



**T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI A.B.D.**

**NONFONKSİYONE ADRENAL İNSİDENTALOMALI  
HASTALARDA OKSİDATİF STRES – MELATONİN, HsCRP  
KARDİYOVASKÜLER RİSK PROFİLİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**HAZIRLAYAN**

**Dr. Hanife BOLAT**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Kamile GÜL**

**Kahramanmaraş 2015**



**T.C**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI A.B.D.**

**NONFONKSİYONE ADRENAL İNSİDENTALOMALI**  
**HASTALARDA OKSİDATİF STRES – MELATONİN, HsCRP**  
**KARDİYOVASKÜLER RİSK PROFİLİ**

**Dr. Hanife BOLAT**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Kamile GÜL**

**Kahramanmaraş 2015**

## TEŞEKKÜR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki eğitimim süresince; engin tecrübesi, sınırsız sevgi, hoşgörü ve adalet anlayışıyla; bende büyük emeği olan sayın hocam Prof. Dr. Bülent Kantarçeken'e,

Asistanlık hayatım boyunca, her zaman desteğini hissettiğim, eğitimi kimliğinin yanında; sıkıntılarımı paylaşabildiğim bir arkadaş olan, tezim sürecinde yardımlarını esirgemeyen sevgili hocam, sayın Doç. Dr. Kamile Gül'e,

Asistanlık sürem başından sonuna kadar büyük bir sabır ve anlayışla hep desteğini gördüğüm sayın hocam Prof. Dr. Ali Çetinkaya'ya,

Eğitimimde katkıları olan sayın hocalarım; Prof. Dr. Mehmet Sayarlıoğlu'na, Prof. Dr. Hayriye Sayarlıoğlu'na, Prof. Dr. Ekrem Doğan'a, Doç. Dr. Mesut Özkaya'ya, Yrd. Doç. Dr. Orçun Altunören'e, Yrd. Doç. Dr. Gözde Yıldırım Çetin'e, Yrd. Doç. Dr. Kadir Gişi'ye, Yrd. Doç. Dr. Murat Şahin'e, Yrd. Doç. Dr. Ayten Oğuz'a, Yrd. Doç. Dr. Dilek Tüzün'e ve Uzm. Dr. Yasemin C. Yavuz'a,

Rotasyon sürecimde, engin bilgi ve tecrübesinden yararlandığım Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın hocam Prof. Dr. Gülizar Sökmen'e, ayrıca bu araştırmanın yapılmasında büyük emeği geçen Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Abdullah Sökmen'e ve Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın hocam Doç. Dr. Ergül Belge Kurutaş'a,

Yardıma ihtiyaç duyduğum zamanlarda hep yanımda olan sevgili arkadaşlarım Dr. Can Cangür'e ve Dr. Hasan S. Sağlıker'e teşekkür ederim.

Bu dönem boyunca aynı ortamı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Sadece bu dönemde değil tüm hayatım boyunca, sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen; başta babam ve annem olmak üzere canım aileme, sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hanife BOLAT

## ÖZET

### NONFONKSİYONE ADRENAL İNSİDENTALOMALI HASTALARDA OKSİDATİF STRES – MELATONİN, HsCRP, KARDİYOVASKÜLER RİSK PROFİLİ

Oksidatif stres, pro-oksidan maddeler (reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türleri) ile anti-oksidan savunma sistemi arasındaki hassas dengenin, pro-oksidan ve oksidan maddelerin lehine kayması olarak tanımlanmaktadır. Oksidatif stresin bir çok hastalığın patolojisinin başlamasında ve ilerlemesinde rolü olduğu bilinmektedir. Miyokard infarktüsü gibi kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar, astım, diyabetes mellitüs, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar, yaşlanma ve kanser dahil bir çok hastalığın; oksidatif stres ile ilişkisi gösterilmiştir.

Non-fonksiyonel adrenal adenomun, kardiyovasküler hastalık ve oksidatif stresi artırıp arttırmadığı ya da bu tip adrenal tümörlerin, kardiyometabolik risk faktörleri olan hastalarda daha sık görülüp görülmediğine dair veriler çelişkilidir. Çalışmamızda, non-fonksiyone adrenal insidentalomaların, fonksiyon göstermese de; kardiyovasküler hastalık veya oksidatif strese neden olup olmadığı ve anti-oksidan metabolizmasını etkileyip etkilemediğini göstermeyi amaçladık.

Çalışmamızda vaka grubuna; nonfonksiyone adrenal insidentaloması olan 30 hasta alındı. Bu hastaların içinde, DM ve/veya HT olan 14 hasta ve ek hastalığı olmayan 16 hasta olduğu için, kontrol grubu olarak 2 grup belirlendi. Yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) olarak vaka grubuna benzer, adrenal kitlesi bulunmayıp Diyabetes Mellitüs (DM) ve/veya Hipertansiyon (HT)'si olan 26 hasta kontrol 1. ve tamamen sağlıklı olan 24 kişi Kontrol 2. grubunu oluşturdu. Tüm hasta ve kontrol gruplarına, Malondialdehit (MDA), Süperoksit dismutaz (SOD), Katalaz (CAT), Glutasyon Peroksidaz (GPx), Redükte Glutasyon (GSH), Nitrik oksit (NO), 3-nitrotirozin (3-NTx), High sensitive c-reaktif protein (HsCRP), idrarda melatonin tetkikleri ve ayrıca rutin biyokimyasal, hormonal tetkikler yapıldı. Adrenal insidentalomalı hastalarda, kadın hâkimiyeti gözlemlendi. Hastalarda, sistolik tansiyon arter basıncı (STA) daha yüksek ölçüldü. STA ile MDA ve HsCRP arasında pozitif korelasyon izlendi. 1 mg

Deksametazon supresyon testi (DST) sonrası kortizol değerleri de, hastalarda daha yüksek saptandı. 1 mg DST sonrası kortizol değeri ile; MDA, NO, 3-NTx, HsCRP arasında pozitif, antioksidan olan SOD, CAT, GPx, GSH ve melatonin arasında negatif ilişki saptandı. MDA, NO, 3-NTx, ve inflamasyon göstergesi HsCRP, vaka grubunda anlamlı olarak yüksek; SOD, CAT, GPx, GSH ve melatonin ise en düşük saptandı.

Elde edilen veriler, nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda oksidatif stresin belirgin olarak arttığını, antioksidan parametrelerde azalma olduğunu, tüm bunların da ateroskleroza eğilimde artışa yol atığını gsterdi.

**Anahtar Kelimeler:** Non-fonksiyonel adrenal insidentaloma, ateroskleroz, oksidatif stres

## **ABSTRACT**

### **OXIDATIVE STRESS - MELATONIN, HSCRP and CARDIOVASCULAR RISK PROFILE in PATIENTS WITH NON-FUNCTIONAL ADRENAL INCIDENTALOMAS**

Oxidative stress is defined as the shift of the delicate balance between the pro-oxidants ( reactive oxygen species and reactive nitrogen species ) and the anti-oxidant defense system; in favor of pro-oxidants and oxidizing agents. Oxidative stress has been implicated in the beginning of the pathology of many diseases and also their progression. The relationship between oxidative stress and diseases has been shown in many diseases including; cardiovascular diseases such as myocardial infarction, neurological diseases, asthma, diabetes mellitus, rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis, cancer and aging.

The data about non-functional adrenal incidentalomas; whether they cause oxidative stress or cardiovascular diseases, and also whether such adrenal tumors occur more often in the people who have cardiometabolic risk factors; are contradictory. In this study we aimed to evaluate whether the non-functional adrenal incidentalomas affect anti-oxidant metabolism and whether they cause oxidative stress and cardiovascular diseases or not.

In our study, we included a study group consist of 30 patient with non-functional adrenal incidentalomas. Due to its being 14 patients with non-functional adrenal incidentalomas and with DM and/or HT, and 16 patients with only non-functional adrenal incidentalomas among the study group; 2 groups have been determined as the control groups. 2 Control Groups; similar with the Study Group in terms of age and sex; Control 1; consist of 26 patient with DM and/or HT but without non-functional adrenal incidentaloma, Control 2; consist of 24 healthy individuals. Both the study and the control groups have been tested for Malondialdehit (MDA), Superoxide dismutase (SOD), Catalase (CAT), Glutathion peroxidase (GPx), Reduced glutathione (GSH), Nitric oxide (NO), 3-Nitrotyrosine (3-NTx), High sensitive c-reactive protein (HsCRP), urinary melatonin and also routine biochemical, hormonal parameters.

In the study group (namely who have non-functional adrenal incidentalomas), woman sex have been seen more often and the systolic blood pressure levels were

higher. Also there was a positive correlation between the systolic arterial blood pressure and Malondialdehit (MDA), and also High sensitive c-reactive protein (HsCRP). After the 1 mg Dexamethasone suppression test (DST), the cortisol levels were higher in the study group. We have observed positive correlation between 1mg DST and the markers; MDA, NO, 3-NTx, HsCRP. Besides, we have observed negative correlation between 1mg DST and the markers; SOD (which is an anti-oxidant substance), CAT, GPx,GSH and melatonin. MDA, NO, 3-NTx, and one of the inflammation marker; HsCRP, were significantly higher in the study group, but also SOD, CAT, GPx and melatonin were the lowest in the study group among the 3 groups.

According to the data obtained from this study; we suggest that the oxidative stress increases markedly in the patients with non-functional adrenal incidentalomas, also by the reduction of anti-oxidant parameters, so this process leads the atherosclerosis eventually.

**KeyWords:** Non-functional adrenal incidentalomas, atherosclerosis, oxidative stress

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET .....	II
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER .....	VI
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	XII
TABLolar DİZİNİ .....	XIII
TABLolar DİZİNİ.....	XIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 Tarihçe.....	3
2.2. Adrenal Bezin Embriyolojisi.....	4
2.3. Adrenal Bezin Histolojisi.....	5
2.3.1. Korteks.....	5
2.3.2. Medulla.....	6
2.4. Adrenal Bezin Anatomisi.....	6
2.4.1. Komşulukları .....	6
2.4.2. Damarlar .....	7
2.4.3. Sınırlar .....	7
2.5. Adrenal Fizyoloji .....	8
2.6. Adrenal İnsidentaloma .....	11
2.6.1. Fonksiyonel Adrenal İnsidentalomalar.....	14
2.6.2. Non-Fonksiyonel Adrenal İnsidentalomalar .....	23
2.6.3. Diğerleri;.....	24
2.7. Tanı Yöntemleri .....	27
2.7.1. Biyokimyasal Değerlendirme .....	27
2.7.2. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri .....	29
2.7.3. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB).....	33
2.8 Oksidatif Stres.....	34
2.8.1 Serbest Radikaller.....	34
2.8.2 Antioksidanlar .....	40
2.8.2.1 Enzimatik Antioksidanlar.....	40



2.8.2.2 Enzim Olmayan Antioksidanlar, Melatonin .....	42
2.9 . C-reaktif Protein ve HsCRP .....	46
2.10. Kalp Hastalıklarında Oksidatif Stresin Rolü .....	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	51
3.1 Çalışma dizaynı ve hastalar;.....	51
3.1.1. Adrenal insidentolamalı hastaların fonksiyon değerlendirmesi; .....	52
3.1.2. Kan örneklerinin alınması ve değerlendirilmesi;.....	53
3.1.2.1. Bekletilmeden çalışılan tetkikler;.....	53
3.1.2.2. Saklanan kan ve idrar örneklerinde çalışılan tetkikler; .....	54
3.1.2.3. Hemolizat Hazırlanması;.....	54
3.2. İstatistik;.....	56
4.BULGULAR.....	57
4.1.Grupların özellikleri .....	57
4.2. Grupların Karşılaştırılması.....	58
4.3. Grupların, Oksidatif Stres, Melatonin ve HsCrp Yönünden Karşılaştırılması....	61
4.4. Vaka ve Tüm Kontrol Grubunda Korelasyon .....	67
5.TARTIŞMA .....	72
6. SONUÇLAR .....	83
KAYNAKLAR .....	84

## KISALTMALAR DİZİNİ

3-NTx:	3-nitrotirozin
17-KS:	17 ketosteroid
17-OHCS:	17 hirdoksikortikosteroid
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACC:	Adrenokortikal karsinom
ACEI:	Anjiotensin converting enzim inhibitörü
ACTH:	Adrenokortikotropik hormon
AK:	Adrenal karsinom
AKŞ:	Açlık kan şekeri
APA:	Aldosteron üreten adenom
AP-I:	Aktivatör protein-I
ARB:	Anjiotensin reseptör blokörü
ATP:	Adenozin trifosfat
AVP:	Arginin vasopressin
BGT:	Bozulmuş glukoz toleransı
BIAH:	Bilateral idiyopatik adrenal hiperplazi
BİPSS:	Bilateral inferior petrosal sinüs örnekleme
BT	Bilgisayarlı tomografi
Ca	Kalsiyum
CAMP:	Siklik adenozin monofosfat
CAT:	Katalaz
COMT:	Katekol-o-metiltransferaz
CRH:	Kortikotropin releasing hormon
CS:	Cushing Sendromu
Cu:	Bakır
DDDST:	Düşük doz dexametazon supresyon testi
DHEA-S:	Dihidroepiandrosteron sülfat
DM:	Diyabetes Mellitus
DNA:	Deoksi ribonükleik asit
DST:	Dexametazon supresyon testi
DTA:	Diyastolik Tansiyon Arteryal basıncı

EAS:	Ektopik ACTH sendromu
FDG:	Florodeoksiglukoz
GDH:	Glukokortikoid ile düzeltilebilir hiperaldosteronizm
GPx:	Glutasyon peroksidaz
GRx:	Glutasyon redüktaz
GSH:	Redükte glutasyon
GST:	Glutasyon-S transferaz
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> :	Hidrojen peroksit
HDL:	High Dansiteli lipoprotein
HIOMT:	Hidroksiindol-o-metiltransferaz
HOMA-IR:	Homeostatic model assessment-insülin rezistansı
HPA:	Hipotalamus-hipofiz-adrenal
HPL:	Hiperlipidemi
HPLC:	Yüksek performanslı likit kromatografisi
HsCRP:	High sensitive C-reaktif protein
HT:	Hipertansiyon
HU:	Hounsfield Ünitesi
ICAM-1:	Hücreler arası adezyon molekülü-1
INT :	p-iyodonitrotetrazoliyum viyoleto
İİAB :	İnce iğne aspirasyon biyopsisi
İNOS:	Nitrik oksit sentaz
IVKM:	İntravenöz kontrast madde
JVÖ :	Jügüler venöz örnekleme
K:	Potasyum
KAH:	Koroner arter hastalığı
Kg:	Kilogram
KKB:	Kalsiyum kanal blokörü
KSÖ:	Kavernöz sinüs örnekleme
K.S.Ü:	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
KVH:	Kardiyovasküler hastalık
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
MAO:	Monoamin oksidaz
mcg:	mikrogram
MDA:	Malondialdehit

MEN:	Multipl Endokrin Neoplazi
MH:	Mineralokortikoid Hipertansiyonu
mg/dl:	miligram/desilitre
mm:	milimetre
MMP:	Matriks metalloproteinaz
Mn:	Mangan
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
Na:	Sodyum
NACL:	Sodyum klorür
NADPH:	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NF-I:	Nörofibromatozis-1
Nf-Kb:	Nükleer faktör kb
ng/dl:	Nanogram/desilitre
NNDA:	N-naftiletildiamin
NO:	Nitrik oksit
NOS:	Nitrik oksit sentetaz
NP59:	İyodometil-19 norkolesterol
OGTT:	Oral glukoz tolerans testi
Ort:	Ortalama
PAK:	Plazma aldesteron konsantrasyonu
pg/ml:	pikogram/mililitre
PH:	Primer hiperaldosteronizm
pmol/L:	pikomol/litre
PRA:	Plazma renin aktivitesi
RIA:	Radyoimmunoassay
ROT:	Reaktif oksijen türleri
rpm:	Dakikadaki devir sayısı
SCN:	Suprachiasmatic nucleus
SCS:	Subklinik cushing sendromu
SD:	Standart sapma
SF:	Serum fizyolojik
SOD:	Superoksit dismutaz
SOR:	Süperoksit radikalleri
TEMED:	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TBA:	Tiyobarbitürük asit
TRG:	Trigliserit
TNF:	Tümör nekrotizan faktör
UAH:	Unilateral adrenal hiperplazi
ug/dl:	mikrogram/desilitre
Ü/g Hb:	Ünite/gram hemoglobin
USG:	Ultrasonografi
VCAM-1:	Vasküler adezyon molekülü-1
VCI:	Vena cava inferior
VHL:	Von Hippel Lindau
VKİ:	Vücut kitle indeksi
VMA:	Vanilmandalik asit
Zn:	Çinko

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Şekil 1. Korteks ve medullanın anormal yerleşim yerleri (16).....	5
Şekil 2. Adrenal bezlerin lokalizasyonu ve damarlarının şematik görünümü (16).....	8
Şekil 3. Adrenal steroidlerin sentez aşamaları.....	9
Şekil 4. Negatif feedback mekanizması.....	9
Şekil 5. Adrenal medulla hormonları yapım ve yıkım aşamaları.....	11
Şekil -6 Melatonin (N-asetil-5metoksitriptamin) kimyasal yapısı (144).....	44
Şekil 7. Melatonin sentezi (150).....	45
Şekil 8. Vasküler fonksiyonda oksidatif stres ve nitrik oksit dengesi.....	49
Şekil 9: Vaka ve kontrol gruplarında MDA, HsCRP, NO, 3-NTx seviyelerinin karşılaştırılması.....	62
Şekil10 : Vaka ve kontrol gruplarında SOD,CAT, GPx,GSH, Melatonin seviyelerinin karşılaştırılması.....	64

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa

Tablo 1. Adrenal İnsidentalomaların Nedenleri 2009 Türkiye Endokrinoloji ve metabolizma Derneği (TEMĐ) Kılavuzu .....	13
Tablo-2. Adrenal İnsidentalomaların Nedenleri 2011 TEMĐ Kılavuzu .....	13
Tablo 3. Cushing Sendromu Nedenleri 2009 TEMĐ Kılavuzu.....	16
Tablo 4. PAK ve PRA değerlerine göre tanı olasılıkları TEMĐ 2014 Kılavuzu .....	21
Tablo 5. Kitle Çapı ile Adenom-ACC İlişkisi .....	26
Tablo 6. MRG'de karakteristik ölçümler.....	32
Tablo 7. Oksidatif stresin rol oynadığı hastalıklar.....	35
Tablo 8. Antioksidan Çeşitleri .....	40
Tablo 9 Enzimatik olmayan Antioksidanlar ve Görevleri .....	43
Tablo 10 ;Çalışmaya dahil edilen grupların KVH risk göstergeleri olan parametreler açısından karşılaştırılması.....	60
Tablo 11. Çalışmaya dahil edilen grupların oksidatif stres, melatonin ve HsCRP parametreleri yönünden karşılaştırılması.....	61
Tablo 12.Ek hastalığı olmayan, Vaka grubu (n= 16) ile sağlıklı Kontrol 2. grubunun KVH risk göstergeleri olan parametreler açısından karşılaştırılması .....	65
Tablo 13: Gruplardaki KVH risk göstergeleri ile Oksidatif stres, NO Melatonin, HsCRP ve antioksidan parametreler arasındaki Korelasyon .....	67
Tablo 14. Çalışmaya dahil edilen vaka ve kontrol gruplarında, DHEAS, Antioksidan ve Oksidan Parametrelerin Korelasyonu .....	70

## 1. GİRİŞ

Belirgin adrenal hastalık kuşkusu yok iken, çeşitli nedenlerle yapılan batin görüntülemesi sırasında rastlantısal saptanan kitlelere; adrenal insidentaloma adı verilmektedir. Bu tanıma, ekstra-adrenal malignensisi olan ve onkolojik evreleme ve/veya tarama amacıyla yapılan tetkiklerde saptanan adrenal kitleler dahil değildir.

