis. However, patients with hepatic steatosis had significantly higher levels of glucose, ALT, GGT, triglycerides, and sT3, and significantly lower levels of HDL cholesterol and estradiol. According to multivariate regression analysis, elevated glucose, triglycerides, and sT3 levels were identified as independent risk factors for hepatic steatosis.

Conclusion: Functional adrenal adenomas do not have a direct determinative effect on the development of hepatic steatosis. However, when considered alongside metabolic parameters and individual risk factors, more complex relationships may exist. Therefore, prospective and multidisciplinary studies are needed to better assess the risk of hepatic steatosis in patients with adrenal adenomas.

Keywords: Adrenal adenoma, Cushing's syndrome, Functional adenoma, Hepatic steatosis, Pheochromocytoma, Primary hyperaldosteronism



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Adrenal adenomlar, genellikle benign karakterde olan ve adrenal bezin korteksinden kaynaklanan solid lezyonlardır. Günümüzde çoğu adrenal adenom, başka nedenlerle yapılan abdominal görüntülemeler sırasında rastlantısal olarak saptanmakta ve bu nedenle "adrenal insidentaloma" olarak adlandırılmaktadır. Toplumda görülme sıklığı özellikle yaş ilerledikçe artmakta olup, bu durum yaşlı bireylerde daha sık karşılaşılan bir klinik tabloya dönüşmektedir. Klinik açıdan adrenal adenomlar, hormon salgılama durumlarına göre iki ana gruba ayrılır: hormon üretenler (fonksiyonel adenomlar) ve hormon üretmeyenler (non-fonksiyonel adenomlar). Fonksiyonel adenomlar, adrenal korteksten kortizol, aldosteron gibi steroid hormonlar ya da medulladan katekolaminler salgılayarak sistemik etkiler oluşturabilirler. Bu adenomlar sırasıyla Cushing sendromu, primer hiperaldosteronizm (Conn sendromu) ve feokromasitoma gibi klinik tablolarla ilişkilidir. Non-fonksiyonel adenomlar ise hormonal belirti vermezler; ancak bazı hastalarda subklinik hormonal aktivite gösterebildikleri ileri sürülmektedir. Bu durum, başlangıçta sessiz seyreden lezyonların zamanla sistemik metabolik dengeyi etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Adrenal hormonların glukoz ve lipid metabolizması üzerindeki etkileri uzun zamandır bilinmektedir. Kortizol; glukoneogenezi artırarak kan şekeri düzeylerini yükseltir, periferik dokularda insülin duyarlılığını azaltır ve visceral yağlanmayı destekler. Aldosteron ise inflamasyon, oksidatif stres ve fibrozis mekanizmalarını tetikleyerek insülin direncine katkıda bulunabilir. Katekolamin fazlalığına bağlı lipoliz artışı da dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeylerini yükselterek karaciğerde yağ birikimini kolaylaştırabilir. Bu etkiler, metabolik sendrom bileşenleri olan abdominal obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi ve hipertansiyon gibi bozukluklarla örtüşmektedir. Dolayısıyla adrenal adenomlar, özellikle hormon aktif olanlar, sistemik metabolik profili önemli ölçüde etkileyebilir.

Hepatosteatoz ya da non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), karaciğer hücrelerinde trigliserid birikimi ile karakterize olup, alkol kullanımına bağlı olmayan en sık görülen karaciğer hastalıklarından biridir. NAYKH, klinik yelpazesi açısından basit steatozdan başlayıp non-alkolik steatohepatit (NASH), fibrozis ve siroza kadar

ilerleyebilen bir süreçtir. Hepatosteatozun gelişiminde başlıca rol oynayan mekanizma insülin direnci olup, bu durum hepatik lipogenez artışı, serbest yağ asidi akışında artış, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve oksidatif stres gibi birçok faktörle ilişkilidir. Ayrıca metabolik sendrom bileşenleri olan abdominal obezite, tip 2 diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon gibi bozukluklar da hepatik yağlanma için majör risk faktörleridir. Bu tabloya eşlik eden sistemik inflamasyon ve oksidatif stres süreçleri, karaciğerde hasarın ilerlemesine zemin hazırlar. Dolayısıyla hepatosteatoz, yalnızca bir karaciğer hastalığı değil, aynı zamanda metabolik bozuklukların karaciğerdeki yansıması olarak da kabul edilmektedir.

Adrenal adenomlara sahip bireylerde görülen hormonal değişimlerin metabolik bozukluklara ve dolaylı olarak hepatosteatoza katkı sağlayabileceği yönünde artan bir farkındalık vardır. Ancak mevcut literatür incelendiğinde, adrenal adenomların özellikle metabolik parametreler üzerindeki etkilerini sistematik olarak inceleyen ve bu etkiler ile karaciğer yağlanması arasındaki ilişkiyi doğrudan araştıran çalışmaların sayısının oldukça sınırlı olduğu görülmektedir. Mevcut çalışmaların büyük bölümü adrenal adenomların prevalansına veya hormonal profiline odaklanmakta, metabolik sonuçlar ve hepatik etkiler geri planda kalmaktadır. Bu boşluk, adrenal adenomların metabolik komplikasyonlar açısından oluşturabileceği riskleri değerlendirme ihtiyacını ortaya koymaktadır.

Bu çalışmanın hipotezi; fonksiyonel adrenal adenomlarda sentezlenen hormonların, glukoz ve lipid metabolizması üzerinde yarattığı bozulmalar aracılığıyla hepatosteatoz gelişimini kolaylaştırdığı yönündedir. Buna göre, fonksiyonel adenomlara sahip bireylerde karaciğer yağlanmasının daha sık görüldüğü ve bu ilişkinin hormon düzeyleri ve metabolik parametrelerle bağlantılı olduğu varsayılmaktadır. Ayrıca non-fonksiyonel adenomların da bu sürece katkı sağlayabileceği düşünülmekte ve bu iki grup arasında metabolik profil ve hepatosteatoz açısından anlamlı farklılıklar olup olmadığı araştırılmaktadır.

Çalışmada bu doğrultuda, fonksiyonel ve non-fonksiyonel adrenal adenom tanısı almış bireylerde hepatosteatoz sıklığını belirlemek, karaciğer yağlanması ile adrenal hormon düzeyleri ve temel metabolik parametreler (glukoz, insülin direnci,

lipid profili) arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmıştır. Ayrıca fonksiyonel adenom alt tipleri olan Cushing sendromu, feokromasitoma ve primer hiperaldosteronizm grupları arasında hepatosteatoz sıklığı ve şiddeti açısından farklılık olup olmadığının ortaya konulması da çalışmanın hedefleri arasındadır.



2. GENEL BİLGİLER

Adrenal adenomlar, adrenal bezin benign tümörleri olup, adrenal bezin en sık görülen kitle lezyonları arasındadır. Görüntülemelerde sıklıkla rastlantısal olarak tespit edilen adrenal adenomlar, adrenal bezin korteks adı verilen dış tabakasından kaynaklanırlar ve epitelyum hücrelerinden köken alırlar. Adrenal korteks, steroid yapılı hormonları üreten bir bölgedir. Eğer adrenal adenom hormon üretiyorsa fonksiyonel (hormon aktif) adenom, hormon üretimi yoksa fonksiyonsuz adenom olarak adlandırılır. Adrenal adenomların %85'i fonksiyonsuz olup genellikle herhangi bir belirti vermezler. Fonksiyonel adrenal adenomlar ise tedavi edilmezse ciddi sonuçlara yol açabilirler.

Çoğu adrenal adenom, adrenal ile ilişkili olmayan semptomları olan hastalarda yapılan abdomen BT veya MRG sonucu rastlantısal olarak tespit edilmektedir. Yapılan çalışmalar, bu tür tetkiklerin %0.3-11'inde insidental olarak adrenal kitlelerin saptandığını göstermektedir. Bu vakaların %80'ini fonksiyonsuz adenomlar oluşturmaktadır. Fonksiyonsuz adrenal adenomlar genellikle asemptomatik olup hastalar üzerinde herhangi bir belirti oluşturmazlar. Bununla birlikte, semptomsuz hastalarda bile detaylı incelemeler sonucunda adrenal adenomların belli bir miktarda steroid hormonu ürettiği tespit edilebilmektedir. En sık görülen hormon fazlalığı ise kortizol aşırı üretimi ile ilişkilidir [1].

Adrenal adenomlar, kortizol salgısında artışa neden olarak metabolik etkileri tetikleyebilir. Özellikle kortizolün yağ birikimini artırıcı etkisi olduğu bilinmektedir. Adrenal insidentalomaların hafif kortizol fazlalığına yol açarak, hem hemodinamik değişiklikler hem de inflamatuvar yollar aracılığıyla pankreatik β -hücre disfonksiyonu, insülin direnci ve visseral obezite ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir [2].

Hepatosteatozun da insülin direnci ve obezite ile ilişkili olduğu birçok çalışma ile desteklenmektedir. Yapılan çalışmalarda, bu etkiler nedeniyle hepatosteatozun özellikle Cushing sendromu ile ilişkilendirildiği görülmektedir [3].

2.1. ADRENAL BEZİN EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ VE FONKSİYONLARI

Adrenal bezler, vücutta çift taraflı bulunan, yaklaşık 4-5 gram ağırlığında olan ve lateral retroperitoneal bölgede konumlanan suprarenal endokrin organlardır. Perirenal fasya ile çevrili olan bu bezler, her iki böbreğin üst-orta kısmını kaplar. Sağ adrenal bez üçgen, sol adrenal bez ise hilal şeklinde olup, sağ tarafta 12. kaburganın önünde, sol tarafta ise 11. ve 12. kaburgaların önünde ve omurga kolonunun lateral kenarında yer alır [4].

Adrenal bezler, embriyolojik kökenleri farklı olan iki endokrin organdan oluşur: korteks ve medulla. Adrenal korteks, gebeliğin 5. haftasında gonadların yanında bulunan mezodermal dokudan gelişir. Bu yakın ilişki nedeniyle ektopik kortikal doku testis, spermatik kord veya over çevresinde bulunabilir. Adrenal medulla ise ektodermal kökenli nöral krest hücrelerinden gelişir. Bu hücreler paraaortik ve paravertebral alanlara göç ederken, bazı bölgelerde ekstraadrenal medüller doku olarak kalabilir. En büyük kalıntı, inferior mezenterik arter yakınındaki Zuckerlandl tüberküldür. Adrenal medüller doku, boyun, mesane ve paraaortik alanlarda da bulunabilir ve burada paraganglioma gelişebilir [5].

Adrenal bezler doğumda böbreğin üçte biri boyutunda olup, yetişkinlikte böbreğe oranla küçülerek 30'da birine düşer. Adrenal korteks, yüksek lipid içeriği nedeniyle koyu sarı renkte olup, granüler yüzeyi ve sert kıvamıyla perirenal yağ dokusundan ayırt edilebilir. Toplam adrenal hacmin %80-90'ını korteks, %10-20'sini ise kırmızı-kahverengi renkteki medulla oluşturur [5].

Yetişkinde her bir adrenal bez yaklaşık 5 cm uzunluğunda, 3 cm genişliğinde, 10 mm kalınlığında olup, ağırlıkları 4-5 gramdır. Stresin etkisiyle terminal hastalarda bu ağırlığın 22 grama kadar çıkabildiği bildirilmiştir. Adrenal bezlerin sağ ve sol olanları simetrik, ancak sol adrenal bez daha aşağıda bulunur ve böbreğin üst polüne anteromedial yönde yerleşir. Adrenal kapsülün altında, zona glomerulosa korteksin yaklaşık %15'ini oluşturur [6].

Adrenal bezlere üç ana arter besleme yapar: superior suprarenal arter (frenik arterden), orta suprarenal arter (aorttan) ve inferior suprarenal arter (böbrek arterinden). Bu arterler, adrenal bezlere yaklaşık 50 küçük arteriyol sağlayarak kapsüler arteriyoler bir ağ oluşturur. Bu damar ağı, sinüzoid yapıda kılcak damarlar aracılığıyla korteksin derinliklerine kadar uzanır. Zona reticularis bölgesinde, medullaya doğru ilerleyen ve merkezi bir damara açılan ikinci bir damar ağı oluşur. Venöz drenajda, sağ adrenal veni doğrudan vena kavaya, sol adrenal veni ise sol renal vene boşalır. Adrenal bezlerin sinirsel bağlantıları oldukça yoğundur. Çölyak pleksusu ve sempatik sinir sistemi ile ilişkili abdominopelvik splanchnik sinirler, adrenal bezlere ulaşır. Frenik ve vagal sinirlerden gelen parasempatik lifler de bu bağlantıya katılır. Adrenal kapsülü geçtikten sonra, sinir lifleri korteks ve medullaya kadar uzanan bir subkapsüler sinir ağı oluşturur. Adrenal bezin iç sinir sistemi, korteks, medulla ve subkapsüler bölgede bulunan ganglion hücrelerinden kaynaklanır. Özellikle adrenal medullada, pregangliyonik sempatik lifler doğrudan kromaffin hücrelerine ulaşarak sinaps yapmadan etkilerini gösterir [6].

Adrenal bezin korteksi, üç histolojik katmandan oluşur: dışta zona glomerulosa, ortada zona fasciculata ve iç kısımda zona retikularis bulunur. En dıştaki zona glomerulosa, glomerül benzeri küçük hücre gruplarından oluşur ve oldukça kompakt bir yapıya sahiptir. Bu bölgedeki hücreler, özellikle dış tabakalarda aldosteron sentaz enzimi üretir ve aldosteron sentezinden sorumludur. Zona glomerulosa'nın altında yer alan zona fasciculata, büyük hücrelerin radyal dizilimleri oluşturduğu ve böbrek üstü bezinin büyük bir kısmını kaplayan katmandır. En içte bulunan zona reticularis ise, hücrelerin ağ benzeri bir düzen oluşturduğu ve böbrek üstü medullasını çevreleyen bölgedir.

Adrenal bezin en önemli mineralkortikoidi olan aldosteron, zona glomerulosa hücreleri tarafından angiotensin II ve ekstraselüler potasyum seviyelerinin etkisiyle üretilir. Aldosteron, kolonda, tükürük bezlerinde ve böbreğin distal tübüllerinde sodyumun geri emilimini arttırırken potasyum ve hidrojen iyonlarının atılmasını sağlar. Glukokortikoidler, özellikle kortizol, zona fasciculata hücreleri tarafından ACTH etkisiyle üretilir ve vücudun enerji depolarının serbest bırakılmasına yardımcı olur. Kortizol, vücuda stres altında enerji sağlamada yardımcı olur ve HPA aksını

denetleyerek ACTH üretimini engeller. Steroidogenez süreci, kolesterolün adrenal kortekse taşınmasından sonra bir dizi enzim aracılığıyla gerçekleşir.

Adrenal medullada, katekolaminlerin (dopamin, norepinefrin, epinefrin) üretimi, L-tyrozin adlı amino asidin önce L-DOPA'ya dönüşmesiyle başlar. Bu süreç, ardından L-DOPA'nın nörotransmitterler olan dopamin, norepinefrin ve epinefrine dönüşmesiyle devam eder. Epinefrin, adrenal medullada üretilen tek katekolamindir. Katekolaminlerin metabolizması, çeşitli yollardan yapılır ve metabolitler çoğunlukla adrenal medullada oluşur. Feokromasitoma ve paraganglioma gibi hastalıklarda, bu metabolitlerin düzeylerinin yükselmesi, hastalığın tanısında daha hassas ve özgül bir gösterge olabilir [7].

2.2. ADRENAL ADENOM KAVRAMI

Adrenal adenom, adrenal korteksten köken alan, genellikle benign (iyi huylu) bir tümördür. Hormon üretebilen (fonksiyonel) veya üretmeyen (non-fonksiyonel) olabilir. Fonksiyonel adenomlar Cushing sendromu, primer aldosteronizm (Conn sendromu) veya androjen fazlalığı gibi klinik tablolara yol açabilirken, non-fonksiyonel adenomlar genellikle belirti vermez ve tesadüfen saptanır. Çoğu küçük boyutludur (1-2 cm) ve herhangi bir semptom oluşturmaz.

Endokrin hastalık şüphesi olmadan yapılan görüntülemeler sırasında rastlantısal olarak tespit edilen 1 cm'den büyük çaplı olan herhangi bir adrenal kitle, adrenal insidentaloma olarak adlandırılır. Son yıllarda görüntüleme tekniklerindeki ilerlemelerle birlikte adrenal kitlelerin saptanma oranı artmış olup, insidentalomalar özellikle ileri yaş grubunda daha sık görülmektedir. Klinik pratiğin önemli bir konusu olan adrenal insidentalomanın görülme sıklığı yaşla birlikte artarak %3-%10 arasında değişir. Vakaların %50-60'ı sağ, %30-40'ı sol, %10-15'i ise her iki adrenal bezde birden yer alır. Adrenal insidentalomaların en yaygın nedeni adrenal adenom olsa da, feokromasitoma, karsinom, metastaz, kist ve diğer adrenal lezyonlar da bu kategoriye girebilir. Bu nedenle, adrenal insidentaloma geniş bir tanı spektrumuna sahip klinik bir terimdir ve her adrenal adenom insidentaloma olabilirken, her adrenal insidentaloma adenom değildir.

Yeni tespit edilen bir adrenal kitlenin değerlendirilmesinde, hem kitlenin malignite potansiyelini hem de hormonal aktivite gösterip göstermediğini belirlemek, uygun tedavi planlaması açısından büyük önem taşımaktadır.

Adrenal kitlelerin yaklaşık %5 ila %8'inde malign özellikler tespit edilir. Malignite riski; özellikle genç hastalarda, ekstrarenal bir kanser öyküsü bulunanlarda, büyük boyutlu ve belirsiz radyolojik özelliklere sahip kitlelerde ve her iki adrenal bezde de kitle saptanan hastalarda daha yüksektir. Adrenal kortikal karsinom (AKK) nadir görülmekle birlikte, tümör çapı büyüdükçe AKK riski artar; 4 cm'den küçük olan adrenal kitlelerin yaklaşık %2'si, 6 cm'den büyük olanların ise %25'i AKK olarak teşhis edilmiştir. Mansmann ve arkadaşlarının çalışmasına göre; adrenal insidentaloma vakalarının %41'i adenom, %19'u metastaz, %10'u AKK, %9'u miyelolipom ve %8'i feokromasitomadır. Daha nadir görülen adrenal kitleler arasında adrenal kistler, ganglionöromlar, hematomlar ve enfeksiyöz/infiltratif hastalıklar bulunmaktadır.

Hormonal açıdan değerlendirildiğinde; adrenal kitlelerin çoğunda belirgin hormon fazlalığı gözlenmezken, hafif düzeyde kortizol salgılanması bazı hastalarda %30 ila %50 oranında tespit edilebilir. Bu durum, kardiyovasküler hastalık riskini artırarak metabolik bozukluklara yol açabileceğinden, adrenal kitle saptanan tüm hastaların ileri tetkik edilmesi önerilir. Adrenal insidentolama hastalarında en sık görülen endokrin bozukluk kortizol fazlalığı olup, prevalansı %5-%30 arasında değişmektedir. Primer aldosteronizm %2 (1.1%-10%) oranında, feokromasitoma ise %5 oranında saptanır. Özetle, çoğu adrenal lezyon benign ve hormonal olarak inaktif olsa da, bazı hastalarda feokromasitoma, hiperaldosteronizm veya kortizol fazlalığı gibi endokrin bozukluklar gelişebilir [1, 8, 9].

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Bilgisayarlı tomografi kullanımının artmasıyla birlikte, adrenal insidentalomalar daha sık tespit edilmeye başlanmıştır. Çeşitli çalışmalar, adrenal insidentalomaların prevalansını %0,35 ile %1,9 arasında rapor ederken, otopsi serilerinde bu oran %2,3 olarak bildirilmiştir. Adrenal adenomlar, adrenal insidentalomaların yaklaşık %54 ile %75'ini oluşturur.

Çoğu çalışma, adrenal adenomların kadınlarda daha yaygın olduğunu gösterse de, bazı büyük Kore çalışmalarında erkeklerin daha fazla etkilendiği görülmüştür. Tanı konulan hastaların ortalama yaşı 57 olup, yaş aralığı 16 ile 83 arasında değişmektedir [10].

Adrenal insidentalomaların yaklaşık %15'i hormon salgılamaktadır. Hiperkortizolizm oranı %1 ile %29 arasında değişirken, hiperaldosteronizm oranı %1,5 ile %3,3 olarak bildirilmiştir. Feokromasitoma ise %1,5 ile %11 oranında görülmektedir. Nadir durumlarda, iki taraflı adrenal nodüller saptanabilir ve bu durum metastatik hastalık, konjenital adrenal hiperplazi, lenfoma, enfeksiyonlar ve infiltratif hastalıklar gibi olasılıklarla karışabilir.

Bu bulgular, adrenal adenomların tanı ve yönetimini doğrudan etkileyebilir ve hormonal etkilerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini gerektirir [6].

2.4. TARİHÇE

Adrenal bezlerin anatomisi ilk kez 1563 yılında Bartholomeo Eustacius tarafından tanımlanmış, işlevsel önemi ise 1855 yılında Thomas Addison tarafından ortaya konmuştur. Addison'ın çalışmalarının ardından Brown-Séquard, birçok küçük hayvanda bilateral adrenalectomi gerçekleştirerek adrenal bezlerin yaşam için hayati bir öneme sahip olduğunu göstermiştir. 19. yüzyılda mikroskopi tekniklerinin gelişmesi, adrenal bezlerin anatomisinin daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesine olanak sağlamıştır [7].

1856 yılında Brown-Séquard, adrenal bezlerin fonksiyonel önemini ortaya koymuştur. 1886'da Frankel, ilk kez medüller adrenal kitlenin tanımını yaparken, 1912'de Pick, feokromasitoma terimini kullanmıştır. Feokromasitoma cerrahisi, 1926'da Roux ve 1927'de Charles Mayo tarafından gerçekleştirilmiştir.

1930'lardan sonra adrenokortikosteroid hormonlar keşfedilmeye başlanmıştır. 1932'de Harvey Cushing, glukokortikoid aşırı salgısını tanımlamış, 1935'te Marvin Kuizenga, adrenalini kromatografik yöntemle ayırmıştır. Bir yıl sonra Kendall,

Wintersteiner ve Reichstein, adrenal bezden farklı etken maddeler izole etmişlerdir. Bu maddeler arasında 17-Hidroksi-11-dehidro-kortikosteron, daha sonra kortizon olarak adlandırılmıştır. 1946 yılına kadar toplam 39 farklı etken madde izole edilmiş ve 1953'te Reichstein, aldosteronu keşfetmiştir [11].

2.5. ADRENAL ADENOMLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Adrenal bezler, metabolizma, tuz-su dengesi ve stres yanıtını düzenleyen hormonlar üretir. Otopsi çalışmalarına göre, adrenal kitleler insanlarda en yaygın görülen tümörler arasındadır ve 50 yaş üstü bireylerde en az %3 oranında tespit edilmektedir. Günümüzde gelişmiş görüntüleme tekniklerinin yaygınlaşmasıyla birlikte, rastlantısal olarak saptanan adrenal kitlelerin sayısı artmıştır.

Bu kitlelerin değerlendirilmesi için ayrıntılı bir hasta öyküsü, fizik muayene ve hormonal inceleme gereklidir. Özellikle feokromasitoma, subklinik glukokortikoid fazlalığı, primer aldosteronizm (Conn sendromu) veya hormon üreten diğer tümörler açısından hasta değerlendirilmelidir. Çoğu adrenal kitle sağlık açısından herhangi bir sorun oluşturmazken, küçük bir kısmı ciddi hormonal hastalıklara neden olabilir. Malignite riski düşük olup, yalnızca 1/4000 oranında kanseröz özellik gösterir. Adrenal tümörlerin %62'si hormon salgılayan, %38'i non-fonksiyoneldir [12].

Adrenal insidentalomaların yönetiminde en önemli faktör, lezyonun fonksiyonel olup olmadığı ve malignite riskidir. Bu süreçte 1 mg deksametazon supresyon testi ve idrar veya plazma fraksiyone metanefrin ölçümü önerilmektedir. Hipertansiyonlu hastalarda ise primer aldosteronizmin araştırılması için serum potasyum, plazma aldosteron konsantrasyonu ve plazma renin aktivitesi değerlendirilmelidir. Görüntüleme bulguları miyelolipom veya adrenal kist ile uyumlu olan hastalar bu testlerden muaf tutulabilir.

Kitlelerin boyutu ve görüntüleme özellikleri, malignite şüphesinin değerlendirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılan incelemelerde, 10 Hounsfield Unit (HU) altında yoğunluk değeri gösteren, düzgün kenarlı ve homojen kitleler genellikle benign adenomlarla uyumludur. Genel

olarak 4 cm'den küçük kitleler benign kabul edilirken, 6 cm'den büyük olanlar için malignite riski arttığından cerrahi önerilmektedir. 4-6 cm arasındaki kitleler için en uygun yönetim kesin olarak belirlenmemiştir; ancak eğer hormon üretmiyor ve görüntüleme özellikleri benign ile uyumluysa, takip tercih edilebilir [13].

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de BT kadar etkili bir yöntem olup, kimyasal kayma tekniğiyle benign adenomların tespitinde kullanılabilir. Ancak, bu yöntemin kontrastsız BT'ye üstünlüğüne dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Radyoizotop sintigrafisi yöntemlerinin (I-131 MIBG, PET taramaları gibi) halen klinik kullanımı sınırlı olup, kesin tanıda kullanımları üzerine yeterince veri bulunmamaktadır.

İnce iğne aspirasyon biyopsisinin kullanımı dikkatli değerlendirilmelidir ve yalnızca görüntüleme ve biyokimyasal testlerin yetersiz kaldığı durumlarda tercih edilmelidir. Adrenal metastaz şüphesi olan hastalarda kullanılabilir; ancak feokromasitoma ihtimali ekarte edilmeden yapılmamalıdır, çünkü hipertansif krize neden olabilir. Ayrıca, İİAB'nin benign tanı vermesi maligniteyi kesin olarak dışlamaz, çünkü yanlış negatif oranı yüksektir. Bu nedenle, İİAB'nin kullanımı özellikle kanser şüphesi bulunan ve görüntüleme yöntemleriyle kesin sonuca ulaşamayan hastalarda düşünülmelidir [12].

İtalya'da yapılan geniş çaplı bir çalışmada, 1.013 adrenal insidentaloma vakası incelenmiş ve malignite riskinin tümör çapı ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 887 hastanın büyük çoğunluğu 50-60 yaşlarında olup, kadınlarda insidentalomaların daha sık görüldüğü saptanmıştır. Operasyon uygulanan hastalar arasında adrenokortikal kanser oranı %12, feokromasitoma sıklığı ise %10 olarak belirlenmiştir. Bulgular, kitlelerin dansitesi, şekli ve sınırlarının malignite açısından önemli belirteçler olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle, özellikle büyük ve şüpheli görüntüleme bulgularına sahip kitlelerde biyokimyasal tarama ve cerrahi değerlendirme gereklidir [14].

Cerrahi tedavi, feokromasitoma tanısı alan, 6 cm'den büyük kitleleri olan veya 4 cm'den büyük olup ek risk faktörleri taşıyan hastalara uygulanmalıdır. Günümüzde

laparoskopik adrenalektomi, adrenal kitlelerin cerrahi yönetiminde daha sık kullanılan minimal invaziv bir yöntem haline gelmiştir.

Bu hastaların takibinde, fonksiyon göstermeyen adrenal kitlelerin zamanla büyüyebileceği, ancak bu büyümenin klinik olarak anlamlı olup olmadığının belirsiz olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. %5 ila %25 oranında en az 1 cm'lik bir büyüme görülebilir, ancak malignite riski oldukça düşüktür. Bununla birlikte, bazı hastalarda zamanla hormon üretimi artabilir ve özellikle 3 cm ve üzerindeki kitlelerde bu olasılık daha fazladır. Küçük (<3 cm) ve non-fonksiyonel nodüllerin kansere dönüşme riski düşük olduğundan, uzun vadeli sıkı takip her zaman gerekli olmayabilir. En az 6 ay arayla yapılan iki görüntüleme çalışmasında stabil kalan ve 4 yıl boyunca hormon üretimi göstermeyen kitleler için ek takip gerekmebilir. Bu nedenle, her hastanın bireysel özellikleri ve klinik değerlendirmesi dikkate alınarak izlem ve tedavi süreci belirlenmelidir [12].

2.5.1. Malignite Potansiyelinin Değerlendirilmesi

Adrenal kitlelerin yönetiminde, hormonal aktivitenin yanı sıra malignite riskinin belirlenmesi de büyük önem taşır. Çoğu adrenal kitle iyi huylu olmakla birlikte, bazıları adrenal korteks veya medulladan köken alan malign tümörler ya da metastatik lezyonlar olabilir. Bu nedenle, adrenal kitlelerin değerlendirilmesi sırasında olası malignite riskinin dikkatlice analiz edilmesi ve uygun takip veya tedavi stratejilerinin belirlenmesi gerekmektedir [15, 16].

Malignite açısından değerlendirilen adrenal kitlelerde öncelikle hastanın klinik özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Önceden kanser öyküsü bulunan hastalarda adrenal metastaz riski daha yüksek olduğundan, bu hastalarda adrenal kitle saptandığında malignite açısından daha dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır. Özellikle akciğer, meme, böbrek, melanom ve gastrointestinal sistem kaynaklı maligniteler adrenal bezlere metastaz yapabilmektedir. Bununla birlikte, primer adrenal maligniteler arasında en sık görülen adrenal kortikal karsinom (AKK) olup agresif seyir gösteren ve erken dönemde yayılabilen nadir bir tümördür [12].

