



**T.C.**  
**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**NONFONKSİYONEL ADRENAL KİTLE TANILI HASTALARDA**  
**NÖTROPİL/LENFOSİT ORANININ KLİNİK ÖNEMİ VE SAĞLIKLİ**  
**KİŞİLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. ÖZBEN ÇAVDAR**

**ANKARA, 2024**



**T.C.**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**NONFONKSİYONEL ADRENAL KİTLE TANILI HASTALARDA  
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ KLİNİK ÖNEMİ VE SAĞLIKLI  
KİŞİLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**(Proje No: KA24/123)**

**DR. ÖZBEN ÇAVDAR**

**(Uzmanlık Tezi)**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. ALTUĞ KUT**

**ANKARA, 2024**

## TEŞEKKÜR

Ülkemizde her alanda olduğu gibi bilime de en büyük katkıyı yapan, bir kadın olarak kendimi temsil edebilme hakkını verip mesleğimi layıkı ile icra edebilmemin önünü açan büyük önder *Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK'e* teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve becerilerini aktarıp iyi bir hekim olmam için uğraşan değerli tez danışman hocam Anabilim Dalı Başkanımız Sayın *Prof. Dr. Altuğ KUT'a* müteşekkirim.

Uzmanlık eğitimimin bir kısmında hocam olup bilgileriyle bana yol gösteren *Prof. Dr. Didem ADAHAN'a* teşekkür ederim.

Zor koşullarda mesleğimi icra ederken dostlukları ve yol arkadaşlıklarıyla bana destek olan, beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bana en zor zamanda dahi destek olan, evlatları olmaktan gurur duyduğum, annem *Bedriye ÇAVDAR'a*, babam *Günay ÇAVDAR'a*, canım kız kardeşimlerim *Kezban, Elif Ezgi ve İrem Su ÇAVDAR'a*, öz ağabeyim bildiğim *Emir YETKİN'e*, *ailemizin* neşe kaynağı olan yeğenim *Alkım YETKİN'e* ve sevgi dolu Karam'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özben ÇAVDAR

Temmuz, 2024

## ÖZET

Görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle insidental olarak saptanan adrenal kitle tanılı hasta sayısı günümüzde giderek artmaktadır. İnsidental adrenal kitle saptanan her hastanın kitle fonksiyonu ve malignite açısından detaylı ve düzenli değerlendirilmesi gerekmektedir. Birinci basamak sağlık merkezlerinde adrenal kitlelerin tanı ve takibi, mevcut tanı testlerinin ileri düzey olması sebebiyle şu anki koşullarda mümkün olmamaktadır. Bu çalışmanın amacı nonfonksiyonel adrenal kitlesi olan hastaların birinci basamakta bakılan bir test olan nötrofil/lenfosit oranıyla değerlendirilip, sağlıklı kişilerin değerleriyle karşılaştırılarak anlamlı bir fark olup olmadığını konusuna açıklık getirmektir.

Çalışmamıza Başkent Üniversitesi Ankara ve Ümitköy Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvurup D44.1 (Adrenal bezin bilinmeyen davranışlı neoplazmı) veya D35.0 (Adrenal bezin bening neoplazmı) tanısı almış olan hastalar dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayan 2011-2023 yılları arasında yeni tanı alan nonfonksiyonel adrenal kitleli hastaların NLR değeri ve diğer inflamatuvar değerleri aynı yıl aralığında Başkent Ankara Hastanesine başvurmuş sağlıklı kişilerin değerleriyle hastane nucleus medikal bilgi sistemi üzerinden karşılaştırıldı.

Çalışmadan elde edilen sürekli değişkenlerin analizinde, parametrik testlerin varsayımları sağlandığı durumda Faktöriyel düzende Varyans Analizi yöntemi ve ardından çoklu karşılaştırma yöntemlerinden Tukey testi kullanıldı. Bağımsız iki grup ortalamalarının karşılaştırılmasında ise Student's t testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arası doğrusal ilişkiler Pearson Korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. Parametrik test varsayımları sağlanmadığı durumda ise veri transformasyonu yöntemlerinden yararlanıldı veya bağımsız üç veya daha fazla grup ortalamasının karşılaştırılması amacıyla Kruskal Wallis testi ve ardından çoklu karşılaştırma yöntemlerinden Dunn testi kullanıldı, bağımsız iki grup ortancasının karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arası doğrusal ilişkiler Spearman rho Korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin ise Ki-Kare testi, Fisher'in kesinlik testi (Fisher's Exact test) ile değerlendirildi. Veri seti SPSS 26 istatistik paket programı ile analiz edildi. %95 güven aralığında  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma sonucunda NLR düzeyi kontrol grubunda vaka grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p<0,01$ ). Başka bir inflamatuvar belirteç olan SII(platelet/nötrofil/lenfosit) nonfonksiyonel kitlesi olanlarda sağlıklı kişilere göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ( $p<0,01$ ). Ayrıca vaka grubunda 20-39 vs 60-79 ile 40-59 vs 60-79 yaş aralığı karşılaştırıldığında NLR ile yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Vaka grubunda yaş ile NLR arasında %18,8 pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (Correlation Coefficient:0,188). 40-59 vs 60-79 ile 20-39 vs 60-79 yaş aralığında SII ve yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Kontrol grubundaysa yaş ile NLR arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Correlation Coefficient: -0,018).

Vaka ve kontrol grubunda yapılan karşılaştırma sonucunda, nonfonksiyonel adrenal kitle tanılı hastaların NLR düzeyinde anlamlı bir fark bulunamamış olup diğer inflamatuvar değerleriyse sağlıklı kişilere göre daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmayla, daha ucuz ve kolay bir test olan NLR'nin adrenal kitlenin takip ve tedavisinde kullanımı için yeterli bir kanıtın olmadığı ancak daha fazla çalışma yapılması gerektiği saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Nonfonksiyonel Adrenal Kitle, Adrenal Tümör, NLR, İnflamasyon, İnflamasyon ve NLR İlişkisi

## SUMMARY

With the development of imaging methods, the number of patients diagnosed with incidentally detected adrenal mass is increasing nowadays. Every patient detected with an incidental adrenal mass should be evaluated in detail and regularly in terms of mass function and malignancy. Due to the advanced level of current diagnostic tests, diagnosis and follow-up of adrenal masses in primary health care centers is not possible under current conditions. The aim of this study is to evaluate patients with nonfunctional adrenal masses with the neutrophil/lymphocyte ratio, a test performed in primary care, and to clarify whether there is a significant difference by comparing it with the values of healthy people.

Subjects who applied to Ankara and Ümitköy Başkent University Hospital outpatient clinics between 2011 and 2023 were included. Variables of patients who agreed to participate were compared in a nonfunctional adrenal mass case group and a healthy control group. In the analysis of continuous variables obtained from the study, when the assumptions of parametric tests were met, the Factorial Analysis of Variance method and Tukey test, one of the multiple comparison methods, were used. Student's t test was used to compare the means of two independent groups. Linear relationships between continuous variables were evaluated with Pearson Correlation coefficient. In cases where parametric test assumptions were not met, data transformation methods were used. Kruskal Wallis test or Dunn test, one of the multiple comparison methods, was used to compare the means of three or more independent groups. Also Mann Whitney U test was used to compare the medians of two independent groups. Linear relationships between continuous variables were evaluated with the Spearman rho correlation coefficient. Categorical variables were evaluated using the Chi-Square test and Fisher's exact test. The data set was analyzed with the SPSS 26 statistical package program. 95 % sensibility range ( $p<0,05$ ) was considered statistically significant.

As a result of the study, it was seen that the NLR level was higher in the control group than in the case group ( $p<0.01$ ). Another inflammatory marker, SII (platelet/neutrophil/lymphocyte), were significantly higher in those with nonfunctional masses than in healthy individuals ( $p<0.01$ ). Additionally, when the age ranges of 20-39 and 60-79 or 40-59 and 60-79 were compared in the case group, a statistically significant difference was found between NLR and age group ( $p<0.05$ ). It was determined that there was an 18.8% positive correlation between age and NLR in the case group (Correlation

Coefficient: 0.188). A statistically significant difference was found between SII and age group in the age range of 40-59 and 60-79 or 20-39 and 60-79 ( $p < 0.05$ ). In the control group, no significant relationship was found between age and NLR (Correlation Coefficient: -0.018).

In this study, as a result of the comparison between the case and control groups, no significant difference was found in the NLR level of patients diagnosed with nonfunctional adrenal mass, and other inflammatory values were found to be higher than in healthy individuals. This study found that there is not sufficient evidence for the use of NLR, which is a cheaper and easier test, in the follow-up and treatment of adrenal mass, but more studies are needed.

**Keywords:** Nonfunctional Adrenal Mass, Adrenal Tumor, NLR, Inflammation, Relationship between Inflammation and NLR

# ÖZGÜNLÜK RAPORU

## iThenticate

### [Document Viewer](#)

Similarity Index

4%

NONFONKSİYONEL ADRENAL KİTLE TANILI HASTALARDA ...

By: Özben Çavdar

As of: Jul 22, 2024 11:00:34 AM

10,045 words - 20 matches - 17 sources

### sources:

76 words / 1% - Internet from 30-Jun-2021 12:00AM

[acikerisim.baskent.edu.tr](http://acikerisim.baskent.edu.tr)

52 words / < 1% match - Internet from 04-Oct-2022 12:00AM

[acikbilim.yok.gov.tr](http://acikbilim.yok.gov.tr)

30 words / < 1% match - Internet from 11-Oct-2022 12:00AM

[acikbilim.yok.gov.tr](http://acikbilim.yok.gov.tr)

17 words / < 1% match - Internet from 14-Oct-2022 12:00AM

[acikbilim.yok.gov.tr](http://acikbilim.yok.gov.tr)

15 words / < 1% match - Internet from 23-Sep-2022 12:00AM

[acikbilim.yok.gov.tr](http://acikbilim.yok.gov.tr)

19 words / < 1% match - from 05-Sep-2023 12:00AM

[acikerisim.baskent.edu.tr](http://acikerisim.baskent.edu.tr)

21 words / < 1% match - from 24-Jul-2023 12:00AM

[www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)

15 words / < 1% match - from 23-Mar-2024 12:00AM

[www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)

28 words / < 1% match - Internet from 03-May-2022 12:00AM

[pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)

21 words / < 1% match - Publications

[KUTBAY ÖZDEMİR, Nilüfer, PEHLİVAN, Esmâ, MAKAY, Özer, YÜREKLİ ŞARER, Banu, ERDOĞAN, Mehmet, ÇETİNKAL, Şevki, ÖZGEN, Gökhan and SAYGILI, Füsün. "Adrenal insidentaloması olan 80 hastamızın klinik özellikleri", Ege Üniversitesi, 2015.](#)

20 words / < 1% match - from 20-Mar-2024 12:00AM

[docplayer.biz.tr](http://docplayer.biz.tr)

17 words / < 1% match - Internet from 18-Jan-2023 12:00AM

[etda.libraries.psu.edu](http://etda.libraries.psu.edu)

16 words / < 1% match - from 30-May-2024 12:00AM

[dergipark.org.tr](http://dergipark.org.tr)

16 words / < 1% match - Internet from 23-Jan-2022 12:00AM

[earsiv.anadolu.edu.tr](http://earsiv.anadolu.edu.tr)

15 words / < 1% match - Internet from 31-Dec-2021 12:00AM

[dspace.baskent.edu.tr](http://dspace.baskent.edu.tr)

15 words / < 1% match - from 21-Apr-2024 12:00AM

[www.acarindex.com](http://www.acarindex.com)

15 words / < 1% match - Internet from 20-Dec-2017 12:00AM

[www.sporbilimleri.org.tr](http://www.sporbilimleri.org.tr)

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>i</b>
<b>ÖZET</b>	<b>ii</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>iv</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vii</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b>	<b>ix</b>
<b>TABLOLAR DİZİNİ</b>	<b>x</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. ADRENAL BEZ	3
2.1.1. Adrenal Bez Anatomisi	3
2.1.2. Adrenal Bez Histolojisi	4
2.1.3. Adrenal Bez Embriyolojisi	5
2.1.4. Adrenal Bez Fizyolojisi	5
2.2. ADRENAL KİTLENİN EPİDEMİYOLOJİSİ	8
2.3. ADRENAL KİTLENİN TANIMI	8
2.4. ADRENAL KİTLENİN SINIFLANDIRILMASI	8
2.5. ADRENAL İNSİDENTALOMA	9
2.5.1. Adrenal İnsidentalomaya Yaklaşım	11
2.6. KORTEKS KÖKENLİ FONKSİYONEL ADRENAL KİTLELER	12
2.6.1. Cushing Sendromu	12
2.6.1.1. Aşikâr Cushing Sendromu	12
2.6.1.2. Subklinik Cushing Sendromu	13

2.6.2. Primer Hiperaldosteronizm (Conn Sendromu)	13
2.6.3. Seks Hormonu Salgılayan Adrenal Kitleler	14
2.7. MEDULLA KÖKENLİ FONKSİYONEL ADRENAL KİTLE: FEOKROMASİTOMA	15
2.8. ADRENOKORTİKAL KARSİNOM	16
2.9. ADRENAL METASTAZ	16
2.10. NONFONKSİYONEL ADRENAL KİTLELER	16
2.10.1. Adrenal Adenom	17
2.10.2. Adrenal Miyolipom	17
2.10.3. Adrenal Kistler	17
2.10.4. Adrenal Hemamjiyom	18
2.11. NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI	18
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>21</b>
3.1. Çalışmanın Tasarımı	21
3.2. Çalışmanın Düzeni/Planı/Akışı ve Katılımcılar	21
3.3. Çalışmanın Değişkenleri ve Nicel Değişkenler	22
3.4. Çalışmanın Veri Kaynakları/ Ölçümleri	23
3.5. Çalışmanın Yanlılık/Taraf Tutma	23
3.6. Çalışmanın Örneklem Büyüklüğü	23
3.7. İstatistik	23
<b>4. BULGULAR</b>	<b>24</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>34</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>40</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>41</b>
<b>8. EKLER</b>	<b>54</b>

## KISALTMALAR DİZİNİ

- NLR:** Nötrofil/Lenfosit Oranı  
**PLR:** Platelet/Lenfosit Oranı  
**SII:** Sistemik İmmun İndeks (Nötrofil/Lenfosit/Platelet Oranı)  
**CS:** Cushing Sendromu  
**SCS:** Subklinik Cushing Sendromu  
**ACTH:** Adrenokortikotropik Hormon  
**CYP11A:** Kolesterol Desmolaz  
**DHEA:** Dehidroepiandrosteron  
**ENaK:** Sodyum-Potasyum ATPaz Kanalı  
**ACE:** Anjiyotensin Converting Enzim  
**CRH:** Kortizol Releasing Hormon  
**DOC:** Deoksikortizol  
**DOPA:** 3,4- dihidroksifenilalanin  
**MAO:** Monoaminoksidaz  
**COMT:** Katekol O-metiltransferaz  
**VMA:** 3-metoksi-4-hidroksimandelik asit  
**MHPG:** 3-Metoksi-4-Hidroksifenilglükol  
**DOPAC:** 3,4-Dihidroksifenilasetik Asit  
**DST:** Deksametazon Supresyon Testi  
**HPA:** Hipotalamik-Hipofizer Aks  
**AACE:** Amerika Klinik Endokrinologlar Birliği  
**AASE:** Amerika Endokrin Cerrahlar Birliği  
**PAC:** Plazma Aldosteron Konsantrasyonu  
**PRA:** Plazma Renin Aktivitesi  
**ACC:** Adreno-kortikal Karsinom  
**ACA:** Adreno-kortikal Adenom  
**IL-2:** İnterlökin 2  
**IL-2R:** İnterlökin 2 Reseptörü

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b>	Çalışmaya Dâhil Edilen 282 Kişinin Yaş Gruplarının Cinsiyet Dağılımları	<b>24</b>
<b>Tablo 2.</b>	Vaka ve Kontrol Grubunun Antropometrik Ölçüm Değerleri	<b>25</b>
<b>Tablo 3.</b>	Vaka Grubundaki Kitlelerin Ölçüm Verileri	<b>25</b>
<b>Tablo 4.</b>	Vaka ve Kontrol Grubundaki Kan Tetkik Sonuçları	<b>26</b>
<b>Tablo 5.</b>	Vaka ve Kontrol Grubunda İnflamatuvar Değerler	<b>27</b>
<b>Tablo 6.</b>	Vaka ve Kontrol Grubunda Ortalama Nötrofil ve Lenfosit Sayıları ile Nötrofil/Lenfosit Oranının Karşılaştırılması	<b>28</b>
<b>Tablo 7.</b>	Vaka ve Kontrol Grubunda SII Sonuçlarının Karşılaştırılması	<b>32</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b>	Adrenal bezlerin lokalizasyonu ve damarlarının şematik görünümü	<b>3</b>
<b>Şekil 2.</b>	Adrenal bezin Şekil-şematik histolojik görünümü	<b>4</b>
<b>Şekil 3.</b>	Adrenal hormonların sentez basamakları	<b>6</b>
<b>Şekil 4.</b>	Katekolamin sentez ve yıkım basamaklarının şeması	<b>7</b>
<b>Şekil 5.</b>	Adrenokortikal kitle sınıflandırılması	<b>9</b>
<b>Şekil 6.</b>	Adrenal medulla kökenli kitle sınıflaması	<b>9</b>
<b>Şekil 7.</b>	Adrenal insidentalomaya klinik yaklaşım	<b>11</b>
<b>Şekil 8.</b>	İnflamasyon sırasında lökositlerin hücreye göçü ve adezyonu	<b>19</b>
<b>Şekil 9.</b>	Çalışmadaki Vaka Grubunun Akış Diyagramı	<b>22</b>
<b>Şekil 10.</b>	Vaka ve Kontrol Gruplarında NLR'nin Karşılaştırılması	<b>28</b>
<b>Şekil 11.</b>	Nötrofil/Lenfosit Oranının Çalışma Evrenindeki Dağılımı	<b>29</b>
<b>Şekil 12.</b>	Vaka Grubunda Nötrofil Dağılım Grafiği	<b>29</b>
<b>Şekil 13.</b>	Vaka Grubunda Lenfosit Dağılım Grafiği	<b>30</b>
<b>Şekil 14.</b>	Vaka Grubunda Nötrofil/Lenfosit Dağılım Grafiği	<b>30</b>
<b>Şekil 15.</b>	Kontrol Grubunda Nötrofil Dağılım Grafiği	<b>31</b>
<b>Şekil 16.</b>	Kontrol Grubunda Lenfosit Dağılım Grafiği	<b>31</b>
<b>Şekil 17.</b>	Kontrol Grubunda Nötrofil/Lenfosit Dağılım Grafiği	<b>32</b>
<b>Şekil 18.</b>	Vaka ve Kontrol Grubunda SII Dağılım Grafiği	<b>33</b>

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsidental adrenal kitle, adrenal bez ile ilişkilendirilmeyen herhangi bir şikâyet nedeniyle yapılan görüntüleme sırasında saptanan ve adrenalde yer işgal eden lezyon olarak tanımlanmaktadır. Yapılan otopsi çalışmalarında genç popülasyonda adrenal bezde kitle prevalansı %1-8,7 arasındayken ileri yaşla birlikte prevalansın %10'a kadar çıktığı raporlanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmadaysa adrenal kitlelerin %85,6'sı adrenal adenom olup bunların %73,5'inin nonfonksiyonel benign kitle olduğu ortaya çıkmıştır. Ancak, hastanın şikâyeti olsun olmasın adrenal bezde tesadüfen saptanan her kitle malignite ve hormonal fonksiyonları bakımından araştırılmalıdır [1].

Nötrofil lenfosit oranının (NLR) tıbbın neredeyse her alanında inflamatuvar yanıtı değerlendirmede kullanılması günümüzde tartışılan önemli bir konu niteliği taşımaktadır [2]. Pek çok çalışma NLR seviyesinin tümör, kardiyovasküler ve otoimmün hastalıklarda hastalık aktivasyonu ve prognozu ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [3]. Yapılan bir çalışmada toplumsal kökenli pnömonide NLR arttıkça mortalitenin arttığı saptanmıştır [4]. Herhangi bir tanısı olmayan 1070 sağlıklı kişide yapılmış başka çalışmada, NLR değeri arttıkça kronik inflamatuvar hastalık kabul edilen hipertansiyon ve diyabet tanısının arttığı raporlanmıştır [5]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada çocukluk çağı akut apandisit tanısıyla NLR arasında anlamlı bir ilişki olduğu ortaya konmuştur [6]. Karaciğer kanseri ile ilgili yapılan bir meta analizde NLR artışının kötü prognoz ve mortaliteyle ilişkisi olduğu vurgulanmıştır [7]. Aynı oran adrenal kitlelerde de çalışılmıştır.

İngiltere'de yapılan bir çalışmada adrenokortikal karsinom tanısı almış hastalarda NLR düzeyi ile mortalite arasında doğrusal ilişki olduğu görülmüştür [8]. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise adrenokortikal karsinom tanılı hastalarda NLR düzeyinin adrenokortikal adenom tanılı kişilere göre daha yüksek olduğu raporlanmıştır [9]. Literatürdeki başka bir çalışmada normal aralığı yetişkinlerde 1-2 arasında olan NLR değerinin feokromasitomada NLR=3,7, nonfonksiyonel adrenal kitlelerde NLR=2,1 olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ) [10].

Adrenal kitlelerin tanı ve takibinde kan, idrar tetkikleri ve görüntülemenin önemli rolü vardır. Hastalık tanı ve değerlendirmesinde deksametazon supresyon testi, kan Adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeyi, idrarda serbest kortizol, 24 saatlik idrarda katekolamin ve metanefrin, kan elektrolitleri ile MR, BT ve adrenal sintigrafi gibi görüntülemeler kullanılmaktadır [11]. Ancak bu testlerin pek çoğu hormon düzeyi ölçümü

ve görüntüleme tetkikleri sebebiyle maliyetlidir ve ileri teknoloji gerektirmektedir. Rutin kan tetkiklerinde NLR düzeyi bakmanın adrenal kitlelerin takibinde mevcut tanı testlerinden daha kolay ve daha ucuz olduğu görülmektedir.