İnsanlarda yapılan otopsi çalışmalarına göre, adrenal kitleler, en sık görülen tümörlerden biridir (%8). Teknolojik gelişmeler ve bunların yaygınlaşması ile son 20 yılda tanı konulan insidentaloma vakalarında belirgin olarak artış görülmektedir. Abdominal ultrasonografi (USG) ile %0.42, abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) ile %0.6-3.4, otopsi serilerinde ise %1.4-8.7 oranında görülmektedir. Yaş ile sıklığı artmaktadır. Adrenal insidentaloma prevalansı, 30 yaşın altında % 1 olup, 70 yaşından sonra %7'lere ulaşmaktadır. İnsidental adrenal kitle saptanan bir hastada temel yaklaşım, kitlenin benign/malign ayrımının yapılması ve hormonal durumunun değerlendirilmesidir (1).

Rastgele belirlenen adrenal kitlelerin önemli kısmını, korteksten kaynaklanan adenomlar oluşturmaktadır ve hormonal olarak çoğu inaktif olup, hormon aşırı salgılamasına ait klasik belirti ve bulguları göstermezler. Bununla birlikte, non-fonksiyonel adrenal adenomların %5-47'sinde; Cushing sendromu bulguları olmaksızın; ılımlı kortizol hipersekresyonu vardır. Bu durum, subklinik otonom glukokortikoid hipersekresyonu veya Subklinik Cushing Sendromu (SCS) olarak isimlendirilir. Nonfonksiyone adrenal adenomlu hastalar arasındaki SCS prevalansı, tanı için kullanılan kriterlere bağlıdır. Ancak, tanı kriterlerinde altın standart eksikliği, subklinik hiperkortizolizm tanısını belirsiz yapar (2,3).

İnsidental adrenal kitle varlığının, çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar, adrenal insidentalomalı hastalarda HT, obezite, glukoz intoleransı, DM, dislipidemi ve hiperürisemi sıklığının arttığını göstermektedir. Bu bozuklukların, SCS'de daha belirgin olmakla birlikte, non-fonksiyonel adrenal kitlelerde de sık olduğu görülmüş ve adrenal insidentaloma varlığının, metabolik sendrom nedeni olabileceği ileri sürülmüştür. Artmış kardiyovasküler ve metabolik risk faktörleri varlığının, bu tümörlerden çok az da olsa artmış kortizol üretimine bağlı olabileceği öngörülmektedir. Ancak maalesef bu ılımlı kortizol yüksekliği, yeterli derecede sensitivite ve spesifite ile gösterilememektedir. Bu metabolik bozukluklar, aterosklerozis için iyi bilinen risk faktörleridir. Yapılan



çalışmalarda, endojen hiperkortizolizmin cerrahi tedavisinin, morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (4,5). Ancak halen, non-fonksiyonel adrenal kitlelerin, kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini artırıp artırmadıkları, bu tip adrenal kitlelerde otonom adrenal fonksiyon olup olmadığı açık değildir. Bununla birlikte hormonal olarak inaktif ya da ılımlı aktif insidentalomalı hastaların, kardiyovasküler morbidite ve mortalite açasından adrenaletomiden fayda görüp görmeyeceği konusunu araştıran, uzun dönem takip gerektiren çalışmaların eksikliği vardır.

Biz bu çalışmada, 2013-2014 yılları arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (K.S.Ü) Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'na başvuran adrenal insidentalomalı 30 hastada; feokromositoma, primer hiperaldosteronizm (PH), Cushing Sendromu (CS) gibi hormon fazlalığı sendromları dışlandıktan sonra, aterosklerozda rolü olan inflamasyon belirteci HsCRP, antioksidan enzimlerden SOD, CAT, GPx, GSH, oksidatif stres parametrelerinden MDA, NO, 3-NTx ve antioksidan bir hormon olan melatonin parametrelerini çalışarak; non-fonksiyone adrenal insidentalomaların fonksiyon göstermese de kardiyovasküler hastalık veya oksidatif strese neden olup olmadığı, ayrıca anti oksidan metabolizmasından etkilenip etkilenmediğini göstermeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Tarihçe

1563'te ilk defa Bartolomeo Eusthachia tarafından, sürrenal bezlerden bahsedildiği, 1713'de Lancisi tarafından bildirilmiştir (6). Ölümden sonra hızlı şekilde otoliz olarak, otopside kapsül şeklinde kalmasından dolayı sürrenal bezler; 17-19. yüzyılda suprarenal kapsül olarak isimlendirilmiştir (7). 1805 yılında Cuvier tarafından anatomik olarak korteks ve medulla şeklinde adlandırılmıştır (8). 1855'te Thomas Addison'un adrenokortikal yetmezliğin klasik bulgularını tanımlanmasıyla, bilimsel ilgi başlamıştır (9). Birçok hayvan türlerinde adrenalektomi yapan Brown-Sequard'ın 1856'daki deneysel çalışmaları ile, sürrenal bezin hayat için lazım olduğu ortaya konmuştur (6). Feokromositoma için adrenalektomi, 1926'da, ABD'de Charles Mayo, İsviçre'de Roux tarafından yapılmıştır (10). Fakat her iki vakanın da pre-op dönemde tanıları konmamıştır. Feokromositomanın ilk klinik tanısı, 1926 yılında Vaquez ve Donzolet tarafından konulmuştur. Pincoffs, 1929'da sürrenal tümörü olan bir hastada ameliyat öncesi feokromositomanın tanısını doğru olarak koymuş ve Shipley tarafından hastanın ameliyatı başarı ile uygulanmıştır (11). 1895'de George Oliver ve Edward Sharpey-Schafer isimli 2 İngiliz fizyolojist, adrenal medullada adrenalin adını verdikleri, köpeklerde kan basıncını yükselten maddeyi göstermiştir. 1897'de John Abel bu maddeyi saflaştırdıktan sonra aktif kısmına epinefrin adını vermiştir (12). 1913'de Turney ve 1926'da Parkes-Weber tarafından bir adrenal tümörün sebep olduğu Cushing sendromu bildirilmiştir. 1932'de Harvey Cushing, bilateral adrenal kortikal hiperplazili hastalarda, glukokortikoid fazlalığı sendromunu tanımlamıştır (6). 1937'de Ingle ve Kendall, hipofiz üzerinde adrenal bez hormonlarının negatif feed-back etkisi olduğunu göstermişlerdir (6). Bundan kısa bir süre sonra adrenokortikotropik hormon (ACTH) tanımlanmış ve 1943'de saf olarak elde edilmiştir (6).

“ Kortizon” terimini ilk defa Kendall kullanmıştır (13).

1908-1940 yılları arasındaki araştırmalarda, sürrenal korteksin metabolizmada düzenleyici rolü olduğu ve glukokortikoid fonksiyonunun yaşam için mutlak gerekli olduğu vurgulanmıştır (6,13). 1950'de Deming ve Luetscher, insan idrarında sodyum iyonunu tutan aldosteron adını verdikleri faktörü saptamıştır. 1952'de Simpson ve arkadaşları tarafından, aldosteron izole edilip gösterilmiştir. 1955 yılında Conn, halsizlik ve hipertansiyonu olan bir hastada, kanda potasyum (K) iyonunun d şuk ve sodyum (Na) iyonunun yüksek olduğunu saptamıştır. Bunun  zerine hastada aldosteron

salgılayan tümör olduğu düşünülerek ameliyat edilmiş ve sağ sürrenal bezde tümör olduğu tespit edilmiştir. Ameliyat sonrası hastanın kliniği tamamen düzelmiştir. Conn, bu sendroma “primer hiperaldosteronizm” ismini vermiştir (14).

## 2.2. Adrenal Bezin Embriyolojisi

Adrenal bezlerin % 90’ını korteks, % 10’unu medulla oluşturur (15). Adrenal korteks ve medullanın orijini farklıdır.

Korteks, mezoderm kökenlidir, ürogenital kabartıdan gelişir ve 2 parçadan oluşur. Kalın olan fetal korteks, daha sonra yetişkin korteksini oluşturacak olan ince fetal korteks hücre tabakası tarafından sarılmıştır. Adrenal korteks, gestasyonel hayatın 4-6. haftaları arasında çöлом epitelinden gelişir.

Medulla ektodermal orjinlidir. Nöral tüp kaynaklı ektodermal hücreler, (feokromoblastlar) 7. haftada paravertebral, paraaortik ve aortik bifurkasyon hizasında çoğalırlar. Bu hücrelerin bir kısmı suprarenal bölgeye göç ederler.

Fetal korteks, doğumdan sonra hızla dejenere olur ve yaşamın ilk yılında tamamen kaybolur. Erişkin korteks, 12 yılda değişimini tamamlar. Ektopik adrenokortikal doku, ürogenital çikıntı ile ilgili olarak yenidoğan infantlarda yaygındır. Bu doku hayatın birkaç haftasında atrofiye uğrayarak kaybolur ancak adrenogenital sendrom veya herhangi bir ACTH stimülasyonunda devamlılığını sürdürür (10). Medullayı oluşturacak nöroektodermal kaynaklı kromaffin hücrelerin çevresi, korteksi oluşturacak mezodermal hücreler tarafından sarılır.

Fetal hayatın 4. ayında böbreklerin 3-4 katı büyüklüğünde olan sürrenal bezler, 4. aydan itibaren küçülmeye başlar, küçülme bir yaşına kadar sürer. Sürrenal bezler, doğumda böbreğin 1/3’ü, erişkinde 1/13’ü kadardır (11,15).

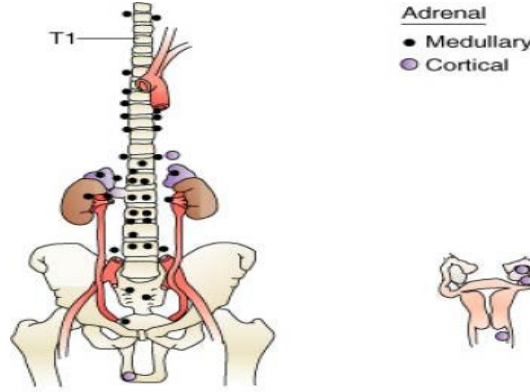
Hücrelerin göçü esnasında bazen korteks ve medulla, ayrı ayrı birçok yerde aksesuar hücre toplulukları oluşturabilir. Bu hücre toplulukları, özellikle böbrek hizasındaki paraaortik ganglionlarda, mediastinumda, aortun aşağı kısmında, mesanede, vajinal alanlarda görülür. Adrenokortikal kalıntılar ise en sık adrenal bezler çevresinde, böbrek içinde, overde, over pedikülünde ve testiste izlenir. (Şekil 1.)

Anormal yerleşimli adrenal korteksin önemi;

i. Adrenal aktivitenin bu kaynaklarda CS ya da metastatik karsinom nedeni ile yapılan adrenalektomi sonrası devam etmesi

ii. Nefrektomi sırasında anormal yerleşimli normal bezlerin çıkarılması sonrası adrenal yetmezlik gelişmesi

iii. Aksesuar ve anormal yerleşimli dokuda neoplastik oluşumların ortaya çıkması nedeniyledir.



Şekil 1. Korteks ve medullanın anormal yerleşim yerleri (16)

### 2.3. Adrenal Bezin Histolojisi

Adrenal bez; korteks ve medulla olarak adlandırılan iki kısımdan oluşmaktadır. Adrenal bezin kesitinde, dış tarafta korteks, iç tarafta medulla yer alır. Korteksi örten fibröz kapsülü, damarlar delip geçtiği için, kapsül bezden ayrılamaz (11).

Normal sürrenal korteks, çok miktarda lipokrom pigmenti ve bazı yerlerinde steroid prekürsörleri içerdiğinden sarı-kahverenkli, medulla ise kırmızı- kahve renklidir (17).

#### 2.3.1. Korteks

3 farklı bölümden oluşur.

**i. Zona glomeruloza:** Korteksin yaklaşık %10-15'ini oluşturur. Paket yapmış gruplar ve kümeler halinde kübik ve silindirik hücreler bulunur. Çekirdekleri koyu renkte boyanan bu hücrelerin sitoplazmasında, birkaç lipid damlacığı vardır. Yapısal olarak en belirgin özelliği ise düz endoplazmik retikulumun ağ şeklinde olmasıdır (17).

**ii. Zona fasikülata:** Korteksin %80'ini oluşturan kalın, orta tabakadır. Zona glomerulozadaki hücrelerden biraz daha büyük, merkezi koyu boyanan çekirdeklere ve ince vakuollerle dolu bir sitoplazmaya sahip olup, çok kenarlı hücreler içeren kordonlardan oluşmuştur. Bu hücreler, bazıları tarafından “berrak hücre” olarak isimlendirilmiştir.

Vakuoller içindeki lipidler daha çok kolesterol ve kolesterol esterleridir. Kolesterolün çok miktarda depolanması, steroid hormonların biyosentezine hazırlık

olarak yorumlanmıştır. Stres altında olmayan bireylerde fasikülata hücreleri lipidden zengindir. Stres altında olanlarda ise lipid miktarında azalma vardır (17).

**iii. Zona retikularis:** Korteksin % 5'ini oluşturur. Zona retikulariste birbirine paralel kordonlar ve medullaya dayanan düzensiz yığınlar oluşturan hücreler, temel olarak fasikülataadaki hücrelere benzerdir. Sitoplazmalarında vakuol olmamasından dolayı "kompakt veya koyu hücreler" de denir. Bu hücrelerde düz endoplazmik retikulum sayısı fazladır (17).

### **2.3.2. Medulla**

Santral yerleşimli medulla, adrenal bez hacminin yaklaşık %10'unu kaplar (11). Embriyolojik olarak, kromaffin hücreler (feokromasitler), otonomik ganglion hücreleri ve adrenal dışı paraganglionik hücrelere dönüşebilen primitif nöroektodermal hücrelerden kaynaklanır (17). Kromaffin hücreler, içinde katekolaminlerin depo edildiği kahverengi intrasitoplazmik granüllerle karakterizedir. Başlıca katekolamin epinefrin olmakla birlikte norepinefrin de 1/5 veya 1/6 oranında bulunur (15,17). Vücudun en büyük epinefrin kaynağıdır.

### **2.4. Adrenal Bezin Anatomisi**

Adrenal bezler, retroperitoneal olarak böbreklerin üst iç yanında bulunurlar (13,15). Perirenal fasya ve yağ dokusu ile çevrilmiş olarak kolumna vertebralisin her iki yanında, 11. torasik ve 1. lomber vertebranın laterallerinde yerleşirler (15).

Sağ adrenal bez, sola göre daha yüksekte ve dış tarafta yerleşir. Şekil olarak üçgene benzeyen sağ adrenal bez, vena cava inferiora (VCI) yakın yerleşimlidir ve karaciğer ile daha sıkı temas halindedir. Sol adrenal bez, sağa göre daha uzun ve geniş olup, şekil olarak yarımaya benzer, abdominal aortaya çok yakındır (13,15).

Sürrenal bezin fibröz kapsülü vardır, çevresinde areolar doku bulunur ve solunumla yer değiştirmez.

#### **2.4.1. Komşulukları**

**Ön Yüz:** Bu yüzde adrenal bezin damarlarını içeren hilus adını alan bir oluk bulunur. Bu nedenle sağda ve solda komşuluğu farklıdır. Sağda VCI, duodenumun birinci ve ikinci parçası, karaciğerin alt yüzü; solda ise pankreas kuyruğu, dalak damarları ve midenin ön yüzü ile komşuluk gösterir.

**Arka Yüz:** Arka yüz diyafragmaya dayalıdır. Diyafragmanın arka yüzü, 11-12. torasik ve 1. lomber vertebrayı frenikokostal sinüsten ayırır.

**İç Kenar:** Pleksus solarisin yanısıra, solda aort, aşağıda VCI ile komşudur. Medial sınırdır; sol çölyak ganglion, sol inferior frenik arter ve sol gastrik artere doğru uzanır.

**Dış Kenar:** Böbreğin üst ucunun iki kenarı ile komşudur.

**Alt Uç:** Böbrek damarları ile komşuluk gösterir.

**Üst Uç:** Diyafragma ile komşuluğu vardır.

## 2.4.2. Damarlar

### Arterler

Değişik yerlerden çıkan 3 grup arter ile kanlanması sağlanır.

**i. Superior adrenal arter:** Arteria frenika inferior'dan çıkar. Adrenal bezin üst ve iç kısmında dağılan arterin 7 dalı vardır.

**ii. Medial adrenal arter:** Aorttan çıkar. Adrenal bezin orta kısmında dağılan arterin 2 dalı vardır.

**iii. Inferior adrenal arter:** Renal arterden çıkar ve adrenal bezin alt tarafını besler (13).

Arterlerin anatomik değişiklikleri çok sıktır (Şekil 2.)

