



T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NONFONKSİYONEL ADRENAL İNİDENTALOMALARDA İNSÜLİN
DİRENCİ: YENİ İNFLAMATUVAR MARKERLAR; ORTALAMA
TROMBOSİT HACMI, TROMBOSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİ,
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI, PLATELET/LENFOSİT ORANI VE
İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİNİ DEĞERLENDİRME**

Arş. Gör. Dr. Zehra AKGÜN

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2018

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NONFONKSİYONEL ADRENAL İNSİDENTALOMALARDA İNSÜLİN
DİRENCİ: YENİ İNFLAMATUVAR MARKERLAR; ORTALAMA
TROMBOSİT HACMI, TROMBOSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİ,
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI, PLATELET/LENFOSİT ORANI VE
İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİNİ DEĞERLENDİRME

Arş. Gör. Dr. Zehra AKGÜN

İÇ HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şenay DURMAZ

KIRIKKALE

2018

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan “Nonfonksiyonel adrenal insidentalomalarda insülin direnci: Yeni inflamatuvar markerlar; ortalama trombosit hacmi, trombosit dağılım genişliği, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı ve insülin direnci ile ilişkisini değerlendirme” isimli çalışma, aşağıdaki jüri tarafından UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

İMZA

Prof. Dr. Şenay DURMAZ

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

Jüri Başkanı

İmza

Prof. Dr. Dilek OĞUZ

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

Üye

İmza

Prof. Dr. Müjde AKTÜRK

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

Üye

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık dalında kendisi ile çalışmaktan onur duyduğum, ihtisas süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan çok değerli hocam Prof. Dr. Şenay Durmaz’a öncelikle saygı, teşekkür ve minnertarlığımı sunarım.

Uzmanlık eğitimi boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen yetişmemde büyük emekleri olan Kıymetli hocalarım Prof. Dr. Dilek Oğuz’a, Prof. Dr. Kemal Üreten’e Doç. Dr. Aşkın Güngüneş’e, Doç. Dr. Aydın Çifci’ye, Doç. Dr. Hatice Keleş’e, Doç. Dr. Bilal Ergül’e, Dr. Öğr. Üyesi Selim Yalçın’a, Dr. Öğr. Üyesi Özlem Gül Utku’ya, Dr. Öğr. Üyesi M. Emin Demir’e, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, ömür boyu benden desteğini esirgemeyen aileme, her zaman yanımda bana destek olan sevgili eşim Burakhan Akgün’e, varlıklarıyla manevi destek ve sevinç kaynağım olan kızlarım Reyhan ve Erva’ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zehra AKGÜN

KIRIKKALE 2018

ÖZET

Nonfonksiyonel adrenal insidentalomalarda insülin direnci: Yeni inflamatuvar markerlar; Yeni ortalama trombosit hacmi, trombosit dağılım genişliği, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı ve insülin direnci ile ilişkisini değerlendirme, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2018.

Amaç: Son dönemlerde, adrenal insidentaloma saptanma sıklığının artması ve anılan kitlelerin henüz rutin metotlarla ölçülemeyen bazı aktif hormon metabolitleri salgıladığına dair ciddi kuşkuvar olması sebebiyle bu çalışmada fonksiyon göstermediği düşünülen adenomlarda inflamatuvar belirteçler ve insülin direnciyle ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Ocak 2014-Ocak 2017 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran ve yapılan tetkikler sonucunda nonfonksiyonel adrenal insidentaloma tanısı konan 60 hasta ve Ocak 2014-Ocak 2017 tarihleri arasında Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, İç Hastalıkları, Gastroenteroloji, Acil Tıp ve Üroloji polikliniklerine başvuran, herhangi bir nedenle çekilen üst abdomen BT’de adrenal kitlesi olmayan ve herhangi bir patolojiye rastlanmayan 60 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Çalışmada kullanılacak tetkikler ve bilgiler hastane sisteminden kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamızda nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarla sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında cinsiyet sıklıkları, yaş ortalamaları, antropometrik ölçümler, açlık plazma glukozu ve lipit ve kan basıncı profili arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR düzeyleri karşılaştırıldığında nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Ortalama platelet hacmi, platelet dağılım genişliği, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı karşılaştırıldığında nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). İnsülin direnci ile ortalama platelet hacmi, platelet dağılım genişliği, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda sağlıklı kişilere göre insülin direnci görülme sıklığı daha fazladır. İnsülin direnciyle ortalama platelet hacmi, platelet dağılım genişliği, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı arasında ilişki bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Adrenal insidentaloma, insülin direnci, MPV



ABSTRACT

Insulin resistance in nonfunctioning adrenal incidentalomas: New inflammatory markers; to investigate the relationship of mean platelet volume, platelet distribution width, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Master Thesis, Kırıkkale, 2018.

Purpose: Because of the increased frequency of detection of adrenal incidentaloma and the serious suspicion about that these masses secrete some active hormone metabolites that have not yet been measured by routine methods, in this study, it was aimed to determine the relationship between inflammatory markers and insulin resistance in adenomas thought not to function.

Materials and Methods: We included sixty patients in the study who were admitted to Kırıkkale University Medical Faculty Polyclinic of Endocrinology and Metabolic Diseases between January 2014 and January 2017 and who were diagnosed as nonfunctioning adrenal incidentaloma. Upper abdominal CT, which was applied to Endocrinology and Metabolic Diseases, Internal Medicine, Gastroenterology, Emergency Medicine and Urology outpatient clinics between January 2014 and January 2017, included 60 healthy control groups without adrenal masses and without any pathology. The investigations and information to be used in the study were recorded in the hospital system.

Results: There was no significant difference between control group and patients with nonfunctioning adrenal incidentaloma in terms of gender, age, anthropometric measurements, fasting plasma glucose and lipid profile ($p>0.05$). Patients with nonfunctioning adrenal incidentaloma have higher fasting insulin level and higher HOMA-IR levels than healthy control group ($p<0.05$). Mean platelet volume, platelet distribution width, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio were not significantly different between healthy control group and nonfunctioning adrenal incidentaloma group ($p>0.05$). There was no significant correlation between insulin

resistance and mean platelet volume, platelet distribution width, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio ($p > 0,05$).

Conclusion: Insulin resistance is more frequent in nonfunctioning adrenal incidentaloma patients than in healthy subjects. There is no significant correlation between insulin resistance and mean platelet volume, platelet distribution width, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio.

Keywords: Adrenal incidentaloma, insulin resistance, MPV



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xvi
TABLolar DİZİNİ	xvii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1 Adrenal bez anatomisi	4
2.2 Histoloji	5
2.3 Adrenal fizyoloji.....	6
2.4 Adrenal insidentaloma.....	9
2.5 Adrenal medulla tümörü; Feokromasitoma.....	11
2.6 Adrenal kortikal tümörler	12
2.6.1 Aldosteron Salgılayan Tümörler: Aldosteronoma.....	12
2.6.2. Glukokortikoid Salgılayan Tümörler	13
2.6.3 Androjen salgılayan adrenal tümörler	16
2.6.4 Adrenokortikal karsinom.....	16
2.6.5 Bilateral adrenal kitleler	17
2.6.6 Adrenal metastaz	17
2.6.7 Adrenal miyelolipom.....	18
2.6.8 Adrenal kistler	18
2.6.9 Adrenal hemoraji	18
2.7 Adrenal İnsidentalomanın Değerlendirilmesi.....	19
2.7.1 Malignite değerlendirmesi.....	19
2.7.1.1 Adrenal kitle boyutu	19
2.7.1.2 Görüntüleme yöntemleri.....	20
2.7.2 Hormonal değerlendirme.....	23
2.8 Tedavi.....	24

2.8.1 Cerrahi tedavi	24
2.8.2 Medikal tedavi	25
2.9 Takip	25
2.10 Metabolik Sendrom	26
2.10.1 Metabolik Sendromun Bileşenleri	29
2.10.1.1 İnsülin direnci	29
2.10.1.2 Obezite	31
2.10.1.3 Hipertansiyon	34
2.10.1.4 Lipid Bozuklukları	35
2.10.1.5 İnflamasyon	36
2.10.1.6 Proinflamatuvar ve protrombotik durumlar	37
2.10.1.7 Endotel disfonksiyon	37
2.10.2 Tedavi	39
2.10.2.1 Yaşam Tarzı Değişiklikleri	39
2.10.2.1.1 Beslenme	39
2.10.2.1.2 Egzersiz	39
2.10.2.2 Farmakolojik Tedavi	40
2.11 Ortalama trombosit hacmi (OTH), Mean platelet volüme (MPV)	41
2.11.1 MPV' nin klinik önemi	43
2.12 Trombosit dağılım genişliği (TDG, platelet distribution width, PDW)	46
2.13 Nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR)	47
2.14 Nonfonksiyonel adrenal insidentaloma ve insülin direnci	48
2.15 Nonfonksiyonel adrenal insidentaloma ve kardiyovasküler risk faktörleri	49
3. MATERYAL VE METOD	51
3.1 Çalışma Grubunun Seçimi	51
3.2 Çalışmaya Alınması Planlanan Hastaların Dahil Edilme Kriterleri	51
3.3 Çalışmaya Alınması Planlanan Hastaların Dışlanma Kriterleri	52
3.4 Antropometrik Ölçümler	52
3.5 Kan Örneklerinin Toplanması	53
3.6 Laboratuvar Analiz Yöntemleri	53
3.7 İstatistiksel Yöntemler	54
3.8 Etik Kurul Onayı	55
4. BULGULAR	55

4. 1. Antropometrik Ölçümler.....	56
4. 2. Açlık Plazma Glukozu, Açlık İnsülin, HOMA – IR Sonuçları	57
4. 3. Lipid Profili Sonuçları	58
4. 4. Tam Kan Sayımı, Nötrofil / Lenfosit Oranı, Platelet / Lenfosit Oranı, CRP ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı Sonuçları.....	60
4. 5. HOMA – IR ile Ortalama Platelet Hacmi, Platelet Dağılım Genişliği, Nötrofil / Lenfosit Oranı, Platelet / Lenfosit Oranı Sonuçlarının Korelasyon Analizi.....	62
4. 6. HOMA – IR ile VKİ, Yağ Kitle, Yağsız Kitle, Yağ Yüzdesi, Bel Çevresi, Kitle Boyutu ve Kitlenin Hounsfield Ünitesi (HU) değerlerinin Korelasyon Analizi.....	63
4. 7. Yağ Kitle ile Ortalama Platelet Hacmi, Platelet Dağılım Genişliği, Nötrofil / Lenfosit Oranı, Platelet / Lenfosit Oranı Sonuçlarının Korelasyon Analizi.....	64
4. 8. Yağsız Kitle ile Ortalama Platelet Hacmi, Platelet Dağılım Genişliği, Nötrofil / Lenfosit Oranı, Platelet / Lenfosit Oranı Sonuçlarının Korelasyon Analizi.....	65
4. 9. Yağ Yüzdesi ile Ortalama Platelet Hacmi, Platelet Dağılım Genişliği, Nötrofil / Lenfosit Oranı, Platelet / Lenfosit Oranı Sonuçlarının Korelasyon Analizi.....	66
4. 10. Bel Çevresi ile Ortalama Platelet Hacmi, Platelet Dağılım Genişliği, Nötrofil / Lenfosit Oranı, Platelet / Lenfosit Oranı Sonuçlarının Korelasyon Analizi.....	66
4. 11. Kitlenin Boyutu ile Ortalama Platelet Hacmi, Platelet Dağılım Genişliği, Nötrofil / Lenfosit Oranı, Platelet / Lenfosit Oranı Korelasyon Analizi	67
4. 12. Açlık Plazma Glukozu ile Ortalama Platelet Hacmi, Platelet Dağılım Genişliği, Nötrofil / Lenfosit Oranı, Platelet / Lenfosit Oranı Korelasyon Analizi	68
4. 13. Açlık İnsülin Düzeyi ile Ortalama Platelet Hacmi, Platelet Dağılım Genişliği, Nötrofil / Lenfosit Oranı, Platelet / Lenfosit Oranı Korelasyon Analizi	69
4. 14. Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncı ile Ortalama Platelet Hacmi, Platelet Dağılım Genişliği, Nötrofil / Lenfosit Oranı, Platelet / Lenfosit Oranı Korelasyon Analizi	70
4. 15. Lojistik Regresyon Analizi	72
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇ	82
7. KAYNAKLAR	82

8. EKLER.....	116
---------------	-----



SİMGELER VE KISALTMALAR

NFAA: Nonfonksiyonel Adrenal Adenom

SCS: Subklinik Cushing Sendromu

PA: Primer Aldosteronizm

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

BT: Bilgisayarlı Tomografi

NFAİ: Nonfonksiyonel Adrenal İnsidentaloma

DM: Diabetes Mellitus

HT: Hipertansiyon

IGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

MS: Metabolik Sendrom

IL-6: İnterlökin-6

TNF: Tümör Nekroz Faktör

DHEA: Dehidroepiandrosteron

DHEA-S: Dehidroepiandrosteron Sülfat

Na: Sodyum

K: Potasyum

RAS: Renin Anjiotensin Sistemi

11 β HSD: 11 Beta Hidroksisisteroid Dehidrogenaz

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

CRH: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon

SSS: Santral Sinir Sistemi

MAO: Monoamin Oksidaz

COMT: Katekol O Metil Transferaz

VMA: 3-Metil 4-Hidroksi Mandelik Asit

USG: Ultrasonografi

MEN: Multipl Endokrin Neoplazi

MIBG: Metaiyodobenzil Guanidin

PAC: Plazma Aldosteron Konsantrasyonu

PRA: Plazma Renin Aktivitesi

ACE: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim

ARB: Anjiotensin Reseptör Blokeri

DST: Deksametazon Supresyon Testi

EDTA: Etilendiamin Tetraasetik asit

HPA: Hipotalamopituiter Adrenal Aks

HU: Hounsfield Unite

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

FDG: Florodeoksi Glukoz

SUV: Standart Uptake Voleu

HL: Dislipidemi

KAH: Koroner Arter Hastalığı

METSAR: Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması

TEKHARF: Türkiye Erişkin Kalp Hastalıkları Ve Risk Faktörleri Araştırması

TURDEP: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite Ve Endokrinolojik Hastalıklar
Prevalans Çalışması

HDL: High Density Lipoprotein

LDL: Low Density Lipoprotein

NCEP: National Cholesterol Education Program

IDF: International Diabetes Federation

EGIR: Group For The Study Of Insulin Resistance

WHO: World Health Organization

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

HECT: Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi

İTT: İnsülin Tolerans Testi

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment İnsülin Resistance

CIGMA: Continuous Infusion Of Glucose With Model Assesment

BİA: Biyoelektriksel İmpedans Analizi

PPAR: Peroksizom Proliferatör Activated Reseptör

CRP: C- Reaktif Protein

NO: Nitrik Oksit

PAI: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü

t-PA: Doku Plazminojen Aktivatörü

u-PA: Ürokinaz Plazminojen Aktivatörü

İSA: İnterensek Sempatomimetik Aktivite

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

OTH: Ortalama Trombosit Hacmi

MPV: Mean Platelet Volume

fL: Femtolitre

ITP: İdiopatik Trombositopenik Purpura

ATP: Adenozin Trifosfat

ADP: Adenozin Difosfat

HbA1c: Glikolize Hemoglobin

TXA2: Tromboksan A2

TDG: Trombosit Dağılım Genişliği

PDW: Platelet Distribution Width

NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı

PLR: Platelet Lenfosit Oranı

APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

SOFA: Sepsis Related Organ Failure Assesment

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Adrenal bez anatomisi	4
Şekil 2: Adrenal korteks ve medulla	5
Şekil 3: Adrenal steroidlerin sentez aşamaları	7
Şekil 4: Adrenal medulla hormonları yapım ve yıkım aşamaları	9
Şekil 5: Kardiyovasküler risk faktörlerinin endotel disfonksiyonuna yol açtığı potansiyel mekanizmalar.....	38



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Adrenal insidentaloma etiyojisi ve sıklığı	10
Tablo 2: Metabolik sendrom tanı kriterleri.....	28
Tablo 3: Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2005)	29
Tablo 4: VKİ değerlerine obezite sınıflandırması	32
Tablo 5: Tanita (Biyoelektriksel impedance) Parametreleri	34
Tablo 6: MPV' yi değiştiren durumlar	42
Tablo 7: Antropometrik ölçümlerin sonuçları.....	57
Tablo 8: Açlık plazma glukozu, Açlık İnsülin, HOMA – IR ve İnsülin Direnci Sonuçları.....	58
Tablo 9: Lipid Profili Sonuçları.....	59
Tablo 10: Tam Kan Sayımı, Nötrofil / Lenfosit Oranı, Platelet / Lenfosit Oranı, CRP ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı Sonuçları	61
Tablo 11: HOMA – IR ile ortalama platelet hacmi, platelet dağılım genişliği, nötrofil / lenfosit oranı, platelet / lenfosit oranının korelasyon analizi sonuçları.....	62
Tablo 12: HOMA – IR ile VKİ, yağ kitlesi, yağsız kitle, yağ yüzdesi, bel çevresi, kitle boyutunun ve hounsfield ünitesinin korelasyon analizi sonuçları.....	63
Tablo 13: Yağ kitlesi ile korelasyon analizi sonuçları.....	64
Tablo 14: Yağsız kitle ile korelasyon analizi sonuçları	65
Tablo 15: Yağ yüzdesi ile korelasyon analizi sonuçları	66
Tablo 16: Bel çevresi ile korelasyon analizi sonuçları	67
Tablo 17: Kitlenin boyutu ile korelasyon analizi sonuçları.....	68
Tablo 18: Açlık plazma glukozu ile korelasyon analizi sonuçları	69
Tablo 19: Açlık insülin düzeyi ile korelasyon analizi sonuçları	70
Tablo 20: Sistolik kan basıncı ile korelasyon analizi sonuçları	71
Tablo 21: Diyastolik kan basıncı ile korelasyon analizi sonuçları	71
Tablo 22: Lojistik Regresyon Analizi	72

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Adrenal kaynaklı fonksiyonel bir hastalığı düşündüren anamnez ve fizik muayenene bulgusu olmayan hastalarda, çeşitli nedenlerle yapılan görüntüleme yöntemleriyle rastlantısal olarak saptanan kitlelere ‘adrenal insidentaloma’ adı verilmektedir (1,2).

Adrenal insidentalomalı hastalara yaklaşımda, morbidite ve mortalite üzerine etkileri nedeniyle benign ve nonfonksiyonel kitlelerin, malign ve hormon salgılayan kitlelerden ayırıcı tanısının yapılması önemlidir (3,4).

Adrenal insidentaloma terimi aynı şekilde belirlenmiş birçok farklı patolojiyi içermektedir. Literatürlerde adrenal insidentalomalı hastaların %80’i nonfonksiyonel adrenal adenom (NFAA), %5’i subklinik cushing sendromu (SCS), %5’i feokromasitoma, %1’i primer aldosteronizm, %5’inden azı adrenokortikal karsinom ve %2,5’i metastatik lezyon olup geriye kalanını miyelolipom, ganglionöroma ve benign kistler oluşturur (2,5). Adrenal insidentalomaların çoğunluğunu NFAA’lar oluştursa da, %15-20’sinin hormon sekresyonu yaptığı bildirilmiştir (1,2,6). Klinik olarak bulgu vermeyen adrenal adenomlu hastaların birçoğunun az da olsa kortizol fazlalığına maruz kalabileceği düşünülmektedir (7). Bu hastalarda obezite, diabetes mellitus, hipertansiyon gibi metabolik sendrom içinde tanımlanan cushing sendromunun komplikasyonlarına rastlanabilir (8,9). Adrenal insidentaloması olan hastalarda klinik olarak tipik cushing sendromu belirti ve bulguları olmaksızın otonom ve düzensiz kortizol sekresyonu olması SCS olarak tanımlanmaktadır (8).

Tümörün boyutu benign-malign ayrımı açısından önemli bir parametredir. Tümör boyutu arttıkça malignite olasılığı da artış göstermektedir (1,10,11,12,13,14). Adrenal tümörün manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ya da bilgisayarlı tomografide (BT) saptanan radyolojik görünüm özellikleri histolojik tipinin belirlenmesinde yol gösterici olabilir. Bu özellikle cerrahi rezeksiyon için gerekli boyut kriterlerini göstermeyen kitlelerde yardımcı olmaktadır (11).

Eğer kontrendikasyon yoksa tüm sekretuar adrenal insidentalomalar (aldosteron üreten adenom, kortizol üreten adenom, feokromasitoma) boyutlarından bağımsız olarak cerrahi ile çıkarılmalıdır. 6 cm’in üzerinde olan nonfonksiyonel

adrenal lezyonlarda karsinom riskinin artışından dolayı adrenalektomi önerilmektedir. Takipte boyutu 4 cm'den küçük ve radyolojik görünümü benign adenoma uygun olan adrenal insidental lezyonlar radyolojik olarak 6-12 ay sonra tekrar değerlendirilmeli sonrasında yıllık olarak 1-2 yıl boyunca değerlendirilmelidir. İlk değerlendirmede hormonal değerlendirme normale ve takipte endokrin aktiviteyle ilgili klinik bulgular ya da komorbid hastalıklarda kötüleşme yoksa hormonal değerlendirme önerilmemektedir. Takip sırasında tümör büyümesi %20'den fazla olursa veya hormonal aktifleşme olursa cerrahi düşünülmelidir (15).

Günümüzde tartışılan önemli bir konu, fonksiyonel olmayan adrenal insidentalomalı (NFAİ) hastalarda kardiyometabolik risklerin artmış olduğudur (16). Son çalışmalarda NFAİ'li hastalarda tip 2 diabetes mellitus (Tip 2 DM), obezite, hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve dislipidemi sıklığının arttığı belirlenmiştir (17). Ayrıca hastalarda metabolik sendromun (MS) birçok bileşeninin (özellikle artmış trombojenik ortam, insülin direnci, hepatosteatoz ve abdominal obezite) gözlenmesi, farklı metabolik yolların bozulduğunu düşündürmektedir (18).

NFAİ'li hastalarda IL-6, resistin, TNF-alfa, monosit kemotaktik protein-1 gibi proinflamatuvar mediatörlerin artmış düzeylerinin, insülin direnci, metabolik sendrom ve artmış kardiyometabolik risk arasındaki çözilemeyen subklinik inflamasyonun patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (19). İki in vivo çalışmada, fonksiyonel kortikotropin reseptörlerinin ve enzimlerinin artmış salınımı, hem sitokrom p-450 enzim aktivitesinin artmasıyla, hem de endojen kortizol üretimi ile ilişkilendirilmiş ve bu durumun metabolik bozukluk oluşturabilecek bir etkiye sahip olan klinik ve biyokimyasal olarak tespit edilemeyen artmış adrenal steroid üretimi ile birlikte olduğu ileri sürülmüştür (20).

Literatürde NFAİ'li hastalarda yeni inflamatuvar markerlar (ortalama trombosit hacmi, trombosit dağılım genişliği, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı) ve bunların insülin direnciyle karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Son dönemlerde, adrenal insidentaloma saptanma sıklığının artması ve anılan kitlelerin henüz rutin metotlarla ölçülemeyen bazı aktif hormon metabolitleri salgıladığına dair ciddi kuşklar olması sebebiyle, bu çalışmada fonksiyon

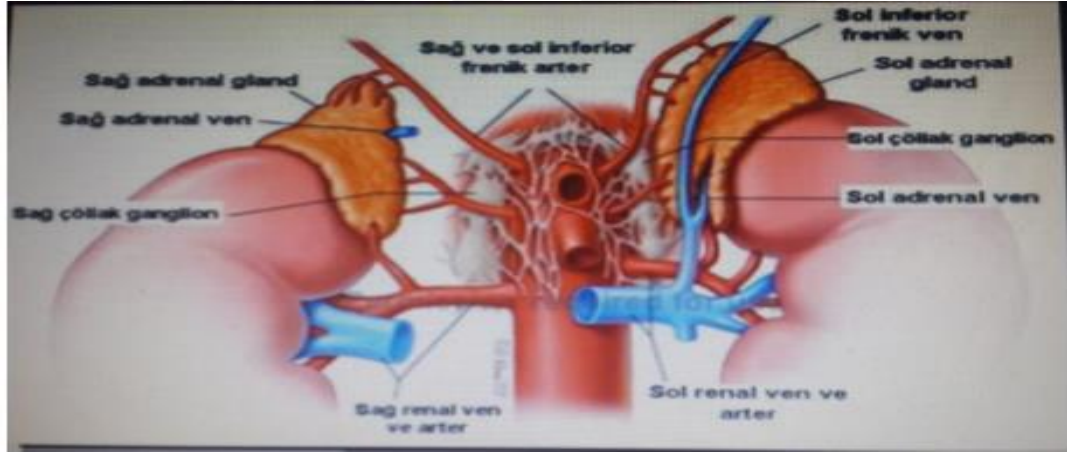
göstermediği düşünölen adenomlarda inflamatuvar belirteçler ve insölin direnciyle ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 Adrenal bez anatomisi

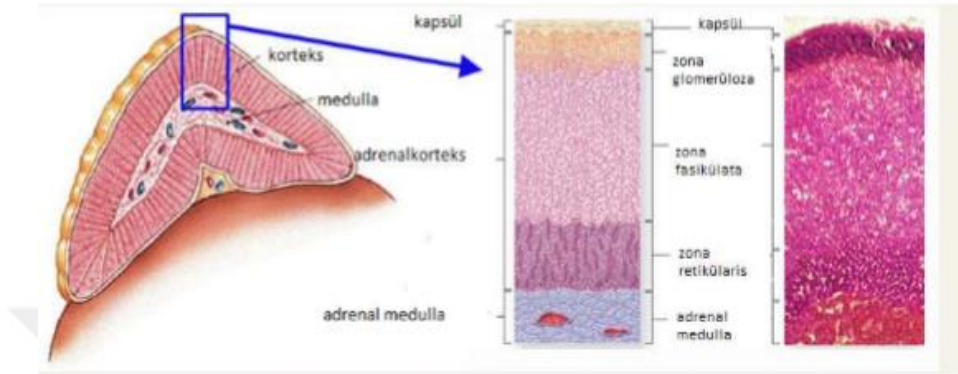
Adrenal bezler, retroperitoneumda böbreklerin üst pollerinin medialinde ya da üstünde uzanan üçgen biçiminde organlardır. Yaklaşık ağırlıkları 8-10 gr olan bu bezleri fibröz bir kapsül çevreler; korteks adrenal ağırlığın %90'ını oluştururken, iç kısmındaki medulla %1'ini oluşturur. Arteriyel beslenmeyi başlıca inferior frenik arter, renal arterler ve aortadan alır. Bu arterler kapsülün altında arteriyel bir pleksus oluşturur ve sonra korteks ve medullaya giren her bezde tek bir santral vene drene olan sinüzoidal sisteme girer. Sağ adrenal ven direkt olarak sağ inferior vena cavaya drene olurken sol adrenal ven sol renal vene drene olur. Bu anatomik özellikler sol adrenal venin sağa göre daha kolay kateterize edilmesini sağlar (Şekil-1) (21).



Şekil 1: Adrenal bez anatomisi

2.2 Histoloji

Adrenal bez; korteks ve medulladan oluşur. Korteks ve medulla, anatomik, embriyolojik, histolojik ve fonksiyonel olarak birbirinden farklıdır (22).



Şekil 2: Adrenal korteks ve medulla (23).

Korteks

Zona glomeruloza, zona fasikülat ve zona retikularis olmak üzere 3 bölümden oluşur.

Zona Glomeruloza

Korteksin yaklaşık % 10-15'ini oluşturur. En dışta kapsül altındaki ince tabakadır. Zona glomerulozada paket yapmış gruplar ve kümeler halinde kübik ve silindirik hücreler bulunur. Bu hücrelerin çekirdekleri koyu renkte boyanır ve sitoplazmalarında birkaç lipid damlacığı bulunur (24,25).

Zona Fasikülat

Korteksin % 80'ini oluşturur. Orta tabaka kalındır. Zona glomerulozadaki hücrelerden biraz daha büyük, merkezi koyu boyanan çekirdeklere ve ince vakuollerle dolu bir sitoplazmaya sahip, çok kenarlı hücreler içeren kordonlardan oluşmuştur. Vakuoller içindeki lipitler daha çok kolesterol ve kolesterol esterleridir (25).

Zona Retikularis

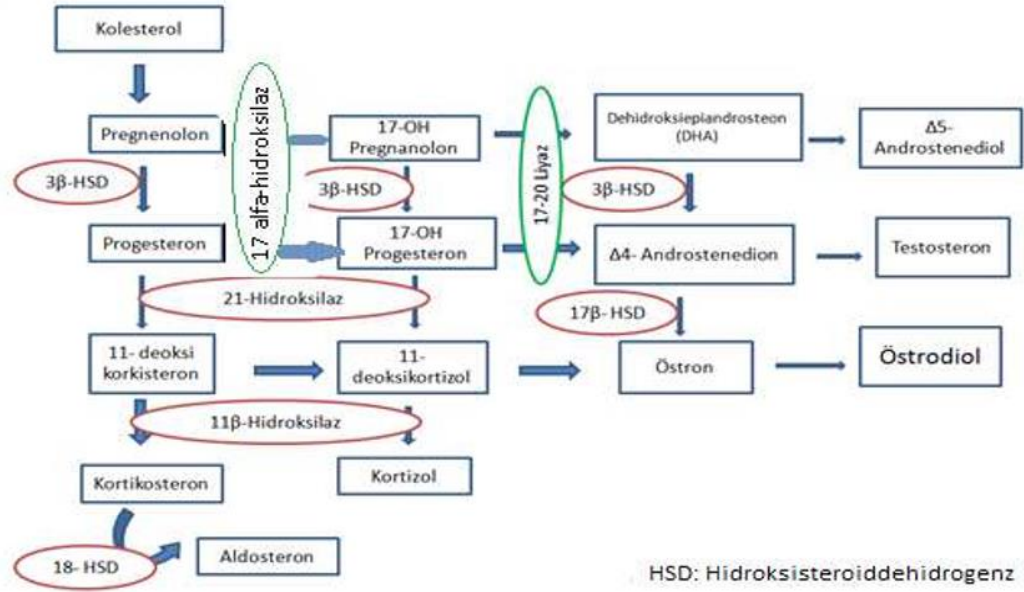
Korteksin % 5-7'sini oluşturur. Zona retikulariste birbirine paralel kordonlar ve medullaya dayanan dzensiz yıgınlar vardır. Zona fasikülata ve zona retikularis, glukokortikoid ve seks steroidlerini sentez eden ve salgılayan tek bir fonksiyonel birimdir (25).