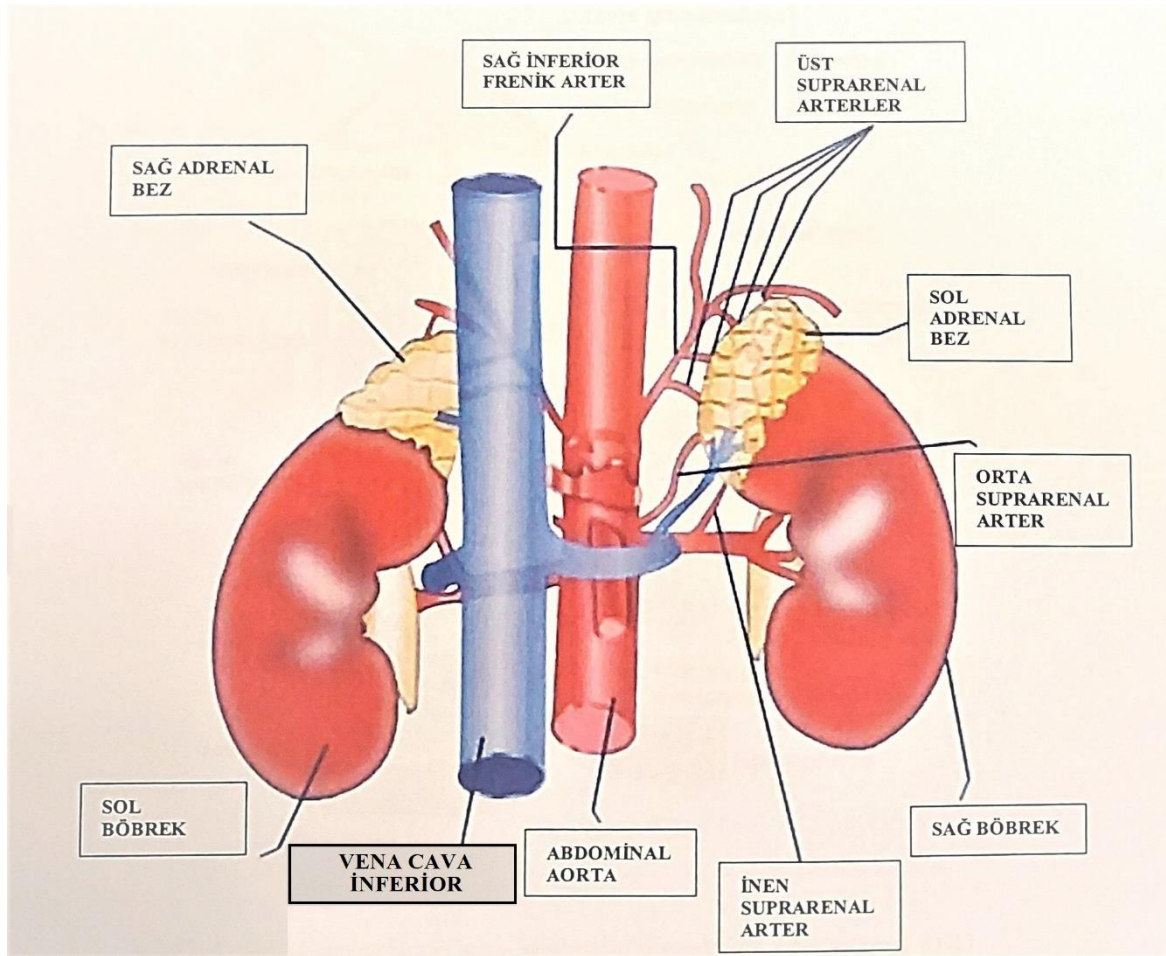
Literatür taraması sonucunda çalışmaların genelde fonksiyonel kitleler ya da malignite için yapılmış ve nonfonksiyonel adrenal kitlede NLR düzeyi için bilgi düzeyinin halen yetersiz olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın amacı, nonfonksiyonel adrenal kitlesi olan hastalarda sağlıklı kişilere göre NLR'nin anlamlı düzeyde farklı olup olmadığını değerlendirmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ADRENAL BEZ

#### 2.1.1. ADRENAL BEZ ANATOMİSİ

Adrenal bez her iki böbrek üzerinde konumlanmış, 11. torakal ve 1. lomber vertebralar arasında bulunan, ağırlığı yaklaşık 4 gram olan retroperitoneal bir organdır. Çevresi perirenal fasya ve yağ dokusuyla örtülüdür. Dokunun beslenmesinde üst bölümde inferior frenik arter, orta bölümde renal arter ve alt bölümde inen aorta sorumludur. Bezin toplardamarları olan sağ adrenal ven direkt olarak sağ inferior vena cavaya dökülürken, sol adrenal ven, vena frenika inferior ile birleşerek sol renal vene dökülür. Adrenal bezlerin inervasyonu otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır. Aşağı torasik ve üst lomber hücrelerin aksonları sempatik sinir lifleri oluştururken vagal trunkusun çölyak dalı parasempatik liflerin kaynağıdır. Adrenal bez ağırlıklı olarak sempatik liflerle çevrilidir ve bu lifler adrenal medulladan epinefrin salgılanmasından sorumludur [12].

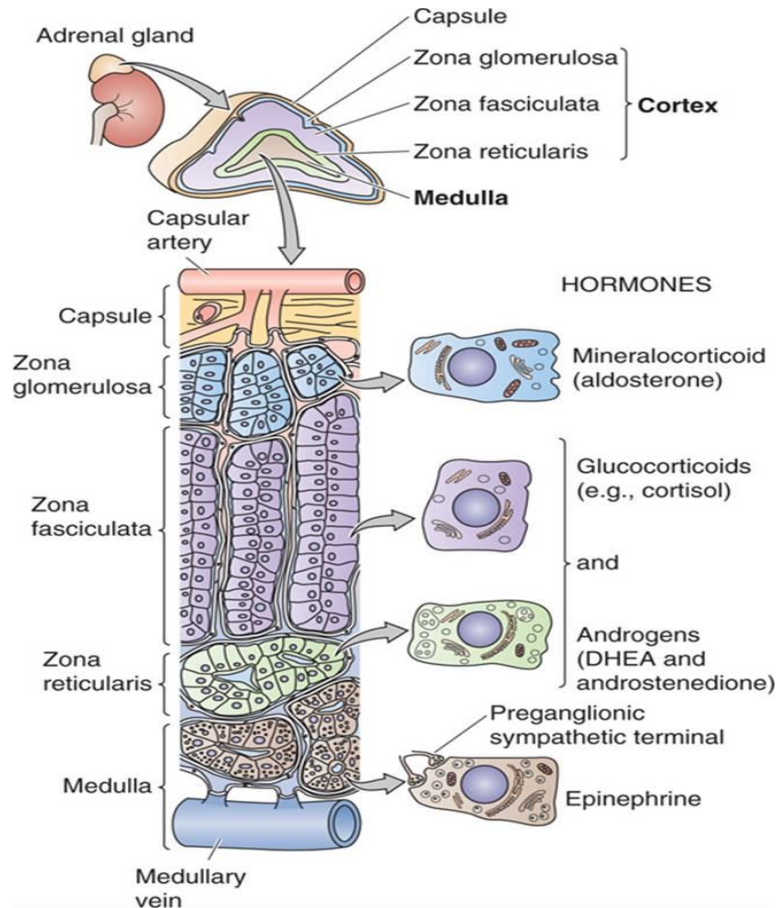


Şekil-1. Adrenal bezlerin lokalizasyonu ve damarlarının şematik görünümü

## 2.1.2. ADRENAL BEZ HİSTOLOJİSİ

Adrenal bez histolojik olarak iki farklı bölüme sahiptir. Korteks kısmı glukokortikoid, mineralokortikoid ve adrenal androjen yapımından, medulla bölümü ise katekolamin, epinefrin ve norepinefrin üretiminden sorumludur [13].

Adrenal korteks histolojik olarak 3 farklı bölümden oluşur. En dış tabaka olan zona glomeruloza koyu renkte boyanan hücrelerden oluşur ve aldosteron üretimini sağlar. Berrak hücrelerin bulunduğu orta ve en kalın kısım zona fasikulata olarak adlandırılır ve glukokortikoid sentezi burada gerçekleşir. Zona retikularis ise korteksin en ince ve en iç kısmı olup androjen üretiminin gerçekleştiği yerdir. Adrenal korteks bezin %85-90'ını oluşturur [13]. Bezin geri kalan yüzde 10'unu oluşturan medulla tabakası ise kromafin hücrelerini barındırır. Bu hücrelerin içinde norepinefrin ve epinefrin depolanmıştır. Bu yüzden otonom sinir sistemi için gereken iki maddenin vücuttaki en büyük kaynağı olarak adrenal medulla kabul edilir [13].



Şekil-2. Adrenal bezin Şekil-şematik histolojik görünümü [14]

(Boron, Walter F. ve Boulpaep, Emile L.'nin 2016'da yazdığı Medical Physiology adlı kitabından, ekte bulunan izin istenerek alınmıştır.)

### **2.1.3. ADRENAL BEZ EMBRİYOLOJİSİ**

Adrenal korteks ve medulla iki farklı embriyolojik dokudan köken alır. Adrenal korteks bezin %85-90'ını oluşturan lipid içerikten zengin mezodermden gelişen bir doku iken, medulla tabakasının barındırdığı kromafin hücrelerse dorsal aorta kökenli nöral krestten meydana gelir. Adrenal bezler ilk kez konsepsiyon sonrası 28-30. Günlerde görülür ve gelişimi steroidojenik faktörlerle belirlenir. Nöral tüp kaynaklı hücrelerin gestasyonun 7. haftasında paraaortik ve paravertebral seviyede çoğalmaya başlayıp bir kısmının adrenal bölgeye göç etmesiyle adrenal bezler oluşur. 20.haftada hipofiz bezinden salgılanan Adrenokortikotropik hormon (ACTH) sayesinde 2. ve 3. trimesterde adrenal bez boyutu artar. Postnatal dönemde adrenal bezde regresyon görülür. Fetal korteksin erişkin kortekse dönüşmesi ise doğumdan sonra başlar ve 12 yılda tamamlanır [15].

Nöroektoderm kökenli hücreler göç sırasında yanlış yerlere giderek komşu bölgelere yerleşebilir. Hatalı göç en sık aorta çevresi, inen aorta, over, testis ve böbreklerde olur. Böylelikle adrenal hormonlar adrenal bez dışında farklı yerlerde sentezlenebilir. Bu durum özellikle Cushing sendromu ya da metastatik adrenal karsinom tanılı hastalar için adrenalectomiye rağmen adrenal hormon üretiminin devam etmesi açısından önem arz etmektedir. Ayrıca anormal yerleşimli bu odaklardan neoplazi gelişebilmektedir [15].

### **2.1.4. ADRENAL BEZ FİZYOLOJİSİ**

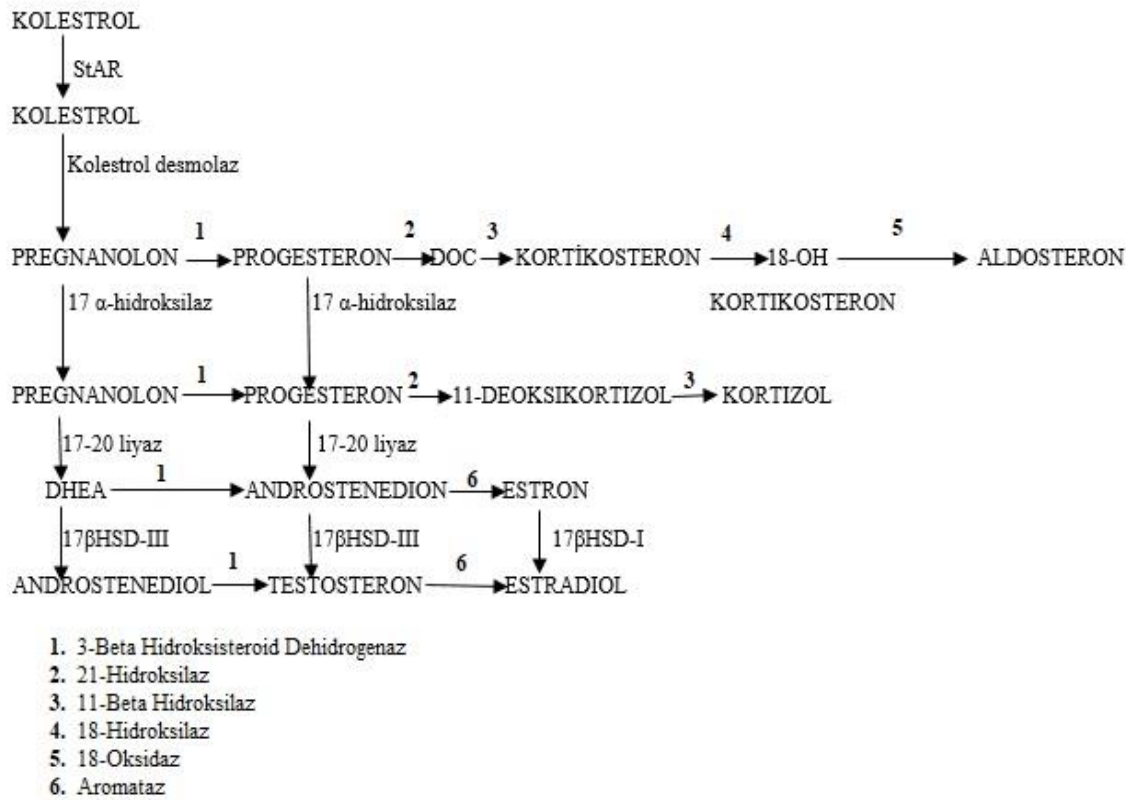
Adrenal bez salgıladığı hormonlarla insan fizyolojisi için hayati öneme sahiptir. Korteksten 3 farklı steroid kökenli hormon üretilir. Steroidogenez olarak adlandırılan bu süreçte hız kısıtlayıcı basamak ise kolesterolün pregnenolona dönüşümüdür. Sorumlu enzim mitokondride bulunan kolesterol desmolaz (CYP11A) olup geride kalan tüm basamaklar düz endoplazmik retikulumda gerçekleşir. Pregnenolon adrenal kortekste bulunan farklı enzimler aracılığıyla aldosteron, kortizon ve dehidroepiandrosterona (DHEA) dönüşür [16].

Zona glomerulozada 18-hidroksilaz enzimi sayesinde aldosteron üretilir. Aldosteron böbreği etkileyerek vücutta sodyum geri emilimini ve potasyum atılımını kontrol eder. Kontrol distal nefrondaki sodyum-potasyum ATPaz ve sodyum (ENaK) kanallarıyla sağlanır. Renal perfüzyonun azalıp jukstaglomerular hücrelerin bunu hissetmesiyle böbrekte renin sentezlenir. Renin ise karaciğerde anjiyotensinojeni

anjiyotensin I e çevirir. Anjiyotensin I Anjiyotensin Converting Enzim (ACE) aralığıyla akciğerde anjiyotensin II'ye dönüşür ve aldosteron sentezi gerçekleşir [16].

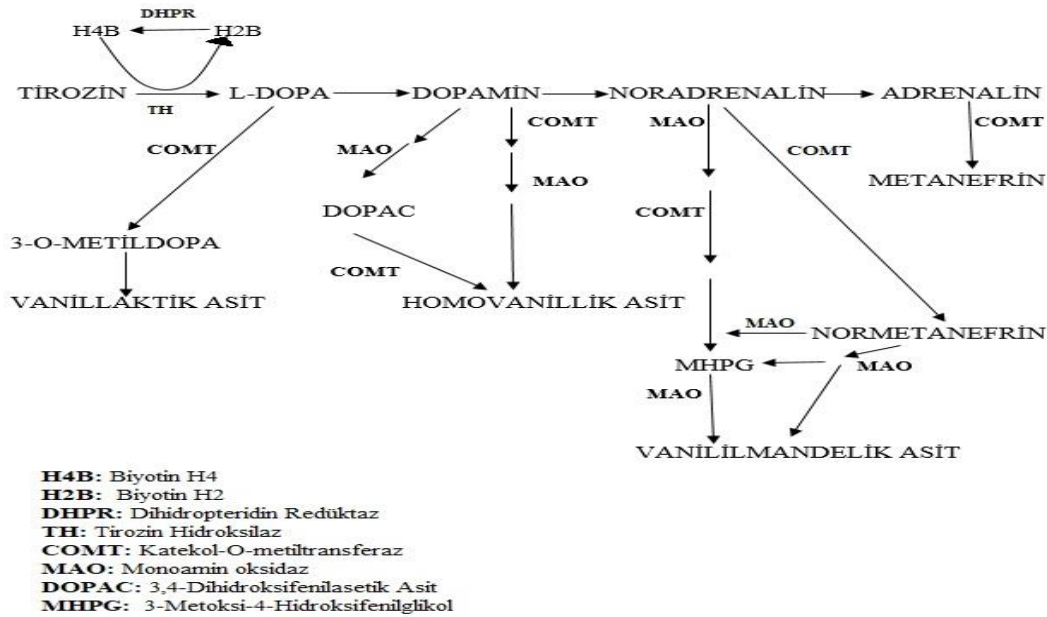
Kortizol ise sirkadyen ritim ve stres yanıtı ile hipotalamik-hipofizer aks aracılığıyla zona fasikulatada sentezlenir. Kortizol Releasing Hormon (CRH) strese yanıt olarak hipotalamustan salınır. Böylelikle hipofiz bezinden ACTH salınımını uyarır. ACTH kortizol üretimi için esas düzenleyici hormondur ve kortizolün pulsatif salgılanmasını sağlar. Fazla kortizol, ACTH ve CRH üzerinde negatif feedback yapar. Bu sayede vücuttaki kortizol düzeyi sürekli denetlenir [17].

Adrenal androjen öncülü olan DHEA zona retikularisten salgılanır. Bu öncülün etkisini gösterebilmesi için her iki cinsiyette de gonadlarda aktive edilmesi gerekir. Adrenal androjen erişkin erkekte testesteron esas kaynağı testisler olduğundan majör role sahip değildir. Ancak, kadında testesteron esas kaynağı adrenal bezdir. Aynı zamanda puberteye geçişte her iki cinsiyet için adrenal androjenler gereklidir. Adrenal bezde androjenin fazla üretimi erken yaşta puberteye yol açmaktadır [18,19].



Şekil-3. Adrenal hormonların sentez basamakları

Vücuttaki savaş-kaç yanıtından sorumlu olan adrenal katekolaminler ise adrenal medulladan sentezlenir. Noradrenalin kaynağı vücutta pek çok yerken adrenal kaynağı sadece adrenal medulladır. Adrenal medulla sempatik sinir sistemi uyarısı altındadır. Alfa-1 reseptörü aracılığıyla damar düz kasında kasılmaya ve kan basıncının artmasına neden olur. Beta-2 reseptörlerini uyararak glukagon sentezi ile glikolizi artırırken alfa-1 reseptörlerini uyararak insülin sekresyonunu azaltır. Ayrıca pozitif inotrop ve kronotrop etkisi sayesinde katekolaminler kalp hızını ve kontraktibilitesini artırır. Katekolamin sentezinde öncül aminoasit tirozindir. Hız kısıtlayıcı enzim olan Tirozin hidroksilaz sayesinde 3,4- dihidroksifenilalanin (DOPA) oluşur. DOPA öncülü ise sırasıyla dopamin, noradrenalin ve adrenaline dönüşür. Korku, stres gibi durumlarda preganglionik sinir liflerinin uyarılmasıyla asetilkolin keselerinden epinefrin ve norepinefrin dökülür. Keselerdeki epinefrin/norepinefrin oranı 4'tür. Katekolaminlerle birlikte dopamin  $\beta$  hidroksilaz ve kromagranin de salgılanır. Fazla miktarda katekolamin sentezine bağlı olan Feokromasitomada eğer norepinefrin içeriği fazlaysa  $\alpha$  reseptörlerin uyarılmasıyla vazokonstriksiyon ve diyastolik hipertansiyon beklenir. Epinefrin içeriği yüksekse  $\beta$  reseptörlerinin uyarılmasıyla klinikte sistolik hipertansiyon, taşikardi, terleme beklenir. Katekolaminlerin yıkımı ise monoaminoksidaz (MAO) ve katekol O-metiltransferaz (COMT) aracılığıyla karaciğer ve böbrekte gerçekleşir. Yıkım sonucu insanda idrarda atılan 3-metoksi-4-hidroksimandelik asit (VMA) oluşur. Feokromasitoma takibinde idrarda VMA bakılması önemlidir [20,21].



**Şekil-4.** Katekolamin sentez ve yıkım basamaklarının şeması

## **2.2. ADRENAL KİTLENİN EPİDEMİYOLOJİSİ**

Adrenal kitlelerin tespit edilme sıklığı son yıllarda yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntülemenin kullanılmasıyla artış göstermiştir. Yapılan son çalışmalarda 50 yaşında adrenal kitle sıklığı %3 iken yaşlı populasyonda %10 çıktığı saptanmıştır [22,23]. Prevelansın yaşla artışından aterosklerozla birlikte iskemiye bağlı doku yenilenmesi sonucu sekonder kortikal nodül oluşumu sorumlu tutulmaktadır [22,24]. Ayrıca obezite, diyabet ve hipertansiyon tanılı hastalarda prevelans artmıştır [25]. Adrenal kitlelerin %50-60'ı sağ, %30-40'ı sol ve %10-15'i bilateral yerleşimlidir [26]. İleri görüntüleme tetkiklerinde saptanan adrenal kitlelerin çapı 0,5 ile 25 cm arasında seyretmektedir ve ortalaması 3-3,5 santimetredir. Klinik çalışmalarda kitle çapı arttıkça kitlenin malign ve/veya fonksiyonel olma riskinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca bir çalışmada çapı 3 cm olan kitlenin malign/benign oranı 1/5 iken, çap 1 santimetre arttığında bu oranın 1/3'e yükseldiği raporlanmıştır [22,27,28].

## **2.3. ADRENAL KİTLENİN TANIMI**

Adrenal kitle, adrenalde yer işgal eden lezyon olarak tanımlanmaktadır. Kitlelerin çoğu adrenal bez ile ilişkilendirilmeyen herhangi bir şikâyet nedeniyle yapılan görüntüleme sırasında saptanır ve insidental olarak adlandırılır. Kitlelerin az bir kısmı adrenal odak aranırken bulunur ve noninsidental olarak gruplandırılır. Ancak, hastanın şikâyeti olsun olmasın adrenal bezde saptanan her kitle malignite ve hormonal fonksiyonları bakımından araştırılmalıdır [29,30].