### Venler

Sürrenallerin bütün kanı santral vende toplanır, adrenal bezin ön yüzünden çıkar.

**i. Sağ adrenal ven;** direkt olarak VCI'ye dökülür.

**ii. Sol adrenal ven;** vena frenika inferior ile birleşerek sol renal vene dökülür.

Küçük aksesuar venler nadir değildir, bu venler inferior frenik, renal ve portal venlere drene olurlar.

### Lenfatikler

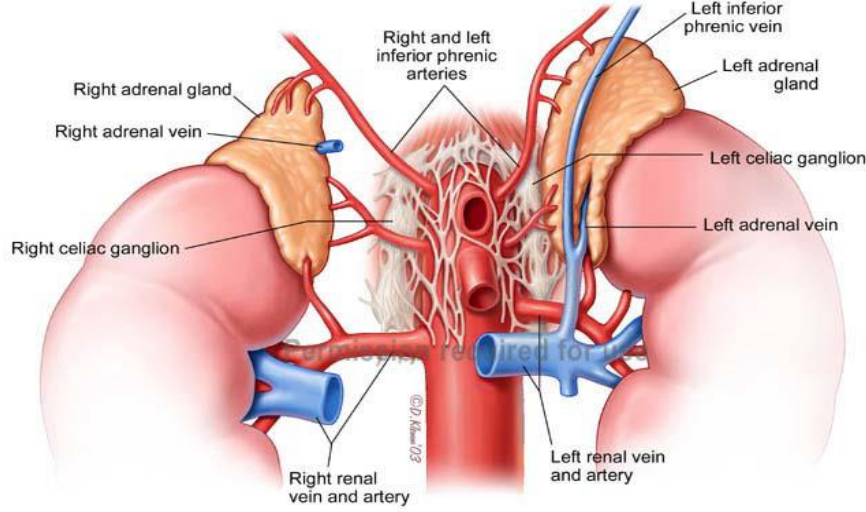
Lenfatikler daha çok kapsülü drene ederler. Kortikal ve medullar parankimde lenfatik bulunmaz. Lenfatik drenaj, bölgesel lenf nodları aracılığıyla duktus torasikusa veya direkt olarak sisterna şiliye olur.

## 2.4.3. Sinirler

Adrenal bezlerin innervasyonu otonom sinir sistemi yoluyla yapılır. Sempatik preganglionik lifler aşağı torasik ve üst lomber hücrelerin aksonlarından oluşurlar. Parasempatik lifler ise arka vagal trunkusun çölyak dalından gelirler (13). Adrenal

bezlerin sempatik sinirden beslenmesi zengindir, T3-L3 arasından köken alır ve hilumdan adrenal medullaya girerler, epinefrin salınımını kontrol ederler. Vagal sinir, çölyak ganglion aracılığıyla medulladan girer.

Adrenal korteksin sadece vazomotor sinir beslenmesi vardır.



Şekil 2. Adrenal bezlerin lokalizasyonu ve damarlarının şematik görünümü (16)

## 2.5. Adrenal Fizyoloji

**Adrenal korteks**, salgıladığı hormonlar nedeniyle organizma için çok önemlidir.

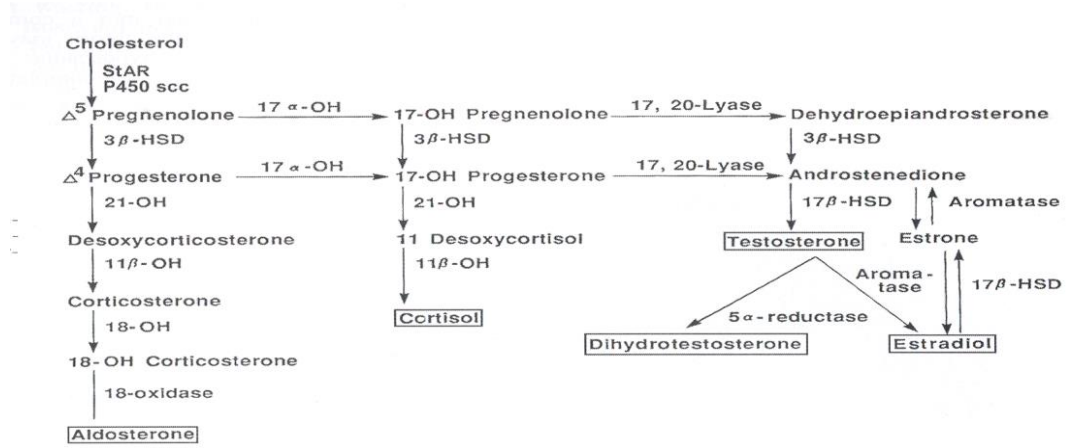
Adrenal korteks; plazma kolesterolünden glukokortikoidler, mineralokortikoidler ve seks steroidleri olmak üzere 3 farklı steroid hormon sentezler. Zona glomerülozadan aldosteron, Zona fasikulatadan glukokortikoidler, Zona retikularisten de androjenik steroidler salgılanır.

Glukokortikoidlerin (kortizol ve bir miktar kortikosteron) karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması üzerine geniş etkileri vardır. Mineralokortikoidler (aldosteron ve bir miktar deoksikortikosteron) Na dengesinde ve ekstrasellüler sıvı hacminin devamlılığında önemlidir. Seks steroidlerinin [testosteron, dehidroepiandrosteronsülfat (DHEA-S), östrojen, progesteron] normal bireylerde etkileri küçüktür ve steroidogenezisin yan ürünü olarak kabul edilebilir.

Steroid sentezinde ilk basamak olan kolesterolün pregnenolona dönüşümü mitokondride gerçekleşir ancak diğer sentez basamakları ise endoplazmik retikulumda meydana gelir.

Glukokortikoidler, %95 oranında proteine bağlanır ve %75 oranında transkörtinle taşınır, plazma yarı ömrü 90 dakikadır. Mineralokortikoidler, genellikle

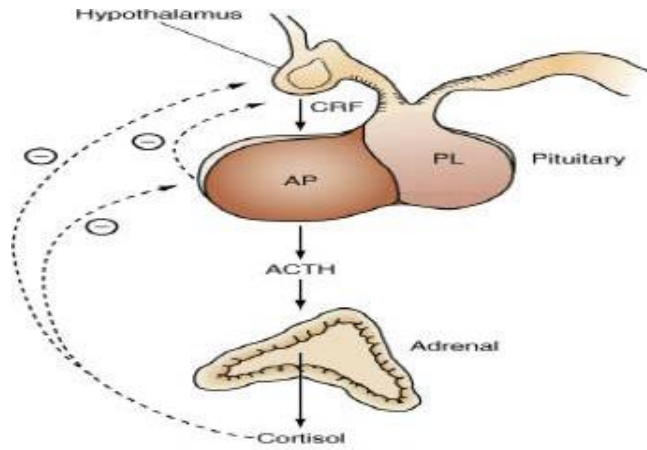
serbest form şeklinde salgılanır, %40 albumin ve %20 transkortin ile taşınır, plazma yarı ömrü 15 dakikadır. Zayıf androjen olan DHEA, başlıca DHEA-S şeklinde salgılanır ve periferik dokularda testosteron ve östrojene dönüşür. (Şekil 3.)



Şekil 3. Adrenal steroidlerin sentez aşamaları

Glukokortikoid salınımı, başlıca hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezlerin hormonal etkileşimleri ile regüle olur.

Hipotalamik nöronlardan Kortikotropin releasing hormon (CRH) → Hipofiz bezinden ACTH → Adrenal korteksten adrenal steroidler salgılanır (Şekil 4.)



Şekil 4. Negatif feedback mekanizması



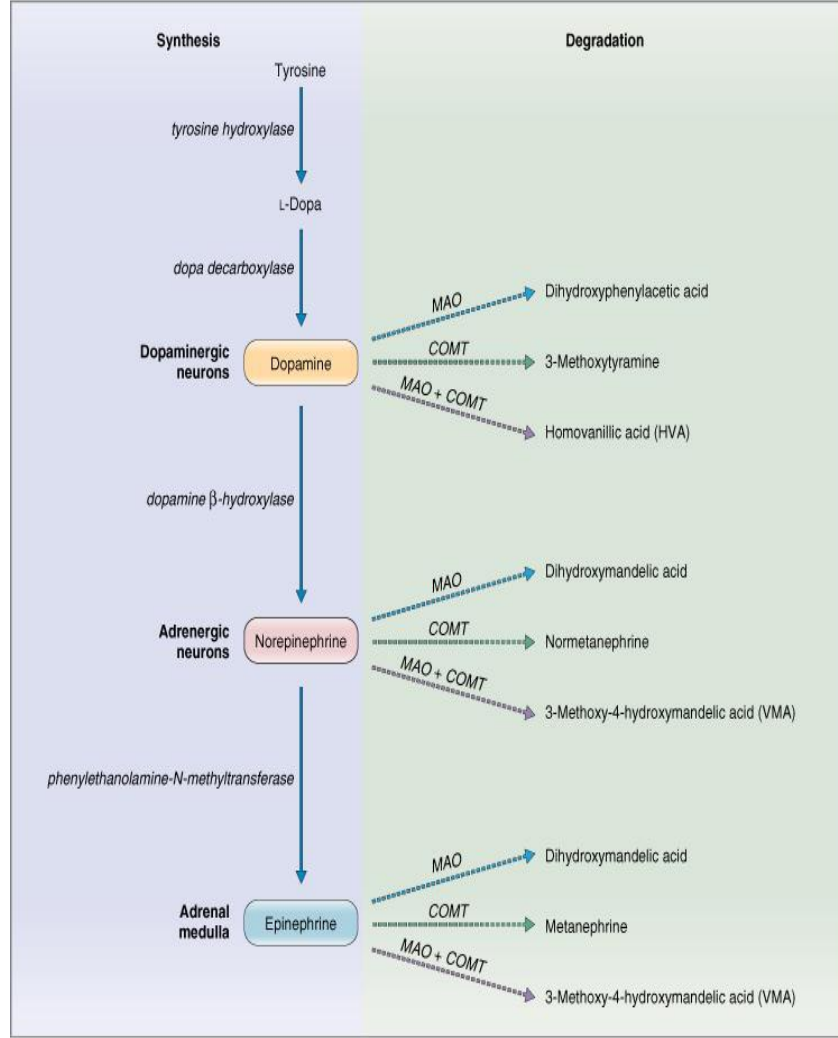
**Adrenal medulla** hormonlarıyla ilgili ilk çalışma, 1894 yılında medulla özünün enjeksiyonundan sonra kan basıncının yükseldiğini tespit eden Oliver ve Schaffer tarafından yapılmıştır (18). Katekolaminlerden epinefrin, yalnızca sürrenal bezde bulunmasına rağmen, norepinefrin, organizmada daha yaygın olarak bulunur.

Adrenal medulla, santral sinir sisteminin etkisi altında olup, katekolaminler sempatik sinir sistemi etkisi altında sentezlenir. Sempatoadrenal sistemde tirozinin, tirozin hidroksilaz ile 3,4-dihidroksifenilalanine hidroksilasyonu sentez aşamasının hız kısıtlayıcı ve ilk basamağıdır (Şekil 5.).

Norepinefrin, feniletanolamin n-metiltransferaz ile epinefrine dönüşür. Bu enzim glukokortikoidler ile indükte olur. Epinefrinin ana kaynağı, glukokortikoidlerin daha yoğunlukta bulunduğu kromaffin hücrelerdir (19).

Normal şartlarda medulladan pek katekolamin salınımı olmaz, stres, korku, kızgınlık gibi sempatik uyarılar sonucu preganglionik sempatik sinirlerden çıkan asetilkolin, granüllerden katekolamin salınmasını başlatır. Katekolaminlerin %80'i epinefrin, %20'si norepinefrindir.

Dolaşımdaki katekolaminleri inaktive eden başlıca enzimler monoaminoksidaz (MAO) ve katekol O-metiltransferaz (COMT)'tur. Bu enzimler en çok, karaciğer ve böbrekte bulunurlar. İnsanlarda idrarda atılan katekolamin metabolitlerinin %60'ını 3-metoksi-4-hidroksimandelik asit (VMA) oluşturur.



© Elsevier. Costanzo: Physiology 3E www.studentconsult.com

Şekil 5. Adrenal medulla hormonları yapım ve yıkım aşamaları

## 2.6. ADRENAL İNSİDENTALOMA

Adrenal kaynaklı bir hastalığı düşündüren anamnez ve fizik muayene bulgusu olmayan hastalarda, ekstra adrenal nedenlerle uygulanan görüntüleme yöntemleri ile tesadüfi olarak saptanan kitlelere “adrenal insidentaloma” adı verilmektedir.

Adrenal insidentalomaların görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Bunun en önemli nedeninin hastalara giderek daha fazla görüntüleme yöntemleri uygulandığı olduğuna inanılmaktadır (20).

Kanser şüphesi ile araştırılan veya kanser nedeniyle evreleme tetkikleri yapılan hastalarda saptanan adrenal kitleler ile yeni tanı konmuş arteryel hipertansiyonu olan hastaların tetkikleri sırasında saptanan adrenal kitleler, insidentaloma tanımının dışında tutulmaktadır (21).

Görülme insidansları otopsi serilerinde %1.4 ile %8.7 arasında değişmektedir (1). Bu tümörlerin çoğunluğunu küçük adrenal adenomlar oluşturur. 1.5 cm'den daha büyük olanların prevalansı %1.8 iken, 6 cm'den büyük olanların prevalansı % 0.0025'tir (22,23).

Adrenal insidentalomalara en sık 5. ve 7. dekatlar arasında görülür ve kadınlar ile erkekler arasında anlamlı bir yaş farkı olmadığı saptanmıştır (24,25).

Yaşlanma ile adrenal glandlarda gelişen yerel iskemi ve atrofiye, kortikal hücrelerin fokal nodüler proliferasyon ile cevabı vermesinin, adrenal kortekste mikrohemorajik değişikliklerin artmasının ve adrenal korteks kalınlığında azalma olmasının nodüler oluşumların gelişimini kolaylaştırdığı ya da hızlandırdığı düşünülmektedir (26).

Kadınlarda adrenal kitlelere daha sık rastlandığı ve kadın/erkek oranının 1.3-1.5 olduğu görülmüştür. Ancak otopsi serilerinde cinsiyet farkı olmadığı tespit edilmiştir. Bu durumun tanısal amaçlı abdominal görüntüleme yöntemlerinin erkeklere oranla kadınlarda daha sık kullanılması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (21,24,25).

Adrenal kitleler vakaların %50-60'ında sağ bezde, %30-40'ında sol bezde bulunur, % 10-15'inde ise bilateral lokalizasyonludur (25). BT ve otopsi serilerinde, her iki adrenal bezde benzer dağılım görülmesine rağmen USG'de bunun farklı olmasının nedeni, sol adrenal bezi görüntülemeye USG'nin yetersiz kalmasına bağlanmıştır (25,27).

Adrenal insidentaloma terimi aynı şekilde, tespit edilmiş birçok farklı patolojiyi içermektedir. Yapılan araştırmalarda bu patolojilerin prevalansları çok farklı oranlarda bildirilmiştir. (Tablo 1.-2.)

Adrenal kitleli bir kişi ile karşılaşıldığında, cevaplanması gereken iki soru vardır: 1- Kitle benign mi, malign mi? 2- Hormonal olarak aktif mi değil mi?

Tablo 1. Adrenal İnsidentalomaların Nedenleri 2009 Türkiye Endokrinoloji ve metabolizma Derneği (TEMED) Kılavuzu

Etiyoloji	Sıklığı(%)
Adrenal Kortikal Tümörler	
*Adenom	36-94
*Nodüler Hiperplazi	7-17
*Karsinom	1.2-11
Adrenal Medüller Tümörler	
*Feokromasitoma	1.5-23
*Ganglionöroma	0-6
*Ganglionöroblastoma, nöroblastoma	nadir
Diğerleri	
*Miyelolipom	7-15
*Lipom	0-11
*Lenfoma, hemanjiom, anjiomiyolipom, fibrom, teratom, nörofibrom	nadir
Kist ve psödokistler	4-22
Hematom	0-4
Enfeksiyon, granülamatozis	nadir
Metastaz (meme, böbrek, akciğer, over karsinoma, lenfoma, lösemi, melanoma)	0-21
Psöoadrenal kitleler (mide, pankreas, böbrek, karaciğer, vasküler lezyonlar, lenf nodu, teknik artefaktlar)	0 -10

Tablo-2. Adrenal İnsidentalomaların Nedenleri 2011 TEMED Kılavuzu

	Ortalama	Dağılım
<b>Klinik Çalışmalar</b>		
Adenom	80	33-96
Nonfonksiyone	75	71-84
Kortizol sekrete eden	12	1.0-29
Aldesteron sekrete eden	2.5	1.6-3.3
Feokromositoma	7.0	1.5-14
Karsinoma	8.0	1.2-11
Metastaz	5.0	0-18
<b>Cerrahi Çalışmalar</b>		
Adenom	55	49-69
Nonfonksiyone	69	52-75
Kortizol sekrete eden	10	1.0-15
Aldesteron sekrete eden	6.0	2.0-7.0
Feokromositoma	10	11-23
Karsinoma	11	1.2-12
Miyelolipom	8.0	7.0-15
Kist	5.0	4.0-22
Ganglionöroma	4.0	0-8.0
Metastaz	7.0	0-21

## 2.6.1. Fonksiyonel Adrenal İnsidentalomalar

### Feokromositoma

Adrenal medullanın kromaffin dokusundan kaynaklanan tümörlerdir. Paraganglioma ise, ekstra adrenal yerleşimli sempatik veya parasempatik zincirin kromaffin hücreli tümörüdür. Sempatik paragangliomalar daha çok göğüs, karın ve pelviste yerleşir. Parasempatik paragangliomalar ise başlıca baş ve boyunda (karotid cismi, glomus vagale gibi) yerleşirler. Parasempatik kökenli paragangliomalar nadiren (%5'ten az) aşikâr katekolamin sentezi yaparak klinik belirtilere yol açarlar.

Feokromositoma herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Fakat en sık 20-50 yaşları arasında görülür (28). Erkek ve kadında eşit sıklıkta izlenir.