Medulla

Santral yerleşimli medulla, bez hacminin yaklaşık % 10'nunu kaplar (24). Embriyolojik olarak kromaffin hücreler ganglion hücreleri ve adrenal dışı paraganglionik hücrelere dönüşebilen primitif nöroektodermal hücrelerden kaynaklanır (25). Kromaffin hücreler; içinde katekolaminlerin depo edildiğı kahverengi intrasitoplazmik granüllerle karakterizedir. Bu granüller içinde katekolaminler depo edilmiştir. Başlıca katekolamin epinefrin olmakla beraber, norepinefrin de 1/5 veya 1/6 oranında bulunur (25,26).

2.3 Adrenal fizyoloji

Adrenal korteks, salgıladığı hormonlar nedeniyle organizma için çok önemlidir. Adrenal korteksten; plazma kolesterolünden glukokortikoidler, mineralokortikoidler ve seks steroidleri olmak üzere 3 tip steroid hormon sentezlenir (25). Steroid sentezinde ilk basamak olan kolesterolün pregnenolona dönüşümü mitokondride gerçekleşirken diğer basamaklar endoplazmik retikulumda gerçekleşir. Pregnenolon, daha sonra 3 ana yol ile aldosteron, kortizon ve dehidroepiandrosteron (DHEA)'a dönüşür. Kortizol, salgılandıktan sonra yüksek afinite ile kortikosteroid bağlayan globüline bağlanır. Aldosteron genellikle serbest form şeklinde salınır. Zayıf androjen DHEA başlıca dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEA-S) şeklinde salgılanır, periferik dokularda testosteron ve östrojenlere dönüşür (27).



Şekil 3: Adrenal steroidlerin sentez aşamaları (28).

Zona glomerulozada başta aldosteron olmak üzere mineralokortikoidler sentezlenir. Aldosteron vücutta; sodyum (Na), potasyum (K) ve su dengesinde rol oynar. Adrenal aldosteron sekresyonunda renin-anjiyotensin sistemi (RAS), K ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) primer rol oynar.

Zona fasikülatada kortizol gibi glukokortikoidler sentezlenir. Kortizol metabolizmasını düzenleyen primer enzim 11-beta hidroksisteroid dehidrogenaz (11β-HSD)'dır. İki izoformu vardır: 11β-HSD-1 primer olarak karaciğerde eksprese edilir ve inaktif olan kortizonu aktif olan kortizole dönüştürür. 11β-HSD-2 birçok dokuda bulunur ve kortizolu kortizona dönüştürür.

Glukokortikoidler protein, karbonhidrat, lipit ve nükleik asit metabolizmasında rol alırlar. Glukokortikoidlerin vücutta antiinflamatuvar etkileri vardır. Ayrıca glukokortikoidlerin vücuttaki su metabolizması üzerinde de etkileri vardır. Minimal düzeyde mineralokortikoid etkiye sahiptirler, ekstrasellüler sıvı hacminin regülasyonunda rol oynarlar.

Zona retiküleristen salgılanan majör androjenler DHEA VE DHEA-S'tır. Daha az miktarda da androstenedion, 11β-hidroksiandrostenedion ve testosteron sekrete edilir. Erkeklerde seksüel karakteristik özelliklerden gonadal androjenler

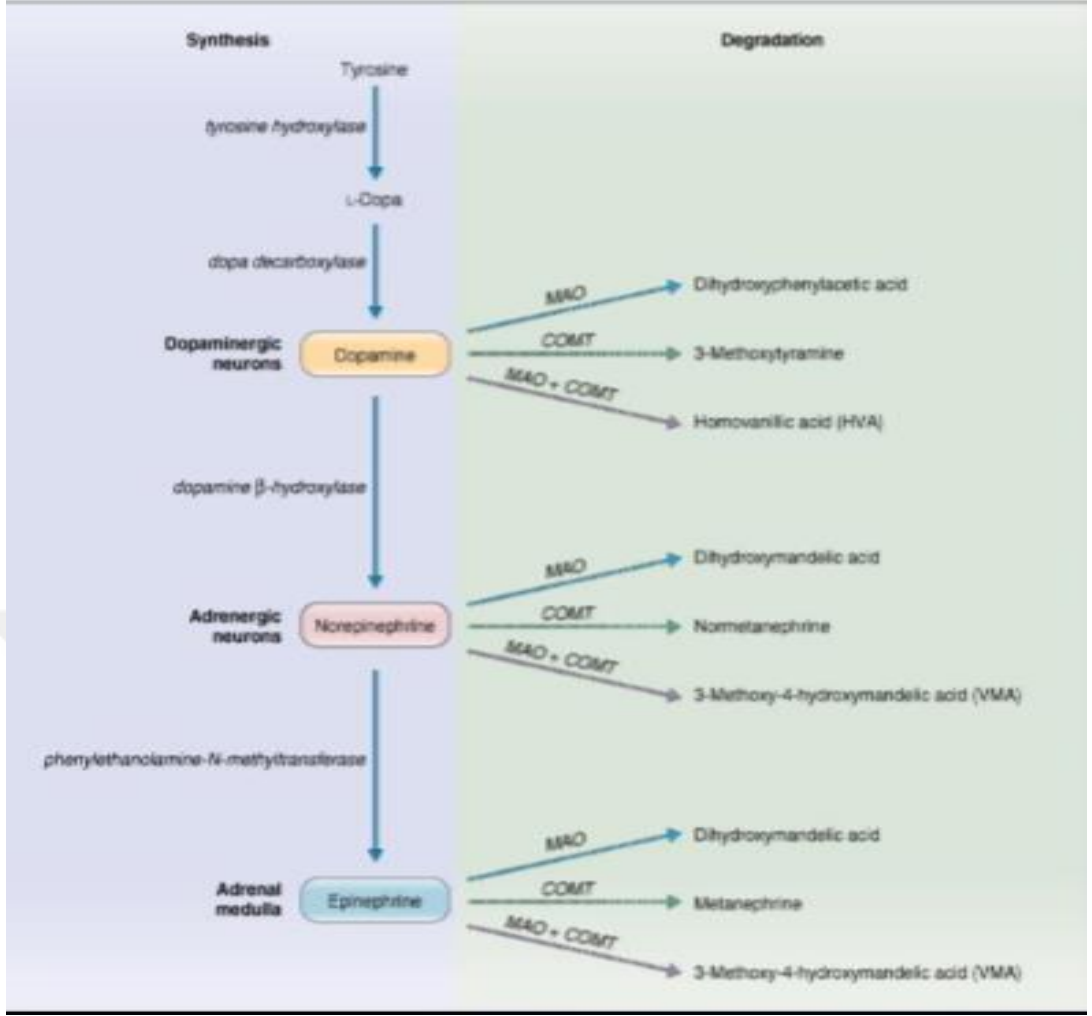
sorumludur. Adrenal androjenlerin erkeklerde seksüel özelliklere etkisi çok azdır. Kadınlarda ise birçok androjen benzeri etki adrenal androjenlerce sağlanır. Sekresyonları ACTH ile regüle edilir; dolayısıyla eksojen glukokortikoidler verildiğinde adrenal androjenler suprese olurlar.

Glukokortikoid salınımı başlıca hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezlerin hormonal etkileşimleri ile düzenlenir. Hipotalamik nöronlardan strese yanıt olarak sinirsel uyarın ile kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve diğer ajanların salınımı gerçekleşir. Salınan CRH, hipofiz bezinden ACTH salınımını uyarır. ACTH, adrenal kortekse etki ederek kortikosteroidlerin salınımını artırır. Glukokortikoidler, CRH ve ACTH sentez ve salınımı üzerine negatif feedback etki yapar (27).

Adrenal medulla nöroektodermal dokudan gelişir ve katekolamin senteleyen kromaffin hücrelerden oluşur (29). Medullada sentezlenen katekolaminler epinefrin ve norepinefrindir. Epinefrin yalnızca adrenal bezde bulunmasına karşılık, norepinefrin organizmada daha yaygın bulunur. Adrenal medulla, direk santral sinir sisteminin (SSS) etkisi altındadır ve katekolaminler sempatik sinir sistemi boyunca sentezlenir. Katekolaminlerin etkileri reseptörler aracılığıyla oluşmaktadır. Bunlar alfa adrenerjik, beta adrenerjik ve dopaminerjik reseptörlerdir. Katekolaminler kalp hızını, kan basıncını, miyokard kontraktilesini artırır. Vasküler kontraksiyonu, trakea ve bronş kaslarında relaksasyonu, gastrointestinal motilite ve tonüsün azalmasını sağlarlar (30).

Sempatoadrenal sistemde tirozinin, tirozin hidroksilaz ile 3,4-dihidroksifenilalanine hidroksilasyonu sentez aşamasının hız kısıtlayıcı ve ilk basamağıdır (Şekil 4). Norepinefrin daha sonra feniletanolamin n-metiltransferaz ile epinefrine dönüşür. Bu enzim glukokortikoidler ile indükte olur (31,32).

Dolaşımdaki katekolaminleri inaktive eden başlıca enzimler monoaminaksidaz (MAO) ve katekol O-metil transferaz (COMT)'dir. Bu enzimlerin en fazla bulunduğu yer karaciğer ve böbrektir. İnsanlarda idrarla atılan katekolamin metabolitlerinin % 60'ını 3-metoksi-4-hidroksimandelik asit (VMA) oluşturur.



Şekil 4: Adrenal medulla hormonları yapım ve yıkım aşamaları

2.4 Adrenal insidentaloma

Ultrasonografi (USG), BT, MRG gibi noninvaziv, görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanıma girmesi ile rastlantısal olarak saptanan adrenal kitlelerin sıklığında artış meydana gelmiştir. Prevelans, otopsi serilerinde %1-8,7 iken radyolojik incelemelerde ve özellikle ileri yaştaki popülasyonda %10'a ulaşmaktadır (33).

Adrenal insidentalomalara en sık 5. ve 7. dekatlar arasında rastlanmaktadır, kadınlar ve erkekler arasında anlamlı yaş farkı olmadığı gözlenmiştir (1,6,10,34). Hasta yaşı artışı ile adrenal insidentaloma prevalansının artış gösterdiği saptanmıştır, 30 yaş altında prevalans %1 iken 70 yaş üzerinde %7-10 düzeyinde olduğu

görülmüştür (20,35). Çalışmalarda bu kitlelere kadınlarda daha sık rastlandığı bildirilmiştir. Kadın/erkek oranı 1,3-1,5 olarak saptanmıştır (33). Kadınlarda insidentaloma prevalansının daha yüksek olmasının nedeninin tanısal amaçlı abdominal görüntüleme yöntemlerinin erkeklere göre daha sık kullanılmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (34,36).

Adrenal kitleler vakaların % 50-60'ında sağ adrenal bezde, % 30-40'ında sol adrenal bezde, % 10-15'inde ise bilateral lokalizedir (37,38). BT ve otopsi serilerinde ise her iki adrenal bez arasında benzer dağılım gözlenmektedir (37,38).

Adrenal insidentaloma terimi aynı şekilde saptanmış birçok farklı patolojiyi içermektedir. Yapılan araştırmalarda bu patolojilerin nedenleri ve sıklığı çok farklı oranlarda bildirilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Adrenal insidentaloma etiyolojisi ve sıklığı (39)

Tip	Sıklık %
Klinik çalışmalar	
Adenom	80
Nonfonksiyonel	75
Kortizol sekrete eden	12
Aldosteron sekrete eden	2,5
Feokromasitoma	7,0
Karsinom	8,0
Metastaz	5,0
Cerrahi çalışmalar	
Adenom	55
Nonfonksiyonel	69
Kortizol sekrete eden	10
Aldosteron sekrete eden	6,0
Feokromasitoma	10
Karsinom	11
Myelolipom	8,0
Kist	5,0
Ganglionöroma	4,0
Metastaz	7,0

2.5 Adrenal medulla tümörü; Feokromasitoma

Adrenal medulladaki kromaffin hücrelerden kaynaklanan, katekolamin üreten ve salgılayan bir tümördür. Feokromasitomada klasik bulgular; hipertansiyonla birlikte çarpıntı, baş ağrısı, terleme, kilo kaybı ve anksiyete ataklarıdır. Bu ataklara bulantı, tremor ve uyuşmalar da eşlik edebilir. Ataklar birkaç dakika ile birkaç saat arasında sürebilir. Genellikle ani başlar. Ataklar gün içinde birkaç kez olabileceği gibi aylarca tekrar etmeyebilir. Başlıca mortalite kardiyovasküler kaynaklıdır (40). Adrenal insidentalomaların yaklaşık % 3-10'unu feokromasitoma oluşturmaktadır (41,42). Feokromasitoma, kliniği oldukça gürültülü ve tipik semptomları iyi tanımlanmış olan bir tümör olsa da, klinik olarak bulgu vermeyen feokromasitoma saptanma olasılığı %5'tir (43). Bundan dolayı adrenal insidentaloması olan hastalarda uygun endokrinolojik testlerle feokromasitoma mutlaka dışlanmalıdır.

Feokromasitoma vakalarının çoğunluğu sporadiktir (%86), geri kalanını nörofibrinomatosis tip 1, Von Hippel-Lindau sendromu, multipl endokrin neoplazi tip 2 (MEN-2) ve feokromasitoma/paraganglioma sendromu gibi ailevi sendromlar (%14) oluşturmaktadır (46,47). Sporadik formu en sık 4 ve 5. Dekatta görülür (40).

Ailesel sendromlarda, tümörün daha erken yaşlarda ortaya çıkması, rekürrens sıklığı, bilateral, ekstraadrenal ve multifokal olması, sporadik vakalara göre genellikle fazladır. Benign- malign feokromasitoma ayrımında güvenilir histolojik kriterler yoktur. Maligniteyi belirleyen en önemli bulgu metastaz varlığıdır. Ayrıca çevre dokuya invazyon ve tümörün büyük (>6 cm) olması malignite riskini artırır (48).

Feokromasitoma tanısı 24 saatlik idrarda serbest katekolaminler (epinefrin ve norepinefrin) veya katekolamin metabolitlerinin (vanil mandelik asit, serbest veya total metanefrin) artışıyla gösterilebilir (48). Görüntüleme yöntemlerinde feokromasitoma şüphesi yüksek, klinik sessiz, fakat 24 saatlik idrar analizlerinde sonuç normal bulunuyorsa, fraksiyone serbest plazma metanefrinlerinin ölçümü faydalı olabilir. Plazma metanefrininin yüksek bulunmasının feokromasitoma için sensitivitesi %96-100, spesifitesi %85-89 civarındadır (49-51). Fraksiyone plazma metanefrin ölçümü özellikle ailesel sendromlarda ve yüksek feokromasitoma şüphesi olan hastalarda, yanlış pozitif sonucu en aza indirmek amacıyla önerilmektedir (52).

Epinefrin ve norepinefrinin α ve β adrenoreseptörler üzerinde ortak etkileri olmakla beraber, çeşitli organ ve sistemler üzerinde α ve β adrenoreseptörlere etkileri farklıdır. Epinefrin α ve β_2 reseptörlerine norepinefrinden daha etkili iken, norepinefrin β_1 reseptörlerine daha fazla etkilidir. Alfa adrenerjik reseptör stimülasyonu vazokonstriksiyon etkisiyle hipertansiyon ve kardiyak kontraktilitede artışa neden olur. Norepinefrin hem α , hem de β_1 adrenerjik etki ile kan basıncını artırır ve vazokonstriksiyonla birlikte refleks bradikardiye neden olur. Beta adrenerjik reseptör stimülasyonu; kalp hızı ve kontraktilite artışından sorumludur. Ayrıca, β_2 reseptör aktivasyonu, vazodilatasyon etkisiyle hipotansiyona yol açar (26).

Adrenal feokromasitomada lokalizasyonu belirlemede en iyi yöntem BT'dir (53). MRG'de, T2 görüntülerde karakteristik yüksek yoğunlukta sinyal görülmesi mükemmel sonuç verir (54). Ekstraadrenal feokromasitomalarda, metastatik veya rekürren hastalıkta ve MEN-2 ile beraber olan feokromasitomalarda MRG, BT'ye göre daha üstündür. Bu tümörlerin lokalizasyonu için BT ile kombine edilmiş ^{131}I -metaiyodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafisi de yararlıdır (55).

2.6 Adrenal kortikal tümörler

Adrenal korteks lezyonları nonfonksiyonel olabileceği gibi kortizol, aldosteron veya androjen salgılayabilir (43).

2.6.1 Aldosteron Salgılayan Tümörler: Aldosteronoma

Adrenal korteksten aşırı aldosteron salınımı vardır. Adrenal kitle ve hipertansiyon ile beraber hipopotasemi saptanana hastalarda primer aldosteronizm akla gelmelidir. Etkilenenlerin %70-80'inde neden; adrenal hiperplazidir (56,57).

Adrenal adenomların %1'inin aldosteron üreten tümörler olduğu gösterilmiştir (21). Adrenal korteksin aldosteron salgılayan bu tümörleri genellikle 2 cm'den küçüktür (58).

Benzer yaş, cinsiyet ve kan basıncı değerlerine sahip PA'lı hastalar ve esansiyel hipertansiyonlu hastalar karşılaştırıldığında PA'lı hastaların kardiyovasküler mortalite ve morbiditesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Kardiyovasküler olayların artmasının nedeni; aldosteronun çeşitli hedef organlarda inflamasyon, fibrozis ve nekroz oluşturmaya bağlı olabilir. Bu da sol ventrikülde

hipertrofi, mikroalbuminüri, endotelial disfonksiyon, QT aralığında uzama ve metabolik sendrom artışına neden olur (59). Kardiyovasküler riskleri nedeni ile tedavi edilmeleri gerekir. Adrenal insidentaloma saptanan hipertansif hastalarda hiperaldosteronizm taraması rutin olarak önerilmektedir. Normokalemik vakalar da görülebildiği için potasyum düzeyine dayanarak tarama yapılması tavsiye edilmemektedir (58).

Tarama testi olarak önerilen test, sabah elde edilen kan örneklerinde plazma aldosteron konsantrasyonu (PAC) (ng/dl)/plazma renin aktivitesi (PRA) (ng/ml/saat) oranıdır. PAC ve PRA düzeyleri, hastanın volüm durumu, tuz alımı, bazı ilaçlar; oral kontraseptifler, diüretikler, beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü (ACE) enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), renin inhibitörleri, dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri gibi kullanımından büyük ölçüde etkilendiği için kan örnekleri alınmadan önce, hastanın detaylı gözden geçirilmesi gerekmektedir (58). Ölçüm esnasında hastanın dehidrate veya aşırı volüm yüklenmiş olmaması, özellikle spironolakton, amilorid kullanmaması ve çok sıkı tuz diyetinde olmaması gereklidir. PAC (ng/dl)/PRA (ng/ml/saat) oranı ≥ 20 olması ve PRA baskılı iken, aldosteron düzeyinin 15 ng/dl'nin üstünde saptanması pozitif kabul edilmelidir. Doğrulamalı dinamik (salin infüzyon testi gibi) testlerle tanı doğrulanmalıdır (58). Dört tane doğrulama testi vardır; bunlar; salin infüzyon testi, kaptopril testi, oral tuz yükleme testi ve fludrokortizon supresyon testidir.

2.6.2. Glukokortikoid Salgılayan Tümörler

Aşıkır Cushing Sendromu: Cushing sendromu, glukokortikoid artışının neden olduğu belirtiler ve fizik muayene bulgularının olduğu bir hastalıktır (60). Bu belirtiler arasında; aydede yüz, bufalo hörgücü, abdominal yağlanma, fasiyal pletore, yüz ve vücutta kıllanma, proksimal kaslarda zayıflama, hipertansiyon, ciltte incelme, göbekte mor strialar, santral obezite, travma ile kolay morarma, yüz ve gövdede sivilceler gibi şikayetler sayılabilir (61). Yaklaşık olarak %15-20 olguda cushing sendromu adrenal bez kaynaklıdır. Bunların yaklaşık %75'inde sebep adrenal adenom, %25'inde ise adrenal kortikal karsinomdur (62).

Adrenal insidentalomalı hastalarda 24 saatlik idrarda serbest kortizol, gece saat 23:00'te bakılan tükürük kortizolü, ve/veya deksametazon supresyon testi (DST-1

mg ve 2 mg) tarama testi olarak seçilebilir (63). Deksametazon supresyon testi (gecelik 1 mg veya 2 gün 2 mg) endojen hiperkortizolemi tanısında sık kullanılan bir testtir. 1 mg deksametazon ile DST sonrası kortizol değeri 1,8 µg/dl'nin altında saptanırsa, endojen hiperkortizolizm dışlanabilir.

Cushing sendromunda plazma adrenokortikotrofik hormon (ACTH) ölçümü ACTH bağımlı hiperkortizolizmi ACTH bağımsızdan ayırmak için kullanılır. Yanlış düşük değerleri engellemek için kan etilendiamin tetra asetik asit (EDTA)'lı tüpe alınmalı, laboratuvara buz içinde gönderilmeli, santrifüj edilip plazma ayrılmalıdır. Biyokimyasal olarak hiperkortizolizm tespit edilen hastalarda ACTH 5 pg/ml'den düşük olması ACTH bağımsız Cushing sendromunu düşündürür (64,65). Ancak, tek bir plazma ACTH düzeyinin alt sınıra yakın olması cushing sendromunu ekarte ettirmez (66). Bu nedenle plazma ACTH düzeyi alt sınırdaki olanlara ACTH bağımlı ve bağımsız cushing sendromunu ayırmak için kortikotrofik hormon (CRH) testi yapılmalıdır (67).

Subklinik Cushing Sendromu (SCS): Klinik olarak belirgin hiperkortizolemi bulguları olmayan, ancak hipotalamopituitar adrenal (HPA) aksı bozulmuş ve adrenal adenomu olan bireylerdeki otonom kortizol salgılanmasıdır (68). Subklinik Cushing sendromu ile preklinik Cushing sendromu farklı hastalıklardır. Preklinik Cushing sendromu, Cushing sendrom gelişiminin erken evresini tanımlamaktadır (69).

Adrenal insidentaloma hastalarının SCS açısından taranması, ortaya çıkabilecek metabolik hastalıkların erken dönemde önlenmesini, yaşam kalitesinin artmasını sağlar ayrıca tek taraflı adrenalektomi planlanan adrenal insidentalomalı hastalarda SCS'nin saptanmasıyla gelişebilecek operasyon sonrası adrenal krizin önlenmesi sağlanır. Çünkü bu hastalarda ACTH baskılanmış ve karşı adrenal bez atrofiye uğramış olabilir (70).

Subklinik Cushing sendromu tanısı için önce 1 mg DST yapılmalıdır. Eğer DST sonrası kortizol 5 µg/dl'nin üstünde ise subklinik cushing sendromu (SCS) düşünülebilir. Doğrulama testi olarak 24 saatlik idrarda serbest kortizol, serum ACTH konsantrasyonu (<10 pg/ml), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) ve 8 mg DST kullanılır (15).

Çalışmalarda klinik bulgu vermeyen bu tümörlerde ACTH seviyelerinin düşük ya da saptanamayacak düzeyde olduğu belirtilmiştir (72). Bu hastalarda CRH stimülasyonu ile yeterli ACTH ve kortizol yanıtı alınamayabilir. CRH testine ACTH ve kortizol yanıtlarının geniş bir varyasyon ve farklı örnekler göstermesi nedeniyle bu testin yorumlanması çok kolay değildir (73,74). CRH uyarısı ile yeterli ACTH ve kortizol yanıtı alınamayan hastalarda cerrahi sonrası adrenal yetmezlik riski vardır (72).

SCS'li hastalarda hipertansiyon, obezite ve diyabet gibi metabolik sendrom içinde tanımlanan, cushing sendromunun uzun dönem komplikasyonlarına rastlanabilir (75,76). İtalya'da yapılan 1004 adrenal insidentalomalı hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada hipertansiyon prevalansı %42, obezite %28, diyabet prevalansı %10 saptanmıştır (77). Terzolo ve ark.'nın (78) yaptığı bir çalışmada ise adrenal kitleli klinik bulgusu olmayan, normoglisemik ve obez olmayan hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon ve insülin rezistansı saptanmıştır.

Fernandez-Real ve ark. (79) nonfonksiyonel adrenal adenomlu hastalarda bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet prevalansının oldukça yüksek olduğunu saptamışlardır. Tauchmanova ve ark. (80) adrenal insidentaloması olan ve subklinik cushing sendrom kriterlerine uyan 126 hastanın 28'inde kontrollerle karşılaştırıldığında, artmış kan basıncı, bel-kalça oranı, yüksek trigliserid, total ve LDL kolesterol ve fibrinojen düzeyi, artmış insülin direncinden dolayı kötü kardiyovasküler ve metabolik risk profili saptamıştır. Bu değişikliklerin vasküler sistem üzerine etkisi karotis intima-media kalınlığında belirgin artışla gösterilmiştir (80).

SCS'li hastaların tedavisi ya adrenalectomi ya da takip olmalıdır (75). Ancak SCS'li hastalarda, hastalığın klasik cushing sendromuna ilerleyişi nadir olduğundan bu hastaların cerrahiden yarar görüp görmediği tartışmalıdır. Otonom kortizol sekresyon miktarı olgular arasında değişkenlik gösterdiğinden cerrahi ile sağlanacak metabolik yarar da farklılık gösterecektir. Plazma ACTH konsantrasyonu baskılı olan, idrarda serbest kortizol atılımı yüksek olan SCS'li olgularda, yakın zamanda ortaya çıkan veya tedaviye dirençli cushing sendromu ile ilişkili olabilecek metabolik

hastalığı (hipertansiyon, obezite, diyabet) olanlarda cerrahi tedavi uygulanmalıdır (70).

Cerrahi için aday olmayan hastalarda ise hipertansiyon, diyabet, dislipidemi ve metabolik sendromun diğer bulgularının saptanması, tedavisi ve kontrolü açısından düzenli ve dikkatli bit takip programı uygulanmalıdır (81). Subklinik hiperkortizolizmi olan hastalarda operasyon sonrası adrenal yetmezlik nedeniyle perioperatif glukokortikoid replasmanı gereklidir (82,83). Bu hastalar HPA aksının düzelmesi açısından takip edilmelidir. Endokrin ya da sintigrafik verilere dayanılarak operasyon sonrası adrenal yetmezlik riskinin değerlendirilmesi zor olduğundan tüm hastalarda adrenalektomi sonrası kısa süreli steroid replasmanı yapılması önerilmektedir (75). HPA aksının sağlam olduğunun belirlenmesi sonrası steroid tedavisi kesilmelidir. Bu hastalarda otonom kortizol salınımı ve zararlı etkileri olgular arasında farklılık gösterdiğinden, bu olgulara yaklaşımda kar zarar oranı gözetilerek tedavi şekli belirlenmelidir (75).

2.6.3 Androjen salgılayan adrenal tümörler

Androjen salgılayan adrenal tümörler genellikle maligndir ancak kadınlarda benign tümörler de tanımlanmıştır. Kortizol salgılayan benign adenomlar da az miktarda androjen üretebilir fakat serum androjen seviyelerini genellikle etkilemez (84). Klinik olarak kadınlarda seste kalınlaşma, kas kitlesinde artış, kliteromegali, temporal kellik gibi virilizasyon bulguları eşlik edebilir. Adrenal androjen salınımını gösteren en önemli test dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S)'tır (48). Östrojen salgılayan tümörler nadirdir ve genellikle benignidir. Erkeklerde jinekomasti, libido azalması, testiküler atrofi gibi feminizasyon bulgularına, kadınlarda meme hassasiyeti ve disfonksiyonel uterin kanamaya neden olabilir (85,86).

2.6.4 Adrenokortikal karsinom

Adrenokortikal karsinomlar yıllık insidansı milyonda 0,6-2 olan, kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 1,5 kat daha fazla görülen kötü prognozlu malignitelerdir (87). Yaş dağılımı bimodaldır, birinci ve beşinci dekatta pik yapmaktadır (88). Değişik çalışmalarda prevalansı %1,2-12 arasında bildirilmiştir (89,90).

Adrenokortikal karsinom hormon sentezi ve klinik özelliklerine göre fonksiyonel veya nonfonksiyonel olabilir. Adrenokortikal karsinomların %60'ı fonksiyoneldir, bunlardan %45'inde sadece hiperkortizolizm bulguları vardır, %25'i ise androjen salgılar. İzole mineralokortikoid salgılayan adrenokortikal karsinomlar çok nadirdir (<%1) (46,91)

Tedavi edilmeyen adrenal karsinomun prognozu kötüdür, 5 yıllık yaşam beklentisi %20'den azdır. Tedavi seçenekleri sınırlıdır. Adrenokortikal karsinomu olan hastanın tedavisinde geçerli yöntemler; cerrahi, radyoterapi ve kemoterapidir. Cerrahi tedavide hedef tümör kitlesinin mümkün olduğunca çıkarılmasıdır. Medikal tedavide adrenolitik bir ajan olan mitotan kullanılmaktadır (49).

2.6.5 Bilateral adrenal kitleler

İki büyük adrenal insidentaloma çalışmasında (887 ve 202 hasta içeren) olguların %10- 15'inde bilateral adrenal kitle bildirilmiştir (47,92). Bilateral adrenal kitleler; metastatik hastalık, konjenital adrenal hiperplazi, kortikal adenomlar, lenfoma, infeksiyon (tüberküloz, fungal), hemoraji, ACTH bağımlı cushing sendromu, feokromasitoma, amiloidozis, adrenal bezin infiltratif hastalıkları ve ACTH bağımsız bilateral makronodüler adrenal hiperplazi olabilir. Ayrıca bilateral adrenal kitlelerde adrenokortikal hipofonksiyon gelişebilir. Bu nedenle, bilateral adrenal kitleli tüm hastalar, adrenokortikal hiper veya hipo fonksiyon açısından taranmalıdır.