Adrenal kitlelerin malignite potansiyelini değerlendirmede bazı klinik ve laboratuvar bulguları yol gösterici olabilir. Hızlı büyüme gösteren, 4 cm'den büyük olan ve hormonal aktivite gösteren adrenal kitleler malignite açısından daha yüksek risk taşımaktadır. Ancak 4 cm'den küçük kitlelerin de malign olabileceği unutulmamalıdır. Semptomatik kitleler, özellikle hızlı kilo kaybı, belirgin karın veya yan ağrısı ve cushingoid belirtilerle seyreden kortizol fazlalığı gibi paraneoplastik sendromlara yol açan durumlar malignite açısından şüpheli olarak değerlendirilmelidir [16, 17].

Adrenal malignitelerin değerlendirilmesinde laboratuvar testleri ve hormon profili de önemlidir. Özellikle kortizol, aldosteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), metanefrinler ve 17-hidroksiprogesteron gibi hormonların ölçümü, adrenal kortikal karsinom veya feokromasitoma gibi malign tümörleri saptamada yardımcı olabilir. Özellikle yüksek DHEA-S seviyesi, adrenal kortikal karsinom lehine bir bulgu olarak değerlendirilmelidir [13].

Hormon profili ve klinik değerlendirme ile birlikte adrenal kitlelerin malignite riskini değerlendirmede takip edilmesi gereken en önemli kriterlerden biri kitlelerin zaman içindeki büyüme hızıdır. Eğer adrenal kitle 6-12 ay içinde 1 cm'den fazla büyüme gösteriyorsa malignite açısından daha ileri değerlendirme gereklidir. Ayrıca, metastatik olasılığı yüksek olan hastalarda sistemik taramalar ve ek görüntüleme yöntemleri kullanılabilir.

Adrenal kitlelerin malignite riski taşıdığı düşünüldüğünde, hastanın genel sağlık durumu, yaşı ve ek hastalıkları da göz önünde bulundurularak uygun yönetim planı belirlenmelidir. şüpheli kitlelerde cerrahi eksizyon önerilirken, metastatik veya cerrahiye uygun olmayan hastalarda onkolojik değerlendirme gerekmektedir. Bunun yanı sıra, düşük riskli ancak takip gerektiren adrenal kitlelerde düzenli klinik ve radyolojik değerlendirme yapılmalı ve zaman içindeki değişimler dikkatle izlenmelidir.

Sonuç olarak, adrenal kitlelerin malignite açısından değerlendirilmesi, hastanın klinik durumu, hormonal aktivite, laboratuvar testleri ve büyüme hızı gibi birçok

faktörün bir arada ele alınmasını gerektiren kapsamlı bir süreçtir. Kitlelerin malignite riskini belirlemek için multidisipliner bir yaklaşım benimsenmeli ve her hasta bireysel olarak değerlendirilerek en uygun tedavi ve takip planı oluşturulmalıdır [12].

2.5.2. Hormonal Durumun Değerlendirilmesi

Adrenal bezlerde tespit edilen kitlelerin değerlendirilmesinde sadece boyut ve görüntüleme bulguları değil, hormon üretme kapasiteleri de büyük önem taşır. Hormon salgılayan adrenal kitleler, vücutta belirgin hormonal dengesizliklere yol açarak ciddi sağlık sorunlarına neden olabilir. Bu nedenle, adrenal kitlelerin yönetiminde hangi hormonları salgıladıkları dikkatlice değerlendirilmelidir. Adrenal insidentaloma tespit edilen hastalar, hipertansiyon, hipokalemi, diyabet ve kilo alımı gibi metabolik ve kardiyovasküler belirtiler açısından detaylı bir şekilde incelenmelidir. Avrupa Endokrinoloji Derneği (ESE) ve Avrupa Adrenal Tümör Ağı (ENSAT) kılavuzları, bu hastalarda olası hormonal aşırılığın araştırılmasını önermektedir.

Adrenal kitlelerin değerlendirilmesinde en sık karşılaşılan hormonal bozukluklardan biri kortizol fazlalığıdır. Aşırı kortizol üretimi, Cushing sendromu olarak bilinen tabloya yol açarak ciltte kolay morarma, kas güçsüzlüğü, yüzde belirgin kızarıklık (plethora) ve geniş mor renkli cilt çatlakları (stria) gibi belirgin klinik bulgulara neden olabilir. Ancak bazı adrenal kitleler belirgin Cushing sendromuna yol açacak kadar kortizol üretmese de hafif ve sürekli bir kortizol fazlalığına sebep olabilir. Bu durum, subklinik Cushing sendromu olarak adlandırılır ve tipik Cushing bulguları olmasa da uzun vadede metabolik bozukluklara yol açabilir. Kortizol fazlalığının değerlendirilmesi için en yaygın kullanılan test 1 mg deksametazon baskılama testidir. Sağlıklı bireylerde bu test sonrası serum kortizol düzeyinin belirli bir eşik değerin altına düşmesi beklenir. Ancak, bazı hastalarda sınırdaki değerler saptanabilir ve kesin tanı koymak için ileri testlere ihtiyaç duyulabilir.

Adrenal kitlelerin hormonal değerlendirilmesinde bir diğer önemli konu feokromasitoma olup olmadığının belirlenmesidir. Feokromasitoma, adrenal medulladan kaynaklanan ve katekolamin salgılayan bir tümördür. Aşırı adrenalin, noradrenalin ve dopamin üretimi nedeniyle hastalarda hipertansiyon, baş ağrısı,

terleme, çarpıntı ve anksiyete atakları gibi semptomlar görülebilir. Bu belirtiler genellikle ataklar halinde gelir ve stres, fiziksel efor veya belirli ilaçlar tarafından tetiklenebilir. Tanı koymada en güvenilir test plazma serbest metanefrin ölçümüdür. Yapılan araştırmalar, plazma serbest metanefrin testinin feokromasitoma tespitinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermektedir. Test sonucu şüpheli veya sınırda ise, 24 saatlik idrarda toplam metanefrin ölçümü ile doğrulama yapılabilir [12].

Adrenal kitlelerin hormonal değerlendirilmesinde ayrıca primer hiperaldosteronizm varlığı da araştırılmalıdır. Primer hiperaldosteronizm, adrenal bezlerden aşırı aldosteron salgılanması sonucu ortaya çıkar ve özellikle dirençli hipertansiyon ve hipokalemi ile kendini gösterebilir. Adrenal kitle saptanan ve hipertansiyon öyküsü olan hastalar primer hiperaldosteronizm açısından dikkatle incelenmelidir. Plazma aldosteron-renin oranı (ARR), bu hastaların ilk basamak hormonal tarama testidir. Primer hiperaldosteronizmde aldosteron seviyesi yüksek, renin seviyesi ise düşük veya baskılanmış olur. Hipokalemi her zaman bulunmayabilir, ancak dirençli hipertansiyon, genç yaşta başlayan hipertansiyon veya aile öyküsünde erken kardiyovasküler hastalık bulunan hastalar bu açıdan mutlaka değerlendirilmelidir.

Hormon üreten adrenal kitlelerin yönetimi, salgıladıkları hormon seviyesine, hastanın klinik belirtilerine ve eşlik eden metabolik hastalıklarına göre belirlenmelidir. Aşırı kortizol, aldosteron veya katekolamin üretimi tespit edilen hastalarda cerrahi tedavi önerilmektedir. Bununla birlikte, hormon üretmeyen ancak zamanla fonksiyon kazanma potansiyeli taşıyan kitlelerin düzenli takibi gereklidir. Adrenal insidentalomaların optimal yönetimi, hastanın genel sağlık durumu, laboratuvar sonuçları ve klinik semptomları bütüncül bir şekilde değerlendirilerek yapılmalıdır [1].

2.5.3. Kortizol Aksı

İnsan vücudu, stres yanıtı ve metabolik dengeyi sağlamak amacıyla kortizol üretimini merkezi sinir sistemi ile endokrin sistem arasındaki etkileşimle düzenler. Bu süreç, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini olarak adlandırılan sistem

aracılığıyla gerçekleşir. Kortizol üretimi, hipotalamustan salgılanan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ile başlar. CRH, hipofiz bezindeki kortikotrof hücreleri uyarak adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasını tetikler. Kan dolaşımıyla adrenal bezlere ulaşan ACTH, burada bulunan fasciculata tabakasındaki adrenokortikal hücreleri uyarak kortizol üretimini başlatır.

Adrenal bezlerde kortizol üretimi, cAMP (Siklik Adenozin Monofosfat)/PKA (Protein Kinaz A) yolu aracılığıyla düzenlenir. ACTH, adrenal korteks hücrelerindeki MC2R (melanokortin 2 reseptörü) ile etkileşime girerek G proteinine bağlı sinyal iletim mekanizmalarını aktive eder. Bu etkileşim sonucunda cAMP seviyeleri artar, PKA'nın düzenleyici alt birimleri cAMP'ye bağlanarak katalitik alt birimlerin serbest kalmasına neden olur. Serbest kalan bu alt birimler hücre çekirdeğine taşınarak kortizol üretimini artıran genleri aktive eder [18].

Kortizol belirli bir seviyeye ulaştığında, hipotalamus ve hipofiz üzerine negatif geri besleme yaparak CRH ve ACTH salınımını baskılar. Bu mekanizma, kortizol seviyelerinin aşırı yükselmesini önleyerek homeostazın korunmasını sağlar. Ancak bazı patolojik durumlarda bu mekanizma bozulabilir ve aşırı kortizol üretimi meydana gelebilir. Cushing sendromu, kortizol fazlalığına bağlı olarak gelişen bir hastalıktır ve üç ana nedene dayanır. Adrenal Cushing sendromunda, adrenal bezlerdeki bir lezyon nedeniyle aşırı kortizol üretimi görülür ve ACTH seviyeleri genellikle düşük ya da tespit edilemez. Hipofiz kaynaklı Cushing hastalığında ise hipofiz tümörleri nedeniyle aşırı ACTH üretimi olur ve ACTH seviyeleri normal veya yüksek olabilir. Ektopik ACTH sendromunda, vücudun başka bir bölgesinde (örneğin akciğer kanseri) ACTH üreten bir tümör nedeniyle aşırı kortizol üretimi meydana gelir ve ACTH seviyeleri yüksek olur [19].

Tüm cushing sendromu vakalarında siklik bir seyir izlenebilir, yani kortizol seviyeleri bazı dönemlerde normale dönebilir. Ancak bu durum için kesin bir tanımlama bulunmamaktadır. Kortizol aksı, stres yanıtı, metabolizma ve bağışıklık regülasyonu gibi birçok fizyolojik süreci etkileyen kritik bir sistemdir. HPA eksenindeki bozukluklar, vücudun homeostazını bozarak ciddi endokrin hastalıklara

yol açabilir. Özellikle cAMP/PKA yolu, kortizol üretiminin temel düzenleyici mekanizması olarak öne çıkmaktadır [18].

2.5.4. Metanefrin Katekolamin Aksı

İnsan vücudunda stres yanıtı, kardiyovasküler regülasyon ve metabolik adaptasyon, adrenal medulladan salgılanan katekolaminler olan epinefrin (adrenalin) ve norepinefrin (noradrenalin) aracılığıyla sağlanır. Bu süreç, sempatik sinir sistemi ve hipotalamusun kontrolü altında gerçekleşir. Hipotalamus, çevresel ve içsel uyaranlara (stres, egzersiz, açlık, hipotansiyon gibi) yanıt olarak sempatik sinir sistemini aktive eder. Sempatik sinir uçlarından salgılanan asetilkolin, adrenal medulladaki kromaffin hücreleri uyarak epinefrin ve norepinefrin salınımını tetikler. Salınan bu katekolaminler, kalp atış hızını artırır, kan basıncını yükseltir, glikoz mobilizasyonunu teşvik eder ve vücudu "savaş ya da kaç" yanıtına hazırlar.

Katekolaminler, tirozin aminoasidinden sentezlenen biyolojik aminlerdir. Tirozin hidroksilaz enzimi, tirozini L-3,4-dihidroksifenilalanin (DOPA)'ya çevirir. Daha sonra dopa dekarboksilaz enzimi, DOPA'yı dopamine dönüştürür. Dopamin aktif transportla veziküllere alınır ve burada dopamin beta-hidroksilaz enzimi ile norepinefrine dönüştür. Bu süreç santral ve periferik sinir sisteminin kromaffin hücrelerinde ve adrenal medullada gerçekleşir. Adrenal medullada, sitozolik bir enzim olan feniletanolamin N-metil transferaz (PNMT) norepinefrinden epinefrin üretir. Normal şartlarda adrenal medullada epinefrin konsantrasyonu norepinefrine kıyasla dört kat daha fazladır. Ancak plazmada norepinefrin seviyesi epinefrine göre 8-10 kat daha yüksektir. Plazmadaki norepinefrinin yaklaşık %98'i sempatik postgangliyonik nöronlardan salgılanırken, yalnızca %2'si adrenal kaynaklıdır. Buna karşılık, epinefrinin büyük kısmı adrenal medulladan gelir.

Adrenal medulladaki kromaffin hücreleri iki gruba ayrılır. PNMT içeren adrenerjik hücreler öncelikle epinefrin depolarken, PNMT içermeyen noradrenerjik hücreler norepinefrin depolar. Katekolaminlerin etkisi, hedef organlardaki adrenerjik reseptörler aracılığıyla gerçekleşir. Epinefrin, beta-adrenerjik reseptörleri aktive ederek kalp debisini artırır, bronkodilatasyon yapar ve karaciğerde glikojenoliz ve

glukoneogenez yoluyla kan şekerini yükseltir. Norepinefrin ise alfa-adrenerjik reseptörleri aktive ederek vazokonstriksiyona neden olur ve böylece kan basıncını yükseltir.

Katekolaminler hızla metabolize edilir ve iki temel metabolik yol vardır. Katekol-O-metil transferaz (COMT) enzimi epinefrini metanefrine, norepinefrini ise normetanefrine çevirir. Daha sonra, monoamin oksidaz (MAO) enzimi bu metabolitleri vanilmandelik aside (VMA) okside eder. VMA büyük oranda karaciğerde oluşur ve idrar yoluyla atılır. Plazmadaki norepinefrinin yaklaşık %5'i serbest olarak, %8'i konjuge formda, %20'si normetanefrin olarak, %23'ü 3,4-dihidroksifeniletanolglolikol formunda ve %30'u VMA olarak idrara geçer.

Feokromasitoma gibi adrenal medulla kaynaklı tümörlerde, katekolamin sentezini artıran enzimlerin aktivitesi yükselirken, katekolamin metabolizmasını sağlayan enzimler genellikle azalır. Bu tümörlerde, katekolamin metabolizmasının ön planda olduğu yol O-metilasyon olduğu için en fazla metanefrin ve normetanefrin üretilir. Feokromasitomalarda plazma serbest metanefrin seviyeleri, sempatoadrenal aksın aktivasyonunu değerlendirmede kritik bir parametredir. Tümörlerde COMT aktivitesinin artışı, veziküllerde depolanan fazla katekolaminlerin, katekolamin sekresyonundan bağımsız olarak serbest metanefrinlere dönüşmesine neden olur.

Katekolaminlerin hücrelerde depolanma kapasitesi sınırlıdır, dolayısıyla fazla üretildiğinde dolaşıma serbest halde geçerler. Plazma ve idrardaki serbest katekolaminler ve metabolitleri, feokromasitoma gibi hastalıkların tanısında önemli biyokimyasal belirteçlerdir. Özellikle kan ve idrardaki serbest metanefrin ve normetanefrin seviyelerinin ölçümü, adrenal medulla kaynaklı tümörlerin saptanmasında oldukça duyarlı bir yöntemdir. Bu biyokimyasal süreçlerin detaylı incelenmesi, katekolamin metabolizmasının daha iyi anlaşılmasını sağlar ve sempatik sistemle ilişkili hastalıkların tanı ve tedavisinde kritik bilgiler sunar [7, 20].

2.5.5. Aldosteron Aksı

İnsan vücudunda aldosteron, sıvı-elektrolit dengesi ve kan basıncının düzenlenmesinde kilit rol oynayan bir mineralokortikoid hormondur. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aracılığıyla kontrol edilen aldosteron üretimi, adrenal korteksin zona glomerulosa tabakasındaki hücrelerde gerçekleşir. Zona glomerulosa hücreleri tarafından üretilen en önemli mineralokortikoid olan aldosteronun salgılanması, başlıca anjiyotensin II ve hücre dışı potasyum seviyeleri tarafından düzenlenir. Aynı zamanda, ACTH'ın de akut etkisiyle kısa süreli olarak artırılabilir [21].

Günlük aldosteron üretimi, bireyin tuz tüketimine bağlı olarak 80 ila 200 µg arasında değişir. Aldosteron, böbreklerin distal tübüleri ve toplayıcı kanalları, kolon ve tükürük bezlerindeki mineralokortikoid reseptörleri (MR) ile etkileşime girer. Bu etkileşim, sodyum geri emilimini artırırken, potasyum ve hidrojen iyonlarının atılımını hızlandırır. Aldosteronun üretimi, CYP11B2 (aldosteron sentaz) enziminin ekspresyonunun zona glomerulosa ile sınırlı olması nedeniyle yalnızca burada gerçekleşir.

Aldosteron üretiminin en güçlü tetikleyicisi renin adlı enzimdir. Böbreklerin afferent arteriyollerindeki juxtaglomerüler (JG) hücreler, inaktif prorenini sentezler. Prorenin dolaşıma salındıktan sonra renine dönüşebilir. İtravasküler hacim azalması, distal tübülde sodyum düşüşü veya artan sempatik aktivite gibi durumlar, JG hücrelerinde bulunan mekanoreseptörler ve beta bir adrenerjik reseptörler aracılığıyla doğrudan renin salınımını tetikler. Renin, karaciğerde üretilen anjiyotensinojeni, böbreklerde anjiyotensin I (Ang I)'e dönüştürür. Ang I, akciğerlerde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin II (Ang II)'ye çevrilir.

Ang II, adrenal korteksin zona glomerulosa hücreleri üzerinde doğrudan etki ederek aldosteron üretimini artırır. Bununla birlikte, plazma potasyum seviyeleri de doğrudan aldosteron üretimini düzenleyen önemli bir faktördür. Yüksek potasyum seviyeleri, CYP11B2 ekspresyonunu artırarak hem aldosteron üretimini hem de zona glomerulosa hücrelerinin proliferasyonunu uyarır. ACTH, kısa vadede aldosteron

üretimini artırabilse de, uzun vadeli aldosteron regülasyonunda belirleyici bir faktör değildir.

Aldosteronun etkileri, böbrek tübüllerindeki mineralokortikoid reseptörler (MR) aracılığıyla gerçekleşir. Aldosteron, distal kıvrımlı tübülden kortikal toplama tübülüne kadar böbrek hücrelerinde sodyum-potasyum ATPaz pompasını ve epitelyal sodyum kanallarını (ENaC) aktive eder. Bu süreç, sodyum geri emiliminin artmasına, potasyum ve hidrojen iyonlarının atılımının hızlanmasına neden olur. Bu mekanizma sayesinde kan hacmi artar, kan basıncı yükselir ve elektrolit dengesi korunur.

Aldosteron metabolizması esas olarak karaciğer ve böbrekler tarafından düzenlenir. Karaciğerde aldosteron 18-glukuronid gibi inaktif metabolitlere dönüştürülerek safra ve idrar yoluyla atılır [18].

Aldosteron aksındaki bozukluklar hiperaldosteronizm ve hipoaldosteronizm gibi klinik durumlara yol açabilir. Primer hiperaldosteronizm (Conn sendromu), adrenal bezlerdeki adenomlar veya hiperplazi sonucu oluşur ve hipertansiyon ile hipokalemiye neden olur. Sekonder hiperaldosteronizm, böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği veya renovasküler hipertansiyon gibi durumlarda RAAS aktivasyonuna bağlı olarak gelişir. Hipoaldosteronizm, adrenal yetmezlik veya hiporeninemik durumlarla ilişkilidir ve hipotansiyon, hiperkalemi ve metabolik asidoz ile karakterizedir.

Aldosteron aksının değerlendirilmesi için plazma aldosteron, renin aktivitesi ve aldosteron/renin oranı (ARR) gibi testler kullanılır. Ayrıca, tuz yükleme testi, fludrokortizon supresyon testi ve adrenal ven örnekleme gibi ileri tanı yöntemleri de mevcuttur.

Aldosteron aksı, böbrekler, adrenal korteks ve damar sistemi arasındaki etkileşimi düzenleyen kritik bir mekanizmadır. Bu sistemin bozulması, hipertansiyon ve elektrolit dengesizlikleri gibi ciddi klinik tablolara neden olabilir. RAAS'ın ayrıntılı olarak incelenmesi, bu mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını sağlar ve hipertansiyon tedavisinde yeni yaklaşımlar geliştirilmesine olanak tanır [22, 23, 24, 25].

2.5.6. Non Fonksiyonel Adrenal Adenomlar

Non-fonksiyonel adrenal adenomlar, adrenal bezde rastlantısal olarak tespit edilen, ancak belirgin bir hormonal aktivite göstermeyen benign kitlelerdir. Genellikle başka nedenlerle yapılan görüntüleme incelemeleri sırasında saptanırlar ve çoğu zaman herhangi bir belirtiye yol açmazlar. Bununla birlikte, bu kitlelerin zaman içinde fonksiyon kazanma veya büyüme potansiyeli taşıması nedeniyle düzenli takibi önemlidir.

Non-fonksiyonel adrenal adenom tanısı konan hastalarda, öncelikle mevcut hormonal aktivitenin belirlenmesi amacıyla bazı temel testler uygulanmalıdır. Özellikle, kortizol fazlalığına bağlı Cushing sendromu, aşırı aldosteron üretimiyle seyreden primer hiperaldosteronizm (Conn sendromu) ve androjen fazlalığı gibi durumların dışlanması gereklidir. Bunun için, hastanın kan basıncı düzenli olarak takip edilmeli ve elektrolit dengesinin korunup korunmadığı değerlendirilmelidir. Hormon seviyelerinin belirlenmesi amacıyla sabah ve akşam saatlerinde kan kortizol düzeyi, bazal ACTH, renin-aldosteron oranı ve serum potasyum seviyesi ölçülmelidir. Ayrıca, 24 saatlik idrarda serbest kortizol ve katekolamin düzeyleri incelenmelidir. Kadın hastalarda steroid hormon seviyelerinin değerlendirilmesi gerektiğinde, oral kontraseptif kullanımının test sonuçlarını etkilememesi adına bu ilaçların en az 6 hafta önceden kesilmesi önerilmektedir.

Tanı sürecinde elde edilen hormon profiline göre fonksiyonel aktivite saptanmayan adrenal adenomlar, genellikle yıllık takip ile izlenir. Bu hastalarda, adenomun zamanla büyüme gösterip göstermediğini belirlemek için düzenli hormon testleri ve görüntüleme yöntemleri uygulanmalıdır. Özellikle, non-fonksiyonel adenomların belirli bir süre içinde fonksiyon kazanma ihtimali bulunduğundan, en az beş yıl boyunca yıllık olarak hormon seviyelerinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Fonksiyonel hale gelmeyen ve stabil kalan küçük adenomlarda ileri değerlendirme veya cerrahi müdahale gerekmez. Ancak, hızlı büyüme gösteren veya hormonal aktivite kazanan adenomlar ileri inceleme gerektirir ve bu hastalar endokrinoloji uzmanları tarafından yakından takip edilmelidir.

Sonuç olarak, non-fonksiyonel adrenal adenomların klinik yönetimi, düzenli takip ve hormonal değerlendirme ile sağlanmaktadır. Hastaların uzun dönem izlemi, olası fonksiyonel değişikliklerin veya malign transformasyon riskinin erken saptanmasına olanak tanır. Bu nedenle, adrenal adenom tespit edilen her hastanın bireysel risk faktörleri göz önünde bulundurularak multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmesi önemlidir [26].

2.5.7. Cushing Sendromu ve Subklinik Cushing Sendromu (Otonom Kortizol Sekresyonu)

Cushing sendromu (CS), vücutta aşırı kortizol üretimi nedeniyle meydana gelen bir dizi belirti ve semptomdan oluşan bir klinik durumdur.

Cushing sendromu, iki temel sınıfa ayrılır: ACTH bağımlı ve ACTH bağımsız formlar.

ACTH bağımlı Cushing sendromu, hipofiz kaynaklı ACTH salgılayan adenomlar veya nadiren nöroendokrin tümörlerden kaynaklanan ektopik ACTH üretimi nedeniyle ortaya çıkar. Bazı nadir vakalarda feokromasitoma veya medüller tiroid karsinomu gibi tümörler, CRH üretimi ile dolaylı olarak ACTH salgısını artırarak kortizol fazlalığına yol açabilir.

ACTH bağımsız Cushing sendromu ise adrenal bezlerden aşırı kortizol üretimi sonucu gelişir. En yaygın sebep kortizol salgılayan adrenal adenomlardır. Daha az sıklıkla, adrenokortikal karsinom veya bilateral adrenal hiperplazi de bu duruma neden olabilir.

Kortizol, vücutta önemli bir rol oynayan bir hormon olup, Cushing sendromunun (CS) klinik belirtileri, hafif ile şiddetli arasında değişebilir. CS'nun şiddeti ve belirtileri, her hastada farklılık gösterir. Bu fark, genellikle kortizol seviyelerinin ne kadar yüksek olduğu ve ne kadar süredir bu yüksek seviyelerin devam ettiği ile glukokortikoid reseptörlerinin kortizole ne kadar duyarlı olduğu ile ilişkilidir. Bu durum, her bireyde farklı şekilde görülebilir.

Hastalığın belirtileri farklı nedenlerden kaynaklansa da benzerlik gösterir ve kesin tanı için çeşitli hormon testleri ile görüntüleme yöntemleri uygulanır.

Daha hafif vakalarda, metabolik sendroma benzerlik gösterebilir, bu da tanıyı zorlaştırabilir. Klinik şüphe ortaya çıktığında, pulsatil kortizol salınımının değerlendirilmesi zorunlu hale gelir. Kortizolün uzun süreli yükselmesi, hipotalamik-hipofiz-adrenal aksındaki geri bildirim mekanizmalarını bozar ve sirkadiyen ritmin kaybolmasına yol açar [19].

Primer adrenal lezyonlar, adrenal korteksin zona fasikülata tabakasında hücresel işleyişin bozulmasıyla, ACTH baskılanmasına rağmen kortizol üretiminin devam etmesine neden olabilir. Bu durum özellikle tek taraflı kortizol salgılayan adrenal adenomlarda görülür ve steroidogenez yollarındaki bozukluklarla ilişkilidir. Kortizol üretimini etkileyen temel mekanizmalardan biri, hücre içi cAMP (siklik adenosin monofosfat) düzeyinin artması ve buna bağlı olarak PKA (protein kinaz A) sinyal yolunun aşırı aktivasyonudur. Ayrıca bazı adrenal adenomlarda, normalde pankreas β hücrelerinde bulunan glukoz bağımlı insülinotropik peptid (GIP) reseptörlerinin adrenal dokuda ektopik olarak ifade edilmesi sonucu yemek sonrası kortizol salınımı artabilir. Bu mekanizmalar, tümör oluşumu ve kortizol fazlalığının gelişiminde kritik rol oynar [18].

Cushing sendromunun tanısında tarama testleri arasında 1 mg gece deksametazon baskılama testi (DST), 24 saatlik idrar serbest kortizol ölçümü, gece yarısı tükürük ve serum kortizol düzeyi yer alır. Pozitif tarama sonuçlarında doğrulayıcı testler yapılmalıdır.

Bazal ACTH düzeyi, hastalığın hipofizer, adrenal veya ektopik kökenli olup olmadığını belirlemede yol göstericidir. Klinik şüpheyeye göre CRH uyarı testi, yüksek doz 8 mg DST, desmopressin testi ve inferior petrosal sinüs örnekleme gibi ileri testler kullanılabilir.

Kortizol düzeylerinin sabah, gece ve stres durumlarında değerlendirilmesi hiperkortizolizmin tanısında önemlidir. Kortizolün sirkadiyen ritmi Cushing

sendromunda bozulur. Plazma ve tükürük kortizol düzeyleri ile 24 saatlik idrar kortizolü tanıda yardımcı olur. Ancak CBG düzeyini etkileyen durumlar (siroz, östrojen, gebelik) sonuçların yorumunu zorlaştırabilir.

Hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın değerlendirilmesinde sentetik ACTH uygulaması sonrası kortizol yanıtı izlenebilir.

Gece 1 mg ve düşük doz 2 günlük DST hiperkortizolizmin tarama ve doğrulama testleri iken, yüksek doz DST Cushing hastalığı ile ektopik ACTH sendromunun ayırıcı tanısında kullanılır. Cushing’de baskılanma görülürken, ektopik ACTH sendromunda baskılanma olmaz.

CRH uyarı testi hipofizer ACTH rezervini ve hiperkortizolizm etiyolojisini değerlendirmede kullanılır. ACTH ve kortizolde anlamlı artış Cushing hastalığını desteklerken, yanıt alınmaması ektopik ACTH varlığını düşündürür.

Psödo-Cushing ile gerçek Cushing sendromunun ayırıcı tanısında kombine deksametazon-CRH testi ve loperamid testi kullanılabilir. Loperamid, psödo-Cushing’de kortizolü baskılarken gerçek Cushing’de etki göstermez.

Kombine CRH-desmopressin testi, ACTH ve kortizol rezervlerinin değerlendirilmesinde duyarlılığı yüksek bir testtir. CRH-AVP testi benzer şekilde kullanılır ancak yan etkileri nedeniyle daha az tercih edilir.