Otopsi serilerine göre sıklığı %0.1'dir. Hipertansif nüfustaki prevalansı %0.2-0.6'dır. Feokromositomada tümörün büyüklüğü çok küçük nodülden, 3600 gram ağırlığında kitleye kadar değişebilir; ama genellikle 3-5 cm çapında ve kapsüllüdür (11, 29).

Klinik tablo, hormon salgılanma özelliklerine, salgılanan hormon farklılığına ve bireyler arası değişen katekolamin duyarlılığına göre farklılık gösterir. Feokromositomalar, normal adrenal medullanın aksine, epinefrinden çok norepinefrin salgılar. Klasik triadI, HT'nin eşlik ettiği çarpıntı, baş ağrısı (%49-56) ve terleme (%44-47) ataklarıdır. Bu ataklara bulantı, anksiyete (%15), tremor , panik, ve parestezi eşlik eder. Daha nadir olarak kabızlık, baş dönmesi, yorgunluk ve karın ağrısı gibi belirtiler olabilir. Semptomlar atipik olabildiği için feokromositoma tanısını koymada en önemli faktör klinik şüphedir.

Feokromositoma, %10'lar tümörü olarak bilinir; çünkü bu tümörlerin %10'u bilateral , %10'u multifokal, %10'u malign, %10'u ekstra adrenal, %10'u herediter olup sıklıkla çocuklarda olur ancak bu kural sporadik vakalar için geçerlidir. Ailesel feokromositomada malignite görülme ihtimali %26-35'tir, tümörün bilateral, multifokal, ekstra adrenal olma, daha erken yaşlarda ortaya çıkma ve rekürrens sıklığı sporadik vakalara göre genellikle (farklı ailesel tiplere göre değişmekle beraber) artmıştır. Ailesel feokromositoma vakaların yaklaşık %15-20'sini oluşturur.

Feokromositomalar, sık görülmeyen sendromlarla da beraberlik gösterebilir. Bunlar, Multiple Endokrin Neoplazi (MEN) 2A ve 2B, Von Hippel-Lindau hastalığı (VHL), Nörofibromatozis tip 1 (NF-1), Tuberoskleroz, Carney's sendromu ve Sturge-

Weber hastalığı olarak sayılabilir. Aşikâr sendromik belirti olmadan veya aile öyküsü yokken de vakaların %7.5-27'sinde germline mutasyonları saptanır.

Genetik tarama yapılması gereken durumlar:

- Bilateral feokromositoma varlığı
- Ailede feokromositoma veya paraganglioma öyküsü olması
- Feokromositomanın erken yaşta ortaya çıkması (<20 yaş)
- Genetik hastalığı düşündüren bulguların varlığı
- Paraganglioma

Adrenal insidentalomaların yaklaşık %5'inin feokromositoma olduğu saptanmıştır. Klinik olarak sessiz feokromositomalar da tehlikeli olabilir. Bu yüzden adrenal insidentalomalı tüm vakalarda feokromositoma açısından biyokimyasal tarama yapılmalıdır. Bunun dışında feokromositoma araştırılması gerekenler:

- Dirençli HT
- Feokromositoma belirti ve bulgusu olanlarda (hiperadrenerjik ataklar)
- Genç yaşta HT (<20 yaş)
- Ailede feokromositoma veya MEN-2, NF-1 ,VHL hastalığı öyküsü
- Anestezi, entübasyon, cerrahi, gebelik, anjiyografi sırasında hipertansif atak ve açıklanamayan şok
- İdiopatik dilate kardiyomiyopati

Malign benign ayrımında güvenilir histolojik kriter yoktur. Metastaz, maligniteyi belirleyen en önemli bulgudur. Ayrıca çevre dokuya invazyon ve tümörün büyük (>5 cm) olması malignite ihtimalini artırır. Ekstra adrenal feokromositomalar çoğunlukla multisentrik ve sıklıkla da malign (%40) olarak kabul edilmektedir (30).

### **Cushing Sendromu ve Subklinik Cushing Sendromu**

Adrenokortikal kitlelerin en sık klinik görünümü CS şeklindedir (31).

Yıllık insidansı normal popülasyonda % 0.2 olarak bildirilmiştir (32). Yüksek riskli (obezite, kötü kontrollü diyabet ve adrenal insidentaloma) popülasyonların taranması sonucunda %2 gibi daha yüksek oranda görülmüştür (33). Kadınlarda erkeklere göre dört kat daha fazla saptanmıştır. En sık 30-40 yaşlarında gözlenir.

Egzojen glukokortikoid kullanımı dışlandığında CS, ACTH bağımlı veya bağımsız olarak ikiye ayrılır (Tablo 3). ACTH bağımlı CS olgularının %60-80'inde etyolojik sebep, hipofizer bir mikroadenom olup, buna 'Cushing hastalığı' denir. Çeşitli

tümörlerden salgılanan ACTH'a bağlı olarak gelişen ektopik ACTH sendromuna (EAS) en sık küçük hücreli akciğer kanseri neden olur.

Cushing sendromu'nda glukokortikoidlerin fazla salgılanmasına bağlı belirtiler görülür. Bu belirtiler arasında; aydede yüzü, santral obezite, pletore, libido kaybı, deride incelme<sup>\*</sup>, adet düzensizliği, hirsutizm, HT, akne, deride kolay çürük oluşumu\*, glukoz intoleransı, proksimal miyopati\*, osteopeni/kırık, böbrek taşı, çocukta lineer büyümede azalma sayılabilir.

Tablo 3. Cushing Sendromu Nedenleri 2009 TEMD Kılavuzu

ACTH-bağımlı CS	%80-85	ACTH-bağımsız CS	%15-20
Cushing hastalığı	%80	Adrenal adenom	%10
EkropikACTH sendromu	%10	Adrenal karsinom	%5
Nedeni bilinmeyen	%5	Makronodüler hiperplazi (AIMAH)	< %2
		Primer pigmente nodüler adrenal hastalık (PPNAD; Carney kompleksi)	< %2
		McCune Albright Sendromu	< %2
		Gastrik-inhibitör-peptid (GIP) reseptör veya B-adrenerjik reseptörler ektopik ekspersyonu	Çok nadir

Cushing Sendromu'nda, anksiyete, depresyon ve mani dâhil olmak üzere birçok nörokognitif fonksiyon bozukluğu görülebilir. (\*) işaretli olanların tanısal spesifitesi yüksek olup, psödo-Cushing sendromunun (klinik fenotipik bulguların benzerlik gösterdiği durumlar; nöropsikiyatrik hastalıklar, alkol bağımlılığı, yeme bozuklukları, kötü kontrollü diyabet, multipl skleroz, gebelik gibi) ayırıcı tanısında yardımcı olur.

Cushing sendromu şüphesi durumunda hastaların ilk değerlendirmesinde yüksek duyarlılığı olan testlerden bir ya da ikisi ile tarama yer alır.

Cushing sendromu açısından taranması gereken olgular (34);

\*Bulunduğu yaşa göre anormal özellikleri olan hastalar

- Genç yaşta başlayan HT
- Erken başlayan osteoporoz
- Genç bir kişide cilt atrofisi (cildin incilmesi ve kolay ekimoz oluşumu)

\*Cushing sendromuna daha spesifik özellikleri olan hastalar

- Kolay yaralanma

- Pletorik yüz
- Anormal yağ dağılımı (özellikle supraklaviküler ve temporal bölgelerde)
- Mor renkli stria
- Proksimal kas güçsüzlüğü
- Çocuklarda kilo artışı ile beraber büyüme hızında yavaşlama
- Yeni ortaya çıkan huzursuzluk, psikiyatrik belirtiler, algılamada, kavramada ve hafızada azalma

\*Çok sayıda ve ilerleyici özelliği olan hastalar

- Örneğin santral tipte obezite ile beraber;
- Supraklaviküler ve dorsoservikal yağ dokuda artış
- Artmış lanugo tipi kıllanma

\*Spesifik klinik tanısı olan hastalar

- İnsidental adrenal kitle
- Polikistik over sendromu
- Vertebral fraktürün eşlik ettiği osteoporoz

Yenilenmiş kılavuzlar taramaya gece tükürük kortizolü, 1 mg DST ve 24 saatlik idrar serbest kortizolü testlerinden biri ile başlanmasını önermektedir (35).

Tarama testleri:

- 1 mg DST
- Gece yarısı kortizolü (23<sup>00</sup> -24<sup>00</sup>)
- Gece tükürük kortizolü (En sensitif ve spesifik olanıdır.)
- İdrar serbest kortizolü
- Testlerin kombinasyonu

Kesin tanı testleri

- Düşük doz (2 gün 2 mg) DST
- Düşük doz (2 gün 2 mg) DST+ CRH testi

Ayırıcı tanı testleri

- Bazal plazma ACTH ölçümü (09<sup>00</sup>)
- Yüksek doz (2 gün 8 mg veya tek doz 8 mg) DST
- CRH stimülasyon testi
- Bilateral inferior petrozal sinüs örnekleme (BİPSS)
- Jügüler venöz örnekleme (JVÖ)



- Kavernöz sinüs örnekleme (KSÖ)

Tanıda kullanılan görüntüleme yöntemleri;

**Hipofiz:** Tüm ACTH bağımlı CS olgularında hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önerilmektedir. Klasik klinik bulgu ve dinamik testlerin hipofizer hastalığı gösterdiği, 6 milimetreden (mm) büyük adenomu olan vakalarda invaziv testler gereksizdir ve MRG tek başına tanısaldır (36).

**Adrenal:** ACTH'den bağımsız CS'de, adrenal bezin BT ve MRG ile görüntülenmesi tanının son basamağıdır (36). Adrenal karsinom ayırıcı tanısında her iki yöntem de yararlıdır.

**EAS:** Tümörün lokalizasyonu için BT, MRG ve nükleer tıp yöntemleri kullanılır. EAS'ye en sık sebep olan tümörler akciğer, bronş, pankreas ve timusun karsinoid tümörleri olup ayırıcı tanıda feokromositoma, medüller tiroid kanseri ve küçük hücreli akciğer kanseri de düşünülmelidir. Bu tümörlerin çoğu somatostatin reseptörü taşır ve somatostatin reseptör sintigrafisi ile görüntülenebilir.

Tedavi yaklaşımı, sebebine göre değişir ve tedavi seçenekleri cerrahi tedavi, radyoterapi (RT) ve medikal tedavidir.

Hastaların tedaviden fayda görüp görmediğinin belirlenmesinde kortizol (%93 sensitivite ve %74 spesifite) ve ACTH diurnal ritmi, gece tükürük kortizolü (%100 sensitivite ve %98 spesifite) (37), DST'leri, 24 saatlik idrar serbest kortizol düzeyleri, CRH stimülasyon testi kullanılabilir (38). Postoperatif 48. saatte bakılan erken dönem serum kortizol değerinin <2,5 mg/dl olması, remisyonu tayin etmede güçlü bir belirteç olarak kabul edilebilir (39). Hastanın operasyon sonrası altıncı ayda halen kortikosteroid replasman tedavisine ihtiyaç duyması, steroid replasman ihtiyacı olmayanlarda ise endojen hiperkortizoleminin olmadığına gösterilmesi hastanın tedaviden yarar gördüğünü gösterir.

**Subklinik Cushing Sendromu (SCS)** klinik olarak nonfonksiyonel adrenal adenom olgularında, hipofiz tarafından kontrol altına alınamayan otonom kortizol hipersekresyonu olarak tanımlanmaktadır (40). Hastalığın sıklığı, tek bir tanısal testin bulunmaması ve kullanılan tanı kriterlerinin farklı olmasına bağlı olarak %5-20 arasında değişmektedir (40). Klasik CS tablosuna dönüş, olguların az bir kısmında görülmektedir (41).

Biyokimyasal testlerle konulmuş bir tanıdır, taraması için kullanılan en yaygın ve en duyarlı test düşük doz deksametazon supresyon testidir (DDDST). Duyarlılığı düşük olması nedeniyle, idrar serbest kortizol atılımı çok da kullanışlı bir test değildir

(42). Gece tükürük kortizolünün duyarlılığı konusundaki çalışma sonuçları ise çelişkilidir, bu nedenle tarama için önerilmez. Adrenal insidentalomalı hastaların SCS açısından taranması iki açıdan önemlidir. Birincisi genel popülasyona oranla bu olgularda artmış olan HT, obezite, ateroskleroz, bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 DM, dislipidemi, osteoporoz gibi metabolik ve KVH'ların erken dönemde önüne geçilmesidir (43-45). İkincisi ise bu hastalarda glukokortikoidin negatif feed back ile ACTH baskılanmasına bağlı karşı adrenal bezde atrofi ihtimali olması nedeni ile adrenalectomi planı olan insidentalomalı hastalarda gelişebilecek postoperatif adrenal krizin önlenmesidir.

Çalışmalarda SCS tanısı için aşağıdaki ölçütler farklı birlikteliklerle kullanılmıştır (45).

- Günlük serum kortizol ritminin kaybı
- Dexametazon baskılama testleri ile kortizolün baskılanmaması
- $08^{00}/24^{00}$  kortizol oranında düşüklük
- İdrarla serbest kortizol atılımının artışı
- CRH testine yeterli ACTH yanıtının olmaması
- Bazal plazma ACTH düzeyinde düşüklük
- Bazal serum DHEA-S düzeyinde düşüklük

Sublinik cushing sendrom tanısının konulması için yukardaki kriterlerden en az ikisinde bozukluk olmalıdır (25,27,44).

Normal bazal kortizol düzeylerine rağmen kortizolün fizyolojik sirkadyen ritminin kaybı SCS'li olgularda sıklıkla bildirilmiştir (43,44). Serum DHEA-S düzeylerinde düşüş en sık rastlanan hormonal bozukluktur. Bu düşüklük, otonom kortizol üretiminin ACTH sekresyonunu baskılamasına bağlı ortaya çıkar, ayrıca fizyolojik olarak yaşla birlikte düşüş gösteren DHEA-S ileri yaş hastalığı olan adrenal insidentalomada bu nedenle düşük saptanabilir (46). Sublinik cushingli hastalarda tedavi, ya adrenalectomi ya da yakın takiptir (47). Metabolik olarak etkilenmiş olgularda cerrahi seçeneği tercih edilmelidir (48). Hastalar adrenal yetmezlik riski nedeniyle steroid tedavisi ile operasyona verilmelidir ve adrenalectomi sonrası hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın (HPA) düzeldiği görülene dek steroid tedavisine devam edilmelidir (49). Günümüzde yıllık DST ile takip önerilmektedir.

## Conn Sendromu

Adrenal insidentalomaların %1-3'ünü oluşturur. Zona glomeruloza aktivitesinde patolojik artma sonucu meydana gelir (50). En sık 30 ile 50 yaşları arasında görülür ve kadınlarda erkeklere oranla üç kat fazla izlenir (51). Sol adrenal bezde daha sık rastlanır (51). Conn sendromuna sebep olan tümörün çapı genellikle 0.5-1.5 cm'dir, nadiren 2-3 cm'den büyük olur (52).

En sık görülen klinik belirtiler; HT, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı , polidipsi, poliüri, hipokalemik alkalozdur (53). Primer hiperaldosteronizm (PH) sıklığı tam olarak bilinmemekle beraber, esansiyel HT vakalarının %5-15'inde nedenin PH olduğu öngörülmektedir. Mineralokortikoid hipertansiyonuna (MH) yol açan 5 nedenden en sık görülenleri (54);

- Bilateral idiyopatik adrenal hiperplazi (BIAH) (%60)
- Aldosteron üreten adenom (APA; Conn Sendromu) (%35)
- Unilateral adrenal hiperplazi (UAH) (%2)
- Glukokortikoid ile düzeltilebilir hiperaldosteronizm (GDH) (< %1)
- Adrenal karsinom (AK) (< % 1)
- Ektopik aldosteron üreten tümörler (< %0,1)

Primer hiperaldosteronizm; hipertansiyon, hipokalemi, düşük plazma renin aktivitesi (PRA) ve yüksek aldosteron sekresyonu ile karakterize bir sendromdur. Sekonder hiperaldosteronizm ise bir eksternal uyarı sonucunda renin-angiotensin-aldosteron sistemindeki kompensatuar reaksiyon sonucu oluşur.

Genellikle 2 cm'den küçük olmaya eğilimli olduğu için, BT'de saptanması oldukça zordur (55).

- HT ve hipokalemi,
- Dirençli HT
- Adrenal insidentaloma ve HT
- 20 yaş altında HT tanısı almak
- Ciddi HT ( $\geq 160/100$  mm/hg)
- Sekonder HT taraması

Durumlarının herhangi birinin varlığında, sabah hastanın PAK ve PRA ölçümleri yapılır.

PAK değeri  $\geq 15$  ng/dl, PRA  $< 1.0$  ng/ml/h ve PAK/PRA  $\geq 20$  ng/dl/ng/ml/h ise PH araştırılması gerekir (54).

Tablo 4. PAK ve PRA değerlerine göre tanı olasılıkları TEMD 2014 Kılavuzu

PAK/PRA (ng/dl) / (ng/ml)	Klinik Tanı
$< 20$	Normotansif veya esansiyel hipertansiyon
$\geq 30$	Primer aldosteronizm tanısında; % 90 sensitif, % 91 spesifik
$\geq 50$	MH tanı olasılığı çok yüksektir

\*

Primer hiperaldosteronizmden şüphelenilen hastalardan, sabah saat 8:00-10:00 arasında, ayaktan, rastgele alınan kanda, PAK ve PRA oranına bakılır. Bu test, bazı antihipertansif haricinde, hasta, antihipertansif tedavi alırken ve postür stimülasyonu olmadan yapılabilir (54).

Renin ve aldosteron düzeyini etkileyecek; “anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEI) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) (PRA’ni yükseltebilirler), beta blokerler, spironolakton ve eplerenon, yüksek doz amilorid ( $>5$  mg)” gibi ilaçlar 6 hafta önce kesilmelidir. Alfa blokerler, kalsiyum kanal blokerleri (KKB) (örneğin; verapamil) testi etkilemez. Hipokalemi, aldosteron sekresyon inhibisyonu yapmasından dolayı test öncesi düzeltilmelidir. Tuz kısıtlı diyet uygulayan vakalara, en az 4 gün süreyle 1 gr/gün sodyum klorür (NaCl) verilir ve tuz kısıtlanmamış diyet uygulaması önerilir.