## **2.4. ADRENAL KİTLELERİN SINIFLANDIRILMASI**

Adrenal kitlenin kökeni korteks veya medulla olmak üzere ikiye ayrılır. Kitlelerin çoğu korteks kökenlidir. Kitle fonksiyonel veya nonfonksiyonel; benign veya malign olabilir. Korteks kökenli fonksiyonel benign kitlelere örnek adenom ve hiperplazidir. Korteksin malign kitlesi ise adrenokortikal karsinom adını alır. Nonfonksiyonel benign adrenokortikal kitleye örnek adenom, kist, lipom, miyolipom, anjiomiyolipom, hemanjiom iken malign gruba örnek ise adrenal karsinom ve metastatik kitlelerdir [31].

<b>ADRENAL KORTEKS KİTLELERİ</b>			
<b>BENİGN</b>		<b>MALİGN</b>	
<b>NONFONKSİYONEL</b>	<b>FONKSİYONEL</b>	<b>NONFONKSİYONEL</b>	<b>FONKSİYONEL</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenom</li> <li>• Kist</li> <li>• Miyolipom</li> <li>• Hemanjiyom</li> <li>• Lipom</li> <li>• Anjiyolipom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenom</li> <li>• Hiperplazi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adrenal Karsinom</li> <li>• Metastaz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adrenal Karsinom</li> </ul>

**Şekil-5.** Adrenokortikal kitle sınıflandırılması

Feokromasitoma adrenal medulla kökenli fonksiyonel bir kitledir. Bening veya malign özellik gösterebilir [33]. Nonfonksiyonel adrenal medulla kitlelerinden benign olanı ganglionörom, malign olanı ganglionöroblastom adını almaktadır [32].

<b>ADRENAL MEDULLA KİTLELERİ</b>			
<b>BENİGN</b>		<b>MALİGN</b>	
<b>NONFONKSİYONEL</b>	<b>FONKSİYONEL</b>	<b>NONFONKSİYONEL</b>	<b>FONKSİYONEL</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ganglionörom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Feokromositoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ganglionöroblastom</li> <li>• Nöroblastom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Feokromositoma</li> </ul>

**Şekil-6.** Adrenal medulla kökenli kitle sınıflaması

## 2.5. ADRENAL İNSİDENTALOMA

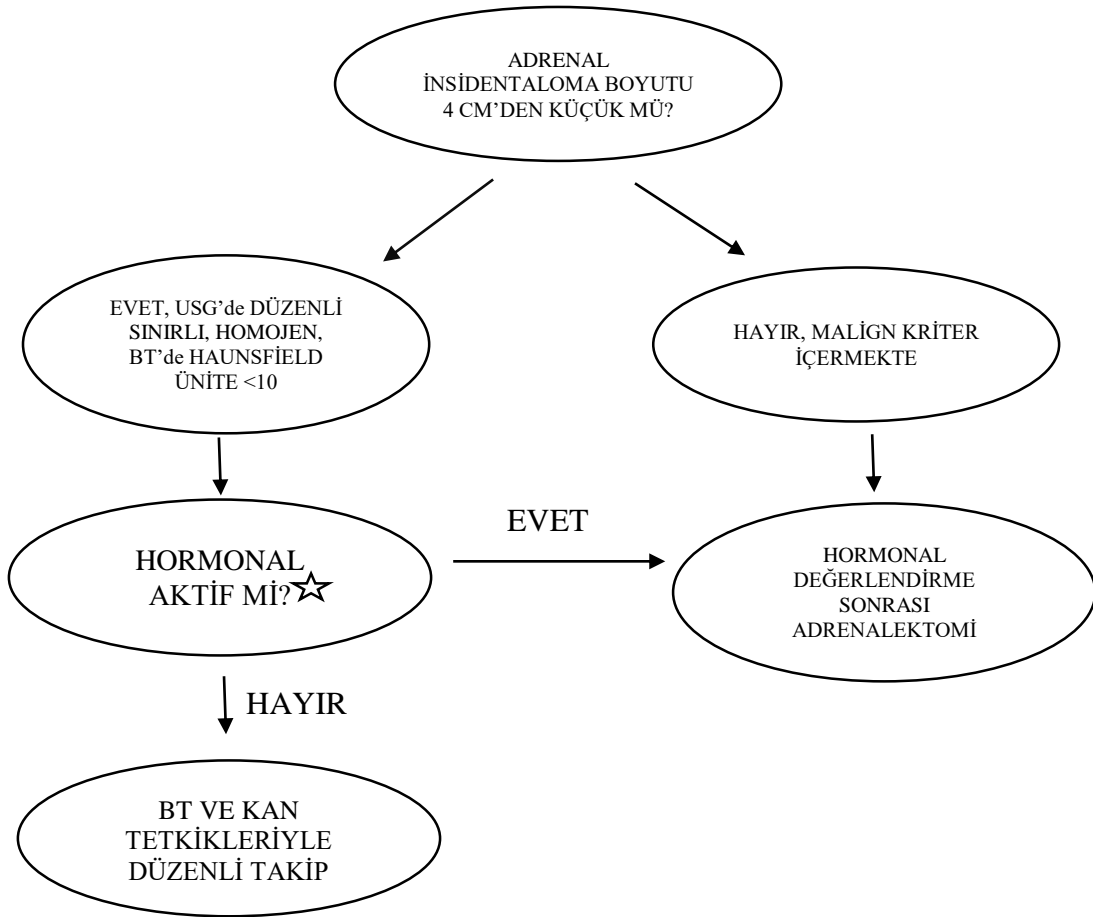
Adrenal hastalık belirtisi ve bulgusu olmaksızın radyolojik görüntüleme ya da ameliyat sırasında hastada rastlantısal görülen adrenal kitleye verilen isimdir. Kanser evrelemesinde fark edilen ve metastatik olduğu düşünülen tümörler bu tanıma girmemektedir [34]. Radyolojideki gelişmelerle birlikte adrenal insidentaloma tanısının artması beklenmektedir. Tanı alan hastaların %80'i nonfonksiyonel benign adenoma sahiptir [35]. Kadınlarda bu tanı erkeklere göre 1,3-1,5 kat daha fazladır [36]. 50-70 yaş aralığında adrenal insidentaloma prevalansı pik yapmaktadır. Yaş ile adrenal insidentaloma tanısı arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. 30 yaş altında prevalans %1, 70 yaş üzerinde ise %7-10 arasında bulunmuştur [37,38]. Adrenal insidentalomada kitlenin benign-malign ayrımının yapılması ve hormonal durumunun değerlendirilmesi klinikteki temel yaklaşımdır. Vakaların çoğu korteks kökenli adenomlardır ve nonfonksiyoneldir. Vakaların %5-47'sinde ılımlı kortizol hipersekresyonuna bağlı Subklinik Cushing Sendromu (SCS) mevcuttur [39]. Yapılan çalışmalar adrenal insidentalomanın büyük oranla nonfonksiyonel olsa da Cushing sendromu, feokromositoma veya primer

hiperaldosteronizm gibi pek çok patolojiyi içerdiğini göstermiştir [40]. Bu yüzden 4 cm veya daha küçük olan nonfonksiyonel adrenal insidentaloma olguları radyolojik ve hormonal açıdan düzenli olarak değerlendirilmelidir. Yapılan bir çalışmada insidentaloma vakaları 1. 2. ve 5. yıllarda incelendiğinde kitle boyutlarının sırasıyla %6, %14 ve %29 arttığı ve aynı anda patolojik hormon salgılama riskinin sırasıyla %17, %29 ve %47 olduğu ortaya konmuştur [41].

Adrenal insidentaloma nonfonksiyonelden fonksiyonele geçtiğinde en sık görülen bulgu subklinik hiperkortizolizmdir. Bu yüzden adrenal insidentaloma tanısı almış kişilerde asemptomatik hiperkortizolemiyi dışlamak amacıyla gece 1 mg deksametazon supresyon testi (DST) yapılması tavsiye edilmektedir. Test sonucunda kan kortizol düzeyi 1,8 mcg/dL'den (50 nmol/L) düşükse bu olasılık dışlanır. Aynı zamanda feokromasitomayı dışlamak için bu kişilerden plazma metanefrin veya 24 saatlik idrar fraksiyonel metanefrin seviyesi görülmelidir. Hipertansif ve hipokalemik olan hastalarda primer aldestoronizm ekartasyonu için aldosteron/renin oranına bakılmalıdır. Asemptomatik Cushing sendromunun klinikte görülme olasılığı %11 olsa da aşikâr Cushing sendromu prevalansı %1'den azdır. Bilateral adrenal kitle saptanan vakalarda konjenital adrenal hiperplazi göz önünde bulundurulmalı ve vakalardan sabah bazal 17- hidroksiprogesteron testi görülmesi tavsiye edilmektedir. Anamnezde adrenal dışı malignite öyküsü varsa adrenal metastaz ve feokromasitoma değerlendirmesi gerekmektedir [42]. Kore'de yapılmış 159 adrenal insidentaloma tanılı vakanın 15-23 ay boyunca izleminde 3 vaka subklinik hiperkortizolizm, 1 vaka feokromasitoma tanısı almış ve 3 vakada kitle 1 cm den fazla büyümüş ancak malignite saptanmamıştır [43]. Bir başka çalışmada adrenal insidentaloma olarak raporlanan tümörlerin malign karakter gösterme olasılığının %0,1 olduğu saptanmıştır [22]. Kontrollerde kitle boyutu %20'den fazla artmışsa veya kitle hormon salgılamaya başlamışsa cerrahi önerilmektedir [44]. Ayrıca kitle boyutuna bakılmaksızın aşırı hormon salgılayan tümörler hastada bulgu veriyorsa cerrahi planlanmalıdır. Kitle boyutu 4 cm'yi aşmışsa malignite riski nedeniyle cerrahi tedavi seçeneği olarak görülmelidir [37].

### 2.5.1. ADRENAL İNSİDENTALOMAYA YAKLAŞIM

Adrenal bezdeki kitlelerin çoğunlukla benign ve nonfonksiyonel olduğu klinik çalışmalarda saptansa da her kitle malignite ve fonksiyon bakımından incelenmelidir [22]. Nonfonksiyonel olduğu kanıtlanan kitlelerde tedavi yaklaşımı kitlenin boyutlarına göre planlanır. Boyut 4 cm'den küçükse genelde benign kabul edilir ve hormonal takip önerilmektedir. Hormonal takip için plazma aldosteron/renin, plazma serbest metanefrin ve normetanefrin ile 1 gecelik 1 mg deksametazon supresyon testi kullanılmaktadır. Takipte büyüme gözlenirse cerrahi planlanabilir. Boyutu 4 cm'den büyük olan nonfonksiyonel veya boyutu ne olursa olsun hormon salgılayan kitleler için cerrahi gerekmektedir [45].



☆ PLAZMA ALDOSTERON/RENİN, PLAZMA SERBEST METANEFRİN-NORMETANEFRİN, GECE 1 MG DEKSAMETAZON SUPRESYON TESTİ

Şekil-7. Adrenal insidentalomaya klinik yaklaşım

## **2.6. KORTEKS KÖKENLİ FONKSİYONEL ADRENAL KİTLELER**

### **2.6.1. CUSHİNG SENDROMU**

#### **2.6.1.1. AŞİKÂR CUSHİNG SENDROMU**

Vücutta uzun zaman boyunca yüksek dozda glukokortikoidlerin etkisiyle oluşan klinik tablo Cushing Sendromu olarak adlandırılmaktadır. Bu kliniğin en sık sebebi olarak, inflamatuvar hastalıkların tedavisi amacıyla kullanılan kortikosteroid ilaçlar gösterilmiştir. Hastalar kliniğe özellikle yorgunluk, kilo alma, mod düşüklüğü, cinsel isteksizlik ve adet düzensizliği gibi nonspesifik şikâyetlerle başvurur. Ayrıca fizik muayenede aydede yüz, gövdesel obezite, hirsütizm, ekimoz, akne, ensede buffalo hörgücü saptanabilmektedir. Vakaların çoğu hipertansif ve/veya diyabetiktir. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür [46,47].

Cushing Sendromu %15-20 adrenal bez kökenli olup %83,7'si adrenal adenom, %3'ü makro ve mikronodüler hiperplazi kalanı ise adrenal karsinom olarak karşımıza çıkmaktadır. Klinik bulgusu olan kişilerden adrenal görüntüleme istenmekte, böylelikle adrenal kitle bulunmaktadır. [48]. Adrenal kitle tanısı alan hastalarda Cushing Sendromu taraması için 24 saatlik idrarda serbest kortizol, gece saat 23:00'te bakılan tükürük kortizolü ve/veya 1 mg deksametazon supresyon testi (DST) kullanılmaktadır. DST hipofizer-hipotalamik aksın (HPA) hiperaktivasyonunu göstermektedir. DST sonrası ölçülen kan kortizolü 1,8 µg/dl'den düşük ise supresyon varlığını gösterir ve test sonucu normal kabul edilir. Kortizol düzeyi daha yüksek çıkarsa supresyon olmadığını ve hiperkortizolizm varlığını gösterir [49]. Cushing Sendromu etiyolojisinde önemli bir diğer nokta glukokortikosteroid üretiminin ACTH bağımlı olup olmadığını saptamaktır. Vakaların %80'i hipofiz patolojileri (Cushing Hastalığı) veya malignite kaynaklı ektopik odaklar (küçük hücreli akciğer kanseri, timüs ve pankreas kanseri gibi) sebebiyle ACTH'nun fazla salgılanması sonucu ACTH bağımlı Cushing Sendromu olarak adlandırılmaktadır. Laboratuvar testlerinde hiperkortikolizm saptanan hastalarda kan ACTH düzeyi 15 pg/ml'den yüksekse ACTH bağımlı Cushing Sendromu, 5 pg/ml'den azsa ACTH bağımsız Cushing Sendromu düşünülmeli ve radyolojik inceleme adrenal bez hastalıklarına yoğunlaşmalıdır [50].

### 2.6.1.2. SUBKLİNİK CUSHİNG SENDROMU

Adrenal kitlesi olan hastada biyokimyasal olarak hiperkortizolizm saptanmasına rağmen fizik muayenede platore, ensede buffalo hörgücü, kas güçsüzlüğü, gövdesel obezite, klavikula altı yağ birikimi, leylak rengi stria gibi Cushing Sendromuna özel bulguların olmadığı klinik tablodur. Bu vakalarda HPA'da baskılanma söz konusudur. İnsidental adrenal kitle ile başvuran hastalarda en sık görülen hormonal bozukluktur. Adrenal insidentoloma tanılı hastalarda Subklinik Cushing Sendromu prevalansı %5-%30 arasındadır. Yapılan çalışmalarda Subklinik Cushing Sendromu'nda kemik dansitesinin azaldığı, insülin direncinin arttığı buna bağlı olarak obezite, tip 2 DM, metabolik sendrom, osteoporoz gibi problemlerin tanı almış kişilerde görüldüğü ve hastanın hayat kalitesinin olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Yapılan prevalans çalışmalarında insidental adrenal kitle ile başvuran her hastada Subklinik Cushing Sendromu araştırılması prevalans yüksek çıktığından önerilmektedir [51].

Subklinik Cushing Sendromu tanısı koymak için gereken laboratuvar eşik değerlerinde halen fikir birliğine varılamamıştır. Amerika Klinik Endokrinologlar Birliği (ACE) ve Amerika Endokrin Cerrahlar Birliği'nin (AAES) ortak bildirisinde Subklinik Cushing Sendromu tanısında DST için eşik değer 5 µg/dl olarak tanımlanmıştır. Ancak Fransa Endokrinoloji Birliği kararında bu değer 1,8 µg/dl olarak belirlenmiştir. Bu durum yalancı pozitif vakaların saptanmasına neden olmaktadır. Yakın zamanda İtalyan Endokrinologlar Birliği'nin aldığı kararda ise 1,8 µg/dl altı değerlerde ACTH bağımsız otonom glukokortikoid salgılayan sebeplerin net olarak elenmesi ve 5 µg/dl üzeri değerler için Subklinik Cushing Sendromu'nun tanıda düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır. Ara değerlerde ise hastaya özel yaklaşım yapılması ve baskılı ACTH düzeyi (< 10 pg/ml) veya baskılı DHEAS değerlerine göre bu tanının konması gerekmektedir [52].

### 2.6.2. PRİMER HİPERALDOSTERONİZM (CONN SENDROMU)

Adrenal bezin herhangi bir uyarandan olmaksızın kendiliğinden fazla aldosteron sentezlemesi olarak tanımlanmaktadır. Klinik tablo zona glomeruloza hücrelerinden fazla salgılanan aldosteron sebebiyle oluşmaktadır. Artmış aldosteron üretimi ve baskılanmış renin/aldosteron oranı ile karakterizedir [53]. Yapılan prevalans çalışmalarında adrenal kitle tanısı alan hastaların %1-3'ünde saptanmaktadır. En sık 3. ve 5. dekatta ortaya çıkar ve tanıda kadın/erkek oranı 3'tür. Sol adrenal bezde daha sık gözükmektedir. Primer

hiperaldosteronizm teşhis edilmemiş hipertansiyon nedenlerinden birisidir. Hiperaldosteronizm adrenokortikal adenom sebebiyle olabileceği gibi bilateral adrenal hiperplazi, ailesel genetik sendromlar ve malignite kaynaklı da olabilmektedir. Temel iki sebepten bilateral adrenal hiperplazi hastalığının %60'ını, adrenal adenom ise %35'ini oluşturmaktadır. Normalde hastalarda hipokalemi görülmesi beklenirken yeni yayınlanan çalışmalarda bazı hastalarda izole tansiyon yüksekliği görülebileceği vurgulanmıştır. Bu sebeple sadece potasyuma bakılarak hastaya yaklaşım önerilmemektedir. Hipokalemi derecesine bağlı olarak hastalarda ölümcül kalp ritim bozukluğu, paralizisi, polidipsi, poliüri, kas krampları ve yorgunluk görülmektedir. Hastaları kardiyovasküler risklerden korumak için tedavi hızlıca planlanmalıdır [54].

Primer hiperaldosteronizm tanısı için sabah kanında plazma aldosteron konsantrasyonu (PAC) (ng/dl) / plazma renin aktivitesi (PRA) (ng/ml/saat) oranı kullanılmaktadır. Oran eğer 20'den fazla ise fazla aldosteronun kaynağı adrenal bez olarak değerlendirilmektedir. PAC ve PRA değerleri hastanın hidrasyon durumu, kullandığı ilaçlar ve tuz tüketiminden etkilendiği için hasta anamnezini detaylı almak önemlidir [54,55]. Tanı testi yapıldıktan sonra doğrulama testi yapılması gerekmektedir. Dört adet doğrulayıcı test bulunmaktadır. Bunlar oral sodyum yükleme testi, salin infüzyon testi, fludrokortizon supresyonu ve kaptopril testidir. Doğrulama testlerinde aldosteron baskılanır, baskılanma oranı primer hiperaldosteronizmde daha azdır. Bu testler de uygulandıktan sonra malignite ekartasyonu için hastaya BT ve adrenal venöz örnekleme yapılması önerilmektedir [56].

### **2.6.3. SEKS HORMONU SALGILAYAN ADRENAL KİTLELER**

Tüm adrenal kitlelerin %1'ini oluşturmaktadır. Bu gruptaki kitleler androjen ya da östrojen salgılayan olarak ikiye ayrılmaktadır. Androjen salgılayan adrenal tümörler için hastalık prevalansı ilk dekat ve 4.-5. dekatta pik yapar. Androjen fazlalığından ötürü kadınlarda virilizasyon denilen erkek tipi saç dökülmesi, kliteromegali, kas kitlesinde artış, adet düzensizliği ile birlikte seste kalınlaşma görülür. Bu sebeple androjen salgılayan adrenal tümör tanı yaşı daha erken olabilmektedir. Erkeklerde ise tanı yaşına bağlı puberte prekoks görülebilmektedir. Bu kitlelerden testosteron, DHEAS ve diğer androjenler salgılanmaktadır. Kanda DHEAS 700 ng/ml'den veya total testosteron düzeyi 150 ng/ml'den fazlaysa tanıda androjen salgılayan adrenal adenom lehine düşünülmelidir [57].

Çalışmalarda plazma androstenedion ve testesteron seviyesiyle kitlenin malign olma riski arasında doğru orantı olduğu saptanmıştır [58].

Korteks tümörlerinin östrojen salgılayma olasılığı daha düşüktür. Dünyada 1970-2015 yılları arasında östrojen salgılayan adrenal kitlesi olduğu raporlanan yalnızca 50 kişi vardır [59]. Kan tetkikinde plazmada yüksek östrojen ve düşük testosteron görülmektedir. Erkeklerde bu tip tümör varsa feminizasyon olarak adlandırılan jinekomasti, erektil disfonksiyon, testis ve penis atrofisi, pubik kıllarda azalma, ciltte pigment artışı ile varikozel görülebilmektedir. Kadınlarda tanı yaşına bağlı puberte prekoks ya da postmenapozal kanama görülebilmektedir. Adrenal kitlesi olan hastalarda östrojen salgısının olması malignite lehine yorumlanmaktadır. Ayrıca östrojen salgılayan adrenal karsinomlarda mortalite, diğer adrenal karsinomlara göre daha yüksektir [60,61].

## **2.7. MEDULLA KÖKENLİ FONKSİYONEL ADRENAL KİTLE: FEOKROMASİTOMA**

Adrenal medulladaki kromaffin hücrelerinden ağırlıklı olarak noradrenalinin aşırı üretilmesiyle oluşan patoloji feokromasitoma olarak adlandırılmaktadır. Feokromasitomada en çok görülen klinik bulgu, damar duvarındaki alfa reseptörlerinin uyarılması sonucu ortaya çıkan hipertansiyondur. Ancak hastaların %13'ünde hipertansiyon görülmemektedir [62]. Tansiyon atakları ani başlamakta ve genelde kısa sürmektedir. Hastalığın klasik üçlemesi baş ağrısı, terleme ve çarpıntıdır. Ayrıca hastalarda kabızlık, göğüs ağrısı, nefes darlığı, ateş (>40 ° C), bulantı, kaygı bozukluğu ve kilo kaybı görülebilmektedir [63,64].

Etiyoloji çalışmalarında hipertansiflerin %0,2-0,6'sında nedenin feokromasitoma olduğu raporlanmıştır. Hastalık insidansı hipertansiyon tanısı almış yetişkinlerde %0.1-%0,2 iken dünya nüfusuna oranlandığında %0,005 - %0,1 civarındadır. Tanının en sık konulduğu dönem 30-50'li yaşlardır. Bilateral görülme olasılığı %10'dur. Patoloji sonuçlarında hastaların dörtte biri malign olarak raporlanmaktadır. Vakaların %86'sı sporadikken %14'ünde ailesel genetik sendromlarla birliktelik saptanmıştır. Ailesel feokromasitomada tanı yaşı daha küçük olup bilateral yerleşim, multifokal odak ve hastalığın tekrarlama olasılığı sporadiklere göre daha yüksektir [65-67] .