İnferior petrosal sinüs örnekleme, Cushing hastalığı ile ektopik ACTH sendromunun ayırıcı tanısında ve adenomun lokalizasyonunda altın standarttır. CRH sonrası sinüs/periferik ACTH oranının 3’ten yüksek olması Cushing hastalığını destekler [27].

Cushing sendromunun tedavisinde birincil yaklaşım cerrahidir; ancak tedavi yöntemi, hastalığın etiyolojisine göre bireyselleştirilmelidir. Kortizol üreten adrenal adenomlarda en sık tercih edilen yöntem tek taraflı adrenaektomidir. Son yıllarda, özellikle 6 cm’den küçük tümörlerde laparoskopik cerrahi başarıyla uygulanmaktadır.

Ameliyat sonrası, karşı adrenal bez baskı altında olduğundan glukokortikoid replasman tedavisine başlanır ve bu tedavi, adrenal fonksiyonun tamamen geri dönmesine kadar sürdürülebilir.

Adrenal karsinom şüphesinde, laparoskopik cerrahi genellikle önerilmez. Bu tümörlerin prognozu zayıftır; komplet rezeksiyon sağlansa bile beş yıllık sağkalım oranı düşüktür. Metastatik olgularda bile debulking cerrahisi, sistemik tedavinin etkinliğini artırabilir. Rezidü tümör varlığında mitotan ilk basamak tedavi seçeneğidir. Dirençli vakalarda IGF-1 inhibitörleri ve hedefe yönelik ajanlar (örneğin sunitinib, sorafenib) değerlendirilebilir. Radyoterapinin etkinliği ise sınırlıdır.

Primer pigmente nodüler adrenal hiperplazide, hastalık genellikle bilateral olduğundan tedavide bilateral adrenalectomi tercih edilir. Bilateral makronodüler adrenal hiperplazi vakalarında ise tedavi, hastanın klinik bulgularına göre planlanır. Belirgin hiperkortizolizm varlığında ve adrenal bezlerin boyutu benzer olduğunda bilateral adrenalectomi düşünülebilir. Ancak hafif hiperkortizolizmi olan ve eşlik eden komorbiditeleri bulunan hastalarda, büyük olan adrenal bezin çıkarılmasıyla tek taraflı adrenalectomi yeterli olabilir. Bu yöntemle hastaların büyük çoğunluğunda klinik kontrol sağlanırken, nüks riski %20'ler civarındadır.

Cerrahi sonrası hipofiz-adrenal aksın baskılanmasına bağlı adrenal yetmezlik gelişebileceği için hastaların yakın takip edilmesi gerekir. Hangi adrenal bezin çıkarılacağı konusunda net bir standart bulunmamakla birlikte; bazı merkezler yalnızca büyük olan bezi alırken, diğerleri karar vermede iodokolesterol sintigrafisi veya adrenal venöz örnekleme gibi yöntemlerden faydalanmaktadır [19].

Bilateral adenom ve hafif kortizol salgı artışı olan 14 olguya, büyük olan adenomu çıkarma yaklaşımı ile cerrahi yapılmış ve bu vakalarda kortizol salgısında belirgin bir azalma ve metabolik iyileşme gözlemlenmiştir. Avrupa kılavuzlarına göre, uygun hastalarda, baskın adenom tarafına adrenalectomi yapılması önerilmektedir. Gecelik 1 mg deksametazon testi sonrası plazma kortizol düzeyi 5 mcg/dL altında olan hafif hiperkortizolizmi olan hastalar ise cerrahi müdahale olmadan izlenebilir [19].

Takip sürecinde, hastalığın ilerlemesi, ACTH'nın tamamen baskılanması, osteoporoz, hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi durumlar ortaya çıktığında cerrahi müdahale düşünülebilir. Ayrıca, gecelik deksametazon baskılama testine yanıt olarak plazma kortizol düzeyi >5 mcg/dL olan hastalarda olumsuz kardiyovasküler sonuçların ortaya çıkması nedeniyle cerrahi müdahale de uygun olacaktır.

BMAH'li vakalarda, aberan reseptörler tespit edilen hastalarda medikal tedavi uygulanabilir. Aberan beta-reseptör reseptörleri bulunan hastalarda propanolol, luteinleştirici hormon (LH) veya human chorionic gonadotropin (hCG) reseptörleri bulunanlarda ise gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonistleri kullanılabilir. Gastrik inhibitör polipeptid - bağlı Cushing sendromu olan vakalarda, octreotide veya pasireotide kullanılabilir. Ancak, bu tedavilerin etkileri uzun vadede yeterli olmadığından cerrahi müdahale önerilmektedir [19].

CS, diyabet mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, kırılabilirliğe duyarlılığı artıran osteoporoz, hiperkoagülebilirlik ve enfeksiyonlara karşı artan duyarlılık gibi eşlik eden komorbiditeler nedeniyle önemli morbidite ve mortalite riskleri taşır [28].

Özellikle hipertansiyon ve glukoz metabolizması bozuklukları, kardiyovasküler hastalıklar için önemli risk faktörleri oluşturur.

Ayrıca osteoporoz, kemik kırılmalarına ve fiziksel zayıflığa yol açarak hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Cushing hastalığının tedavisi sonrası bile bu hastalıkların varlığı, hastaların mortalitesini artırır. Vasküler hastalıklar, özellikle inme ve tromboembolik olaylar, Cushing hastalığı olan bireylerde ölüm oranını yükseltmektedir. Tedavi sonrasında hipertansiyonun devam etmesi ve glukoz metabolizmasındaki düzensizliklerin sürmesi, bu hastaların kardiyovasküler olaylara yatkınlıklarını artırarak erken ölüm riskini yükseltmektedir [29].

Cushing sendromu olan hastalarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı uzun vadeli ölüm oranının yüksek olması, hastalığın erken tanınmasını ve tedavi edilmesini zorunlu kılmaktadır. Ancak en büyük zorluk, Cushing sendromu hastalarını, benzer

belirtilere sahip ancak hiperkortizolemisi olmayan genel popülasyondan ayırt etmektir. Obezite, hirsutizm, adet düzensizliği, hipertansiyon ve diyabet gibi yaygın semptomlar, bu ayrımı zorlaştırmaktadır.

Yapılan bir çalışmada, 70 hasta incelenmiş ve Cushing sendromunun teşhisinde en belirleyici klinik özellikler olarak ekimoz (ciltte kolay morarma), kas güçsüzlüğü (miyopati) ve hipertansiyonun öne çıktığı belirlenmiştir [30].

Başka bir çalışmada, Cushing hastalığının kadınlarda daha sık görülmesine rağmen erkek hastalarda daha genç yaşta ve daha ağır klinik belirtilerle ortaya çıktığı saptanmıştır. Erkek hastalarda idrar serbest kortizol (UFC) ve ACTH seviyelerinin daha yüksek olduğu belirlenmiş, buna ek olarak osteoporoz, kas kaybı, strialar ve nefrolitiazis gibi hiperkatabolik belirtilerin daha yaygın olduğu görülmüştür. Yüksek doz deksametazon baskılama testinin erkeklerde daha düşük duyarlılığa sahip olduğu ve hipofiz görüntülemesinin daha sık negatif sonuç verdiği tespit edilmiştir. Ayrıca, cerrahi sonrası iyileşme oranlarının kadınlara kıyasla daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular, erkek hastalarda CH'nın daha şiddetli seyir gösterdiğini ve tanı ile tedavi sürecinde daha fazla zorluk yaşandığını ortaya koymaktadır [31].

Otonom Kortizol Sekresyonu

Otonom kortizol sekresyonu (ACS), adrenal bezde kortizol salınımının normalin üzerinde olduğu, ancak klinik olarak belirgin hiperkortizolizm belirtilerinin görülmediği bir durumdur. 2023 Endokrin Derneği Rehberi'ne göre, bu durum, 1 mg deksametazon baskılama testi (DST) ile tespit edilen ancak klinik hiperkortizolizm bulguları göstermeyen adrenal insidentolamlarla ilişkilidir. Otonom kortizol sekresyonu olan hastalar, hafif hiperkortizolizm nedeniyle hipertansiyon, diyabet, osteoporoz gibi komplikasyonlar geliştirebilirler [32].

DST testi, 1.8 µg/dL'yi (50 nmol/L) geçtiğinde anlamlı kabul edilir. Diğer bulgular arasında baskılanmış ACTH, düşük DHEAS ve yüksek idrar serbest kortizol seviyesi yer alır. Otonom kortizol sekresyonu olan hastalarda adrenal insidentolamlar, genellikle benign olup, adenoma boyutu ve radyolojik özellikler bu durumu destekler.

Ancak, 2016 kılavuzunda DST sonuçları için daha dar bir aralık (1.9–5.0 µg/dL) kabul edilmiş ve bu aralık, otonom kortizol sekresyonu için olası bir gösterge olarak değerlendirilmiştir. Bu gelişme, tanısal hassasiyeti artırarak, dikkatli bir değerlendirme sürecinin önemini vurgulamaktadır [32].

Otonom kortizol sekresyonundan Cushing sendromuna geçiş ise nadiren görülür. Bu hastalarda, Cushing sendromuna (CS) özgü klinik bulgular, örneğin miyopati, cilt ve kemik değişiklikleri genellikle gözlemlenmez. Ancak, bu hastalarda tipik hiperkortizolizm belirtileri olmasa da, kortikosteroid fazlalığının, özellikle diyabet, hipertansiyon, osteoporoz ve mortalite gibi kardiyometabolik durumların riskini artırdığı bilinmektedir [32].

Otonom kortizol sekresyonu olan hastalar için tedavi kararı, mevcut komorbiditelerin dikkatlice değerlendirilmesini gerektirir. Her ne kadar bu hastalar, Cushing sendromunun tipik klinik belirtilerini göstermese de, metabolik sağlık ve kardiyovasküler risk üzerindeki etkilerinin dikkate alınması önemlidir. Bu nedenle, tedaviye yönelik kararlar, endokrinolojik, metabolik ve kardiyovasküler değerlendirmelerle yönlendirilmelidir [32].

Yapılan bir çalışmada, 1995-2005 yılları arasında adrenal insidentaloma tanısı alan 94 hastadan 11'inde otonom kortizol üreten tümör saptanmış, aynı dönemde unilateral adrenokortikal adenoma bağlı klasik Cushing sendromu (CS) olan 28 hasta kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Kardiyovasküler risk faktörleri, hastaların cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası 1 yıl boyunca kan basıncı, vücut kitle indeksi (VKİ) ve lipid profili üzerinden değerlendirilmiştir. Sonuçlarda, hipertansiyon, obezite, diyabet, hiperkolesterolemi ve düşük HDL kolesterol gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin her iki grup arasında anlamlı fark göstermediği ancak adrenalektomi sonrası SCS hastalarında sistolik/diastolik hipertansiyonun anlamlı şekilde azaldığı gözlemlenmiştir. Çalışma, klasik Cushing sendromunda sık görülen kardiyovasküler risk faktörlerinin SCS hastalarında da bulunduğunu ve unilateral adrenalektominin SCS hastalarında her zaman önemli kardiyovasküler risk profil iyileşmesine yol açmadığını göstermektedir [33].

Subklinik hiperkortizolizm (SH), genellikle adrenal insidentalomlarla saptanan ve tanı kriterleri hâlen netleşmemiş bir hormonal bozukluktur. Tanıda kullanılan testler arasında deksametazon baskılama testi (DST), idrar serbest kortizol, ACTH düzeyi, gece yarısı serum/tükürük kortizolü ve CRH stimülasyon testi yer alır. Bu testler içinde DST, kortizol salgısındaki hafif anormallikleri belirlemede en duyarlı yöntem olarak öne çıkar. Kullanılan DST protokolleri arasında 1 mg gece, 3 mg gece ve 2 günlük düşük doz test bulunur. Özellikle 2 günlük test, ACTH baskısını artırarak adrenal kaynaklı kortizol üretimini daha net ortaya koyar.

Deksametazon sonrası kortizol düzeyi, bazal ACTH ile ters; gece yarısı kortizol ve adrenal kitle boyutuyla pozitif ilişkilidir. Araştırmalar, SH'nin bazı klinik sonuçlara yol açabileceğini göstermektedir: yüksek kortizol düzeyine sahip bireylerde artmış lipid düzeyleri ve azalmış kemik mineral yoğunluğu bildirilmiştir. Ayrıca SH, metabolik sendromu andıran biyokimyasal ve fenotipik değişimlere yol açabilir. Özetle, SH sağlığı olumsuz etkileyebilir; ancak tanı ve tedaviye yönelik net hormonal eşiklerin belirlenmesine ihtiyaç vardır [34].

2.5.8. Feokromasitoma

Feokromasitoma, adrenal bezin medulla bölgesindeki kromaffin hücrelerinden kaynaklanan nadir bir nöroendokrin tümördür. Paraganglioma ise vücudun sempatik veya parasempatik sinir sistemi boyunca yerleşmiş kromaffin hücrelerinden köken alır. Her iki tümör de sinir krest kökenlidir ve katekolamin üretimiyle ilişkilidir. Günümüzde gelişmiş görüntüleme yöntemleri sayesinde, adrenal insidentaloma vakalarının bir kısmının feokromasitoma olduğu belirlenmiştir. Adrenal insidentalomaların yaklaşık %5-7'si feokromasitomadır.

Bu tümörler, epinefrin, norepinefrin ve bazen dopamin gibi katekolaminleri aşırı miktarda salgılar. Bu durum, hipertansiyon (sürekli veya ataklar halinde), taşikardi, baş ağrısı, aşırı terleme, anksiyete ve panik ataklar, titreme, mide bulantısı ve uyuşma hissi gibi semptomlara yol açabilir. Feokromasitomalar genellikle epinefrin salgılayan, ekstra-adrenal paragangliomalar norepinefrin ağırlıklı katekolamin salgılar. Dopamin üreten tümörler ise malignite riski açısından daha yüksek olabilir.

Feokromasitoma vakalarının bir kısmı sporadik gelişirken, bazıları genetik sendromlarla ilişkilidir. Herediter (kalıtsal) feokromasitomalar multipl endokrin neoplazi tip 2 (MEN2), von Hippel-Lindau (VHL) sendromu, nörofibromatozis tip 1 (NF1) ve SDHB, SDHC, SDHD mutasyonlarıyla bağlantılı olabilir. MEN2 sendromu feokromasitoma, medüller tiroid kanseri ve paratiroid hastalıkları ile ilişkilidir. VHL sendromu beyin tümörleri ve böbrek kanseriyle bağlantılıdır. NF1 ise deri tümörleri ve optik gliomlarla ilişkilidir. SDHB mutasyonu özellikle malignite riskini artırabilir. Bu genetik faktörler nedeniyle, aile bireylerinde tarama yapılması önemlidir. Erken tanı, hastaların semptomlar başlamadan teşhis edilmesini sağlar [35].

Feokromasitoma araştırması yapılması gereken kişiler arasında dirençli hipertansiyonu olanlar, ailesinde feokromasitoma, MEN2, VHL sendromu veya NF1 öyküsü bulunanlar, adrenal insidentaloma tespit edilenler, anestezi, entübasyon, cerrahi, gebelik veya anjiyografi sırasında hipertansif atak geçirenler, genç yaşta hipertansiyonu olanlar, idiopatik dilate kardiyomiyopati öyküsü bulunanlar ve Carney triadı (gastrik stromal tümör, pulmoner kondroma) olan hastalar yer almaktadır [1].

Feokromasitomalar genellikle iyi huylu olsalar da, nadiren maligniteye dönüşebilirler. Metastatik feokromasitoma terimi, malign feokromasitomalar yerine kullanılır. Sempatik paragangliomalar, malignite açısından daha yüksek risk taşıırken, parasempatik paragangliomalar (baş ve boyun bölgesinde bulunur) genellikle katekolamin salgılamaz ve düşük risklidir. Bu tümörler genellikle abdominal görüntüleme sırasında tesadüfen tespit edilir veya sekonder hipertansiyon şüphesiyle araştırılır. Malignite potansiyelini belirleyen faktörler tümör büyüklüğü, histopatolojik yapı ve kromaffin hücre dağılımıdır. Feokromasitoma ve paragangliomalar nadir görülmelerine rağmen, ciddi sağlık sorunlarına yol açabileceğinden erken tanı ve tedavi büyük önem taşır.

Feokromasitomanın doğru tanımlanması büyük önem taşır çünkü bu tümör, genetik sendromlarla ilişkili olarak ailesel geçiş gösterebilir, kontrol altına alınmadığında hayatı tehdit eden hipertansif krizlere neden olabilir ve cerrahi olarak çıkarıldığında tam tedavi sağlanabilir. Tanı, biyokimyasal ve hormonal testlerle

salgılanan katekolamin fazlalığının tespit edilmesi ve hormon salgılayan kitlenin yerinin belirlenmesi ile konur [36].

Günümüzde biyokimyasal tanı yöntemleriyle feokromasitoma, %95'in üzerinde doğrulukla saptanabilmektedir. Tanı, plazma veya idrarda katekolaminler (dopamin, norepinefrin, epinefrin) ve özellikle metabolitleri olan metanefrin ve normetanefrin düzeylerinin ölçümüne dayanır. O-metillenmiş metabolitler, tümör hücrelerinde sürekli üretildikleri ve daha uzun yarı ömre sahip oldukları için katekolaminlere göre daha güvenilir belirteçlerdir. Plazma fraksiyone metanefrin düzeylerinin belirgin artışı (4 kattan fazla) tanıyı güçlü biçimde destekler.

Plazma metanefrin testleri yüksek duyarlılığa, idrar testleri ise daha yüksek özgüllüğe sahiptir. Vanilmandelik asit (VMA), özgüllüğü yüksek olmasına rağmen düşük duyarlılığı nedeniyle taramada önerilmez. Hafif düzeydeki metanefrin artışları, çeşitli ilaçlar (antidepresanlar, levodopa, fenoksibenzamin vb.) ve stres, kafein gibi dış etkenlerden kaynaklanabilir. Bu nedenle testlerden önce bu faktörlerin kontrol edilmesi önerilir.

Katekolamin türleri tümör yerleşimi hakkında bilgi verebilir. Epinefrin yüksekliği adrenal medullayı düşündürürken, norepinefrin hem adrenal hem ekstraadrenal tümörlerde görülebilir. Dopamin salgılayan tümörler genellikle adrenal dışıdır ve normotansif seyredebilir. Bu olgularda 3-metoksitiramin düzeyleri tanıda önem taşır; özellikle metastatik hastalıklarda artış gösterir.

Farmakolojik uyarı ve baskılama testleri günümüzde tanıda kullanılmamaktadır. Alternatif olarak serum kromogranin A (CgA) ölçümü yardımcı olabilir; ancak CgA düzeyleri böbrek yetmezliği, proton pompa inhibitörü kullanımı gibi durumlarda da artabileceğinden dikkatli yorumlanmalıdır [37].

Feokromasitoma teşhisi biyokimyasal testlerle doğrulandıktan sonra, tümörün yerini belirlemek amacıyla görüntüleme yöntemlerine başvurulur. Son yıllarda adrenal insidentalomaların daha sık saptanması, feokromasitoma teşhis oranlarını da artırmıştır. Bu süreçte anatomik ve fonksiyonel görüntüleme teknikleri kullanılır.

Tümörün konumu, hastanın yaşı ve genetik yatkınlığına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Örneğin, ileri yaş grubundaki hastalarda genellikle adrenal bez içerisinde yer alırken, ailesel sendromlarla ilişkili vakalarda birden fazla tümör görülebilir. Aynı zamanda, tümörün salgıladığı katekolamin türü, olası yerleşimi hakkında fikir verebilir.

Feokromasitomaların çoğu adrenal bezde geliştiği için ilk olarak karın bölgesinin görüntülenmesi önerilir. Eğer adrenal bölgede bir kitleye rastlanmazsa, araştırmalar paraspinal bölgeye yöneltir. Paragangliomalar, çoğunlukla paraaortik alan veya böbrek hilusu civarında yer alır. Feokromasitomalar, yuvarlak veya oval bir yapıya sahip olup belirgin sınırlarla çevresindeki dokulardan ayrılır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT), ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi olarak öne çıkar. Ancak radyokontrast maddeler, hipertansif kriz riskini artırabileceğinden, işlem öncesinde α -bloker tedavisi uygulanmalıdır. Kontrastsız BT'de dansite genellikle 30-40 Hounsfield birimi arasındadır. Kontrastlı BT'de, adrenal adenomlardan farklı olarak, 10 dakika sonra yıkanma (wash-out) oranı %50'nin altında kalır. Feokromasitomalar homojen, heterojen, katı, kistik veya nekrotik yapıda olabilir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), özellikle büyük tümörlerin çevre dokulara yayılımını değerlendirmede BT'ye kıyasla daha ayrıntılı bilgi sunar. Feokromasitoma, T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal yoğunluğu sergiler ve yavaş wash-out paterni gösterir. Ayrıca, radyasyon içermediği için çocuklarda ve gebelerde daha güvenli bir seçenektir.

Tümör küçük olduğunda veya BT/MRG ile tespit edilemediğinde, fonksiyonel görüntüleme yöntemleri devreye girer. I-123 Meta-iyodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafisi, feokromasitomayı belirlemek için norepinefrin analogu kullanır ve %81 duyarlılık, %99 özgüllüğe sahiptir. MIBG görüntüleme yetersiz kalırsa, daha ileri seviye bir teknik olan Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) tercih edilebilir. PET, tümörün spesifik metabolik yollarını hedefleyen radyoaktif işaretli moleküller kullanarak görüntüleme yapar. Ancak MIBG'ye kıyasla daha pahalı olduğu için genellikle diğer yöntemlerin sonuç vermediği durumlarda uygulanır. Özellikle (18)F-

FDG PET, metastatik hastalığın saptanmasına yardımcı olurken, (18)F-FDA ve (18)F-FDOPA PET, Von Hippel-Lindau, NF1 veya RET mutasyonu bulunan hastalarda önerilmektedir.

Son dönemde, 68Ga-DOTA-SSA PET/CT, SDHx mutasyonuna bağlı metastatik feokromasitomalarda diğer yöntemlere kıyasla daha başarılı sonuçlar vermektedir. 68Ga-DOTA-TATE PET, özellikle 177Lu-DOTA-TATE tedavisi planlanan hastalar için önerilmektedir. Eğer MIBG negatifse, paraganglioma veya metastaz şüphesi olan vakalarda ek bir yöntem olarak In-111 pentetreotid taraması düşünülebilir.

Feokromasitoma tedavisi, tanı konduktan sonra cerrahi müdahale ile yapılır. Operasyon öncesinde, aşırı katekolamin salınımı nedeniyle oluşan komplikasyonlar yönetilmeli ve kan basıncı ile kalp atış hızı düzenlenmelidir. Hipertansiyon tedavisinde, adrenerjik antagonistler ve alfa-beta blokörler yaygın olarak kullanılır. Alternatif tedavi olarak ise kalsiyum kanal blokörleri veya tirozin hidroksilaz inhibitörü metirozin tercih edilebilir. Cerrahi müdahale sonrası, doğru peri-operatif yönetimle hayatta kalma oranları artmaktadır. Tümörün çıkarılmasının ardından post-operatif hipotansiyon, genellikle sıvı desteği ve gerekirse vazopresörlerle tedavi edilir. Ayrıca, vakaların %10-15'inde insülin sekresyonunun baskılanamaması sonucu hipoglisemi gelişebilir ve bu durum intravenöz glikoz ile tedavi edilmelidir [38].

2.5.9. Primer Hiperaldosteronizm

Primer hiperaldosteronizm (PA), genellikle sekonder hipertansiyonun yaygın bir nedeni olup, aşırı aldosteron üretimiyle karakterize edilen bir hastalıktır. Bu durum, renin-anjiyotensin sisteminin baskılanmasıyla ortaya çıkar. PA, aldosteron üreten adrenal kortikal adenomlar, bilateral adrenal hiperplazi (BAH) ve nadiren adrenal kortikal karsinomlar ile ilişkilidir. Hipokalemi her zaman gelişmeyebilir ve tanı genellikle aldosteron-renin oranı (ARR) testi ile konur. PA'nın en yaygın klinik bulguları, bilateral hiperplazi ve mikro nodüllerin gözlendiği durumlar olup, tek taraflı primer hiperaldosteronizmde ise genellikle aldosteron üreten adrenal kortikal adenomlar bulunur. PA, özellikle dirençli hipertansiyonu olan hastalarda yaygın bir

sekonder hipertansiyon türüdür ve çoğu sporadik vakalardan oluşur; sadece %6'sı ailesel kökene sahiptir.

Aldosteron, adrenal bezin zona glomerulosa katmanında, aldosteron sentaz (CYP11B2) enzimi tarafından üretilir. CYP11B2'ye özgü monoklonal antikorlar ve immüno lokalizasyon teknikleri, PA'nın morfolojik spektrumunu anlamamıza yardımcı olmuştur. Ayrıca, somatik iyon kanalı mutasyonlarının CYP11B2-pozitif adrenal kortikal lezyonlarla ilişkisi de incelenmektedir. Aldosteron üretimindeki artış, aldosteron üreten adenomlar, adrenal kortikal hiperplazi, ailesel hiperaldosteronizm (FH) ve nadiren adrenal kortikal karsinomlarla ilişkilidir [39].

Primer aldosteronizmin (PA) tanısı için en yaygın kullanılan test, aldosteron-renin oranı (ARR) testidir. Bu test, genellikle ek bir hazırlık gerektirmeden uygulanabilir ve serum aldosteron seviyesi >15 ng/dL ve ARR >30 ng/dL olduğunda pozitif kabul edilir. Ancak, ARR testi tek başına yeterli değildir; aldosteron ve renin düzeylerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi önemlidir. Yüksek aldosteron seviyesi ve düşük renin seviyesi, PA tanısını güçlendiren bulgulardır. Testin doğruluğu, renin seviyesini artıran ilaçlarla etkilenebilir, bu nedenle bu ilaçların testten en az 2-4 hafta önce kesilmesi gerekmektedir. ACE inhibitörleri, beta blokörler, spironolakton ve eplerenon gibi ilaçlar aldosteron ve renin seviyelerini etkileyebilir, bu nedenle bunlar testten önce kesilmelidir. Ancak, testlerde kullanılan alfa blokörler ve kalsiyum kanal antagonistleri gibi ilaçlar, test sonuçlarını etkilemez ve kullanılmaya devam edilebilir. Ayrıca, hipokalemi aldosteron sekresyonunu inhibe edebileceğinden, hipokaleminin düzeltilmesi de önemlidir. İlaçların kesilmesinin ardından, hastanın kan basıncı ve potasyum seviyeleri dikkatle izlenmelidir.

PA tanı süreci, üç ana aşamadan oluşur: tarama, doğrulama testleri ve alt tiplerin belirlenmesi. Tarama aşamasında, aldosteron-renin oranına dayanan testlerin özgüllük eksiklikleri nedeniyle doğrulayıcı testlerin yapılması gerekmektedir [40].

Bu nedenle test sonuçları belirsizse, doğrulama amacıyla oral sodyum yükleme testi, salin infüzyon testi, fludrokortizon baskılama testi ve kaptopril meydan okuma

testi gibi ek testler yapılabilir. Bu testler, aldosteron baskılamasını ve biyokimyasal yanıtları ölçerek doğru tanıyı ortaya koymayı amaçlar.

Primer aldosteronizm tanısı kesinleştirildikten sonra, hastalığın lokalizasyonu belirlenmelidir. Görüntüleme yöntemleri her zaman doğru sonuç veremeyebilir; bu yüzden adrenal ven örnekleme (AVS) gibi daha spesifik testler önerilir. Görüntüleme ile belirgin bir anormallik gözlemlenmese dahi, AVS testi PA tanısının doğrulanmasında daha güvenilir sonuçlar sağlar [27, 41].

Adrenal ven örnekleme, sağ ve sol adrenal venlerden alınan örneklerin inferior vena kava örnekleriyle karşılaştırılmasıyla yapılır. Bu testte, aldosteron ve kortizol düzeylerine bakılır. Adrenal ven örneği alındığını gösteren önemli bir belirti, adrenal venlerden alınan kortizol seviyelerinin, inferior vena kava örneğine kıyasla 10 kat daha yüksek olmasıdır. Ayrıca, sürekli ACTH infüzyonunun tanıda daha etkili olabileceği belirtilmektedir. Sağ ve sol adrenal venlerden alınan aldosteron oranlarının 4'ün üzerinde olması, primer aldosteronizmi düşündürürken, 3'ün altında olması bilateral adrenal hiperplazi olasılığını işaret eder [1].

2.5.10. Adrenal Kitlelere Yaklaşımda Görüntüleme Yöntemleri

Adrenal tümörlerini benign ve malign olarak ayırt etmek için üç ana görüntüleme yöntemi kullanılır: Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) (genellikle BT ile birlikte; FDG-PET/BT). BT ve MRG, esas olarak benign lezyonları tespit etmek ve maligniteyi dışlamak için kullanılırken, FDG-PET/BT malign hastalıkları belirlemek amacıyla tercih edilir.

BT, yüksek mekânsal ve kontrast çözünürlüğüne sahip olup, doku yoğunluğunu ölçerek Hounsfield Ünitesi (HU) cinsinden değerlendirir. Suya 0 HU değeri atanırken, kontrastsız BT'de $HU \leq 10$, lipid açısından zengin benign adenomları belirlemek için yaygın olarak kullanılan eşik değerdir. Kontrastlı yıkama BT, adenomların kendine özgü perfüzyon paternini kullanır. Adenomlar kontrast maddesini hızla alır ve hızla kaybeder, bu duruma "kontrast yıkama" denir. Malign

adrenal lezyonların genellikle hızlı kontrast alımı gösterdiği ancak daha yavaş yıkandığı kabul edilir. Bu yıkama fenomeni, belirli zaman noktalarında yapılan ölçümlerle "kontrast yıkama değerleri" ile hesaplanır. Bağlı yıkamanın %40'tan, mutlak yıkamanın %60'tan büyük olması adrenal lezyonun benign olduğunu düşündürür [16].