2.6.6 Adrenal metastaz

Adrenal bez, vaskülaritesi çok iyi bir organdır, bu nedenle sık görülen bir metastaz bölgesidir. Adrenal beze en sık metastaz yapan maligniteler akciğer (özellikle küçük hücre dışı) ve karaciğerdir (hepatosellüler karsinom). Akciğer karsinomlu hastaların % 4'ünde adrenal kitlelere rastlanmaktadır, bu kitlelerin dörtte biri benign adenom, geri kalanı metastazlardır (93). Böbrek, kolorektal, gastrik, meme kanseri ve malign melanom daha az sıklıkta metastaz yapan malignitelerdir (94,95). Adrenal insidentaloması olan hastalarda metastatik lezyon görülme prevalansı %2,5 iken, malignitesi olan hastalarda bu oran %50-70'lere ulaşmaktadır (96,97). Primer malignitesi bilinmeyen 1639 hastanın alındığı bir çalışmada

vakaların %5,8'inde adrenal bezlerin ilk başvuruda tutulmuş olduğu ve hastaların %0,2'sinde bu tutulumun sadece adrenal bezle sınırlı olduğu bildirilmiştir (98).

2.6.7 Adrenal miyelolipom

Adrenal miyelolipomlar adrenal korteksten kaynaklanan nadir görülen, benign, genellikle hormonal olarak inaktif lezyonlardır. Otopsi serilerine göre prevalansı %0,08-0,2 arasında değişmektedir ve değişik oranlarda yağlı hücreler ve hematopoetik elementleri içermektedir (99,100). Miyelolipomlar genellikle hormonal olarak nonfonksiyonel olsalar da, vakaların %10'unda hormon salgılanmasına bağlı cushing sendromu, primer aldosteronizm, feokromasitoma ve hiperandrojenizm ortaya çıkabilir (100,101).

Miyelolipomlar düşük dansiteli, heterojen lezyonlardır, -30 HU (hounsfield ünite) ile -100 HU arasındadırlar ve küçük kalsifikasyon alanları içerebilirler (102). Malign potansiyel göstermezler ancak 10 cm'den büyük boyutlara ulaşırlarsa spontan kanama riski artar. Asemptomatik olgular kanama ve kitlenin büyüme riski düşük olduğundan konservatif olarak tedavi edilirler (4).

2.6.8 Adrenal kistler

Adrenal kistlerin yaklaşık %45'i endotelyal, %39'u psödokist, %9'u epitelyal, %7'si de parazitik kistlerdir (103). Psödokistler genellikle adrenal hemorajiye sekonder gelişirler. Parazitik kistler ise sıklıkla hidatik kistlerdir (104). BT'de düzgün yüzeyli, yuvarlak, düşük dansiteli, ince duvarlı bir kitle olarak görülürler. MRG ile T1 ağırlıklı görüntülerde homojen ve hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens olarak görülen kistler basit kist olarak değerlendirilir ve sadece izlem yeterlidir. Komplike kistlerde aspirasyon ya da malignitenin ekarte edilmesi için cerrahi rezeksiyon gerekebilir (4). Genellikle klinik semptom vermezler ve insidental olarak saptanırlar. Hemoraji, enfeksiyon veya rüptür olursa karın ağrısı olabilir.

2.6.9 Adrenal hemoraji

Adrenal hemorajiler travmatik ya da nontravmatik sebeplerden gelişebilirler (105). Eğer sebep travmaya genellikle lezyon tek taraflıdır. Nontravmatik nedenler arasında fizyolojik stres, kanama diyatezi ile birlikte altta yatan adrenal tümör ve

idiyopatik durumlar sayılabilir (106). Akut ve subakut hemorajilerde lezyonun dansitesi 50-90 Hounsfield (HU) arasında değişebilir. Zaman içinde lezyon boyutunun küçülmesi, lezyon dansitesinin azalması beklenir. Kronik dönemde, kalsifikasyon izlenebilir. Bazen hematoma organize olur, kistik bir lezyona dönüşür ve bu durumda adrenal psödokist adını alır. MRG’de akut dönemde T1 ağırlıklı görüntülerde izointens veya hafif hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens lezyon olarak izlenir. Hemorajinin başlamasından 7-10 gün sonra, subakut dönemde hem T1 hem T2 ağırlıklı incelemede hiperintens görülür; kronik dönemde ise gerek T1 gerek T2 ağırlıklı incelemede lezyon çevresinde hipointens görünüm izlenebilir. Hemorajinin diğer kitle lezyonları ile ayrımında, gradiyent eko inceleme de faydalı olabilir (106).

2.7 Adrenal İnsidentalomanın Değerlendirilmesi

İnsidental adrenal kitle saptanan bir hastada yaklaşım kitlenin benign-malign ayrımının yapılması ve hormonal durumunun değerlendirilmesidir. Bu değerlendirmede epidemiyolojik ve klinik veriler incelenmeli, bulgular radyolojik ve laboratuvar testleriyle birleştirilmelidir (48).

2.7.1 Malignite değerlendirmesi

Adrenal insidentalomaların büyük çoğunluğu benign nonfonksiyone adenomlardır ancak bazılarının primer ya da metastatik maligniteler olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Adrenal insidentaloma serilerinde primer olarak adrenalenden kaynaklanan karsinom sıklığı %0-35 olarak saptanmıştır (36). Farklı oranların bulunmasında hasta seçiminin çok önemli rolü vardır. Literatürde yer alan 1096 hasta içeren bir çalışmada klinik olarak sessiz primer adrenokortikal karsinom oranının %4,6 olduğu gözlenmiştir (6).

2.7.1.1 Adrenal kitle boyutu

Adrenal kitlenin boyutu benign-malign ayrımı açısından önemli bir parametredir. Tümör boyutu arttıkça malignite riski de artış göstermektedir (107). Tümör çapı <4 cm iken adrenokortikal karsinom saptanma oranı %2, tümör çapı 4-6 cm arasındayken %6, çap >6 cm olduğunda bu oran %25’e çıkmaktadır (2). İtalyan Adrenal Tümörler Çalışma Grubu’nun yapmış olduğu çalışmada 887 adrenal

insidentalomalı hastada adrenokortikal karsinomanın kitle boyutu ile anlamlı bir ilişki sergilediği gösterilmiştir. Adrenokortikal karsinomaların %90'ında kitle çapının 4 cm'nin üzerinde olduğu saptanmıştır. Adrenokortikal karsinomayı belirlemede tümör çapı için 4 cm eşik değeri olarak alındığında duyarlılık %90 iken özgüllük düşük saptanmıştır (12). Boyut malignite değerlendirmesinde tek parametre olarak kullanılmamalıdır. Özellikle, kitlenin radyolojik özellikleri ile birlikte değerlendirilmelidir (108,109).

2.7.1.2 Görüntüleme yöntemleri

Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografik olarak adrenal bezlerin görüntülenmesi hastanın morfolojik özelliklerine, radyoloğun deneyim ve becerisine, USG cihazının özelliklerine bağlıdır (110). USG tüm organlarda olduğu gibi adrenal bezde de kistik- solid lezyonları ayırmada yararlı olabilir. Ancak solid lezyonların değerlendirilmesinde yeterli değildir özellikle gebe hastalarda kullanmak uygundur. Transabdominal USG ile adrenal bezleri görmek özellikle sol adrenal bezi görmek her zaman mümkün değildir (111).

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Adrenal kitleleri tespit etmede kullanılan temel görüntüleme yöntemi BT'dir (112). Adenomlar genellikle homojen dansiteye sahip düzgün kenarlı kitleler şeklinde görülürken, karsinomlar heterojen, düzensiz kenarlı, kalsifiye, nekrotik ve çevre dokulara invazyon yapan kitleler şeklinde ortaya çıkarlar (113). Kitle boyutunun yanında lipid içeriği ve kontrast maddeden temizlenme hızı da adenomları nonadenomlardan ayırt etmeye yaramaktadır. Atenüasyon değeri kontrastsız çekilen BT'de X ışını emilimi olarak tarif edilmektedir. Bu değer Hounsfield (HU) ile ifade edilmektedir ve intra sitoplazmik lipid içeriğinin adenomlarda fazla olması adrenal karsinomlarda, metastazlarda ve feokromasitomalarda az olması esasına dayanmaktadır (114). Prekontrast serilerde adenomların nonadenomlardan ayırımında eşik değeri 10 HU alınmaktadır (115). Başlangıç dansitesi <10 HU olan adenomlarda kontrast ajan vererek sonraki dansiteleri hesaplamaya gerek yoktur (116).

Kullanılan bir başka parametre de kontrast maddeden temizlenme hızıdır. Malign lezyonların kontrast maddeden temizlenmesi adenomlara göre geç olmaktadır. BT çekiminden 10 dakika sonra geç görüntüler alınmakta ve kontrasttan temizlenme oranı hesaplanmaktadır. Benign adrenal lezyonlarda mutlak temizlenme hızı %60'dan fazla, rölatif temizlenme hızı %40'tan fazladır. Adrenal karsinomlarda, metastazlarda ve feokromasitomalarda mutlak temizlenme hızı %60'dan az, rölatif temizlenme hızı %40'tan azdır (117).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Adrenal insidentalomanın BT ile karakterize edilemediği durumlarda MRG önerilmektedir. MRG görüntülemesinde, adenomlar; T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda karaciğere göre izointens veya hipointens, maligniteler çoğunlukla T1 ağırlıklı sekanslarda hipointens, T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens olarak görülürler. Ancak, kitlelerin %30'u T2 ağırlıklı sekanslarda ayırt edilememektedir, benign ve malign tümörlerin görüntüsü birbiriyle çakışmaktadır.

Su ve lipid moleküllerindeki protonların farklı salınım frekanslarına sahip olmasına dayanan kimyasal shift manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile, dokudaki lipid, az miktarda da olsa saptanabilir. Kimyasal shift MRG, adrenal adenomların, yağ içermeyen adrenal kitlelerden ayırtedilmesinde kullanılabilir. Dış faz görüntülerde su ve yağ içeren dokularda sinyal kaybı izlenir. Sinyal kaybı yağ miktarı ile doğru orantılıdır. Adenomlarda dış fazda sinyal kaybı izlenirken, metastaz gibi intrasellüler yağ içermeyen kitlelerde izlenmez (118).

Radyonüklid Görüntüleme

Sintigrafik incelemeler, adrenal kitlelerin tanısında biyokimyasal testler ve radyolojik yöntemleri tamamlayıcı rol oynamaktadır. Metaiyodobenzilguanidin (MIBG), adrenal medullada bulunan guanetidin analogu olup feokromasitoma ve paraganglioma gibi nöral krest tümörleri tarafından tutulmaktadır (118,119). ¹²³I MIBG sintigrafisinin feokromasitoma tanısında duyarlılığı %83-100, özgüllüğü %85-100 olarak bildirilmektedir (119). Feokromasitoma için oktreotid analogu olan İndium-111 pentetreotit sintigrafisi de kullanılabilir; bu yöntemin feokromasitoma tanısındaki duyarlılığı %97'ye ulaşmaktadır (120). İyodokolesterol işaretli analoglar (¹³¹I-6-β-iodometil-19-norkolesterol [NP-59] ve ⁷⁵Se-6-β-selenometil kolesterol)

steroid hormon salgılayan adrenokortikal lezyonların belirlenmesinde kullanılırlar. Adrenokortikal lezyonun fonksiyonel olup olmadığı ve malign olup olmadığı kolesterol uptake ile belirlenebilir (121). ¹³¹I-6-β-iodometil-19-norkolesterol [NP-59] tanıda çok spesifik değildir, adrenokortikal adenom <2 cm olduğunda sensitivitesi %60, >2 cm olduğunda sensitivitesi %96'dır. ACTH bağımsız bilateral adrenal lezyonu olan cushing sendromunda operasyon yerini belirlemede cerrahi öncesi kararda kullanılabilir. Tek taraflı artmış uptake karşı taraf adrenal bezde supresyon olduğunda, tek taraflı artmış uptake'in olduğu tarafa adrenalektomi yapılır (122).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

PET adrenal kitlelerin karakterizasyonu için kullanılan, malign lezyonların artmış glukoz alımına dayanan görüntüleme yöntemidir. Çoğu çalışmada benign lezyonların malign lezyonlardan ayrımında PET radyofarmosötik 2-[florin-18] ile işaretli FDG (Florodeoksiglukoz) ile birlikte uygulanmaktadır. FDG- PET'in malign lezyonların ayrımında sensitivitesi %93-100, spesifitesi %80-100 olarak bildirilmektedir (123). Nekrotik veya hemorajik lezyonlar yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir. Ayrıca PET görüntülemesi <1 cm lezyonlar için güvenli değildir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda maksimum standart alım değerinin (Standard uptake value: SUV) <1.45-1.60 olması kuvvetle benign lezyon lehine değerlendirilebilmektedir (124,125). Adrenokortikal kaynaklı lezyonları adrenal dışı lezyonlardan ayırmak için, kortizol ve aldosteron sentesinde anahtar enzim olan 11-β hidroksilaza bağlanan [11C] metomidat (MTO) ile yapılan PET uygulamaya konulmuştur (126). Radyolojik olarak net ayrımı yapılamayan hastalarda benign tümörleri malignite potansiyeli olan kitlelerden ayırt etmede yararlı bir görüntüleme aracı olabileceği düşünülmektedir (127). Ayrıca MIBG görüntülemesinde tutulum olmayan ve kuvvetle feokromasitoma düşünülen vakalarda da yardımcı olabilir. Maliyet nedeniyle ve rutin kullanımını destekleyecek yeterli bilgi olmadığı için, malign hastalık öyküsü olmayan adrenal insidentalomalı hastaların değerlendirilmesi için FDG-PET ve MTO-PET önerilmemektedir.

İnce iğne Aspirasyon Biyopsisi

Çalışmalarda malign kitleleri tanımlamada sensitivitesi %81-96, spesifitesi %99-100 olarak bildirilmektedir. Biyopsilerin %6-8'sinin yetersiz materyal olarak raporlandığı bildirilmiştir (128). Görüntüleme eşliğinde biyopsi rölatif olarak daha güvenlidir, 277 biyopsinin dahil edildiği bir çalışmada komplikasyon oranı %2,8 olarak bildirilmiştir (129). Bu oran %14'lere kadar yükselebilmektedir. Komplikasyonlar adrenal hematoma, karın ağrısı, hematüri, pankreatit, pnömotoraks, adrenal abse gelişimidir. Daha nadir görülen fakat daha ciddi bir komplikasyonu da kitle malign ise iğne boyunca tümörün metastatik yayılımıdır (130). Ayrıca, feokromasitomalara biyopsi yapılması hemoraji ve hipertansif krize yol açabilir. Bu nedenle biyopsi yapılmadan önce, feokromasitoma tanısı biyokimyasal olarak mutlaka ekarte edilmiş olmalıdır (131).

2.7.2 Hormonal değerlendirme

Endokrin hiperfonksiyon ciddi morbidite ile ilişkili olduğundan adrenal kitlelerin değerlendirilmesinde ikinci önemli basamak kortikal ve medüller fonksiyonların bazal değerler ve dinamik testler ile değerlendirilmesidir (4).

Montero ve ark. (6) tarafından adrenal insidentalomalı 1096 olgunun değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada kitlelerin %85'i nonfonksiyoneyken, %9'unda kortizol, %4'ünde katekolamin, %2'sinde aldosteron sekresyonu saptanmıştır. Tümör boyutu arttıkça fonksiyon gösteren adrenal insidentalomaların oranı artış göstermekle beraber çapı ≤ 1 cm olan kitlelerde anlamlı düzeyde hipersekresyon oldukça nadirdir.

Barzon ve ark. tarafından yapılan ve insidentalomalı hastanın en az 2 yıl süre ile takip edildiği çalışmada hastaların yaklaşık %10'unda takip sürecinde endokrin hipersekresyon geliştiği gözlenmiştir. Bu da hastalarda düzenli takibin önemini göstermektedir (132).

Ayrıntılı anamnez (terleme, çarpıntı, baş ağrısı vb.), fizik muayene (mor stria, santral obezite, boyun hörgücü, aydede yüzü, hipertansiyon vb.) ve laboratuvar incelemesi (hipokalemi vb.) hiperfonksiyone kitle varlığında yol göstericidir. Ancak bu bulguların bulunmaması feokromasitoma, aldosteronoma, kortizol ya da androjen

salgılayan tümör gibi fonksiyonel bir tümör varlığını ekarte ettirmez. Adrenal insidentalomalı hastalarda subklinik cushing sendromu (SCS) ve sessiz feokromasitoma daha sık olarak saptandığından tüm insidentalomalı hastalar bu açıdan taranmalıdır. Hipertansif ve/veya hipokalemisi olan adrenal insidentalomalı hastalarda ise primer aldosteronizm açısından da değerlendirme yapılmalıdır (2,4).

Androjen (testosteron, DHEA, 17-hidroksiprogesteron, 11-deoksikortizol) seviyesinin ölçülmesi klinik ve/veya radyolojik malignite şüphesi olmadıkça rutinde önerilmemektedir (133).

2.8 Tedavi

Tedavi planını belirlemede lezyonun hormonal olarak fonksiyonel olup olmadığı ya da kitlenin benign veya malign olması önemlidir.

2.8.1 Cerrahi tedavi

Eğer kontrendikasyon yoksa tüm sekretuar adrenal insidentalomalar (feokromasitoma, cushing sendromu, aldosteron sekrete eden adenom) boyutlarından bağımsız olarak cerrahi ile çıkarılmalıdır (13).

Fonksiyon dışında göz önünde bulundurulması gereken bir başka parametre de kitlenin boyutu, görüntülemedeki karakteristik özellikleri ve büyüme hızıdır. Kitlenin boyutu malignite için önemli belirleyici faktörlerden biridir. Adrenal malignite riski boyutu 6 cm'den büyük olan kitlelerde %25'e kadar çıkmaktadır. Bu nedenle, 6 cm'den büyük kitleleri eksize etmek kabul gören yaklaşımdır. 4-6 cm arasındaki kitlelerde yakın takip veya cerrahi konusunda net görüş birliği yoktur. Bundan başka; kitledeki büyüme hızı, düzensiz şekil, heterojenite, kalsifikasyon, nekroz ve komşu dokulara invazyon gibi şüpheli görüntüleme özellikleri olan kitlelerde de cerrahi önerilmektedir (89).

2.8.2 Medikal tedavi

Subklinik otonom glukokortikoid hipersekresyonu olan hastalara yaklaşım konusunda belirsizlikler vardır. Adrenalektomi ya da yakın takip önerilen tedavi seçeneklerindendir (89). Aynı şekilde yaşlı, cerrahi tedaviyi kabul etmeyen ve komorbid hastalıkları nedeniyle cerrahi tedavi olamayan primer aldosteronizmlili (PA) hastalarda da medikal tedavi bir seçenektir. Spironolakton ve eplerenon PA'nın medikal tedavisinde kullanılan ilaçlardır (136).

2.9 Takip

Uzun dönem takip çalışmalarında, adrenal lezyonların büyük çoğunluğunda boyutların sabit kaldığı, %5-25 oranında boyut artışı olduğu gösterilmiştir. Toplam 873 hastayı kapsayan 18 çalışmada, ortalama 3 yıllık takip süresinde hastaların %9'unda kitle boyutunun 1 cm'nin üzerinde büyüdüğü veya diğer adrenal bezde de kitle ortaya çıktığı gösterilmiştir. Takipte adrenal kitlelerin malign transformasyonunun 1000'de 1 vakada görüldüğü tahmin edilmektedir (96). Bir çalışmada, adrenal kitlelerin takibinde kademeli olarak büyüme hızının kümülatif riski 1, 3 ve 5 yıllık takipte sırasıyla %6, %17 ve %29 olarak raporlanmıştır (101,102). Başka bir çalışmada ise kitle büyüme hızının kümülatif riski 1 yılda %8, 5 yılda %18,5 ve 10 yılda %22,8 saptanmıştır (137,138).

Boyutu 4 cm'den küçük ve radyolojik görünümü benign adenomla uyumlu olan adrenal kitleli hastalara radyolojik olarak ilk görüntülemeyen 6-12 ay sonra kontrol BT ya da MRG önerilmektedir sonrasında ise yıllık olarak 1-2 yıl boyunca BT ya da MRG ile değerlendirilmelidir (132,139).

Adrenal insidentalomalarda zaman içerisinde hormonal hipersekresyon gelişme oranı %0-11 arasında değişmektedir (96). En sık rastlanan hormonal hiperfonksiyon SCS'dir. Katekolamin ve aldosteron hipersekresyonuna çok nadir rastlanmaktadır. Buna ek olarak, hormonal anormallik gelişme riski >3 cm üzerindeki kitlelerde daha küçük lezyonlara göre daha yüksektir (140).

İlk değerlendirmede hormonal değerlendirme normale ve takipte endokrin aktiviteyle ilgili klinik bulgular ya da komorbid hastalıklarda kötüleşme yoksa hormonal değerlendirme önerilmemektedir (15).

Takip sırasında tümör büyümesi % 20'den fazlaysa veya hormonal aktifleşme olursa cerrahi eksizyon düşünülmelidir (15).

2.10 Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, insülin direnci ile karakterize abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus (DM), dislipidemi (HL), hipertansiyon (HT) ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği hayatı tehdit eden bir endokrinopatidir (57,58). Metabolik sendrom ayrıca insülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom gibi farklı terimlerle de tanımlanmaktadır.

Metabolik sendrom sıklığı ilerleyen yaş ve vücut ağırlığıyla paralel artar, aynı zamanda kullanılan kriterler ve incelenen toplumlara göre de değişkenlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaş ve üzeri kişilerde metabolik sendrom sıklığı %27 bulunmuş, metabolik sendrom sıklığının kadınlarda daha hızlı olmak üzere artmakta olduğu saptanmıştır (144). Ülkemizde, 2004 yılında yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı %35 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada kadınlarda metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda %41.1, erkeklerde %28.8) (145). Geniş kapsamlı diğer bir çalışma olan TEKHARF (Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı) çalışmasında ise metabolik sendrom sıklığı 30 yaş ve üstü erkeklerde %28, kadınlarda %45 olarak tespit edilmiştir (146). TEKHARF ve Türk Kalp Çalışması'nda metabolik sendrom bileşenlerinden biri olan HDL kolesterol düzeylerinin Türk halkında düşük olduğuna dair veriler elde edildiği bildirilmiştir (147). METSAR'da ise erişkin toplumumuzda HDL kolesterol ortalaması 49 mg/dl bulunmuştur. TURDEP-2 (Türkiye diyabet, hipertansiyon, obezite ve endokrinolojik hastalıklar prevalans çalışması) çalışmasında erişkinlerin %7,2'sinde diyabet, %6,8'inde glukoz tolerans bozukluğu, %22'sinde obezite saptanmıştır (148). TEKHARF çalışmasında obezite sıklığı erkeklerde %21,1, kadınlarda %43 oranında bulunmuş, insülin direnci göstergesi olarak açlık insülin konsantrasyonlarının ≥ 10 mIU/l olma sıklığı her beş kişiden ikisinde saptanmıştır (149,150). Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği tarafından yapılan Hipertansiyon Prevalans Çalışması'nda, ülkemizde 18 yaş ve üzerinde hipertansiyon görülme

sıklığının %31,8 olduğu saptanmış, bu oran erkeklerde %27,5, kadınlarda %36,1 olarak bulunmuştur (151).

Metabolik sendromun etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber insülin direncinin anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin birbirleriyle ve insülin direnci ile olan ilişkilerini gösteren çeşitli bulgular mevcuttur. İnsülin duyarlılığı, insülinin iskelet kası başta olmak üzere insüline bağımlı çeşitli dokulardaki glukoz alımına cevaplılığını, adipoz dokuda lipolizi ve karaciğerde glukoneogenezi baskılama yeterliliği gösterir. Tip 2 diyabette sıklıkla görülen insülin direnci, normal glukoz toleransı olan ve diyabetli olmayan bireylerde de görülebilir. Tip 2 diyabetlilerin obez olmayan ve diyabeti bulunmayan yakınlarında da insülin direncinin saptanması genetik yatkınlığın rolünü desteklemektedir. Obezite, sedanter yaşam tarzı, sigara içimi, düşük doğum ağırlığı ve perinatal malnutrisyon da insülin direnci gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (152). Adipoz doku ve bu dokudan salgılanan hormonlar, hipotalamus- hipofiz-adrenal aks bozuklukları, ilerleyen yaş, genetik ve çevresel nedenler de rol olan diğer faktörler arasındadır. Yakın zamanda elde edilen veriler obezite, insülin direnci, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet ve hipertansiyon gibi metabolik sendromun çeşitli bileşenlerinde düşük dereceli inflamasyonun ve doğuştan immünitinin etkilerinin olduğunu göstermektedir (153). Nörohumoral aktivitenin bütün bunlarla ilişkili olduğuna dair ipuçları bulunmaktadır (154). İnsülin direncinin metabolik sendrom ile eş anlamlı olmadığını unutmamak gerekir (154). Ancak, insüline bağımlı glukoz kullanımına direncin bulunması, diğer metabolik bozuklukların da bulunma olasılığını artırmaktadır. Aterojenik dislipidemi olarak da adlandırılan trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü, küçük yoğun LDL oranının artışı, renal ürik asit klirensinde azalma ve plazma ürik asit seviyelerinde artış insülin direnci ile birlikte bulunabilir. İnsülin direnci sempatik sinir sistemi aktivasyonunda artma, renal sodyum tutulumunda artma ve kan basıncı yükselmesi gibi hemodinamik bozukluklara yol açar. Hipertansif hastaların yaklaşık %50'sinde insülin direnci bulunmaktadır. Metabolik sendrom için farklı tanı kriterleri tanımlanmıştır (Tablo 2) (155,156).

Tablo 2: Metabolik sendrom tanı kriterleri

Parametreler	NCEP ATP3 2005	IDF 2006	EGIR 1999	WHO 1999
Kesin gerekli		Bel çevresi; ≥94 cm (erkek) veya ≥80 cm (kadın)	İnsülin direnci ya da açlık hiperinsülinemisi	İnsülin direnci ya da bozulmuş glukoz toleransı ya da aşikar diyabetes mellitus
Tanı için kaç kriter gerekli?	≥3	ve ≥2	ve ≥2	ve ≥2
Glukoz	≥5.6 mmol/L (100 mg/dL) ya da yüksek kan glukozu için ilaç tedavisi	≥5.6 mmol/L (100 mg/dL) veya tip 2 diyabetes mellitus	6.1-6.9 mmol/L (110-125 mg/dL)	
HDL Kolesterol	<1.0 mmol / L (40 mg / dL) (erkekler); <1.3 mmol (50 mg / dl) (kadın) ya da HDL-C için ilaç kullanmak	<1.0 mmol / L (40 mg / dL) (erkekler); <1.3 mmol / L (50 mg / dL) (kadın) ya da HDL-C için ilaç kullanmak	<1.0 mmol/L (40 mg/dL)	<0.9 mmol / L (35 mg / dL) (erkekler); <1.0 mmol / L (40 mg / dL) (kadın)
Trigliserid	≥1.7 mmol / L (150 mg / dL) ya da yüksek trigliserid için ilaç kullanmak	≥1.7 mmol / L (150 mg / dL) ya da yüksek trigliserid için ilaç kullanmak	ya da ≥2.0 mmol / L (180 mg / dL) veya dislipidemi için ilaç kullanmak	ya da ≥1.7 mmol / L (150 mg / dL)
Obezite	Bel çevresi; ≥102 cm (erkek) veya ≥88 cm (kadın)		Bel çevresi; ≥94 cm (erkek) veya ≥80 cm (kadın)	Bel/kalça oranı ≥0,94 cm (erkek) veya ≥ cm (kadın)
Hipertansiyon	≥130/85 mmHg ya da hipertansiyon için ilaç kullanmak	≥130/85 mmHg ya da hipertansiyon için ilaç kullanmak	≥130/85 mmHg ya da hipertansiyon için ilaç kullanmak	≥ 140/90 mmHg

NCEP: National Cholesterol Education Program; IDF: International Diabetes Federation; EGIR: Group for the Study of Insulin Resistance; WHO: World Health Organization

Tablo 3: Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2005)

Aşağıdakilerden en az biri:

- Diabetes mellitus veya
 - Bozulmuş glukoz toleransı veya
 - İnsülin direnci
- ve

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl)
- Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm)

2.10.1 Metabolik Sendromun Bileşenleri

2.10.1.1 İnsülin direnci

İnsülin karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek, hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak, glukojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere, okside olmasını sağlar. İnsülin direnci, insülinin glukozu hücre içine gönderme etkisinin azalması veya kaybolması olayıdır. Bu olay sonunda kanda artan glukoz, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte oluşur. Bu özellik insülin direncinin en göze çarpan tablosudur. İnsülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkilerine karşı direnç oluşarak, karaciğer kaynaklı glukoz yapımı artar. Kas ve yağ dokusuna insülin aracılığıyla olan glukoz alımı azalır. İnsülin direnci olan bireyler ancak fazla miktarda insülin ile normal karbonhidrat metabolizmasını idame ettirebilmektedir. Pankreasta bir bozukluk olmadığı sürece kompensatuvar hiperinsülinemi ile normal karbonhidrat metabolizması idame ettirilir. Beta

hücresinde programlanmış bir defekt varsa, bir süre sonra beta hücresi kompansevar hiperinsülinemi sağlayamaz. Bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 DM gelişir. Hiperinsülineminin ateroskleroza uyardığı endotel ve intima kalınlaşmasını artırdığı söylene de, ateroskleroza yol açan neden hiperinsülinemi değil, insülin direncidir.

İnsülin direnci diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların gelişimini etkilemektedir. İnsülin direncinin metabolik sendromda oynadığı patofizyolojik rolde immünite ve inflamasyonun etkili olduğu düşünülmektedir (157).

İnsülin Direnci Ölçüm Teknikleri

İnsülin, glukoz ve C peptit oranları: Klinik kullanımda, geniş vaka gruplarını içeren toplum çalışmalarında, hastalardan elde edilen, açlık insülin, C-peptid ve glukoz değerlerini birbirleri ile oranlayarak, insülin direnci hakkında fikir edinilebilir. Oranlar, periferik insülin direnci ölçümünde, altın standart olan hiperinsülinemik öglisemik klemp testi (HECT) ile karşılaştırıldığında güçlü bir korelasyon gösterir.