Tanıyı doğrulamak için kullanılan 2.basamak testler;

- İntravenöz serum fizyolojik supresyon testi
- Oral tuz yükleme testi
- Kaptopril uyarı testi
- Fludrokortizon supresyon testi
- Postür değişimine PAK ve PRA yanıtları

Aldosteron üreten adenom (APA), BAH ve GDH ayrımı mutlaka yapılmalıdır. APA tedavisi cerrahidir, cerrahi ile HT düzelme oranı %30-69’dur, beraberinde

hipokalemi de düzelir. BAH'da ise cerrahi sonrası HT kür oranı %19'dur. Bu nedenle medikal tedavide (spironolakton başta olmak üzere) aldosteron antagonistleri verilir.

APA düşündürülenler;

- 50 yaştan küçük olma
- Şiddetli hipokalemi [ $<3$  milimol/litre (mmol/L)]
- Plazma aldosteron yüksekliği [ $>700$  pikomol/litre (pmol/L) veya 25 nanogram/desilitre (ng/dl) ]
- Yüksek idrar aldosteron düzeyi ( $> 30$  mikrogram/24 saat )
- 18 hidroksikortikosteron düzeyinin 100 ng/dl üzerinde olması (% 82 sensitivite)

APA ve BAH ayrımını yapmak için en güvenilir yöntem, adrenal ven örneklemesidir (56). Sağ ve sol sürrenal venden alınan aldosteron oranlarınının 4'den fazla olması APA'yı düşündürürken, 3'ten düşük olması BAH'ı düşündürür. Fakat teknik olarak zor olan bu girişimsel yöntemin komplikasyon oranı %5'tir. Tek taraflı ve 1 cm'den büyük soliter nodülü daha fazla araştırmaya gerek yoktur (57). Fakat, küçük bir soliter nodül veya unilaterale/bilateral multiple nodüller varsa, APA ve idiyopatik hiperaldosteronizm ayrımı güvenilir olmaz, çünkü adenomların çok sıklıkla aldosteron salgılamayan nodüller ile birlikteliği mevcuttur (58). Bu tür olgularda adrenal ven örneklemesi ile tanı doğrulanmalıdır (59).

### **Virilizasyona ve Feminizasyona Sebep Olan Nedenler**

Seks hormonu salgılayan tümörler son derece nadirdir. Virilizasyon veya feminizasyon ile kendini belli eden tümörler genellikle erken dönemde semptomatik olur ve bu nedenle çoğunlukla rastlantısal olmazlar.

Adenom ve karsinom gibi androjen salgılayan tümörler, hirsutizm ile birlikte virilizasyona, ses kalınlaşmasına, akneye, amenoreye, uterus atrofisine, klitoral hipertrofiye, meme boyutunda azalmaya ve kas kütlelerinde artışa neden olur (60).

Feminizasyona neden olan tümörler ise nadir olup, çoğunlukla malign karakterdedir (61). DHEA-S artışı, adrenal androjenlerin varlığını düşündürür ve adrenal kitlenin büyüklüğü ile orantılıdır. Benign-malign ayrımı için önemli olan DHEA-S, adrenal karsinomda çok yüksek değerlere ulaşır (62).

Virilizasyona ve feminizasyona neden olan tümörlerin tedavisi adenalektomidir.

## 2.6.2. Non-Fonksiyonel Adrenal İnsidentalomalar

### Adenom

Sıklığı otopsi çalışmalarında %1,4-8,1 olarak değişen adenom (63), morfolojik olarak normal adrenal hücrelere benzeyen benign bir neoplazi olarak tarif edilir. Adenom genelde iyi lokalize olur, yuvarlak ve kapsüllüdür. Adenomlar genellikle tektir, çoğu 2 cm'yi aşmaz ve tipik olarak küçük lezyonlardır (64,65). Beş santimetreyi, 50 gr.'ı aştığı nadir durumlarda ayırıcı tanıda karsinom düşünülmelidir (65).

Genellikle kendini fonksiyonel otonomi ile gösterir (66). Çoğunlukla ya kortizol ya da aldosteron salgılar, androjen üretimi ise nadirdir. Feminizasyona sebep olan lezyonlar çoğunlukla kanser olarak değerlendirilmektedir (67).

Nodüler hiperplazi ile ayırıcı tanısının yapılması zordur. Adenom genellikle tek ve kapsüllüdür, nodüler hiperplazi ise multinodüler ve kapsülsüzdür (68). Adenom ve hiperplazi yaşlılarda ve patofizyolojik olarak aterosklerotik hastalık, DM ve HT'li hastalarda iskemik dönemleri takiben kompensatuar rejenerasyona ikincil daha sık görülür (69).

### Kist

Adrenal kistler, nadir görülen benign lezyonlardır (70). Her iki adrenal bezi eşit olarak tutar. Bilateral adrenal kistler %15 kadardır (70). En sık 30-50 yaşlarında, kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha sık görülür (70). Küçük kistler klinik olarak sessizken, büyüdüklerinde bası nedeni ile epigastrik ağrı, bulantı, kusma, abdominal kitle ve bel ağrısı gibi belirtilere neden olur (71).

Kistler genellikle yuvarlak veya ovaldir (70). Kist duvarında kalınlaşma, düzensizlik veya santral kalsifikasyon (radyolojik incelemede %15) gibi atipik görünüm; kist içine kanama ya da sürrenal tümörün kistik dejenerasyonunu düşündürür (71).

Kistler dört grupta sınıflandırılmaktadır:

i. Endotelial kistler: Tüm adrenal kistlerin %44'ünü oluşturan en sık görülen halidir. Nispeten küçük boyutlu kistlerdir. Lenfanjiomatöz ve anjiomatöz olarak ayrılır.

ii. Psödokistler: %39 oranıyla ikinci sıklıkta görülen kistlerdir. Sıklıkla adrenal hasar ve hemoraji sonrası oluşan, epitelyal duvar yapısı olmayan kistlerdir.

iii. Epitelyal kistler: %9 oranında görülür. Kistik adenomlar, glandüler veya retansiyon kistleri ya da embriyonel artıkların kistik değişimi şeklinde olabilir.

iiii. Parazitik kistler: %6 oranında görülür. Çoğunlukla ekinokokkal enfeksiyonlara sekonder oluşur.

### **Myelolipom**

Olgun yağ hücreleri ve hemopoetik dokudan oluşan, hormon salgılamayan ve ender görülen benign bir tümördür (72). Boudreaux ve arkadaşları, gerek hematopoetik, gerek adrenal komponentleri içeren proliferatif oluşum olarak tanımlamışlardır (73). Genelde tek taraflıdır ve 5 cm'den küçüktür, ancak 5 kilogra (kg) varan dev kitleler de bildirilmiştir. Sıklıkla 5-6. dekatta rastlanan etyolojisi tam olarak bilinmeyen lezyonlardır. Sürrenal gland içindeki pluripotansiyel hücrelerin metaplazisi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Yanıklar, enfeksiyonlar, ateroskleroz, kanser gibi kronik stresli durumlarda sıklıkla görülür.

Genelde asemptomatik olup klinik önem taşımazlar. Bazen, büyük boyutlara ulaştıklarında künt karın ağrısına ve retroperitoneal kanamaya neden olurlar, %10 vakada CS, Conn sendromu ve konjenital adrenal hiperplazi ile birliktelik gösterirler. Ayrıca adrenal myelolipom olgularında ekstramedüller hematopoez de düşünülmelidir.

Ayrırcı tanısında renal anjiomyelolipom, retroperitoneal liposarkom, lenfanjiom, yüksek oranda yağ içeren teratom düşünülmelidir (74).

### **2.6.3. Diğerleri;**

#### **Nöroblastom**

Tümör nöral krest ve sempatik ganglionlardan köken almaktadır. En sık adrenal medulladan gelişir. Ancak %35-50 oranında sempatik ganglionlardan da çıkabilir. Histolojik olarak oldukça malign (sempatikonöroma), hafif derecede malign (nöroblastoma) ve benign (ganglionöroma) karakterde olabilir. En sık klinik bulgusu orta hattı geçen ağrısız kitledir. Vasküler yapılara invazyon sık izlenir. Kanda katekolaminler ile idrarda vanilmandelik asit (VMA) ve homovalenik asit düzeyleri %70 vakada artmış olarak saptanır. Sempatik sinir sisteminin iyi differansiye tümörü ganglionöroma benign olmasına karşın nadir olarak bölgesel lenf nodlarına metastaz yapar (75).

#### **Adrenokortikal karsinom ( ACC);**

Adrenokortikal karsinomlar (ACC) ender görülür (29). Tüm malign hastalıkların %0.02 ile %0.2'sini kapsadığı düşünülmektedir. Her yaşta görülebilmesine karşın,

çocukluk çağında nadirdir. 40 yaşından sonra sıklığı artar ve en çok 5. dekatta gözlenir (29). Kadın erkek oranı eşittir.

Karsinomların yaklaşık yarısı hormonal belirtilerle birlikte (76). Önceleri olguların sadece %10'unun non-fonksiyonel olduğu düşünülüyorken, günümüzde bu oranın %50 olduğu kabul edilmektedir (76). Yaklaşık %45'i sadece glukokortikoid, %45'i glukokortikoid ve androjen, %10'u sadece androjen salgılar. Sadece mineralokortikoid salgılayan tümörler çok nadir görülür (<%1). Feminizasyona sebep olan tümörler nadirdir ve genellikle malign seyir gösterir (29). Fonksiyonel tümörler kadınlarda, non-fonksiyonel tümörler ise erkeklerde daha sık görülür (29,76).

Çocukluk çağındaki karsinomlar malign olma eğilimindedirler (29).

Adrenokortikal tümörler, ailevi kanser sendromlarının bir parçası olabildiği gibi sporadik olarak da ortaya çıkabilirler (77). Bu sendromlar:

- Li-Fraumeni Sendromu
- Familial Polipozis Koli Sendromu
- Gardner Sendromu
- Turcot Sendromu
- Cowden Sendromu
- MEN Tip-1 ve Tip-2
- Backwith-Wiedeman Sendromu
- Nörofibromatozis
- Konjenital Adrenal Hiperplazi olarak sayılabilir.

Tipik klinik bulguları; büyük tümör boyutu, ateş (tümör nekrozuna bağlı), karın ağrısı, daha önce tarif edilen hormonal sendromlara ait semptomlardır. Ancak karsinoma bağlı Cushing vakalarının kliniği, kanser olmayan Cushing vakalarından biraz farklıdır. Malign Cushing vakalarında aydede yüz, ense ve supraklaviküler yağ birikimi ile santral obezite gibi bulgular daha az görülür. Adrenokortikal kitleler çoğunlukla büyük boyutlara ulaşırlar. Klinik olarak non-fonksiyonel tümörlerin yaklaşık yarısı, palpe edil kitle şeklinde ortaya çıkar. Primer adrenal karsinom sıklığı, kitle boyutu ile doğrudan ilişkilidir. (Tablo 5.). Kitle büyüdükçe, malignite oranı da artar (78).



Tablo 5. Kitle Çapı ile Adenom-ACC İlişkisi

<b>Tümör Çapı (cm)</b>	<b>Adenom</b>	<b>Karsinom (ACC)*</b>
≤4	%65	%2
4.1-6	%28	%6
>6	%18	%25

Kitle boyutu dikkate alınmazsa karsinom prevalansı %0.75'tir.

Malignitesi oldukça yüksek ve prognozu kötü neoplazmlardır (76). Teşhis edildiği zaman ACC'ler, hastaların %70-75'inde metastaz vardır (79). Diğer hastaların çoğunda, teşhis edildikten 2 yıl içinde metastaz gelişir. (80). Metastaz yerleri;

- Karaciger %60
- Bölgesel lenf nodu %40
- Akciger %40
- Periton, plevra, kemik %10-15
- Karşı böbrek ve sürrenal bez, beyin, cilt %2-7

Adrenokortikal karsinomda malignensi ölçütü çok spesifik değildir. Kesin olan parametre, metastaz ve komşu dokulara lokal invazyonun olmasıdır. Görüntüleme yöntemleri ile benign ve malign ayırımı yapılamamakla beraber, bazı bulgular maligniteyi işaret edebilir: (78).

- > 4 cm olması
- Düzensiz kenarlı olması
- Homojen olmaması (nekroz, hemoraji, kalsifikasyon)
- Kontrast tutması
- BT'de hiperdens görülmesi. Hounsfield Ünite (HU) > 20 olması
- MRG T2'de intensite artışı
- Lenf nodu büyüklüğü

## 2.7. Tanı Yöntemleri

Adrenal kitlelerin tanısında kullanılan tetkik yöntemleri üç grupta toplanabilir:

- Biyokimyasal Değerlendirme
- Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri
- İğne Aspirasyon Biyopsisi

### 2.7.1. Biyokimyasal Değerlendirme

Biyokimyasal tetkik adrenal patolojilerin değerlendirilmesinde vazgeçilmez ilk adımdır. Hem fonksiyonel hem de non-fonksiyonel tümörlerde, klinik olarak feokromositoma ve CS'den şüphelenilmese bile yapılmalıdır (81).

#### 1. Kortizol sirkadiyen ritmi:

Kortizol salınımı diüurnal bir ritim gösterir. (Tablo 7.) Gece kortizolünün yüksek seviyede tespiti, etiyojoloji ne olursa olsun CS için spesifite ve sensitivitesi oldukça yüksek bir testtir (36). Plazma serbest kortizol normal değeri, sabah 8:00-9:00 arasında 5-25 mcg/dl olup, gece 23:00'de 2,9-13 mcg/dl dir (82).

Sınırlayıcı en önemli sorun rutin uygulama zorluğudur. Bu nedenle gece tükürük kortizolü ölçümü önerilmiştir (83). Tükürük akımının özelliklerinden, bağlayıcı protein düzeyini etkileyen durumlardan ve yaştan etkilenmemesi önemli avantajlardır. Ancak psödo-Cushing olgularında da pozitif çıkabilir. Yine de mevcut testler karşılaştırıldığında, en sensitif ve spesifik olanı gece yarısı tükürük kortizolüdür.

#### 2. İdrar serbest kortizolü:

Ölçüm için altın standart, yüksek performanslı likit kromatografi (HPLC) yöntemidir.

İdrar serbest kortizol normal değeri 10-100 mcg/24 h'tir (84).

Günde 5 litre ve üzeri sıvı alınması, idrar serbest kortizol miktarını artırır. İdrar serbest kortizolü renal filtrasyonu yansıttığından, kreatinin klirensi 60 mililitre/dakikanın (ml/dak) altında, yanlış negatiflik görülebilir. Siklik-Cushing sendromunda da yalancı negatiflik saptanabilirken, kronik anksiyete, depresyon, alkolizm, gebelikte hafif yüksek tespit edilebilir. Duyarlılığı düşük olduğundan hafif hastalığı atlar ve bu nedenle 3-4 ölçüm yapılmalıdır. Evrensel olarak, tek başına tarama testi olarak kullanılmamaktadır.

#### 3. İdrarda 17-hidroksikortikosteroid (17-OHCS) ve 17-Ketosteroid (17-KS):

Bazal kortizol yapım hızını gösterir.

17-OHSC 'nın norma referans aralığı kadında 3-11 mg/gün, erkekte 4-11 mg/gün olup, 17-KS'nin normal referans aralığı kadında 5-15 mg/gün, erkekte 10-20 mg/gün'dür.

#### 4. Plazma ACTH seviyesi:

Kortizol gibi diüurnal ritm gösterir. ACTH bağımlı CS vakalarını ACTH bağımsız vakalardan ayırmakta kullanılır (36).

ACTH <5 pikogram/mililitre (pg/ml) ise ACTH'den bağımsız bir CS söz konusudur ve ilave test yapılmaksızın adrenal görüntüleme yapılabilir. ACTH >15 pg/ml düzeyleri ise, ACTH bağımlı CS lehinedir. Orta derecede ACTH düzeyleri (5-15 pg/ml) de ACTH bağımlı CS'nu gösterir.

#### 5. DST:

Yeterli ve düşük dozda deksametazon normal hipofiz dokusundan ACTH salınımını baskılamakta, kortikotrop adenom, ektopik ACTH ve adrenal kaynaklı endojen kortizol fazlalığı olgularında bu baskılanma gerçekleşmez.

(1 mg) DST: En yaygın kullanılan tarama testidir. 23<sup>00</sup> veya 24<sup>00</sup> de 1 mg deksametazon '2x0.5 mg' verilip,

08<sup>00</sup>-09<sup>00</sup> Kortizol ;

<5 mcg/dl [Radioimmünoassay (RIA)]; normal, Yalancı (+) %30'dur.

<1.8 mcg/dl (HPLC; normal, Sensitivite %100, spesifite %85'tir.

Düşük doz (2 gün 2 mg) DST (klasik Liddle testi): İki gün boyunca 6 saatte bir 0,5 mg deksametazon verilip,

3.gün 08<sup>00</sup>-09<sup>00</sup> Kortizol ;

<5 mcg/dl (RIA) normal,

<1.8 mcg/dl (HPLC) normal, Sensitivite %95-98'dir.

Yüksek doz (2 gün 8 mg/tek doz 8 mg) DST: İki gün boyunca 6 saatte bir deksametazon 0,5 mg x 4 ya da tek doz olarak 23:00 te 0,5 mgx16 verilip,

3. gün veya ertesi gün 08:00-09:00 kortizol bakılır.

Cushing hastalığında %83 (+) yanıt

EAS'da %98 (-) yanıt alınır

Ancak EAS ile hipofizer olguları ayırt etmede tek başına kullanılması uygun değildir.

#### 6. CRH, AVP testleri:

ACTH salgısı başlıca kortizolun negatif kontrolü altında olsa da, hipotalamustan salınan CRH ve arginin vazopressin (AVP) tarafından da uyarılır. Buradan yola çıkılarak, CRH ve desmopressin testleri kullanılmıştır (85,86). Hipofiz adenomuna bağlı Cushing hastalığında, CRH ile stimülasyona yanıt alındığı halde, EAS olgularında yanıt alınmaz.

#### 7. İdrarda katekolaminler ve metabolitleri ölçümü:

Üriner serbest norepinefrin ve epinefrin, iki major metabolit olan metanefrinler (normetanefrin, metanefrin) ve VMA tanıda kullanılmaktadır. Doğru sonuç alınabilmesi için, 24 saatlik idrar toplamanın uygun yapılması gerekir. Toplanan kaba asid koruyucu (6NHCl) eklenmeli ve eş zamanlı yeterli miktarda idrar toplandığından emin olmak için kreatinin ölçümü yapılmalıdır.