Benign bir lezyonun non-kontrast görüntüsünde sinyal yoğunluğu genellikle 10 HU'dan azdır ve 10-15 dakika sonra sinyalde %40-60 arasında de-enhancement görülür. Benign adrenal lezyonlar, genellikle 80-90 HU arasında bir artışla %50'den fazla yıkılma (washout) gösterir, buna karşın adrenal karsinom/metastatik tümörler ve feokromasitomalar %50'den daha az yıkılma gösterir. Caoili ve ark., 127 adrenal kitlenin karakterizasyonunu yaparak, benign lezyonlar için non-kontrast CT'de 10 HU'dan az ve %60'tan fazla washout kriterlerini belirlemişlerdir. Bu kriterler, %98 hassasiyet ve %92 özgüllük ile doğru tanı koyulmasını sağlar [42].

Adrenal adenomların yaklaşık %30'u yüksek yağ içeriğine sahip değildir ve bu tür lezyonların zayıf yağ içeriğine sahip olduğu kabul edilir. Bu adenomalarda, bilgisayarlı tomografi taramalarında zayıf kontrast farkı nedeniyle yoğunluk değerleri genellikle 10 Hounsfield Unit (HU) üzerinde ölçülür. Bu tür lezyonlar, görüntüleme sırasında malign adrenal tümörler ve feokromasitomalarla benzer yoğunluk özellikleri gösterdiğinden, yalnızca kontrastsız BT ile güvenilir bir şekilde ayırt edilemezler. 10 HU'nun üzerinde bir yoğunluk tespit edilen adrenal lezyonlar için ileri değerlendirme gereklidir. Ancak, ikinci basamak görüntüleme yöntemi konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Kurumumuzda, bu tür vakalar için özel bir adrenal yıkama protokolüyle yapılan BT taraması tercih edilmektedir, çünkü bu yöntem, yağ oranı düşük adenomalarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kıyasla daha doğru sonuçlar vermektedir. Ancak, yapılan bir meta-analiz, bu yöntemin optimizasyonuna ihtiyaç duyulduğunu, çünkü tarama protokolleri ve zamanlamalarında belirgin farklılıklar bulunduğunu ve duyarlılık ile özgüllük oranlarının değişkenlik gösterdiğini ortaya koymuştur.

Yıkama çalışmaları kapsamında, intravenöz kontrast madde uygulanmadan önce ve uygulama sonrasında iki farklı zaman diliminde BT görüntüleme yapılır.

Genellikle taramalar, kontrast sonrası 60-90 saniye ve ardından 10 veya 15 dakika sonra gerçekleştirilir. Ancak, ikinci zaman dilimi için en uygun sürenin ne olduğu konusunda kesin bir kanıt bulunmamaktadır. Adrenal adenomalarda kontrast madde hızla tutulur ve ardından hızla atılırken, malign adrenal lezyonlar da hızlı kontrastlanma gösterir ancak yıkama süreçleri daha yavaş gerçekleşir.

Benign adenoma tanısı için mutlak yıkama oranı şu formülle hesaplanır:
$$\frac{(\text{erken kontrastlı HU} - \text{geç kontrastlı HU})}{(\text{erken kontrastlı HU} - \text{kontrastsız HU})} \times 100$$

$$\frac{(\text{erken kontrastlı HU} - \text{kontrastsız HU})}{(\text{erken kontrastlı HU} - \text{geç kontrastlı HU})} \times 100.$$

Bu değerin %60'ın üzerinde olması, lezyonun iyi huylu bir adenom olduğunu düşündürmektedir. Göreceli yıkama oranı ise kontrastsız BT mevcut değilse şu formül ile hesaplanır:
$$\frac{(\text{erken kontrastlı HU} - \text{geç kontrastlı HU})}{(\text{erken kontrastlı HU} - \text{geç kontrastlı HU})} \times 100$$

$$\frac{(\text{erken kontrastlı HU} - \text{geç kontrastlı HU})}{(\text{erken kontrastlı HU} - \text{geç kontrastlı HU})} \times 100.$$

Bu yöntemde %40'ın üzerinde bir değer, lezyonun iyi huylu olduğunu desteklemektedir. Ancak, şimdiye kadar yapılan çalışmalar arasında, gerçekten rastlantısal olarak tespit edilen adrenal kitleler üzerinde kontrastlı yıkama BT yönteminin tanısal değerini değerlendiren yalnızca bir araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmada, daha önce adrenal dışı malignite nedeniyle takip edilmeyen hastalardaki adrenal lezyonlar incelenmiştir. Çalışmada, iyi huylu ve kötü huylu adrenal lezyonları ayırt etmede yüksek duyarlılık (%96) ve özgüllük (%95) bildirilmiştir. Ancak, araştırma yalnızca 50 vakayla sınırlı olduğu için, adrenal insidentalomaların tanısında kontrastlı BT yıkama testinin etkinliğini doğrulamak adına daha büyük ölçekli ileriye dönük çalışmalar gerekmektedir.

Ayrıca, dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta, feokromasitomaların genellikle kontrastı yavaş yıkadığı bilinse de, bazı durumlarda yağ oranı düşük adenomalara benzer şekilde hızlı yıkama gösterebileceğidir. Bu nedenle, multidisipliner ekip değerlendirmesi sonrasında lezyon hakkında kesin bir kanıya varılamazsa, büyüme olup olmadığını kontrol etmek için ek görüntüleme tetkikleri önerilmelidir [20].

MKG, adrenal lezyonların karakterizasyonunda önemli bir görüntüleme yöntemidir. Benign adrenal lezyonlar genellikle T1 ve T2 kesitlerinde düşük yoğunluklu olup, yağ içeriği yüksek olan adenomalarda bu özellikler belirgindir. MKG, özellikle yoğunluk farklılıkları ve lezyonun morfolojisi açısından değerlidir. Yağ içeriği düşük olan adenomlar, MKG'de zayıf kontrast farkları gösterir, bu da onları malign lezyonlardan ayırmak için ek analiz gerektirebilir. MKG, BT'nin sınırlamalarını aşarak, daha net ve detaylı bir görüntüleme sağlar, ancak düşük yağ içeriğine sahip adenomalarda sınırlı bir çözünürlüğe sahip olabilir.

PET, genellikle FDG-PET olarak bilinen metodu kullanarak adrenal lezyonların malignitesini değerlendirmede önemli bir rol oynar. PET, metabolik aktiviteyi ölçerek maligniteyi tespit etmeye çalışır. FDG-PET, glukoz metabolizması üzerinden çalışan bir tekniktir ve hızlı glukoz tüketimi gösteren tümörler (genellikle malign olanlar) daha belirgin hale gelir. Malign adrenal lezyonlar genellikle yüksek FDG alımı gösterirken, benign lezyonlar daha düşük bir FDG alımı gösterir. Bu fark, maligniteyi ayırt etmek için kullanılır ve özellikle adrenal karsinom veya metastatik lezyonlar için yüksek duyarlılığa sahiptir. Ancak, FDG-PET'in duyarlılığı, feokromasitomalar gibi bazı benign tümörlerde düşük olabilir, bu nedenle genellikle BT ile birlikte kullanılır [43, 44, 45].

2.5.11. Adrenal Kitlelerde Cerrahi Tedavi Ve İzlem

Adrenalektomi gerektiren durumlar, üç ana başlık altında incelenebilir. İlk olarak, fonksiyonel adrenal tümörler, hormon üreten tümörlerin boyutuna bakılmaksızın cerrahi müdahale gerektirir. Bu tümörler arasında Cushing sendromu (glukokortikoid üretiminin fazla olması), Conn sendromu (aldosteron salgılanmasının aşırı olması) ve feokromasitoma (katekolamin salgılanmasının fazla olması) yer alır. Ayrıca, hipofizer veya ektopik ACTH salgılanmasına bağlı Cushing hastalığı durumunda, bilateral adrenalektomi gerekebilir. Adrenal androjen veya östrojen fazlalığına yol açan tümörler nadir olsa da cerrahi müdahale gerekebilir.

İkinci olarak, malignite riski taşıyan non-fonksiyonel tümörler ele alınır. Bu tümörlerin malignite riski, boyutları ile ilişkilidir. 4 cm'den küçük tümörlerde

malignite riski %2, 4-6 cm arasında %6, 6 cm ve üzerindeki tümörlerde ise %25 oranındadır. Adrenokortikal kanserlerin %90'ı tanı anında 4 cm'in üzerindedir. 4 cm'den küçük, non-fonksiyonel ve selim özellik taşıyan lezyonlar genellikle cerrahi müdahale gerektirmez, ancak düzenli olarak radyolojik ve klinik izlem yapılması önerilir. 4 cm'den büyük kitlelerde ise malignite riski arttığı için, görüntüleme özellikleri benign olsa bile, bireysel değerlendirme ile cerrahi müdahale düşünülmelidir.

Üçüncü olarak, istisnai durumlar arasında asemptomatik miyelolipomlar ve basit kistler yer alır. Bu tür lezyonlar, 4 cm'den büyük olsa bile cerrahi müdahale gerektirmeyebilir [5].

Adrenal insidentaloma vakalarında, genellikle benign, non-fonksiyonel adenomlar ve cerrahi müdahale önerilmeyen subklinik cushing sendromlu hastalar yer alır. Bu vakaların izleminde BT kullanılmalıdır, ancak takip sıklığı konusunda net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalara göre, adrenal kitlelerin %5-20'sinde büyüme gözlenirken, bazıları ise küçülebilir. Başlangıçta hormon üretmeyen bazı kitleler zamanla otonom hormon sekrete etmeye başlayabilir, bu yüzden yıllık hormonal değerlendirme önerilmektedir. Ancak, rutin takip ve maliyet-etkinlik analizi konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Non-fonksiyonel adrenal adenomlar, çapı 4 cm'den küçük ve radyolojik olarak benign özellik taşıyan lezyonlar olarak değerlendirildiğinde, tanıdan 3-6 ay sonra tekrar kontrol edilmelidir, sonrasında ise 1-2 yılda bir takip yapılması uygun görülür. 5 yıl sonunda ise rutin takip gerekliliği gözden geçirilmelidir.

Cerrahi rezeksiyon kriterlerini karşılamayan adrenal insidentalomalı hastalar, 3-6 ayda bir ve daha sonra 1-2 yıl boyunca yılda bir radyografik değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Ayrıca, tüm adrenal tümörler için tanı anında ve ardından 5 yıl boyunca her yıl hormonal değerlendirme yapılmalıdır [46].

İzlem süresi boyunca fonksiyonel değerlendirme ve radyolojik görüntüleme tekrarlanmalıdır. Hiperaldosteronizm için genellikle tekrar test yapılması gerekmezken, feokromasitoma ve Cushing sendromu için yıllık biyokimyasal tarama

önerilmektedir. Bu stratejinin maliyet etkinliği bilinmemekle birlikte, birçok uzman katekolamin ve kortizol fazlalığı için 4 yıl boyunca yıllık biyokimyasal tarama yapılmasını önermektedir. Gözlemdeki adrenal lezyonlar için 3-6 ay içinde tekrar BT taraması yapılmalı ve ardından 2 yıl boyunca yıllık kontroller devam etmelidir. Eğer lezyon, 3 ila 12 aylık takip süresinde en az 0,8 cm büyürse, cerrahi müdahale düşünülmelidir [42].

2.6. HEPATOSTEATOZ

Hepatosteatoz, karaciğerin ağırlığının en az %5'inden fazlasının yağ içermesi durumudur ve alkole bağlı (alkolik) veya alkole bağlı olmayan (nonalkolik) olarak iki ana gruba ayrılır. Nonalkolik hepatosteatoz, tüm yaş gruplarında ve farklı etnik kökenlerde görülebilen yaygın bir durum olup, genel toplumda görülme sıklığı %14-30 arasında değişmektedir. Metabolik sendromun bir parçası olarak kabul edilen bu hastalık, özellikle insülin direnci, obezite, tip 2 diyabetes mellitus ve dislipidemi gibi durumlarla yakından ilişkilidir. Erkeklerde daha sık rastlanmakta olup, bel/kalça oranının yüksekliği önemli bir risk faktörüdür.

Hastaların büyük bir kısmı asemptomatik olup, genellikle tesadüfen saptanır. Ancak bazı bireylerde halsizlik, yorgunluk, sağ üst kadranda dolgunluk hissi veya hafif rahatsızlık gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Hastalığın tanısında en sık kullanılan görüntüleme yöntemi ultrasonografidir; bununla birlikte, kesin tanı ve hastalığın evrenmesi için karaciğer biyopsisi altın standart olarak kabul edilir [47]. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme de karaciğer yağlanmasını tespit edebilir. Özellikle bilgisayarlı tomografi ile karaciğer parankim dansitesinin Hounsfield ünitesi (HU) cinsinden ölçülmesi, yağlanma derecesini belirlemekte yardımcıdır. Karaciğer dansitesinin 40 HU'nun altına düşmesi %30 ve üzeri yağlanmayı gösterirken, karaciğer/dalak dansite oranının 0.8'in altında olması veya iki organ arasındaki farkın 9 HU'dan fazla olması da belirgin yağlanmanın işareti olarak kabul edilir. Ancak, iyonizan radyasyon içermesi nedeniyle bilgisayarlı tomografinin klinik kullanımı sınırlıdır.

Hepatosteatoz, erken dönemde genellikle masum bir durum olarak görülse de, ilerleyen süreçte inflamasyon gelişerek nonalkolik steatohepatite (NASH) dönüşebilir. Bu evrede hastalık, karaciğerde fibrozis oluşturabilir ve zamanla siroz veya hepatoselüler karsinom gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Özellikle diyabetik ve obez bireylerde bu ilerleyiş daha hızlı olabilir. Çoğu vakada hastalık asemptomatik seyir gösterdiğinden, erken teşhis edilmediğinde ciddi karaciğer hasarına neden olabilir. Bu nedenle, risk faktörlerine sahip bireylerde düzenli tarama ve yaşam tarzı değişiklikleri ile hastalığın ilerlemesini önlemek büyük önem taşımaktadır [48].

2.6.1. Adrenal Kitleler ile Hepatosteatozun İlişkisi

Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAYK), gelişmiş ülkelerde en sık görülen karaciğer hastalıklarından biri olup, çok faktörlü ve karmaşık bir patogeneze gösterir. Metabolik sendromun karaciğerdeki yansıması olarak kabul edilen NAYK, sirozun en önemli nedenlerinden biridir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, adrenal bezlerin bu hastalığın gelişimindeki rolünü giderek daha fazla incelemeye başlamıştır. Klinik ve hayvan çalışmalarında, glukokortikoid fazlalığının NAYK oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir. NAYK hastalarında hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin kronik olarak hafif düzeyde aktif olduğu ve bunun subklinik hiperkortizolizme yol açtığı düşünülmektedir.

Adrenal bezlerden salgılanan kortizol, vücudun metabolik süreçlerinde önemli bir rol oynar. 11β -hidroksisteroid dehidrojenaz tip 1 (11β -HSD1) enzimi, kortizolu inaktif kortizondan dönüştürerek lokal glukokortikoid etkisini artırırken, $5\alpha/5\beta$ -redüktazlar ise kortizolün yıkımını düzenleyerek hastalığın ilerleyişine katkıda bulunur. Ayrıca, dehidroepiandrosteron (DHEA) seviyelerindeki değişiklikler ve aldosteronun artışı da NAYK gelişimini etkileyebilir. Ancak, adrenerjik sinyalizasyonun NAYK üzerindeki etkisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır [49].

Merkezi sinir sistemi, vücuttaki iç ve dış uyaranları algılayarak organların metabolik ve fizyolojik dengesini düzenler. Hipotalamo-hipofiz-adrenal eksen, nöroendokrin sinyaller ve negatif geri bildirim mekanizmaları aracılığıyla karaciğerin birçok işlevini kontrol eder. Süreç, hipotalamustan salgılanan kortikotropin salgılatıcı

hormon (CRH) ile başlar, bu hormon hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgısını uyarır ve ACTH, adrenal bezlerden kortizol salınımına neden olur. Kortizol seviyeleri sabahları en yüksek noktaya ulaşırken, gece boyunca azalır. Ancak, stres, hastalık veya aşırı fiziksel efor gibi durumlar HPA ekseninin aktivitesini artırarak vücudun savunma mekanizmasını harekete geçirir.

Kortizolün dengeli bir şekilde üretilmesi, karaciğer sağlığı açısından kritik öneme sahiptir. Kortizol, karaciğerde glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak çeşitli genlerin aktivasyonunu ve baskılanmasını düzenler. Özellikle glukoneogenezi artırarak kan şekerini yükseltir ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ile büyüme hormonu reseptörü (GHR) gibi metabolik yolları etkiler. Aynı zamanda, bağışıklık sistemini baskılayarak interlökinler (IL-1, IL-6) ve kemokinler (CCL2, CCR2) gibi inflamasyon belirteçlerini düzenler. Ancak kortizolün aşırı üretimi veya yetersiz temizlenmesi, glikoz intoleransı, insülin direnci ve hepatik steatoz gibi metabolik hastalıklara yol açabilir.

Karaciğerde kortizol düzeyleri, 11 β -hidroksisteroid dehidrojenaz (11 β -HSD1 ve 11 β -HSD2) enzimleri tarafından kontrol edilir. 11 β -HSD1, kortizonun aktif forma (kortizol) dönüşümünü sağlarken, 11 β -HSD2 ise kortizolü inaktif hale getirerek kortizol seviyelerinin düzenlenmesine yardımcı olur. 11 β -HSD2 fonksiyon bozuklukları, hiperkortizolizm, konjenital adrenal hiperplazi ve metabolik sendrom ile ilişkilidir. Aynı zamanda, 5 α -redüktaz enzimleri kortizol yıkımını düzenleyerek lipid metabolizmasını etkiler ve bu enzimin inhibisyonu insülin direnci ile hepatik steatoza katkıda bulunabilir [50].

HPA ekseninin ve kortizol dengesinin korunması, karaciğer fonksiyonlarının sağlıklı bir şekilde sürdürülebilmesi için kritik öneme sahiptir. Glukokortikoid fazlalığı, metabolik süreçleri bozarak NAYK gelişimini hızlandırabilir ve hastalığın ilerleyişini kötüleştirebilir. Yapılan çalışmalar, adrenal insidentalomu olan bireylerin genel popülasyona kıyasla daha yüksek kardiyometabolik bozukluk riski taşıdığını ve bunun mortalite oranlarını artırabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, adrenal kitleleri olan hastalarda NAYK gelişme riskinin değerlendirilmesi ve metabolik

parametrelerin yakından izlenmesi, hastalığın erken dönemde tespit edilerek ilerlemesinin önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır [51].



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI

Bu çalışma, Şubat 2019 – Temmuz 2023 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde retrospektif olarak tasarlandı. Araştırma, Ankara Şehir Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 16/08/2023 tarihli ve E2-23-4710 sayılı onayı ile yürütüldü. Çalışma, Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'na uygun şekilde gerçekleştirildi.

3.2. ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Şubat 2019 - Temmuz 2023 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'ne başvuran ve adrenal adenom tanısı olarak takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Adrenal adenom tanılı olgular fonksiyonel ve non-fonksiyonel olmak üzere iki ana gruba ayrıldı. Fonksiyonel adenom tanılı hastalar ise üç alt grupta sınıflandırıldı: Cushing sendromu ve otonom kortizol sekresyonu, feokromasitoma ve primer hiperaldosteronizm.

Adrenal insidentalom tanısı hastane kayıt sisteminde yapılan değerlendirmelerle belirlendi. Tüm hastalara fonksiyonel değerlendirme amacıyla rutin hormon testleri uygulanarak adenomların işlevsel durumu tespit edildi.

Dahil Etme Kriterleri:

- 18 yaş ve üzeri olmak
- Adrenal adenom tanısı almış olmak
- Klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerin eksiksiz mevcut olması

Dışlama Kriterleri:

- 18 yaş altı olmak
- Klinik veya görüntüleme verilerinde eksiklik olması
- Diyabetes mellitus, hiperlipidemi veya aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü bulunması
- Malign adrenal kitle saptanması

3.3. KLİNİK VE DEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, başvuru tarihleri, eşlik eden sistemik hastalıkları (hipertansiyon, hipotiroidi, obezite, osteoporoz vb.), kullandıkları ilaçlar ve genel klinik profilleri detaylı olarak incelendi. Hastaların adrenal kitleleri çoğunlukla başka nedenlerle yapılan görüntüleme sırasında insidental olarak saptanmıştır. Tüm bu veriler, hastane bilgi yönetim sistemi ve dijital hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edildi. Kullanılan veriler hastalık grubuna yönelik rutin klinik takip sırasında kaydedilmiş olup, çalışmaya özgü yeni bir klinik değerlendirme veya test uygulanmamıştır.

3.4. LABORATUVAR VERİLERİ

Çalışma kapsamında değerlendirilen hastalara ait laboratuvar verilerinin incelenmesinde öncelikle glukoz parametreleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, lipit profili, tiroid fonksiyon testleri ile ön hipofiz hormon düzeyleri bakıldı.

Fonksiyonel adenom değerlendirmesi aşağıdaki testlerle yapıldı:

- Feokromasitoma: 24 saatlik idrarda katekolamin düzeyleri
- Primer hiperaldosteronizm: Plazma aldosteron ve plazma renin aktivitesi
- Hiperkortizolizm: 1 mg deksametazon baskılama testi (DST), bazal plazma ACTH, 24 saatlik idrar serbest kortizol, gece tükürük veya serum kortizol düzeyleri

Hastalar, adrenal test sonuçlarına göre dört gruba ayrıldı: non-fonksiyonel adrenal adenom, Cushing sendromu ve subklinik Cushing sendromu, feokromasitoma ve primer hiperaldosteronizm.

3.5. BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (BT) VERİLERİ

Çalışmada, karaciğer yağlanması değerlendirilmesi amacıyla hastaların sistemde kayıtlı olan kontrastsız abdominal BT (bilgisayarlı tomografi) görüntüleri literatüre dayalı yöntemler kullanılarak bir radyoloji hekimi tarafından tekrar değerlendirildi. Görüntüler hem görsel (subjektif) hem de kantitatif (nesnel) olarak analiz edildi.

Görsel analizde, Visual Grading System (VGS) kullanıldı. Bu sistem, karaciğer parankimi ile hepatik damarlar arasındaki attenüasyon farkına dayanarak hepatik steatozu dört düzeyde sınıflandırmaktadır:

- Grade 0 (G0): Hepatik damarlar, karaciğer parankiminden daha düşük attenüasyona sahiptir ve karaciğer kenarları belirgindir.
- Grade 1 (G1): Hepatik damarlar, karaciğer parankiminden daha düşük attenüasyona sahiptir; ancak karaciğerin üçte birinden fazlasında kenar belirginliği kaybolmuştur.
- Grade 2 (G2): Hepatik damarlar ile karaciğer parankimi arasında belirgin attenüasyon farkı yoktur.
- Grade 3 (G3): Hepatik damarlar, karaciğer parankiminden daha yüksek attenüasyona sahiptir.

VGS yöntemi daha önceki çalışmalarda farklı deneyim düzeyindeki radyologlar tarafından test edilmiş ve güvenilir bulunmuştur. Bu doğrultuda, çalışmamızda da hepatik steatoz değerlendirmesi VGS sistemine göre yapılmıştır.

Kantitatif analizde, karaciğer ve dalak dokularının yoğunluk (HU - Hounsfield Unit) değerleri ölçülerek iki parametre hesaplandı: karaciğer-dalak attenüasyon farkı

(CTL-S) ve karaciğer/dalak atenuasyon oranı (CTL/S). Bu ölçümler için, ROI (Region of Interest) olarak adlandırılan, doku içinden seçilen dairesel ve sabit boyutlu görüntü alanları kullanıldı. Karaciğer için, sağ lob posterior segmenti, sağ lob anterior segmenti ve sol lob olmak üzere toplam üç bölgeden, her biri 100 mm² büyüklüğünde ROI alanlarından HU değerleri alınarak ortalama karaciğer değeri hesaplandı. Dalak HU değerleri ise yine 100 mm²'lik dairesel ROI alanlarından, damarsız ve homojen parankim bölgelerinden ölçüldü. Büyük damarlar, safra yolları ve fokal lezyonlar ölçüm dışında bırakıldı. ROI'lerin karaciğer kapsülünden en az 5–10 mm içeri yerleştirilmesine özen gösterildi.

Karaciğer yağlanması tanısı, aşağıda belirtilen üç kriterden en az birinin sağlanması durumunda konuldu: (a) Ortalama karaciğer HU < 48 (b) CTL/S oranı < 0.8 (c) CTL-S farkı < -10.

Bu eşik değerler, literatürde orta ve ileri derecede MASLD (Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Karaciğer Yağlanma Hastalığı) ile ilişkili bulunmuş olup, çalışmamızda da hepatik steatoz tanısı bu doğrultuda konulmuştur.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm verilerin istatistiksel analizleri, IBM SPSS Statistics for Windows 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Sayısal verilerin normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Normallik kriterlerini karşılayanlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak, kriterleri karşılmayanlar ortanca (Çeyrekler açıklığı (IQR): kartil 25-75) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterildi. Sayısal değişkenlerin 2 grup arası farklılığı Student T-testi yada Mann Whitney-U testi ile değerlendirildi. Üç ve üzeri gruplarda ise Anova testi (Post-hoc: Bonferroni test) yada Kruskal Wallis H testi (Post-hoc: Dunn's test) ile kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve Fisher'ın Exact test kullanıldı. Hepatosteatoz varlığını öngören bağımsız prediktörlerin tespitinde backward metodu ile çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. HEPATOSTEATOZ VARLIĞINA GÖRE DAĞILIMLAR

Tablo 1. Demografik özellikler

Değişkenler	Tüm populasyon n = 256	Hepatosteatoz		P-değeri
		Yok n = 113	Var n = 143	
Yaş, yıl	53,8 ± 11,5	54,1 ± 12,1	53,6 ± 11,0	0,708
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	87 (34,0)	30(26,5)	57 (39,9)	0,026*
Kadın	169 (66,0)	83 (73,5)	86 (60,1)	
Komorbidite, n (%)				
Hipertansiyon	116 (45,5)	47(42,0)	69 (48,3)	0,288
Prediabet	110 (43,1)	41(36,6)	69 (48,3)	0,055
Fonksiyonel, n (%)	96 (37,5)	42(37,2)	54 (37,8)	0,922
Opere, n (%)	92 (35,9)	42(37,2)	50 (35,0)	0,715
Adenom, (%)				
Sağ	47 (18,4)	20 (17,7)	27 (18,9)	0,776
Sol	45 (17,6)	22 (19,5)	23 (16,1)	

Değişkenler ortalama ±SS, medyan (IQR) veya frekans (%) olarak ifade edildi. * P<0,05 istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Hastaların ortalama yaşı 53,8 ± 11,5 yıl (aralık: 20 - 90 yıl) olup büyük çoğunluğu kadındı (%60). Hastaların %45,5'inde hipertansiyon ve %43,1'inde prediabet vardı. Fonksiyonel adenom oranı %37,5 idi. Fonksiyonel adenomların %38,5'i (n=37) cushing ilişkili, %32,3'ü (n=32,3) feokromasitoma ilişkili ve %29,2'si (n=28) primer hiperaldosteronizm ilişkiliydi. Doksan iki (%35,9) adenom opere edildi ve bunların %51,1'i sağ adenom ve %48,9'u sol adenom idi. Hepatosteatoz sıklığı %55,9 olarak belirlendi. Hepatosteatoz olan hastalarda olmayanlara kıyasla erkeklerin oranı daha yüksekti (%39,9 karşı %26,5; $p = 0,026$). Diğer demografik özellikler hepatosteatoz varlığına göre anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 1).

Tablo 2. Görüntüleme bulguları

Değişkenler	Tüm populasyon n = 256	Hepatosteatoz		P-değeri
		Yok n = 113	Var n = 143	
KC mHU	56,5 ± 9,8	63,0 ± 4,3	51,5 ± 9,9	<0,001*
Dalak mHU	48,2 ± 3,9	47,9 ± 3,7	48,4 ± 4,1	0,313
Adrenal adenom HU	-3[(-12)-(5)]	-2,0 [(-13,0)-(6,0)]	-3,5 [(-11,0)-(4,0)]	0,784
KC/Dalak BTAO	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,1	1,1 ± 0,2	<0,001*
KC/Dalak HU _f	10 (4-14,5)	14,0 (12,0-18,0)	5,0 (-1,0-8,0)	<0,001*
Hepatosteatoz, n (%)	143 (55,9)			
Hafif	74 (28,9)	-	74 (51,7)	-
Orta	60 (23,4)	-	60 (42,0)	
Ağır	9 (3,5)	-	9 (6,3)	
HU _f hepatosteatoz, n (%)	123(48,0)	3(2,7)	120(83,9)	<0,001*

Değişkenler ortalama ±SS, medyan (IQR) veya frekans (%) olarak ifade edildi. * P<0,05 istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. Kısaltmalar: mHU: Ortalama Hounsfield Ünitesi, KC: Karaciğer, BTAO: Bilgisayarlı Tomografi Attenuasyon Oranı, HU_f: Hounsfield Ünitesi farkı, %: Yüzde oranı

Ortalama karaciğer mHU değeri $56,5 \pm 9,8$, ortalama dalak mHU değeri $48,2 \pm 3,9$ ve ortanca adrenal adenom HU değeri -3 [IQR: $(-12)-(5)$] idi. Ortalama karaciğer/dalak BT atenuasyon oranı (BTAO) değeri $1,2 \pm 0,2$ ve ortanca karaciğer/dalak HU fark (HUF) değeri $10,0$ (IQR: $4,0-14,5$) idi. Hastaların %28,9'unda hepatosteatoz hafif, %23,4'ünde orta ve %3,5'inde ağır idi. HU farkına göre hepatosteatozu olan hasta oranı %48 idi. Hepatosteatoz olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalama karaciğer mHU değeri ($51,5 \pm 9,9$ karşı $63,0 \pm 4,3$; $p < 0,001$), ortalama karaciğer/dalak BTAO değeri ($1,1 \pm 0,2$ karşı $1,3 \pm 0,1$; $p < 0,001$), ve ortanca karaciğer/dalak HUF değeri ($5,0$ karşı 14 ; $p < 0,001$) daha düşük saptandı. Hepatosteatoz olan hastaların büyük çoğunluğunda (%83,9) HU farkına göre hepatosteatoz saptanırken, hepatosteatoz olmayan hastaların %2,7'sinde HU farkına göre hepatosteatoz saptandı ($p < 0,001$). Diğer görüntüleme bulguları hepatosteatoz varlığına göre anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 2).