İnsülin (pM)/glisemi oranı (pM) >22 veya Glisemi (mg/dl)/insülin (mU/ml) oran <6 veya insülin (pM)/c-peptid (pM) oran >0,1 bulunması, hastada periferik insülin direnci olduğunu göstermektedir (158).

İnsülin tolerans testi (İTT): 12 saatlik açlık sonrası bazal kan örneği alınıp, 0,05-0,1 IU/kg dozunda kısa etkili insülin intravenöz olarak verildikten sonra 0, 3, 6, 9, 12 ve 15. dakikalarda alınan glukoz değerlerinden glukoz yarılanma zamanı Least Square Analysis yöntemi ile bulunur (159).

Homeostasis Model Assesment (HOMA): Bireylerden alınan, glisemi ve insülinemi değerlerinin kullanımı ile, beta hücre sekreyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen, özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayan bir testtir. 10 saat mutlak açlık sonrası, 5 dakika ara ile alınan üç kan örneğinin ortalaması, glukoz mmol/litre, insülin mU/ml birimlerine dönüştürülerek yapılan hesaplamalarda beta hücre fonksiyonlarında azalma (%B) ve insülin direnci (R) hakkında bilgi verir. HOMA, HECT ile normal bireylerde ve diyabetik hastalarda güçlü korelasyon gösterir (160).

Continuous Infusion of Glucose With Model Assesment (CIGMA): Hem glukoz intoleransı, insülin rezistansı hem de beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi veren bir testtir. Kan örneklerinin alınacağı ven kateterize edilir. Diğer koldan, 5 mg/ideal kilo dozunda glukoz infüzyonuna başlanır. Testin 50, 55 ve 60. dakikalarında kan örnekleri alınır. Bu üç değerin ortalamasından elde edilen rakamlar hastanın beta hücre fonksiyonunu, insülin direncini değerlendirmek amacıyla kullanılır. CIGMA ile HECT arasında güçlü bir korelasyon vardır (161).

Hyperinsulinemic Euglysemic Clamp Testi (HECT): Periferik insülin direncini belirlemede ‘altın standart’ olarak kabul edilir. Testin temel prensibi hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun kullanılma hızını saptamaya dayanır. Diğer testlerde olduğu gibi 10 saatlik açlık sonrası teste başlanır. Kan örneklerinin alınacağı ven kateterize edilir bu damara retrograd yönde 18-20 numara musluklu anjiyografi kateteri takılır. Diğer damardan hem insülin, hem de glukoz infüzyonu yapılacak şekilde sistem hazırlanır ve testin ilk 10 dakikasında $127,6 \text{ mU/m}^2$ ’den başlayıp 1 dakikalık azalan periyotlar halinde 40 mU/ml dozunda sabit kalacak şekilde insülin infüzyonu başlatılır. 10. dakikadan sonra test bitimine kadar insülin hızı sabit kalır, ancak 5-10 dakikalık periyotlarla hastadan glisemi ölçümü yapılarak normoglisemi sağlanacak şekilde glukoz infüzyon miktarı gerektiğinde değiştirilir. Test süresi 120-180 dakikadır. Normal bireylerde glüköz kullanım hızı $4,7-8,8 \text{ mg/kg/dk}$ olarak bulunmuştur. Periferik insülin rezistansı olan bireylerde glukoz kullanım hızı azalmış olarak bulunur. İnvaziv, özel ekipman ve deneyimli kişilerin varlığı gerektiğinden, rutinde değil, araştırmaya amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir (161).

2.10.1.2 Obezite

Obezite, vücutta normalden fazla yağ dokusu birikmesi sonucu ortaya çıkan, giderek artan bir prevalans gösteren multifaktöryel bir hastalıktır. Yağ miktarının total vücut ağırlığının erkeklerde %25, kadınlarda %30’dan fazla olması obezite olarak kabul edilmektedir (162-164). Obezite tanısı için çeşitli ölçümler geliştirilmiştir. Günümüzde obezitenin tayininde boy ve vücut ağırlığını kullanarak kişinin obez olup olmadığını belirlemek pratik ve doğru sonuç veren objektif bir ölçümdür. Kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine

bölünmesiyle elde edilem vücut kitle indeksi (VKİ) en sık kullanılan obezite tanı yöntemidir (165).

Tablo 4: VKİ değerlerine obezite sınıflandırması (166)

Sınıflandırma	VKİ (kg/m ²)
Düşük kilo	<18.5
Normal kilo	18.5-24,9
Overweight	25-29.9
Obez sınıf 1	30-34,9
Obez sınıf 2	35-39,9
Obez sınıf 3	>40

VKİ'nin artmasının premenopozal kadınlarda bazal glukoz, bazal insülin, oral glukoz tolerans testindeki glukoz, adölesanlarda ise sistolik ve diyastolik kan basıncıyla ilişkili olduğu saptanmıştır. Yüksek VKİ değeri DM insidansı ve prevalansı ile ilişkilidir (167). Otopsi ve sağlıklı insanların karşılaştırıldığı çalışmalarda ileri koroner lezyonlar ile VKİ arasındaki ilişkinin doğru orantılı olduğu bulunmuştur. Ayrıca VKİ ve intraabdominal yağ depoları artışının miyokardiyal hipertrofi ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (168).

Tanita: Biyoelektriksel İmpedans analiz (BİA) yöntemi

Vücut kompozisyonunu değerlendirmek için basit, ucuz ve noninvaziv yöntemler birçok toplum, klinik ve araştırma ortamında gereklidir. Bu ihtiyaçları giderebilmek için biyoelektriksel impedans analizi uygun bir yöntemdir. Tanita ucuz, taşınabilir, yüksek kapasiteli vücut kompozisyon cihazıdır (169).

Obezite değerlendirilmesinde vücut yağ yüzdesi ve miktarı ve bunların dağılımı tek başına toplam vücut ağırlığından çok daha önemlidir. Vücut yağ oranının değerlendirilmesinde en etkin yöntemlerden bir tanesi de biyoelektriksel impedans analizi yöntemidir. Bu yöntem yağın uygulanan elektrik akımına karşı zayıf geçirgen olması esasına dayanmaktadır (170).

Biyoelektriksel impedans analizi ölçümü yağsız doku kitlesi ve yağın elektriksel geçirgenlik farkına dayalı bir analiz yöntemidir. BİA ile ölçülen elektriksel ve biyolojik parametreler kişiden kişiye değişiklik gösterir. BİA cihazı ile vücut yağ yüzdesi, yağ ağırlığı, yağsız doku oranı ve ağırlığı, toplam vücut ağırlığının % olarak sıvı seviyesi, toplam vücut su miktarı, bazal metabolik oran, ortalama enerji gereksinimi, beden kitle indeksi, akım geçişine karşı vücut direnci (impedans) saptanır (Tablo 5) (171).

Hastanın testten en az 4-5 saat öncesinde hiçbirşey yememiş ve içmemiş olması testten 12 saat öncesinde hiçbir egzersiz yapmamış olması, testten önceki 24 saat içerisinde alkol ve kafein içeren içecek ve yiyecekleri tüketmemiş olması test sonuçlarının doğru olaral değerlendirilmesi açısından önemlidir. BİA cihazı, ölçüm kolaylığı, taşınabilirliği, maliyetinin nispeten düşük olması ve güvenilirliği nedeniyle vücut bileşenlerinin belirlenmesine yönelik diğer kompleks yöntemlere göre daha çok tercih edilmektedir (172,173).

Dokuların elektrik geçirgenliği su ve çözünmüş iyonlara bağlıdır. Yağ ve kemik iletken olmayan yapılardır. Dokulardan düşük voltajlı bir akım geçirilerek impedans ölçümü yapılır. Dokudaki su miktarı ile ters orantılıdır. Dört ekstremitte bağlantısı olan cihazların yanında, sadece el ve ayaklardan geçirilen düşük voltajlı akımı birkaç saniyede ölçerek impedans değerini veren cihazlar da bulunmaktadır ve bu ölçüm ile total vücut suyu tahmin edilir. İnsan vücudunda kas kitlesinin %70'inin su olduğu düşünülürse, toplam yapsız vücut kitlesinde bulunan total vücut suyu tahmini olarak hesaplanır. Bireyin hidrasyonundan etkilenebilirse de standardize edilerek ölçülmesi durumunda hata payı düşüktür (170).

Biyoelektriksel impedans analizi ile vücut yağ değerlendirmesi; yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, ırk, menstrüel siklus, çevresel faktörlerden de etkilenmektedir (174).

Tablo 5: Tanita (Biyoelektriksel impedance) Parametreleri

Height: Boy
Weight: Kilo
VKİ: Vücut kitle indeksi
Fat %: Yağ yüzdesi
Fat mass: Yağ kitlesi
FFM: Yağsız vücut kitlesi
Muscle mass: Kas kitlesi
TBW: (Total body water): Total vücut suyu
TBW yüzde: Yüzde su oranı
Bone mass: kemik mineral ağırlığı
BMR: Bazal metabolizma hızı
Visceral fat rating: Visseral yağ oranı

2.10.1.3 Hipertansiyon

Metabolik sendrom kriteri olarak kan basıncı sınırlarında kılavuzlar arasında farklılık gözlenmektedir. ATP III kılavuzunda kan basıncı kriteri 130/85 mmHg ve üzeri alınırken WHO ve EGIR sınıflamalarında 140/90 mmHg alt sınır olarak belirtilmiştir (175,176). Hipertansiyon sıklıkla dislipidemi, glukoz intoleransı ve

abdominal obezite ile birliktedir. Obez olmayan hipertansiyon hastalarında da insülin direnci gözlenmektedir (177). İnsülin direnci ve hiperinsülineminin etkisi ile renal sodyum atılımında azalma, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve vasküler fonksiyonlarda bozulma hipertansiyon hipertansiyon gelişiminde etkili olur (178).

2.10.1.4 Lipid Bozuklukları

Metabolik sendromlu hastalarda visseral obezite ve insülin direnci etkisi ile gelişen dislipidemi, HDL kolesterol düşüklüğü ve trigliserid yüksekliği mevcuttur. LDL kolesterol genellikle normal düzeylerde olmasına rağmen, apolipoprotein B partikülleri artmıştır. Bunun sebebi daha kolay okside olan ve dolayısıyla daha fazla aterojenik özelliği olan küçük ve yoğun LDL alt grubundaki artıştır (179,180).

Lipit triadı diye adlandırılan bu özel lipit profilinin gelişiminde çeşitli mekanizmalar yer almaktadır. Çizgili kaslarda insülin direnci, serbest yağ asitlerinin kas hücrelerine girişini engeller. Bu etkilerin sonucunda fazla miktarda ortaya çıkan serbest yağ asitleri, portal sistem yoluyla karaciğere ulaşarak trigliserid sentezinde kullanılır. Metabolik sendromda görülen hipertrigliseridemide başka faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir. Trigliseridenden zengin lipoproteinlerin artışı, HDL'den kolesterolün ayrılmasını sağlayan kolesterol ester transferaz enzimine substrat sağlayarak HDL kolesterol seviyelerinin düşmesine yol açtığı kabul edilmekle birlikte, insülin direnci saptanmış bazı kişilerde normal trigliserid seviyeleri olmasına rağmen HDL kolesterol seviyelerinde düşüklük bulunmuş olması yine tam bilinmeyen mekanizmaların olduğunu akla getirmektedir. Hipotiroidizm ve glukokortikoid fazlalığının metabolik sendromda görülen lipit bozukluklarına benzer bir tablo oluşturabileceği unutulmamalıdır. Diğer parametrelerde de olduğu gibi dislipideminin değerlendirilmesinde kılavuzlar arasında farklılıklar bulunmaktadır. Metabolik sendrom diyabet ve dislipidemide anahtar rol oynayan reseptör ailesi PPAR (Peroksizom Proliferator Activated Receptor) değişik genler tarafından kodlanan ve α , β/δ ve γ adlı üç izoformdan oluşan nükleer hormon reseptör ailesi üyeleridir. Adipogenez, lipid metabolizması, insülin duyarlılığı, inflamasyon ve kan basıncı üzerinde düzenleyici rolleri vardır. Yağ asitleri ve eikosanoidler doğal ligandlarıdır. Yakın zamanda elde edilen bulgular insülin direnci, glukoz intoleransı, Tip 2 DM, obezite, dislipidemi, HT, aterokleroz ve albüminüri de dahil olmak üzere metabolik sendrom bileşenleri ile PPAR aktivitesi arasında nedensel bir ilişki

olduğunu düşündürmektedir. Hem lipit düşürücülerden fibrik asit gibi PPAR- α agonistlerinin hem de tiazolidindionlar gibi PPAR- γ agonistlerinin metabolik sendrom bileşenleri üzerinde etkili oldukları gösterilmiştir (181). PPAR- γ 1 subtipi dokularda daha yaygın bulunurken PPAR- γ 2 subtipi adipoz dokuya daha spesifiktir. Tiazolidindionların anahtar etkileri adipositlerde oluşmaktadır. Tiazolidindionların iki temel etkisi vardır: Birincisi; adipoz dokunun salgıladığı TNF- α , IL-6 ve resistini azaltılır. İkincisi; karaciğer, yağ ve kas dokusu üzerine olan etkileri ile adipositlere yağ asiti transferine yol açarlar (182). Sonuçta karaciğerin glukoz çıkışını azaltır, periferik dokulara glukoz girişini ve yağ depolanmasını artırır.

2.10.1.5 İnflamasyon

Metabolik sendromun düşük dereceli sistemik bir inflamatuvar süreç olduğuna ve immün sistemin aktivasyonuna dair ipuçları bulunmaktadır. İnflamasyon, doku hasarına karşı bölgesel koruyucu bir cevaptır. İnflamasyonun bölgesel etkilerine ek olarak gelişen, dolaşımda belirli proteinlerin artışı ile seyreden sistemik reaksiyon ‘akut faz cevabı’ olarak bilinmektedir. C-Reaktif Protein (CRP), kompleman, serum amiloid A, α 1-asid glikoprotein, haptoglobulin ve fibrinojen bu proteinlerden bazılarıdır. Akut faz proteinlerinin sentezleri interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi sitokinlerin uyarısı altında gerçekleşir. Amaç hasarı sınırlandırmak ve iyileşme sürecini başlatmaktır. İnflamatuvar süreçte endotel aktivasyonunun da önemli rolü vardır. Endotel aktive olunca veya başka bir deyişle endotel disfonksiyonu başlayınca, hücre adhezyon molekülü ekspresyonu artar, endotelial nitrik oksit (NO) sentezi azalır, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) seviyesi azaltır, monositlerin kemoatraksiyonu, adezyonu ve subendotelial bölgeye geçişi artar. Bir inflamasyon belirteci olan CRP düzeyleri ile kardiyovasküler hastalıklar ve Tip 2 DM arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (183,184). Obezite, sigara içimi, östrojen tedavisi, kronik bronşiyal veya periodontal inflamasyon CRP seviyelerini artırmaktadır. İnsülin direncinde IL-6, TNF- α ve CRP seviyeleri yüksek bulunmasına rağmen, inflamasyonun mu süreci başlattığı, yoksa inflamasyonun, insülin direnci ile ortaya çıkan endotel hasarının bir sonucu mu olduğu henüz net değildir (185).

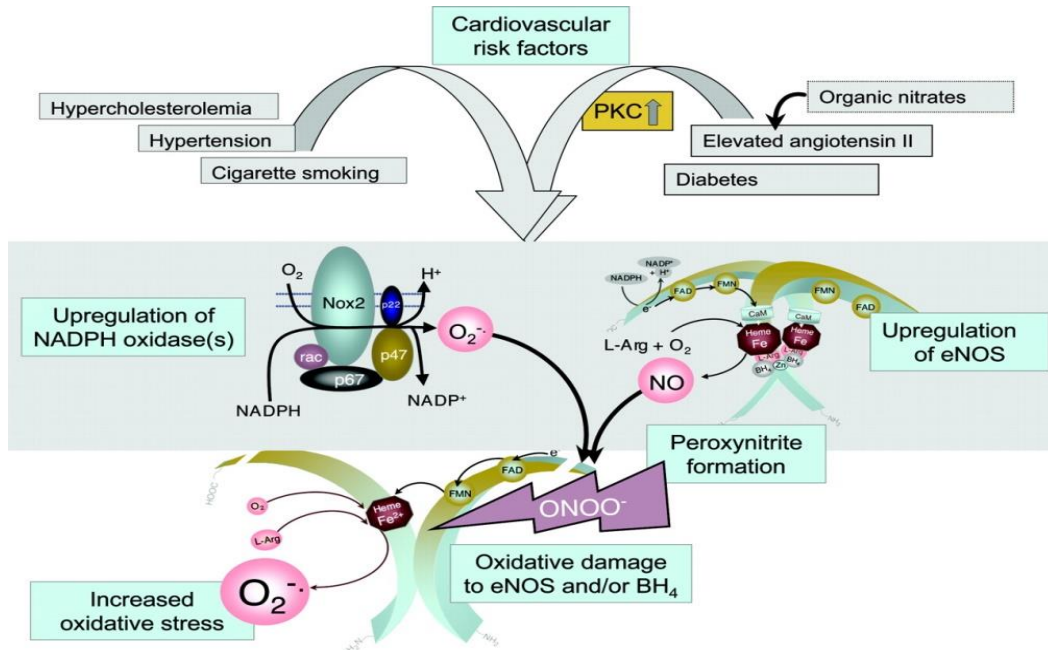
2.10.1.6 Proinflamatuvar ve protrombotik durumlar

Metabolik sendromlu hastalarda hızlanmış aterosklerozun muhtemel mekanizmalarından birini de koagülasyon artışı oluşturmaktadır. Fizyolojik koşullarda fibrinolitik sistem vasküler trombozu sınırlandırır ve damar hasarı tamir edildikten sonra trombüsün çözülmesini sağlar. İnsülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon gibi durumlarda endotel fonksiyonlarının bozulması ile normalde plazminojen aktivatörleri ve inhibitörleri arasında bulunan denge inhibitörler lehine bozulur ve buna bağlı olarak fibrinolizde göreceli olarak azalma gözlenir. Doku plazminojen aktivatörü (t-PA) salınımı azalır, fibrinolitik sistemin temel düzenleyicilerinden biri olan ve t-PA ve u-PA (urokinaz plazminojen aktivatörü)'nü inhibe eden PAI-1 seviyeleri ise artar. PAI-1 artışı düz kas hücrelerinin fibröz kapsülü oluşturmak üzere neointimaya göçünü engeller. Bunun sonucunda aterom plağında yumuşak lipid çekirdeği saran fibröz kapsül zayıf kalacağından, plağın yırtılması kolaylaşır (196).

2.10.1.7 Endotel disfonksiyon

Endotel, endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonları ile vücudun en aktif ve en yaygın dokularından biridir. Endotelin başlıca fonksiyonları damar tonusunun, geçirgenliğinin düzenlenmesi, lökositlerin ve trombositlerin damar duvarına adezyonu ve trombozit agregasyonunun ayarlanması ve damar duvarının biçimlenmesidir. Çeşitli vazodilatör ve vazokonstriktör ajanlar damar endoteli üzerine olan etkileri ile damar tonusunu düzenlerler. NO, prostasiklin ve bradikinin damar duvarını dilate ederken endotelin, superoksit anyonu, anjiyotensin II ve tromboksan ise konstriksiyona yol açarlar. Bu ajanlar sadece arter tonusunu düzenlemekle kalmayıp ateroskleroza yol açan diğer parametreleri de etkilemektedirler. Dislipidemi, HT, DM ve sigara içimi gibi risk faktörleri ile oluşan oksidatif stres, endotel disfonksiyonuna ve damarda inflamasyona yol açar, vazodilatör etkili NO düzeyi düşer, oksidatif stres daha da artar, diğer biyolojik mediatörler aktifleşir ve böylece vasküler komplikasyonlara yol açan çeşitli patobiyolojik olaylar başlatılmış olur (187). Bu inflamasyonu takiben damar düz kas hücreleri intima tabakasına göç ederler, çoğalırlar ve hücre dışı matriks proteinlerinin yapımını artırır. Tüm bu olaylar aterosklerotik plakların oluşumu ile sonuçlanır (188). İnsülin bir yandan fizyolojik konsantrasyonlarında NO salınımını arttırarak

vazodilatör ve antiinflamatuvar etki gösterirken öte yandan hiperinsülinemi, endotel ve damar düz kas hücrelerine direkt etki ile aterosklerozun ortaya çıkmasına katkıda bulunur. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi endotel fonksiyonları bozarak vasküler hasar gelişmesine yol açar, insülin direnci, NO aracılı vazodilatasyonu bozar. Metabolik sendromda ve diyabette superoksit dismutaz gibi reaktif oksijen radikallerinin aşırı üretimine bağlı olarak NO miktarları azalır. İnsülin direnci aynı zamanda adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin salınımını uyarak reaktif oksijen radikallerinin artışına yol açar. NO ve diğer vazodilatörlerin azalmasına, endotelin ve anjiyotensin II artışı eşlik eder. Oksidatif stres, NO azalması ve dislipidemi beraberliği transkripsiyon faktörlerinin regülasyonunu artırarak TNF α ve IL-1 gibi inflamatuvar mediatörlerin sentezini artırır. Diyabet gelişimi için yüksek risk altında bulunan tip 2 DM'li kişilerin birinci derece akrabalarında endotel fonksiyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir. Mikroalbuminüri de güçlü bir kardiyovasküler morbidite göstergesidir ve transkapiller albümin kaçağı ile ilişkili olup, endotel fonksiyon bozukluğunun bir sonucu olarak gelişir. Bütün bu klinik ve fizyopatolojik değişiklikler metabolik sendromlu hastalarda aterosklerotik kalp damar hastalıklarının gelişimine yol açan faktörlerdir.



Şekil 5: Kardiyovasküler risk faktörlerinin endotel disfonksiyonuna yol açtığı potansiyel mekanizmalar.

2.10.2 Tedavi

Öncelikle temel bozukluk olarak görülen insülin direncinin düzeltilmesi amaçlanmalıdır. Ayrıca, metabolik sendromun her bir bileşeninin ayrı ayrı kontrolü ile diyabet, HT ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi veya geciktirilmesi sağlanmalıdır. Genetik özellik yanında, çevresel faktörlerin de etkisi ile ortaya çıkan bir hastalık olan metabolik sendromda öncelikli yaklaşım, yaşam tarzının düzenlenmesi olmalıdır. Uygun bir beslenme ve egzersiz programı ile sağlanan kilo kaybı, metabolik sendromda gözlenen tüm bozuklukları düzeltici yönde etki sağlar. Bu yaklaşımla, genel ve kardiyovasküler mortalitenin azaltılabileceği gösterilmiştir (189).

2.10.2.1 Yaşam Tarzı Değişiklikleri

2.10.2.1.1 Beslenme: Beslenmenin düzenlenmesi yalnızca obezitenin tedavisinde değil, kan basıncı, glisemi ve lipid profilinin düzeltilmesinde, diyabetin ve kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesinde etkilidir. Doymuş yağlardan kısıtlı, kompleks karbonhidratlardan zengin diyet uygulanan kişilerde kilo kaybından bağımsız olarak kan basıncında anlamlı azalmalar gözlenmiştir (190). Karbonhidrattan zengin beslenme LDL kolesterolü düşürürken, beraberinde HDL kolesterolü de düşürmektedir. Hipertrigliseridemi veya HDL kolesterol düşüklüğü durumunda, diyetin karbonhidrat içeriği azaltılmalı, tekli doymamış yağ oranı artırılmalıdır. Hipertansiyonu olan hastalarda tuz kısıtlaması önerilir.

2.10.2.1.2 Egzersiz: İskelet kası dolaşımdaki glukozun büyük kısmını tüketir. İnsülin direnci varlığında iskelet kasının nonoksidatif glukoz metabolizması azalır. Fiziksel aktivite iskelet kasının lipit içeriğini ve insülin direncini beden kitle indeksinden bağımsız olarak azaltır. Düzenli egzersiz vücut ağırlığını ve yağ oranını azaltır, HbA1c, LDL kolesterol ve trigliseridleri düşürür, HDL kolesterolü artırır (185). Önerilen egzersizler arasında yüzme, bisiklet kullanma, tempolu yürüyüş ve koşu yer almaktadır. Egzersizin insülin direnci üzerine olan olumlu etkisi kısa süreli olup, bırakıldıktan 3-5 gün sonra tamamen kalkmaktadır. Bu nedenle, orta yoğunluktaki bu egzersizlerin günde 30 dakikadan az olmamak üzere, haftanın çoğu günü, ideali hergün yapılması önerilmektedir (178). Yaşam tarzı değişikliklerinin etkin bir şekilde uygulanması birçok hasta için tek başına yeterli olacaktır. Haftada 2,5 saatlik

egzersiz ve vücut ağırlığının %7'sinin kaybını sağlayan bir yaşam tarzı düzenlemesi ile, bozulmuş glukoz toleransı olan obez kişilerde tip 2 DM gelişimi riskinin % 58 oranında azaltılabildiği görülmüştür (191). Metabolik sendromlu hastaların sigara ve alkol kullanmalarının kardiyovasküler, metabolik ve hepatik komplikasyonları artıracağı aşikardır. Bu nedenle, yaşam tarzı değişiklikleri anlatılırken sigara ve alkol konusu da önemle vurgulanmalıdır.

2.10.2.2 Farmakolojik Tedavi

Yaşam tarzı değişikliklerinin yetersiz kaldığı durumlarda farmakolojik tedavi gerekmektedir. Dislipidemiye yönelik tedavide LDL kolesterolü düşürmek birincil hedeftir. Bu amaçla statinler kullanılır. LDL kolesterolü 100 mg/dl'nin üzerinde olan ve çok yüksek riskli grupta bulunan hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte farmakolojik tedavi başlanmalıdır (192). Trigliserid yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü için fibrat tedavisi düşünülebilir (193). Ağır kombine hiperlipidemisi olanlarda gerekirse fenofibrat kombinasyonu yapılabilir.

Bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı olanlarda yaşam tarzı değişiklikleri tedavinin temelini oluşturur. Yetersiz kaldığı durumlarda insülin duyarlılığını artıran ajanların kullanımı düşünülebilir. Metformin ve tiazolidinedionların insülin direncini azaltıcı etkileri vardır. Çift yönlü peroksizom proliferatör aktive edici reseptör (PPAR) agonistleriyle ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. Hem PPAR γ hem de PPAR α üzerinde etkili olan bu ajanların insülin direnci, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi ve HDL kolesterol düşüklüğü üzerine etkili olacağı düşünülmektedir. Akarboz kullanımının da hem Tip 2 DM, hem de hipertansiyon ve kardiyovasküler olayların gelişiminin önlenmesinde etkili olduğuna dair sonuçlar bulunmaktadır (194,195).

Antihipertansif tedavinin kan basıncını kontrol etmesi, hedef organ hasarını önleyebilmesi, metabolik parametreleri olumlu etkilemesi veya en azından olumsuz etkilememesi beklenir. Metabolik etkilerde çeşitli antihipertansif ilaç sınıfları arasında belirgin farklar vardır. Hatta aynı gruptan farklı ilaçların ya da aynı ilacın farklı dozlarının metabolik etkileri farklıdır. Bunun en güzel örneklerini beta blokerler ve diüretikler oluşturur. Beta blokerler genel olarak glukoz ve lipid metabolizmasını olumsuz etkileyen ilaçlar olarak bilinir. Gerçekten de selektif

olmayan ve intrinsek semptomimetik aktivitesi (ISA) bulunmayan bir beta bloker olan propranolol, insülin direncini artıran, trigliserid düzeylerini yükselten bir antihipertansiftir. Halbuki kardiyoselektif bir beta bloker olan atenolol, UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışmasında diyabetli hastalarda başarıyla ve güvenle kullanılmıştır. Kardiyoselektivite yanında, ISA'nın da pozitif olması insülin direnci ve plazma lipidleri üzerine olumlu sayılabilecek etkileri getirirse de kardiyovasküler koruma amacıyla ISA'sı bulunmayan ajanlar tercih edilmektedir. Tiyazid grubu diüretiklerin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azalttığı çok merkezli randomize çalışmalarla gösterilmiştir. Diüretiklerin dezavantajı; dislipidemi, karbonhidrat metabolizmasında bozulma, hipokalemi, hipomagnezemi ve hiperürisemiye yol açabilmeleridir. Ancak düşük dozda (12,5-25 mg hidroklorotiazid) kullanıldıklarında bu yan etkiler minimale iner. Hidroklorotiyazidin 25 mg/gün dozunu geçmediği çalışmalarda, insülin duyarlılığını önemli ölçüde azaltmadığı görülmüştür. Metabolik parametreleri olumlu etkileyen antihipertansif grubu alfa blokerlerdir. Alfa-1 reseptör blokerleri total kolesterol ve trigliseridleri düşürür, HDL kolesterolü yükseltir ve insülin duyarlılığını artırır. Antihipertansiflerin sıklıkla kombine kullanımlarına ihtiyaç olduğunda, birlikte verildiklerinde oluşturacakları metabolik etkiler de önemlidir. Tiyazidlerin beta blokerlerle kombinasyonu insülin direncini ve dislipidemiye artırır. Aterotrombotik komplikasyonları önlemek amacıyla düşük doz aspirin kullanımı hem birincil hem de ikincil korumada önerilmektedir. Bu amaçla günlük 75-100 mg aspirin yeterlidir.