24 saatlik idrar metabolitlerin ölçümünün sensitivitesi ve spesifitesi %98'dir. İdrar VMA ölçümü, en yüksek yanlış negatiflik oranına (%14) sahiptir ve tarama testi olarak önerilmez. Yanlış pozitiflik sıklığı, yeni ölçüm metotları ile azalmış olmasına rağmen stres (egzersiz, akut miyokard enfarktüsü, hipoglisemi gibi), ilaçlar (levodopa, labetalol, trisiklik antidepresanlar, semptomimetikler gibi), örnekleme hataları ve diyet faktörleri gibi katekolamin artışı durumlarına dikkat edilmelidir.

#### 8. Plazma K, Na tayini:

Conn sendromunda K düşer, Na normal veya yüksek saptanır. Hipokalemi, ayrıca EAS tanısını destekleyen bir bulgudur. Hipokaleminin nedeni kortizolu inaktive eden renal tübüler 11-β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 enziminin doyumluğa ulaşması ve sonucunda biriken kortizolun mineralokortikoid etki göstermesidir (87).

#### 9. İdrarda aldosteron:

Conn sendromunda 24 saat idrar aldosteron düzeyi >14 mcg'dır. Referans aralıkları, laboratuvarlar arasında değişkenlik gösterir. Kalp, böbrek ve karaciğer yetmezliğinde, preeklampside ve bazı ilaçlar nedeniyle de yüksek bulunabilir.

### 2.7.2. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

Adrenal bezin görüntülenmesi amaçlı kullanılan radyolojik yöntemler (88,89):

- Direkt Batın Grafisi
- USG
- BT
- MRG
- Radyoizotop Görüntüleme

- Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)
- Arteriografi
- Venografi
- Adrenal Venöz Örnekleme

### **1. Direkt Batın Grafisi:**

Günümüzde adrenal kitlelerin tanısında kullanılan bir yöntem değildir. Kitle ve kalsifikasyonu ayırt edebilir. Kalsifikasyon eski hemoraji ya da inflamasyon (tüberküloz vs) sonrası, neoplazmlarda (nöroblastomların %30-50'sinde noktasal kalsifikasyon), Addison hastalığında, Wolman hastalığında (otozomal resesif, kolesterol ester depo hastalığı olup diyare, hepatosplenomegali ve adrenal kalsifikasyon izlenir), kistlerde ya da idiopatik olarak meydana gelmektedir (88). Kitlelerin deplasmana neden olarak farkedilebilmesi için 5 cm'den büyük olması gerekir.

### **2. USG:**

Adrenal kitlelerin % 90'a yakın bir kısmı tespit edilebilir. Aşağıdaki durumlarda yardımcıdır;

- Adrenal kitlelerin solid-kistik ayrımının yapılması
- VCI ve adrenal venin pozisyonu ve stenoz varlığının görülmesi
- Tümörün çevre organlara invazyonu
- Büyük retroperitoneal kitlelerin kökeninin belirlenmesi

Adrenal görüntülemelerde USG'nin sensitivitesi %79, spesifitesi %61 olarak gösterilmiştir.

Adrenal bezdeki patolojileri ve normal adrenal göstermede ilk seçilecek yöntem USG olmamalıdır. Ancak perirenal yağ dokusu fazla olan kişilerde, infant ve çocuklarda ve gebe kadınlarda ilk seçilecek görüntüleme yöntemi olabilir (90).

### **3. BT:**

Normal büyüklükteki adrenal bezler hastaların %85-99'unda net olarak tespit edilirler (91).

Adrenal kitleleri değerlendirmek için kullanılan en yaygın non invaziv görüntüleme yöntemidir. Çünkü BT, normal adrenal dokusunu tanımlamak yanı sıra

sürrenaş kitlelerde patolojik dokunun natürünü karakterize etmekte de oldukça yüksek başarıya sahiptir.

Birçok sürrenal kitle kontrast madde kullanılmadan demonstre edilebilir. Kontrastsız adrenal inceleme lezyonun natürü hakkında oldukça çok fikir verir. Adenomların yağ içeriği fazladır ve bu fazlalık kitlenin dansitesinde düşmeye neden olarak adenom nonadenom ayrımı yapılmasında kolaylık sağlar. Yağ içerikleri fazla olduğu için prekontrast BT'de 20 HU ve altında değere sahiptirler. Bazı çalışmalarda eşik değer 10 HU olarak kabul edilmiştir. Kontrastsız BT' de dansite >10 HU ise %10–40 olasılıkla lipidden fakir adenom olabilir.

Geç kontrastlı BT'de, yıkanma miktarları ölçülen çalışmalarda; intravenöz kontrast madde (IVKM) infüzyonu sonrası 30. dakika ve daha sonrasında kontrast kayıp oranının adenomlarda önemli ölçüde fazla olduğu açığa çıkmıştır (77). Geç çekimlerde, 15.dakikadaki kontrastın, %60'ını kaybediyor olması, %88 sensitivite, %96 spesifite ile kitlenin adenom olduğunu gösterir (92).

BT'de malignite kriterleri;

- Kitlenin 4 cm'den büyük olması
- Sınırlarının düzensiz olması
- Kalın ve düzensiz cidarının olması
- Dansitenin homojen olmaması
- Komşu yapılara invazyon saptanması
- Lezyon içindeki lipid oranının az olması

Sürrenal görüntüleme BT'nin sensitivitesi %84, spesifitesi %98'dir.

#### **4. MRG:**

Yüksek doku rezolüsyonu nedeniyle gerek normal, gerekse patolojik adrenal bezlerin görüntülenmesinde oldukça yararlıdır.

Bir buçuk santimetreden büyük adrenal kitleleri BT kadar iyi gösterebilmektedir (93).

Normal bez morfolojisini değerlendirmek için, T1 ağırlıklı görüntüler yeterlidir. Sürrenal lezyonların biyolojik yapısı hakkında T2 ağırlıklı sekanslar, daha çok bilgi verir. Genel olarak karaciğer parankimi ve renal kortekse göre hafif düşük, diafragma krusuna göre daha yüksek intensiteye sahiptirler. %91 oranında sağ sürrenal bez görüntülenebilirken, sol sürrenal bezin görüntülenme oranı %99'dur.

T\* ağırlıklı MRG’de, karaciğer/sürrenal oranı lezyonun natürü hakkında bilgi verir. (Tablo 6.) (94).

Tablo 6. MRG’de karakteristik ölçümler

<b>Sürrenal Kitle/Karaciğer Oranı</b>	
<b>T* Ağırlıklı Görüntü</b>	<b>Sürrenal Kitlenin Tipi</b>
0.7-1.4	Adenom
1.4-3.0	Malignite
>3.0	Feokromositoma

Son yıllarda uygulama alanına giren kimyasal şift MRG’nin, az miktardaki yağ içeriğinin saptanmasında olan duyarlılığı nedeniyle, bu yöntemle adenom ve adenom dışı adrenal kitlelerin ayrımının güvenilir bir şekilde yapılabileceği belirtilmektedir (7, 31)

### **5. Radyoizotop Görüntüleme**

Sintigrafik incelemelerin adrenal glandlara yüksek doz radyasyon yayması ve uzun sürmesi önemli dezavantajlarıdır. Adrenal insidentalomalarda sintigrafik tetkikler malign veya bilateral feokromositoma şüphesi olan vakalarla sınırlandırılmalıdır (95). Adrenal glandın ve adrenal kitlenin anatomik lokalizasyonu ve iyodometil-19-norkolesterol (NP-59) gibi radyo kolesterol analogunun tutulumu ile in-vivo glandın fonksiyonel karakterizasyonu hakkında bilgi verir.

Tutulum farklılıkları aşağıda özetlenmiştir (96).

\*Unilateral artmış aktivite:

- Adenom
- Sürrenal kalıntılar

\*Bilateral simetrik artmış aktivite:

- Bilateral hiperplazi

\*Aktivite yokluğu:

- Feokromositoma
- Sürrenal karsinom

### **6. PET**

İnsidental adrenal kitle tespit edilen bir hastada, kitlenin büyüklüğü ve morfolojik özellikleri, benign ve malign ayrımını yapmamızda yardımcı olmayabilir.

Kitlenin çapı arttıkça malignite riski artmakla birlikte 2,5 cm'den küçük malign lezyonlar görülebildiği gibi benign lezyonların çapı da 6 cm'yi aşabilir.

Maligite şüphesi yüksek adrenal insidentalomalı hastalarda glukoz analogu olan F-18 florodeoksiglukoz (FDG) çalışması yararlı olmaktadır. Benign adrenal lezyonlarında aktivite tutulumu görülmezken malign lezyonlarda (primer ve metastazlarda) yoğun tutulum meydana gelir. Kanser hücrelerinde artmış glikolizi yani metabolizma artışını yansıtır.

Primer tümör ile birlikte bölgesel ve uzak metastazları da görüntülemek, FDG-PET görüntüleme ile mümkündür (97).

Ayrıca 18 F-6-fluorodopaminin feokromositoma tanısında ümit verici olduğu ifade edilmektedir (98).

## **7. Diğer Görüntüleme Yöntemleri**

**Arteriografi:** Nadiren endike olan invaziv bir yöntemdir ve tecrübe gerektirir. Büyük adrenal kitlelerin operasyon öncesi kanlanması için görüntülenmesini sağlar (99).

**Venografi ve Adrenal Venöz Örnekleme:** Adrenal ven kateterizasyonunu gerektiren invaziv girişimlerdir. Özellikle diğer görüntüleme yöntemlerinin yetersiz kaldığı küçük avasküler lezyonlarda kullanılır. Kontrast madde ekstravazasyonu, venöz tromboz gibi komplikasyonlar %5 oranında gelişebilir (99).

### **2.7.3. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)**

Metastazi doğrulamada etkin bir yoldur (100). İİAB'nin doğruluğunun %80-100 arasında olduğu, tecrübeli sitopatolojilerde sonucun %100'e yaklaştığı belirtilmektedir (63).

Adrenal lezyonları 2/3 oranında gösterebilmektedir. Bu nedenle 2 cm'den büyük adrenal lezyonların değerlendirilmesinde güvenli ve spesifik bir modalitedir (101).

Benign adrenal kitleleri kanserlerden ayırt etmek, İİAB'den elde edilen örnek ile patolojik olarak mümkün değildir. Ancak adrenal tümörün metastatik tümörden ve kistik kitlenin solid kitleden ayrımında önemlidir.

Sonografi kılavuzluğunda ya da BT ile 18-23 Gauge arasındaki kalınlıklarda iğneler kullanılarak gerçekleştirilen işlem sonrasında en sık pnömotoraks olmak üzere, hematüri, adrenal kanama, hipertansif kriz gibi komplikasyonlar meydana gelebilir. İİAB öncesi, mutlaka feokromositoma için tarama testleri yapıp, feokromositoma ekartasyonu yapılması gereklidir.



## **2.8 OKSİDATİF STRES**

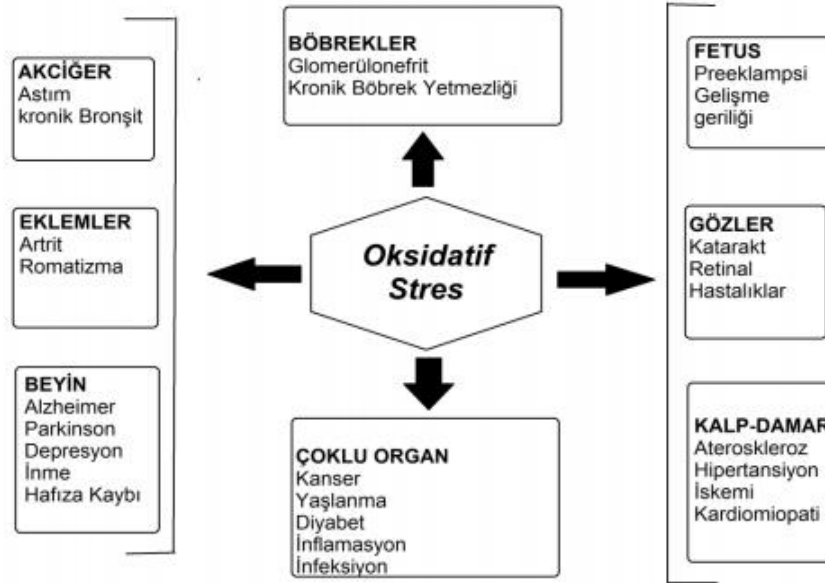
Oksidatif stres, doğal bir süreç olup, oksijene ihtiyaç duyan tüm canlı sistemlerde, çeşitli basamaklarda meydana gelmektedir. Biyolojik sistemler, bazı özel mekanizmalar ile bu stresi kontrol altında tutar. Kontrol mekanizmalarının yetersiz olduğu durumlarda oksidatif hasar oluşur (102). Oksidatif stres, pro-oksidan (reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türleri) ile anti-oksidan savunma mekanizmasındaki arasındaki hassas dengenin, pro-oksidan ve oksidan maddelerin lehine kayması olarak tanımlanır (103).

Bir çok hastalığın patolojisinin başlamasında ve ilerlemesinde oksidatif stresin rolü olduğu bilinmektedir. Nörolojik hastalıklar, miyokard infarktüsü gibi KVH'lar, astım, DM, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar, yaşlanma ve kanser dahil bir çok hastalığın oksidatif stres ile ilişkisi gösterilmiştir (104).

### **2.8.1 Serbest Radikaller**

Serbest radikaller, çeşitli patolojik süreçleri başlatabilen, bazen ara basamaklarda işe karışabilen, bazen ise sonucunda ortaya çıkabilen son derece reaktif maddelerdir. Bunlar, organizmada normal aerobik solunum sırasında oluşabildikleri gibi, sigara dumanı başta olmak üzere hava kirliliği (azot oksitler, ozon, kükürt dioksit), çeşitli entoksikasyonlar (karbon monoksit, insektisidler, alkol, çeşitli ilaçlar), iskemi, hemoraji, radyoaktivite, allerji, enfeksiyon, yaşlanma ve stres gibi değişik birçok nedenle de oluşabilmektedirler (105,106).

Tablo 7. Oksidatif stresin rol oynadığı hastalıklar



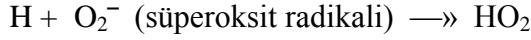
Yapılarında uyarılmış elektronlar (çiftlenmemiş tek elektron) bulduklarları için kolayca elektron alışverişi yaparak etkileşime girdikleri, moleküllerin yapısını bozan moleküllere 'serbest radikaller' denmektedir. Radikal oluşuktan sonra tek elektronunu başka bir moleküle verebilir (redüksiyon), başka bir molekülden elektron alıp çift hale gelebilir (oksidasyon); ya da radikal olmayan bir yapıya eklenebilir; her durumda sonuçta nonradikal yapı radikal hale gelir (107).

#### \*Süperoksit Radikali (O<sub>2</sub><sup>-</sup>)

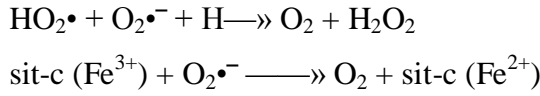
Canlılarda oluştuğu gösterilen ilk radikal olan süperoksit radikali hasarlandırıcı özelliği çok olmayan bir serbest radikal türevi olup hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) kaynağıdır. Metal iyonları redükleyici ve oksitleyici etkisi vardır. Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında oksijen harcanırken, tüketilen oksijenin %1–5 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanmaktadır. Aktive edilen fagositik lökositlerden bol miktarda süperoksit açığa çıkar. Antibakteriyel etki için lazım olan bu radikal yapımı, daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatmaktadır (108,109).

Oksijenli ortamda yaşam, oksidatif fosforilasyon ile adozin trifosfat (ATP) üretimi açısından önemli ölçüde fayda sağlarken bazı tehlikeleri de beraberinde getirir. Oksidatif fosforilasyonun ana bileşeni olan oksijene bir elektron eklenmesi ile süperoksit radikali oluşmaktadır (110). Süperoksit radikali kendisi direkt olarak zarar

vermez. Bu radikal anyonun asıl önemi, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Süperoksit radikali, düşük pH değerlerinde daha reaktiftir, oksidan perhidroksi radikali (HO<sub>2</sub>) oluşturmak üzere protonlanır (109,111).



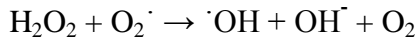
Perhidroksi radikali ile süperoksit radikali birbirleriyle reaksiyona girince, biri okside olur diğeri indirgenir. Bu dismutasyon reaksiyonunda, moleküler oksijen ve hidrojen peroksit oluşur. Süperoksit radikali, hem oksitleyici hem indirgeyici özelliğe sahiptir. Örneğin, ferrisitokrom c ya da nitroblue tetrazolium ile reaksiyonunda indirgeyici gibi davranarak bir elektron kaybeder ve moleküler oksijene okside olur (109).



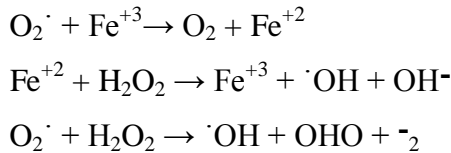
#### **\*Hidroksil radikali (·OH)**

Hidroksil radikali, son derece reaktif bir oksidan radikaldir, yarılanma ömrü çok kısadır. Hidroksil radikali, muhtemelen reaktif oksijen türlerinin (ROT) en güçlüsüdür. Oluştığı yerde tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak tiyil radikalleri (RS·), karbon merkezli organik radikaller (R·), organik peroksitler (RCOO·) gibi yeni radikallerin meydana gelmesine neden olur (112).

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ise süperoksit ile tepkimeye girerek, en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali meydana getirmek üzere kolaylıkla yıkılabilir.



Bu tepkimeye Haber-Weiss tepkimesi denir ve tepkime katalizörsüz ortamda oldukça yavaştır ancak demirin katalizörlüğünde çok hızlıdır.

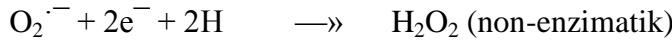
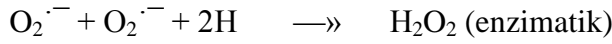


Katalizörlü tepkimede demir önce ferrik formdan (Fe<sup>+3</sup>) süperoksit ile ferröz forma (Fe<sup>+2</sup>) indirgenir. Ferröz form Fenton tepkimesi ile ferrik forma tekrar yükseltgenirken ·OH ve OH<sup>-</sup> üretilir (113).