Tablo 3. Laboratuvar bulguları

Değişkenler	Tüm popülasyon n = 256	Hepatosteatoz		P-değeri
		Yok n = 113	Var n = 143	
Glukoz (mg/dL)	$93,5 \pm 14,5$	$90,7 \pm 11,2$	$95,7 \pm 16,3$	0,004*
HbA1C (%)	$5,6 \pm 0,4$	$5,6 \pm 0,3$	$5,6 \pm 0,4$	0,083
Kreatinin (mg/dL)	$0,8 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,2$	$0,80 \pm 0,2$	0,188
AST (U/L)	19 (15-24)	17,0 (14,0-23,0)	19,0 (16,0-24,0)	0,035*
ALT (U/L)	23 (17-30)	20,0 (16,0-26,0)	26,0 (19,0-33,0)	<0,001*
ALP (U/L)	79 (66,5-95)	73,0 (59,0-89,0)	83,0 (70,0-97,5)	0,001*
GGT (U/L)	20,0 (15,0-32,0)	17,0 (13,0-26,0)	23,0 (17,0-35,0)	0,011*
LDH (ng/dL)	$210,5 \pm 39,0$	$209,0 \pm 50,2$	$211,6 \pm 28,7$	0,083
Total bilirubin (mg/dL)	0,6 (0,4-0,7)	0,6 (0,4-0,7)	0,6 (0,4-0,8)	0,146
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,2 (0,1-0,2)	0,1 (0,1-0,2)	0,2 (0,1-0,2)	0,081
TSH (mU/L)	1,7 (1-2,7)	1,8 (1,1-3,0)	1,5 (1,0-2,3)	0,099
T3 (pg/L)	$3,4 \pm 0,5$	$3,3 \pm 0,5$	$3,4 \pm 0,5$	0,015*
T4 (ng/dL)	$1,2 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$	0,652
Total kolesterol (mg/dL)	$196,7 \pm 39,7$	$199,9 \pm 41,0$	$194,1 \pm 38,6$	0,254
LDL-C (mg/dL)	$118,2 \pm 34,5$	$123,6 \pm 34,9$	$113,9 \pm 33,6$	0,027*
HDL-C (mg/dL)	$49,1 \pm 15,0$	$51,8 \pm 15,5$	$47,0 \pm 12,3$	0,013*
TG (mg/dL)	130 (95-183)	122,0 (81,5-165,0)	147,0 (105,2-205,5)	0,002*
Plazma kortizol (µg/dL)	14 (10,4-18,8)	15,1 (10,2-19,2)	13,3 (10,5-18,2)	0,270
ACTH (pg/mL)	15,6 (9,0-24,5)	16,0 (10,0-24,6)	15,1 (8,4-24,4)	0,540
Total testosteron (ug/L)	0,3 (0,2-3,5)	0,3 (0,1-3,4)	0,3 (0,2-3,6)	0,424
DHEASO4 (µg/dL)	79 (44,1-133)	82,6 (42,8-128,4)	73,0 (47,2-135,4)	0,788
Östrodiol (pg/L)	23,5 (10,6-58)	33,0 (11,0-69,0)	19,0 (10,5-34,0)	0,041*
Progesteron (µg/L)	0,3 (0,2-0,6)	0,3 (0,2-1,2)	0,2 (0,2-0,4)	0,152
FSH (U/L)	14 (7,1-52,6)	11,9 (7,0-51,3)	18,1 (7,1-52,6)	0,726
LH (U/L)	8,6 (4,2-28,6)	7,3 (4,5-29,7)	11,5 (4,1-28,0)	0,729

Tablo 3. (devam) Laboratuvar bulguları

PRL (µg/L)	8,8 (6,5-12,7)	8,8 (6,1-13,9)	8,8 (6,6-12,0)	0,946
GH (µg/L)	0,2 (0,1-0,5)	0,2 (0,1-0,6)	0,1 (0,1-0,5)	0,122
IGF-1 (µg/L)	110,0 (90,0-139,0)	117,0 (96,5-135,5)	106,5 (83,0-142,5)	0,314
Aldosteron (pg/mL)	110,5 (58-184,5)	125,0 (75,5-186,0)	107,0 (50,0-184,0)	0,108
PRA (ng/mL/h)	1,3 (0,5-2,9)	1,3 (0,4-2,7)	1,3 (0,5-2,9)	0,573
17-Hidroksipro (nmol/L)	4,1 (2,3-6,3)	3,8 (2,5-6,2)	4,3 (2,2-6,2)	0,694
Adrenalin (pg/mL)	49,7 (23,2-72,3)	43,0 (23,4-74,4)	51,2 (23,5-70,9)	0,854
Noradrenalin (pg/L)	292,4 (173,2-416,9)	312,2 (162,1-403,8)	277,1 (195,9-433,0)	0,962
Metanefrin (pg/mL)	40,2 (30,3-55,1)	42,3 (32,5-61,0)	39,7 (28,8-52,2)	0,184
Normetanefrin (pg/mL)	98,9 (78,8-147,4)	100,7 (78,9-158,5)	98,9 (79,1-138,7)	0,686
Dopamin (ng/mL)	18,6 (9,2-33)	20,3 (7,7-32,6)	18,2 (10,0-35,0)	0,672
24 Saatlik idrar				
Adrenalin (ug/24h)	6,4 (3,8-12)	7,3 (4,0-12,0)	5,9 (3,6-11,9)	0,464
Noradrenalin (ug/24h)	42 (27,9-68,2)	38,4 (25,6-68,3)	45,0 (31,0-68,2)	0,205
Dopamin (ug/24h)	214,8 (146,4-322,1)	186,5 (142,6-309,5)	229,1 (152,4-324,4)	0,269
VMA (mg/24h)	4,5 (3,1-5,7)	4,2 (3,1-5,7)	4,6 (3,5-5,7)	0,342
HVA (mg/24h)	4,9 (3,1-6,2)	4,9 (3,1-6,1)	5,0 (3,4-6,6)	0,818
Metanefrin (ug/24h)	136,1 (85,9-216,6)	141,4 (86,2-183,8)	125,5 (86,2-249,1)	0,847
Normetanefrin (ug/24h)	304 (209,7-442,1)	302,7 (206,3-410,5)	309,3 (210,3-457,7)	0,627
5-HIAA (mg/24h)	4,4 (2,8-6,5)	3,9 (2,8-5,6)	4,5 (2,9-7,4)	0,121
Kortizol (µg/24h)	32,9 (15,8-51,6)	36,0 (24,1-51,6)	31,2 (12,1-45,2)	0,228
Tükürük kortizol (µg/dL)	0,3 (0,1-0,8)	0,6 (0,1-2,3)	0,3 (0,1-0,6)	0,149

Değişkenler ortalama $\pm$ SS, medyan (IQR) veya frekans (%) olarak ifade edildi. * $P < 0,05$ istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. Kısaltmalar: HbA1C: Glik Hemoglobin A1c, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, ALP: Alkalen Fosfat, GGT: Gama Glutamil Transferaz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, T3: Triiyodotironin, T4: Tiroksin, LDL-C: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, HDL-C: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, TG: Trigliserid, ACTH: Adrenokortikotropik Hormon, DHEASO4: Dehidroepiandrosteron Sülfat, FSH: Folikül Stimulan Hormon, LH: Luteinize Edici Hormon, PRL: Prolaktin, GH: Büyüme Hormonu, IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1, PRA: Plazma Renin Aktivitesi, 17-Hidroksipro: 17-Hidroksiprogesteron, VMA: Vanilmandelik Asit, HVA: Homovanilik Asit, 5-HIAA: 5-Hidroksiindolasetik Asit

Hepatosteatoz olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalama glukoz değeri ($95,7 \pm 16,3$ karşı $90,7 \pm 11,2$; $p = 0,004$), ortalama AST değeri (19 karşı 17; $p = 0,035$), ortalama ALT değeri (26 karşı 20; $p < 0,001$), ortalama ALP değeri (83 karşı 73; $p = 0,001$), ortalama GGT değeri (23 karşı 17; $p = 0,011$), ortalama sT3 değeri ($3,3 \pm 0,5$ karşı $3,4 \pm 0,5$; $p = 0,015$), ortalama trigliserid değeri (147 karşı 122; $p = 0,022$) daha yüksekti. Hepatosteatoz olmayan hastalarda olanlara kıyasla ortalama LDL kolestrol ($123,6 \pm 34,9$ karşı $113,9 \pm 33,6$; $p = 0,027$), ortalama HDL kolestrol ($51,8 \pm 15,5$ karşı $47,0 \pm 12,3$; $p = 0,013$) ve ortalama Östrodiol değeri (33 karşı 19; $p = 0,041$) daha

yüksekti. Diğer laboratuvar bulguları hepatosteatoz varlığına göre anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 3).

Tablo 4. Hepatosteatoz varlığını öngören bağımsız prediktörler

Değişkenler	Tek değişkenli Regresyon			Çok değişkenli Regresyon		
	OR	%95 GA	P-değeri	OR	%95 GA	P-değeri
Cinsiyet						
Kadın	ref					
Erkek	1,83	1,07-3,13	0,026*	-	-	-
Glukoz (mg/dL)	1,03	1,01-1,05	0,008*	1,04	1,01-1,07	0,011*
AST (U/L)	1,04	1,01-1,07	0,035*	-	-	-
ALT (U/L)	1,02	1,01-1,04	<0,001*	-	-	-
ALP (U/L)	1,02	1,01-1,04	0,001*	-	-	-
GGT (U/L)	1,04	1,01-1,13	0,011*	-	-	-
T3 (ng/L)	2,01	1,13-3,57	0,015*	2,07	1,12-3,80	0,019*
LDL-C (mg/dL)	0,98	0,97-0,99	0,027*	-	-	-
HDL-C (mg/dL)	0,97	0,95-0,99	0,013*	-	-	-
Trigliserid (mg/dL)	1,06	1,02-1,10	0,002*	1,07	1,01-1,13	0,014*
Östrodiol (ng/L)	0,98	0,97-0,99	0,041*	-	-	-
Nagelkerke R ² = 0,27						

* P<0,05 istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. Kısaltmalar: OR: odds oranı, GA: güven aralığı, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, ALP: Alkalen Fosfataz, GGT: Gama Glutamil Transferaz, T3: Triiyodotironin, LDL-C: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, HDL-C: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, TG: Trigliserid, E2: Östrodiol

Hepatosteatoz ile ilişkili bulunan potansiyel risk faktörlerinin (Tablo 1-3) hepatosteatoz üzerindeki yalın etkisi Tablo 4’de tekdeğişkenli lojistik regresyon analizi ile gösterildi. Potansiyel risk faktörlerin dahil edildiği çok değişkenli regresyon modelinde; artan glukoz düzeyi (OR = 1,04; %95 GA = 1,01-1,07; p = 0,011), artan sT3 düzeyi (OR = 2,07; %95 GA = 1,12-3,80; p = 0,019) ve artan trigliserid düzeyi (OR = 1,07; %95 GA = 1,01-1,13; p = 0,014) hepatosteatoz bağımsız prediktörleri olarak saptandı. Buna göre; glukoz düzeyindeki bir birimlik artışın hepatosteatoz olasılığını 1,04 kat arttırdığı belirlendi. ST3 düzeyindeki bir birimlik artışın hepatosteatoz olasılığını 2,07 kat arttırdığı belirlendi. Trigliserid düzeyindeki bir birimlik artışın hepatosteatoz olasılığını 1,07 kat arttırdığı belirlendi. Çok değişkenli regresyon modeli hepatosteatoz varlığına ait varyansın %27’sini açıkladı (Tablo 4).

4.2. HEPATOSTEATOZ GRADE GÖRE DAĞILIMLAR

Tablo 5. Demografik özelliklerin hepatosteatoz grade göre dağılımları

Değişkenler	Grade			P-değeri
	Normal n = 113	Hafif n = 74	Orta-Ağır n = 69	
Yaş, yıl	54,1 ± 12,1	53,8 ± 10,8	53,4 ± 11,4	0,912
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	30 (26,5)	27 (36,5)	30 (43,5)	0,058
Kadın	83 (73,5)	47 (63,5)	39 (56,5)	
Komorbidite, n (%)				
Hipertansiyon	47 (42,0)	34 (45,9)	35 (50,7)	0,499
Prediyabet	41 (36,6)	31 (41,9)	38 (55,1)	0,045*
Fonksiyonel, n (%)	42 (37,2)	32 (43,2)	22 (31,9)	0,386
Opere, n (%)	42 (37,2)	29 (39,2)	21 (30,4)	0,518
Adenom, (%)				
Sağ	20 (17,7)	15 (20,3)	12 (17,4)	0,779
Sol	22 (19,5)	14 (18,9)	9 (13,0)	

Değişkenler ortalama ±SS, medyan (IQR) veya frekans (%) olarak ifade edildi. * P<0,05 istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. Bold karakterler gruplar arası farklılığı göstermektedir.

Prediyabet oranı orta-ağır hepatosteatozu olan hastalarda hafif hepatosteatozu olanlara ve hepatosteatozu olmayanlara kıyasla daha yüksekti (Normal: %36,6 karşı Hafif: %41,9 karşı Orta-Ağır: %55,1; p = 0,045). Diğer demografik özellikler hepatosteatoz grade göre anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 5).

Tablo 6. Bilgisayarlı tomografi bulguların hepatosteatoz grade göre dağılımları

Değişkenler	Grade			P-değeri
	Normal n = 113	Hafif n = 74	Orta-Ağır n = 69	
KC mHU	63,0 ± 4,3	57,8 ± 5,0	44,6 ± 9,3	<0,001*
Dalak mHU	47,9 ± 3,7	49,1 ± 4,2	47,6 ± 3,8	0,052
Adrenal adenom HU	-2,0 [(-13,0)-(6,0)]	-4,0 [(-11,0)-(4,0)]	-3,0 [(-11,0)-(5,0)]	0,725
KC/Dalak BTAO	1,3 ± 0,1	1,2 ± 0,1	0,9 ± 0,3	<0,001*
KC/Dalak HUf	14,0 (12,0-18,0)	8,0 (6,0-10,0)	-2,0 (-8,0-3,0)	<0,001*
HUf hepatosteatoz, n (%)	3 (2,7)	54 (73,0)	66 (95,7)	<0,001*

Değişkenler ortalama ±SS, medyan (IQR) veya frekans (%) olarak ifade edildi. * P<0,05 istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. Bold karakterler gruplar arası farklılığı göstermektedir. Kısaltmalar: mHU: Ortalama Hounsfield Ünitesi, KC: Karaciğer, BTAO: Bilgisayarlı Tomografi Attenuasyon Oranı, HUf: Hounsfield Ünitesi farkı, %: Yüzde oranı

Orta-ağır hepatosteatozu olan hastalarda hafif hepatosteatozu olanlara ve hepatosteatozu olmayanlara kıyasla ortalama karaciğer mHU değeri (Normal: 63,0 ± 4,3 karşı Hafif: 57,8 ± 5,0 karşı Orta-Ağır: 44,6 ± 9,3; p < 0,001) ve ortalama karaciğer/dalak BTAO değeri (Normal: 1,3 ± 0,1 karşı Hafif: 1,2 ± 0,1 karşı Orta-Ağır: 0,9 ± 0,1; p < 0,001) ve ortanca karaciğer/dalak HUf değeri (Normal: 14 karşı Hafif: 8,0 karşı Orta-Ağır: -2,0; p < 0,001) daha düşük saptandı. Ayrıca bu değerler hafif

hepatosteatozu olan hastalarda hepatosteatozu olmayanlara kıyasla da daha yüksek saptandı. Hafif HU farkına göre hepatosteatoz saptanan hastaların oranı Orta-ağır hepatosteatozu olan grupta diğer gruplara kıyasla daha yüksekti (Normal: %2,7 karşı Hafif: %73 karşı Orta-Ağır: %95,7; $p < 0,001$) (Tablo 6).

Tablo 7. Laboratuvar bulguların hepatosteatoz grade göre dağılımları

Değişkenler	Grade			P-değeri
	Normal n = 113	Hafif n = 74	Orta-Ağır n = 69	
Glukoz (mg/dL)	90,7 ± 11,2	95,5 ± 14,8	96,1 ± 15,8	0,021*
HbA1C (%)	5,6 ± 0,3	5,6 ± 0,4	5,7 ± 0,4	0,074
Kreatinin (mg/dL)	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,250
AST (U/L)	17,0 (14,0-23,0)	19,0 (15,0-24,0)	20,0 (17,0-24,0)	0,059
ALT (U/L)	20,0 (16,0-26,0)	23,0 (17,2-32,5)	27,0 (22,0-33,0)	<0,001*
ALP (U/L)	73,0 (59,0-89,0)	82,0 (71,2-99,5)	84,0 (69,0-95,0)	0,003*
GGT (U/L)	17,0 (13,0-26,0)	21,5 (17,0-33,8)	24,0 (17,0-37,0)	<0,001*
LDH (ng/dL)	209,0 ± 50,2	210,9 ± 27,4	212,4 ± 30,3	0,868
Total bilirubin (mg/dL)	0,6 (0,4-0,7)	0,6 (0,5-0,8)	0,6 (0,4-0,8)	0,292
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,1 (0,1-0,2)	0,2 (0,1-0,2)	0,2 (0,1-0,2)	0,179
TSH (mU/L)	1,84(1,07-3)	1,65(0,94-2,5)	1,46(1,02-2,27)	0,247
T3 (pg/L)	3,3 ± 0,5	3,4 ± 0,4	3,6 ± 0,5	0,036*
T4 (ng/dL)	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,18	1,2 ± 0,2	0,904
Total kolesterol (mg/dL)	199,9 ± 41,0	199,0 ± 37,0	188,9 ± 39,9	0,170
LDL-C (mg/dL)	123,6 ± 34,9	113,4 ± 32,0	112,1 ± 35,0	0,040*
HDL-C (mg/dL)	51,8 ± 15,5	49,2 ± 12,8	44,8 ± 11,7	0,028*
TG (mg/dL)	122,0 (81,5-165,0)	147,0 (98,0-203,5)	148,0 (111,0-208,5)	0,009*
Plazma kortizol (µg/dL)	15,1 (10,2-19,2)	14,0 (11,0-18,9)	12,9 (9,4-17,5)	0,340
ACTH (pg/mL)	16,0 (10,0-24,6)	14,4 (8,3-24,1)	17,0 (8,6-24,9)	0,702
Total testesteron (ug/L)	0,3 (0,1-3,4)	0,3 (0,2-3,6)	0,3 (0,2-3,6)	0,699
DHEASO4 (µg/dL)	82,6 (42,8-128,4)	80,8 (44,0-138,4)	72,3 (47,8-133,0)	0,941
Östrodio (pg/L)	33,0 (11,0-69,0)	21,0 (10,6-50,8)	19,0 (10,5-31,0)	0,128
Progesteron (µg/L)	0,3 (0,2-1,2)	0,2 (0,2-0,4)	0,2 (0,2-0,5)	0,328
FSH (U/L)	11,9 (7,0-51,3)	20,4 (7,3-58,9)	16,8 (7,0-44,1)	0,647
LH (U/L)	7,3 (4,5-29,7)	11,5 (4,1-28,7)	10,8 (4,0-24,6)	0,851
PRL (µg/L)	8,8 (6,1-13,9)	10,3 (7,9-12,1)	7,8 (6,5-11,2)	0,180
GH (µg/L)	0,2 (0,1-0,6)	0,1 (0,0-0,5)	0,2 (0,1-0,5)	0,291
IGF-1 (µg/L)	117,0 (96,5-135,5)	107,0 (86,0-139,0)	105,0 (79,0-144,0)	0,588
Aldosteron (pg/mL)	125,0 (75,5-186,0)	93,0 (40,0-151,5)	112,0 (62,0-203,0)	0,042*
PRA (ng/mL/h)	1,3 (0,4-2,7)	1,1 (0,5-2,5)	1,4 (0,7-3,5)	0,205
17-Hidroksipro (nmol/L)	3,8 (2,5-6,2)	4,1 (2,1-5,2)	4,3 (2,9-7,7)	0,527
Adrenalin (pg/mL)	43,0 (23,4-74,4)	51,2 (26,0-69,2)	50,9 (23,3-71,4)	0,957
Noradrenalin (pg/L)	312,2 (162,1-403,8)	267,8 (127,6-408,1)	277,1 (203,0-443,8)	0,437
Metanefrin (pg/mL)	42,3 (32,5-61,0)	41,6 (32,7-55,0)	37,1 (26,9-48,0)	0,090
Normetanefrin (pg/mL)	100,7 (78,9-158,5)	88,4 (75,5-120,5)	108,3 (87,9-146,2)	0,093
Dopamin (ng/mL)	20,3 (7,7-32,6)	23,0 (9,7-48,5)	15,9 (10,0-20,9)	0,572
24 Saatlik idrar				
Adrenalin (ug/24h)	7,3 (4,0-12,0)	6,9 (4,4-12,1)	5,3 (3,2-10,3)	0,428
Noradrenalin (ug/24h)	38,4 (25,6-68,3)	47,2 (32,8-68,8)	43,8 (30,3-65,3)	0,408
Dopamin (ug/24h)	186,5 (142,6-309,5)	250,9 (173,6-348,6)	209,1 (139,7-276,0)	0,172

Tablo 7. (devam) Laboratuvar bulguların hepatosteatoz grade göre dağılımları

VMA (mg/24h)	4,2 (3,1-5,7)	5,1 (3,8-5,7)	4,4 (3,1-5,2)	0,467
HVA (mg/24h)	4,9 (3,1-6,1)	5,2 (3,2-6,3)	4,9 (3,4-6,7)	0,974
Metanefrin (ug/24h)	141,4 (86,2-183,8)	137,1 (95,1-271,1)	124,3 (84,2-222,2)	0,779
Normetanefrin (ug/24h)	302,7 (206,3-410,5)	293,8 (198,7-427,1)	331,2 (221,3-487,6)	0,489
5-HIAA (mg/24h)	3,9 (2,8-5,6)	5,5 (3,5-7,3)	4,3 (2,8-7,6)	0,185
Kortizol (µg/24h)	36,0 (24,1-51,6)	29,8 (10,9-52,8)	32,9 (18,5-40,3)	0,482
Tükürük kortizol (µg/dL)	0,6 (0,1-2,3)	0,1 (0,1-0,3)	0,5 (0,2-0,7)	0,291

Değişkenler ortalama $\pm$ SS, medyan (IQR) veya frekans (%) olarak ifade edildi. * $P < 0,05$ istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. Bold karakterler gruplar arası farklılığı göstermektedir. Kısaltmalar: HbA1C: Glike Hemoglobin A1c, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, ALP: Alkalen Fosfat, GGT: Gama Glutamil Transferaz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, T3: Triiyodotironin, T4: Tiroidin, LDL-C: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, HDL-C: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, TG: Trigliserid, ACTH: Adrenokortikotropik Hormon, DHEASO4: Dehidroepiandrosteron Sülfat, FSH: Folikül Stimulan Hormon, LH: Luteinize Edici Hormon, PRL: Prolaktin, GH: Büyüme Hormonu, IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1, PRA: Plazma Renin Aktivitesi, 17-Hidroksipro: 17-Hidroksiprogesteron, VMA: Vanilmandelik Asit, HVA: Homovanilik Asit, 5-HIAA: 5-Hidroksiindolasetik Asit

Orta-ağır veya hafif hepatosteatozu olan hastalarda ortalama glukoz değeri benzer olup hepatosteatozu olmayanlara kıyasla daha yüksekti (Normal: $90,7 \pm 11,2$ karşı Hafif: $95,5 \pm 14,8$ karşı orta-ağır: $96,1 \pm 15,8$; $p = 0,021$). Ortanca ALT değeri orta-ağır veya hafif hepatosteatozu olan hastalarda ortalama glukoz değeri benzer olup hepatosteatozu olmayanlara kıyasla daha yüksekti (Normal: 20 karşı Hafif: 23 karşı Orta-Ağır: 27; $p < 0,001$). Ortanca ALP değeri orta-ağır veya hafif hepatosteatozu olan hastalarda ortalama glukoz değeri benzer olup hepatosteatozu olmayanlara kıyasla daha yüksekti (Normal: 73 karşı Hafif: 82 karşı Orta-Ağır: 84; $p = 0,003$). Ortanca GGT değeri orta-ağır veya hafif hepatosteatozu olan hastalarda ortalama glukoz değeri benzer olup hepatosteatozu olmayanlara kıyasla daha yüksekti (Normal: 17 karşı Hafif: 21,5 karşı Orta-Ağır: 24; $p < 0,001$). Ortalama sT3 değeri orta-ağır hepatosteatozu olan hastalarda hafif hepatosteatozu olan veya hepatosteatozu olmayanlara kıyasla daha yüksekti (Normal: $3,3 \pm 0,5$ karşı Hafif: $3,4 \pm 0,4$ karşı Orta-Ağır: $3,6 \pm 0,5$; $p = 0,036$). Ortalama LDL kolestrol değeri orta-ağır veya hafif hepatosteatozu olan hastalarda benzer olup hepatosteatozu olmayanlara kıyasla daha yüksekti (Normal: $123,6 \pm 34,9$ karşı Hafif: $113,4 \pm 32,0$ karşı Orta-Ağır: $112,1 \pm 35,0$; $p = 0,040$). Ortalama HDL kolestrol düzeyi ise orta-ağır hepatosteatozu olan hastalarda diğer gruplardan daha düşüktü, ancak hafif hepatosteatozu olan ve hepatosteatozu olmayanlar hastalarda benzerdi (Normal: $51,8 \pm 15,5$ karşı Hafif: $49,2 \pm 12,8$ karşı Orta-Ağır: $44,8 \pm 11,7$; $p = 0,028$). Ortanca trigliserid değeri orta-ağır veya hafif

hepatosteatozu olan hastalarda benzer olup hepatosteatozu olmayanlara kıyasla daha yüksekti (Normal: 122 karşı Hafif: 147 karşı Orta-Ağır: 148; $p = 0,028$). Östrodiol değerleri hepatosteatoz gradleri açısından değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlılığını kaybetti. Ancak, ortanca aldosteron değeri hafif hepatosteatozu olanlarda diğer gruplara kıyasla daha düşük saptanırken, orta-ağır hepatosteatozu olanlar ile hepatosteatozu olmayanlar hastalarda benzerdi (Normal: 125 karşı Hafif: 93 karşı Orta-Ağır: 112; $p = 0,042$) (Tablo 7).

4.3. HU FARKINA GÖRE HEPATOSTEATOZ VARLIĞINA GÖRE DAĞILIMLAR

Tablo 8. Demografik özelliklerin HU farkına göre hepatosteatoz varlığına göre dağılımları

Değişkenler	Huf Hepatosteatoz		P-değeri
	Yok n = 133	Var n = 123	
Yaş, yıl	54,2 ± 12,0	53,5 ± 10,9	0,626
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	40 (30,1)	47 (38,2)	0,170
Kadın	93 (69,9)	76 (61,8)	
Komorbidite, n (%)			
Hipertansiyon	61 (46,2)	55 (44,7)	0,854
Prediyabet	52 (39,4)	58 (47,2)	0,193
Fonksiyonel, n (%)	55 (41,4)	41 (33,3)	0,185
Opere, n (%)	54 (40,6)	38 (30,9)	0,106
Adenom, (%)			
Sağ	30 (22,6)	17 (13,8)	0,157
Sol	24 (18,0)	21 (17,1)	

Değişkenler ortalama ±SS, medyan (IQR) veya frekans (%) olarak ifade edildi. * $P < 0,05$ istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Tüm hastalarda HUF göre hepatosteatoz varlığı oranı %48 idi. HUF göre hepatosteatoz varlığı olan ve olmayan hastalarda demografik özellikler anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 8).