2.11 Ortalama trombosit hacmi (OTH), Mean platelet volüme (MPV)

1980'lerden bu yana, trombosit volüm parametreleri otomatik tam kan sayımı profilinde kullanılmaktadır. Trombosit volüm parametreleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir (196). Trombosit volümü trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun göstergesidir (197). Klinik hematoloji laboratuvarlarında antikoagülan olarak sodyum sitrat kullanılarak, MPV ölçülür (198). Normal değeri 4,5-8,5 fL (femtolitre)'dir (ortalama 6,5fL) (199). MPV değeri, genç erişkinlerde ve çocuklarda daha yüksektir (201). Trombosit parametreleri kadın ve erkeklerde sabittir, kadınlarda menstrüel siklusa etkilenebilir (199,200). Trombositler büyüklük, yoğunluk, yaş ve metabolik fonksiyonlar olarak yaygın heterojenite gösterirler (201,202). Artmış MPV, trombopoetik stres cevabına karşı

megakaryositik büyümeyle ilişkilidir. Büyük trombositler stres trombositleri olarak tanımlanırlar (202). MPV periferik trombosit yıkımının arttığı hallerde artar, trombosit üretiminin bozulduğu hallerde azalır (199,203). Bu heterojenite dolaşımda yaşlanmayla ilişkilidir. Genç trombositler büyük, yoğun ve daha aktiftirler (203). Genç trombosit üretiminin arttığı hastalıklar, artmış yıkım ve yeni üretilen hücrelerin ani salınımına bağlı olarak makrotrombositozla sonuçlanır (204,205).

Trombosit şekli ve ultrastruktürü, antikoagulan olarak kullanılan Etilen Diamin Tetra Asetikasit (EDTA) ile ortam ısısı ve kullanılan metoda bağlı olarak değişir (206,207). EDTA ile toplanan kanda trombositler küre şeklinde, sitratla toplananda ise diskoid şekildedir. EDTA trombositlerin zamanla şişmesine neden olur. MPV impedans veya optik metodlarla ölçülebilir. İmpedans ölçümü ile EDTA kullanıldığında, MPV 2 saatte maksimum olmak üzere 24 saat boyunca artar (207-209). Optik sistem kullanıldığında, EDTA ile MPV 2 saat içinde %10 azalır (206,210). Antikoagulan olarak sitrat kullanıldığında, zamanla MPV değişmez. 37 derece ısıda 3 saatte MPV %3 değişirken, oda ısısında %20 MPV artar (210). En uygun antikoagulan 0,12 mol/L trisodyum sitrat 4:1 kan/sitrat karışımıdır, fakat örnek düşük konsantrasyonda 9:1 (kan/sitrat) kabul edilebilir (206).

Tablo 6: MPV' yi değiştiren durumlar

Yüksek MPV	Düşük MPV
İmmün trombositopenik purpura	Kemik iliği aplazisi
Hereditör makrotrombositoz	Kemoterapi sonrası
Preeklampsi	Hipersplenizm
Hipertiroidi	Reaktif trombositoz
Myokard infarktüsü	Sepsis
Diyabetes mellitus	Kronik böbrek yetmezliği

2.11.1 MPV' nin klinik önemi

Trombositlerin boyutu ve şekli, trombosit hastalıklarının tanısında kullanılır. Trombositopenik hastalıklarda, MPV artar. Artmış MPV idiopatik trombositopenik purpura (ITP), preeklampsi veya sepsise bağlı trombosit yıkımında artmayı gösterebilir. Azalmış MPV, hipersplenizm veya hipoplastik trombosit üretimine işaret edebilir (211). Trombositopeni olmadan artmış MPV, kronik myeloid lösemi, heterozigot talasemide görülür. MPV, kronik böbrek yetmezliğinde üremik kanama diatezlerinde azalır. Kronik lenfoid lösemide MPV normaldir. Megaloblastik anemide küçük trombositler ve artmış heterojenite mevcuttur (199).

Ortalama trombosit hacminin trombosit aktivasyon ve agregasyon belirteçleri olan platelet faktör 4, β tromboglobulin gibi faktörlerle birlikteliği pek çok çalışmada gösterilmiştir. Thompson ve arkadaşları (198). MPV ile trombosit agregasyonu, ATP (adenozin trifosfat) ve β tromboglobulin içeriği arasında pozitif korelasyonu ve uyarı sonrası MPV arttıkça ATP ve β tromboglobulin salınımının progressif arttığını göstermiştir. Granül içeriği arttıkça trombosit hacmi de artar (201). Bundan dolayı MPV tek başına trombosit aktivasyon belirteci olarak kullanılır.

Trombosit volüm parametrelerinde değişiklikler, trombotik ve pretrombotik olaylarda profilaktik veya tanısal önem arzedebilir (212). Yapılan çalışmalarda büyük trombositlerin daha aktif trombositler olduğu gösterilmiştir (205). Büyük trombositler, ADP, kollojen, adrenalin gibi trombosit agregasyon agonistleriyle daha kolay çökerler, araşidonik asit metabolitleri, serotonin ve ATP gibi protrombotik ve vasoaktif faktörleri daha çok üretirler ve daha dens granüllere sahiptirler (211) Yapılan çalışmalarda diabetes mellitus, akut koroner sendrom, inme, preeklampsi, renal arter stenozu ve hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda MPV artışı olduğu gösterilmiştir (198,213).

Vasküler hastalıklar: Trombositler, aterosklerotik lezyonlarda, koroner trombüs oluşumunda önemli rol üstlenirler. Büyük, yoğun trombositler, küçük olanlardan daha aktiftir, daha fazla granül içerirler, trombotik potansiyelleri daha fazladır (213,214). ADP, kollajen ve adrenalin ile daha hızlı agrege olurlar, daha fazla protrombotik tromboksanA2, serotonin, ATP salgırlar, daha fazla yoğun granül içerirler (215). Farklı boyuttaki trombositlerin intrinsik fonksiyonları benzerse de agregasyon ve granüller içerikleri trombositlerin boyutlarıyla ilişkilidir (215).

Akut koroner sendrom: Akut myokard infarktüsünde MPV artmıştır (197,214). Artmış MPV akut myokard infarktüsü için bağımsız risk faktörüdür (216). Akut koroner sendromlarda trombosit sayısı ve MPV nin artması, artmış trombopoetine bağlıdır (203).

Stabil anjina pektoriste trombosit sayısı değişmezken, MPV artmıştır, anstabil anjinada ise trombosit sayısının azalmışken, MPV'nin artmış olması trombosit yıkım hızının yapım hızından yüksek olduğunu gösterir (202,214).

MPV myokard infarktüsü sonrası mortalitenin önemli bir göstergesidir. Myokard infarktüsünden 6 ay sonra MPV'nin artışı reinfarkt riskini artırır (217,218). Perkütan invaziv girişim sonrası restenoz ile MPV düzeyleri arasında da pozitif korelasyon mevcuttur (119).

Sigara içimi: Sigara içen yaşlılarda MPV'nin arttığı gösterilmiştir (220). Sigara içen aterosklerotik hastalarda trombosit sayısı ve MPV, sigara içmeyen ve ateroskleroza olmayan kişilere göre daha yüksektir. Aterosklerotik kişilerde MPV sigarayı bıraktıktan 1-3 ay sonra %10 azalmıştır. Sigara nedeniyle artan MPV aterosklerozun hızlanmasına yardımcı olur (213).

Hipertansiyon: Trombositler, hipertansif hastalarda normotansiflere göre daha aktiftirler (221,222). Esansiyel hipertansiyonda MPV değişmezken, hipertansiyon ile kombine renal arter stenozunda veya semptomatik periferik vasküler hastalıklarda ve hiperlipidemide MPV artmıştır (223).

Hiperlipidemi: Aterosklerozun ve trombotik komplikasyonların sık görüldüğü tip IIa ailesel hiperlipidemisi olan hastaların trombositleri, agregasyona neden olan uyarılara daha fazla duyarlıdır ve normal insan trombositlerine göre daha fazla tromboksan A2 üretirler. Tip IIa hiperlipidemisi olan hastalarda normal kişilere göre daha fazla megatrombositler görülmüştür. Bu hastaların trombositlerinin membran lipid konsantrasyonu hiperlipidemiye bağlı olarak değişmiştir ve trombositleri daha sensitif ve agregasyona daha yatkın hale getirmiştir. Kolesterol düşürücü tedavi ile trombositlerin agregasyonu azalır (224,225).

Serebrovasküler atak: Hipertansiyonun sebep olduğu serebrovasküler hastalıklar, yaşlılardaki en sık nörolojik hastalıklardır. Boyun damarlarının aterosklerotik lezyonları, geçici iskemik atak, embolik veya trombotik inmelere neden olur.

İnmeden 1 ay sonra trombosit sayısı azalmış ve MPV artmış bulunur. Bu, infarkt alanında trombosit tüketiminin artmasına bağlıdır (223). MPV’de her 1 fL artış, iskemik inme rölatif riskinde %12 artışa neden olur (226). MPV, inmenin 6. gününde maksimum değere ulaşır, 45 günde normale döner (227).

Diabetes mellitus: Diabetes mellitusta büyük trombositler mevcuttur. Megatrombositler bu hastalardaki trombosit agregasyonunun artışından ve vasküler komplikasyonlardan sorumludur. Diabetes mellitusta hemostaz pretrombotik duruma doğru kayar, mikroanjiopatik geç komplikasyonların oluşmasına yol açar (197,223). Diyabetik hastalarda MPV’nin normal popülasyona göre yüksek olduğu saptanmıştır. Bu yüksekliğin diyabetteki bozulmuş hemostaz ve pretrombotik duruma sebep olan faktörlerden biri olduğu bilinmektedir. Sıkı metabolik kontrolün diyabetteki bu hiperaktiviteyi normale döndürüp döndüremeyeceği tartışma konusudur. Trombositteki bu hacim büyüklüğünün megakaryosit serideki kök hücresi fonksiyon bozukluğuna bağlayan çalışmalar da mevcuttur (212).

Bazı çalışmalarda makroanjiopatik diyabetik hastaların MPV seviyelerinin normal kontrollere göre yüksek olduğu saptanmasına rağmen diğer birçok çalışmada vasküler komplikasyonlarla MPV arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır (228).

Çalışmalarda, diabetes mellitusta olduğu gibi hiperkoagulabil trombositlerden, trombosit fonksiyonlarındaki kalitatif değişikliklerden çok MPV’deki değişikliklerden olduğu rapor edilmiştir (229). Komplikasyonlu veya vasküler komplikasyonsuz diyabetes mellitusta MPV yüksek bulunmuş (230) ama glukoz yüksekliği ve glikolize hemoglobin (HbA1c) ile MPV arasında korelasyon gösterilememiştir (228).

Egzersiz: Kısa süreli egzersizde trombosit sayısı geçici olarak yükselir ama MPV değişmez. Uzun süreli egzersizde ise MPV düşer (211).

Kullanılan ilaçların MPV ye etkileri: Artmış MPV, vasküler hastalıklarda trombosit fonksiyonunu göstermede önemli bir parametre olduğundan MPV’ nin tedavi ile değişimi araştırılmış ve vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların MPV üzerindeki etkileri açıklanamamıştır. Esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan propranolol MPV’yi artırmış, kinaprilin MPV’ye etkisi olmamıştır. Esansiyel hipertansiyon monoterapide kullanılan alfa blokerler ve

anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü, plazma beta tromboglobülini azaltarak trombosit fonksiyonlarını olumlu etkileyebilir, beta bloker ve kalsiyum antagonistlerinin böyle bir etkisi olmamıştır (231). Seratonine bağlı artmış MPV dokzazosin ile azaltılabilir, tek başına MPV'ne etkili değildir (232). Losartan TXA2'ye bağlı trombosit şekil değişikliğini ve trombosit aktivasyonunu inhibe eder. Tip IIa hiperkolesterolemik hastalarda uzun süreli lovastatin kullanımı ile ADP'ye bağlı trombosit agregasyonu ve fibrinojen seviyeleri azalmıştır (233). Pravastatin dışında LDL aferezinin ailevi hiperkolesterolemide MPV'yi azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca düşük tuz alımının 7 günde MPV'yi düşürdüğü görülmüştür.

Trombosit agregasyonunu azaltan, akut myokard infarktüsü ve inmede tekrarlayan olayları engelleyen balık yağının MPV üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür (223).

2.12 Trombosit dağılım genişliği (TDG, platelet distribution width, PDW)

Ortalama trombosit hacmi gibi diğer bir trombosit aktivasyon belirteci ise PDW'dir. Bunların belirteç olarak kullanılmasının nedeni aktive trombositlerin psödopod formasyonu oluşturarak şekil değiştirmeleridir. Trombosit dağılım aralığı periferik venöz kanın EDTA'lı örneğe alınmasıyla saptanır. Referans değerler impedans aralığıyla ölçümde 9,0-14,0 fL iken optik sisteme göre %44-56 olarak belirlenmiştir (234).

Trombosit dağılım genişliği, trombositopenide kemik iliği yanıtına bağlı olarak genç trombositlerin artışıyla artmış olarak saptanır. Artmış PDW ayrıca anizositozu gösterir ve bu da psödopod oluşumuyla ilişkili olabilir. Trombosit dağılım aralığı MPV'ye göre aktivasyon sürecinde daha spesifik trombosit aktivasyon belirtecisidir (235). Literatürde çeşitli hastalıklarla PDW'nin ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Bunlardan ITP ve aplastik anemili hasta grupları incelendiğinde PDW değerleri bu hastalıkların ayırımında anlamlı bulunmuştur. İmmün trombositopenik purpurada trombosit yıkımına karşı artmış üretime bağlı olarak gelişen anizositoz nedeniyle PDW artmış olarak bulunmuşken, aplastik anemide trombosit üretiminin yeterli olması nedeniyle PDW düşük olarak saptanmıştır (236). Orak hücreli anemili hastalardaki vazooklüziv krizlerde PDW artmış olarak bulunmuştur. Bunun nedeni olarak vazooklüziv krizlerdeki artmış

koagülasyon ve artmış megakaryosit hacmi sorumlu tutulmuştur (237). Kawasaki hastalarında ise sağlıklı kontrol grubuna kıyasla PDW ve MPV daha düşük bulunmuştur. Ortalama trombosit hacmi ve PDW değerindeki bu düşüklük büyük aktive trombositlerin vasküler olaylarda kullanılmasına ve trombopoetinin inflamatuvar olaylarda hatalı üretimine bağlanmıştır (238). Bir başka çalışmada da değişik hastalık gruplarında PDW değerleri incelendiğinde en düşük değer aplastik anemide saptanmıştır (239).

2.13 Nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR)

Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artışı ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan yoğun bakım pratiğinde bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (240,241).

Doku yıkımıyla aktive olan nötrofiller; myeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz gibi bazı enzimler salgırlar (242,243). İnflamatuvar yanıt sırasında, dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Nötrofiliye relatif lenfopeni eşlik eder. NLR inflamatuvar yanıtın basit bir belirteci olarak öne sürülmektedir. APACHE 2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) ve SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) gibi sepsis skorlarıyla değerlendirildiğinde bu oran hastalığın şiddeti ve prognozuyla uyumlu bulunmuş ve nötrofil lenfosit stres faktörü adı verilmiştir. Artmış NLR'nin, kardiyovasküler girişim geçiren hastalarda da kötü prognozun bir göstergesi olduğu saptanmıştır. Son zamanlarda, NLR'de yükselmeye birlikte akut koroner sendromlarda mortalite oranının arttığı gösterilmiştir (244,245). Nötrofili, akut miyokard infarktüsü ile başvuran hastalarda akut dekompanze kalp yetmezliği ile ilişkili olup buna ek olarak relatif lenfopeninin kalp yetmezliğinde mortalite için bağımsız bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir. Bir tümörde T lenfositlerin bulunması lezyona karşı belirgin bir immün yanıtın göstergesidir. Yeni veriler bir kolorektal tümörde düşük lenfosit sayısının kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir. NLR'nin, kolorektal ve over kanserinde yaşamda kalma üzerinde prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir (246,247). Preoperatif NLR'nin kolorektal kanserde kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılacak basit bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür (248).

Kronik obstüktif akciğer hastalığında da NLR'nin atak şiddeti, asidoz durumu, solunum fonksiyonları ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiş, NLR prognostik faktör olarak kullanıma girmiştir (249,250). Yine meme, prostat gibi birçok malignite grubu ile ilgili çeşitli araştırmalar yapılmıştır (251,252).

Platelet lenfosit oranı değeri de NLR gibi kronik enflamasyonu gösteren ucuz ve ek maliyet gerektirmeyen enflamatuvar bir belirteçtir. Azab ve ark. (253)'nin non-ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü 619 hastada yaptıkları çalışmada PLR değerinin yüksek olmasının mortaliteyi artırdığı ve PLR>176 olan hastalarda ikili antitrombosit tedavinin tekli antitrombosit tedaviye göre mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda inflamasyon göstergesi olarak PLR değerinin NLR değerinden daha değerli olduğu ve PLR değerinin önemli bir enflamasyon göstergesi olduğu vurgulanmıştır (254). Raunkaewmanee ve ark.nın (255) epitelyal over kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada PLR değerinin hastanın yaşam süresinde önemli bir prognostik faktör olduğu ve PLR>200 olan hastaların yaşam sürelerinin PLR<200 olan hastalara göre daha kısa olduğu belirlenmiştir.

2.14 Nonfonksiyonel adrenal insidentaloma ve insülin direnci

Adrenal insidentalomalı hastalarda özellikle de subklinik cushing sendromu hastalarında insülin direncinin arttığını ortaya çıkaran birçok çalışma olmuştur (256). Buna rağmen nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastaların insülin duyarlılığında azalma riski taşıyıp taşımadığı konusu halen tam olarak netleşmemiştir (257,258). Ivovic ve ark. (259) 70 nonfonksiyonel adrenal insidentaloma, 37 subklinik cushing sendromu ve 35 kontrol grubunu içeren bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında nonfonksiyonel adrenal insidentaloma ve subklinik cushing sendromu hastalarında insülin direncinde artış tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada nonfonksiyonel adrenal insidentaloma ve subklinik cushing sendromlu hastalar arasında insülin direnci açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Peppa ve ark. (260)'da çalışmalarında nonfonksiyonel adrenal insidentaloma ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıklarında nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı grupta insülin direnci sıklığının artmış olduğunu bulmuşlardır.

Ermetici ve ark. (261) IL-6, TNF- α , monosit kemoatraktan protein-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerinin nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda artışının subklinik inflamasyona neden olabileceğini, bunun da insülin direnci ve metabolik sendromla ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca insülinin büyüme faktörü benzeri etkisi nedeni ile insülin direncinde görülen hiperinsülineminin adrenal insidentaloma gelişiminde rol oynayabileceği belirtilmektedir (262).

2.15 Nonfonksiyonel adrenal insidentaloma ve kardiyovasküler risk faktörleri

Fonksiyon göstermeyen adrenal insidentalomanın kardiyovasküler hastalık riskini artırıp artırmadığı halen tartışma konusudur (263,264) Adrenal insidentaloma artmış kardiyovasküler hastalık riskinin ve metabolik sendromun yeni bir sebebi olarak tanımlanmaktadır (78,265). Erbil ve ark. (263)'nın yaptığı bir çalışmada fonksiyonel olmayan adrenal insidentaloması olan hastalarda obezite, metabolik sendrom prevalansında artış ve endotelial fonksiyonlarda belirgin bozulma bildirilmiştir. Terzolo ve ark. (78)'nin insidental adrenal adenomlarda metabolik sendrom komponentlerini inceledikleri 41 adrenal insidentalomalı hastanın dahil edildiği bir çalışmada; adenom grubunda oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. saat kan şekeri, sistolik ve diyastolik kan basıncı daha yüksek, insülin duyarlılık indeksi anlamlı düzeyde daha düşük olarak saptanmıştır. Yine nonfonksiyonel adenom ve subklinik cushing gruplarını karşılaştırdıklarında, SCS'de OGTT sonrası 2.saat kan şekeri ve trigliserid düzeyleri yüksek, insülin duyarlılık indeksi ise anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Nonfonksiyonel adrenal insidentaloması olan 29 hasta ve 37 kişilik kontrol grubunda, insülin direnci ve metabolik sendrom araştırılan benzer bir çalışmada; tamamı obez olan adrenal insidentaloma hasta grubunda açlık plazma glukozu HOMA-IR değeri, insülin değeri, trigliserid, sistolik ve diyastolik kan basıncı daha yüksek, HDL kolesterol düzeyi daha düşük saptanmıştır. Nonfonksiyonel adrenal insidentaloması olan hastaların insülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi gibi metabolik sendrom komponentlerine sahip oldukları, bu nedenle kardiyometabolik riskleri saptamak adına bu grup hastaların başlangıçtan itibaren metabolik sendrom komponentleri açısından değerlendirilmesi gerektiği savunulmuştur (266).

Yener ve ark. (267), nonfonksiyonel adrenal insidentaloması olan 40 hastada endotelyal değişiklikleri araştırmıştır. Hastalara brakial arterde akıma bağlı dilatasyonun doppler USG ile ölçümü (FMD) bakılmıştır. 22 olgu içeren sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, adenom grubunda sistolik kan basıncı daha yüksek ve brakial arter FMD'si anlamlı düzeyde bozuk olarak saptanmıştır.



3. MATERYAL VE METOD

3.1 Çalışma Grubunun Seçimi ve Veri Toplama

Çalışmaya Ocak 2014-Ocak 2017 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran ve yapılan tetkikler sonucunda nonfonksiyonel adrenal insidentaloma tanısı konan 60 hasta ve Ocak 2014-Ocak 2017 tarihleri arasında Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniği, İç Hastalıkları polikliniği, Gastroenteroloji polikliniği, Acil polikliniği ve Üroloji polikliniğine başvuran, herhangi bir nedenle çekilen üst abdomen BT'de adrenal kitlesi olmayan ve herhangi bir patolojiye rastlanmayan 60 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Hastaların çalışmada kullanılacak tetkikleri hastane sisteminden kaydedildi.

3.2 Çalışmaya Alınması Planlanan Hastaların Dahil Edilme Kriterleri

- a) 18 yaş üstünde olmak.
- b) Herhangi bir görüntüleme yöntemiyle adrenal kitlenin insidental olarak bulunması.
- c) Nonfonksiyonel adrenal insidentaloma olması (Cushing sendromu, Conn sendromu, feokromasitoma, adrenokortikal karsinom ve metastazın dışlanmış olması).
- d) Surrenal fonksiyonlara etki edecek ya da insülin direncine etki edecek ilaç öyküsünün olmaması.
- e) Trombosit fonksiyonlarına etki edecek ilaç kullanmıyor olması.
- f) Kan plazma glukozu <100 mg/dl olması.

3.3 Çalışmaya Alınması Planlanan Hastaların Dışlanma Kriterleri

- a) 18 yaşından küçük hastalar.
- b) Gebeler, alkol kullanımı olanlar, polikistik over sendromlu hastalar, yeme bozukluğu olanlar, antidepresan ve antipsikotik kullanımı olanlar, antiepileptik ilaç kullananlar.
- c) Tanı konmuş diyabetik hastalar, tiroid fonksiyon testi bozuk olanlar.
- d) İnsülin direncine etki eden ilaç kullanımı olan hastalar.
- e) Akut ya da kronik enfeksiyonu olan hastalar.
- f) Malignitesi olan hastalar.
- g) Koroner arter hastalığı olan hastalar.
- ğ) Kanama diyatezi dahil trombosit fonksiyonunu etkileyecek hastalığı olan kişiler.
- h) Romatolojik hastalık öyküsü olanlar.
- ı) Sigara kullanımı olanlar.

3.4 Antropometrik Ölçümler

Hastanemizde verilerin retrospektif kullanıldığı dönemde boy, şapka ve ayakkabı olmadan standart boy cetveliyle ölçülmekteydi. Vücut ağırlığı (kg), standart baskülle ölçülmekteydi. Ölçüm esnasında hastaların üzerinde ağırlık yapabilecek aksesuarları (palto, mont, ayakkabı gibi) çıkartılmaktaydı.

Vücut yağ yüzdesi (F%): $1,2 \cdot VKI + 0,23 \cdot Yaş - 10,8 \cdot cinsiyet - 5,4$ (kadın cinsiyet için 1, erkek cinsiyet için 0 kullanılmalı) hesaplandı (Deurenberg eşitliği).

Bel çevresi ölçümü; ayakta ekspiryum sonunda, iliak krest ile 12.kosta arasında, orta noktadan yere paralel bir düzlemde cilt üzerinden bel çevresine sarılan elastik olmayan bir mezür yardımıyla ölçülmekteydi.

Kan basıncı ölçümü; tüm çalışma popülasyonunun sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri hastalar yarım saat oturur pozisyonda dinlendikten sonra sol koldan

kalp hizasından F. Bosch MEDIZINTECH marka sfingomanometre ile yapılmaktaydı.

3.5 Kan ve İdrar Örneklerinin Toplanması

Çalışmaya alınan hastaların verileri poliklinikte tutulan dosyalardan ve hastane sisteminden, sağlıklı kontrol grubunun verileri hastane sisteminden kaydedilmiştir.

Hastaların dosyaları incelendiğinde tüm hastalar cushing sendromu, feokromositoma, primer aldosteronizm ve adrenokortikal karsinom için araştırılmıştı. Feokromositoma taraması için üç günlük fenolik asit içeren kahve, muz, vanilya gibi yiyecek ve içeceklerden yoksun özel bir diyet sonrası toplanan 24 saatlik idrarda metanefrin, vanil mandelik asit bakılan ve sonuçları normal gelen hastalar çalışmaya alındı. Primer aldosteronizm açısından plazma aldosteron ve renin aktivitesi bakılmıştı. Plazma aldosteron konsantrasyonu <15 ng/dl olan ve plazma aldosteron konsantrasyonu/ plazma renin aktivitesi <20 olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Cushing Sendromu için 1 mg düşük doz deksametazon süpresyon testi yapılmıştı. Test sonrası kortizol değerinin 1,8 mcg/dl altında olan hastalar çalışmaya alındı. DHEA-S, androstenedion ve testosteron değerleri referans aralığında olan hastalar çalışmaya alındı.

3.6 Laboratuvar Analiz Yöntemleri

Hastanemiz biyokimya laboratuvarında retrospektif verilerin kullanıldığı dönemde açlık plazma glukozu (GLUC Hk Gen.3,800 tests Cobas C kiti ile UV test heksikinaz yöntemiyle), total kolesterol (Cobas Integra CHOL 2 Hıco 400 tests kiti ile kolorimetrik yöntemle), trigliserid (TG Gen.3 200 tests, Cocas C, integra kitiyle enzimatik kolorimetrik yöntemle), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-C Gen.3, 200 tests, Cobas C, integre kiti ile homojen enzimatik kolorimetrik yöntemle), LDL kolesterol düzeyi ise trigliserid düzeyi 400 mg/dl nin altında Friedewald formülü [$LDL = Total\ kolesterol - (VLDL + HDL)$; $VLDL = TG/5$] ile hesaplanmaktaydı. Çalışmamızda trigliserid düzeyi 400 mg/dl nin üzerinde olan hasta ve kontrol grubu yoktu. C-Reactive Protein (Cobas C 501 partikül yüzeyi genişletilmiş immünotürbidimetrik test ile), sedimentasyon (Westergren metoduna uygun olarak), kortizol (Cortisol Elecsys 100 T. kiti), insülin (Insülin Elecsys 100 T. kiti) cobas®

e601 marka cihaz ve orijinal roche diagnostik kitleri (Roche Diagnostic Gmbh, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim) kullanılarak, elektrokemilüminesans yöntemiyle çalışılmaktaydı. DHEA-S, androstenedion ve total testosteron (Siemens Advia Centaur XP Immunassay), serbest testosteron (Algen diametra micro elisa) düzeyleri immünometrik metodlarla ölçülmekteydi. Plazma renin aktivitesi ve plazma aldosteron düzeyi Stratec-Gama Reader cihazıyla çalışılmaktaydı. 24 saatlik idrarda metanefrin ve vanilmandelik asit LC-MS 8030 cihazıyla çalışılmaktaydı.

Hemogram parametreleri (hemoglobin, beyaz küre, platelet, nötrofil, lenfosit, MPV, PDW) otomatik tam kan sayımı cihazında (Mindray BC 6800, Shenzhen, China) akım sitometrik impedans yöntemi ile çalışılmaktaydı.

Nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranı matematiksel olarak oranlanmıştır.

HOMA-IR indeksi [açlık plazma insülinXaçlık plazma glukozu (mmol/L)/22.5] formülü kullanılarak her hasta için hesaplandı ve HOMA-IR ≥ 2.7 üzerindeki değerler insülin direnci olarak değerlendirildi (268).

3.7 İstatistiksel Yöntemler

Anlamlılık sınır değeri $p < 0,05$ olarak alınmıştır. Bu çalışmanın istatistiksel analizinde “Statistical Package for the Social Science” (SPSS 20.0) programı kullanılmıştır.

Tanımlayıcı istatistikler, sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma olarak, nominal değişkenler ise sayı ve yüzdelere olarak ifade edilmiştir. Bağımsız iki grubun sayısal bir değişken için karşılaştırılmasında normal dağılıma uyup uymamasına göre normal dağılıma uyanlarda bağımsız gruplarda Independent T testi ve normal dağılıma uymayanlarda Mann Whitney–U testi kullanılmıştır. Nominal değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-kare (Chi Square) testi kullanılmıştır. İki sayısal değişkenin birbiri ile ilişkisi araştırılırken normal dağılıma uyanlarda Pearson’s korelasyon analizi, normal dağılıma uymayanlarda ise Spearman’s korelasyon analizi kullanılmıştır. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkene (insülin direnci) etkileri araştırılırken univariate ve multivariate lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.

3.8 Etik Kurul Onayı

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan
09.01.2018 tarihinde 01/04 karar numarası ile yazılı onay alınmıştır.



4. BULGULAR

Hasta grubunda, kişilerin %55 (n=33)'i kadın, %45 (n=27)'i erkektir. Kontrol grubunda, kişilerin %53,3 (n=32)'ü kadın, %46,7 (n=28)'si erkektir. Gruplar arasında, cinsiyet sıklıkları bakımından anlamlı fark yoktur ($p=0,855$). Yaş ortalamaları, hasta grubunda $56,5\pm6,4$ yıl ve kontrol grubunda $55,2\pm9,0$ yıldır. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,737$).

4.1. Antropometrik Ölçümler

Vücut kitle indeksi ortalamaları, hasta grubunda $32,0\pm4,7$ kg/m², kontrol grubunda $32,9\pm3,3$ kg/m²'dir. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,202$).

Yağ kitlesi ortalamaları, hasta grubunda $30,1\pm8,8$ kg ve kontrol grubunda $30,9\pm4,9$ kg'dır. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,510$).