Laboratuvarda 24 saatlik idrarda serbest katekolaminler (epinefrin, norepinefrin, dopamin) ve/veya katekolamin metabolitlerinin (vanil mandelik asit, serbest veya total

metanefrin) yüksekliğiyle tanı konulmaktadır. Feokromasitoma düşünülen hastada idrar tetkiki normalse kanda fraksiyonel serbest metanefrin ölçümü yapılmaktadır. Tanı için plazma ölçümünün duyarlılığı %96, özgüllüğü %89; 24 saatlik idrar ölçümünün duyarlılığı %76, özgüllüğü %94'tür [68,69]. Ailesel feokromasitoma tanılı kişilerde hastalık çoğunlukla otozomal dominant kalıtıldığından genetik test ayrıca önerilmektedir [70]. Hastalık izleminde yıllık 24 saatlik idrarda metanefrin ölçümü kullanılmaktadır [71].

## **2.8. ADRENOKORTİKAL KARSİNOM**

Adrenokortikal karsinom ender görülen ancak prognozu kötü bir hastalıktır. Görülme sıklığı yılda milyonda birken tüm kanserler içinde mortalitenin %0,2'sini oluşturmaktadır. 5 yaş öncesi grup ve 3.ve 5. dekat hastalığın en sık görüldüğü yaşlardır. Kadınlarda erkeklerden daha çok görülür. Çoğunlukla sporadik olsa da ailesel genetik sendromlarla birliktelik gösterdiği saptanmıştır. Fonksiyonel kanserde salgılanan hormona göre bulgular görülmektedir. Genellikle hızlı seyreden Cushing sendromu ve virilizasyon görülmektedir. Hastaların onda biri yalnızca virilizasyonla başvurur. Daha az sıklıkla hastalarda feminizasyon ya da hiperaldosteronizm görülebilmektedir. Nonfonksiyonel karsinomda kitle basısına bağlı karın ağrısı, kilo kaybı, kabızlık, hematüri, varikosel ve nefes darlığı ortaya çıkmaktadır. Mortalite riski yaşla doğru orantılıdır. Adrenal insidentaloma tanısı alan hastalarda malignansi değerlendirilmesinde temel ölçüt kitle boyutudur. 4 cm'den büyük kitlelerde malignansi için duyarlılık %96, özgünlük %51 iken, 6 cm'den büyük kitlelerde duyarlılık %90, özgünlük %78'dir. Radyolojik değerlendirmede düzensiz şekil ve sınırların belirsiz oluşu, heterojenite ve kitle içi kanama maligniteyi düşündürmektedir [72-74]. Tedavide cerrahi birinci sıradadır, gerekirse hedefe yönelik kemoterapi uygulanmaktadır. Radyoterapi ise adjuvan tedavide kullanılmaktadır [75].

## **2.9. ADRENAL METASTAZ**

Adrenal bezde kanlanmanın ve lenfatik drenajın fazla olması nedeniyle beze metastaz klinikte sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Adrenal beze metastaz en sık malign melanom, renal hücreli kanser, akciğer kanseri ve kolorektal kanser kaynaklıdır. Tedavi yaklaşımında cerrahi, ablasyon, kemoterapi ve radyoterapi kullanılmaktadır [76].

## **2.10. NONFONKSİYONEL ADRENAL KİTLELER**

### **2.10.1. ADRENAL ADENOM**

Görüntüleme tekniklerinin gelişmesiyle adrenal adenom prevalansı %1,05-%8,7 olarak saptanmıştır. Yapılan histopatolojik çalışmalarda adrenal kitlesi olan hastaların %75'i nonfonksiyonel adrenal adenom olarak tanımlanmıştır. Hormon salgılamayan bu kitleler çoğunlukla asemptomatiktir. Ancak literatürde adrenal adenomların yaklaşık %30'unda kitlenin sonradan hormon salgıladığı raporlanmıştır. Ağırlıklı olarak kortizol salgılanması sonucu hastalarda Cushing bulguları ortaya çıkabilmektedir. Bu sebeple adrenal adenomu olan hastalar düzenli aralıklarla radyolojik ve biyokimyasal tetkiklerle takip edilmektedir. Kanda aldosteron/renin oranı, plazma serbest metanefrin ve 24 saatlik deksametazon testi normal çıkan ve klinik bulgusu olmayan hastalarda kitle boyutu 4 cm'den küçükse herhangi bir tedavi uygulanmamakta, hastanın takibine devam edilmektedir. Kitle 4 cm'den büyükse ya da boyutundan bağımsız hormon salgılıyorsa cerrahi önerilmektedir [77].

### **2.10.2. ADRENAL MİYOLİPOM**

Adrenal bezdeki pluripotent hücrelerin metaplazisiyle ortaya çıkan, olgun yağ hücreleri içeren, sebebi çoğunlukla bilinmeyen, hormon üretmeyen ve ender görülen benign bir kitledir. En sık 50-60'lı yaşlarda görülmektedir. Yanık, enfeksiyon ve ateroskleroz gibi kronik inflamasyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Genelde boyutu küçük olduğundan belirti vermese de boyutla orantılı künt karın ağrısı ve periton dışı kanama yapabilmektedir. Vakaların onda biri fonksiyonel adrenal kitlelerle birlikte görülmektedir [78].

### **2.10.3. ADRENAL KİSTLER**

Adrenal kist, dairesel ve düzgün sınırlı, içi çoğunlukla sıvı dolu, ender görülen benign kitle olarak tanımlanmaktadır. Yerleşim oranı sağ ve sol bez için eşittir. Vakaların %15'inde bilateral adrenal kist görülmektedir. En çok %45 oranıyla endotelyal kist olarak karşımıza çıkmaktadır. Endotelyal kistin lenfanjiyomatöz (% 42) ve hemanjiyomatöz (% 3) olmak üzere iki tipi vardır. İkinci sıklıkla %39 oranıyla görülen psödokist ise fibrotik duvara sahiptir ve önceden olan adrenal kanama ile ilişkilendirilmektedir. Ekinokok gibi paraziter hastalıklar %9 oranında adrenal kist oluşturmaktadır [79]. Adrenal kist çoğunlukla belirti göstermemektedir. Ancak bazı hastalarda kitle basısına bağlı karın ağrısı, yan ağrısı, kanama ve kist rüptürü bildirilmiştir. Kist boyutu ve klinik semptomlara

göre tedavide kist sıvısının boşaltılması, kiste sklerozan madde enjeksiyonu veya cerrahi gibi seçenekler mevcuttur [80].

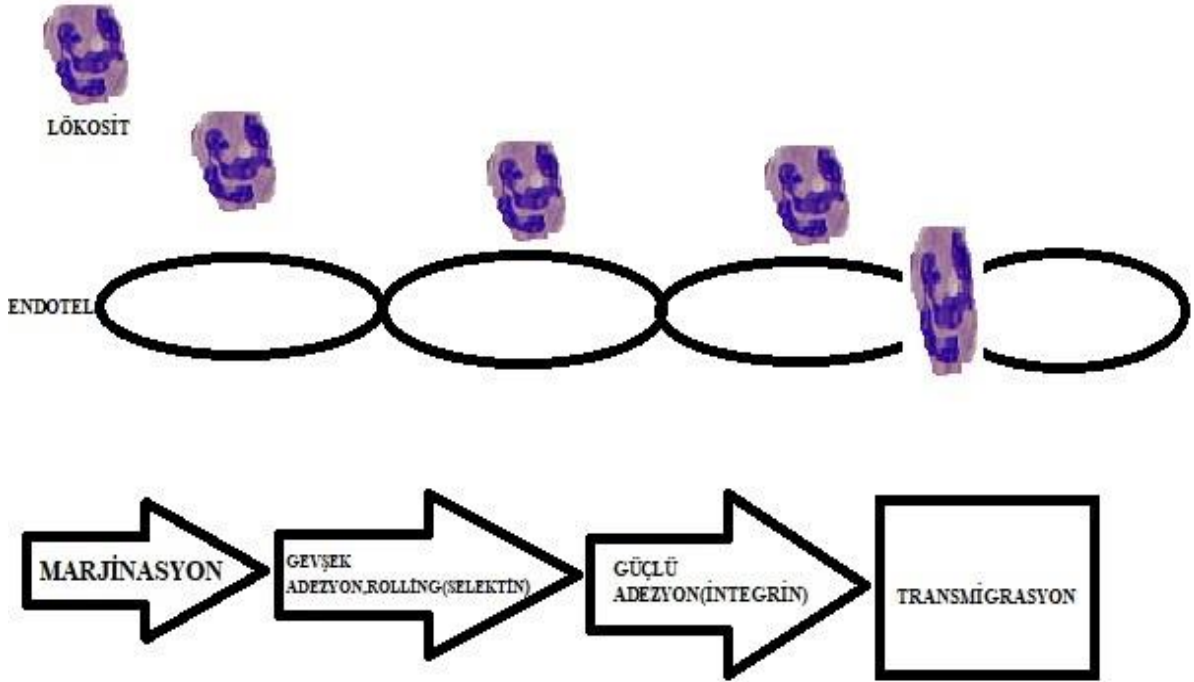
#### **2.10.4. ADRENAL HEMANJİYOM**

Hemanjiyom, genellikle baş-boyun bölgesinde ve karaciğerde, daha az sıklıkla adrenal bez gibi başka organlarda görülen benign karakterli bir kitledir. Literatürde ilk kez raporlandığı 1955 yılından beri 173 vaka tanımlanmıştır. Kadınlarda daha fazla ve en sık 6. dekatta görülmektedir. Hastaların çoğu ağrı, hipertansiyon, anemi gibi bulgular sonucu yapılan görüntülemeyle tanı almaktadır. Ayrıca vulva, prostat, akciğer, meme ve kolorektal kanseri sonrası adrenal hemanjiyom görülen hastalar da tanımlanmıştır. Histopatolojik incelemede genellikle 10 cm'den büyük, bolca damar ve kalsifikasyon içeren düzgün sınırlı kitle olarak raporlanmaktadır. Tedavisi çoğunlukla adrenalektomidir [81].

#### **2.11. NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI**

Organizmayı hastalıklardan ve zararlı maddelerden korunmak için bağışıklık sisteminde lökosit adı verilen hücreler bulunmaktadır. Bu hücrelerin hepsi kemik iliğinde üretilmekte ve granülosit ve lenfositler olarak iki grupta incelenmektedir. Granülosit sözcüğü çekirdekli anlamına gelmekte ve mikroskopta çekirdeği çoklu ve belirgin gözüken nötrofil, eozinofil, bazofil, monosit, makrofaj, mast hücresi ve dentritik hücreleri tanımlamaktadır. Lenfositlerse olgunlaşma yerine göre T ve B olarak iki farklı özelleşmiş hücre grubunu içermektedir. Granülositler, vücuda giren herhangi bir mikroorganizmayı tanımakta ve hücre içine alarak etkisiz hale getirmektedir. Bunu yapmak içinse herhangi bir antijen sunumuna ya da hedef moleküle ihtiyaç duymamaktadır. Lenfositlerse antijen veya hedef molekül ile uyarılmadan etkinlik gösterememektedir. Bu özellikleriyle granülositler doğuştan gelen lenfoid hücre (native lymphoid cell), lenfositlerse moleküllerle etkinleştiği için edinilmiş lenfoid hücre (adaptive lymphoid cell) olarak adlandırılmaktadır [82]. Lökositler inflamatuvar süreçte salgılanan sitokinlerle inflamasyon bölgesine göç etmekte, aynı zamanda kemik iliğinde sitokinler sayesinde nötrofil üretimi artmaktadır. Nötrofilden salgılanan myeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz gibi enzimler lökositlerin plazmadaki dağılım oranını etkilemektedir [83,84]. Bu fizyolojik yanıtlar sebebiyle inflamasyon sırasında plazmada nötrofil miktarında artma ve lenfosit miktarında rölatif azalma olduğu görülmüştür [85,86]. Yapılan pek çok çalışmada

her iki hücrenin birbirine oranının hasta takibinde inflamasyonu değerlendirmek için kullanılabileceği vurgulanmıştır [82].



**Şekil-8.** İnflamasyon sırasında lökositlerin hücreye göçü ve adezyonu

Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR) tıbbın neredeyse her alanında immün, enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz yanıtı değerlendirmede kullanılan güvenilir ve kolay ulaşılabilen bir değerdir [87]. NLR normal aralığı yetişkinlerde 1-2 arasında iken, 3 üstü ve 0,7 altında olması ise patolojik kabul edilmektedir. NLR'nin 2,3-3 arasında olması kanser, ateroskleroz, enfeksiyon, inflamasyon ve psikiyatrik hastalıkların erken tanısında uyarıcı olabilmektedir [88]. NLR yaş, ırk, medikal tedavi, kronik hastalık, psikiyatrik hastalık, malignite, sepsis ve anemi gibi pek çok faktörden etkilenmektedir [87]. Literatürdeki bazı çalışmalar NLR seviyesinin tümör, kardiyovasküler ve otoimmün hastalıklarda hastalık aktivasyonu ve prognozu ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [88,89]. NLR düzeyi koroner arter hastalarında sağlıklı kişilere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca koroner arter görüntülemelerinde non kalsifiye plak sayısı ile WBC ve NLR oranı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır [90]. Ek olarak luminal meme kanserinde  $NLR > 2,2$  ise hastanın prognozunun kötüleştiği vurgulanmıştır [91]. Aynı oran adrenal kitlelerde de çalışılmıştır.

2017'de yapılan bir çalışmada benign adrenal kitle ve adrenokortikal karsinom tanısı almış hastalar arasında NLR düzeyi karşılaştırılmış olup malign adrenal kitlede, benign kitlelere göre NLR düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada  $NLR > 5$  olmasının mortalite oranında artışa sebep olduğu raporlanmıştır [92]. Bir diğer çalışmada ise nonfonksiyonel adrenal kitle tanısı alan hastalarda NLR düzeyi ile adrenal kitle boyutu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır [93]. Ek olarak bu çalışmada adrenal kitlesi olan hastalarda NLR düzeyi normal kabul edilen düzeyden (erkeklerde 2,63 vs 2,16 ve kadınlarda 2,40 vs 1,84) daha yüksek çıkmıştır [94,95]. Başka bir çalışmada ise fonksiyonel ve nonfonksiyonel adrenal kitleler arasında NLR düzeyi için anlamlı bir fark gösterilememişken kortizol düzeyi ile NLR düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [96].

Yapılan son çalışmalar Cushing hastası olan kişilerde hiperkortizolizme bağlı beyaz küre hücrelerinde (WBC) artış olduğunu, bunun sebebinin ise WBC yüzeyindeki glukokortikoid reseptörlerin kemik iliğinde WBC üretimini arttırması ve bu reseptörlerin WBC hücre adezyonunda önemli bir rol oynadığını göstermiştir [97]. Ek olarak ameliyattan sonra pediatrik Cushing sendromlu hastalarda azalmış ürener serbest kortizolü ile azalmış WBC düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Ayrıca Cushing sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde nötrofil düzeyi artmış ve lenfosit düzeyi azalmıştır [98]. 2021'de yapılan bir çalışmada Cushing sendromunda nonfonksiyonel adrenal kitleye göre NLR'nin daha yüksek ve kortizol seviyesi ile NLR arasında doğrusal bir ilişki olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [99].

Adrenal bezde yapılan çalışmalar genelde fonksiyonel kitleler ya da malignite için yapılmıştır. Literatür tarandığında sağlıklı ve nonfonksiyonel adrenal kitlesi olan kişiler için NLR karşılaştırmasının yapıldığı herhangi bir çalışma bulunamamıştır. O yüzden bu konudaki bilgi düzeyi halen yetersizdir. Literatürdeki bu bilgi açığını gidermek için yürütülen bu tezin hipotezi ( $H_0$ ) nonfonksiyonel adrenal kitlesi olan hastaların NLR başta olmak üzere inflamatuvar değerleriyle sağlıklı kişiler arasında önemli bir fark olmadığıdır. Alternatif hipotezse ( $H_1$ ) nonfonksiyonel adrenal kitlesi olan hastaların NLR ve diğer inflamatuvar değerleri sağlıklı kişilere oranla daha yüksek olduğudur. Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran hastalar ve benzer antropometrik özellikleri olup aynı hastaneye başvuran sağlıklı kişiler hipotezlerin doğruluğunu ölçmek için karşılaştırılmıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışmanın Tasarımı

Retrospektif vaka-kontrol çalışması olarak planlanan bu çalışma, Başkent Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje No: KA24/123) ve araştırma fonu Başkent Üniversitesi tarafından desteklenmiştir.

#### 3.2. Çalışma Düzeni/Planı/Akışı ve Katılımcılar

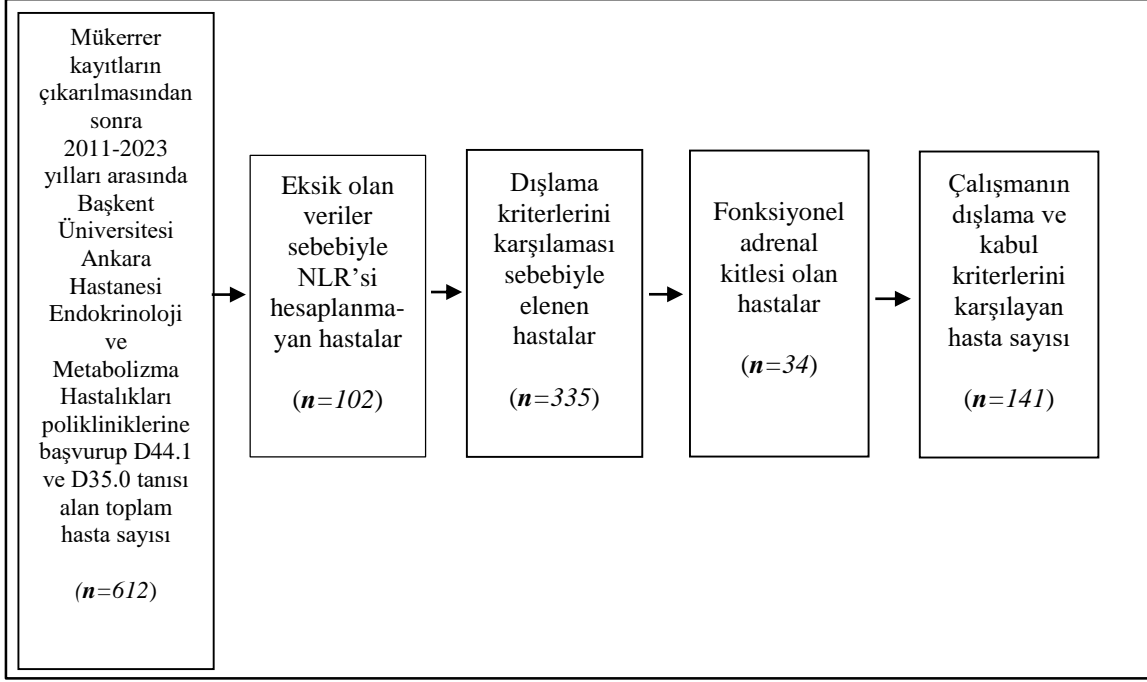
Çalışma örneklemi, 2011-2023 yılları arasında Başkent Üniversitesi Ankara ve Ümitköy Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvurup D44.1 (Adrenal bezin bilinmeyen davranışlı neoplazmı) veya D35.0 (Adrenal bezin benign neoplazmı) tanısı almış nonfonksiyonel adrenal kitlesi olan hastalardan oluşmuştur. Ayrıca karşılaştırma yapmak için vaka grubunu karşılayacak kadar kontrol grubu seçilmiştir. Bu kişilerin primer hipertansiyon, tip 2 diyabet, koroner arter hastalığı, dislipidemi ve obezite tanısı olmamasına dikkat edilmiştir.

##### *Çalışmanın Dışlama Kriterleri Olarak;*

1. Endokrin sistemi ilgilendiren hipofiz hastalığı varlığı,
2. Ek adrenal hastalığının bulunması,
3. Hematolojik hastalık öyküsü,
4. Malignite öyküsünün olması,
5. Romatolojik hastalık öyküsü,
6. Psikiyatrik bozukluk tanısı,
7. Hormonal aksı etkileyebilecek ilaç kullanımı,
8. Antibiyoterapi alma öyküsü,
9. Akut enfeksiyon dönemi olarak belirlenmiştir.

##### *Çalışmaya Kabul Kriterleri;*

2011-2023 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran, D44.1 (Adrenal bezin bilinmeyen davranışlı neoplazmı) veya D35.0 (Adrenal bezin benign neoplazmı) tanısı alan, dışlama kriterlerini karşılamayan, nonfonksiyonel adrenal kitleli hastalar randomizasyon olmadan araştırmaya kabul edilmiştir. Kontrol grubundaki kişilerse aynı kuruma başvurup üst abdomen BT, üst abdomen MR ve adrenal MR görüntülemelerinin birinde adrenal kitlesi olmadığı raporlanan kişiler arasından, karşılaştırma yapılması için gereken kişi sayısı kadar seçilmiştir. Kontrol grubundaki kişilerin de dışlama kriterlerini karşılamaması sağlanmıştır.



**Şekil-9.** Çalışmadaki Vaka Grubunun Akış Diyagramı

Çalışmaya kabul edilme kriterlerini karşılayan hastaların antropometrik verileri, kan basıncı, tümör boyut ve lokalizasyonu, ek hastalıkları, tam kan sayımı, ALT, AST, GGT, BUN, sodyum, potasyum, açlık kan glukozu, kan albümin, sedimentasyon, CRP, TSH, HbA<sub>1c</sub>, HDL, LDL, trigliserit, plazma insülin düzeyleri Başkent Üniversitesi Hastanesi Nucleus Medikal Bilgi Sistemi üzerinden taranmıştır. NLR, PLR, SII ve insülin direnci laboratuvar verileri kullanılarak hesaplanmıştır. Kontrol grubundaki 141 kişinin de yukarıdaki verilerine aynı sistem üzerinden ulaşılmıştır.

Çalışma, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde Aile Hekimliği Anabilim Dalında görevli bir araştırma görevlisi, Aile Hekimliği Anabilim Dalında ve Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalında çalışan öğretim görevlileri tarafından yürütülmüştür.