### \* Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, süperoksidin çevresindeki moleküllerden bir elektron alması veya moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması sonucu meydana gelen peroksitin iki proton (H<sup>+</sup>) ile birleşmesi sonucu oluşur. Biyolojik sistemlerde H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin asıl üretimi, süperoksidin dismutasyonu ile olur. İki süperoksit molekülü, süperoksidin dismutasyonu reaksiyonunda iki proton alarak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve moleküler oksijeni meydana getirirler. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> nötral ve asidik koşullarda net yük taşımaz, biyolojik zarları kolayca geçebilir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in oksitleyici bir tür olarak bilinmesinin nedeni; Cu, Fe gibi metal iyonları olduğu zaman ortamda, hidroksil radikalının öncülü olarak davranmasıdır (114).

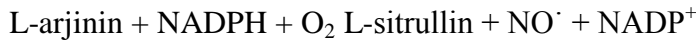
#### SOD



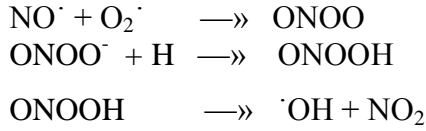
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, özellikle proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile tepkimeye girerek yüksek oksidasyon düzeyindeki ferril [Fe (IV)] ve perferril [Fe(V)] oluşumuna neden olur. Bu formdaki reaktif demir çok güçlü oksitleyici özelliklere sahip olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatılabilir (115).

### \*Reaktif Azot-Oksijen Türleri (Nitrik Oksit (NO<sup>•</sup>))

Enzimatik olarak, NO<sup>•</sup>, nitrik oksit sentaz enzimi tarafından L-arjinin'den sentezlenir.



Eşleşmemiş elektron bulundurmasına rağmen NO<sup>•</sup>, birçok biyomolekül ile kolayca tepkimeye giremez, diğer yandan peroksil, alkil gibi diğer serbest radikallerle kolayca tepkimeye girerek daha az reaktif moleküller meydana getirir. Yüksek miktarlarda O<sub>2</sub><sup>•-</sup> yapımı NO<sup>•</sup> ile paraleldir ve birbirlerini etkileyerek <sup>•</sup>OH ve <sup>•</sup>NO<sub>2</sub> oluşumuna neden olurlar. Tepkime sırasında ise peroksinitrit (ONOO<sup>•</sup>) ve peroksinitröz asit (ONOOH) ara ürünleri oluşur (116).



Nitrik oksit sentezinin insanda vasküler tonüsün düzenlenmesinde önemli rolü olduğu, kan basıncı ve böbrek fonksiyonunun kontrolünde kesin bir rol oynadığı bilinmektedir (117). Lipit zarlardan kolayca hücre içine geçebilir, hem hidrofilik hem de lipofilik özellik taşır (118). Yüksek konsantrasyonda oksijen veya süperoksit ile reaksiyona girer ve diğer reaktif azot-oksijen türleri oluşturur. Düşük konsantrasyonlarda vazodilatatör etkinlik göstermektedir (119). Hücrelerde NO, peroksinitrit aracılı lipit oksidasyon reaksiyonları oluşturması sebebiyle hem prooksidan ve hem de lipit radikal zincir oluşumuna engel olma kapasitesiyle çift yönlü etki gösteren bir moleküldür (120).

**3-Nitrotirozin (3-NTx)** ise peroksinitrit ile proteinlerin tirozin rezidülerinin etkileşimiyle oluşabilmekte ve NO'nun potansiyel sitotoksik etkilerini değerlendirmede bir gösterge olarak kullanılabilir (121).

### **Serbest Radikallerin Etkileri**

#### **\*DNA ve Nükleik Asitlere Etkileri**

Serbest radikallerin Deoksiribonükleik asit (DNA) ile tepkimesi sonucunda baz ve şeker modifikasyonları, baz delesyonları ve zincir kırılmaları oluşabilir. DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona, hücresel disfonksiyona ve ölüme sebep olurlar (122).

#### **\*Lipitlere Etkileri**

Serbest radikallerin etkilerine karşı en duyarlı olan ve en çok maruz kalan moleküller lipidlerdir. Lipidler üzerine en önemli etkisi uzun zincirli doymamış yağ asitlerinin oksidasyonudur. Çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımı "lipid peroksidasyonu" olarak bilinmektedir. SOR (superoksit radikali), lipid peroksidasyonunu indükleyerek fonksiyonel ve yapısal hücre hasarına neden olur. Lipid peroksidasyonu, hücre membranlarının bütünlüğünü tehdit eder ve hücre membranının akışkanlığını artırır. Membrana bağlı reseptör ve enzimlerin inaktif olmasına sebep olur (123). Lipid peroksidasyonu, lipid moleküllerindeki iki ansatüre bağ arasında yerleşmiş metilen grubundan bir hidrojen atomunun çıkması ile başlatılan

kompleks bir durumdur. Sonuçta yeni bir karbon merkezli lipid serbest radikali oluşur. Oksijen varlığında bu yeni lipid serbest radikalinden, lipid peroksitleri ya da hidroperoksitleri oluşur. Bu ürünler nispeten daha stabil bir son ürün olan ve lipid peroksidasyonunun belirteci olarak kullanılabilen **malondialdehite (MDA)** dönüşür (124).

**MDA**; Membran komponentlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağlanmalarına sebep olan MDA; iyon transportu, deformabilite, enzim aktivitesi ve hücre yüzeyindeki determinantların agregasyonu gibi etkileriyle iç membranın bazı özelliklerini değiştirmektedir. Ayrıca, nükleusa diffüze olabildiğinden DNA'nın nitrojen bazlarıyla da reaksiyona girmektedir. MDA, bu özellikleri sebebiyle genotoksik, mutajenik ve karsinojenik bir bileşiktir (125). MDA miktarı, dokulardaki lipid peroksidasyon derecesini yansıtır. Lipid peroksidasyon yıkım ürünü olan MDA, molekül oksijen azalması yaparak süperoksit anyonu ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşumuna sebep olur bu ürünler de hücre ve dokulara hasar yapar (126). İnsanlarda prooksidan-antioksidan dengeyi incelemek için genellikle kan örnekleri kullanılır. Bu amaçla serumda MDA ve dien konjugat düzeyleri ayrıca protein karbonil grupları, serum toplam antioksidan aktivitesi, vitamin A ve C gibi antioksidan moleküllerin seviyeleri ölçülür (127).

#### \* **Proteinlere Etkileri**

Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre farklılık gösterir. Protein molekülleri üzerindeki sülfhidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır:

- 1- Aminoasitlerin modifikasyonu,
- 2- Proteinlerin fragmantasyonu,
- 3- Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalarıdır (128).

Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete sebep olabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına sebep olabilir. Serbest radikallerin etkisiyle IgG ve albümin gibi çok sayıda disülfid bağı bulunduran proteinler, üç boyutlu yapılarını kaybederler. Böylece normal fonksiyonlarını yerine getiremezler (129).

## 2.8.2 Antioksidanlar

Antioksidanlar serbest radikallerin zararlı etkilerini engelleyerek ve zincir kırıcı etkileri ile oksidanları etkisizleştirir ve oksidatif dengeyi sağlarlar. Böylece oksidanları fizyolojik seviyede tutup oksidatif stresi önlerler. Endojen antioksidanlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olmak üzere kendi içinde ikiye ayrılırlar (130, 131).

Tablo 8. Antioksidan Çeşitleri

A.Enzimatik Antioksidanlar	B.Enzim olmayan Antioksidanlar
1.Süperoksit Dismutaz (SOD)	1.Lipoik Asit
2.Glutatyon Peroksidaz (GPx)	2.Glutatyon
3.Glutatyon Redüktaz (GRx)	3.L-arjinin
4.Katalaz (CAT)	4.Koenzim Q10
5.Glutatyon S-Transferaz (GST)	5.Melatonin
	6.Ürik asit
	7.Bilirubin
	8.Metal bağlayıcı proteinler

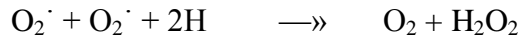
Eksojen antioksidanlar ise vücutta üretilemez,sıklıkla dışarıdan alınırlar (131). Bunlar; Vit E,Vit C, Karotenoidler, İzmetaller (selenyum,mangenez,çinko), flavonoidler, omega-3 ve omega-6 yağ asitleridir.

### 2.8.2.1 Enzimatik Antioksidanlar

#### \*Süperoksit Dismutaz

SOD, süperoksit anyonunun ( $O_2^-$ ),  $H_2O_2$ 'ye ve oksijene dönüşümünü katalize ederek bu radikallerin etkisini azaltmaktadır. Bu olayda SOD enziminin aktif bölgesini oluşturan Çinko ( Zn) önemli bir mineraldir (132).

#### SOD



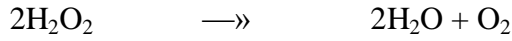
İnsanda SOD'ın üç farklı izoformu vardır. Bunlar; sitozolik Cu-Zn SOD ( $SOD_1$ ), mitokondriyal Mn SOD ( $SOD_2$ ), ekstrasellüler SOD'dur. Ekstrasellüler SOD yapı olarak  $SOD_1$ 'e benzer. Diğerlerinden farkı ekstrasellüler ortamda yer almasıdır.  $SOD_1$  dimeriktir, kofaktörü bakır (Cu) ve Zn'dir.  $SOD_2$  tetrameriktir, kofaktörü Mangan ( Mn )'dir. Genel olarak hücrede en bol bulunan izomer sitozolik Cu-Zn SOD'dur. Sitozolik Cu-Zn SOD siyanidle inhibe edilirken, mitokondriyal Mn SOD inhibe olmaz. Her iki SOD'un katalizlediği reaksiyon aynıdır. Enzimin fizyolojik

fonksiyonu; oksijeni metabolize eden hücreleri SOR'un zararlı etkilerine karşı korumak ve lipid peroksidasyonunu inhibe etmektir (133).

#### **\*Katalaz (CAT)**

Katalaz, dört tane hem ve nikotinamid adenin dinükleotit fosfat ( NADPH) grubu bulunan bir hemoproteindir. Sitozolde ve daha çok peroksizomlarda bulunur. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 'i su ve moleküler oksijene dönüştürür.

#### Katalaz

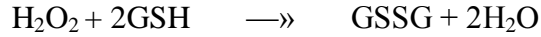


H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 'den su ve moleküler oksijen oluşumu (134)

#### **\*Glutasyon Peroksidaz – Redüktaz Sistemi**

Glutasyon peroksidaz (GPx) hücrelerde oluşan hidroperoksitlerin detoksifikasyonundan sorumludur. Dört tane selenyum atomu ihtiva eder. Sitozolik ve mitokodrial bir enzimdir. Glutasyonun antioksidan aktivite göstermesi için okside halinin GRx ile indirgenmesi gerekir.

#### GPx



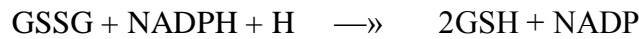
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve glutatyondan glutasyon disülfid ve su oluşumu,

#### GPx



Kolesterol ve yağ asidi hidroperoksitlerinden lipid alkol oluşumu,

#### GRx



Okside glutasyonun redükte glutatyona (GSH) çevrilmesi,

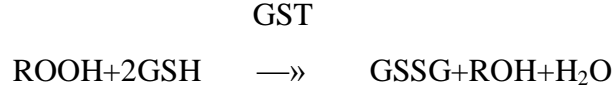
Sitozolde bulunan selenyum bağımsız GPx lipid peroksitlerin etkilerinden korunmada görevlidir (135).

#### **\*Glutasyon S-Transferaz (GST)**

Toksik metabolitlerle glutasyonun konjugasyonunu katalizleyen GST enzimi de toksik metabolitlerin detoksifikasyonuna yol açan başka bir antioksidan enzimdir. Başta



araşidonik asit ve lineolat hidroperoksidleri olmak üzere lipid peroksidlere karşı GST'lar selenyum bağımsız GSH peroksidaz aktivitesi göstererek bir defans mekanizması oluştururlar.



GST'ler katalitik ve katalitik olmayan çok sayıda fonksiyona sahiptirler. Bunlar hem detoksifikasyon yaparlar hem de hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı rolleri vardır. GST'lar, karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi tarafından reaktif ara ürünlere dönüştürülen yabancı maddelerin daha az reaktif konjugatlara dönüşümünü katalizlerler. Serum GST konsantrasyon tayininin aminotransferazlardan daha duyarlı bir hepatosellüler hasar indeksi sağladığı gösterilmiştir (136).

#### **2.8.2.2 Enzim Olmayan Antioksidanlar, Melatonin**

##### **Enzim Olmayan Antioksidanlar**

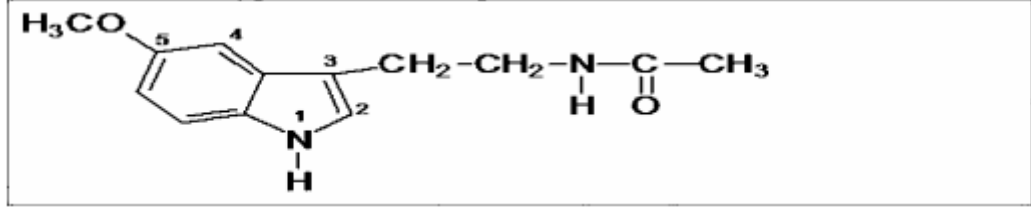
Enzimatik olmayan antioksidanlardan bazıları ve görevleri aşağıda Tablo 9.' da gösterilmiştir.

Tablo 9 Enzimatik olmayan Antioksidanlar ve Görevleri

<b>Glutasyon</b>	Serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif strese karşı korur. Vitamin C ve E'yi aktif formlarına çevirir. Glutasyon, proteinlerdeki SH gruplarını redükte halde tutarak bu grupların oksidasyona karşı korunmasını sağlar (137).
Askorbik Asit(C Vitamini)	C vitamini ekstrasellüler sıvıların en önemli antioksidanıdır. Membran içindeki ve ekstrasellüler dokulardaki lipid peroksidasyonunu önler (135).
E Vitamini( $\alpha$ -Tokoferol)	Vücutta bulunan major zincir kırıcı antioksidandır. Hücre zarı fosfolipidlerinde bulunan poliansatüre yağasidlerini serbest radikal etkisinden korur (138).
Karotenoidler	Vitamin A'nın ön maddesi olup antioksidan özellik gösterdiği bulunmuştur. Lipit peroksidasyon zincir reaksiyonunu önleyebildiği tespit edilmiştir. En iyi singlet oksijen temizleyicidir (139).
Ürik Asit	Peroksinitrit, nitrik oksite karşı antioksidan rol oynar (140).
<b>Melatonin</b>	Melatoninin önemli bir özelliği lipofilik olmasıdır, hücrenin hemen bütün organallerine ve hücre çekirdeğine ulaşabilir ve böylece çok geniş bir dağılımda antioksidan özellik gösterir. En zararlı serbest radikal olan OH radikalini ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır. Antioksidan enzimleri stimüle eder (141).
Lipoik Asit	Lipid peroksidasyonunda görevli peroksil radikalini vitamin C ve vitamin E radikallerini etkisizleştirir. Metal şelasyonu yaparak antioksidan özellik gösterir (142).
Bilirubin	$\alpha$ -Tokoferol benzeri etkiyle lipid peroksidasyonunu önler. Serumdaki antioksidan kapasitenin önemli bir kısmını oluşturur (143).

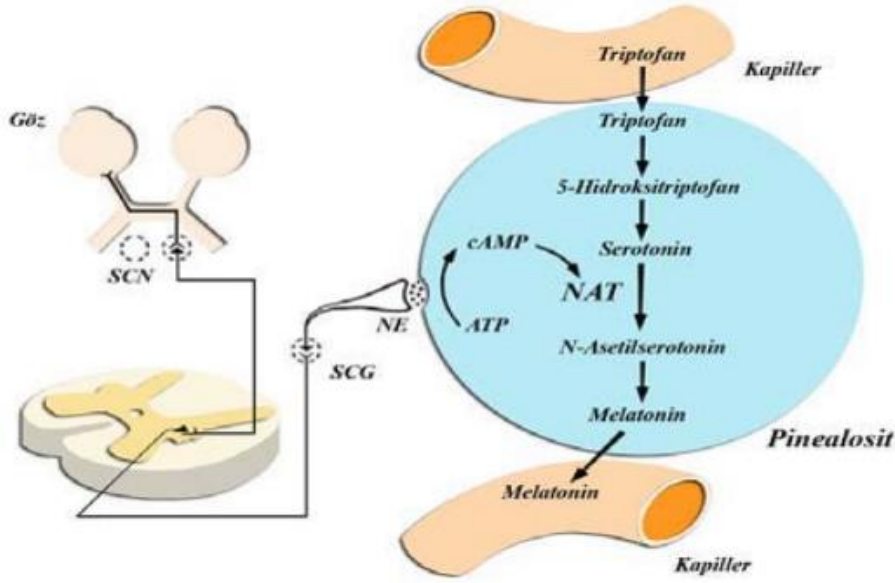
## Melatonin

Melatonin hormonu, ilk defa 1958 yılında Aaron Lerner tarafından tanımlanmıştı (144). Daha sonra 1993 yılında melatoninin bütün memeli hayvanlarda pineal bezden salgılandığı ve canlıların biyolojik ritmini düzenlediği gösterilmiştir (145).



Şekil -6 Melatonin (N-asetil-5metoksitriptamin) kimyasal yapısı (144).