Yağsız kitle ortalamaları, hasta grubunda $52,1\pm9,4$ kg ve kontrol grubunda $49,9\pm6,4$ kg'dır. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,151$).

Yağ yüzdesi ortalamaları, hasta grubunda $36,1\pm8,8$ ve kontrol grubunda $39,3\pm5,0$ 'dir. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,052$).

Bel çevresi ortalamaları, hasta grubunda $94,0\pm8,0$ cm ve kontrol grubunda $91,8\pm5,6$ cm'dir. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,079$).

Antropometrik ölçümlerin sonuçları tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Antropometrik ölçümlerin sonuçları

Değişken Adı	Hasta (n=60)*	Kontrol (n=60)*	p değeri**
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	32,0±4,7	32,9±3,3	0,202
Yağ kitlesi (kg)	30,1±8,8	30,9±4,9	0,510
Yağsız kitle (kg)	52,1±9,4	49,9±6,4	0,151
Yağ Yüzdesi (%)	36,1±8,8	39,3±5,0	0,052
Bel çevresi (cm)	94,0±8,0	91,8±5,6	0,079

*Ortalama ± standart sapma verilmiştir.

**p < 0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır.

4.2. Açlık Plazma Glukozu, Açlık İnsülin Düzeyi, HOMA-IR Sonuçları

Açlık plazma glukozu ortalamaları, hasta grubunda 86,6±8,3 mg/dL ve kontrol grubunda 86,5±8,6 mg/dL'dir. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur (p=0,983).

Açlık insülin düzeyi ortalamaları, hasta grubunda 12,6±4,8 µIU/mL ve kontrol grubunda 10,6±4,1 µIU/mL'dir. Hasta grubunda insülin ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir (**p=0,016**).

HOMA-IR ortalamaları, hasta grubunda 3,0±1,1 ve kontrol grubunda 2,5±0,9'dur. Hasta grubunda HOMA-IR ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir (**p=0,010**).

Nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastaların %56,7 (n=34)'sinde insülin direnci vardır, %43,3 (n=26)'ünde ise insülin direnci yoktur. Kontrol grubunda, kişilerin %33,3 (n=20)'ünde insülin direnci vardır, %66,7 (n=40)'sinde ise insülin direnci yoktur. Hasta grubunda, insülin direnci olanların sayısı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde fazladır (**p=0,010**).

Açlık plazma glukozu, açlık insülin düzeyi, HOMA-IR ve insülin direnci sonuçları tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8. Açlık plazma glukozu, açlık insülin düzeyi, HOMA-IR ve insülin direnci sonuçları

Değişken adı	Hasta (n=60)*	Kontrol (n=60)*	p değeri**
Açlık Plazma glukozu (mg/dL)	86,6±8,3	86,5±8,6	0,983
Açlık İnsülin Düzeyi (µIU/mL)	12,6±4,8	10,6±4,1	0,016
HOMA-IR	3,0±1,1	2,5±0,9	0,010
İnsülin Direnci %, (n)	Var 56,7 (34)	33,3 (20)	0,010
Yok	43,3 (26)	66,7 (40)	

*Sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma, nominal değişkenler için yüzde (n = sayı) verilmiştir.

**p < 0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır.

4.3. Serum Açlık Lipidleri ve Kan Basıncı Profili Sonuçları

Total kolesterol ortalamaları, hasta grubunda 200,4±35,9 mg/dL ve kontrol grubunda 190,9±44,5 mg/dL’dir. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur (p=0,202).

LDL kolesterol ortalamaları, hasta grubunda 122,2±30,0 mg/dL ve kontrol grubunda 114,2±39,2 mg/dL’dir. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur (p=0,213).

HDL kolesterol ortalamaları, hasta grubunda 49,1±12,1 mg/dL ve kontrol grubunda 51,7±15,4 mg/dL’dir. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur (p=0,306).

Trigliserid ortalamaları, hasta grubunda 143,0±57,8 mg/dL ve kontrol grubunda 128,3±57,6 mg/dL'dir. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur (p=0,175).

Sistolik kan basıncı ortalamaları hasta grubunda 131,0±10,8 mmHg ve kontrol grubunda 124,5±11,5 mmHg'dir. Gruplar arasında anlamlı fark vardır (**p=0,004**).

Diyastolik kan basıncı ortalamaları hasta grubunda 83,9±8,8 mmHg ve kontrol grubunda 76,5±8,9 mmHg'dir. Gruplar arasında anlamlı fark vardır (**p=0,001**).

Lipid ve kan basıncı profili sonuçları tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9: Serum açlık lipidleri ve kan basıncı profili sonuçları

Değişken adı	Hasta (n=60)*	Kontrol (n=60)*	p değeri**
Total Kolesterol (mg/dL)	200,4±35,9	190,9±44,5	0,202
LDL Kolesterol (mg/dL)	122,2±30,0	114,2±39,2	0,213
HDL Kolesterol (mg/dL)	49,1±12,1	51,7±15,4	0,306
Trigliserid (mg/dL)	143,0±57,8	128,3±57,6	0,175
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	131,0±10,8	124,5±11,5	0,004
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	83,9±8,8	76,5±8,9	0.001

*Ortalama ± standart sapma verilmiştir.

**p < 0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır.

4.4. Tam Kan Sayımı, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Platelet/Lenfosit Oranı, CRP ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı Sonuçları

Hemoglobin ortalamaları, hasta grubunda $14,1\pm1,2$ g/L ve kontrol grubunda $14,1\pm1,1$ g/L'dir. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,998$).

Trombosit sayısı ortalamaları, hasta grubunda $256933\pm48107/\text{mm}^3$ ve kontrol grubunda $262333\pm60212/\text{mm}^3$ 'tür. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,588$).

Beyaz küre sayısı ortalamaları, hasta grubunda $7789\pm1908/\text{mm}^3$ ve kontrol grubunda $7406\pm1552/\text{mm}^3$ tür. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,230$).

Ortalama platelet hacmi ortalamaları, hasta grubunda $9,6\pm1,2$ fL ve kontrol grubunda $9,3\pm0,7$ fL'dir. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,114$).

Platelet dağılım genişliği ortalamaları, hasta grubunda $16,0\pm0,4$ fL ve kontrol grubunda $16,1\pm0,3$ fL'dir. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,359$).

Nötrofil sayısı ortalamaları, hasta grubunda $4794\pm1613/\text{mm}^3$ ve kontrol grubunda $4542\pm1190/\text{mm}^3$ 'tür. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,741$).

Lenfosit sayısı ortalamaları, hasta grubunda $2398\pm853/\text{mm}^3$ ve kontrol grubunda $2238\pm589/\text{mm}^3$ 'tür. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,667$).

Nötrofil/lenfosit oranı ortalamaları, hasta grubunda $2,1\pm0,8$ ve kontrol grubunda $2,1\pm0,8$ 'dir. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,785$).

Platelet/lenfosit oranı ortalamaları, hasta grubunda $116,1\pm36,3$ ve kontrol grubunda $112,7\pm35,9$ 'dir. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,375$).

CRP ortalamaları, hasta grubunda $4,2\pm3,0$ mg/lt ve kontrol grubunda $4,2\pm2,7$ mg/lt'dir. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,834$).

Eritrosit sedimentasyon hızı, hasta grubunda $14,9\pm6,7$ mm/saat ve kontrol grubunda $13,5\pm5,5$ mm/saattir. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,223$).

Tablo 10'da hemoglobin, trombosit sayısı, beyaz küre sayısı, ortalama platelet hacmi, platelet dağılım genişliği, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı sonuçları özetlenmiştir.

Tablo 10: Tam kan sayımı, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı sonuçları

Değişken adı	Hasta (n=60)*	Kontrol (n=60)*	p değeri**
Hemoglobin (g/L)	14,1±1,2	14,1±1,1	0,998
Trombosit Sayısı (sayı/mm ³)	256933±48107	262333±60212	0,588
Beyaz Küre Sayısı (sayı/mm ³)	7789±1908	7406±1552	0,230
Ortalama Platelet Hacmi (fL)	9,6±1,2	9,3±0,7	0,114
Platelet Dağılım Genişliği (fL)	16,0±0,4	16,1±0,3	0,359
Nötrofil Sayısı (sayı/mm ³)	4794±1613	4542±1190	0,741
Lenfosit Sayısı (sayı/mm ³)	2398±853	2238±589	0,667
Nötrofil/Lenfosit oranı	2,16±0,87	2,16±0,83	0,785
Platelet/Lenfosit oranı	116,1±36,3	112,7±35,9	0,375
CRP (mg/lt)	4,2±3,0	4,2±2,7	0,834
Eritrosit Sedimentasyon Hızı (mm/saat)	14,9±6,7	13,5±5,5	0,223

*Ortalama ± standart sapma verilmiştir.

**p < 0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır.

4.5. HOMA–IR ile Ortalama Platelet Hacmi, Platelet Dağılım Genişliği, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Platelet/Lenfosit Oranı Sonuçlarının Korelasyon Analizi

Nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda, yeni inflamatuvar değerler ile HOMA–IR değerleri arasındaki ilişki araştırıldığında, şu sonuçlara ulaşılmıştır; ortalama platelet hacmi ile HOMA–IR değerleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktur ($r=-0,019$; $p=0,885$), platelet dağılım genişliği ile HOMA–IR değerleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktur ($r=0,150$; $p=0,252$), nötrofil/lenfosit oranı ile HOMA–IR değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r=-0,102$; $p=0,440$), platelet/lenfosit oranı ile HOMA–IR değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($r=-0,200$; $p=0,126$). Sonuçlar tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11: HOMA–IR ile ortalama platelet hacmi, platelet dağılım genişliği, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranının korelasyon analizi sonuçları

Değer *	Korelasyon Katsayısı	p değeri**
Ortalama platelet hacmi	-0,019	0,885
Platelet dağılım genişliği	0,150	0,252
Nötrofil/lenfosit oranı	-0,102	0,440
Platelet/lenfosit oranı	-0,200	0,126

*Hasta grubunda değişkenlerin HOMA – IR ile korelasyonlarına bakılmıştır.

** $p < 0,05$ anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır.

4.6. HOMA–IR ile VKİ, Yağ Kütlesi, Yağsız Kitle, Yağ Yüzdesi, Bel Çevresi, Kitle Boyutu ve Kitlenin Hounsfield Ünitesi (HU) değerlerinin Korelasyon Analizi

HOMA–IR ile VKİ ($r=0,150$; $p=0,253$), yağ kütlesi ($r=0,236$; $p=0,069$), yağsız kitle ($r=0,028$; $p=0,830$), yağ yüzdesi ($r=0,177$; $p=0,176$), bel çevresi ($r=0,003$; $p=0,982$) ve kitle boyutu ($r=-0,035$; $p=0,792$) arasında anlamlı korelasyon yoktur.

Tablo 12: HOMA–IR ile VKİ, yağ kütlesi, yağsız kitle, yağ yüzdesi, bel çevresi, kitle boyutunun ve hounsfield ünitesinin korelasyon analizi sonuçları

Değer *	Korelasyon Katsayısı	p değeri**
VKİ	0,150	0,253
Yağ Kütlesi	0,236	0,069
Yağsız Kitle	0,028	0,830
Yağ Yüzdesi	0,177	0,176
Bel Çevresi	0,003	0,982
Adrenal Kitle Boyutu	-0,035	0,792
HU	-0,173	0,186

*Hasta grubunda değişkenlerin HOMA – IR ile korelasyonlarına bakılmıştır.

** $p < 0,05$ anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır.

4.7. Yağ Kitlesi ile Ortalama Platelet Hacmi, Platelet Dağılım Genişliği, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Platelet/Lenfosit Oranı Sonuçlarının Korelasyon Analizi

Nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda, yeni inflamatuvar değerler ile yağ kitlesi arasındaki ilişki araştırıldığında, şu sonuçlara ulaşılmıştır; ortalama platelet hacmi ile yağ kitlesi arasında anlamlı bir korelasyon yoktur ($r=-0,041$; $p=0,757$), platelet dağılım genişliği ile yağ kitlesi arasında anlamlı bir korelasyon yoktur ($r=-0,100$; $p=0,499$), nötrofil/lenfosit oranı ile yağ kitlesi arasında ($r=-0,134$; $p=0,308$) ve platelet/lenfosit oranı ile yağ kitlesi arasında ($r=-0,016$; $p=0,903$) anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Sonuçlar tablo 13’de özetlenmiştir.

Tablo 13: Yağ kitlesi ile korelasyon analizi sonuçları

Değer *	Korelasyon Katsayısı	p değeri**
Ortalama platelet hacmi	-0,041	0,757
Platelet dağılım genişliği	-0,100	0,499
Nötrofil/lenfosit oranı	-0,134	0,308
Platelet/lenfosit oranı	-0,016	0,903

*Hasta grubunda değişkenlerin yağ kitlesi ile korelasyonlarına bakılmıştır.

** $p < 0,05$ anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır.

4.8. Yağsız Kitle ile Ortalama Platelet Hacmi, Platelet Dağılım Genişliği, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Platelet/Lenfosit Oranı Sonuçlarının Korelasyon Analizi

Nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda, yeni inflamatuvar değerler ile yağsız kitle arasındaki ilişki araştırıldığında, şu sonuçlara ulaşılmıştır; ortalama platelet hacmi ile yağsız kitle arasında anlamlı bir korelasyon yoktur ($r=0,019$; $p=0,884$), platelet dağılım genişliği ile yağsız kitle arasında anlamlı bir korelasyon yoktur ($r=-0,054$; $p=0,679$), platelet/lenfosit oranı ile yağsız kitle arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($r=0,010$; $p=0,937$), nötrofil/lenfosit oranı ile yağsız kitle arasında düşük orta derecede pozitif yönde korelasyon bulunmuştur (**$r=0,260$; $p=0,045$**). Sonuçlar tablo 14’de özetlenmiştir.

Tablo 14: Yağsız kitle ile korelasyon analizi sonuçları

Değer *	Korelasyon Katsayısı	p değeri**
Ortalama platelet hacmi	0,019	0,884
Platelet dağılım genişliği	- 0,054	0,679
Nötrofil/lenfosit oranı	0,260	0,045
Platelet/lenfosit oranı	0,010	0,937

*Hasta grubunda değişkenlerin yağsız kitle ile korelasyonlarına bakılmıştır.

** $p < 0,05$ anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır.

4.9. Yağ Yüzdesi ile Ortalama Platelet Hacmi, Platelet Dağılım Genişliği, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Platelet/Lenfosit Oranı Sonuçlarının Korelasyon Analizi

Nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda, yeni inflamatuvar değerler ile yağ yüzdesi arasındaki ilişki araştırıldığında, şu sonuçlara ulaşılmıştır; ortalama platelet hacmi ile yağ yüzdesi arasında anlamlı bir korelasyon yoktur ($r=-0,037$; $p=0,782$), platelet dağılım genişliği ile yağ yüzdesi arasında anlamlı bir korelasyon yoktur ($r=0,112$; $p=0,354$), nötrofil/lenfosit oranı ile yağ yüzdesi arasında ($r=-0,204$; $p=0,118$) ve platelet/lenfosit oranı ile yağ yüzdesi arasında ($r=0,018$; $p=0,890$) anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Sonuçlar tablo 15’de özetlenmiştir.

Tablo 15: Yağ yüzdesi ile korelasyon analizi sonuçları

Değer *	Korelasyon Katsayısı	p değeri**
Ortalama platelet hacmi	-0,037	0,782
Platelet dağılım genişliği	-0,112	0,354
Nötrofil/lenfosit oranı	-0,204	0,118
Platelet/lenfosit oranı	0,018	0,890

*Hasta grubunda değişkenlerin yağ yüzdesi ile korelasyonlarına bakılmıştır.

** $p < 0,05$ anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır.

4.10. Bel Çevresi ile Ortalama Platelet Hacmi, Platelet Dağılım Genişliği, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Platelet/Lenfosit Oranı Sonuçlarının Korelasyon Analizi

Nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda, yeni inflamatuvar değerler ile bel çevresi arasındaki ilişki araştırıldığında, şu sonuçlara ulaşılmıştır;

ortalama platelet hacmi ile bel çevresi arasında anlamlı bir korelasyon yoktur ($r=0,206$; $p=0,114$), platelet dağılım genişliği ile bel çevresi arasında anlamlı bir korelasyon yoktur ($r=-0,048$; $p=0,713$), nötrofil/lenfosit oranı ile bel çevresi arasında ($r=-0,137$; $p=0,295$) ve platelet/lenfosit oranı ile bel çevresi arasında ($r=-0,149$; $p=0,256$) anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Sonuçlar tablo 16’da özetlenmiştir.

Tablo 16: Bel çevresi ile korelasyon analizi sonuçları

Değer *	Korelasyon Katsayısı	p değeri**
Ortalama platelet hacmi	0,206	0,114
Platelet dağılım genişliği	-0,048	0,713
Nötrofil/lenfosit oranı	-0,137	0,295
Platelet/lenfosit oranı	-0,149	0,256

*Hasta grubunda değişkenlerin bel çevresi ile korelasyonlarına bakılmıştır.

** $p < 0,05$ anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır.

4.11. Kitlenin Boyutu ile Ortalama Platelet Hacmi, Platelet Dağılım Genişliği, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Platelet/Lenfosit Oranı Korelasyon Analizi

Nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda, yeni inflamatuvar değerler ile kitlenin boyutu arasındaki ilişki araştırıldığında, şu sonuçlara ulaşılmıştır; ortalama platelet hacmi ile kitlenin boyutu arasında anlamlı bir korelasyon yoktur ($r=-0,200$; $p=0,126$), platelet dağılım genişliği ile kitlenin boyutu arasında anlamlı bir korelasyon yoktur ($r=-0,114$; $p=0,387$), nötrofil/lenfosit oranı ile kitlenin boyutu arasında ($r=-0,029$; $p=0,829$) ve platelet/lenfosit oranı ile kitlenin boyutu arasında ($r=0,012$; $p=0,930$) anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Sonuçlar tablo 17’de özetlenmiştir.

Tablo 17: Kitlenin boyutu ile korelasyon analizi sonuçları

Değer *	Korelasyon Katsayısı	p değeri**
Ortalama platelet hacmi	-0,200	0,126
Platelet dağılım genişliği	-0,114	0,387
Nötrofil/lenfosit oranı	-0,029	0,829
Platelet/lenfosit oranı	0,012	0,930

*Hasta grubunda değişkenlerin kitle boyutu ile korelasyonlarına bakılmıştır.

** $p < 0,05$ anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır.

4.12. Açlık Plazma Glukozu ile Ortalama Platelet Hacmi, Platelet Dağılım Genişliği, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Platelet/Lenfosit Oranı Korelasyon Analizi

Nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda, yeni inflamatuvar değerler ile açlık plazma glukozu arasındaki ilişki araştırıldığında, şu sonuçlara ulaşılmıştır; ortalama platelet hacmi ile açlık plazma glukozu arasında anlamlı bir korelasyon yoktur ($r=0,034$; $p=0,714$), platelet dağılım genişliği ile açlık plazma glukozu arasında anlamlı bir korelasyon yoktur ($r=-0,007$; $p=0,937$), nötrofil/lenfosit oranı ile açlık plazma glukozu arasında ($r=-0,098$; $p=0,285$) ve platelet/lenfosit oranı ile açlık plazma glukozu arasında ($r=0,026$; $p=0,776$) anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Sonuçlar tablo 18’de özetlenmiştir.

Tablo 18: Açlık plazma glukozu ile korelasyon analizi sonuçları

Değer *	Korelasyon Katsayısı	p değeri**
Ortalama platelet hacmi	0,034	0,714
Platelet dağılım genişliği	-0,007	0,937
Nötrofil/lenfosit oranı	-0,098	0,285
Platelet/lenfosit oranı	0,026	0,776

**Hasta grubunda değişkenlerin açlık plazma glukozu ile korelasyonlarına bakılmıştır.*

***p < 0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır.*

4.13. Açlık İnsülin Düzeyi ile Ortalama Platelet Hacmi, Platelet Dağılım Genişliği, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Platelet/Lenfosit Oranı Korelasyon Analizi

Nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda, yeni inflamatuvar değerler ile açlık insülin düzeyi arasındaki ilişki araştırıldığında, şu sonuçlara ulaşılmıştır; ortalama platelet hacmi ile açlık insülin düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon yoktur ($r=-0,056$; $p=0,546$), platelet dağılım genişliği ile açlık insülin düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon yoktur ($r =0,001$; $p=0,987$), nötrofil/lenfosit oranı ile açlık insülin düzeyi arasında ($r=0,040$; $p=0,664$) ve platelet/lenfosit oranı ile açlık insülin düzeyi arasında ($r=-0,115$; $p=0,212$) anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Sonuçlar tablo 19’da özetlenmiştir.

Tablo 19: Açlık insülin düzeyi ile korelasyon analizi sonuçları

Değer *	Korelasyon Katsayısı	p değeri**
Ortalama platelet hacmi	-0,056	0,546
Platelet dağılım genişliği	0,001	0,987
Nötrofil/lenfosit oranı	0,040	0,664
Platelet/lenfosit oranı	0,115	0,212

**Hasta grubunda değişkenlerin açlık insülin düzeyi ile korelasyonlarına bakılmıştır.*

***p < 0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır.*

4.14. Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncı ile Ortalama Platelet Hacmi, Platelet Dağılım Genişliği, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Platelet/Lenfosit Oranı Korelasyon Analizi

Nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda, yeni inflamatuvar değerler ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasındaki ilişki araştırıldığında, şu sonuçlara ulaşılmıştır; ortalama platelet hacmi ile sistolik kan basıncı ($r=0,122$; $p=0,185$) ve diyastolik kan basıncı ($r=0,119$; $p=0,196$) arasında anlamlı bir korelasyon, platelet dağılım genişliği ile sistolik kan basıncı ($r=-0,007$; $p=0,942$) ve diyastolik kan basıncı ($r=-0,009$; $p=0,921$) arasında anlamlı bir korelasyon yoktur, nötrofil/lenfosit oranı ile sistolik kan basıncı ($r=0,036$; $p=0,696$) ve diyastolik kan basıncı ($r=0,067$; $p=0,469$) arasında anlamlı korelasyon yoktur, platelet/lenfosit oranı ile sistolik kan basıncı ($r=0,011$; $p=0,908$) ve diyastolik kan basıncı ($r=0,006$; $p=0,952$) arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Sonuçlar tablo 20 ve 21’de özetlenmiştir.

Tablo 20: Sistolik kan basıncı ile korelasyon analizi sonuçları

Değer *	Korelasyon Katsayısı	p değeri**
Ortalama platelet hacmi	0,122	0,185
Platelet dağılım genişliği	-0,007	0,942
Nötrofil/lenfosit oranı	0,036	0,696
Platelet/lenfosit oranı	0,011	0,908

**Hasta grubunda değişkenlerin sistolik kan basıncı ile korelasyonlarına bakılmıştır.*

***p < 0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır.*

Tablo 21: Diyastolik kan basıncı ile korelasyon analizi sonuçları

Değer *	Korelasyon Katsayısı	p değeri**
Ortalama platelet hacmi	0,119	0,196
Platelet dağılım genişliği	-0,009	0,921
Nötrofil/lenfosit oranı	0,067	0,469
Platelet/lenfosit oranı	0,006	0,952

**Hasta grubunda değişkenlerin diyastolik kan basıncı ile korelasyonlarına bakılmıştır.*

***p < 0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır.*

4. 15. Lojistik Regresyon Analizi

Bağımsız Değişken	Univariate		Multivariate	
	RR (%95 GA)	p değeri	RR (%95 GA)	p değeri
MPV	0,715 (0,460-1,113)	0,137	0,566 (0,299-1,074)	0,082
PDW	1,221 (0,362-4,122)	0,747	1,797 (0,341-9,470)	0,489
NLR	0,646 (0,351-1,188)	0,160	0,702 (0,307-1,605)	0,402
PLR	1,006 (0,992-1,020)	0,388	0,989 (0,971-1,009)	0,281
Yağ Kitleşi	1,054 (0,990-1,121)	0,098	1,150 (0,817-1,620)	0,423
Yağsız Kitle	0,979 (0,927-1,034)	0,442	0,968 (0,803-1,166)	0,730
Yağ Yüzdesi	1,043 (0,982-1,107)	0,172	0,900 (0,586-1,383)	0,630
Bel Çevresi	0,981 (0,920-1,046)	0,562	0,977 (0,891-1,071)	0,615
Total Kolesterol	1,008 (0,994-1,023)	0,269	1,562 (0,730-3,343)	0,251
LDL Kolesterol	1,013	0,168	0,649	0,264

	(0,995- 1,031)		(0,304- 1,385)	
HDL Kolesterol	0,987 (0,945- 1,030)	0,536	0,633 (0,295- 1,359)	0,241
Trigliserid	1,001 (0,992- 1,010)	0,829	0,913 (0,783- 1,064)	0,245

**Bağımlı değişken olan insülin direnci, 0: yok 1: var olarak kodlanmıştır.*



5. TARTIŞMA

Biz, bu çalışmada nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda subklinik cushing sendromu olmasa bile insülin direncinin varolduğunu gösterdik. İnsülin direnci nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda subklinik bir inflamasyon olmadan da meydana gelebilmektedir. Hastalarımızda yeni inflamatuvar markerlar olan MPW, PDW, N/L ve P/L oranlarında herhangi bir değişiklik olmadığını gösterdik. Bu hastalardaki insülin direnci metabolik sendromdan da bağımsız olarak gözlenmektedir. Bizim bilgilerimize göre yaptığımız bu çalışma literatürdeki ilk çalışmadır.

Literatürde, insülin direnci ile sistemik inflamasyonu ilişkilendiren çalışmalar vardır, bu çalışmalarda, insülin direncinde oluşan sistemik inflamasyonun başlangıç noktasının yağ dokusu olduğu, adipozit kaynaklı TNF- α , IL-6, resistin, leptin, adiponektin, MCP-1, PAI-1 ve anjiotensinojen gibi biyoaktif maddelerin bu inflamatuvar sürecin gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (269-272).

Çalışmamıza benzer olarak Barutçu ve ark. (273)'nın yaptığı bir çalışmada 30 adrenal insidentalomalı hasta ve 66 kontrol grubu karşılaştırıldığında vücut kitle indeksi aynı bile olsa açlık plazma glukozu ve HOMA-IR değerleri yüksek bulunmuş olup, insülin rezistansının adrenal insidentalomalı hastalarda belirgin arttığı gösterilmiş olsa da fizyopatolojiyi açıklayacak bir çalışma değildir. Bizim çalışmamızda açlık plazma glukozu yüksek olan (>100 mg/dl) hastalar ve aşikar diyabeti olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu nedenle bizim çalışmamızda tespit edilen HOMA-IR artışı metabolik sendrom parametrelerinden bağımsız insülin direnci artışı olduğunu gösteren önemli bir veri sağlamıştır.

Ivovic ve ark. (274)'nın yaptığı bir çalışmada HOMA-IR'ye göre insülin direncini ölçmede daha sensitif olduğu bilinen ISI-compasite (index of whole-body insülin sensitivity) ve QUICKI (quantitative insülin sensitivity check index) kullanılmıştır. Bu çalışmada adrenal insidentalomalı hastalar kontrollerle ve subklinik cushing sendromlu hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldıklarında insülin rezistansında kontrollere göre anlamlı fark bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise HOMA-IR formülü kullanılarak insülin rezistansı hesaplanmış olup kontrol grubuna göre nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı grupta anlamlı olarak insülin

rezistansı bulunmuştur. İnsülin direnci ölçüm metodları da adrenal insidentalomalı hastalarda insülin direncini etkiliyor olabilir. En sensitif test olan euglisemik hiperinsülinemik clomp testi yapılması zor olduğundan küçük hasta gruplarına uygulanabilmektedir. Bu nedenle çalışmaların çoğu HOMA-IR ile yapılmaktadır. Turan ve ark. (275)'nin yaptığı diğer bir çalışmada adrenal insidentalomalı hastalarda metabolik parametreler değerlendirildiğinde adrenal insidentalomalı hastaların % 56'sında insülin rezistansını gösteren bozulmuş açlık glukozu ve tip 2 diabetes mellitus tespit edilmiştir. Terzolo ve ark. (78)'nin yaptığı 41 hastalık adrenal insidentalomalı başka bir çalışmada kontrol grubu ile açlık plazma glukozu arasında fark tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda adrenal insidentalomalı hastalarla kontrol grubu arasında açlık plazma glukozu açısından fark bulunamamıştır.

Adrenal insidentalomalı hastaların %5-10'unda subklinik cushing sendromundan bahsedilebilir. Subklinik cushing sendromunun hiperkortizolizme sebep olarak metabolik sendroma neden olduğu, adrenal kitle cerrahi olarak çıkarıldığında metabolik sendromun gelişen bazı komponentlerinin düzeldiği araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır (276). Subklinik cushing sendromu tanı kriterleri kesin olmayıp tartışma hala devam etmektedir. Cristina Eller ve ark. (277)'na göre subklinik cushing sendromu tanısı 24 saatlik idrarda serbest kortizol >60 mcg/24 saat, 1 mg deksametazon supresyon testi sonrası kortizol >3 mcg/dl, ACTH < 10 pg/ml, gece yarısı serum kortizolü 5.4 mcg/dl olmasıdır. Bazı çalışmalarda 1 mg deksametazon supresyon testi sonrası kortizol 5 mcg/dl cutt off değeri olarak önerilmektedir. Cutt off değeri 1,8 mcg/dl olarak alındığında sensitivite % 75-100, spesifite % 67-72 olarak bulunmuştur (278). Subklinik cushing sendromu biyokimyasal bir tanı olduğu için biz çalışmamızda 1,8 mcg/dl cutt off değerini kullandık. Bizim çalışmamızda hastaların hiçbirinde 1 mg deksametazon supresyon testi sonrası kortizol değeri 1,8 mcg/dl ve üzerinde değildi. Dolayısıyla hastalarımızda subklinik cushing sendromu yoktu. Bu durum insülin rezistansındaki bu artışın subklinik cushing sendromundan bağımsız olduğunu düşündürmüştür. Bu verilere göre insülin rezistansının sebebi subklinik cushing sendromu olmayabilir. İnsülin rezistansı fizyopatolojisini açıklayacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Cristina Eller ve ark. (277)'nin yaptığı çalışmada subklinik cushing sendromlu adrenal insidentalomalı hastaların kitleleri çıkarıldıktan sonra metabolik parametrelerinin düzeldiği ve hipokortizolemi geliştiği gözlenmiştir. Ancak bizim

hasta popülasyonunun hiçbirinde operasyon uygulanmamış olup veriler asemptomatik olarak izlenen adrenal insidentalomalı hasta grubundan elde edilmiştir.