### 3.3. Çalışmanın Değişkenleri ve Nicel Değişkenler

Çalışmada ele alınan sürekli değişkenlerin yaş, boy, kilo, AST, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, kan albümini, sedimentasyon, CRP, TSH, LDL, HbA<sub>1c</sub>, trigliserid, insülin, insülin direnci olduğu görülmüştür.

Çalışmanın bağımsız değişkenleri VKİ, sistolik ve diyastolik kan basınçları, NLR, PLR, SII, ALT, kan glukozu, kreatinin ve HDL düzeyidir.

### **3.4. Çalışmanın Veri Kaynakları/ Ölçümleri**

Çalışmanın veri kaynağı olarak Başkent Üniversitesi Hastanesi Nucleus Medikal Bilgi Sistemi kullanılmıştır.

### **3.5. Çalışmanın Yanlılık/Taraf Tutma**

Veri toplanması ve değerlendirilmesi sırasında araştırmacılar tarafından verilere katıyen müdahale edilmemiştir. Bu sebeple çalışmada herhangi bir yanlılık ya da taraf tutma söz konusu değildir.

### **3.6. Çalışmanın Örneklem Büyüklüğü**

Hastanemizde nucleus sistemine 2011’de geçildiği için tarih aralığı 2011-2023 olarak belirlenmiştir. 2011-2023 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara ve Ümitköy Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği’ne başvurup, D44.1 veya D35.0 tanısı alan hasta sayısı 612 idi. Eksik veri nedeniyle NLR hesaplanamayan ve çalışmanın dışlama kriterlerine sahip hastalar çıkarılınca 141 hasta çalışmanın vaka örneklemini oluşturmuştur. Hasta seçiminde randomizasyon kullanılmamıştır. Kontrol grubu kişi sayısı vaka grubu karşılayabilecek kadar belirlenmiştir. Kontrol grubu oluşturulurken adrenal kitlesi olmadığı nucleus raporunda kaydedilen ve dışlama kriterlerine sahip olmayan kişilerin seçilmesine dikkat edilmiştir. Böylelikle çalışma örneklem büyüklüğü 282 kişi olmuştur.

### **3.7. İstatistik Yöntemler**

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyumu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Varyansların homojenliği ise Levene testi ile analiz edildi. Parametrik testlerin varsayımları yerine geldiğinde bağımsız iki grup ortalamasının karşılaştırılması amacıyla Student’s t testi kullanıldı. Parametrik test varsayımlarını sağlamayan değişkenlere ilişkin bağımsız iki grup ortancasının karşılaştırılması amacıyla Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde Pearson ki-kare testi kullanıldı. İstatistik analiz sonuçları, kategorik değişkenler için n (%), sürekli değişkenler için ise ortalama  $\pm$  standart sapma, ortanca değer ve en küçük-en büyük değerler olarak ifade edildi.  $p < 0,05$  düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veri setinin analizinde SPSS 26.0 istatistik yazılımı kullanıldı (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp)

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 141'i nonfonksiyonel adrenal kitlesi olan, 141'i ise adrenal kitle tanısı almamış ve hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, obezite ile koroner arter hastalığı olmayan toplam 282 kişi dâhil edilmiştir. Yaş gruplarının cinsiyete göre dağılımının homojen olduğu görülmüştür ( $p=0,184$ ). Kişilerin yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo-1'de gösterilmiştir.

**Tablo-1.** Çalışmaya Dâhil Edilen 282 Kişinin Yaş Gruplarının Cinsiyet Dağılımları (2024).

Cinsiyet		Yaş Grubu				
		20-39(%)	40-59(%)	60-79(%)	>80(%)	Toplam(%)
Erkek	n	8	30	42	0	<b>80</b>
	Cinsiyet içindeki %	%10	%37,5	%52,5	%0	<b>%100</b>
	Yaş Grubu içindeki %	%50	%23,4	%31,8	%0	<b>%28,4</b>
	Toplam Nüfustaki %	%2,8	%10,6	%14,9	%0	<b>%28,4</b>
Kadın	n	8	98	90	6	<b>202</b>
	Cinsiyet içindeki %	%4	%48,5	%44,6	%3	<b>%100</b>
	Yaş Grubu içindeki %	%50	%76,6	%68,2	%100	<b>%71,6</b>
	Toplam Nüfustaki %	%2,8	%34,8	%31,9	%2,1	<b>%71,6</b>
Toplam	N	16	128	132	6	<b>282</b>
	Cinsiyet içindeki %	%5,7	%45,4	%46,8	%2,1	<b>%100</b>
	Yaş Grubu içindeki %	%100	%100	%100	%100	<b>%100</b>
	Toplam Nüfustaki %	%5,7	%45,4	%46,8	%2,1	<b>%100</b>

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ortalaması bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,43$ ). Aynı şekilde boy ortalamaları bakımından da iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,28$ ). Ancak kilo, VKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncı değişkenleri bakımından hasta ve kontrol grubu ortalamaları birbirinden farklıdır ( $p<0,01$ ). Değerler Tablo-2'de kaydedilmiştir.

**Tablo-2.** Vaka ve Kontrol Grubunun Antropometrik Ölçüm Değerleri (2024).

ANTROPOMETRİK ÖLÇÜM							
Değişken	Grup	n	Ortalama	Medyan	Min	Max	p
Yaş	Vaka	141	57,90±11,87	59	24	86	0,43
	Kontrol	141	56,75±12,45	59	19	89	
Boy(cm)	Vaka	118	163,33±8,34	163	140	183	0,28
	Kontrol	76	164,76±8,84	165	142	185	
Kilo(kg)	Vaka	119	76,69±13,07	76	42	113	<0,01
	Kontrol	76	70,50±13,63	73	41	100	
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	Vaka	118	28,85±4,88	28,42	17,7	42,1	<0,01
	Kontrol	76	25,84±4,88	26,65	18,4	29,9	
Sistolik Kan Basıncı(mm/hg)	Vaka	138	128,70±15,94	130	90	180	<0,01
	Kontrol	141	113,27±8,45	112	100	135	
Diyastolik Kan Basıncı(mm/hg)	Vaka	138	80,18±11,13	80	60	120	<0,01
	Kontrol	141	70,91±6,48	70	60	80	

Vaka grubundaki 55 kişide kitle sağda, 64 kişide solda ve 22 kişide bilateral olarak raporlanmıştır. Kitlenin lokalizasyon ve ölçümleri Tablo-3'te gösterilmiştir.

**Tablo-3.** Vaka Grubundaki Kitlelerin Ölçüm Verileri (2024).

VAKA GRUBUNDA KİTLELERİN ÖLÇÜM VERİLERİ							
Değişken		n	Ortalama	Medyan	Min	Max	p
Unilateral Kitle	Sağ Yerleşimli Kitleler(mm)	55	20,80±12,83	17	2	70	0,24
	Sol Yerleşimli Kitleler(mm)	64	18,25±8,15	17	2	46	0,14
Bilateral Kitle	Sağ Yerleşimli Kitleler(mm)	22	18,50±11,55	15	3	60	0,24
	Sol Yerleşimli Kitleler(mm)		14,15±6,44	15	4,5	30	0,14

Kan tetkikleri incelendiğinde kontrol grubunda beklenildiği gibi kan değerlerinde anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Vaka grubunda kontrol grubuna göre monosit, bazofil, kreatinin, kan albümin ve LDL değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ortaya çıkmıştır ( $p<0,05$ ). Vaka ve kontrol grubundaki kan tetkik sonuçları Tablo-4'te gösterilmiştir.

**Tablo-4.** Vaka ve Kontrol Grubundaki Kan Tetkik Sonuçları (2024).

KAN TETKİK SONUÇLARI							
Değişken	Grup	n	Ortalama	Medyan	Min	Max	p
WBC	Vaka	141	7,36±1,97	7,23	3,34	14,67	0,06
	Kontrol	141	7,55±1,85	7,43	4,45	11,85	
Monosit	Vaka	141	0,51±0,17	0,49	0	1,08	<0,05
	Kontrol	141	0,58±0,19	0,57	0,24	1,50	
Eozinofil	Vaka	141	0,17±0,11	0,16	0	0,58	0,10
	Kontrol	141	0,17±0,12	0,14	0	0,72	
Bazofil	Vaka	141	0,06±0,03	0,06	0	0,21	<0,05
	Kontrol	141	0,05±0,05	0,05	0	0,45	
ALT	Vaka	138	19,65±11,13	17	6	96	0,18
	Kontrol	135	19,03±10,45	15	4	54	
AST	Vaka	98	19,46±9,76	18	8	73	0,16
	Kontrol	131	20,24±8,50	18	8	61	
GGT	Vaka	91	29,44±21,76	23	8	132	0,20
	Kontrol	105	30,08±19,21	25	7	90	
BUN	Vaka	89	14,87±5,63	14	5	36	0,18
	Kontrol	128	14,31±5,06	14	5	42	
Kreatinin	Vaka	139	0,81±0,17	0,77	0,58	1,95	<0,05
	Kontrol	141	0,81±0,22	0,81	0,53	1,86	
Na	Vaka	120	139,15±0,17	139	126	144	0,11
	Kontrol	127	138,98±2,43	139	135	145	
K	Vaka	126	4,28±0,39	4,30	3,30	5,70	0,48
	Kontrol	127	4,86±0,79	4,20	3,50	5,50	
Kan Glukozu	Vaka	133	105,35±21,70	98	75	182	0,21
	Kontrol	122	98,50±12,16	97	78	158	
Kan Albumin	Vaka	55	4,21±0,40	4,30	3,40	4,90	<0,05
	Kontrol	67	4,06±0,40	4,10	3,10	4,90	
Sedimantasyon	Vaka	59	16,12±10,86	12,00	2	48	0,20
	Kontrol	51	13,22±10,37	12	2	61	
CRP	Vaka	97	3,88±3,34	2,10	0,30	17,90	0,23
	Kontrol	120	4,21±3,21	3,10	0,6	19	
TSH	Vaka	134	1,67±1,31	1,44	0	11,54	0,18
	Kontrol	96	1,66±1,01	1,54	0,10	4,93	
HbA1C	Vaka	61	7,51±10,25	6	6	11,20	0,14
	Kontrol	27	5,55±0,55	5,60	4	7	
LDL	Vaka	122	141,35±37,84	137,50	66	241	<0,05
	Kontrol	80	126,35±34,71	127	54	225	
HDL	Vaka	88	50,74±11,13	49	20	80	0,14
	Kontrol	69	50,49±17	46	29	115	
Trigliserid	Vaka	119	135,76±58,14	123	53	293	0,21
	Kontrol	78	132,94±62,82	120	37	426	
İnsülin	Vaka	38	9,19±5,87	7,45	1,54	26,80	0,13
	Kontrol	29	8,83±4,35	7,80	3,40	25,50	
İnsülin Direnci	Vaka	37	2,45±1,70	2	0,36	7,97	0,18
	Kontrol	29	2,15±1,14	2,03	0,71	6,61	

Vaka ve kontrol grupları inflamatuvar belirteçler yönünden karşılaştırıldığında, sedim, CRP ve PLR (Platelet/Lenfosit) için gruplar arası istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemektedir. Ancak çalışma sonucunda NLR ve SII değerleri için vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde farklılık dikkati çekmektedir. Ölçüm sonuçları Tablo-5’te tablolaştırılmıştır.

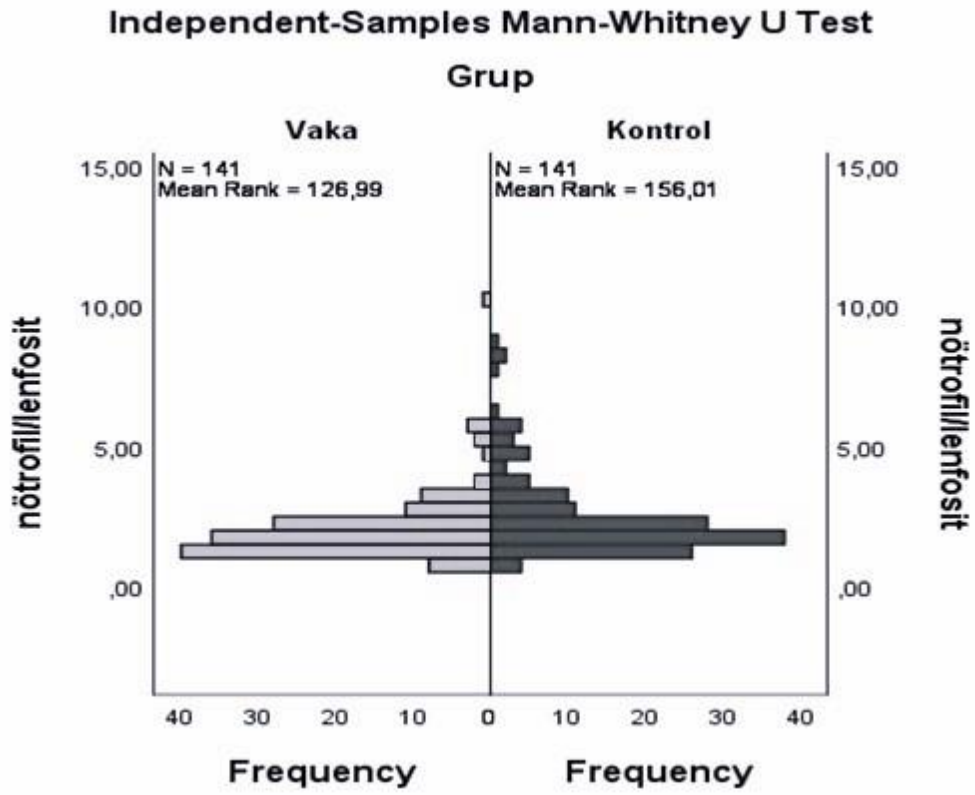
**Tablo-5.** Vaka ve Kontrol Grubunda İnflamatuvar Değerler (2024).

VAKA VE KONTROL GRUBUNDA İNFLAMATUVAR DEĞERLER							
Değişken		n	Ortalama	Medyan	Min	Max	p
Nötrofil/Lenfosit	Vaka	141	2,05±1,18	1,73	0,64	10,2	<0,01
	Kontrol	141	2,52±1,52	2,07	0,75	8,65	
SII(Platelet/Nötrofil/Lenfosit)	Vaka	141	156,90±88,28	138,55	3,17	586,30	<0,01
	Kontrol	141	129,45±72,84	118,37	23,66	425,33	
Platelet/Lenfosit	Vaka	141	116,91±42,11	109,95	22,58	263,55	0,10
	Kontrol	141	128,48±54,17	116,66	10,00	380,24	
Sedimentasyon	Vaka	59	16,12±10,26	12	2	48	0,92
	Kontrol	3	11,67±10,26	9	3	23	
CRP	Vaka	97	3,88±3,34	2,10	0,3	17,9	0,54
	Kontrol	6	3,07±1,36	2,72	2	5,41	

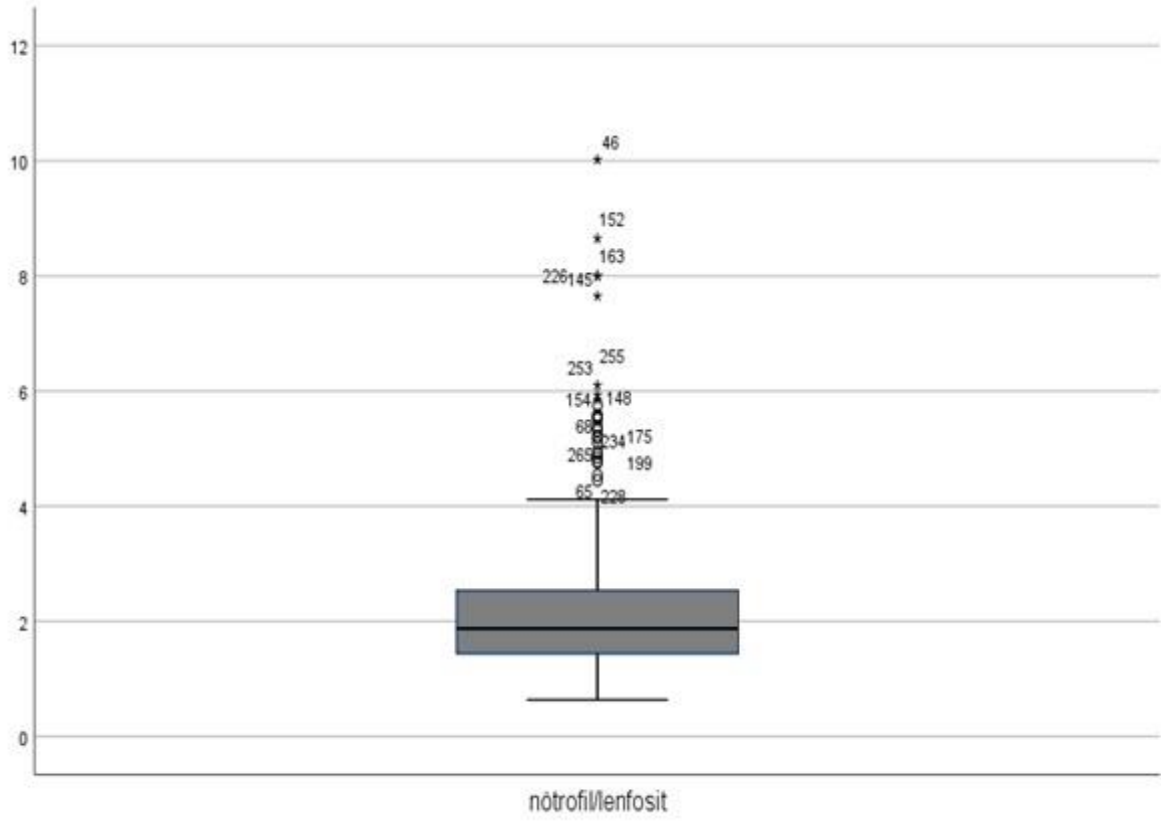
Tam kan sayımı için yapılan gruplar arası karşılaştırmada, platelet sayısı, PNI (Kan albümin+(lenfosit sayısı\*5)), lökosit ve eozinofil sayısı için anlamlı bir fark gösterilememiştir (p=0,74, 0,32, 0,27 ve 0,36). Ancak nötrofil, monosit ve bazofil sayısı ile NLR düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ortaya çıkmıştır (p<0,05). NLR’deki anlamlı farklılığın lenfositten ziyade nötrofilden kaynaklandığı görülmüştür. Buna göre 20-39 vs 60-79 ile 40-59 vs 60-79 vaka yaş grupları incelendiğinde yaş ile doğru orantılı olarak NLR ortalaması bakımından anlamlı fark olduğu gözlenmiştir (p<0,05). Çalışma sonucu vaka grubunda yaş ile NLR arasında %18,8 pozitif ancak zayıf bir korelasyon olduğu saptanmıştır (Correlation Coefficient:0,188). Değerler Tablo-6’da, Şekil-1 ve Şekil-2’de gösterilmiştir. Ayrıca çalışma evrenine bakıldığında nötrofil, lenfosit ve NLR dağılımının normal olmadığı ortaya çıkmıştır. Vaka ve kontrol grubunun nötrofil, lenfosit ve NLR dağılım grafikleriyse Şekil-3, Şekil-4, Şekil-5, Şekil-6, Şekil-7 ve Şekil-8’de resimlendirilmiştir.

**Tablo-6.** Vaka ve Kontrol Grubunda Ortalama Nötrofil ve Lenfosit Sayıları ile Nötrofil/Lenfosit Oranının Karşılaştırılması (2024).