Tablo 9. Bilgisayarlı tomografi bulguların HU farkına göre hepatosteatoz varlığına göre dağılımları

Değişkenler	HUF Hepatosteatoz		P-değeri
	Yok n = 133	Var n = 123	
KC mHU	62,8 ± 4,3	49,7 ± 9,5	<0,001*
Dalak mHU	47,7 ± 3,9	48,7 ± 3,9	0,029*
Adrenal adenom HU	-3,0 [(-14,0)-(-5,0)]	-3,0 [(-11,0)-(-4,8)]	0,464
KC/Dalak BTAO	1,3 ± 0,1	1,0 ± 0,2	<0,001*
KC/Dalak HUF	14,0 (12,0-18,0)	4,0 (-2,5-7,0)	<0,001*
Hepatosteatoz, n (%)	23 (17,3)	120 (97,6)	<0,001*
Hafif	20(15,0)	54(43,9)	
Orta	3(2,3)	57(46,3)	<0,001*
Ağır	0	9(7,3)	

Değişkenler ortalama ±SS, medyan (IQR) veya frekans (%) olarak ifade edildi. * P<0,05 istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. Kısaltmalar: mHU: Ortalama Hounsfield Ünitesi, KC: Karaciğer, BTAO: Bilgisayarlı Tomografi Attenuasyon Oranı, HUF: Hounsfield Ünitesi farkı, %: Yüzde oranı

HUF hepatosteatoz olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalama karaciğer mHU değeri (49,7 ± 9,5 karşı 62,8 ± 4,3; $p < 0,001$) daha düşük saptanırken ortalama dalak mHU değeri (47,7 ± 3,9 karşı 48,7 ± 3,9; $p = 0,029$) daha yüksek saptandı. HUF hepatosteatoz olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalama karaciğer/dalak BTAO değeri (1,0 ± 0,2 karşı 1,3 ± 0,1; $p < 0,001$) ve ortanca karaciğer/dalak HUF değeri (4,0 karşı 14; $p < 0,001$) daha düşük saptandı. HUF hepatosteatoz olan hastalarda olmayanlara kıyasla orta hepatosteatoz olanların oranı (%46,3 karşı %2,3; $p < 0,001$) ve ağır hepatosteatoz olanların oranı (%7,3 karşı %0; $p < 0,001$) daha yüksekti (Tablo 9).

Tablo 10. Laboratuvar bulguların HU farkına göre hepatosteatoz varlığına göre dağılımları

Değişkenler	Huf Hepatosteatoz		P-değeri
	Yok n = 133	Var n = 123	
Glukoz (mg/dL)	90,8 ± 10,9	96,4 ± 17,1	0,002*
HbA1C (%)	5,6 ± 0,4	5,7 ± 0,4	0,054
Kreatinin (mg/dL)	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,292
AST (U/L)	18,0 (14,0-23,0)	20,0 (16,0-24,5)	0,036*
ALT (U/L)	20,0 (16,0-26,0)	26,0 (19,0-34,5)	<0,001*
ALP (U/L)	75,0 (62,0-93,0)	82,0 (69,0-96,0)	0,089
GGT (U/L)	17,0 (13,0-29,0)	23,0 (17,0-34,5)	<0,001*
LDH (ng/dL)	211,4 ± 46,5	209,6 ± 29,5	0,732
Total bilirubin (mg/dL)	0,6 (0,5-0,7)	0,6 (0,4-0,8)	0,297
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,2 (0,1-0,2)	0,2 (0,1-0,2)	0,330
TSH (mU/L)	1,8 (1,0-2,9)	1,5 (1,0-2,4)	0,186
T3 (pg/L)	3,3 ± 0,5	3,4 ± 0,5	0,084
T4 (ng/dL)	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0,515
Total kolesterol (mg/dL)	199,4 ± 40,5	193,7 ± 38,7	0,260
LDL-C (mg/dL)	122,4 ± 33,5	113,5 ± 35,0	0,042*
HDL-C (mg/dL)	51,8 ± 16,7	46,2 ± 12,2	0,003*
TG (mg/dL)	121,5 (82,8-168,5)	149,0 (111,0-206,0)	0,001*
Plazma kortizol (µg/dL)	14,5 (10,1-18,5)	14,0 (10,5-19,2)	0,955
ACTH (pg/mL)	16,0 (9,9-24,6)	15,0 (8,3-24,0)	0,384
Total testesteron (ug/L)	0,3 (0,2-4,1)	0,2 (0,2-2,7)	0,493
DHEASO4 (µg/dL)	82,6 (42,9-131,3)	73,0 (46,5-133,0)	0,930
Östrodol (pg/L)	27,5 (10,9-68,8)	19,0 (10,5-34,0)	0,091
Progesteron (µg/L)	0,3 (0,2-0,8)	0,2 (0,2-0,4)	0,155
FSH (U/L)	13,4 (7,2-63,6)	17,2 (7,1-47,8)	0,694
LH (U/L)	8,3 (4,8-29,1)	9,8 (3,9-27,9)	0,560
PRL (µg/L)	8,8 (6,3-13,5)	8,8 (6,6-11,8)	0,994
GH (µg/L)	0,2 (0,1-0,6)	0,1 (0,0-0,5)	0,211
IGF-1 (µg/L)	114,0 (94,5-138,5)	106,5 (86,0-140,5)	0,449
Aldosteron (pg/mL)	113,0 (53,5-184,5)	109,0 (72,0-184,0)	0,760
PRA (ng/mL/h)	1,2 (0,4-2,7)	1,4 (0,6-2,9)	0,178
17-Hidroksipro (nmol/L)	4,0 (2,5-6,2)	4,2 (2,3-6,2)	0,784
Adrenalin (pg/mL)	55,9 (24,9-77,9)	49,0 (23,2-60,0)	0,248
Noradrenalin (pg/L)	341,7 (151,0-406,7)	242,1 (196,3-428,9)	0,851
Metanefrin (pg/mL)	43,0 (32,7-61,0)	39,7 (28,6-51,7)	0,092
Normetanefrin (pg/mL)	100,2 (81,3-162,8)	98,9 (78,0-137,3)	0,381
Dopamin (ng/mL)	28,3 (10,8-37,2)	15,6 (8,6-22,7)	0,435
24 Saatlik idrar			
Adrenalin (ug/24h)	7,5 (4,0-12,3)	5,8 (3,7-11,7)	0,316
Noradrenalin (ug/24h)	38,8 (25,6-66,6)	48,6 (31,5-68,2)	0,182
Dopamin (ug/24h)	197,4 (146,3-287,1)	226,3 (150,1-338,5)	0,331
VMA (mg/24h)	4,3 (3,1-5,6)	4,6 (3,3-5,8)	0,640
HVA (mg/24h)	4,9 (2,9-6,1)	5,2 (3,4-6,5)	0,541
Metanefrin (ug/24h)	152,5 (95,7-234,2)	122,4 (81,2-214,9)	0,104
Normetanefrin (ug/24h)	312,7 (223,6-466,1)	293,8 (199,7-427,1)	0,283
5-HIAA (mg/24h)	4,4 (2,8-5,8)	4,4 (2,9-7,5)	0,305
Kortizol (µg/24h)	35,8 (16,3-50,3)	32,5 (11,7-47,7)	0,303
Tükürük kortizol (µg/dL)	0,5 (0,1-2,1)	0,3 (0,1-0,6)	0,217

Değişkenler ortalama ±SS, medyan (IQR) veya frekans (%) olarak ifade edildi. * P<0,05 istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. Kısaltmalar: HbA1C: Glike Hemoglobin A1c, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, ALP: Alkalen Fosfataz, GGT: Gama Glutamil Transferaz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, T3: Triiyodotironin, T4: Tiroksin, LDL-C: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, HDL-C: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, TG: Trigliserid, ACTH: Adrenokortikotropik Hormon, DHEASO4: Dehidroepiandrosteron Sülfat, FSH: Folikül Stimulan Hormon, LH: Luteinize Edici Hormon, PRL: Prolaktin, GH: Büyüme Hormonu, IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1, PRA: Plazma Renin Aktivitesi, 17-Hidroksipro: 17-Hidroksiprogesteron, VMA: Vanilmandelik Asit, HVA: Homovanilik Asit, 5-HIAA: 5-Hidroksiindolasetik Asit.

HUF hepatosteatoz olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalama glukoz değeri ($96,4 \pm 17,1$ karşı $90,8 \pm 10,9$; $p = 0,002$), ortalama AST değeri (20 karşı 18; $p = 0,036$), ortalama ALT değeri (26 karşı 20; $p < 0,001$), ortalama GGT değeri (23 karşı 17; $p < 0,001$) ve ortalama trigliserid değeri (149 karşı 121,5; $p = 0,001$) daha yüksek saptanırken, ortalama LDL kolesterol ($113,5 \pm 35,0$ karşı $122,4 \pm 33,5$; $p = 0,042$), ortalama HDL kolesterol ($46,2 \pm 12,2$ karşı $51,8 \pm 16,7$; $p = 0,003$) daha düşüktü. Diğer laboratuvar bulguları HUF hepatosteatoz varlığına göre anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 10).

4.4. FONKSİYONEL DURUMA GÖRE DAĞILIMLAR

Tablo 11. Demografik özelliklerin fonksiyonel duruma göre dağılımları

Değişkenler	Fonksiyonel n = 96	Nonfonksiyonel n = 160	P-değeri
Yaş, yıl	$51,2 \pm 11,0$	$55,4 \pm 11,5$	0,004*
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	30 (31,3)	57 (35,6)	0,747
Kadın	66 (68,8)	103 (64,4)	
Komorbidite, n (%)			
Hipertansiyon	59 (61,5)	57 (35,8)	<0,001*
Prediyabet	40 (42,1)	70 (43,8)	0,744
Fonksiyonel, n (%)	96 (100,0)	-	-
Opere, n (%)	63 (65,6)	29 (18,1)	<0,001*
Adenom, n (%)			
Sağ	31 (32,3)	16 (10,0)	<0,001*
Sol	32 (33,3)	13 (8,1)	

Değişkenler ortalama $\pm$ SS, medyan (IQR) veya frekans (%) olarak ifade edildi. * $P < 0,05$ istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Fonksiyonel adenomu olanlarda olmayanlara kıyasla ortalama yaş ($51,2 \pm 11,0$ karşı $55,4 \pm 11,5$; $p = 0,004$) daha düşüktü. Hipertansiyon oranı ise fonksiyonel adenomu olanlarda olmayanlara kıyasla daha yüksekti (%61,5 karşı %35,8; $p = 0,001$). Fonksiyonel adenomu olanlarda olmayanlara kıyasla opere edilenlerin oranı daha yüksekti (%65,6 karşı %18,1; $p < 0,001$) (Tablo 11).

Tablo 12. Bilgisayarlı tomografi bulguların fonksiyonel duruma göre dağılımları

Değişkenler	Fonksiyonel n = 96	Nonfonksiyonel n = 160	P-değeri
KC mHU	57,4 ± 9,6	56,0 ± 9,9	0,256
Dalak mHU	48,0 ± 4,2	48,3 ± 3,7	0,600
Adrenal adenom HU	1,0 [(-9,5)-(7,5)]	-6,0 [(-14,2)-(3,0)]	0,001*
KC/Dalak BTAO	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,2	0,317
KC/Dalak HUf	11,0 (6,0-15,2)	9,0 (3,0-14,0)	0,123
Hepatosteatoz, n (%)	54(56,3)	89(55,6)	0,999
Hafif	32(33,3)	42(26,3)	
Orta	19(19,8)	41(25,6)	0,592
Ağır	3(3,1)	6(3,8)	
HUf hepatosteatoz, n (%)	41(42,7)	82(51,2)	0,185

Değişkenler ortalama ±SS, medyan (IQR) veya frekans (%) olarak ifade edildi. * P<0,05 istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. Kısaltmalar: mHU: Ortalama Hounsfield Ünitesi, KC: Karaciğer, BTAO: Bilgisayarlı Tomografi Attenuasyon Oranı, HUf: Hounsfield Ünitesi farkı, %: Yüzde oranı.

Fonksiyonel adenomu olanlarda olmayanlara kıyasla adrenal adenom HU değeri daha yüksekti (1 karşı -6; $p = 0,001$). Diğer görüntüleme bulguları fonksiyonel durumla ilişki göstermedi (Tablo 12).

Tablo 13. Laboratuvar bulguların fonksiyonel duruma göre dağılımları

Değişkenler	Fonksiyonel n = 96	Nonfonksiyonel n = 160	P-değeri
Glukoz (mg/dL)	93,9 ± 13,0	93,3 ± 15,3	0,753
HbA1C (%)	5,6 ± 0,4	5,6 ± 0,4	0,422
Kreatinin (mg/dL)	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,034*
AST (U/L)	17,5 (14,0-24,0)	19,0 (15,0-24,0)	0,250
ALT (U/L)	23,0 (18,0-30,0)	22,0 (17,0-31,0)	0,673
ALP (U/L)	81,0 (65,5-101,0)	78,5 (67,0-90,0)	0,452
GGT (U/L)	20,0 (14,0-31,2)	20,5 (16,0-32,0)	0,421
LDH (ng/dL)	207,9 ± 41,3	212,2 ± 37,5	0,425
Total bilirubin (mg/dL)	0,5 (0,4-0,7)	0,6 (0,5-0,8)	0,141
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,2 (0,1-0,2)	0,2 (0,1-0,2)	0,384
TSH (mU/L)	1,7 (1,0-2,7)	1,7 (1,1-2,6)	0,667
T3 (pg/L)	3,4 ± 0,5	3,3 ± 0,4	0,555
T4 (ng/dL)	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0,045*
Total kolesterol (mg/dL)	191,6 ± 39,9	199,8 ± 39,4	0,113
LDL-C (mg/dL)	113,9 ± 36,4	120,9 ± 33,0	0,117
HDL-C (mg/dL)	50,7 ± 15,11	48,2 ± 12,7	0,198
TG (mg/dL)	117,0 (87,0-177,0)	145,5 (101,2-183,8)	0,050*
Plazma kortizol (µg/dL)	14,9 (11,5-19,9)	13,9 (9,9-18,7)	0,202
ACTH (pg/mL)	16,6 (10,0-28,1)	15,4 (8,8-22,9)	0,411
Total testosteron (ug/L)	0,2 (0,1-3,6)	0,3 (0,2-3,5)	0,371
DHEASO4 (µg/dL)	73,0 (37,9-109,9)	84,5 (46,5-139,6)	0,181
Östrodiol (pg/L)	27,0 (10,8-68,0)	23,0 (10,5-46,0)	0,205
Progesteron (µg/L)	0,3 (0,2-0,5)	0,3 (0,2-0,8)	0,750

Tablo 13. (devam) Laboratuvar bulguların fonksiyonel duruma göre dağılımları

FSH (U/L)	12,7 (7,0-48,2)	17,7 (7,2-59,6)	0,258
LH (U/L)	8,8 (4,5-26,2)	8,4 (4,1-30,9)	0,695
PRL (µg/L)	10,9 (7,8-15,8)	7,7 (5,6-9,6)	<0,001*
GH (µg/L)	0,1 (0,0-0,3)	0,4 (0,1-0,8)	0,006*
IGF-1 (µg/L)	117,0 (90,5-141,5)	106,5 (89,0-132,5)	0,353
Aldosteron (pg/mL)	123,5 (65,5-246,0)	108,0 (54,5-158,0)	0,044
PRA (ng/mL/h)	1,0 (0,3-2,5)	1,4 (0,6-3,0)	0,051
17-Hidroksipro (nmol/L)	4,1 (3,1-6,1)	3,8 (2,1-6,2)	0,593
Adrenalin (pg/mL)	66,4 (36,8-100,3)	29,8 (22,7-56,9)	0,004*
Noradrenalin (pg/L)	334,7 (199,0-427,5)	231,1 (140,5-406,6)	0,398
Metanefrin (pg/mL)	43,0 (28,8-72,6)	39,7 (32,5-51,6)	0,142
Normetanefrin (pg/mL)	122,2 (81,1-212,7)	94,5 (78,2-119,6)	0,001*
Dopamin (ng/mL)	20,3 (10,9-36,7)	17,4 (8,6-31,7)	0,767
24 Saatlik idrar			
Adrenalin (ug/24h)	8,8 (5,0-14,3)	5,8 (3,2-9,7)	0,003*
Noradrenalin (ug/24h)	54,8 (25,4-77,4)	40,6 (28,6-57,8)	0,078
Dopamin (ug/24h)	230,7 (151,4-341,2)	193,7 (145,8-304,0)	0,221
VMA (mg/24h)	5,2 (3,6-6,5)	4,2 (3,0-5,4)	0,007*
HVA (mg/24h)	4,5 (2,9-6,1)	5,1 (3,5-6,5)	0,327
Metanefrin (ug/24h)	153,8 (93,7-303,1)	125,5 (79,5-174,9)	0,006*
Normetanefrin (ug/24h)	333,8 (231,4-621,3)	294,2 (192,9-400,3)	0,011*
5-HIAA (mg/24h)	3,8 (2,4-6,2)	4,5 (3,0-6,5)	0,232
Kortizol (µg/24h)	34,5 (16,6-52,1)	32,3 (12,0-49,8)	0,685
Tükürük kortizol (µg/dL)	0,4 (0,1-1,4)	0,1 (0,0-0,1)	0,011*

Değişkenler ortalama $\pm$ SS, medyan (IQR) veya frekans (%) olarak ifade edildi. * $P < 0,05$ istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. Kısaltmalar: HbA1C: Glike Hemoglobin A1c, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, ALP: Alkalen Fosfataz, GGT: Gama Glutamil Transferaz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, T3: Triiyodotironin, T4: Tiroksin, LDL-C: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, HDL-C: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, TG: Trigliserid, ACTH: Adrenokortikotropik Hormon, DHEASO4: Dehidroepiandrosteron Sülfat, FSH: Folikül Stimulan Hormon, LH: Luteinize Edici Hormon, PRL: Prolaktin, GH: Büyüme Hormonu, IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1, PRA: Plazma Renin Aktivitesi, 17-Hidroksipro: 17-Hidroksiprogesteron, VMA: Vanilmandelik Asit, HVA: Homovanilik Asit, 5-HIAA: 5-Hidroksiindolasetik Asit.

Fonksiyonel adenomu olanlarda olmayanlara kıyasla ortalama kreatinin değeri ($0,8 \pm 0,2$ karşı $0,7 \pm 0,2$; $p = 0,034$), ortalama sT4 değeri ($1,2 \pm 0,2$ karşı $1,1 \pm 0,2$; $p = 0,45$), ortanca PRL (10,9 karşı 7,7; $p < 0,001$), ortanca adrenalin değeri (66,4 karşı 29,8; $p = 0,004$), ortanca normetanefrin değeri (122,2 karşı 94,5; $p = 0,001$) değeri daha yüksek iken, ortanca trigliserid (117 karşı 145,5; $p = 0,050$), ortanca GH değeri (0,1 karşı 0,4; $p = 0,006$) daha düşüktü. 24 saatlik idrar bulguları açısından ise, fonksiyonel adenomu olanlarda olmayanlara kıyasla ortanca adrenalin değeri (8,8 karşı 5,8; $p = 0,003$), ortanca VMA değeri (5,2 karşı 4,2; $p = 0,007$), ortanca metanefrin değeri (153,8 karşı 125,5; $p = 0,006$), ortanca normetanefrin değeri (333,8 karşı 294,2; $p = 0,011$) değeri daha yüksekti. Ayrıca, ortanca tükürük kortizol değeri Fonksiyonel

adenomu olanlarda olmayanlara kıyasla daha yüksekti. (0,4 karşı 0,1; p = 0,011) (Tablo 13).

4.5. FONKSİYONEL HASTALARDA HEPATOSTEATOZ VARLIĞINA GÖRE DAĞILIMLAR

Tablo 14. Fonksiyonel hastalarda demografik özelliklerin hepatosteatoz varlığına göre dağılımları

Değişkenler	Hepatosteatoz (-) n = 42	Hepatosteatoz (+) n = 54	P-değeri
Yaş, yıl	51,7 ± 11,2	50,8 ± 10,9	0,709
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	10 (23,8)	20 (37,0)	0,189
Kadın	32 (76,2)	34 (63,0)	
Komorbidite, n (%)			
Hipertansiyon	22 (52,4)	37 (68,5)	0,140
Prediabetes	15 (36,6)	25 (46,3)	0,404
Fonksiyonel, n (%)	42 (100,0)	54 (100,0)	-
Opere, n (%)	28 (66,7)	35 (64,8)	0,999
Adenom, (%)			
Sağ	13 (31,0)	18 (33,3)	0,934
Sol	15 (35,7)	17 (31,5)	

Değişkenler ortalama ±SS, medyan (IQR) veya frekans (%) olarak ifade edildi. * P<0,05 istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Fonksiyonel hastalarda hepatosteatoz varlığına göre demografik özellikler anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 14).

Tablo 15. Fonksiyonel hastalarda bilgisayarlı tomografi bulgularının hepatosteatoz varlığına göre dağılımları

Değişkenler	Hepatosteatoz (-) n = 42	Hepatosteatoz (+) n = 54	P-değeri
KC mHU	63,0 ± 4,3	53,1 ± 10,3	<0,001*
Dalak mHU	47,7 ± 4,3	48,3 ± 4,2	0,493
Adrenal adenom HU	2,0 [(-8,0)-(8,0)]	0,0 [(-10,0)-(7,0)]	0,533
KC/Dalak BTAO	1,3 ± 0,1	1,1 ± 0,3	<0,001*
KC/Dalak HUF	14,5 (12,0-18,8)	6,8 (1,5-9,8)	<0,001*
Hepatosteatoz, n (%)			
Hafif	-	32(59,3)	-
Orta	-	19(35,2)	
Ağır	-	3(5,6)	
HUF hepatosteatoz, n (%)	1(2,4)	40(74,1)	<0,001*

Değişkenler ortalama ±SS, medyan (IQR) veya frekans (%) olarak ifade edildi. * P<0,05 istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. Kısaltmalar: mHU: Ortalama Hounsfield Ünitesi, KC: Karaciğer, BTAO: Bilgisayarlı Tomografi Attenuasyon Oranı, HUF: Hounsfield Ünitesi farkı, %: Yüzde oranı

Fonksiyonel hastalarda hepatosteatozu olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalama karaciğer mHU değeri ($53,1 \pm 10,3$ karşı $63,0 \pm 4,3$; $p < 0,001$), ortalama karaciğer/dalak BTAO değeri ($1,1 \pm 0,3$ karşı $1,3 \pm 0,1$; $p < 0,001$), ve ortanca karaciğer/dalak HUF değeri ($6,8$ karşı $14,5$; $p < 0,001$) daha düşük saptandı. Fonksiyonel hastalarda hepatosteatozu olan hastaların büyük çoğunluğunda (%74,19) HU farkına göre hepatosteatoz saptanırken, fonksiyonel hastalarda hepatosteatoz olmayan hastaların %2,4'ünde HU farkına göre hepatosteatoz saptandı ($p < 0,001$). Diğer görüntüleme bulguları fonksiyonel hastalarda hepatosteatoz varlığına göre anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 15).

Tablo 16. Fonksiyonel hastalarda laboratuvar bulguların hepatosteatoz varlığına göre dağılımları

Değişkenler	Hepatosteatoz (-) n = 42	Hepatosteatoz (+) n = 54	P-değeri
Glukoz (mg/dL)	$90,4 \pm 11,9$	$96,5 \pm 13,3$	0,021*
HbA1C (%)	$5,6 \pm 0,4$	$5,6 \pm 0,4$	0,849
Kreatinin (mg/dL)	$0,8 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,1$	0,591
AST (U/L)	16,5 (13,0-22,8)	19,0 (15,0-25,8)	0,050*
ALT (U/L)	20,0 (16,0-24,8)	26,5 (20,5-32,0)	0,001*
ALP (U/L)	72,5 (58,0-101,5)	83 (69,0-102,0)	0,096
GGT (U/L)	16,0 (12,0-23,0)	23,5 (17,0-35,0)	0,001*
LDH (ng/dL)	$206,1 \pm 54,5$	$209,1 \pm 30,0$	0,744
Total bilirubin (mg/dL)	0,5 (0,4-0,6)	0,6 (0,5-0,7)	0,015*
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,1 (0,1-0,2)	0,2 (0,1-0,2)	0,077
TSH (mU/L)	2,1 (1,0-3,3)	1,6 (1,0-2,5)	0,162
T3 (pg/L)	$3,3 \pm 0,6$	$3,5 \pm 0,5$	0,071
T4 (ng/dL)	$1,2 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$	0,475
Total kolesterol (mg/dL)	$193,2 \pm 43,1$	$190,4 \pm 37,5$	0,733
LDL-C (mg/dL)	$116,2 \pm 39,4$	$111,9 \pm 34,1$	0,574
HDL-C (mg/dL)	$55,9 \pm 22,8$	$46,6 \pm 11,9$	0,012*
TG (mg/dL)	96,5 (69,2-166,5)	121,0 (98,0-203,0)	0,028*
Plazma kortizol (µg/dL)	15,6 (12,4-18,9)	13,6 (11,2-20,1)	0,284
ACTH (pg/mL)	17,2 (10,5-33,6)	14,2 (8,1-24,8)	0,289
Total testesteron (ug/L)	0,2 (0,1-3,5)	0,3 (0,2-3,5)	0,531
DHEASO4 (µg/dL)	78,5 (42,8-98,6)	67,5 (30,9-128,1)	0,983
Östrodiol (pg/L)	40,5 (12,4-93,5)	23,0 (10,6-34,0)	0,129
Progesteron (µg/L)	0,3 (0,2-0,8)	0,2 (0,2-0,3)	0,260
FSH (U/L)	10,9 (5,3-40,1)	15,5 (7,3-50,1)	0,479
LH (U/L)	6,4 (4,8-25,2)	10,7 (4,1-26,2)	0,911
PRL (µg/L)	11,1 (8,3-18,6)	10,6 (6,9-15,0)	0,345
GH (µg/L)	0,1 (0,1-0,4)	0,1 (0,0-0,2)	0,165
IGF-1 (µg/L)	119,0 (94,5-138,0)	107,5 (84,5-144,0)	0,708
Aldosteron (pg/mL)	152,0 (88,0-263,0)	108,0 (55,0-246,0)	0,147
PRA (ng/mL/h)	0,9 (0,3-2,0)	1,0 (0,5-3,6)	0,207
17-Hidroksipro (nmol/L)	4,1 (3,1-9,0)	4,1 (2,9-5,0)	0,976
Adrenalin (pg/mL)	57,7 (37,6-123,4)	73,3 (43,3-92,4)	0,945
Noradrenalin (pg/L)	272,4 (195,4-406,7)	365,5 (233,4-434,3)	0,565

Tablo 16. (devam) Fonksiyonel hastalarda laboratuvar bulguların hepatosteatoz varlığına göre dağılımları

Metanefrin (pg/mL)	45,4 (30,1-74,7)	40,0 (28,3-68,6)	0,316
Normetanefrin (pg/mL)	131,5 (84,6-222,4)	113,6 (80,5-210,4)	0,533
Dopamin (ng/mL)	21,0 (11,7-31,6)	20,3 (9,2-42,0)	0,742
24 Saatlik idrar			
Adrenalin (ug/24h)	8,8 (4,5-12,7)	9,3 (5,0-19,6)	0,594
Noradrenalin (ug/24h)	37,9 (18,5-72,8)	58,2 (34,1-77,7)	0,144
Dopamin (ug/24h)	225,6 (142,3-316,9)	233,8 (175,1-351,5)	0,460
VMA (mg/24h)	5,0 (3,2-6,3)	5,4 (4,5-6,6)	0,208
HVA (mg/24h)	3,8 (2,8-5,7)	5,3 (3,0-6,8)	0,152
Metanefrin (ug/24h)	141,4 (91,0-308,2)	175,8 (98,6-288,1)	0,760
Normetanefrin (ug/24h)	315,0 (243,3-623,3)	340,1 (227,4-615,5)	0,885
5-HIAA (mg/24h)	3,9 (2,2-5,8)	3,3 (2,4-7,3)	0,860
Kortizol (ug/24h)	40,7 (24,9-68,5)	21,1 (10,1-42,1)	0,042*
Tükürük kortizol (ug/dL)	1,0 (0,2-5,9)	0,3 (0,1-0,7)	0,085

Değişkenler ortalama $\pm$ SS, medyan (IQR) veya frekans (%) olarak ifade edildi. * $P < 0,05$ istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. Kısaltmalar: HbA1C: Glike Hemoglobin A1c, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, ALP: Alkalen Fosfat, GGT: Gama Glutamil Transferaz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, T3: Triiyodotironin, T4: Tiroksin, LDL-C: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, HDL-C: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, TG: Trigliserid, ACTH: Adrenokortikotropik Hormon, DHEASO4: Dehidroepiandrosteron Sülfat, FSH: Folikül Stimulan Hormon, LH: Luteinize Edici Hormon, PRL: Prolaktin, GH: Büyüme Hormonu, IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1, PRA: Plazma Renin Aktivitesi, 17-Hidroksipro: 17-Hidroksiprogesteron, VMA: Vanilmandelik Asit, HVA: Homovanilik Asit, 5-HIAA: 5-Hidroksiindolasetik Asit.

Fonksiyonel hastalarda hepatosteatozu olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalama glukoz değeri ($96,5 \pm 13,3$ karşı $90,4 \pm 11,9$; $p = 0,021$), ortalama AST değeri (19 karşı 16,5; $p = 0,050$), ortalama ALT değeri (26,5 karşı 20; $p = 0,001$), ortalama GGT değeri (23,5 karşı 16; $p = 0,001$), ortalama total bilirubin değeri (0,6 karşı 0,5; $p = 0,015$), ortalama trigliserid değeri (121 karşı 96,5; $p = 0,028$) daha yüksek iken, ortalama HDL kolestrol ($46,6 \pm 11,9$ karşı $55,9 \pm 22,8$; $p = 0,012$) ve ortalama 24 saatlik idrar kortizol değeri (21,1 karşı 40,7; $p = 0,042$) daha düşüktü. Diğer laboratuvar bulguları fonksiyonel hastalarda hepatosteatoz varlığına göre anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 16).