Adrenal adenomlu hastalara yaklaşımda, son yıllarda ve özellikle subklinik cushing sendromunun tanımlanmasından sonra, metabolik problemlerin varlığı daha sık irdelenir olmuştur. Literatürde birçok çalışmada adrenal adenomlu bireylerde hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus, glukoz intoleransı gibi metabolik sendrom bileşenleri saptanmıştır. Ancak, bu bulguların adrenal adenomu olan hastalardaki kortizol otonomisinin bir sonucu olup olmadığı tartışma konusudur (279-281).

Gabriella ve ark. (282)'nin yaptığı bir çalışmada adrenal insidentalomalı kadınlarda DEXA (dual-energy x-ray absorptiometry) ile bakılan vücut kompozisyonlarını araştırdıklarında hem adrenal insidentalomalı hastaların hem de cushing sendromlu hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre overweight oldukları ve santral yağ dokularında artma olduğu bildirilmiştir. Abdominal yağlanma cushing sendromlu olgularda adrenal insidentalomalı hastalara göre çok daha belirgindir. Gabriella ve ark. (282) bu yağ dağılımı paterninin metabolik sendroma yol açan bir değişiklik olduğunu ilk kez vurgulamışlardır. Santral obezitenin temel mekanizmasının glukokortikoidler olduğu ileri sürülmüştür. Glukokortikoidler adipoz doku stromal hücrelerinin diferansiasyonunu regüle ederler ve adiposit fonksiyonlarına etki ederler. Bizim çalışmamızda bu yüzden vücut kitle indeksi ve bel çevresi nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarinkine benzer kontrol grubu seçilmiştir. MPV, PDW, N/L oranı, P/L oranını değerlendirmede vücut kitle indeksi ve bel çevresinden etkilenmeden anlamlı bir fark bulunamamıştır. Oysa Gabriella ve ark.'nın yaptığı çalışmada adrenal insidentalomalı hastalarda bel çevresi daha fazla bulunmuştur.

Metabolik sendromun diğer parametreleri olan trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, kan basıncında artma Gabriella ve ark. (282)'nin yaptığı çalışmada adrenal insidentaloma ve cushing sendromlu hastalarda kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Melpomeni ve ark. (283)'nin yaptığı diğer bir çalışmada, nonfonksiyonel adrenal adenomu olan hastalarla sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış, metabolik sendromun bir komponenti olan hipertansiyon irdelenmiş, hasta grubunun sistolik ve diyastolik ortalama kan basıncı daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak, hastaların serum trigliserid düzeyinin yüksek ve HDL kolesterol

düzeşinin düşük olduğu ve LDL kolesterol düzeşinin kontrol grubundan farksız olduğu bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda, fonksiyon göstermeyen adrenal adenomu olan olguların olumsuz kardiyometabolik prognostik faktörler sergilediği düşünölmüştür. Bizim çalışmamızda ise lipit parametreleri açısından böyle bir fark saptanmamıştır. Ünal ve ark. (284)'nın yaptığı diğer bir çalışmada ise hastalarda lipid profilinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış olduğu sonucuna varılmıştır. Fakat bu çalışmada, kontrol grubunun VKİ ortalaması hasta grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktür. Bizim çalışmamızda ise, hasta ve kontrol grubu arasında VKİ açısından anlamlı bir fark yoktur. Ünal ve arkadaşlarının çalışmasında lipid profilinin anlamlı düzeyde yüksek çıkmasının nedeni aslında hasta grubunun VKİ'inin yüksek çıkmış olması olabilir. (285-287).

Morelli ve ark. (288) 333 adrenal kitlesi olan ve özellikle subklinik cushing sendromu ve bozulmuş glukoz metabolizması olan olgularda dislipidemi prevalansının yüksek olduğunu göstermişlerdir. Dislipideminin subklinik cushing sendromlu hastalardan çok bozulmuş glukoz metabolizması olan hastalarda olduğunu vurgulamışlardır. Yine aynı çalışmada subklinik cushing sendromu olmayan ve bozulmuş glukoz metabolizması olmayan grupta total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol değerleri kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise bozulmuş glukoz toleransı olan hastaları çalışmaya dahiletmediğimizden nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalardaki lipit düzeylerinin kontrol grubundan farklı bulunmamasını açıklayabilir. Yine aynı çalışmada Morelli ve ark. (288) insülin rezistansında glukortikoid reseptör sensitivitesinin rol oynadığını ve glukortikoid reseptör polimorfizmin de metabolik komplikasyonların gelişiminde olası rolü olduğunu göstermişlerdir.

Bernini ve ark. (289), nonfonksiyonel adrenal insidentaloması olan dokuz hastada artmış hipertansiyon oranları bulmuş, adrenalektomi sonrası olguların kan basıncı ölçümlerinin normale döndüğü saptanmıştır. Benzer şekilde, Midarikawa ve ark. (290), bu grup hastaların %58'inde hipertansiyon teşhis etmiştir. 1004 hastayla yapılan çok merkezli bir çalışmada ise, kan basıncı değerleri, nonfonksiyonel adrenal adenomu olan olgularda sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (291). Bizim çalışmamızda da sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

MPV, plateletlerin ortalama boyutunun ve platelet aktivitesinin bir indikatörüdür. Bizim çalışmamızda platelet fonksiyonunun etkilenmemiş olması benign nonfonksiyonel adrenal insidentalomaların malign kitlelerden farklı olarak subklinik bir inflamasyona eşlik etmediğini düşündürmektedir. Platelet aktivitesi birçok hastalığın patofizyolojisinde rol oynamaktadır ve sistemik inflamatuvar yanıtın ortaya çıktığı durumlarda değişkenlik göstermektedir. Platelet aktivasyonu tümör gelişimini, anjiogenezis ve metastaz oluşumunu etkilemektedir. Bir çok kanser türünde tromboza eğilim ve kemik iliğinde etkilenme ortaya çıkarır. Megakaryositik maturasyon, platelet üretimi ve platelet büyüklüğü etkilenir. Çeşitli sitokinlerde de artış saptanır. IL-6, G-CSF, M-CSF gibi tümör mikroçevresinde de sitokinlerin arttığı bilinmektedir. IL-6 tümörögenезisi uyaran önemli bir sitokindir. MPV ile IL-6 ve trombopoetin arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (292). Rutinde basit yöntemlerle bakılan MPV bu anlamda önemlidir. Literatürde MPV'nin sistemik subklinik inflamasyonla ve diabetes mellitus gibi subklinik inflamasyonla seyreden hastalıklarla ilişkili olduğuna dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

Çoban ve ark. (293) tarafından yapılan bir çalışmada 50 normoglisemik, 50 diyabetik, 50 bozulmuş açlık glukozu olan bireyde MPV bakılmış, çalışma sonunda diyabetik grup ve bozulmuş açlık glukozu olan grupta MPV'nin normoglisemik gruba göre önemli derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Diyabetik grupta bozulmuş açlık glukozu olan gruba göre MPV anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir.

Ateş ve ark. (294)'nın yaptığı bir çalışmada retinopati gelişmiş diyabetik hastalardaki retinopati dereceleri ile MPV arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Diyabette platelet aktivasyonunu artışı ve vasküler komplikasyon patogenezinin hala net olarak anlaşılamamış olmasının yanında platelet aktivasyonun yeni bir göstergesi olan MPV'nin artmasının önemli olduğunu göstermişlerdir. Başka bir çalışmada ise plateletlerden salınan büyüme faktörlerinin diyabetik komplikasyonlarda rolü olduğu vurgulanmıştır (295).

N. Papanas ve ark. (296)'nın yaptığı çalışmaya 265 tip 2 diyabetik hasta ve 151 nondiyabetik hasta dahil edilmiş olup çalışma sonunda diyabetik grupta MPV'nin nondiyabetik gruba göre önemli derecede artmış olduğu saptanmıştır, yine diyabetik grup içinde MPV mikrovasküler komplikasyon (retinopati ve mikroalbüminüri) olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Bizim

Çalışma grubumuzda ise diyabetik hastalar çalışma dışında bırakılmış olduğundan insülin rezistansı MPV'den bağımsız olarak yüksek bulunmuştur. Adrenal insidentalomalı hastalarda sistemik subklinik inflamatuvar marker olan MPV ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

N/L ve P/L oranları da, MPV gibi sistemik inflamatuvar yanıtın basit belirteçleridir. Ülkemizde, Kaya ve ark. (297)'nın aterosklerozun şiddeti ile N/L oranı arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere gerçekleştirdikleri çalışma, aterosklerozun inflamatuvar bir süreç olması nedeniyle önemlidir, bu çalışmanın sonucunda, şiddetli ateroskleroza olan hastalarda N/L oranı'nın hafif ateroskleroza olanlara ve ateroskleroza olmayan kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir, bu sonuç N/L oranı ile inflamatuvar hastalıklarının ilişkisi ile ilgili hipotezi desteklemektedir.

Lou ve ark. (48), inflamasyona bağlı olarak tip 2 diyabet hastalarında N/L oranının yüksek olacağı hipotezinden yola çıkarak gerçekleştirdikleri çalışmanın sonucunda, N/L oranının hasta grubunda yüksek olduğu, HOMA-IR'nin N/L oranı ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmiştir. Ayrıca N/L oranının meme, over, renal hücreli kanser, kolorektal kanser gibi birçok kanser türünde anlamlı prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (298-300).

Özyalvalı ve ark. (301), 120 meme kanserli ve 50 benign proliferatif meme hastalığı olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, preoperatif yüksek N/L oranının malign olguları tahmin etmede yüksek prediktif değeri olduğunu saptamışlardır. Aynı zamanda N/L oranının meme kanseri hastalarında anlamlı prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir.

N/L oranının kolorektal kanserlerde de prediktif etkisi araştırılmış olup Halazun ve arkadaşlarının yaptıkları 440 metastatik kolorektal kanser hastasını içeren retrospektif bir çalışmada sonuçlar değerlendirilmiştir. N/L oranı yüksek olan grubun artmış nüks ve ölüm riski ile birlikte olduğu saptanmıştır (298).

P/L oranının prediktif değeri ile ilgili yapılan çalışmalarda, over, kolorektal, özofagus, pankreas ve endometrium kanseri gibi malignitelere de yüksek P/L oranının kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (302-305).

Akboğa ve ark. (28)'nin yaptığı çalışmada metabolik sendrom olanlarla metabolik sendrom olmayanlar karşılaştırıldığında MPV'de belirgin fark olmamasına rağmen, P/L oranında belirgin artma bulunmuştur. Bunun platelet sayısından çok lenfositopeniden kaynaklandığı vurgulanmıştır.

Bangkok'ta Raungkawmanee ve ark. (306), 166 over kanserli hastada progresyonsuz ve genel sağkalım üzerine N/L ve P/L oranlarının etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada da yüksek PLR değerleri ile azalmış genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüş ($p=0,003$) ve N/L'ye göre P/L'nin daha prediktif bir değer ve bağımsız bir prognostik faktör olduğu düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda ise ne N/L ne de P/L oranları nonfonksiyonel adrenal adenomlarda kontrollerden farklı bulunmamış olması bu kitlelerdeki benign seyri işaret ediyor olabilir. Bizim verilerimizin prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Bizim çalışmamız retrospektif yapıldığından benign prognoza etkisinin olup olmadığı açık değildir.

Nonfonksiyonel adrenal kitlelerin niçin oluştuğu tam olarak bilinmemektedir. Son zamanlarda, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sisteminin genel tümör gelişimi ve ilerlemesi üzerindeki rolüne daha fazla dikkat edilmiştir. IGF sistemi birçok dokunun normal fonksiyonlarının sürdürülmesinde, kanser, diyabet gibi çeşitli hastalıkların gelişmesinde rol oynar. IGF sistemi üç ligand (IGF-1, IGF-2 ve insülin), üç tirozin kinaz reseptörü (IGF-1 reseptörü [IGF-1R], mannoz-6 fosfat IGF-2 reseptörü [M6P/IGF-2R] ve insülin reseptörü [IR] ve altı farklı IGF-bağlayıcı protein (IGF-BP 1-6) içerir (307). İnsülinin mitojenik etkisinden potansiyel olarak sorumlu olan farklı mekanizmalar vardır. Kronik hiperinsülinemi durumunda, insülin güçlü bir mitojenik aktivite gösteren IGF-1R (IGF-1 reseptörü)'yi bağlayabilir ve aktive edebilir. Üstelik, hiperinsülinemi, hepatik büyüme hormonu reseptörünün up regülasyonuna neden olabilir ve bu da, IGF-1 üretiminin dolaylı olarak artmasına neden olur (308,309). Ayrıca insülin IGF-1 seviyesini direkt arttırabilir ve IGF-BP1 ve IGF-BP2 seviyelerinin direkt ya da indirekt azaltabilir (310,311). Artan insülin seviyeleri, IGF-1 ve IGF-2, tip 2 diyabetli hastalarda tümör hücresi büyümesi ve artmış kanser riski ve ilerlemesi riski ile ilişkilidir. İnsülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülinemi, insülin ve IGF-1 reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla adrenal tümör büyümesinde rol oynayabilir. İlginç bir şekilde, görünüşte işlevsiz olan adrenal insidentalomalar sıklıkla yüksek insülin direnci ve metabolik sendrom prevalansı ile

ilişkilidir. Ancak, adrenal insidentalomanın bir primer insülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülinemiden gelişip gelişmediği ya da insülin direncinin sadece adrenal insidentaloma tarafından hafif kortizol hipersekresyonu nedeniyle sekonder olması net değildir (312).

Reincke ve ark. (313), adrenal insidentalomalı 13 hastada tüm hastalarda insülin direncinin belirgin olduğunu ve insülin ile uyarılan adrenal korteks kanser hücre hücrelerinin in vitro gözlemlendiğini bildirmiştir. Muscogiuri ve ark. (314) nonfonksiyonel adrenal insidentaloması olan ve kontrol grubundaki hastalara OGTT ve öglisemik hiperinsülinemik test uyguladıktan sonra nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda kontrol grubuna göre insülin direnci olduğu ve bu insülin direncinin de kitle boyutuyla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da insülin direnciyle adrenal kitle boyutları arasında bir korelasyon tespit edilememiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda MPV, N/L, P/L oranları gibi yeni ateroskleroz ve subklinik inflamatuvar markerlarda değişiklik olmadığını gösterdik. Nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalara metabolik sendrom parametrelerinden bağımsız olarak insülin direnci eşlik etmektedir. Bu nedenle bu hastalara insülin direncine yönelik tedavi başlanması açısından yeni çalışmalar yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇ

1. Hasta ve kontrol grubu arasında vücut kitle indeksi, yağ kitlesi, yağsız kitle, yağ yüzdesi ve bel çevresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
2. Hasta ve kontrol grubu arasında açlık plazma glukozu değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Hasta grubunun açlık plazma insülini ve HOMA-IR değerleri ve insülin direnci olan hasta sayıları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazladır.
3. Hasta ve kontrol grubu arasında total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
4. Hasta grubunun sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir.
5. Hasta ve kontrol grubu arasında trombosit sayısı, ortalama platelet hacmi, platelet dağılım genişliği, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
6. Univariate ve multivariate lojistik regresyon analizinde ortalama platelet hacmi, platelet dağılım genişliği, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, yağ kitlesi, yağsız kitle, yağ yüzdesi, bel çevresi, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserit değerlerinin nonfonksiyonel adrenal insidentaloma hastalarında insülin direnci riskini göstermede anlamlı değerinin olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev*, 1995; 16:460-84.
2. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass (incidentaloma). *Ann Intern Med*. 2003; 138:424-429.
3. Young WF Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000; 29:159-185.
4. Barzon L, Boscaro M. Diagnosis and Management of Adrenal Incidentalomas. *J Urology*, 2000; 163: 398-407.
5. Gupta P, Bhalla A, Sharma R. Bilateral adrenal lesions. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2012 Dec; 56(6):636-45.
6. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study group on adrenal tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:637–44.
7. Tsagarakis S, Roboti C, Kokkoris P, et al. Elevated postdexamethasone suppression cortisol concentrations correlate with hormonal alterations of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with adrenal incidentalomas. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 1998; 49:165-171
8. Young WF Jr. Adrenal-dependent hypertension. *Probl Gen Surg*. 2003; 20:68-80
9. Ross NS. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1994; 23:539-546
10. Barzon L, Fallo F, Sonino N, et al. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2002, 146;61-66

11. Song JH, Mayo-Smith WW, Current Status of Imaging for Adrenal Gland Tumors, Surg Oncol Clin N Am 2014; 23:847-61
12. Angeli A, Osella G, Ali A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. Horm Res, 1997; 47:279-283
13. Aso Y, Homma Y. A survey on incidental adrenal tumours in Japan. Journal of Urology, 1997; 147:1478-1481.
14. Osella G, Terzolo M, Borretta G, et al. Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses. J Clin Endocrinol Metab, 1994; 79:1532-1539.
15. European Society of Endocrinology (ESE) in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT): Clinical practice guideline for the management of adrenal incidentalomas (2016).
16. Peppia M, Boutati E, Koliaki C et al: Insulin resistance and metabolic syndrome in patients with nonfunctioning adrenal incidentalomas: A cause effect relationship? Metabolism, 2010; 59:1435–41
17. Wagnerova H, Dudasova D, Lazurova I: Hormonal and metabolic evaluation of adrenal incidentalomas. Neoplasma, 2009; 56:521–25
18. Peppia M, Koliaki C, Nikolopoulos P et al: Skeletal muscle insulin resistance in endocrine disease. J Biomed Biotechnol, 2010; 2010:527850
19. Ermetici F, Malavazos A.E., Corbetta S., Morricone L., Dall'Asta C., Corsi M.M., and Ambrosi B. Adipokine levels and cardiovascular risk in patients with adrenal incidentaloma. Metabolism. 56; 686-692, 2007.
20. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, Suzuki T, Watanabe T, Sasano H. Analysis of cortisol secretion in hormonally inactive adrenocortical incidentalomas:

study of in vitro steroid secretion and immunohistochemical localization of steroidogenic enzymes. *Endocr J.* 48; 167-74, 2001.

21. David Aron JF, Blake T. Glucocorticoids and Adrenal Androgens. Francis Greenspan DG, editor. *Basic and Clinical Endocrinology*. Seventh edition 2004. 362-4.

22. Harrison T S, Adrenal Glands. In: Schwartz SI: *Principles of Surgery*. Ed.4, McGraw Hill Book Co, Singapore, 1985:1488-1455

23. <http://www.endocrinesurgery.net.au/adrenal-anatomy/>

24. Welch T J, Sheedy II P F. The Adrenal Glands. In: Haaga J R, Lanzieri CF, Gilkeson R C (eds). *CT and MR imaging of the Whole Body Volume 2*. 4th ed. Missouri: Mosby, 2003:1511-36.

25. Cotran R S, Kumar V, Robbins S L, Robbins Pathologic Basis of Disease. Ed.4, WB Saunders, Philadelphia, 1989:1248-1255

26. Wells S A Jr, Santen R J, The pituitary and adrenal glands. In: Sabiston DC: *Textbook of Surgery*, Ed.13, WB Saunders Co. 1986.

27. Gröndal S; Hamberger B, Adrenal Physiology. In: Clark, O. H.; Duh, Q. eds. *Textbook of Endocrine Surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997:461-465.

28. Han TS, Walker BR, Arlt W, Ross RJ, Treatment and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia *Nature Reviews Endocrinology* 2014;10;115–124.

29. Crowder RE. Development of the adrenal gland in man with special reference to origin and ultimate locations of cell types and evidence of favour of cell migration theory. *Contrib Embryol* 1975; 36:193-210.

30. Barron J. Pheochromocytoma: diagnostic challenges for biochemical screening and diagnosis. *J Clin Pathol.* 2010;63(8):669–674.
31. Gröndal S, Hamberger B. Adrenal Physiology. In: Clark OH, Duh Q, editörs. *Textbook of endocrine surgery.* Philadelphia: W.B. Saunders. 1997;461-465.
32. Young JB, Landsberg L. Catecholamines and the adrenal medulla. In: Wilson JD, Kronenberg HM, Larsen PR, editörs. *Williams textbook of endocrinology.* Philadelphia:W. B. Saunders. 1998;665-728.
33. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. 2. baskı, 2017, sayfa 71-80.
34. Barzon L, Sonino N, Fallo F, et al. Prevalance and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*, 2003; 149: 273-85.
35. Boland GW, Blake MA, Hahn PF, Mayo-Smith WW. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology* 2008;249:756-75.
36. Kasperlik-Zeluska AA, Rosłonowska E, Słowinska-Srzednicka J, et al. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1997; 46-1: 29-37
37. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. Incidentally discovered adrenal tumours: endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998, 83; 55-62.
38. Flecchia D, Mazza E, Carlini M, et al. Reduced serum levels of dehydroepiandrosterone sulphate in adrenal incidentalomas: a marker of adrenocortical tumor. *Clin Endocrinol*, 1995, 42; 129-34.
39. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2011;164:851-70.

40. David G. Gardner, Doloren Shoback. Glukokortikoidler ve adrenal androjenler. Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji. S; 346-350, 2009.
41. Bernini GP, Vivaldi MS, Argenio GF, Moretti A, Sgro'M, Salvetti A. Frequency of pheochromocytoma in adrenal incidentalomas and utility of the glucagon test for the diagnosis. J Endocrinol Invest. 20; 65–71, 1997.
42. Mantero F, Masini AM, Opocher G, Giovagnetti M, Arnaldi G. Adrenal incidentaloma: an overview of hormonal data from the National Italian Study Group. Horm Res. 47; 284–289, 1997.
43. Young W.F, Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med. 356; 601-610, 2007.
44. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Harsoulis F. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. Endocrine-related cancer 2007;14(4):935-56.
45. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. Endocrine reviews 2003;24(4):539-53.
46. Bertherat J, Bertagna X. Pathogenesis of adrenocortical cancer. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 23: 261-271, 2009.
47. Angeli A, Osella G, Ali A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. Horm Res. 47; 279, 1997.
48. Nieman LK. Approach to the Patient with an Adrenal Incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab. 95; 4106-13, 2010.

49. Akarsu E, Atmaca H, Balcı MK, Bolu E, Çolak R, Demirbağ B, Emral R, Ertörer ME. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. S; 21-28, 2017.
50. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab.* 88; 553-8, 2003.
51. Lenders JW, Pacak K, Walther MM. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA.* 287; 1427-34, 2002.
52. William F. Young, Jr, M.D. The Incidentally Discovered Adrenal Mass. *N Engl J Med.* 356; 60110, 2007.
53. Geoghegan JG, Emberton M, Bloom SR, Lynn JA, Changing trends in the management of phaeochromocytoma. *Br J Surg.* 1998 Jan;85(1):117-20.
54. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:479-491.
55. Quint LE, Glazer GM, Francis IR, Shapiro B, Chenevert TL, Pheochromocytoma and paraganglioma: comparison of MR imaging with CT and I-131 MIBG scintigraphy. *Radiology.* 1987 Oct;165(1):89-93.
56. Stewart PM. The adrenal cortex hyperfunction: Primary aldosteronism. Kronenberg HM, Melmed S, Polonosky KS, Lorsen PR (eds). *Williams Textbook of Endocrinology.* Saunders 11th ed p 45-55, 2008.
57. Williams GH, Dluhy RG. Disease of the Adrenal Cortex. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* Fauci AS et al (eds) 17th ed p 2247, 2008.

58. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young Jr WF, Montori VM. Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 93; 3266-3281, 2016
59. Moo TA, Zarnegar R, Duh QY. Prediction of successful outcome in patients with primary aldosteronism. *Current treatment options in oncology* 2007;8(4):314-21.
60. David G. Gardner, Doloren Shoback. Glukokortikoidler ve adrenal androjenler. Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji. S; 346-350, 2009.
61. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A, The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. [Review] [286 refs]. *Endocr. Rev.* 19:647, 1998.
62. Choyke PL, Doppman JL. Case 18: Adrenocorticotropic hormone dependant Cushing syndrome. *Radiology* 2000; 214:195-8.
63. Lynnette K. Nieman, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, John Newell-Price. The Dianosis of Cushing's syndrome. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. P; 4-16, 2008.
64. Raff H, Findling JW. A new immunoradiometric assay for corticotropin evaluated in normal subjects and patients with Cushing's syndrome. *Clin Chem* 1989;35:596-600
65. Larsen RP, Kronenberg HM, Melmed S, et al. Williams Textbook of Endocrinology 10th edition, 2003; Philadelphia United States of America
66. Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5808-5813

67. Reimondo G, Paccotti P, Minetto M, et al. The corticotrophin-releasing hormone test is the most reliable non-invasive method to differentiate pituitary from ectopic ACTH secretion in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:718-724.
68. Stewart PM. The adrenal cortex hyperfunction: Primary aldosteronism. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Lorusso PR (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. Saunders 11th ed p 45-55, 2008.
69. Ross NS. Epidemiology of Cushing's syndrome and subclinical disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:539-546.
70. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2000; 29-1:43-56.
71. Geelhoed GW, Drury EM. Management of the adrenal "incidentaloma". *Surgery* 1992;92:866.
72. Reincke M, Nieke J, Krestin GP, et al. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma: comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75:826-832.
73. Osella G, Terzolo M, Borretta G, et al. Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994; 79:1532-1539.
74. Terzolo M, Osella G, Ali A, et al. Different patterns of steroid secretion in patients with adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81:740-744.
75. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, et al. Subclinical Cushing's Syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2005; 34:423-439.
76. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5593-5602.

77. Angeli A, Osella G, Ali A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm Res*, 1997; 47:279-283.
78. Terzolo M, Pia A, Ali A. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87:998-1003
79. Fernandez-Real JM, Ricart EW, Simo R, et al. Study of glucose tolerance in consecutive patients harbouring incidental adrenal tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998; 49:53-56.
80. Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87:4872-4878.
81. Angeli A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma- a modern disease with old Complications (editorial comment). *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87:4869- 4871.
82. Neychev V, Steinberg SM, Yang L, Mehta A, Nilubol N, Keil MF, Nieman L, Stratakis CA & Kebebew E. Long-term outcome of bilateral laparoscopic adrenalectomy measured by disease-specific questionnaire in a unique group of patients with Cushing's syndrome. *Annals of Surgical Oncology* 2015 22 699–706.
83. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *European Journal of Endocrinology* 2015 173 M33–M38.
84. Kamenicky P, Houdoin L, Ferlicot S, ve diğ. Benign kortizol salgılayan adrenokortikal adenomlar az miktarda androjen üretirler. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66:778.
85. Fassnacht M, Libé R, Kroiss M, Allolio B. Adrenokortikal karsinom: Bir klinisyenin güncellemesi. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7:323.

86. Moreno S, Guillermo M, Decoulx M ve diğ. Erkek erişkinlerde feminizan adreno-kortikal karsinomlar. Kötü bir prognoz. 801 adrenalektomi serisinde üç olgu ve literatürün gözden geçirilmesi. Ann Endocrinol (Paris) 2006; 67:32.
87. Lacroix A. Approach to the patient with adrenocortical carcinoma. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2010;95(11):4812-22.
88. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. The Journal of urology 2003;169(1):5-11.
89. Mansmann G, Lau J, Balk E, et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. Endocrine reviews 2004;25(2):309-40.
90. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2000;85(2):637-44
91. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guilhaume B, Bertagna X, Laudat MH, Louvel A, Chapuis Y, Blondeau P, Bonnin A, Bricaire H. Clinical features of adrenocortical carcinoma: prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. N Engl J Med. 322; 1195-1201, 1990.
92. Barzon L, Scaroni C, Sonino N. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. J Clin Endocrinol Metab. 83; 55, 1998.
93. Gillams A, Roberts CM, Shaw P, Spiro SG, Goldstraw P. The value of CT scanning and percutaneous fine needle aspiration of adrenal masses in biopsy-proven lung cancer. Clinical radiology 1992;46(1):1822.
94. Liu YJ, Wang GM, Zhang YK, et al. The clinical characteristic of adrenal metastatic tumor. Chinese journal of surgery 2007;45(2):124-7.
95. Castillo OA, Vitagliano G, Kerkebe M, et al. Laparoscopic adrenalectomy for suspected metastasis of adrenal glands: our experience. Urology 2007;69(4):637-41.

96. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *European journal of endocrinology* 2003;149(4):273-85.
97. Young WF, Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2000;29(1):159-85
98. Lee JE, Evans DB, Hickey RC, et al. Unknown primary cancer presenting as an adrenal mass: frequency and implications for diagnostic evaluation of adrenal incidentalomas. *Surgery* 1998;124(6):1115-22.
99. Manassero F, Pomara G, Rappa F, et al. Adrenal myelolipoma associated with adenoma. *International journal of urology* 2004;11(5):326-8.
100. Tamidari H, Mishra AK, Gupta S, Agarwal A. Catecholamine secreting adrenal myelolipoma. *Indian journal of medical sciences* 2006;60(8):331-3.
101. Jung SI, Kim SO, Kang TW, et al. Bilateral adrenal myelolipoma associated with hyperaldosteronism: report of a case and review of the literature. *Urology* 2007;70(6):1223-38.
102. Cyran KM, Kenney PJ, Memel DS, et al. Adrenal myelolipoma. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166:395-400.
103. Foster DG. Adrenal cysts. Review of literature and report of case. *Arch Surg* 1966; 92:131-43
104. Otal P, Escourrou G, Mazerolles C, et al. Imaging features of uncommon adrenal masses with histopathologic correlation. *RadioGraphics* 1999; 19:56981.
105. Dunnick NR, Korobkin M, Francis I. Imaging of adrenal incidentalomas: Current Status. *AJR Am J Roentgenol*, 2002; 179: 559-568

106. Kawashima A, Sandler CM, Ernst RD, et al. Imaging of nontraumatic hemorrhage of the adrenal gland. *Radiographics* 1999; 19:949-63.
107. Osella G, Terzolo M, Borretta G, et al. Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994; 79: 1532-1539.
108. Young WF, Kaplan NM, Kebebew E. The adrenal incidentaloma. *Literature Review Current Through*. May, 2012.
109. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, Fishman E, Kharlip J. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr Pract*. JulAug;15 Suppl 1:1-20, 2009.
110. Thurston W, Wilson RS. The Adrenal Glands. In: Rharboumack C M, Wilson S R, Charboneau J W. *Diagnostic Ultrasound Volume 1*. 3th ed. Missouri: Elsevier Mosby, 2005:425-42
111. Dietrich CF, Wehrmann T, Hoffmann C et al: Detection of the adrenal glands by endoscopic or transabdominal ultrasound. *Endoscopy*, 1997; 29(9): 859–64
112. Bornstein SR, Stratakis CA, Chrousos GP. Adrenocortical tumors: recent advances in basic concepts and clinical management. *Annals of internal medicine* 1999;130(9):759-71.
113. Osella G, Terzolo M, Borretta G, et al. Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1994;79(6):1532-9.
114. Korobkin M, Giordano TJ, Brodeur FJ, et al. Adrenal adenomas: relationship between histologic lipid and CT and MR findings. *Radiology* 1996;200(3):743-7.

115. Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB, Lee MJ. State-of-the-art adrenal imaging. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America 2001;21(4):995-1012.
116. Lucyna P, Andrzej C, Artur JS, Jarosław BC. Adrenal incidentaloma imaging – the first steps in therapeutic management . Pol J Radiol, 2013; 78(4): 47-55.
117. Pena CS, Boland GW, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. Radiology 2000;217(3):798802.
118. Korobkin M, Lombardi TJ, Aisen AM, et al. Characterization of adrenal masses with chemical shift and gadolinium enhanced MR imaging. Radiology 1995;197:411-8.
119. Fottner C, Helisch A, Anlauf M, et al. 6-18F-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to 123I-meta-iodo-benzyl-guanidine scintigraphy in the detection of extra-adrenal and hereditary pheochromocytomas and paragangliomas: correlation with vesicular monoamine transporter expression. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:2800-10.
120. Hoefnagel CA. Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: Role in the management of neural crest tumors. Eur J Nucl Med 1994; 21:561- 81.
121. Sahdev A., Reznick R.H. Adrenal Imaging Grainger & Allison's Diagnostic Radiology, Chapter 44, 2014; 1008-1033.
122. Yoh T, Hosono M, Komeya Y, et al. Quantitative evaluation of norcholesterol scintigraphy CT attenuation value, and chemical shift MR imaging for characterizing adrenal adenomas. Ann Nucl Med 2008;22:513-9.
123. Boland GW, Goldberg MA, Lee MJ, et al. Indeterminate adrenal mass in patients with cancer: evaluation at PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. Radiology 1995;194(1):131-4.

124. Groussin L, Bonardel G, Silvera S, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009;94(5):1713-22.
125. Nunes ML, Rault A, Teynie J, et al. 18F-FDG PET for the identification of adrenocortical carcinomas among indeterminate adrenal tumors at computed tomography scanning. *World journal of surgery* 2010;34(7):1506-10.
126. Minn H, Salonen A, Friberg J, et al. Imaging of adrenal incidentalomas with PET using (11) C-metomidate and (18) F-FDG. *Journal of nuclear medicine* 2004;45(6):972-9.
127. Korobkin M. CT characterization of adrenal masses: the time has come. *Radiology* 2000;217(3):629-32.
128. Bernardino ME, Walther MM, Phillips VM, et al. CT-guided adrenal biopsy: accuracy, safety, and indications. *AJR American journal of roentgenology* 1985;144(1):67-9.
129. Welch TJ, Sheedy PF, 2nd, Stephens DH, Johnson CM, Swensen SJ. Percutaneous adrenal biopsy: review of a 10-year experience. *Radiology* 1994;193(2):341-4.
130. Mody MK, Kazerooni EA, Korobkin M. Percutaneous CT-guided biopsy of adrenal masses: immediate and delayed complications. *Journal of computer assisted tomography* 1995;19(3):434-9.
131. Casola G, Nicolet V, vanSonnenberg E, et al. Unsuspected pheochromocytoma: risk of blood-pressure alterations during percutaneous adrenal biopsy. *Radiology* 1986;159(3):733-5.

132. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. Risk factors and long term follow up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84: 520-526
133. Tabarin A, Bardet S, Berherat J, et al. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. *Ann Endocrinol* 2008; 69: 487-500.
134. Wang TS, Cheung K, Roman SA, Sosa JA. A cost-effectiveness analysis of adrenalectomy for nonfunctional adrenal incidentalomas: is there a size threshold for resection? *Surgery* 2012;152:1125-32.
135. Martin Fassnacht et al. *Eur J Endocrinol* 2016;175:G1-G34
136. Young WF, Jr. Primary aldosteronism - treatment options. Growth hormone & IGF research IGF Research Society 2003;13 Suppl A:102-8.
137. Libe R, Dall'Asta C, Barbetta L, et al. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2002;147(4):489-94.
138. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. Risk factors and long-term followup of adrenal incidentalomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1999;84(2):520-6.
139. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass (Incidentaloma). NIH Consens State Sci Statements. 2002;19:1-25.
140. Bulow B, Jansson S, Juhlin C, et al. Adrenal incidentaloma - follow-up results from a Swedish prospective study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2006;154(3):419-23.
141. Martin Fassnacht et al. *Eur J Endocrinol* 2016;175:G1-G34

142. Reaven GM, Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 37;1595-607, 1988.
143. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Bağkal N, Beyhan Z, Bolu E, Can S, Çorakçı A, Dağdelen S, Güvener Demirağ N, Nar Demirel A, Metabolik sendrom Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. S; 7-13, 2009.
144. Earl S. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults. *Diabetes Care* 27(10):2444-2449, 2004
145. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. METSAR sonuçları. XX.Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.
146. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusunu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş*; 30:8-15, 2002
147. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, et al: Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *Lipid Res Clin*; 36:839-59, 1995
148. Satman I, Yılmaz T, Sengül A et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey. *Diabetes Care*:4:1551-1556, 2002
149. Onat A, Sansoy V, Uyarel H et al. Türklerde HDL-kolesterol düzeyleri, çevresel etkenler ve metabolik sendrom kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş*; 32:273-278, 2004
150. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın başsuçlusunu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş*; 30:8-15, 2002
151. Turgan Ç. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği adına. Hipertansiyon Prevalansı Çalışması. Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi. Antalya 2004.

152. Dunder K. Clinical manifestations of coronary heart disease and the metabolic syndrome. A population-based study in middle-aged men in Uppsala. Acta Universitatis Upsaliensis. Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine 1354. 73 pp, Uppsala, 2004
153. Das UN. Minireview: Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? *Exp Biol Med* 227: 989-997, 2002
154. Björntorp P, Rosmond R. The metabolic syndrome: a neuroendocrine disorder? *Br J Nutr.*;83(suppl 1):S49–S57, 2000
155. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640.
156. Meigs J. Metabolic syndrome and risk for type 2 diabetes. *Expert Rev Endocrin Metab* 2006; 1:57. Table 1. Updated data from the International Diabetes Federation, 2006.
157. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*; 286:327–334, 2001
158. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski A, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 401–411.
159. Bergman RN, Finegood DT, Ader M: Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endoc Rev* 6 (1):45-85, 1985.
160. Bergman RN, Idr ZY, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin

sensitivity. Am J Physiol 1979; 26:E 667–677.

161. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R: A Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol 1979; 237(3):E 2214–2233.

162. Pekcan G: Şişmanlık ve saptama yöntemleri. Şişmanlık, çeşitli hastalıklarla etkileşimi ve diyet tedavisinde bilimsel uygulamalar, Türkiye diyetisyenler derneği yayını no:4, Ankara, 1992 kitabında, s:7-37.

163. Sencer E:Şişmanlık. “Beslenme ve Diyet, Bayda A.Ş,2.Baskı 1991” kitabında, s:258.

164. Gray DS: Diagnosis and prevalence of obesity. Med Clin North Am 73:1-14,1989.

165. Seidell JC, Deurenberg P, Hatvost JGAJ: Obesity and fat distribution, in relation to health. Current insights and recommendations. World Rev Nutr Diet 50:5791,1987.

166. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000; 894:i.

167. Unwin N, Harland J, White M, Bhopal R, et al: Body mass index, waist circumference, waist:hip ratio and glucose intolerance in Chinese and European adults in Newcastle, UK. J Epidemiol Community Health 51:160-166,1997.

168. Kortelainen ML, Sarkioja T: Coronary atherosclerosis and myocardial hypertrophy in relation to body fat distribution in healthy women: an autopsy study on 33 violent deaths. Int J Obes 21:43-49,1997.

169. Ritchie, J.D., C.K. Miller and H. Smiciklas-Wright, Tanita foot-to-foot bioelectrical impedance analysis system validated in older adults. Journal of the American Dietetic Association, 2005. 105 (10): p. 1617- 1619.

170. Norman, K., Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis- clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clinical nutrition*, 2012. 31 (6) :p. 854- 861.
171. Piccoli, A., et al., A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. *Kidney international*, 1994. 46 (2): p. 534-539.
172. Rush, E.C., et al., Validity of hand-to-foot measurement of bioimpedance: standing compared with lying position. *Obesity*, 2006. 14 (2): p. 252-257
173. Dehghan, M. and A.T. Merchant, Is bioelectrical impedance accurate for use in large epidemiological studies? *Nutrition journal*, 2008. 7 (1): p.26
174. Piccoli, A., et al., A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. *Kidney international*, 1994. 46 (2): p. 532-533.
175. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607, 1988
176. Bloomgarden ZT. Definitions of the Insulin resistance syndrome: The 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 27:824-830, 2004
177. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens*;13:112S–122S, 2000
178. Prasad A, Quyyumi AA. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation* 110: 1507-1512, 2004
179. Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care*;22(suppl 3):C10–C13, 1999

180. Ginsberg HN, Huang LS. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. *J Cardiovasc Risk.*; 7:325–331, 2000
181. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annual Review of Medicine* 53:409-435, 2002
182. Motoshima H, Wu XD, Sinha MK, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab*; 87:5662-7, 2002
183. Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks? *Ann Intern Med.* 130:933-937, 1999
184. Kluft C, de Maat MP. Determination of the habitual low blood level of C-reactive protein in individuals. *Ital Heart J.* 2:172-180, 2001
185. Das UN. Minireview: Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? *Exp Biol Med* 227:989-997, 2002
186. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med*;321:868–873, 1989
187. Oğuz A. Kardiyovasküler Hastalıkların Patogenezinde, Önlenmesinde ve Tedavisinde Doku Renin Anjiotensin Sistemi, Mas Matbaacılık, İstanbul, 2002
188. Cefalu W. Minireview: Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Experimental Biology and Medicine* 226: 13-26, 2001
189. Gregg EW, Cauley JA, Stone K, Thompson TJ, Bauer DC, Cummings SR, et al. for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Relationship of changes in physical activity and mortality among older women. *JAMA*;289:2379-86, 2003

190. Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel LJ, Bray GA, Simons-Morton DG, et al. for the DASH Sodium Trial Collaborative Research Group. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Ann Intern Med*;135:1019-28, 2001
191. Toumlehto J, Lindström J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344:1343-50, 2001
192. Grundy SM et al. for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* Jul 13; 110:227-39, 2004
193. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of highdensity lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med.*;341:410–418, 1999
194. Azen SP, Berkowitz K, Kjos S et al. TRIPOD: a randomised placebo-controlled trial of troglitazone in women with prior gestational diabetes mellitus. *Control Clin Trials* 19:217-31, 1998
195. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. Acarbose for the prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 359:2072-7, 2002
196. De Feo P, Gaisano GM, Haymond MW. Differential effects of insulin deficiency on albumin and fibrinogen synthesis in humans. *J Clin Invest* 1991; 88:833-40.
197. Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM et al. Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the US. *Diabetes Care* 2001;24:1936-40.

198. Goldschmid MG, Barrett-Connor E, Edelstein SL, et al. Dyslipidemia and ischemic heart disease mortality among men and women with Diabetes. *Circulation* 1994; 89:991-97.
199. De Feo P, Gaisano GM, Haymond MW. Differential effects of insulin deficiency on albumin and fibrinogen synthesis in humans. *J Clin Invest* 1991; 88:833-40.
200. Conlan MG, Folsom AR, Finch A, et al. Associations of factor 7 and vWF factor with age, race, sex and risk factors for atherosclerosis: ARIC study. *Thromb Haemost* 1993; 70:380-85.
201. Ganda OP, Arkin CF. Hyperfibrinemia: An important risk factor vascular complications in Diabetes. *Diabetes care* 1992; 15:1245-50.
202. Richardson M, Hadcock SJ, Reske M, et al. Increased expression in vivo of VCAM-1 and E-selectin by the aortic endothelium of normolipemic and hyperlipemic diabetic rabbits. *Arterio Thromb* 1994; 14: 760-69.
203. Ting HH, Timimi FK, Bolse KS, et al. Vitamin C improves endothelium dependent vasodilation in patients with NIDDM. *J Clin Invest* 1996; 97:22-28.
204. Ceriolo A. Coagulation activation in Diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 1119-25.
205. Hunt JV, Dean RT, Wolff SP. Hydroxyl radical production and autoxidative glycosylation. *Biochem J* 1988; 256:205-12.
206. Bath PM, Butterworth RJ. Thrombocyte size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7:157-61.
207. O'Malley T, Ludlam CA, Fox KA, Elton RA. Measurement of thrombocyte volume using a variety of different anticoagulant and antithrombocyte mixtures. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7:431-436.

208. Bath W. The routine measurement of trombosit size using sodium citrate alone as the anticoagulant. *Thromb Haemost.* 1993;70:687-690.
209. Evans GO, Smith DEC. Further observations concerning MPV measurement. *Am J Clin Pathol* 1986;86:126-127.
210. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of trombosit volume parameters. *Jnl Medical Science* 1994;15:1-15.
211. Garcia Frade LJ, Calle H, Alave I, et al. Diabetes mellitus as a hypercoagulable state: Its relationship with fibrin fragments and vascular damage. *Throm Res* 1987; 47:533-40.
212. Trowbridge EA, Martin JF. The trombosit volume distribution:a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease. *Thromb Haemost* 1987;58:714-717.
213. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean trombosit volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haemat* 1992;14:281-287.
214. Trowbridge EA, Martin JF. The trombosit volume distribution:a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease. *Thromb Haemost* 1987;58: 714-717.
215. Thompson CB, Jakubowski JA, et al. Trombosit size as a deteminant of trombosit function. *J Lab Clin Med* 1983;101:205-213.
216. Li D, Turner A, Sinclair AJ. Relationship between trombosit phospholipid and mean trombosit volume in healthy man. *Lipids* 2002;37:901-906.
217. Bath P, Algert C, et al. Association of mean trombosit volume with risk of stroke among individuals with history of cerebrovasculer disease. *Stroke* 2004;35:622-25

218. Bath W. The routine measurement of trombosit size using sodium citrate alone as the anticoagulant. *Thromb Haemost.* 1993;70:687-690.
219. Boyacı A, Çağlı K, Ulaş M, ve ark. Başarılı perkutan invaziv girişim uygulanan tek damar hastalarında hematolojik parametrelerin restenozla ilişkisi. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji* 2004;17:11-17
220. Orhan Y. Diabetes Mellitus. In: *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*, ed. Sencer E, Nobel, 2001, İstanbul, sayfa 246-86.
221. Hernandez R, Carvajal AR, Pajuelo JG, et al. The effect of doxazosin on trombosit aggregation in normotensive subjects and patients with hypertension. *Am Heart J* 1991 ;121:389-394.
222. Lande K, Os I, Kjeldsen, et al. Increased trombosit size and release reaction in essential hypertension. *J Hypert* 1987;5:401-406.
223. Leurs LM, Ladik T, et al. Increased thromboplastic potential in Diabetes: A multifactorial phenomenon. *Klin Wochenscher* 1987; 65: 600-606.
224. Prisco D, Rogasi PG, Panicca R, et al. Altered lipid composition and thromboxane formation in trombosit from patients affected by type II a hyperlipoproteinemia. *Thrombosis Research* 1988;50:593-604.
225. Delanty N, Vaughan CJ. Vascular effects of statin in stroke. *Stroke* 1997;28:115.
226. D'erasmo E, Aliberti G, Celi FS, et al. The trombosit count, mean trombosit volume and their relation to prognosis in cerebral infarction. *J Intern Med* 1990;227:11-14.
227. Laufs U, Gertz K, Huang P, et al. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases trombosit activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* 2000;31:2437-2449.

228. Tschope D, Langer E, Schauseil S, Rosen P, et al. Increased trombosit volume sign of impaired thrombopoiesis in diabetes mellitus. *Klin Wochenschr* 1989;15;67(4):253-9.
229. Aliberti G, D'Erasmus E, Vecci E, et al. Trombosit parameters in aged non-insulin dependent diabetics. *Arch. Gerontol. Geriatr. Suppl.* 2 1991;255-58.
230. Gomi T, Ikeda T, Shibuya Y, Nagao R. Effect of antihypertensive treatment on trombosit function in essential hypertension. *Hypertens Res* 2000;23:567-571.
231. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Mean trombosit volume and myocardial infarction. *Lancet* 1992;339:1000-1001.
232. Jagroop IA, Mikhailidis DP. Doxazosin an α -1 adrenoceptor antagonist, inhibits serotonin induced shape change in human trombosit. *J Human Hypertension* 2001;15:203-207.
233. Mayer J, Eller T, Brauer P, et al. Effects of long term treatment with lovastatin on the clotting system ad blood trombosit. *Ann Hematol* 1992;64:196-201.
234. Dow, R., The clinical and laboratory utility of platelet volume parameters. *Aust J Med Sci*, 1994. 15:p. 118-125.
235. Vagdatli, E., E. Gounari, E. Lazaridou, ve ark., Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia*, 2010. 14(1):p. 28.
236. Farias, M.G., E.G. Schunck, S. Dal Bo, ve ark., Definition of reference ranges for the platelet distribution width (PDW):a local need. *Clinical chemistry and laboratory medicine:CCLM / FESCC*, 2010. 48(2): p. 255-7.

237. Amin, M.A., A.P. Amin, H.R. Kulkarni, Platelet distribution width (PDW) is increased in vaso-occlusive crisis in sickle cell disease. *Annals of hematology*, 2004. 83(6):p. 331-335.
238. Liu, R., F. Gao, J. Huo, ve ark., Study on the relationship between mean platelet volume and platelet distribution width with coronary artery lesion in children with Kawasaki disease *Platelets*, 2011(0): p. 1-6.
239. Akarsu, S., Kurt A, ve ark., Değişik hastalık gruplarında trombosit hacim Değişkenleri
240. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:857-63.
241. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts- Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.
242. Reichlin T, Socrates T, Egli P, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. *Clin Chem* 2010;56:944-51.
243. Tousoulis D, Antoniadis C, Koumallos N, Stefanadis C. Proinflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006;17:225-33.
244. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:653-7.
245. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, et al. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97:993-6.

246. Tsujimura A, Kawamura N, Ichimura T, et al. Telomerase activity in needle biopsied uterine myoma-like tumors: differential diagnosis between uterine sarcomas and leiomyomas. *Int J Oncol* 2002;20:361-5.
247. Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, et al. Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer. *Breast J* 2004;10:195-9.
248. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ: Neutrophil lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005, 91:181-4.
249. Sin Don D, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? *Circulation* 2000;107:1511-9.
250. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin Don D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a meta- analysis. *Thorax* 2004;59:574-80.
251. Jie Chen a,1, Qiwen Deng b,1, Yuqin Pan b, Bangshun He b, Houqun Ying c, Huiling Sun a, Xian Liu b, Shukui Wang b. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer. *FEBS Open Bio*. 2015; 5: 502–507. Published online 2015 May 12.
252. Minardi D, Scartozzi M, Montesi L, Santoni M, Burattini L, Bianconi M, Lacetera V, Milanese G, Cascinu S, Muzzonigro G. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may be associated with the outcome in patients with prostate cancer. *Springer plus*. 2015 Jun 12;4:255.
253. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT Jr. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2012;34:326-34.
254. Turkmen K. Platelet-to-Lymphocyte Ratio: One of the novel and valuable platelet indices in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2013;17:670.

255. Raunkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2012;23:265-73.
256. Iovic M, Vujovic S, Penezic Z, et al. İnsülin sensitivity in patients with adrenal incidentaloma. *Srp Arh Celok Lek* 2006; 134:315-319.
257. Grundy SM, Brewer Jr HB, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/ American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004;109:433-438.
258. Reaven G, Abbasi F, McLaughlin T. Obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:207-223.
259. Ivočić M, Marina LV, Vujović S, et al. *Metabolism* 2013;62:786-792.
260. Peppia M, Boutati E, Kollaki C, et al. Insulin resistance and metabolic syndrome in patients with nonfunctioning adrenal incidentalomas: a cause-effect relationship? *Metabolism* 2010;59:1435-1441.
261. Ernetici F, Malavazos AE, Corbetta S, et al. Adipokine levels and cardiovascular risk in patients with adrenal incidentaloma. *Metabolism* 2007;56:686-692.
262. Hensen J, Buhl M, Bahr V. Endocrine activity of silent adrenocortical adenoma is uncovered by response to corticotropin-releasing hormone. *Klin Wochenschr.* 68; 608–614, 1990.

263. Erbil Y, Ozbey N, Barbaros U, Unalp HR. Cardiovascular risk in patients with nonfunctional adrenal incidentaloma: Myth or Reality? *World J Surg.* 33; 2099-2105, 2009.
264. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol.* 49; 311–316, 2001.
265. Erbil Y, Ademoğlu E, Ozbey N. Evaluation of cardiovascular risk in patients with subclinical cushing syndrome before and after surgery. *World J Surg.* 30; 1665-1671, 2006.
266. Peppas M, Boutati E, Koliaki C, Papaefstathiou N, Garofalos E, Economopoulos T, Hadjidakis D, Raptis SA. Insulin resistance and metabolic syndrome in patients with nonfunctioning adrenal incidentalomas: a cause-effect relationship? *Metabolism.* 59; 1435-41, 2010.
267. Yener S, Barış M, Seçil M, Akıncı B, Çömlekçi A, Yeşil S. Is there an association between non-functioning adrenal adenoma ve endotelial disfonction? *J Endocrinol Invest.* 34; 265-70, 2011.
268. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985 ;28:412-419.
269. Feinstein R, Kanety H, Papa MZ, Lunenfeld B, Karasik A. Tumor necrosis factor- α suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J Biol Chem.* 1993; 268.35:26055-26058.
270. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993; 259:87-91.
271. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001; 409.6818:307-312.

272. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83:847–850.
273. Barutçu S, Tuna M M, Kılınç F, Pekkolay Z. Nonfonksiyonel adrenal insidentaloma insülin direnci ile ilişkili olabilir. *JCEI.* 2014;5(4):589-591.
274. Iovic M, Marina V, Vujovic S, Gajic M. Nondiabetic patients with either subclinical cushing' s or nonfunctional adrenal incidentalomas have lower insülin sensitivity than healthy controls: clinical implications. *Metabolism clinical and experimental.* 2013 ;62.6:786-792.
275. Turan E, Kulaksızoğlu M, Karakurt F, Kaya A. Adrenal insidentalomalı hastalarda metabolik parametreler. *Bozok Tıp Dergisi.* 2015; 5(2):1-3
276. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, Suzuki T, Watanabe T. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentalomas by surgical resection. *Clinical Endocrinology.* 2001;54(6):797–804.
277. Eller Vainicher C, Morelli V, SalcuniAS. Post-surgical hypocortisolism after removal of an adrenal incidentaloma: is it predictable by an accurate endocrinological work-up before surgery? *Eur J Endocrinol.* 2010; 162: 91-99.
278. Valli N, Catargi B, Ronci N, 2001 Biochemical screening for subclinical cortisol- secreting adenomas amongst adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 144: 401-408.
279. Sippel R.S. and Chen H. (2004). *Surg Clin North Am.* 84, 875-885.
280. Terzolo M., Reimondo G., Bovio S., and Angeli A. (2004). *Pituitary.* 7, 217-223.
281. Rossi R., Tauchmanova L., Luciano A., Di Martino M., Battista C., Del Viscovo L., Nuzzo V., and Lombardi G. (2000). *J Clin Endocrinol Metab.* 85, 1440-1448.
282. Gabriella G, Paola p, Giorgio A, Franco M. Body composition and metabolic features in women with adrenal incidentaloma or cushing' s syndrome. . *Clinical Endocrinology.* 2001; 86(11):5301-5306.

283. Peppa M, Boutati E, Koliaki C, Papaefstathiou N, Garoflos E, Economopoulos T, Hadjidakis D, Raptis SA. Insulin resistance and metabolic syndrome in patients with nonfunctioning adrenal incidentalomas: a cause-effect relationship? *Metabolism*. 2010;59; 1435-41,
284. Doğruk Ünal A, Aytürk S, Aldemir D, Bascil Tütüncü N. Serum Adiponectin Level as a Predictor of Subclinical Cushing's Syndrome in Patients with Adrenal Incidentaloma. *International Journal of Endocrinology*, 2016; 8.
285. Ugwuja EI, Ogbonna NC, Nwibo AN, Animawo IA. Overweight and obesity, lipid profile and atherogenic indices among civil servants in Abakaliki, South Eastern Nigeria. *Annals of medical and health sciences research*, 2013; 3.1:13-18.
286. Kelishadi R, Alikhani S, Delavari A, Alaedini F, Safaie A, Hojatzadeh E. Obesity and associated lifestyle behaviours in Iran: findings from the first national non-communicable disease risk factor surveillance survey. *Public health nutrition*, 2008; 11.3:246-251.
287. Misra A, Pandey RM, Rama Devi J, Sharma R, Vikram NK, Khanna N. High prevalence of diabetes, obesity and dyslipidaemia in urban slum population in northern India. *International Journal of Obesity*, 2001; 25.11:1722-1729.
288. Morelli V, Masserini B, Palmieri S. Lipid abnormalities in patients with adrenal incidentalomas: role of subclinical hypercortisolism and impaired glucose metabolism. *J Endocrinol Invest*. 2015;38:623-628.
289. Bernini G, Moretti A, Iaconi P, Miccoli P, Nami R, Lucani B et al. Anthropometric, haemodynamic, humoral and hormonal evaluation in patients with incidental adrenocortical adenomas before and after surgery. *Eur J Endocrinol*. 148; 213–9, 2003.
290. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol*. 49; 311–316, 2001.
291. Androulakis II, Kaltsas G, Piaditis G, Grossman AB. The clinical significance of adrenal incidentalomas. *Eur J Clin*. 41; 552-60, 2011.

292. Van Rooy MJ, Pretorius E. Metabolic syndrome, platelet activation and the development of transient ischemic attack or thromboembolic stroke. *Thromb Res* 2015;135:434–442.
293. Coban E, Bostan F, Ozdogan M. The mean platelet volume in subjects with impaired fasting glucose Platelets. 2006 Feb;17(1):67-9. Platelets. 2006 Aug;17(5):350
294. Ates O, Kiki I, Bilen H, Keles M, Koçer I, Kulaçoğlu DN. Association of Mean Platelet Volume With The Degree of Retinopathy in Patients with Diabetes Mellitus. *Eur J Gen Med*. 2009;6:2,99–102.
295. Yamashiro K, Tsujikawa A, Ishida S, et al Platelets accumulate in the diabetic retinal vasculature following endothelial death and suppress blood- retinal barrier breakdown. *Am J Pathol* 2003; 163:253-9
296. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, Lakasas G. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus Platelets. 2004 Dec;15(8):475-8.
297. Kaya H, Ertas F, Islamoğlu Y, Kaya Z, Arıturk Atılğan Z, Cil H, et al. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2014, 20.1:50-54.
298. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ: Neutrophil- lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg On- col* 2005, 91:181-4.
299. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:55-60.
300. Dirican A., Kucukzeybek Y., Erten C., Somali I., Demir L., Can A. Ve diğerleri. (2013) Hematologic Parameters and Prognosis of Renal Cell Carcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2101-2105
301. Ozyalvacı G., Yesil C., Kargı E., Kızıldağ B., Kilitci A., Yılmaz F. .Diagnostic and Prognostic Importance of the Neutrophil Lymphocyte Ratio in Breast Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014; 10363-10366.

302. Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, Sutton R, Neoptolemos JP, Campbell F, Ghaneh P. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg.* 2009;197(4):466–472.
303. Asher V, Lee J, Innamaa A, et al. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clin Transl Oncol* 2011;13:499–503.
304. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DS, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer* 2011; 47(17):2633-2641.
305. Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, Sutton R, Neoptolemos JP, Campbell F, Ghaneh P. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg.* 2009;197:466–72.
306. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2012;23:265–73.
307. LeRoith D, Roberts CTJ. The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Lett* 2003;195:127–3.
308. Baxter RC, Turtle JR. Regulation of hepatic growth hormone receptors by insulin. *Biochem Biophys Res Commun* 1978;84:350–7.
309. Leung KC, Doyle N, Ballesteros M, et al. Insulin regulation of human hepatic growth hormone receptors: divergent effects on biosynthesis and surface translocation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4712–20.
310. Conover CA, Lee PD. Insulin regulation of insulin-like growth factor-binding protein production in cultured HepG2 cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1062–7.
311. Suikkari AM, Koivisto VA, Rutanen EM, et al. Insulin regulates the serum levels of low molecular weight insulin-like growth factor-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:266–72.

312. Altieri B, Tirabassi G, Casa S D, Ronchi C, Balercia G. Adrenocortical tumors and insulin resistance: What is the first step? *Int. J. Cancer*. 2016 138, 2785–2794
313. Reincke M, Fassnacht M, Vath S, Mora P, Allolio B. Adrenal incidentalomas: a manifestation of the metabolic syndrome? *Endocr Res*. 1996;22(4):757-61.
314. Muscogiuri G, Sorice GP, Priolella A, et al. The size of adrenal incidentalomas correlates with insulin resistance. Is there a cause-effect relationship? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:300–5.



8. EKLER