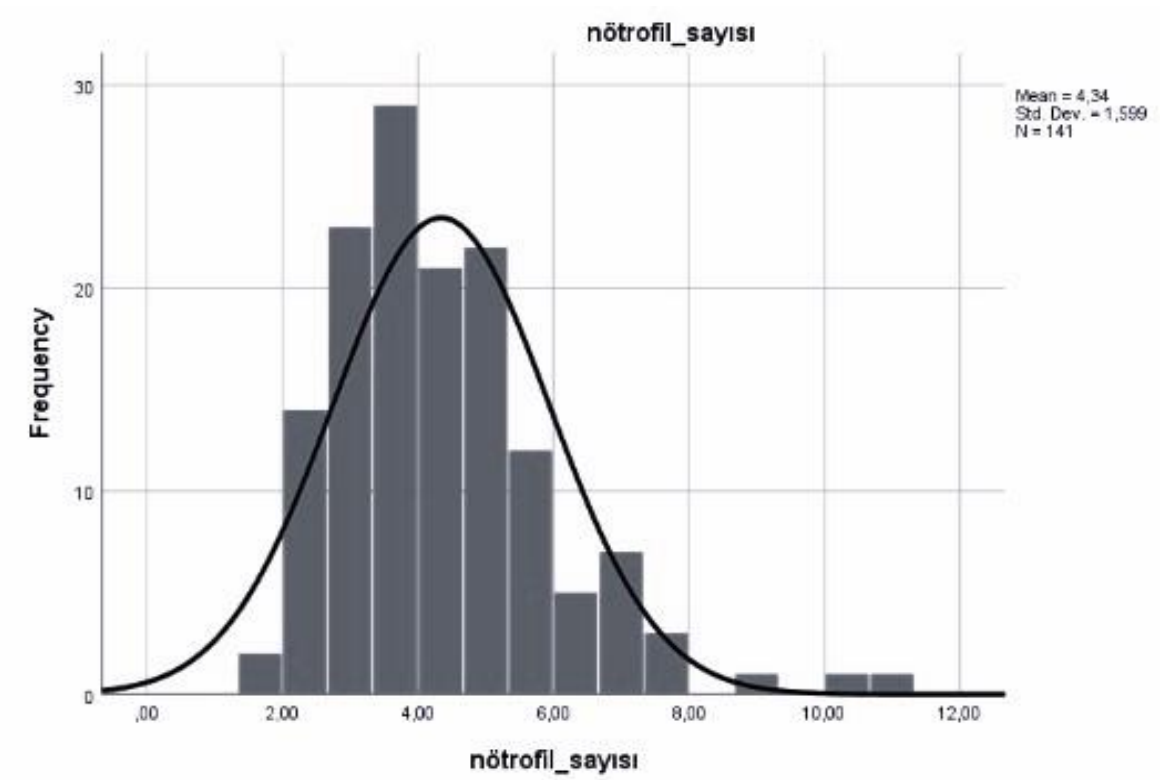
Değişken	Grup	n	Ortalama	Medyan	Min	Max	p
Nötrofil Sayısı	Vaka	141	4,34 bin/uL±1,59	4,10	1,72	11,21	<0,05
	Kontrol	141	4,69 bin/uL±1,58	4,59	2,11	9,72	
Lenfosit Sayısı	Vaka	141	2,35 bin/uL±0,83	2,22	0,91	6,30	0,057
	Kontrol	141	2,14 bin/uL±0,75	2,07	0,75	4,17	
Nötrofil/Lenfosit Oranı	Vaka	141	2,05±1,18	1,73	0,64	10,02	<0,001
	Kontrol	141	2,52±1,52	2,07	0,75	8,65	



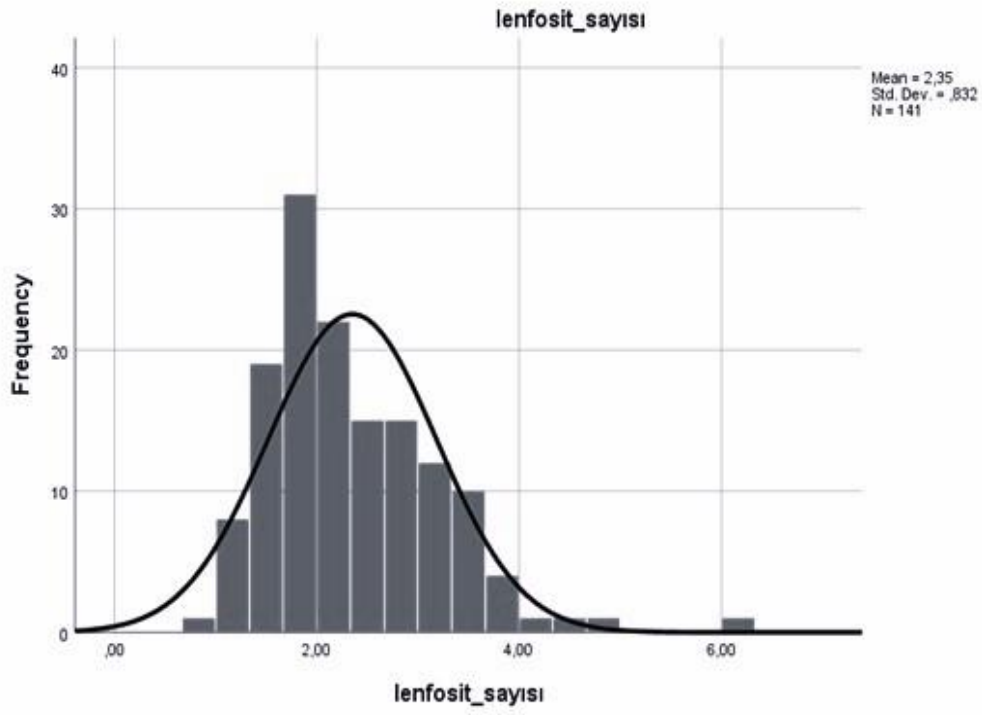
**Şekil-10.** Vaka ve Kontrol Gruplarında NLR'nin Karşılaştırılması (2024).



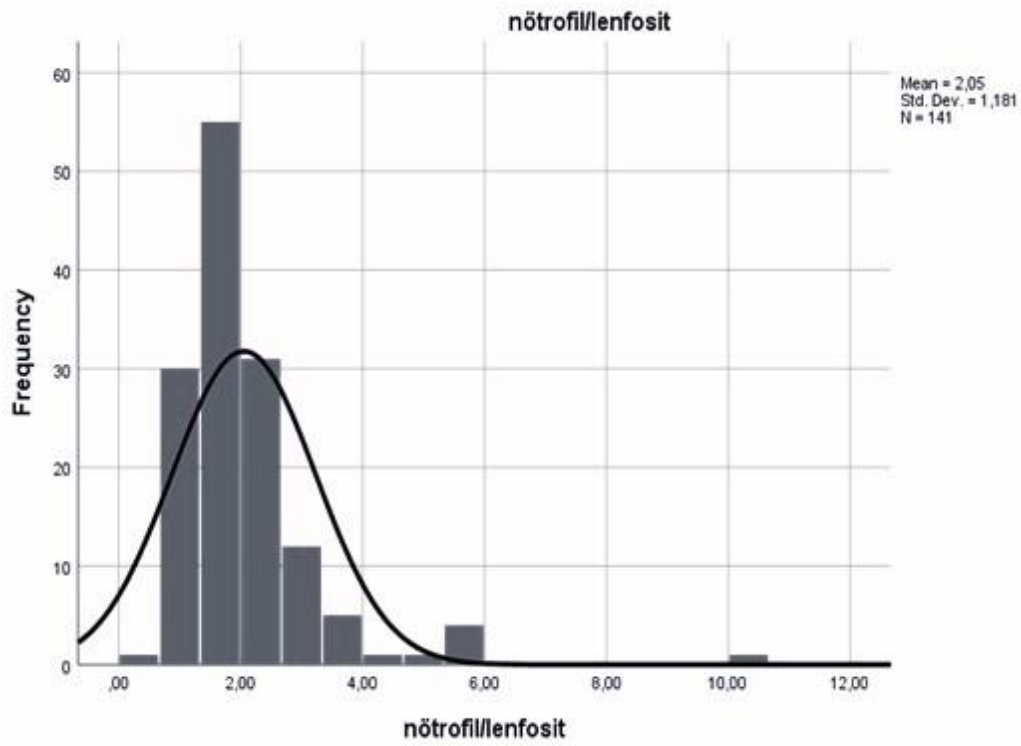
Şekil-11. Nötrofil/Lenfosit Oranının Çalışma Evrenindeki Dağılımı (2024).



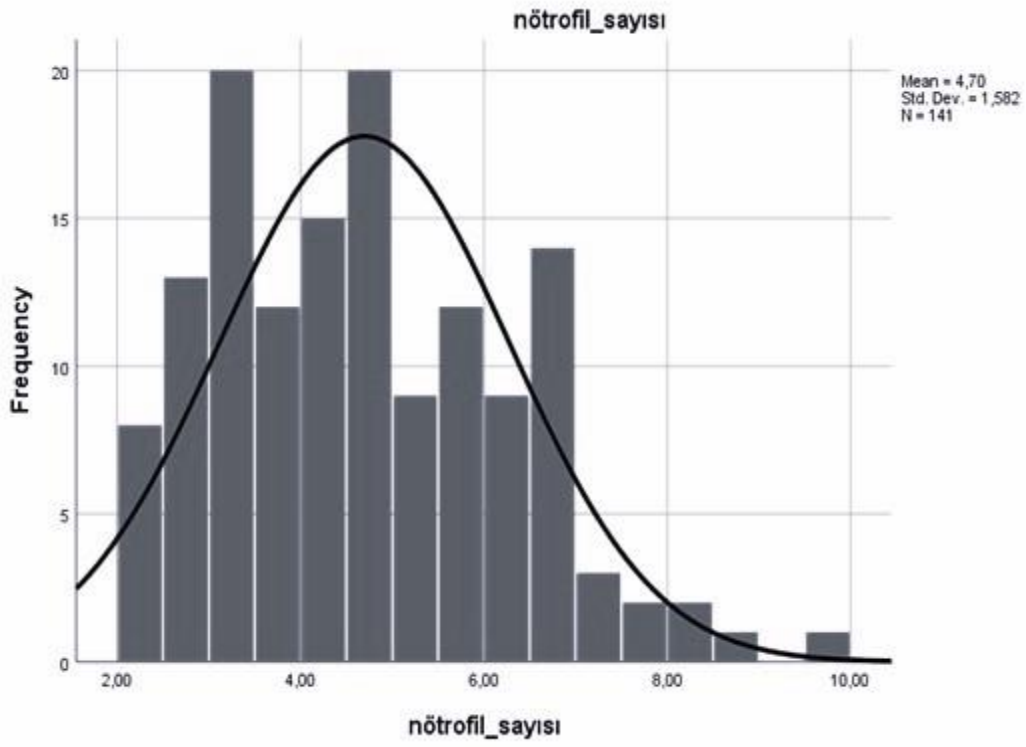
Şekil-12. Vaka Grubunda Nötrofil Dağılım Grafiği (2024).



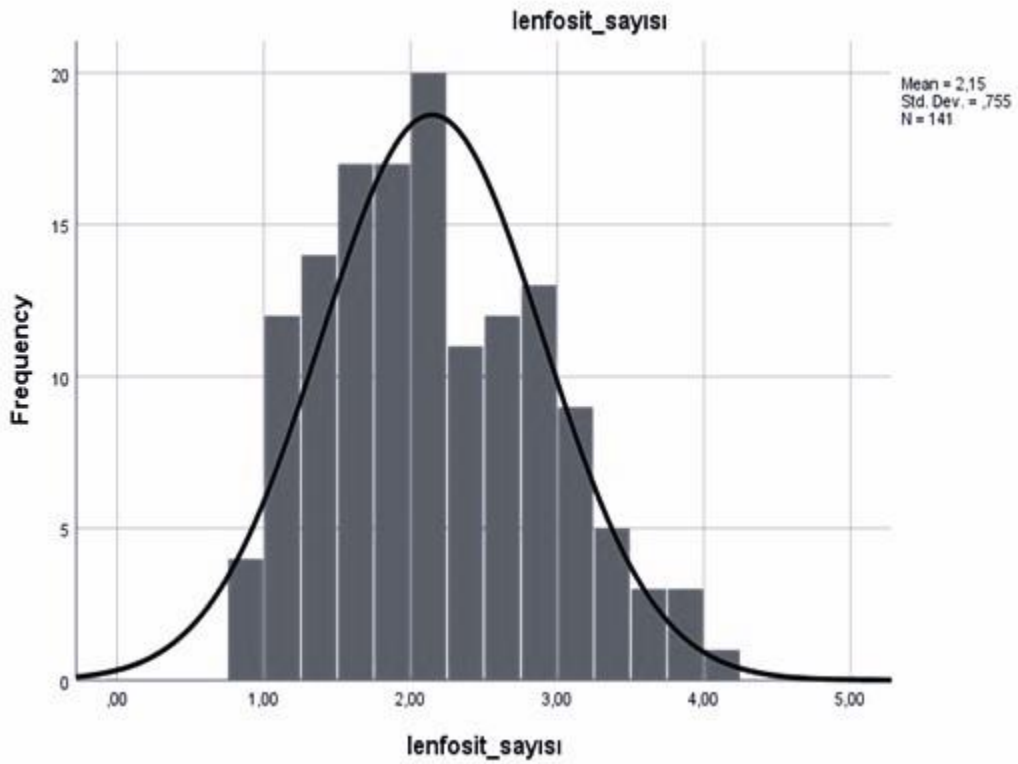
Şekil-13. Vaka Grubunda Lenfosit Dağılım Grafiği (2024).



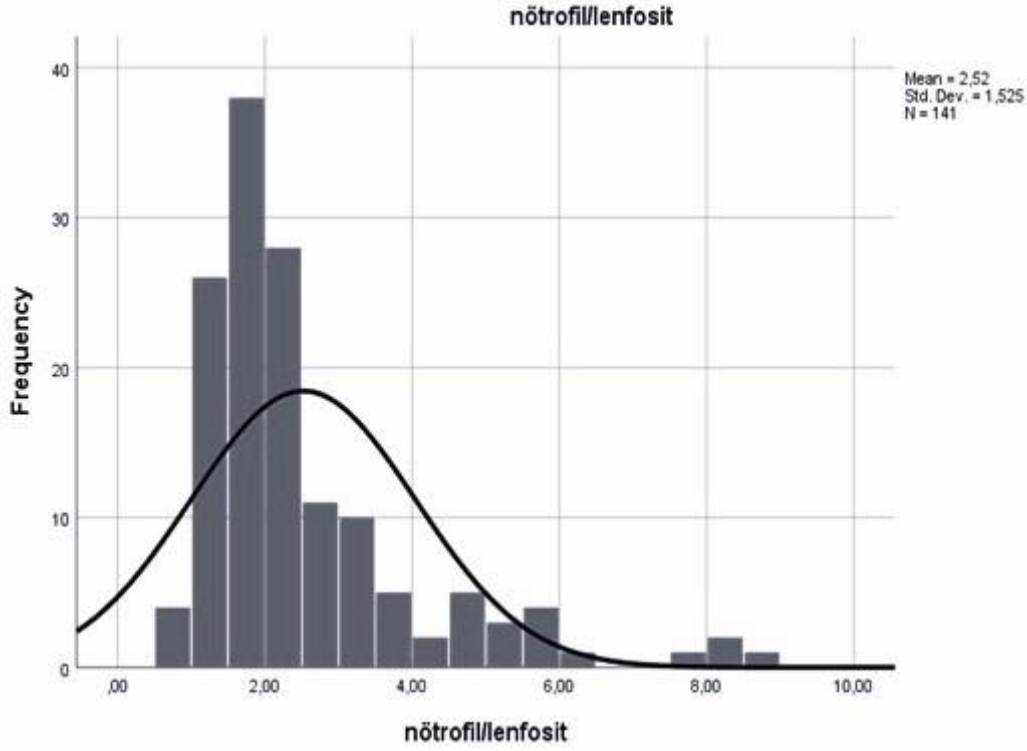
Şekil-14. Vaka Grubunda Nötrofil/Lenfosit Dağılım Grafiği (2024).



Şekil-15. Kontrol Grubunda Nötrofil Dağılım Grafiği (2024).



Şekil-16. Kontrol Grubunda Lenfosit Dağılım Grafiği (2024).



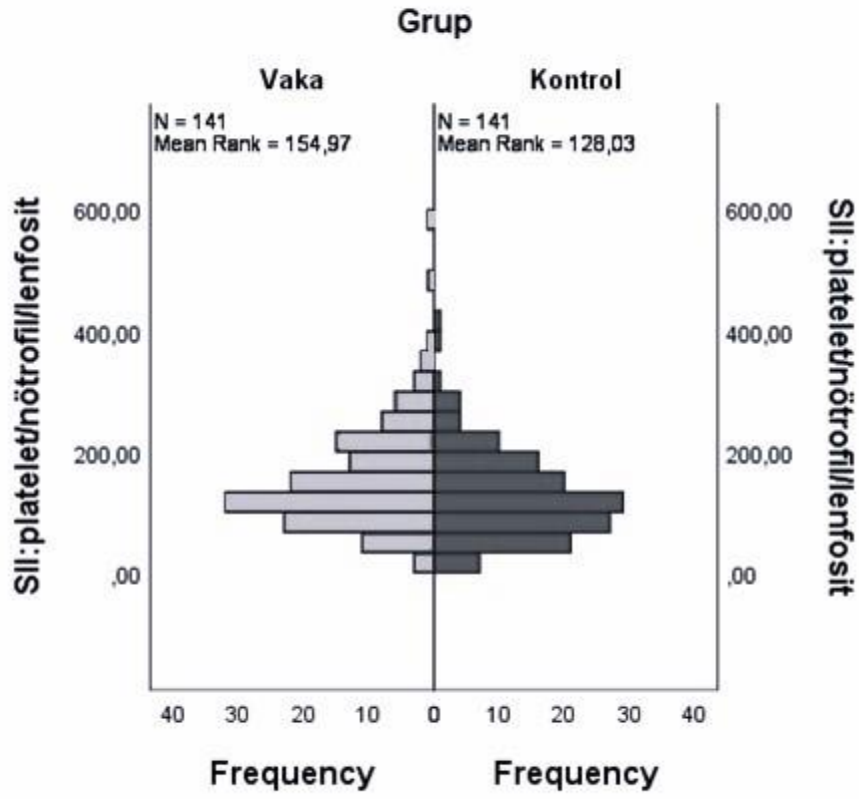
Şekil-17. Kontrol Grubunda Nötrofil/Lenfosit Dağılım Grafiği (2024).

Başka bir inflamasyon belirteci olan ve tam kan sayımı ile hesaplanabilen SII (Platelet/Nötrofil/Lenfosit) için vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Vaka grubunda anlamlı farkın 20-39 vs 60-79 ile 40-59 vs 60-79 yaş grupları arasında olduğu görülmüştür. ( $p < 0,05$ ). Sonuçlar Tablo-7 ve Şekil-2’de gösterilmiştir.

Tablo-7. Vaka ve Kontrol Grubunda SII Sonuçlarının Karşılaştırılması (2024).

Değişken	Grup	n	Ortalama	Medyan	Min	Max	p
SII(Platelet/ Nötrofil/ Lenfosit)	Vaka	141	156,90±88,28	138,50	3,17	586,30	<0,001
	Kontrol	141	129,45±72,84	118,37	23,66	425,33	

## Independent-Samples Mann-Whitney U Test



Şekil-18. Vaka ve Kontrol Grubunda SII Dağılım Grafiği (2024).

## 5. TARTIŞMA

Adrenal insidentoloma, adrenal bezde herhangi bir bulgu olmaksızın rastlantısal olarak ileri görüntüleme teknikleriyle saptanan kitlelerin genel adıdır. Kadınlarda görülme sıklığı daha yüksektir ve yapılan otopsi incelemelerinde prevalansın %1–8,7 olduğu ve yaş ilerledikçe %10'a kadar çıktığı saptanmıştır. Yaştan ve cinsiyetten bağımsız olarak teşhis edilen her kitlenin hormonal aktivite ve malignite yönünden incelenmesi literatür çalışmalarında tavsiye edilmektedir [100].

Hematolojik parametrelerden olan nötrofil, lenfosit ve NLR düzeyleri sistemik inflamasyonu, vücut bağışıklığını ve vücutta kronik inflamasyonun varlığını değerlendirmek için hekimler tarafından kullanılmaktadır [101]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda inflamasyon sayesinde hücre proliferasyonu, anjiyogenez ve invazyon süreçlerinin tetiklendiği, böylelikle inflamasyon ile malignansi arasında anlamlı bir ilişki olduğu ortaya çıkmıştır [102]. Bu bilgi ışığında inflamasyon belirteci olan NLR ile çeşitli malignansiler arasındaki ilişki, pek çok çalışmaya konu olmuştur. Meme, prostat ve kolorektal kanserinde NLR'nin pozitif öngörülebilir bir belirteç olarak kullanılabileceği ve maliyetinin düşük olacağı yürütülen çalışmalarda raporlanmıştır [103,104]. Başka bir meta-analizde NLR'nin pankreas kanserinde prognostik olduğu, düzeyi arttıkça hasta prognozunun kötüleştiği görülmüştür [105]. Ayrıca teknolojinin gelişmesiyle hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz, PCOS, obezite, ülseratif kolit gibi kronik hastalıkların moleküler patogenezi incelenmiş olup organizmadaki sistemik inflamasyon sonucu bu tip hastalıkların oluştuğu anlaşılmış ve NLR'nin CRP ile eşlenik olarak bu hastalıklarda arttığı vurgulanmıştır [106-110]. Tip 2 diyabet hastaların incelendiği çalışmalarda NLR düzeyi ile 24 saatlik idrarda albümin düzeyi, diyabetik nefropati, koroner mikrovasküler disfonksiyon, ateroskleroz ve morbid obezite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş, NLR düzeyi arttıkça hastaların komorbiditesinin arttığı raporlanmıştır [111-115]. Aynı ilişki adrenal kitlelerde de incelenmiştir.

Adrenal adenom ve adreno-kortikal karsinom (ACC) tanılı hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada NLR'nin malign kitlelerde benign kitlelere göre anlamlı olarak yüksek olduğu ve NLR>3,9 ise hasta prognozunun kötü olduğu ortaya çıkmıştır ( $p < 0,01$ ) [116]. Bir başka çalışmada yine aynı konu işlenmiş, diğer çalışmadan farklı olarak hematolojik parametrelerin adrenal adenom takipli hastalarda malignansi dönüşümünü değerlendirmek için kullanılabileceği (NLR cut off=2,65), ancak malign hastalarda sağkalım değerlendirmesi için kullanılamayacağı vurgulanmıştır ( $p > 0,05$ ) [117].

Fonksiyonel adrenal kitleler için Cushing sendromu (CS), subklinik cushing sendromu (SCS) ve sağlıklı bireyler arasında yapılan kıyaslamadaysa NLR, PLR ve SII değerlerinin CS'lerde hem SCS hem de sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuş ( $p < 0,05$ ), ek olarak bu belirteçlerinin hiperkortizolizm ve hastalık prognozuyla doğrudan ilişkili olduğu raporlanmıştır. SCS ile sağlıklı bireyler arasında bahsedilen değerler için anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p > 0,05$ ) [118]. Pediatrik yaş grubunda yapılan çalışmadaysa CS tanılı çocuklarda sağlıklı kişilere göre NLR anlamlı yüksek bulunmuştur (6-12 yaş: 2,47 (1,86-3,32) vs 1,35 (1,11-2,27),  $p < 0,01$ ; >12 yaş: 3,00 (2,23-4,17) vs 1,80 (1,23-2,31),  $p < 0,01$ ) [119]. Başka bir merkezde çocuk yaş grubunda yapılan araştırmada CS'lilerde NLR ve lökosit miktarının nonfonksiyonel adrenal kitle tanılı çocuklara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu ancak nonfonksiyonel adenomda lökosit ve nötrofil sayısının normal aralıkta olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, adrenal kitle tanılı hastalarda NLR'nin özellikle gelişmemiş bölgelerde birinci basamak sağlık merkezlerinde tarama testi olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır [99].

Dünya çapında yapılan çalışmalar sonucunda, tıpta kullanılan pek çok inflamasyon belirteci olsa da hematolojik parametreleri kullanarak sistemik inflamasyonu ve hastalık gidişatını değerlendirmenin hem daha az maliyetli hem de daha ulaşılabilir olduğu savunulmuştur [120]. Literatür tarandığında fonksiyonel ve malign adrenal kitleler hakkında çalışmalar yapılsa da nonfonksiyonel adrenal neoplaziler için inflamasyonla immün sistem arasındaki ilişkiyi açıklayan yeterli sayıda çalışma olmadığı görülmüştür. Bu sebeple Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi ve Ümitköy Polikliniği'ne başvuran sağlıklı bireylerle aynı kurumda nonfonksiyonel adrenal adenom tanısıyla takip edilmiş hastaların başta NLR olmak üzere sedimantasyon, CRP, PLR ve SII gibi inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılacağı bir çalışma planlanmıştır. Hasta ve sağlıklı bireylerin seçiminde çalışmanın güvenilirliğini arttırmak amacıyla sistemik inflamasyonla seyreden ve kan tetkiklerini etkileyecek durumlar dışlama kriteri olarak kullanılmıştır. Çalışma sonucunda nonfonksiyonel adrenal kitlelerde inflamasyonun sağlıklı bireylere göre ne durumda olduğunun ve tam kan sayımı ile adrenal adenom takibinin ne denli yapılabileceğinin görülmesi amaçlanmıştır.