4.6. FONKSİYONEL ADENOMUN NEDEN OLDUĞU HASTALIĞA GÖRE DAĞILIMLAR

Tablo 17. Fonksiyonel adenomun neden olduğu hastalığa göre demografik özelliklerin dağılımı

Değişkenler	Cushing n = 37	Feokromasitoma n = 31	Hiperaldosteronizm n = 28	P-değeri
Yaş, yıl	53,1 ± 10,0	49,6 ± 12,3	50,4 ± 10,8	0,379
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	5 (13,5)	15 (48,4)	10 (35,7)	0,006*
Kadın	32 (86,5)	16 (51,6)	18 (64,3)	
Komorbidite, n (%)				
Hipertansiyon	23 (62,2)	12 (38,7)	24 (85,7)	<0,001*
Prediyabet	16 (43,2)	15 (48,4)	9 (33,3)	0,459
Opere, n (%)	19 (51,4)	31 (100,0)	13 (46,4)	<0,001*
Adenom, (%)				
Sağ	8 (21,6)	19 (61,3)	4 (14,3)	<0,001*
Sol	11 (29,7)	12 (38,7)	9 (32,1)	

Değişkenler ortalama ±SS, medyan (IQR) veya frekans (%) olarak ifade edildi. * P<0,05 istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Cushing ilişkili fonksiyonel adenomu olan hastalarda feokromasitoma veya primer hiperaldosteronizm ilişkili fonksiyonel adenomu olan hastalara kıyasla kadınların oranı daha yüksekti (Cushing: %86,5 karşı Feokromasitoma: %51,6 karşı Hiperaldosteronizm: %64,3; $p = 0,006$). Hipertansiyon sıklığı en yüksek hiperaldosteronizm ilişkili fonksiyonel adenomu olan hastalarda gözlenirken, bunu sırasıyla cushing ve feokromasitoma ilişkili fonksiyonel adenomu olan hastalar takip etti (Cushing: %62,2 karşı Feokromasitoma: %38,7 karşı Hiperaldosteronizm: %85,7; $p < 0,001$). Feokromasitoma ilişkili fonksiyonel adenomu olan hastaların tamamı opera olurken, Cushing ilişkili fonksiyonel adenomu olan hastaların %51,4'ü ve hiperaldosteronizm ilişkili fonksiyonel adenomu olan hastaların %46,4'ü opere olduğu belirlendi ($p < 0,001$) (Tablo 17).

Tablo 18. Fonksiyonel adenomun neden olduğu hastalığa göre bilgisayarlı tomografi bulguların dağılımı

Değişkenler	Cushing n = 37	Feokromasitoma n = 31	Hiperaldosteronizm n = 28	P-değeri
KC mHU	57,7 ± 8,9	57,4 ± 11,6	57,1 ± 8,3	0,972
Dalak mHU	47,3 ± 4,4	47,8 ± 3,7	49,1 ± 4,5	0,257
Adrenal adenom HU	-6 [(-15)-(3)]	6 [(2)-(8)]	0 [(-10)-(6)]	<0,001*
KC/Dalak BTAO	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,2	0,648
KC/Dalak HUf	10 (6-18)	12 (7-16)	11 (5-13,5)	0,519
Hepatosteatoz, n (%)	21 (56,8)	17 (54,8)	16 (57,1)	0,999
Hafif	12 (32,4)	10 (32,3)	10 (35,7)	
Orta	8 (21,6)	6 (19,4)	5 (17,9)	0,938
Ağır	1 (2,7)	1 (3,2)	1 (3,6)	
HUf hepatosteatoz, n (%)	18 (48,6)	11 (35,5)	12 (42,9)	0,551

Değişkenler ortalama ±SS, medyan (IQR) veya frekans (%) olarak ifade edildi. * P<0,05 istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. Bold karakterler gruplar arası farklılığı göstermektedir. Kısaltmalar: mHU: Ortalama Hounsfield Ünitesi, KC: Karaciğer, BTAO: Bilgisayarlı Tomografi Attenuasyon Oranı, HUf: Hounsfield Ünitesi farkı, %: Yüzde oranı.

Cushing ilişkili fonksiyonel adenomu olan hastalarda ortanca adrenal adenom HU değeri en düşük saptanırken, bunu sırasıyla hiperaldosteronizm ve feokromasitoma ilişkili fonksiyonel adenomu olan hastalar takip etti (Cushing: -6 karşı Feokromasitoma: 6 karşı Hiperaldosteronizm: 0; $p < 0,001$). Diğer görüntüleme bulguları fonksiyonel adenomun neden olduğu hastalığa göre anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 18).

Tablo 19. Fonksiyonel adenomun neden olduğu hastalığa göre laboratuvar bulguların dağılımı

Değişkenler	Cushing n = 37	Feokromasitoma n = 31	Hiperaldosteronizm n = 28	P-değeri
Glukoz (mg/dL)	92,1 ± 13,0	95 ± 14,3	94,8 ± 11,6	0,594
HbA1C (%)	5,6 ± 0,4	5,6 ± 0,3	5,5 ± 0,4	0,097
Kreatinin (mg/dL)	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,355
AST (U/L)	16 (14-23)	19 (14-24)	19 (15-24,5)	0,569
ALT (U/L)	24 (17-29)	22 (18-30)	25 (20-31,5)	0,662
ALP (U/L)	90 (65-107)	79 (67-94)	77,5 (61,5-88)	0,327
GGT (U/L)	20 (14-34)	20 (15-30)	18,5 (13,5-32)	0,903
LDH (ng/dL)	215,1 ± 47,6	203,3 ± 40,8	202,9 ± 31,2	0,428
Total bilirubin (mg/dL)	0,5 (0,4-0,7)	0,5 (0,4-0,6)	0,6 (0,4-0,7)	0,475
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,2 (0,1-0,2)	0,1 (0,1-0,2)	0,2 (0,1-0,2)	0,379
TSH (mU/L)	1,7 (1-2,8)	1,5 (0,9-2)	2,2 (1-3,1)	0,178
T3 (pg/L)	3,2 ± 0,6	3,5 ± 0,5	3,4 ± 0,5	0,039*
T4 (ng/dL)	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,2	0,428

Tablo 19. (devam) Fonksiyonel adenomun neden olduğu hastalığa göre laboratuvar bulguların dağılımı

Total kolesterol (mg/dL)	204,1 ± 41,8	184,9 ± 37,6	183,1 ± 36,9	0,058
LDL-C (mg/dL)	121,6 ± 39,8	111,2 ± 32,3	106,9 ± 35,5	0,245
HDL-C (mg/dL)	56,4 ± 23,4	46,9 ± 12,9	47,5 ± 13,3	0,054
TG (mg/dL)	134 (86-177)	98 (80-215)	113 (93,5-161,5)	0,801
Plazma kortizol (µg/dL)	16,4 (11,7-21,9)	12,9 (9,8-17,6)	14,4 (11,6-18,3)	0,179
ACTH (pg/mL)	8,2 (5,5-14,4)	19,3 (12,7-40,9)	20,9 (17-32,2)	<0,001*
Total testesteron (ug/L)	0,2 (0,1-0,4)	1,4 (0,2-6,4)	1,3 (0,1-4)	0,028*
DHEASO4 (µg/dL)	41 (20-73,2)	89,2 (54,6-139)	89 (59,7-128,1)	<0,001*
Östrodio (pg/L)	27 (10,6-72)	21 (16-35)	31,5 (10,7-79)	0,915
Progesteron (µg/L)	0,2 (0,2-0,4)	0,3 (0,2-0,3)	0,3 (0,2-0,6)	0,467
FSH (U/L)	21,1 (7,1-53,2)	9,8 (5,4-25,5)	12,3 (7,3-44,3)	0,252
LH (U/L)	15,6 (4,4-29,1)	6,5 (5,3-10,7)	10,3 (4-24,4)	0,609
PRL (µg/L)	10,8 (7,3-16)	10,5 (5-14)	11,8 (8,3-18,2)	0,292
GH (µg/L)	0,2 (0,1-0,4)	0,1 (0-0,1)	0,1 (0-0,2)	0,253
IGF-1 (µg/L)	129 (87-150)	133 (123-144)	104 (86-116)	0,039*
Aldosteron (pg/mL)	108 (55-184)	96 (14-152)	255,5 (177,5-436,5)	<0,001*
PRA (ng/mL/h)	1,2 (0,3-2,7)	1,7 (0,6-3,7)	0,5 (0,2-1,3)	0,035*
17-Hidroksipro (nmol/L)	4,1 (2-6,2)	3,7 (2,1-4,8)	4,4 (3,5-13,4)	0,365
Adrenalin (pg/mL)	52,2 (31,4-71,0)	92,4 (65,5-126,2)	37,6 (22,1-77,3)	0,023*
Noradrenalin (pg/L)	368 (121,9-447,7)	307,9 (198-447,3)	341,7 (266,2-420,8)	0,814
Metanefrin (pg/mL)	33,8 (27,6-44,6)	122,4 (67,8-387,4)	34,6 (26-46,1)	<0,001*
Normetanefrin (pg/mL)	96,7 (62,2-122,5)	344,7 (212,7-909,6)	97,7 (78-125,3)	<0,001*
Dopamin (ng/mL)	13,8 (10,8-32,2)	28,3 (18,2-50,2)	12 (4,4-22,4)	0,283
24 Saatlik idrar				
Adrenalin (ug/24h)	7,6 (2,9-12,9)	12,4 (7,2-32,3)	8,5 (5-11,8)	0,026*
Noradrenalin (ug/24h)	30,3 (18,9-66,8)	67,4 (37,9-77,6)	58 (35,4-77,8)	0,063
Dopamin (ug/24h)	242,2 (113,9-339,9)	250,5 (191,4-378,8)	197,7 (168,3-246,6)	0,214
VMA (mg/24h)	4,5 (3,2-5,6)	6,0 (5,2-7,9)	4,5 (2,5-5,2)	0,012*
HVA (mg/24h)	3,5 (2,8-6,1)	4 (3-5,3)	5,7 (5-10,4)	0,127
Metanefrin (ug/24h)	114,4 (85,3-187,4)	308,3 (153,4-845,8)	114 (77,6-214,9)	<0,001*
Normetanefrin (ug/24h)	288 (221,4-425,3)	615,5 (300,1-1751,7)	253,6 (170,9-336,2)	<0,001*
5-HIAA (mg/24h)	4,9 (3-6,6)	3,1 (2,3-4,8)	4,5 (2,8-7,3)	0,577
Kortizol (µg/24h)	33,5 (15,8-62,1)	40,7 (35,6-42)	24,9 (11,9-40,3)	0,757
Tükürük kortizol (µg/dL)	0,6 (0,1-1,6)	0,2 (0,2-0,2)	0,2 (0,1-4,8)	0,678

Değişkenler ortalama ±SS, medyan (IQR) veya frekans (%) olarak ifade edildi. * P<0,05 istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. Bold karakterler gruplar arası farklılığı göstermektedir. Kısaltmalar: HbA1C: Glukoz Hemogloblin A1c, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, ALP: Alkalen Fosfat, GGT: Gama Glutamil Transferaz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, T3: Triiyodotironin, T4: Tirosin, LDL-C: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, HDL-C: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, TG: Trigliserid, ACTH: Adrenokortikotropik Hormon, DHEASO4: Dehidroepiandrosteron Sülfat, FSH: Folikül Stimulan Hormon, LH: Luteinize Edici Hormon, PRL: Prolaktin, GH: Büyüme Hormonu, IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1, PRA: Plazma Renin Aktivitesi, 17-Hidroksipro: 17-Hidroksiprogesteron, VMA: Vanilmandelik Asit, HVA: Homovanilik Asit, 5-HIAA: 5-Hidroksiindolasetik Asit.

Cushing ilişkili fonksiyonel adenomu olan hastalarda feokromasitoma veya primer hiperaldosteronizm ilişkili fonksiyonel adenomu olan hastalara kıyasla ortalama sT3 değeri daha düşük iken, diğer iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (Cushing: 3,2 ± 0,6 karşı Feokromasitoma: 3,5 ± 0,5 karşı Hiperaldosteronizm: 3,4 ± 0,5; p = 0,039). Ortanca ACTH değeri feokromasitoma

veya primer hiperaldosteronizm ilişkili fonksiyonel adenomu olan hastalarda benzer olup Cushing ilişkili fonksiyonel adenomu olan hastalara kıyasla daha yüksekti (Cushing: 8,2 karşı Feokromasitoma: 19,3 karşı Hiperaldosteronizm: 20,9; $p < 0,001$). Cushing ilişkili fonksiyonel adenomu olan hastalarda feokromasitoma veya primer hiperaldosteronizm ilişkili fonksiyonel adenomu olan hastalara kıyasla ortanca total testesteron değeri daha düşük iken, diğer iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (Cushing: 0,2 karşı Feokromasitoma: 1,4 karşı Hiperaldosteronizm: 1,3; $p = 0,028$). Ortanca DHEASO4 değeri feokromasitoma veya primer hiperaldosteronizm ilişkili fonksiyonel adenomu olan hastalarda benzer olup Cushing ilişkili fonksiyonel adenomu olan hastalara kıyasla daha yüksekti (Cushing: 41 karşı Feokromasitoma: 89,2 karşı Hiperaldosteronizm: 89; $p < 0,001$) (Tablo 19).

Primer hiperaldosteronizm ilişkili fonksiyonel adenomu olan hastalarda cushing veya feokromasitoma ilişkili fonksiyonel adenomu olan hastalara kıyasla ortanca IGF-1 değeri daha düşük iken, diğer iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (Cushing: 129 karşı Feokromasitoma: 123 karşı Hiperaldosteronizm: 104; $p = 0,039$). Ortanca aldosteron değeri cushing veya feokromasitoma ilişkili fonksiyonel adenomu olan hastalarda benzer olup primer hiperaldosteronizm ilişkili fonksiyonel adenomu olan hastalara kıyasla daha yüksekti (Cushing: 108 karşı Feokromasitoma: 96 karşı Hiperaldosteronizm: 255,5; $p < 0,001$). Primer hiperaldosteronizm ilişkili fonksiyonel adenomu olan hastalarda cushing veya feokromasitoma ilişkili fonksiyonel adenomu olan hastalara kıyasla ortanca PRA değeri daha düşük iken, diğer iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (Cushing: 1,2 karşı Feokromasitoma: 1,7 karşı Hiperaldosteronizm: 0,5; $p = 0,0,35$) (Tablo 19).

Feokromasitoma ilişkili fonksiyonel adenomu olan hastalarda cushing veya primer hiperaldosteronizm ilişkili fonksiyonel adenomu olan hastalara kıyasla ortanca adrenalin değeri daha yüksek iken, diğer iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (Cushing: 52,2 karşı Feokromasitoma: 92,4 karşı Hiperaldosteronizm: 37,6; $p = 0,023$). Ortanca metanefrin değeri cushing veya primer hiperaldosteronizm ilişkili fonksiyonel adenomu olan hastalarda benzer olup feokromasitoma ilişkili fonksiyonel adenomu olan hastalara kıyasla daha düşüktü (Cushing: 33,8 karşı Feokromasitoma: 122,4 karşı Hiperaldosteronizm: 34,6; $p < 0,001$). Feokromasitoma ilişkili fonksiyonel

adenomu olan hastalarda cushing veya primer hiperaldosteronizm ilişkili fonksiyonel adenomu olan hastalara kıyasla ortalama normetanefrin değeri daha yüksek iken, diğer iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (Cushing: 96,7 karşı Feokromasitoma: 344,7 karşı Hiperaldosteronizm: 97,76; $p < 0,001$). Benzer bulgular 24-saatlik idrar değerlerinde de saptandı (Tablo 19).



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, adrenal adenom tanısı alan bireylerin demografik özellikleri ve eşlik eden metabolik durumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Adrenal insidentalomaların genellikle ileri yaşta ve kadın bireylerde daha sık görüldüğü, ayrıca hipertansiyon ve prediyabet gibi kardiyometabolik bozukluklarla ilişkili olabileceği literatürde sıklıkla vurgulanmaktadır. Çalışmamızda hastaların ortalama yaşı 53,8 yıl olup, çoğunluğunu kadın bireyler oluşturmuştur. Ayrıca hipertansiyon ve prediyabet gibi metabolik eşlikçi durumların yüksek oranda saptanması, bu hasta grubunun belirgin bir kardiyometabolik risk profiline sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, adrenal insidentalomaların daha çok ileri yaş grubunda ve kadın cinsiyette görülme eğiliminde olduğunu belirten literatürle paralellik göstermekte; ayrıca metabolik risk faktörlerinin eşlik edebileceğini ortaya koyan çalışmalarla da örtüşmektedir [52, 53, 54].

Çalışma kapsamına yalnızca Cushing sendromu, feokromasitoma ve primer hiperaldosteronizm tanılı bireyler alınmış, fonksiyonel adenom alt tipleri bu üç klinik tablo üzerinden değerlendirilmiştir. Literatürde, insidental adrenal lezyonların bir kısmında hormonal aktivite saptandığı ve bu aktivitenin çeşitli sistemik etkiler doğurabileceği belirtilmektedir [55, 56]. Bu açıdan bakıldığında, çalışmamızda yer alan fonksiyonel olgular literatürde tanımlanan hormonal etkiler ile tutarlıdır.

Ayrıca çalışmamızda hepatosteatoz sıklığı ve cinsiyet dağılımı da değerlendirilmiştir. Viseral yağlanmanın erkek bireylerde daha yaygın olduğu ve bunun hepatik yağlanma riskini artırdığı önceki araştırmalarda ortaya konulmuştur [57, 58]. Bulgularımıza göre hepatosteatoz sıklığı yüksekti ve bu hastalarda erkek cinsiyet anlamlı biçimde daha baskındı. Diğer demografik değişkenler açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum, karaciğer yağlanmasının endokrin bozukluklarla sıklıkla birlikte görülebileceğini ve cinsiyete özgü risk faktörlerinin etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bulgularımız, bu yöndeki önceki çalışmalarla da örtüşmektedir [59, 60].

Çalışmamızda, karaciğer yağlanması radyolojik ve biyokimyasal parametrelerle olan ilişkisi detaylı biçimde değerlendirilmiştir. Hepatosteatozun tanı ve derecelendirilmesinde bilgisayarlı tomografi temelli ölçümler, özellikle karaciğer ve dalak atenuasyon değerleri ile bunlara dayalı oranlar bakımından yaygın şekilde kullanılmaktadır. Literatürde, karaciğer HU değerinin 48'in altında olması veya karaciğer/dalak HU oranının 0,8'in altına düşmesinin, klinik olarak anlamlı karaciğer yağlanmasını gösterebileceği ve bu eşiklerin yüksek tanısal duyarlılığa sahip olduğu belirtilmektedir [52]. Çalışmamızda elde edilen karaciğer ve dalak HU değerleri, karaciğer/dalak HU oranı ve HU farkı, uluslararası kabul görmüş bu tanımlarla büyük ölçüde örtüşmüştür. Bu kriterlere göre değerlendirilen radyolojik bulgular, hepatosteatozun varlığını ortaya koymada etkili olmuş; ancak diğer görüntüleme parametreleri ile hepatik yağlanma arasında belirgin bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, BT tabanlı değerlendirmelerde yağlanmanın daha çok doku densitesi farklılıkları üzerinden saptandığını, diğer yapısal özelliklerin ise sınırlı bilgi sunduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda, hepatosteatozun metabolik bozukluklarla ilişkisi de kapsamlı şekilde incelenmiştir. Literatürde özellikle glukoz metabolizması bozuklukları ve dislipidemisinin karaciğer yağlanması temel nedenleri arasında yer aldığı bildirilmektedir [53, 54, 55]. Bulgularımıza göre, hepatosteatoz saptanan bireylerde glukoz düzeyleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuş; bu fark hem grup karşılaştırmalarında hem de çok değişkenli analizlerde korunmuştur. Bu durum, glukoz metabolizmasındaki bozulmanın hepatik yağlanmanın gelişiminde önemli bir rol oynadığını desteklemektedir [53]. Ayrıca, trigliserid düzeyleri de hepatosteatoz varlığı ve şiddeti ile anlamlı ilişki göstermiştir. Bu bulgu, dislipidemisinin karaciğer yağlanması önemli eşlikçilerinden biri olduğunu gösteren önceki çalışmalarla uyumludur [54, 61].

Çalışmamızda, karaciğer enzim düzeylerinin hepatosteatoz varlığı ve şiddeti ile ilişkisi değerlendirildi. Literatürde, hepatosteatozun ilerlemesiyle birlikte ALT, ALP ve GGT gibi karaciğer enzimlerinde artış gözlemlendiği ve bunun hepatik parankimal etkilenmeyi yansıttığı bildirilmektedir [52]. Bulgularımıza göre, hepatosteatozun varlığı ve şiddeti arttıkça ALT, ALP ve GGT düzeylerinde anlamlı

bir yükseliş saptandı. Bu durum, karaciğerde yağ birikimine bağlı hücresel aktivitenin ve hücre içi stresin arttığını göstermekte olup, önceki çalışmalarla paralellik arz etmektedir. [60]

Buna ek olarak, bilgisayarlı tomografi (BT) temelli karaciğer HU değerleri, karaciğer/dalak HU oranı ve HU farkı da hepatosteatozun varlığı ve şiddetini yansıtan güvenilir ölçütler olarak değerlendirildi. Önceki çalışmalarda karaciğer HU değerinin düşmesinin ve karaciğer/dalak oranı ile HU farkının azalmasının hepatik yağlanmayı yansıttığı belirtilmiştir [53, 54]. Bulgularımızda da karaciğer HU değerlerinin düşük, karaciğer-dalak oranı ve HU farkının azalmış olması, BT bulguları ile biyokimyasal bulgular arasındaki paralelliği desteklemiştir. Ayrıca HU farkına göre yapılan değerlendirmelerde, orta-ağır derecede hepatosteatoz sıklığının daha yüksek olması, bu yöntemin yağlanma şiddeti hakkında da güvenilir bilgi sunduğunu göstermektedir.

İlaveten, tiroid eksen parametreleri arasında serbest T3 (sT3) düzeyleri ile hepatosteatoz arasındaki ilişki incelendi. Tiroid hormonlarının enerji metabolizması üzerindeki etkileri göz önünde bulundurulduğunda, bu hormon düzeylerindeki değişikliklerin karaciğer metabolizmasına da yansıdığı literatürde ifade edilmektedir [55]. Bulgularımıza göre, hepatosteatoz varlığında ve şiddetinde sT3 düzeylerinde anlamlı bir artış gözlemlendi ve bu ilişki çok değişkenli analizlerde de korunmuştur. Bu bulgu, serbest T3 hormonunun karaciğer yağlanmasındaki olası etkisini desteklemektedir.

Ayrıca, östrodiol düzeyleri ile hepatosteatoz arasındaki ilişki de değerlendirildi. Mevcut literatürde östrojen eksikliğinin viseral yağlanmayı ve buna bağlı hepatik yağlanmayı artırabileceği belirtilmiştir [56]. Bulgularımıza göre, hepatosteatoz olmayan bireylerde östrodiol düzeyleri anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, östrojenin karaciğer yağlanmasına karşı koruyucu bir etkiye sahip olabileceğini desteklemektedir. [62]

Çalışmamızda, lipid profili ile hepatosteatoz arasındaki ilişki de değerlendirildi. Literatürde dislipidemisinin, özellikle artmış trigliserid düzeyleri ve azalmış HDL düzeylerinin, karaciğer yağlanmasının temel metabolik zeminlerinden

biri olduğu ifade edilmektedir. Bulgularımıza göre, trigliserid düzeylerinde artış ve HDL kolesterol düzeylerinde düşüş gözlenmiş olup, bu bulgular dislipidemi paternini desteklemekte ve hepatosteatozun metabolik zeminle olan ilişkisini kuvvetlendirmektedir. LDL kolesterol düzeylerinin ise hepatosteatoz olmayan grupta daha yüksek bulunması, bu lipid parametresi ile hepatik yağlanma arasındaki ilişkinin daha ileri çalışmalarda ayrıntılı şekilde değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. [63]

Genel olarak değerlendirildiğinde, çalışmamızda hepatosteatoz varlığı ve şiddetiyle en çok ilişki gösteren parametrelerin glukoz, trigliserid ve serbest T3 (sT3) düzeyleri olduğu saptanmıştır. Ayrıca karaciğer enzimlerindeki yükselişler de hepatik etkilenmeyi destekleyen bulgular arasında yer almıştır. Ancak bu metabolik bozuklukların doğrudan adrenal adenomun fonksiyonel durumu ile anlamlı şekilde ilişkili olduğuna dair bir bulgu elde edilememiştir. Bu nedenle, hepatosteatozun gelişiminde adrenal hormon aktivitesinden bağımsız başka metabolik ve hormonal mekanizmaların da etkili olabileceği düşünülmelidir [52, 53].

İlaveten, çalışmamızda aldosteron düzeyinin, hafif derecede yağlanması olan bireylerde diğer gruplara kıyasla daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, karaciğer yağlanması ile aldosteron sekresyonu arasında karmaşık bir hormonal dengenin olabileceğini düşündürmektedir. Daha önceki çalışmalarda da aldosteronun tiroid fonksiyonları ve viseral yağlanma ile etkileşimi tartışılmıştır [54].

Son olarak, çalışmamızda fonksiyonel adrenal adenom tanısı alan bireylerin, non-fonksiyonel adenomlara kıyasla daha genç yaşta tanı aldığı ve hipertansiyon sıklığının belirgin şekilde daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, hormon üretiminin klinik belirtileri hızlandırması ve hastaların daha erken tanı almasına neden olmasıyla açıklanabilir. Özellikle kortizol ve aldosteron fazlalığının, vasküler tonus ve sıvı-elektrolit dengesi üzerinden hipertansiyon gelişimini tetiklediği literatürde de desteklenmektedir [54, 55, 64].

Çalışmamızda, fonksiyonel adrenal adenomların radyolojik ve biyokimyasal özellikleri detaylı şekilde değerlendirildi. Literatürde, hormon üreten adenomların BT

görüntülemelerinde daha yoğun hücresel içeriğe sahip oldukları ve bu nedenle daha opak göründükleri belirtilmektedir [52]. Bulgularımıza göre, fonksiyonel adenomların görüntüleme verilerinde HU değerlerinin daha yüksek olması, bu tümörlerin hücresel içeriğinin yoğunluğuna işaret etmektedir. Bu sonuç, hormon sekrete eden lezyonların BT'de daha opak görünme eğilimiyle uyum göstermektedir [65].

Buna ek olarak, çalışmamızda biyokimyasal parametreler de incelenmiş ve fonksiyonel adenom grubunda prolaktin, adrenalin, normetanefrin ve tükürük kortizol düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur. Literatürde, aktif hormon salınımının laboratuvar yansımalarının özellikle feokromasitoma gibi olgularda belirgin olduğu ve plazma ile idrarda metanefrin düzeylerindeki artışların tanı için kilit rol oynadığı vurgulanmaktadır [63, 66]. Bulgularımız da bu literatür bilgisiyle örtüşmektedir.

İlaveten, büyüme hormonu (GH) düzeylerinin Cushing sendromu gibi kortizol fazlalığına sahip olgularda baskılandığı bilinmektedir [29]. Çalışmamızda da büyüme hormonu düzeyinin düşük bulunması, kortizolün hipofizer eksen üzerindeki baskılayıcı etkisinin laboratuvar bulgularına yansımaları olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, çalışmamız fonksiyonel adrenal adenomların yalnızca hormonal aktivite yönünden değil; yaş, klinik bulgular, laboratuvar ve radyolojik özellikler bakımından da non-fonksiyonel adenomlardan belirgin şekilde farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu farklılıkların, hepatosteatoz gibi sistemik etkiler açısından da klinik önem taşıdığı düşünülmektedir [55].

Fonksiyonel adrenal adenom tanısı alan hastaların hepatosteatoz varlığı açısından değerlendirilmesinde ise temel demografik özellikler bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak görüntüleme bulgularına göre, hepatosteatozu olan bireylerde karaciğer BT yoğunluğunun anlamlı düzeyde düşük olduğu, karaciğer/dalak oranı ve HU farkının ise belirgin şekilde azaldığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, görüntüleme yöntemleriyle saptanan yağlanmanın hepatik düzeyde daha belirgin olduğunu desteklemektedir [56, 57].

Çalışmamızda, fonksiyonel adrenal adenomlu bireylerde biyokimyasal parametrelerdeki değişiklikler ve bu değişimlerin hepatosteatoz ile ilişkisi ayrıntılı olarak değerlendirildi. Literatürde, fonksiyonel adenomların özellikle glukoz metabolizması ve lipid profili üzerinde etkili olabileceği belirtilmektedir [52, 53]. Ancak bu etkilerin klinik olarak anlamlı düzeylere ulaşması her zaman beklenmemektedir. Bulgularımıza göre, biyokimyasal değerlendirmede yalnızca sınırlı sayıda parametrede istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı. Glukoz düzeyinin hepatosteatozu olan grupta daha yüksek bulunması, fonksiyonel adrenal adenomların glukoz metabolizmasına olan etkisini destekler nitelikte olsa da, bu farkın sınırlı düzeyde kalması, anlamlı bir metabolik bozulmayı kesin olarak göstermemektedir [52].

Karaciğer enzimlerinden ALT, AST ve GGT'nin artmış olması, yağlanmanın karaciğer üzerindeki etkilerini yansıtan bulgular olarak değerlendirilmiştir. Ancak diğer karaciğer fonksiyon testlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu durum, yağlanmanın karaciğerin genel fonksiyonları üzerinde henüz belirgin bir bozulmaya yol açmadığını düşündürmektedir.

Lipid profili açısından incelendiğinde, yalnızca trigliserid düzeyinde artış ve HDL kolesterol düzeyinde düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulgular, fonksiyonel adenomlu bireylerde dislipideminin belirgin olmadığını, yağlanmanın klasik metabolik sendrom bulgularıyla yalnızca kısmen ilişkili olduğunu düşündürmektedir [53].