Çalışma örnekleminin ortalama yaşı  $57,32 \pm 12,16$  olarak bulunmuştur. Çalışmada dört farklı yaş grubu değerlendirilmiş olup örneklemin %5,7'si 20-39 yaş, %45,4'ü 40-59 yaş, %46,8'i 60-79 yaş ve %2,1'i 80 yaş üstü aralığındadır. Literatür taramasında adrenal insidentoloma prevalans yaşı 20-29 yaş arası % 0,2 iken, 50 yaşından sonra giderek artarak

prevelansın %5'e, 70 yaş civarındaysa yaklaşık %7'ye çıktığı görülmüştür. Çalışmamızın örneklem yaş ortalaması da literatürdeki bilgiyle genel olarak uyumludur [121]. Standart sapmanın bu denli yüksek oluşu, gelişen teknolojiyle birlikte BT ve MR gibi ileri görüntüleme tetkiklerinin kullanılmasıyla ilişkilendirilmiştir. Cinsiyet farklılığı her iki grupta da birbirini karşılayacak homojenlikte olup vaka grubundaki 141 kişinin 40'ı erkek (%28,4), 101'i (%71,6) ise kadındır. Kitlelerin 55'i sağ, 64'ü sol ve 22'si bilateral yerleşimlidir. Kitlelerin boyut ortalaması 19,45 mm'dir. Adrenal kitlelerin kadınlarda ve sol adrenal bezde daha sık görüldüğü yapılan araştırmalarda vurgulanmıştır [122,123]. İtalya'da (2000) yapılan bir çalışmada sağ adrenalde kitle görülme olasılığı daha yüksek bulunmuştur [28].

Sağlıklı kişilerle nonfonksiyonel adrenal kitlesi olan hastaların antropometrik değerleri karşılaştırıldığında yaş ve boy için istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). VKİ içinse iki grup arasında anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ). Bu fark kiloda iki grup arasında anlamlı fark olmasından ileri gelmektedir ( $p<0,05$ ). Delivanis (2021) ve Lopez (2016) tarafınca yapılan çalışmalar sonucunda kitle nonfonksiyonel olsa bile hastalarda kas kütlelerinin daha düşük ve visseral yağ oranının daha yüksek olduğu ve bu durumun hastalarda tip 2 diyabet, ateroskleroz ve mortaliteyi arttırdığı açıklanmıştır [124,125]. Sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümlerinde vaka grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek değerler bulunmuştur ( $p<0,01$ ). İrlanda'da yürütülen çalışmada (2020) da adrenal adenomlu hastalarda tansiyon ölçümleri için benzer durum raporlanmıştır [126]. Başka bir çalışmada nonfonksiyonel adenomlarla primer hipertansiyonun diğer komorbidite yaratan hastalıklara göre daha sık birlikte görüldüğünü bildirmiştir [127]. Bizim çalışmamızda vaka grubunda 99 kişide (%70,2) primer hipertansiyon, 51 kişide (%36,2) tip 2 diyabet, 78 kişide (%55,3) dislipidemi, 45 kişide (%36,9) obezite ve 39 kişide (%27,7) koroner arter hastalığı tanısı mevcuttur. Vaka grubundaki komorbidite dağılımı da literatürle benzerlik göstermektedir. Ayrıca vaka grubu yaşa göre incelendiğinde yaş ile primer hipertansiyon, tip 2 diyabet, dislipidemi ve koroner arter hastalığı tanısı arasında anlamlı pozitif bir korelasyon mevcuttur ( $p<0,05$ ). Yaş ile bahsedilen hastalıklar arasında doğru orantı olduğu Çin'de yapılan (2019) çalışmaya da konu olmuştur [128]. Obezite tanısında ise yaş ile anlamlı bir ilişki gösterilememiştir ( $p>0,05$ ). Bunun sebebi paketli gıdalar, yetersiz egzersiz ve modern şehir hayatı yüzünden obezitenin dünya genelinde tüm yaş grubunu etkilemesi olarak yorumlanmıştır [129,130].

Çalışmamızın hipotez konusu olan nonfonksiyonel adrenal kitlesi hastalarda NLR'nin durumunu ve hasta takibindeki geçerliliğini değerlendirmek amacıyla vaka ve kontrol grubu arasında tam kan sayımı sonuçlarını karşılaştırdığımızda, platelet, PLR, lenfosit, lökosit ve eozinofilde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ). Ancak nötrofil, monosit ve bazofilde iki grup arasında anlamlı fark olduğu ve vaka grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek çıktığı saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Bu durum inflamasyon sırasında interlökin 2 (IL-2) salgılanmasından ötürü nötrofil ve monosit yüzeyinde bulunan IL-2 reseptörü (IL-2R) sayesinde kemik iliğinde nötrofil ve monosit üretiminin artıp lenfosit ve platelet üretiminin baskılanması ile açıklanmaktadır [131]. NLR ve SII için de anlamlı fark mevcuttur ( $p<0,001$ ). Çalışmamızda kontrol grubundaki NLR ortalaması ( $2,52\pm 1,52$ ) vaka grubuna göre ( $2,05\pm 1,18$ ) daha yüksek çıkmıştır. NLR dağılımına bakıldığında dağılımın değişken özelliğine bağlı olarak normal olmadığı gözlemlenmiştir. Bu çalışma sonucu NLR'nin nonfonksiyonel adrenal adenomda istenilen düzeyde prediktif çıkmadığı görülmüştür. 2020'de yapılan başka çalışmada fonksiyonel olsun olmasın adrenal insidentolomada NLR (ort: $2,21(1,58-3,2)$ ) ve PLR'nin anlamlı düzeyde artmadığı, değerlerin normal referans aralığında kaldığı ortaya çıkmıştır [132]. Yılmaz ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada nonfonksiyonel adrenal adenom tanılı 60 hasta incelenmiş olup NLR, biyokimyasal testler ve hormon seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Aynı çalışmada NLR değeri  $2,49 \pm 1,29$  çıkmıştır [94]. Adrenal bez ile ilgili Japonya'da yapılan çalışmada (2017) ACA, ACC, feokromasitoma ve malign lenfoma metastazı karşılaştırılmış olup NLR düzeyi ACA için ortalama  $2,84 (3,41 \pm 1,89)$  çıkmıştır. Bu çalışma sonucu NLR'nin ACC'de benign adrenal bez hastalıklarına göre daha yüksek olduğu ve  $NLR>5$  ise ACC'de prognozun kötü olduğu raporlanmıştır. Ancak benign adrenal bez hastalıkları için NLR konusunda daha fazla çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır [93]. Türkiye çalışmasındaysa NLR için ACA ( $2,4\pm 1,4$ ) ve ACC ( $7,9\pm 6,1$ ) karşılaştırılmış NLR'nin malignitede daha yüksek olduğu ancak malignite prognozunu değerlendirmede kullanılamayacağı raporlanmıştır [9]. Arıkan ve ark. (2021) ise ACA ve ACC karşılaştırması yaparken ACA'yı nonfonksiyonel ve fonksiyonel adenom olarak ayırmış ve fonksiyonel ACA'da nonfonksiyonele göre NLR'nin daha yüksek olduğunu savunmuştur [10]. NLR ortalamasının bizim çalışmamızda yapılan diğer çalışmalarla benzerlik gösterdiği görülmektedir. Ayrıca vaka grubu kendi içinde yaş gruplarına göre incelendiğinde yaş ile NLR arasında pozitif ancak zayıf bir korelasyon olduğu fark edilmiştir (Correlation Cognificance: $0,188$ ) . Vaka grubunda özellikle 20-39 yaş vs 60-79 yaş grubuyla 40-69 yaş vs 60-79 yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

mevcuttur ( $p<0,05$ ). Çin’de (2015) sağlıklı kişilerde yapılan bir çalışmada NLR ile yaş arasında doğrusal bir ilişki olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ) [133]. Kontrol grubunda ise yaş ile NLR arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Correlation Cognificance:-0,18). Vaka grubunda kontrol grubuna göre SII anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ( $p<0,001$ ). Bu fark 20-39 yaş vs 60-79 yaş grubuyla 40-59 yaş vs 60-79 yaş grubu arasında istatistiksel fark çıkmasından kaynaklanmaktadır. Ancak Dayanan ve ark yaptığı çalışmada (2023) SII için fonksiyonel ve nonfonksiyonel adrenal adenom arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır [134]. Literatürde bu kadar farklı sonuçların olması bu konuyla ilgili daha fazla çalışılmasının önemini göstermektedir.

Biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında ALT, AST, GGT, BUN, kreatinin, Na, K, kan glukozu, sedimantasyon, CRP, TSH, HbA1c, trigliserid, HDL, insülin ve insülin direncinde vaka ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark çıkmamıştır ( $p>0,05$ ). Buna karşın kan albümin, LDL ve kreatinin düzeyleri vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Yaş grubuna göre incelendiğinde kreatinindeki farkın nedeni 20-39 yaş vs 40-59 yaş grubuyla 40-59 yaş vs 60-79 yaş grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark çıkmasından dolayıdır. Literatürdeki benzer çalışmalarda da adrenal insidentaloma için yukarıda adı geçen biyokimyasal değerlerde vaka-kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır [94,135]. Barutçu ve ark’nın çalışmasındaysa (2014) nonfonksiyonel adrenal adenomda kontrol grubuna göre açlık plazma glukozu ve insülin direnci anlamlı olarak daha yüksek çıkmış ancak fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır [136]. Ivovic ve ark (2013) nonfonksiyonel adrenal adenomda insülin direncini ölçmek için HOMA-IR’ye göre daha duyarlı olan ISI-composite (index of whole-body insülin sensitivity) ve QUICKI’yi (quantitative insülin sensitivity check index) kullanmış ve insülin direncini vaka grubunda kontrole göre yüksek bulmuştur [137]. İtalya’da yapılan (2002) ve OGGT sırasında whole-body insülin sensitivity index ile hesaplanarak yapılan çalışmada insülin direnci vaka grubunda daha yüksekken açlık kan glukozu, trigliserit ve HDL’de kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık çıkmamıştır [138]. Bizim çalışmamızda insülin direnci HOMA-IR ile hesaplanmıştır. İnsülin direnci için hesap yöntemlerine göre sonuçlar değişebilmektedir. Melpomeni ve ark’nın çalışmasında vaka-kontrol grubu karşılaştırmasında serum trigliserid düzeyinin vaka grupta daha yüksek olduğu, HDL’nin daha düşük olduğu raporlanmıştır. LDL’de ise iki grup arasında anlamlı fark çıkmamıştır [139]. Başka bir çalışmada ise adrenal adenomda lipid profilinin vaka grubunda kontrole göre daha yüksek olduğu görülmüştür [140].

Çalışma sonucunda nonfonksiyonel adenom tanılı hastalarda NLR'nin sağlıklı kişilerin sonuçlarıyla benzer çıktığı ve prediktif bir değerinin olmadığı görülmüştür. Aynı zamanda CRP, sedimantasyon gibi diğer inflamatuvar belirteçler de sanılan kadar yüksek çıkmamıştır. Fakat SII vaka grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek çıkmıştır. Nonfonksiyonel adrenal kitle tanılı hastaların takibinde SII'nın klinik önemi olduğu ortaya çıkmıştır. Yine de tek bir inflamatuvar belirtecin yüksek çıkması hemogram parametrelerinin bu gruptaki hastaların takibinde kullanılması için yeterli kanıt oluşturmamaktadır. Ucuz ve kolay ulaşılabilen bir yöntem olan hemogram ve bununla hesaplanan NLR'nin nonfonksiyonel adrenal kitleli hastaların takibinde klinik bir önemi bulunmamaktadır. Çalışmada ayrıca nonfonksiyonel adrenal kitle tanılı hastalarda kilo ve VKİ'in sağlıklı kişilere göre anlamlı olarak yüksek çıktığı görülmüştür. Tanı alan kişilerin 3.basamak hastanelerdeki takibine ek olarak aile sağlığı merkezlerinde belirli aralıklarla antropometrik ölçümlerin yapılması ve bu kişilerin primer hipertansiyon, tip 2 diyabet, dislipidemi ve koroner arter hastalıkları açısından düzenli takip edilmesi çalışma sonucunda tarafımızca önerilmektedir. Takip sırasında ek bir bulgusu saptanan hastaların aile hekimliğinin koordinasyon ve sevk sorumluluğu gereğince hekimleriyle iletişime geçmesinin hatırlatılması gerektiği tarafımızca önerilen bir başka husustur.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma sonucunda sağlıklı kişilerle nonfonksiyonel adrenal kitlesi olanlar arasında NLR, PLR, CRP, sedimantasyon gibi inflamatuvar belirteçler için anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte, birinci basamakta ucuz ve kolay erişilebilen NLR'nin bu tip hastalarda klinik öneminin olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. İnflamatuvar değerlerden biri olan SII içinse vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı fark olduğu ve bu değerlerin birinci basamakta nonfonksiyonel adrenal kiteli hastaların klinik takibi için kullanılabileceği görülmüştür. Çalışma retrospektif ve tek merkezlidir. Dolayısıyla sonuçların kanıt düzeyi yeterli değildir. Kanaatimizce benign adrenal hastalıklarda NLR ve SII'nın prospektif başka çalışmalarla değerlendirilmesinin sürdürülmesi gerekmektedir.

Vaka-kontrol grubunun antropometrik değerleri karşılaştırıldığında kilo, VKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncı için vaka grubunda anlamlı yükseklik olduğu görülmüştür. Ayrıca bu grup hastada primer hipertansiyon, tip 2 diyabet, dislipidemi ve koroner arter hastalığında artış söz konusudur. Bu sebeple nonfonksiyonel adrenal kitle tanılı hastalar söz konusu riskler için belirli aralıklarla takip edilmelidir. Bu hastaların 3. Basamak hastanelerdeki takibi haricinde hastalık seyri sırasında gelişecek ek bir komorbiditenin kaçırılmaması açısından bağlı oldukları aile sağlığı merkezi hekimi tarafından riskli durumlar için gözlenilmesi ve gerekli hallerde ileri merkeze sevki koruyucu hekimlik açısından değerlidir ve tarafımızca önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Yener S, Ertlav S, Secil M, Prospective evaluation of tumor size and hormonal status in adrenal incidentalomas. *J Endocrinol Invest* 2010 Jan; 33(1):32–6.
2. 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
3. Buonacera A.,Stancanelli B.,Colaci M., Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases, *Int J Mol Sci.* 2022 Apr; 23(7): 3636. Published online 2022 Mar 26. doi: [10.3390/ijms23073636](https://doi.org/10.3390/ijms23073636)
4. De Jager CP, Wever PC, Gemen EF, et al. The Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio In Patients With Community Acquired Pneumonia. *PLoS One* 2012; 7: e465
5. Intiaz F, Shafique K, Mirza SS, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med* 2012; 5: 2
6. Narcı A, Tuncer AA, Çetinkurşun S. Diagnostic importance of neutrophil/lymphocyte ratio in childhood appendicitis. *The Medical Journal of Kocatepe* 2009; 10: 5-7
7. Xue TC, Zhang L, Xie XY, et al. Prognostic significance of the neutrophil to lymphocyte ratio in primary liver cancer: A meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e96072
8. Bagante F, Tran TB, Postlewait LM, Maithel SK, Wang TS, Evans DB, Hatzaras I, Shenoy R, Phay JE, Keplinger K, Fields RC, Jin LX, Weber SM, Salem A, Sicklick JK, Gad S, Yopp AC, Mansour JC, Duh QY, Seiser N, Solorzano CC, Kiernan CM, Votanopoulos KI, Levine EA, Poultides GA, Pawlik TM. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio as predictors of disease specific survival after resection of adrenocortical carcinoma. *J Surg Oncol.* 2015 Aug;112(2):164-72. doi: 10.1002/jso.23982. Epub 2015 Jul 31. PMID: 26234285; PMCID: PMC4962528.
9. Sisman P, Bicer B, Cander S, Ersoy C, Saraydaroglu O, Erturk E. May hemocytometer parameters be a biomarker in distinguishing between adrenal adenomas and carcinomas and in prognosis of adrenocortical carcinomas? *Acta Clinica Croatica*, 2020, 59, 439-444.

10. Arıkan MG, Öz GA, İşkan NG, Süt N, Yüksel İ, Arda E. Can Hematological Parameters Play a Role in the Differential Diagnosis of Adrenal Tumors? *Uro.* 2021; 1(2):39-44. <https://doi.org/10.3390/uro1020006>
11. Okroj D, Rzepecka A, Kłosowski P, Babińska A, Sworeczak K. Review of Diagnostic Modalities for Adrenal Incidentaloma. *J Clin Med.* 2023 May 29;12(11):3739. doi: 10.3390/jcm12113739. PMID: 37297933; PMCID: PMC10254053.
12. Szwarcbard, Naomi & Davis, Anna & Bach, Leon & Hackman, Kathryn. (2022). Adrenal gland haemorrhages following motor vehicle accident with resultant adrenal insufficiency. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports.* 2022. 10.1530/EDM-21-0208.
13. Dutt M, Wehrle CJ, Jialal I. Physiology, Adrenal Gland. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 30725945.
14. Boron, Walter F., Boulpaep, Emile L. *Medical Physiology.* 2016 Edition 3. Elsevier Health Sciences. ISBN-13: 9781455743773
15. Megha R, Wehrle CJ, Kashyap S, Leslie SW. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Oct 17, 2022. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Adrenal Glands (Suprarenal Glands)
16. Kline GA, Prebtani APH, Leung AA, Schiffrin EL. Primary aldosteronism: a common cause of resistant hypertension. *CMAJ.* 2017 Jun 05;189(22):E773-E778.
17. Miller WL. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: A Brief History. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(4):212-223
18. Utriainen P, Laakso S, Liimatta J, Jääskeläinen J, Voutilainen R. Premature adrenarche--a common condition with variable presentation. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(4):221-31.
19. Han, T.S., et al., Treatment and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia. *Nature Reviews Endocrinology,* 2014. 10(2): p. 115.
20. Paravati S, Rosani A, Warrington SJ. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Oct 24, 2022. Physiology, Catecholamines.
21. Tari, Ö., & Kürtül, M. (2024). Klinikte önemli olan katekolamin ve türevlerinin yapılarının incelenmesi. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University,* 48(1), 366-383. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1369190>

22. L. Barzon, N. Sonino, F. Fallo, G. Palu, and M. Boscaro, "Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas," *European Journal of Endocrinology*, vol. 149, no. 4, pp. 273–285, 2003.
23. S. Bovio, A. Cataldi, G. Reimondo et al., "Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series," *Journal of Endocrinological Investigation*, vol. 29, no. 4, pp. 298–302, 2006.
24. Dobbie J. Adrenocortical nodular hyperplasia: the ageing adrenal. *The Journal of pathology*. 1969;99(1):1-18.
25. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *European Journal of Endocrinology*. 2011;164(6):851-70
26. Young WF Jr, Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007; 356: 601-610.
27. Abecassis M, McLoughlin MJ, Langer B, Kudlow JE, 1985 Serendipitous adrenal masses: prevalence, significance, and management. *Am J Surg* 149: 783-788.
28. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al, 2000 A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 637-644
29. Brennan M F, MacDonald J S, Cancer of the endocrine system; the adrenal gland. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Ed.2, p.1192, , JB Lippincott Co., Philadelphia, 1985.
30. Reincke M, Nieke J, Krestin GP, Saeger W, Allolio B, Winkelmann W. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75:826-832.
31. Mete O, Erickson LA, Juhlin CC, de Krijger RR, Sasano H, Volante M, Papotti MG. Overview of the 2022 WHO Classification of Adrenal Cortical Tumors. *Endocr Pathol*. 2022 Mar;33(1):155-196. doi: 10.1007/s12022-022-09710-8. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35288842; PMCID: PMC8920443.
32. Gubbiotti MA, Livolsi V, Montone K, Baloch Z (2021) A Systematic Analysis of the Adrenal Gland. *Am J Clin Pathol* aqab156. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqab156>
33. Cerqueira A, Seco T, Costa A, Tavares M, Cotter J. Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Review of Diagnosis, Management and Treatment of Rare

- Causes of Hypertension. *Cureus*. 2020 May 5;12(5):e7969. doi: 10.7759/cureus.7969. PMID: 32523826; PMCID: PMC7273359.
34. Osella, G., et al., Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1994. 79(6): p. 1532-1539.
  35. Lee, J.-M., et al., Clinical guidelines for the management of adrenal incidentaloma. *Endocrinology and Metabolism*, 2017. 32(2): p. 200-218.
  36. Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, AME Position Statement on adrenal incidentaloma *European Journal of Endocrinology*(2011)164 851–70.
  37. Midorikawa, S., et al., Analysis of cortisol secretion in hormonally inactive adrenocortical incidentalomas. *Endocrine journal*, 2001. 48(2): p. 167-174. 110.
  38. Boland, G.W., et al., Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology*, 2008. 249(3): p. 756-775.
  39. Program, N.C.D., NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass (" incidentaloma"). Vol. 19. 2002: National Institutes of Health, Office of the Director.
  40. Comlekci, A., et al., Adrenal incidentaloma, clinical, metabolic, follow-up aspects: single centre experience. *Endocrine*, 2010. 37(1): p. 40-46.
  41. Libe, R., et al., Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *European Journal of Endocrinology*, 2002. 147(4): p. 489-494
  42. Arnold DT, Reed JB, Burt K. Evaluation and management of the incidental adrenal mass. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2003 Jan;16(1):7-12. doi: 10.1080/08998280.2003.11927882. PMID: 16278716; PMCID: PMC1200803.
  43. Lee, J.-M., et al., Clinical guidelines for the management of adrenal incidentaloma. *Endocrinology and Metabolism*, 2017. 32(2): p. 200-218
  44. Fassnacht, M., et al., Management of adrenal incidentalomas: European society of endocrinology clinical practice guideline in collaboration with the European network for the study of adrenal tumors. *European Journal of Endocrinology*, 2016. 175(2): p. G1-G34.
  45. Moreira SG Jr, Pow-Sang JM. Evaluation and management of adrenal masses. *Cancer Control* 2002;9:326-34.
  46. Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, Schlinkert RT, Young WF Jr, Farley DR, et al. Laparoscopic versus open posterior adrenalectomy: a case-control study of 100 patients. *Surgery* 1997;122:1132-6. [CrossRef]

47. Inci, O., Aktoz, T., Bilir, B. E., Atakan, I. H., & Altun, A. (2011). Sürrenal kitlelerinin değerlendirilmesi ve cerrahi yaklaşım: Trakya üniversitesi deneyimi/Evaluation and surgical approach of surrenal masses: Experience of trakya university. *Turkish Journal of Urology*, 37(3), 198-203.
48. Ebbehøj A, Li D, Kaur RJ, Zhang C, Singh S, Li T, Atkinson E, Achenbach S, Khosla S, Arlt W, Young WF, Rocca WA, Bancos I. Epidemiology of adrenal tumours in Olmsted County, Minnesota, USA: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Nov;8(11):894-902. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30314-4. PMID: 33065059; PMCID: PMC7601441.
49. Nieman, L.K., et al., The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008. 93(5): p. 1526-1540
50. Choyke PL, D.J., Adrenocorticotropic hormone dependant Cushing syndrome. . *Radiology Case* 18., 2000; : p. 214:195-8.
51. Pizzorno L, Pizzorno J. Subclinical Hypercortisolism: An Important, Unrecognized Dysfunction. *Integr Med (Encinitas)*. 2022 Jul;21(3):8-15. PMID: 35996631; PMCID: PMC9380834.
52. Evran M, Sert M, Tetiker T; *Cukurova Med J* 2016;41(2):363-369 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi DOI: 10.17826/cutf.201860
53. Bozkuş Y, Primer Hiperaldosteronizm Tanı ve Tedavisi, *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics*. 2013;6(2):40-55.
54. Cobb A, Aeddula NR. Primary Hyperaldosteronism. [Updated 2023 Dec 5]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
55. Käyser SC, Deinum J, de Grauw WJ, Schalk BW, Bor HJ, Lenders JW, Schermer TR, Biermans MC. Prevalence of primary aldosteronism in primary care: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract*. 2018 Feb;68(667):e114-e122
56. Mattsson C, Young WF. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006 Apr;2(4):198-208.
57. Yılmaz M, *Androjen Salgılayan Adrenal Tümörler, Adrenal Adenomlar*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.48- 51.
58. Sciarra F, Tosti-Croce C, Toscano V. Androgen-secreting adrenal tumors. *Minerva Endocrinol*. 1995 Mar;20(1):63-8. PMID: 7651284.
59. Chentli F, Bekkaye I, Azzoug S. Feminizing adrenocortical tumors: literature review. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(3):332–9.