İlginç bir şekilde, 24 saatlik idrar kortizol düzeyinin yağlanma olan grupta daha düşük bulunması beklenenin aksine bir sonuçtur. Bu bulgunun yağ dokusunun kortizol metabolizmasına etkisi veya hormonal baskılanma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir; ancak çalışmamızda bu gözlemin klinik yansıması net şekilde ortaya konulamamıştır [54].

Genel olarak değerlendirildiğinde, glukoz ve lipid metabolizmasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı olsa da, çalışmamızda fonksiyonel adenomların hepatosteatoz üzerinde açık ve güçlü bir etkisi olduğu yönünde kesin bir

sonuca ulaşamamıştır. Bu durum, hepatosteatoz gelişiminde adrenal hormon aktivitesinden bağımsız diğer metabolik veya hormonal mekanizmaların da etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Son olarak, çalışmamızda fonksiyonel adrenal adenomlar hormon üretim profillerine göre klinik ve biyokimyasal açıdan farklı tablolara neden olabilmektedir. Bu kapsamda, Cushing sendromu, feokromasitoma ve primer hiperaldosteronizm olmak üzere üç ana alt grup değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda, fonksiyonel adrenal adenomların alt tiplerine göre demografik, radyolojik ve biyokimyasal farklılıkları da değerlendirildi. Literatürde, ACTH-bağımlı Cushing hastalığının kadınlarda daha sık görüldüğü belirtilmektedir [29, 52, 53]. Bulgularımıza göre, Cushing sendromu ilişkili adenomlarda kadın cinsiyetin baskınlığı açık şekilde izlenmiş olup, bu durum mevcut literatürle uyum göstermektedir.

Hipertansiyon sıklığı açısından değerlendirildiğinde, en yüksek oran primer hiperaldosteronizm grubunda gözlenmiştir. Aldosteronun sodyum tutulumunu artırarak kan basıncını yükseltici etkisi daha önceki çalışmalarda da belirtilmiş olup, bulgularımız bu literatür bilgisiyle örtüşmektedir [52]. Ayrıca, feokromasitoma grubundaki hastaların tamamının cerrahi olarak tedavi edilmiş olması, bu tümörlerin semptomatik seyretmesi ve malignite potansiyellerinin yüksek olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Radyolojik değerlendirmelerde, literatürde lipid içerikli adenomların düşük HU değerlerine sahip olduğu ifade edilmektedir [54]. Bulgularımıza göre, Cushing grubunda adenomların HU değerlerinin diğer gruplara göre daha düşük bulunması, bu lezyonların yüksek lipid içeriğine sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu bulgunun klinik tablo ile her zaman doğrudan örtüşmediği bilinmektedir. [65]

Hormon düzeyleri karşılaştırıldığında, literatürde kortizol fazlalığı durumlarında hipofiz-adrenal aksın baskılandığı, buna bağlı olarak ACTH, testosteron ve DHEA-SO4 düzeylerinde düşüş görülebileceği belirtilmiştir [55]. Bulgularımıza

göre de Cushing grubunda ACTH, total testosteron ve DHEA-SO4 düzeyleri anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Bu sonuç, otonom kortizol üretiminin hipofiz-adrenal aks üzerindeki negatif geri bildirim etkisini ve buna bağlı sekonder hormonal değişiklikleri yansıtmaktadır. [63]

Feokromasitoma grubunda, adrenalin, metanefrin ve normetanefrin düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek bulunması, beklenen bir bulgu olup hastalığın tanı ve izleminde bu biyobelirteçlerin temel rol oynadığı önceki çalışmalarla uyumludur [56]. Primer hiperaldosteronizm grubunda ise aldosteron düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek ve renin düzeylerinin baskılanmış bulunması, hastalık tanı kriterleriyle tutarlı bir sonuç vermiştir [57].

Çalışmamızda, fonksiyonel adenomların neden olduğu endokrinopatiler ve bu gruplar arasındaki biyokimyasal farklılıklar da incelenmiştir. Literatürde, farklı hormon profilleri sergileyen adrenal adenom alt tipleri arasında bazı biyokimyasal parametrelerde istatistiksel farklılıklar saptansa da, bu farkların çoğunlukla sınırlı olduğu belirtilmektedir. Bulgularımıza göre, fonksiyonel adenomların neden olduğu endokrinopatilerde bazı biyokimyasal parametrelerde istatistiksel anlamlılık saptanmış olsa da, gruplar arasındaki farklılıklar genellikle sınırlı düzeyde kalmıştır. Örneğin IGF-1 ve serbest T3 (sT3) gibi hormon düzeylerinde anlamlı farklılıklar gözlenmiş, ancak bu farklılıkların klinik etkileri açısından net bir ayırım oluşturulamamıştır. Özellikle GH/IGF-1 eksenine ilişkin olarak gözlenen değişikliklerin hastalık alt tiplerine özgü olmaktan çok, genel hormonal baskılanmanın bir sonucu olabileceği düşünülmektedir [29].

Sonuç olarak, çalışmamızda Cushing sendromu, feokromasitoma ve primer hiperaldosteronizm ilişkili fonksiyonel adrenal adenomlar belirli yönlerden farklı klinik ve biyokimyasal profillere sahip olsalar da, bu gruplar arasında hepatosteatoz ile doğrudan ve net ilişkili belirgin bir parametre ortaya konamamıştır. Literatürde de karaciğer yağlanması yalnızca endokrin hastalığın alt tipiyle değil, bireyin genel metabolik durumu ve insülin direnci gibi diğer faktörlerle de güçlü bir şekilde ilişkili olabileceği belirtilmektedir [52, 53].

5.1. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Bu çalışmanın sahip olduğu güçlü yönlerin yanı sıra, bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. İlk olarak, çalışmanın tek merkezli ve retrospektif tasarıma sahip olması, hasta seçimi ve veri kaydı süreçlerinde belirli ölçüde seçim yanlılığına neden olabilecek bir faktördür. Retrospektif veri toplama yapısı nedeniyle, bazı ölçümlerin zamanlaması ve kullanılan yöntemler arasında teknik farklılıklar meydana gelmiş olabilir.

İkinci olarak, hepatosteatozun değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografi temelli HU ölçümlerine dayanan radyolojik kriterlerin esas alınması, histopatolojik doğrulamanın olmaması nedeniyle sınırlı kalmaktadır. BT ile yapılan ölçümler, hepatosteatozun tanısında güvenilir bir non-invaziv yöntem olsa da, özellikle hafif yağlanmaların tanısında duyarlılığı daha düşüktür. Ayrıca, kullanılan HU kesme değerleri farklı çalışmalarda değişkenlik gösterebilmekte, bu da doğrudan karşılaştırmaları zorlaştırmaktadır.

Üçüncü olarak, çalışmanın nedensellik ilişkilerini ortaya koymaya yönelik bir tasarıma sahip olmaması, yani kesitsel nitelikte olması, adrenal adenomların fonksiyonel özellikleri ile hepatosteatoz arasında gözlenen ilişkinin yönünü veya mekanizmasını belirlemeye olanak tanımamaktadır. Elde edilen bulgular, bu ilişkiye dair önemli ipuçları sunmakla birlikte, nedensellik ancak ileriye dönük tasarlanmış prospektif çalışmalarla ortaya konabilir.

Dördüncü olarak, çalışma popülasyonu tek bir merkezden elde edilmiş, etnik ve coğrafi olarak homojen bir grupta olduğu için, sonuçların tüm toplumlara genellenebilirliği sınırlıdır. Özellikle yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları, genetik özellikler ve çevresel faktörler gibi değişkenler, karaciğer yağlanması ve adrenal adenomlar arasındaki ilişkiyi etkileyebilir.

Son olarak, çalışmada yer alan hastaların eşlik eden hastalık öyküleri ve ilaç kullanımları eksiksiz olarak kaydedilmiş ve diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalık gibi metabolik bozukluklara sahip olanlar çalışma dışı

bırakılmıştır. Aynı şekilde, metabolik parametreleri doğrudan etkileyebilecek ilaç kullanan bireyler de dışlama kriterleri doğrultusunda elenmiştir. Bu sayede, glukoz, lipid ve karaciğer fonksiyon testlerindeki farklılıkların eşlik eden hastalıklar veya tedavilere bağlı olmaksızın, doğrudan adrenal adenomun hormonal aktivitesiyle ilişkili olarak değerlendirilmesi mümkün olmuştur.

Tüm bu sınırlılıklara rağmen, bu çalışma fonksiyonel adrenal adenomların hepatosteatozla ilişkisini çok yönlü biçimde inceleyen nadir çalışmalardan biri olup, literatüre önemli katkılar sağlamaktadır. Bulgular, ileriye dönük, çok merkezli ve geniş örneklemlili çalışmalara ışık tutacak niteliktedir.



6. SONUÇ

Bu çalışma, fonksiyonel adrenal adenomların hepatosteatoz ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla yürütülmüş olup, 256 hastanın klinik, laboratuvar ve radyolojik verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 256 hastanın 160'ı non-fonksiyonel, 96'sı ise fonksiyonel adenom olarak sınıflandırılmıştır. Genel adrenal adenom popülasyonunda hepatosteatoz sıklığı yüksek bulunmakla birlikte, fonksiyonel adenom varlığı ile hepatosteatoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Fonksiyonel alt grupta bazı metabolik parametrelerde farklılıklar gözlenmiş olsa da, bu farklılıklar hepatosteatoz gelişimi üzerinde bağımsız belirleyici olarak saptanamamıştır. Aynı şekilde, Cushing sendromu, feokromasitoma ve hiperaldosteronizm gibi hormon salgılayan tümör tipleri arasında da hepatik yağlanma açısından belirgin bir ayırım elde edilememiştir.

Bu sonuçlar, adrenal adenomların fonksiyonel özelliklerinin, hepatosteatoz gelişimi üzerinde tek başına belirleyici bir etkiye sahip olmadığını düşündürmektedir. Ancak, bireylerin eşlik eden metabolik risk faktörleri ve bireysel özellikleriyle birlikte değerlendirildiğinde, daha karmaşık etkileşimlerin söz konusu olabileceği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda fonksiyonel adrenal adenomlar ile hepatosteatoz arasında doğrudan anlamlı bir ilişki saptanamamakla birlikte bu konuda yapılacak daha geniş örneklemli ve prospektif çalışmalarla, potansiyel alt gruplarda farklılaşmaların ortaya konabileceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKÇA

- [1] *ADRENAL ve GONADAL ADRENAL ve GONADAL HASTALIKLAR HASTALIKLAR KILAVUZU KILAVUZU*. 2022.
- [2] A. Kellsall, A. Iqbal, and J. Newell-Price, “Adrenal incidentaloma: Cardiovascular and metabolic effects of mild cortisol excess,” *Gland Surg*, vol. 9, no. 1, pp. 94–104, Feb. 2020, doi: 10.21037/gs.2019.11.19.
- [3] A. Rockall *et al.*, “Hepatic steatosis in Cushing’s syndrome: a radiological assessment using computed tomography,” *Eur J Endocrinol*, vol. 149, no. 6, pp. 543–548, Dec. 2003, doi: 10.1530/eje.0.1490543.
- [4] C. Avisse, C. Marcus, M. Patey, V. Ladam-Marcus, J.-F. Delattre, and J.-B. Flament, “SURGICAL ANATOMY AND EMBRYOLOGY OF THE ADRENAL GLANDS,” *Surgical Clinics of North America*, vol. 80, no. 1, pp. 403–415, Feb. 2000, doi: 10.1016/S0039-6109(05)70412-6.
- [5] M. Uludag, “Adrenalektomide endikasyonlar ve cerrahi seçenekler,” *SiSli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital*, 2020, doi: 10.14744/semb.2019.05578.
- [6] F. Pecori Giraldi and F. Cavagnini, “Advances in the medical management of Cushing’s syndrome,” *Expert Opin. Pharmacother*, vol. 9, no. 14, pp. 1–11, 2008, doi: 10.1517/14656560802335325.
- [7] A. S. Tischler, K. Pacak, and G. Eisenhofer, “The adrenal medulla and extra-adrenal paraganglia: Then and now,” *Endocr Pathol*, vol. 25, no. 1, pp. 49–58, 2014, doi: 10.1007/s12022-013-9286-3.
- [8] D. P. Mikhailidis, P. Anagnostis, A. Karagiannis, K. Tziomalos, A. I. Kakafika, and V. G. Athyros, “Adrenal incidentaloma: a diagnostic challenge,” 2009.
- [9] I. Bancos and A. Prete, “Approach to the Patient With Adrenal Incidentaloma,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 106, no. 11, pp. 3331–3353, Oct. 2021, doi: 10.1210/clinem/dgab512.
- [10] C. F. P. Lotfi, J. L. Kremer, B. D. S. Passaia, and I. P. Cavalcante, “The human adrenal cortex: Growth control and disorders,” 2018, *Universidade de Sao Paulo*. doi: 10.6061/clinics/2018/e473s.
- [11] Ejaz Mahmood, Chelsea L. Loughner, and Catherine Anastasopoulou, *Adrenal Adenoma*. 2023.
- [12] M. M. Grumbach *et al.*, “Management of the Clinically Inapparent Adrenal Mass (Incidentaloma),” *Ann Intern Med*, vol. 138, no. 5, pp. 424–429, Mar. 2003, doi: 10.7326/0003-4819-138-5-200303040-00013.
- [13] “NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass (‘incidentaloma’).,” *NIH Consens State Sci Statements*, vol. 19, no. 2, pp. 1–25.
- [14] A. Angeli, G. Osella, A. Ali, and M. Terzolo, “Adrenal Incidentaloma: An Overview of Clinical and Epidemiological Data from the National Italian Study Group,” *Horm Res*, vol. 47, no. 4–6, pp. 279–283, 1997, doi: 10.1159/000185477.

- [15] M. Fassnacht *et al.*, “European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors,” *Eur J Endocrinol*, vol. 189, no. 1, pp. G1–G42, Jul. 2023, doi: 10.1093/ejendo/lvad066.
- [16] M. Fassnacht *et al.*, “Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors,” *Eur J Endocrinol*, vol. 175, no. 2, pp. G1–G34, Aug. 2016, doi: 10.1530/EJE-16-0467.
- [17] M. Terzolo *et al.*, “AME Position Statement on adrenal incidentaloma,” *Eur J Endocrinol*, vol. 164, no. 6, pp. 851–870, Jun. 2011, doi: 10.1530/EJE-10-1147.
- [18] G. Pitsava, A. G. Maria, and F. R. Faucz, “Disorders of the adrenal cortex: Genetic and molecular aspects,” Aug. 29, 2022, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fendo.2022.931389.
- [19] K. Motohashi, N. Osawa, T. Yamaji, T. Tanioka, and H. Ibayashi, “Cushing syndrome,” *Nippon rinsho. Japanese journal of clinical medicine*, vol. 26, no. 11, pp. 3141–3150, Nov. 1968, doi: 10.1038/s41572-024-00588-w.
- [20] M. Sherlock *et al.*, “Adrenal incidentaloma,” Dec. 01, 2020, *Endocrine Society*. doi: 10.1210/endrev/bnaa008.
- [21] A. Tsilosani, C. Gao, and W. Zhang, “Aldosterone-Regulated Sodium Transport and Blood Pressure,” *Front Physiol*, vol. 13, p. 770375, 2022, doi: 10.3389/fphys.2022.770375.
- [22] L. Faconti *et al.*, “Diagnosis and management of primary hyperaldosteronism in patients with hypertension: a practical approach endorsed by the British and Irish Hypertension Society,” *J Hum Hypertens*, vol. 38, no. 1, pp. 8–18, Nov. 2023, doi: 10.1038/s41371-023-00875-1.
- [23] J. W. Funder *et al.*, “The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 101, no. 5, pp. 1889–1916, May 2016, doi: 10.1210/jc.2015-4061.
- [24] T. M. Seccia, B. Caroccia, E. P. Gomez-Sanchez, C. E. Gomez-Sanchez, and G. P. Rossi, “The Biology of Normal Zona Glomerulosa and Aldosterone-Producing Adenoma: Pathological Implications,” *Endocr Rev*, vol. 39, no. 6, pp. 1029–1056, Dec. 2018, doi: 10.1210/er.2018-00060.
- [25] P. Mulatero *et al.*, “Subtype diagnosis, treatment, complications and outcomes of primary aldosteronism and future direction of research: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension *,” *J Hypertens*, vol. 38, no. 10, pp. 1929–1936, Oct. 2020, doi: 10.1097/HJH.0000000000002520.
- [26] S. Bernardi *et al.*, “Is the Adrenal Incidentaloma Functionally Active? An Approach-To-The-Patient-Based Review,” Jul. 01, 2022, *MDPI*. doi: 10.3390/jcm11144064.
- [27] Deniz Ferhat and Başaran Yalçın, “Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıklarında Kullanılan Dinamik Testler,” Feb. 2013.
- [28] P. Chanson and S. Salenave, “Metabolic Syndrome in Cushing’s Syndrome,” *Neuroendocrinology*, vol. 92, no. Suppl. 1, pp. 96–101, 2010, doi: 10.1159/000314272.

- [29] J. Etxabe and J. A. Vazquez, "Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach," *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 40, no. 4, pp. 479–484, Apr. 1994, doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02486.x.
- [30] E. ROSS, "CUSHING'S SYNDROME?KILLING DISEASE: DISCRIMINATORY VALUE OF SIGNS AND SYMPTOMS AIDING EARLY DIAGNOSIS," *The Lancet*, vol. 320, no. 8299, pp. 646–649, Sep. 1982, doi: 10.1016/S0140-6736(82)92749-0.
- [31] F. P. Giraldi, M. Moro, and F. Cavagnini, "Gender-Related Differences in the Presentation and Course of Cushing's Disease," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 88, no. 4, pp. 1554–1558, Apr. 2003, doi: 10.1210/jc.2002-021518.
- [32] B. Ö. Tural Balsak *et al.*, "Metabolic, hormonal profiles and comorbidities in pituitary Cushing's syndrome, adrenal Cushing's syndrome and mild autonomous cortisol secretion: a comparative study," *Postgrad Med*, vol. 137, no. 2, pp. 182–188, Feb. 2025, doi: 10.1080/00325481.2025.2455373.
- [33] Y. Erbil *et al.*, "Evaluation of the Cardiovascular Risk in Patients with Subclinical Cushing Syndrome Before and After Surgery," *World J Surg*, vol. 30, no. 9, pp. 1665–1671, Sep. 2006, doi: 10.1007/s00268-005-0681-x.
- [34] S. Tsagarakis, D. Vassiliadi, and N. Thalassinou, "Endogenous subclinical hypercortisolism: Diagnostic uncertainties and clinical implications," *J Endocrinol Invest*, vol. 29, no. 5, pp. 471–482, May 2006, doi: 10.1007/BF03344133.
- [35] F. A. Farrugia and A. charalampopoulos, "Pheochromocytoma," *Endocr Regul*, vol. 53, no. 3, pp. 191–212, Jul. 2019, doi: 10.2478/enr-2019-0020.
- [36] B. M. 2 Puneet K. Gupta 1, *Pheochromocytoma*. 2025.
- [37] J. S. Saavedra T *et al.*, "Pheochromocytoma: an updated scoping review from clinical presentation to management and treatment," 2024, *Frontiers Media SA*. doi: 10.3389/fendo.2024.1433582.
- [38] F. Farrugia *et al.*, "Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature," *Endocr Regul*, vol. 51, no. 3, pp. 168–181, Jul. 2017, doi: 10.1515/enr-2017-0018.
- [39] O. Mete *et al.*, "Overview of the 2022 WHO Classification of Adrenal Cortical Tumors," Mar. 01, 2022, *Springer*. doi: 10.1007/s12022-022-09710-8.
- [40] G. L. Hundemer and A. Vaidya, "Primary Aldosteronism Diagnosis and Management: A Clinical Approach," Dec. 01, 2019, *W.B. Saunders*. doi: 10.1016/j.ecl.2019.08.002.
- [41] S. Jahan, J. Yang, J. Hu, Q. Li, and P. J. Fuller, "Captopril challenge test: an underutilized test in the diagnosis of primary aldosteronism," *Endocr Connect*, vol. 13, no. 3, Jan. 2024, doi: 10.1530/EC-23-0445.
- [42] S. Jain, "Adrenal incidentaloma: A puzzle for clinician," *Indian J Endocrinol Metab*, vol. 17, no. 7, p. 59, 2013, doi: 10.4103/2230-8210.119507.
- [43] M. A. Blake *et al.*, "Adrenal Lesions: Characterization with Fused PET/CT Image in Patients with Proved or Suspected Malignancy—Initial Experience," *Radiology*, vol. 238, no. 3, pp. 970–977, Mar. 2006, doi: 10.1148/radiol.2383042164.

- [44] B. Bagheri, A. H. Maurer, L. Cone, M. Doss, and L. Adler, "Characterization of the Normal Adrenal Gland with 18 F-FDG PET/CT."
- [45] D. J. Wale, K. K. Wong, B. L. Viglianti, D. Rubello, and M. D. Gross, "Contemporary imaging of incidentally discovered adrenal masses," *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 87, pp. 256–262, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.biopha.2016.12.090.
- [46] M. A. Zeiger *et al.*, "American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: Executive summary of recommendations," 2009, *American Association of Clinical Endocrinologists*. doi: 10.4158/EP.15.5.450.
- [47] D. Dilek, T. Şişli, E. Eğitim, A. Hastanesi, and A. H. Kliniği, "Hepatosteatoz (Yağlı Karaciğer Hastalığı) Hepatosteatoz (Fatty Liver Disease)." [Online]. Available: www.turkishfamilyphysician.com
- [48] "Güncel Gastroenteroloji Dergisi • 2023;25(3): 133-144."
- [49] L. Papanastasiou, S. Fountoulakis, and I. A. Vatalas, "Adrenal disorders and non-alcoholic fatty liver disease," Jun. 01, 2017, *Edizioni Minerva Medica*. doi: 10.23736/S0391-1977.16.02583-9.
- [50] A. D. Petrescu, J. Kain, V. Liere, T. Heaveney, and S. DeMorrow, "Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Dysfunction in Cholestatic Liver Disease," Nov. 12, 2018, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fendo.2018.00660.
- [51] C. Meric, "Triglyceride-glucose index in patients with non-functioning adrenal incidentaloma, cortisol-secreting adrenal incidentaloma and healthy controls," *Am J Transl Res*, vol. 16, no. 11, pp. 6679–6688, 2024, doi: 10.62347/JTQX7232.
- [52] J. Zhou *et al.*, "Demographic Characteristics, Etiology, and Comorbidities of Patients with Cushing's Syndrome: A 10-Year Retrospective Study at a Large General Hospital in China," *Int J Endocrinol*, vol. 2019, pp. 1–10, Feb. 2019, doi: 10.1155/2019/7159696.
- [53] C. D. Zhang *et al.*, "Cardiometabolic Outcomes and Mortality in Patients with Adrenal Adenomas in a Population-based Setting," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 106, no. 11, pp. 3320–3330, Oct. 2021, doi: 10.1210/clinem/dgab468.
- [54] O. Hamidi, "Cardiovascular and metabolic consequences in patients with asymptomatic adrenal adenomas," *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, vol. 28, no. 3, pp. 277–282, Jun. 2021, doi: 10.1097/MED.0000000000000628.
- [55] M. Reincke, J. Nieke, G. P. Krestin, W. Saeger, B. Allolio, and W. Winkelmann, "Preclinical Cushing's syndrome in adrenal 'incidentalomas': comparison with adrenal Cushing's syndrome," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 75, no. 3, pp. 826–832, Sep. 1992, doi: 10.1210/jcem.75.3.1517373.
- [56] M. Araujo-Castro, C. Robles Lázaro, P. Parra Ramírez, M. Cuesta Hernández, M. A. Sampedro Núñez, and M. Marazuela, "Cardiometabolic profile of non-functioning and autonomous cortisol-secreting adrenal incidentalomas. Is the cardiometabolic risk similar or are there differences?," *Endocrine*, vol. 66, no. 3, pp. 650–659, Dec. 2019, doi: 10.1007/s12020-019-02066-w.

- [57] I. Zeb, D. Li, K. Nasir, R. Katz, V. N. Larijani, and M. J. Budoff, "Computed Tomography Scans in the Evaluation of Fatty Liver Disease in a Population Based Study," *Acad Radiol*, vol. 19, no. 7, pp. 811–818, Jul. 2012, doi: 10.1016/j.acra.2012.02.022.
- [58] J. Chung, H. S. Park, Y. J. Kim, M. H. Yu, S. Park, and S. Il Jung, "Association of hepatic steatosis index with nonalcoholic fatty liver disease diagnosed by non-enhanced ct in a screening population," *Diagnostics*, vol. 11, no. 12, Dec. 2021, doi: 10.3390/diagnostics11122168.
- [59] S. Suwała and R. Junik, "Metabolic-associated fatty liver disease and the role of hormones in its aetiopathogenesis," *Endokrynol Pol*, Jun. 2024, doi: 10.5603/ep.99689.
- [60] M. Von-Hafe *et al.*, "Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Endocrine Axes—A Scoping Review," *Metabolites*, vol. 12, no. 4, p. 298, Mar. 2022, doi: 10.3390/metabo12040298.
- [61] L. Tauchmanová *et al.*, "Patients with Subclinical Cushing's Syndrome due to Adrenal Adenoma Have Increased Cardiovascular Risk," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 87, no. 11, pp. 4872–4878, Nov. 2002, doi: 10.1210/jc.2001-011766.
- [62] G. Arnaldi and M. Martino, "Androgens in Cushing's Syndrome," 2019, pp. 77–91. doi: 10.1159/000494904.
- [63] F. Athanasouli *et al.*, "Nonfunctional adrenal adenomas and impaired glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis," *Endocrine*, vol. 74, no. 1, pp. 50–60, Oct. 2021, doi: 10.1007/s12020-021-02741-x.
- [64] J. Lindholm *et al.*, "Incidence and Late Prognosis of Cushing's Syndrome: A Population-Based Study ¹," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 86, no. 1, pp. 117–123, Jan. 2001, doi: 10.1210/jcem.86.1.7093.
- [65] M. J. Kirsch *et al.*, "Utility of the 10 Hounsfield unit threshold for identifying adrenal adenomas: Can we improve?," *Am J Surg*, vol. 220, no. 4, pp. 920–924, Oct. 2020, doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.04.021.
- [66] Z. Bencsik *et al.*, "Low dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) level is not a good predictor of hormonal activity in nonselected patients with incidentally detected adrenal tumors.," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 81, no. 5, pp. 1726–1729, May 1996, doi: 10.1210/jcem.81.5.8626824.

8. ÖZGEÇMİŞ

I. Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Pelin GÜRCAN

Doğum Yeri ve Tarihi:

Uyruğu:

Medeni Durumu:

Telefon numarası:

E-posta adresi:

II. Eğitim Bilgileri

2021 – 2025 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi – İç Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi

2014 – 2020 Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

2001 – 2013 TED Zonguldak Koleji

III. Ünvanları

2021 – 2025 Asistan Doktor

2020 – 2021 Pratisyen Doktor

IV. Mesleki Deneyimi

2021 – 2025 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi – İç Hastalıkları Asistan Doktor

2020 – 2021 Zonguldak Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi – Pratisyen Doktor

9. EKLER

EK-1. ETİK KURULU ONAYI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-23-4710 No’lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği’nde planlanan; Doç. Dr. İhsan ATEŞ’in sorumlu araştırmacısı olduğu “Fonksiyonel Adrenal Kitlelerin Hepatosteatoz İle İlişkili Var Mı?” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

16/08/2023

Prof. Dr. Hat Emre CANPOLAT
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan
K.Çetindağ
G.Uzun

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197–721198

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Fonksiyonel Adrenal Kitlelerin Hepatosteatoz İle İlişkili Var Mı?
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. İhsan ATEŞ
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları Kliniği
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-
	DESTEKLEYİCİ	-
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐
		FAZ 2 ☐
		FAZ 3 ☐
		FAZ 4 ☐
		Gözlemsel ilaç çalışması ☐
		Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐
		İlaç dışı klinik araştırma ☐
	Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma (Dr. Pelin KÜLAH'ın tezi)	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Fonksiyonel Adrenal Kitlelerin Hepatosteatoz İle İlişkili Var Mı?
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:E2-23-4710	Tarih: 16/08/2023		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Fonksiyonel Adrenal Kitlelerin Hepatosteatoz İle İlişkili Var mı?
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Bedia DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (S.B.Ü.)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	
Prof. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	
Mühendis Bilal BECEREN	Biyomedikal Mühendis	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	

*:Toplantıda Bulunma

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

EK-2. TUEK ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 16.11.2023-301438



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : E-86241737-100--301438
Konu : Eğitim - Öğretim İşleri (Genel)

16.11.2023

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 15.11.2023 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 9 (dokuz) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet ÖZLER
Dekan V.

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi Müdürlüğüne
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı
Başkanlığına
Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanlığına

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSMKM2L8SU* Pin Kodu : 58982

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-cbys>

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etilik/Keçiören/ANKARA
Telefon 0 312 304 61 73 Faks 0 312 304 61 90

Bilgi için: Mehmet ÇINAR
Unvanı: Biyolog



6	Dr. Pelin KÜLAH	Ankara Şehir SUAM	Hormon paneline göre fonksiyonel-nonfonksiyonel adrenal adenom tanısı konulan hastaların mevcut olan bilgisayarlı tomografi görüntüleri kullanılıp karaciğerdeki steatoz derecesine bakılacaktır. Fonksiyonel adrenal adenomlar ile hepatosteatoz arasında ilişki olup olmadığı araştırılacaktır.	Kabul Edildi.
---	-----------------	-------------------	---	---------------