60. Akdemir D et al, Adrenal Korteks Tümörleri, The Euroasian Journal of Medicine, Sayı 74: <https://www.eajm.org/content/files/sayilar/74/buyuk/20.pdf>.
61. Mermejo LM, Carvalho FG, Molina CAF, Tucci S, Muglia VF, Elias J, Elias PCL, Castro M, Moreira AC. Estrogen-secreting adrenocortical tumor in a postmenopausal woman: a challenging diagnosis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2021 Mar 15;2021:20-0214. doi: 10.1530/EDM-20-0214. Epub ahead of print. PMID: 33845455; PMCID: PMC7983493.
62. Gopan T, Remer E, Hamrahian AH, 2006 Evaluating and managing adrenal incidentalomas. *Cleve Clin J Med.* 73: 561-568.
63. Androulakis II, Kaltsas G, Piaditis G, Grossman AB. The clinical significance of adrenal incidentalomas. *Eur J Clin Invest.* 2011 ;41(5):552-60.
64. Donckier JE, Michel L. Pheochromocytoma: state-of-the-art. *Acta Chir Belg.* 2010;110(2):140.
65. William F Young, Jr, MD, Diagnosis of primary aldosteronism; UpToDate Feb ; 2022
66. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Harsoulis F, 2007 Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocr Relat Cancer* 14: 935-956.
67. Bravo EL, Tagle R, 2003 Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev* 24: 539-553.
68. Sawka, A.M., et al., A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003. 88(2): p. 553-558.
69. Lenders, J.W., et al., Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *Jama*, 2002. 287(11): p. 1427-1434.
70. Özyardımcı Ersoy C., Ersoy A., Feokromositoma ve Paraganglioma: Tanı, Tedavi ve İzlem, *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*: 42 (1) 47-51, 2016
71. Schwartz GL. Screening for adrenal-endocrine hypertension: overview of accuracy and cost-effectiveness. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011; 40(2):279-94
72. Terzolo et al. Adjuvant Mitotane Treatment for Adrenocortical carcinoma, *New England Journal of Medicine*, 2007, Vol. 356:pp2372-2380.
73. Zini L, Porpiglia F, Fassnacht M. Contemporary management of adrenocortical carcinoma. *Eur Urol.* 2011;60(5):1055-65.

74. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(6):2027-37.
75. Kranjcevic, K. [Adrenocortical Carcinoma]. *Acta Med Croatica*, 2016. 70(4-5): p. 315-8.
76. Libè R, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocr Relat Cancer.* 2007 ;14(1):13-28.
77. Patrova J, Mannheimer B, Lindh JD, Falhammar H. Mortality in Patients With Nonfunctional Adrenal Tumors. *JAMA Intern Med.* 2023;183(8):832–838. doi:10.1001/jamainternmed.2023.2442
78. Singh PK, Buch HN. Adrenal incidentaloma: evaluation and management *Journal of Clinical Pathology* 2008;61:1168-1173
79. Tung, G.A., et al., Adrenal cysts: imaging and percutaneous aspiration. *Radiology*, 1989. 173(1): p. 107-110.
80. Ricci, Z., et al., Adrenal cysts: natural history by long-term imaging follow-up. *AJR Am J Roentgenol*, 2013. 201(5): p. 1009-16.
81. Toklu A, Mesa H, Collins K. Incidental adrenal hemangioma clinically suspicious for malignancy: diagnostic considerations and review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2022 Nov 15;15(11):444-458. PMID: 36507066; PMCID: PMC9729942.
82. Aydın İ et al., Farklı yaş gruplarında nötrofil/lenfosit oranı referans aralıkları. *Gülhane Tıp Derg.* Aralık 2015: p. 414-418
83. Reichlin T, Socrates T, Egli P, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. *Clin Chem* 2010;56:944-51.
84. 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.
85. 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.
86. Kumar V., Abbas K., Aster J., Robbins & Cotran *Pathologic Basis of Disease*, Tenth Edition, Chapter 3, 71-113
87. Song, M., Graubard, B.I., Rabkin, C.S. *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Sci Rep* 11, 464 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79431-7>

88. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(7):474-488. doi: 10.4149/BLL\_2021\_078. PMID: 34161115.
89. Y. F. He, H. Q. Luo, W. Wang et al., "Preoperative NLR and PLR in the middle or lower ESCC patients with radical operation," *European Journal of Cancer Care*, vol. 26, no. 2, 2017.
90. J. F. Condado, P. Junpaparp, J. N. Binongo et al., "Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) can risk stratify patients in transcatheter aortic-valve replacement (TAVR)," *International Journal of Cardiology*, vol. 223, pp. 444–449, 2016.
91. Nilsson L, Wieringa WG, Pundziute G, Gjerde M, Engvall J, Swahn E, et al. Neutrophil/Lymphocyte ratio is associated with non-calcified plaque burden in patients with coronary artery disease. *PLoS One*. 2014;9(9):e108183.
92. Grassadonia A, Graziano V, Iezzi L, Vici P, Barba M, Pizzuti L, Cicero G, Krasniqi E, Mazzotta M, Marinelli D, Amodio A, Natoli C, Tinari N. Prognostic Relevance of Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) in Luminal Breast Cancer: A Retrospective Analysis in the Neoadjuvant Setting. *Cells*. 2021 Jul 3;10(7):1685. doi: 10.3390/cells10071685. PMID: 34359855; PMCID: PMC8303552.
93. Mochizuki T, Kawahara T, Takamoto D, Makiyama K, Hattori Y, Teranishi JI, Miyoshi Y, Yumura Y, Yao M, Uemura H. The neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) predicts adrenocortical carcinoma and is correlated with the prognosis. *BMC Urol* 2017; 17 (1): 49.
94. Yilmaz MO, Keles FO. The relationship between neutrophil/lymphocyte ratio and clinical and radiological findings in patients with nonfunctional adrenal incidentaloma. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(7):493-496. doi: 10.4149/BLL\_2021\_080. PMID: 34161117.
95. Taş A, Honca T, Özgürtaş T, Türker T, Koçak N. Farkli yaş gruplarında nötrofil/lenfosit oranı referans aralıkları. *Gülhane Tıp Derg* 2015; 57: 414–418.
96. Dayanan R, Atli H. Clinical characteristics of incidental adrenal masses and relationship with hematological indices as indicators of inflammation. 2023;12(3):961-8.
97. Masri-Iraqi H, Robenshtok E, Tzvetov G, Manistersky Y, Shimon I. Elevated white blood cell counts in Cushing's disease: association with hypercortisolism. *Pituitary*. 2014 Oct;17(5):436-440. DOI: 10.1007/s11102-013-0522-0. PMID: 24078318.

98. C. Tatsi, R. Boden, N. Sinaii et al., "Decreased lymphocytes and increased risk for infection are common in endogenous pediatric Cushing syndrome," *Pediatric Research*, vol. 83, no. 2, pp. 431–437, 2018.
99. Wang W, Wang J, Shen C, Zhu S, Gao Y, Zhang J. Neutrophil-Lymphocyte Ratio as an Initial Screening Biomarker for Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome from Nonfunctional Adenoma in Patients with an Adrenal Mass. *Biomed Res Int*. 2021 Feb 15;2021:6635594. doi: 10.1155/2021/6635594. PMID: 33628798; PMCID: PMC7899776.
100. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocrine Practice* 2009;15:1–20.
101. Herrero-Cervera A, Soehnlein O, Kenne E. Neutrophils in chronic inflammatory diseases. *Cell Mol Immunol*. 2022;19(2):177-91.
102. Goh BK, Chok AY, Allen JJ, Quek R, Teo MC, Chow PK, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios are independent prognostic factors for surgically resected gastrointestinal stromal tumors. *Surgery*. 2016;159:1146-56.
103. 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(3):181-4.
104. Kawahara T, Yokomizo Y, Ito Y, Ito H, Ishiguro H, Teranishi J, et al. Pretreatment neutrophil to-lymphocyte ratio predicts the prognosis in patients with metastatic prostate cancer. *BMC Cancer*. 2016;16:111
105. Zhou Y, Wei Q, Fan J, Cheng S, Ding W, Hua Z. Prognostic role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis containing 8252 patients. *Clin Chim Acta*. 2018 Apr;479:181-9. doi: 10.1016/j.cca.2018.01.024. Epub 2018 Feb 2.
106. Celikbilek M, Dogan S, Ozbakir O, Zararsiz G, Kucuk H, Gursoy S, Yurci A, Guven K, Yucesoy M (2013) Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal* 27(1):72–76. doi:10.1002/jcla.21564
107. Yilmaz M. A, Duran C, Basaran M. (2016) The mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio in obese and lean patients with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* (2016) 39:45–53. doi:10.1007/s40618-015-0335-2
108. Keskin Kurt R, Okyay AG, Hakverdi AU, Gungoren A, Dolapcioglu KS, Karateke A, Dogan MO (2014) The effect of obesity on inflammatory markers in patients

- with PCOS: a BMI-matched case-control study. *Arch Gynecol Obstet* 290(2):315–319. doi:10.1007/s00404-014-3199-3
109. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Bandyopadhyay A (2003) The potential influence of inflammation and insulin resistance on the pathogenesis and treatment of atherosclerosis-related complications in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 88(6):2422–2429. doi:10.1210/jc.2003-030178
  110. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB (1999) Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 159(10):1104–1109
  111. Afsar B (2014) The Relationship Between Neutrophil Lymphocyte Ratio With Urinary Protein and Albumin Excretion in Newly Diagnosed Patients With Type 2 Diabetes. *Am J Med Sci* 2014;347(3):217–220.
  112. Liu S, Zheng H et al (2017) Neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients, *Diabetes Research and Clinical Practice*, Volume 130, August 2017, Pages 90-97
  113. Chen Y, Chai Q et al (2021) Neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with coronary microvascular dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients *Diabetes Research and Clinical Practice*, Volume 178, August 2021, 108983
  114. Verdoia M., Schaffer A., Barbieri L., Aimaretti G., Marino P., Sinigaglia F., Suryapranata H., De Luca G. Impact of diabetes on neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relationship to coronary artery disease *Diabetes & Metabolism*, Volume 41, Issue 4, 2015, Pages 304-311. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2015.01.001>.
  115. Yilmaz H. , Ucan B. , Sayki M. , Unsal I et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to prediction of type 2 diabetes mellitus in morbid obesity *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. Volume 9, Issue 4, October–December 2015, Pages 299-304.
  116. Solak M, Kraljević I, Zibar Tomšić K, Kaštelan M, Kakarigi L, Kaštelan D; Croatian ACC Study Group. Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker in Adrenocortical Carcinoma. *Endocr Res*. 2021 Feb-May;46(2):74-79. doi: 10.1080/07435800.2020.1870234. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33416409.
  117. Ma C. , Yang B. , Mao Q. Diagnostic and Prognostic Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Adrenocortical Carcinoma, 2024, *Clinical Genitourinary Cancer*, Volume 22, Issue 2, April 2024, Pages 109-114
  118. Canat MM, Turkkan CY, Erhan H, Ozturk FY, Altuntas Y. The Role of Serum Inflammation-Based Scores in Diagnosis and Assessing Remission in Cushing's

- Disease. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2023 Jun 20;57(2):250-256. doi: 10.14744/SEMB.2023.14306. PMID: 37899811; PMCID: PMC10600630.
119. Wurth R, Rescigno M, Flippo C, Stratakis CA, Tatsi C. Inflammatory biomarkers in the evaluation of pediatric endogenous Cushing syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2022 Mar 5;186(4):503-510. doi: 10.1530/EJE-21-1199. PMID: 35171827; PMCID: PMC9059943.
120. Targońska-Stępnia B, Zwolak R, Piotrowski M, Grzechnik K, Majdan M. The Relationship between Hematological Markers of Systemic Inflammation (Neutrophil-To-Lymphocyte, Platelet-To-Lymphocyte, Lymphocyte-To-Monocyte Ratios) and Ultrasound Disease Activity Parameters in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med.* 2020;9(9):2760
121. Ebbehøj A, Li D, Kaur RJ, Zhang C, Singh S, Li T, Atkinson E, Achenbach S, Khosla S, Arlt W, Young WF, Rocca WA, Bancos I. Epidemiology of adrenal tumours in Olmsted County, Minnesota, USA: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Nov;8(11):894-902. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30314-4. PMID: 33065059; PMCID: PMC7601441.
122. Yoon YC, Sunghwan S, Ji YJ, et al. Clinical characteristics and follow-up of Korean patients with adrenal incidentalomas. *Korean J Intern Med* 2013;28(5):557-64.
123. Kutbay NÖ, Yürekli BŞ, Pehlivan E, Makay Ö, Erdoğan M, Çetinkalp Ş, Özgen G, Saygili F. Adrenal insidentalomasi olan 80 hastamizin klinik özellikleri Clinical features of 80 cases with adrenal incidentaloma. *Ege Journal of Medicine* 2015; 54 (3): 120–123.
124. Delivanis DA, Hurtado Andrade MD, Cortes T, Athimulam S, Khanna A, Atkinson E, McKenzie T, Takahashi N, Moynagh MR, Bancos I. Abnormal body composition in patients with adrenal adenomas. *Eur J Endocrinol.* 2021 Oct 8;185(5):653-662. doi: 10.1530/EJE-21-0458. PMID: 34406976; PMCID: PMC8511231.
125. Lopez D, Luque-Fernandez MA, Steele A, Adler GK, Turchin A, Vaidya A. “Nonfunctional” Adrenal Tumors and the Risk for Incident Diabetes and Cardiovascular Outcomes: A Cohort Study. *Annals of internal medicine.* 2016;165(8):533–42.

126. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, Fraser S, Limumpornpetch P, Dineen R, Stewart PM. Adrenal Incidentaloma. *Endocr Rev.* 2020 Dec 1;41(6):775–820. doi: 10.1210/endrev/bnaa008. PMID: 32266384; PMCID: PMC7431180.
127. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995;16:460-84.
128. Lu S, Bao M, Miao S et al. Prevalence of hypertension, diabetes, and dyslipidemia, and their additive effects on myocardial infarction and stroke: a cross-sectional study in Nanjing, China. *Annals of Translational Medicine.* 2019. Vol 7, No 18 (September 30, 2019) . doi: 10.21037/atm.2019.09.04
129. GBD 2019 Risk Factor Collaborators. “Global Burden of 87 Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990–2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019”. *Lancet.* 2020;396:1223–1249.
130. Okunogbe et al., “Economic Impacts of Overweight and Obesity.” 2nd Edition with Estimates for 161 Countries. World Obesity Federation, 2022.
131. Bartlett Y. Potential monitoring value of functional interleukin-2 receptors on human neutrophils. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1998 Mar;5(2):270. doi: 10.1128/CDLI.5.2.270-270.1998. PMID: 9521158; PMCID: PMC111018.
132. Demirci T, Varım C, Cengiz H, Meral B, Şenocak İE, Demirci A. Evaluation and Clinical Significance of Hemogram Parameters in Adrenal Incidentaloma Cases. *Sakarya Tıp Dergisi.* Eylül 2020;10(3):484-489. doi:10.31832/smj.739343
133. Li J, Chen Q, Luo X, Hong J, Pan K, Lin X, Liu X, Zhou L, Wang H, Xu Y, Li H, Duan C. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Positively Correlates to Age in Healthy Population. *J Clin Lab Anal.* 2015 Nov;29(6):437-43. doi: 10.1002/jcla.21791. Epub 2014 Oct 2. PMID: 25277347; PMCID: PMC6807196.
134. Dayanan R. , Atli H. Clinical characteristics of incidental adrenal masses and relationship with hematological indices as indicators of inflammation. *Medicine Science* 2023; 12(3):961-8. DOI: 10.5455/medscience.2023.07.110
135. Muangnoo N, Manosroi W, Leelathanapipat N, Meejun T, Chowchaiyaporn P, Teetipsatit P. Predictive Factors of Functioning Adrenal Incidentaloma: A 15-Year Retrospective Study. *Medicina (Kaunas).* 2022 Apr 27;58(5):597. doi: 10.3390/medicina58050597. PMID: 35630017; PMCID: PMC9144654.
136. Barutçu S, Tuna M M, Kılınç F, Pekkolay Z. Nonfonksiyonel adrenal insidentaloma insülin direnci ile ilişkili olabilir. *JCEI.* 2014;5(4):589-591.

137. IVOVIĆ M, Marina V, Vujović S, Gajić M. Nondiabetic patients with either subclinical cushing“ s or nonfunctional adrenal incidentalomas have lower insulin sensitivity than healthy controls: clinical implications. *Metabolism clinical and experimental*. 2013 ;62.6:786-792.
138. Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G, Reimondo G, Bovio S, Daffara F, Procopio M, Paccotti P, Borretta G, Angeli A. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Mar;87(3):998-1003. doi: 10.1210/jcem.87.3.8277. PMID: 11889151.
139. 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.
140. Doğruk Ünal A, Aytürk S, Aldemir D, Başçıl Tütüncü N. Serum Adiponectin Level as a Predictor of Subclinical Cushing“s Syndrome in Patients with Adrenal Incidentaloma. *International Journal of Endocrinology*,

## 7. EKLER

7/9/24, 2:20 PM marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/76a9fda6-f983-4e69-bd1c-2a71d7c7a89d/2d0723bf-c947-430c-abc7-335f90063993

This is a License Agreement between Özben Çavdar (“User”) and Copyright Clearance Center, Inc. (“CCC”) on behalf of the Rightsholder identified in the order details below. The license consists of the order details, the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below, and any Rightsholder Terms and Conditions which are included below.

All payments must be made in full to CCC in accordance with the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below.

Order Date 07-Jul-2024 Order License ID 1502246-1 ISBN-13 9781455743773

### LICENSED CONTENT

Publication Title Medical Physiology

Author / Editor Boron, Walter F., Boulpaep, Emile L.

Date 05/05/2016 Language English

### REQUEST DETAILS

Portion Type Image/photo/illustration

Type of Use Republish in a thesis/dissertation

Publisher Elsevier Health Sciences Portion Image/photo/illustration

Country United States of America

Rightsholder Elsevier Science & Technology Journals

Publication Type Book

Distribution Worldwide

Number of Images / Photos / Illustrations Format (select all that apply) 1 Print, Electronic

Translation Original language of publication

Copies for the Disabled? No

Minor Editing Privileges? No

Who Will Republish the Content?

Academic institution

Incidental Promotional Use?

No

Duration of Use Life of current edition Lifetime Unit Quantity Up to 4,999 Rights

Requested Main product

### NEW WORK DETAILS

Title Neutrophil/Lymphocyte ratio in Nonfunctional Adrenal Adenoma and clinical significance

Currency USD

Institution Name Başkent University

Neutrophil/Lymphocyte ratio in Nonfunctional Adrenal Adenoma and clinical significance

Instructor Name Özben Çavdar

#### ADDITIONAL DETAILS

Expected Presentation Date

2024-07-26

Order Reference Number N/A The Requesting Person / Organization to Appear on the License

#### REQUESTED CONTENT DETAILS

Özben Çavdar

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/76a9fda6-f983-4e69-bd1c-2a71d7c7a89d/2d0723bf-c947-430c-abc7-335f90063993> 1/7

7/9/24, 2:20 PM [marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/76a9fda6-f983-4e69-bd1c-2a71d7c7a89d/2d0723bf-c947-430c-abc7-335f90063993](https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/76a9fda6-f983-4e69-bd1c-2a71d7c7a89d/2d0723bf-c947-430c-abc7-335f90063993)

Title, Description or Numeric Reference of the Portion(s)

Medical Physiology

Title of the Article / Chapter the Portion Is From

Structure of Adrenal Gland

Editor of Portion(s) 2 Volume / Edition 3

Author of Portion(s) Boron, Walter F.; Boulpaep, Emile L.

Page or Page Range of Portion

1

Issue, if Republishing an Article From a Serial

Publication Date of Portion

N/A

2016-05-05

[23bf-c947-430c-abc7-335f90063993](https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/76a9fda6-f983-4e69-bd1c-2a71d7c7a89d/2d0723bf-c947-430c-abc7-335f90063993) 7/7