Pineal bez insanlarda üçüncü ventrikülün arka üst kısmında yer alır ve bu bölgeye pineal sapı aracılığı ile bağlanır. Pineal bez insan ve diğer memeli türlerinde tek bölümden meydana gelir. Erişkin bir insanda ortalama 100-180 mg ağırlığında, 5-9 mm uzunluğunda, 3-6 mm genişliğindedir ve piamater ile sarılmıştır. Bezin kanlanması oldukça fazladır ve böbrekten sonra ikinci en fazla kanlanan organdır (146). Pineal bez pinealosit ve nöroglia hücrelerini içerir. Pineal bezin endokrin fonksiyonu sinirsel inervasyona bağlıdır. Bu nedenle nöroendokrin organ olarak kabul edilmektedir (147). Melatonin bir esansiyel amino asit olan triptofandan sentezlenir (148). Triptofan öncelikle hücre içine alınır. Daha sonra triptofan 5-hidroksilaz enzimi tarafından 5-hidroksitriptofana, 5-hidroksitriptofan da aromatik amino asit dekarboksilaz (dopa dekarboksilaz) etkisiyle serotonine (5-hidroksitriptamin) dönüştürülür. Serotonin, N-asetiltransferaz ile N-asetilserotonine ve son olarak da N-asetilserotonin hidroksiindol-O-metil transferaz (HIOMT) enziminin etkisi ile melatonin sentezlenir (149). Melatonin, pineal bezde depolanmadan pasif difüzyonla dolaşıma geçer. Lipofilik özelliği nedeniyle tüm doku ve sıvılara dağılır. Plazmada yaklaşık olarak % 70'i albumine bağlanarak taşınır (149).



Şekil 7. Melatonin sentezi (150)

İnsanlarda melatonin salgısının genellikle akşam 21:00-22:00 saatlerinde başladığı ve gece 02:00-04:00 saatleri arasında en üst noktasına ulaştığı bildirilmektedir. Serum melatonin konsantrasyonunun yaşa bağlı olarak değişiklik gösterdiği söylenmektedir. Üç aylıktan küçük bebeklerde melatonin salgısı oldukça azdır. Üç aylıktan büyük bebeklerde melatonin salgısı artmaya başlar ve gece en üst konsantrasyona bir ile üç yaş arasında ulaşır ve giderek azalır (149).

Melatonin salınımı için uyarılar suprachiasmatic nucleusdan (SCN) çıkmaktadır. Gün ışığı var olduğu zaman dilimi içerisinde, retinadaki fotoreseptör hücrelerinin hiperpolarize olduğu, bu durumda norepinefrin salınmasının baskılandığı ifade edilmektedir. Karanlıkla birlikte polarize olan fotoreseptör hücrelerinin norepinefrin salgılamaya başladığı bildirilmektedir. Norepinefrin triptofanın dolaşımdan beze girişini artırmakla birlikte, pinealosit membranındaki  $\beta$ -1 reseptörleri aracılığıyla membrandaki adenil siklazı stimüle etmekte ve hücre içi siklik adenzin monofosfat (cAMP) seviyelerini arttırmaktadır. cAMP etkisiyle, melatonin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan Nasetil transferaz aktivitesi artar ve böylece melatonin sentez ve salgılanması başlar (145). Melatoninin büyük çoğunluğu karaciğerde, bir kısmı da böbrekte metabolize edilmektedir. Karaciğerde 6-hidroksimelatonine metabolize olduğu ve sulfirik veya glukuronik asitle konjuge olduktan sonra idrarla atıldığı belirtilmektedir. Melatoninin idrardaki başlıca metaboliti 6-sulfatoksimeletonindir (147,149).

Melatonin hem yağda hem de suda çözünebilir özelliğe sahip olması nedeniyle çekirdek dahil hücrenin her organeline ulaşabilmektedir. Bu özelliğin DNA'nın oksidatif hasara karşı korunmasında önemli olduğu belirtilmektedir (151). Bu nedenle melatonin kanser oluşumunu engelleyebilecek ve kanser oluşuktan sonraki süreçte tabloyu hafifletebilecek kuvvetli antioksidan aktiviteye sahip olduğu ifade edilmekte ve melatoninin antioksidan özelliğini iki ana etki altında toplanmaktadır. Birincisi reseptörden bağımsız bir şekilde oksidan maddeye elektron vermesi yoluyla olan doğrudan süpürücü etkisi, ikincisi indirekt etki olarak adlandırılan endojen antioksidan mekanizmaları reseptör bağımlı olarak harekete geçirmesidir. Direkt süpürücü etkisi ile  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH^\bullet$ , peroksinitritler ( $ONOO^-$ ) gibi radikal ve reaktif maddeleri zararsız hale getirdiği belirtilmektedir. İndirekt etkisi ise CAT, SOD, GPx, GRx gibi antioksidan enzimlerin DNA seviyesinde ekspresyonlarını artırdığı ve nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Melatonin klasik antioksidanlardan (E vitamini, C vitamini,  $\beta$ -karoten vs.) farkı, klasik antioksidanlar etkilerini gösterdikten sonra prooksidan maddelere dönüşürler ancak melatonin oksidan maddelere etki ettikten sonra yine antioksidan etkili olarak kalır. Ayrıca melatoninin kanser gibi kronik oksidatif stres oluşturan hastalıklarda ortaya çıkan kısır döngüyü önlediği belirtilmektedir (150).

Melatoninin kardiyovasküler sistem üzerinde de koruyucu bir etkiye sahip olduğu, ateroskleroza engellediği, kan kolesterol metabolizmasını düzenlediği ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) metabolizmasında etkili olduğu belirtilmektedir (152).

## **2.9 . C-reaktif Protein ve HsCRP**

İmmunolojik yöntemlerle saptanabilen CRP pentametrik yapıda bir proteindir (153). Akut faz cevabı; ateş, lökositoz ve bazı plazma proteinlerinin düzeylerinde belirgin artışla karakterizedir. Hastaların klinik değerlendirmesinde akut faz cevabı; alttaki patolojinin varlığını, aktivitesini ve yaygınlığını yansıtır. Bu nedenle akut faz reaktanlarının monitörizasyonu, hastalığın ciddiyeti ve tedavinin etkinliği için objektif bir parametre sağlar (154).

Ölçmek için kullanılan geleneksel metodların alt ölçüm sınırı normal popülasyonun 90. persantili olan 3 mg/L düzeyindedir. Bu metodlarla sağlıklı bireylerde CRP ölçüldüğü zaman birçok kişinin CRP değeri <3 mg/L olarak bulunmaktadır. Sağlıklı kişilerin CRP mutlak değerlerini saptayabilmek için yüksek duyarlıklı yöntemler geliştirilmiştir. Ölçümlerinde HsCRP, alt ölçme düzeyi 0,15 mg/L düzeyidir

ki, bu değer normal popölasyonun 2,5' inci persantili civarına karşı gelmektedir (155). İnfeksiyon veya fiziksel travmalara bağlı, bazı hormon ve sitokinlerin uyarmasıyla karaciğerden sentezlenmektedir (156). IL-6, TNF- $\alpha$  gibi sitokinler aracılığı ile sentezi uyarılır. İnflamasyonun en önemli belirtecidir. Artmış CRP düzeyleri, inflamasyonun varlığını ve şiddetini belirlemektedir. Doku hasarı, inflamasyon ve infeksiyon, sitokin aracılığı ile CRP'nin dolaşımdaki düzeyini 1000 kata kadar arttırabilir. Artan CRP değerleri 7-12 gün içerisinde bazal düzeylere tekrar düşebilmektedir(157).

Son zamanlarda CRP ölçümünde 'high sensitif' veya 'ultra sensitif' ölçümler geliştirilmiştir. HsCRP olarak adlandırılan bu gösterge, periferik arteriyal hastaıklar yanında miyokardiyal infarktüs ve strokta da artar. Travma ve enfeksiyonlar da HsCRP düzeyini arttırır (158). Klinikte, bakteriyal enfeksiyonlarda arttığı, viral enfeksiyonlarda ise düzeyi azaldığı için ayırım amaçlı kullanılan bu belirteç, otoimmün hastalıkların da izlenmesinde kullanılan ve hastalık aktivasyonu ile artan bir belirteçtir (153). Enfeksiyon, travma, cerrahi ve akut enflamatuvar durumlarda nonspesifik olarak seviyesi artar (159). Ayrıca, kanser, transplantasyon cerrahisinde allogreft reddi, miyokard infarktüsü gibi bir çok hastalıkta izleme amaçlı olarak kullanılmaktadır (160). CRP, akut koroner sendromda da kullanılabilir. Akut miyokard infarktüsünden yaklaşık 6 saat sonra salınır, 50 saat gibi uzun bir sürede pik düzeyine ulaşır (161).

## **2.10. Kalp Hastalıklarında Oksidatif Stresin Rolü**

Oksijenin kısmi indirgenmesiyle oluşan singlet oksijen, süperoksit radikali, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve OH- radikali gibi aktive olmuş oksijen türleri oldukça reaktiftir ve kalp gibi organlarda toksik etkilere sebep olur (162).

Serbest oksijen radikalleri; hücre membranı proteinlerini yıkarak hücreleri öldürür; membran lipid ve proteinlerini yok ederek hücre membranını sertleştirip hücre fonksiyonunu önler; çekirdek membranını yararak çekirdekdeki genetik materyale etki edip DNA'yı kırılma ve mutasyonlara açık hale getirir; immün sistemdeki hücreleri yok ederek immün sistemi bozar.

Sonuçta, oksidatif stres DNA mutasyonları, hücre ölümleri ve hastalıkları gibi hasarlara neden olur. Moleküler, hücresel ve doku düzeyindeki oksidatif hasarın en aza indirilebilmesi için oksidanlar ve antioksidanlar arasında bir denge sağlanmalıdır. Kalp hastalıklarına karşı miyokardiyal savunma bu açıdan birkaç aşama gösterir. Birincil savunma hücre içi antioksidanlardan SOD, CAT, GPx ve GSH-redüktaz vb. oluşur. İkincil savunma lipolitik ve proteolitik enzimleri (proteaz, fosfolipaz, vb.) içerir.

Üçüncül savunma da, oksidatif stres sonucunda artan reaktif oksijen türleriyle başa çıkabilmek amacıyla, kalpteki gen ve proteinlerden (redoks duyarlı transkripsiyon faktörü olan) nükleer faktör kB (NF-kB) ve aktivatör protein I (AP-I) ile Bcl-2 geni sayesinde hücre içi antioksidanların üretimini artırılmasıdır (163).

Katekolaminerjik stresin indüklediği kalp hastalığını araştıran in vitro çalışmalarda, katekolaminlerin otooksidasyonunun serbest radikal üretimini başlatarak kardiyak disfonksiyona yol açtığına dair bulgulara ulaşılmıştır(164). Bunun yanında, miyokard infarktüsü sırasında iskemi-reperfüzyon hasarında serbest radikallerin rolü olduğu bildirilmiş ve bunun sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum ( $Ca^{2+}$ ) transportunda azalmayla oluştuğu gösterilmiştir (165). Bu in vitro ve in vivo çalışmalarda, önemli birçok kalp hastalığının patogenezinde serbest oksijen radikallerinin artmasının önemi ortaya konmuştur.

### **Endotel disfonksiyonu**

Endotel, vasküler tonus, trombosit adezyonu, inflamasyon, fibrinoliz ve vasküler proliferasyonu düzenleyen lokal medyatörler sağlayarak vasküler homeostazı korur. Endotel fonksiyonunun bozulması bu olayları olumsuz etkileyerek kardiyovasküler risk oluşturur (166). Bu alandaki gelişmeler, oksidatif stresin vasküler disfonksiyon mekanizmalarını kolaylaştırdığını düşündürmektedir. Oksidatif stres durumunda endotel hücreleri koruyucu fenotiplerini kaybeder ve proinflamatuvar moleküller sentezler (167). Bunlar arasında vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve monosit kemotaktik protein-1 yer almaktadır. ROT, NO inaktivasyonunu hızlandırarak vazomotor fonksiyonu bozar (168). Endotel hücrelerinden büyüme faktörlerinin sekresyonunu hızlandırarak endotel hücre proliferasyonuna sebep olur. Ayrıca, apoptotik sinyal aktivasyonu ile endotel hücre kaybına yol açar. (Şekil 8.)

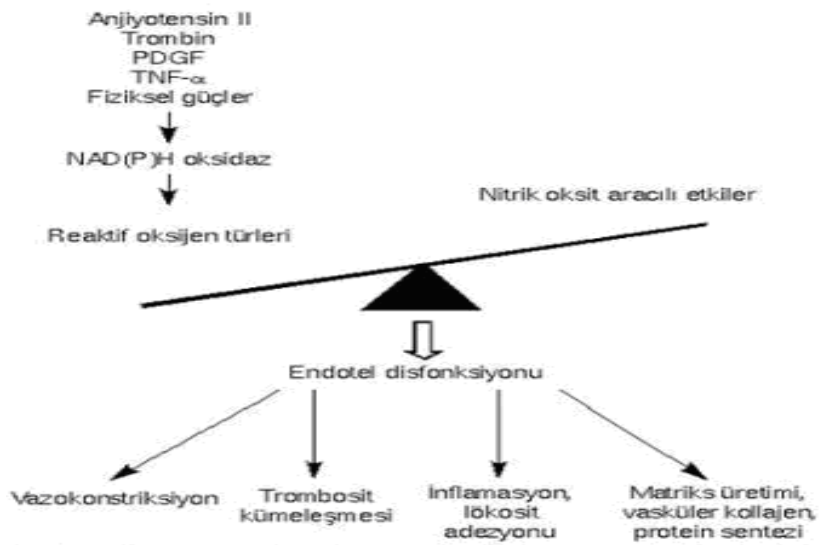
### **Ateroskleroz**

Ateroskleroz için risk faktörleri olan hiperlipidemi, DM, HT, sigara ve yaşlanma gibi etkenler, endotel, vasküler düz kas hücresi ve adventisyal hücrelerden reaktif oksijen türlerinin salınmasına neden olur (169). Bu ROT'lar da aterogenez sürecinde rol alan birçok önemli olayı başlatır. Bunlar arasında, adezyon molekülü ekspresyonu, vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu, endotelde apoptoz, lipidlerin oksidasyonu [okside düşük dansiteli lipoprotein (okside LDL)], proteolitik matriks

metalloproteinazların (MMP) aktivasyonu ve vazomotor aktivitede değişiklikler yer almaktadır. Bu süreçte, ksantin oksidaz, NAD(P)H oksidaz, nitrik oksit sentetaz (NOS) ve mitokondriyal enzimler önemli rol oynar (170). Erken dönemde endotel disfonksiyonuyla başlayan süreç, oksidan uyarının devamı ve antioksidan enzim aktivitesindeki yetersizlik devam ederse, hızla aterosklerotik plaktan aşikar koroner arter hastalığına kadar ilerleyebilir (171). İnsan koroner arterlerinden elde edilen örneklerde SOD gibi antioksidan enzim aktivitesinde azalmanın gösterilmiş olması, oksidatif stres ve ateroskleroz ilişkisinin güçlü bir kanıtıdır (172).

### Hipertansiyon

Dolaşımdaki homeostaz kontrolü, vasküler endotelin kimyasal, hormonal ve hemodinamik değişikliklere olan yanıtına bağlıdır. HT'da, endotelle ilişkili (prostaglandinler, endotelden salınan hiperpolarize edici faktör ve NO) vazodilatör sistemlerdeki bozukluk endotel disfonksiyonuna sebep olmaktadır (173). Birçok çalışmada, HT'de oksidatif stresin mikrovasküler düzeyde arttığı izlenmiştir (174,175). HT'de, serbest radikallerin yol açtığı NO yıkımı kritik rol oynar (173). Yine, NAD(P)H oksidaz ve ksantin oksidaz gibi süperoksit üreten enzimlerin hipertansiflerde yükseldiği bildirilmiştir (176). Hipertansif hastalarda kan SOD aktivitesinin düşük olduğu tespit edilmiştir (177,178). SOD'un, in vitro olarak endotel disfonksiyonunu düzeltebildiği ve SOD mimetiklerin (tempol) deney hayvanlarında kan basıncını düşürebildiği bilinmektedir (179).



Şekil 8. Vasküler fonksiyonda oksidatif stres ve nitrik oksit dengesi



Ayrıca, süperoksit anyonlar hipertansiyonla ilişkili kardiyak hipertrofi, inme ve böbrek hasarının gelişmesinde rol oynamaktadır (173). Kan basıncı normal olan sıçanlarda, tuz yüklemesinin dirençli damarlarda reaktif oksijen türlerinin üretimini artırdığı ortaya konmuştur (180). Ayrıca, HT'de vazokonstriktör siklooksijenaz ürünlerinin arttığı ve ksantin oksidaz yolundan oluşan  $O_2^{\cdot-}$  ve  $OH^{\cdot-}$  radikallerinin bu olayı olumsuz etkilediği gösterilmiştir (181). Tüm bunlar, ROT'ların HT'deki önemini ortaya koymaktadır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda prospektif olarak yapıldı.

Çalışma öncesinde tüm hastalara çalışma ayrıntılarını içeren bilgilendirilmiş onam formu verildi ve rızası alınan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Etik Kurulu'nun 26.11.2013 gün ve 2013/16-02 sayılı kararı ile onaylandı.

#### 3.1 Çalışma dizaynı ve hastalar;

Çalışmamıza, 2014-2015 yılları arasında K.S.Ü Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı poliklinik ve kliniğinde takip ve tedavisi yapılan hastalar arasından seçildi. Farklı nedenlerle yapılan görüntüleme çalışmaları sırasında, rastlantısal olarak adrenal kitle (insidentaloma) tespit edilen hastalar çalışmaya alındı.

Adrenal insidentaloma tespit edilen hastaların önce nonfonksiyone olduğunu kanıtlamak için, bazal hormon ve dinamik testleri yapıldı. Bu testler sonrası nonfonksiyone olan hastalar vaka grubu olarak çalışmaya alındı. Hiperkortizolizme ait bulgular olan; aydede yüz, buffalo hörgücü, santral obezite, mor stria, supraklavikuler yağ birikimi, dorsoservikal yağ yastığı, plethorik yüz görünümü, hirsutizm gibi fenotipik özellikler açısından, ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Bilinen sürrenal veya hipofiz girişimi olanlar, steroid kullananlar, tiroid disfonksiyonu olanlar, kanser hastalığı olanlar, bilinen koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Tetkiklerini tamamlamayan veya tetkik sırasında hiperfonksiyon tespit edilen hastalar (belirgin DHEAS yüksekliği, hiperaldosterolizm, cushing sendromu, feokromositoma) çalışma dışı bırakıldı. Hastaların 5 dakika dinlenme sonrasında oturur pozisyonda, sağ koldan, tansiyon arteriyel basınçları ölçüldü. Tüm hastaların boy (metre), kilogram (kg) ve vücut kitle indeksleri kaydedildi. VKİ ise  $\text{kilo/boy}^2$  ( $\text{kg/m}^2$ ) formülü ile hesaplandı. VKİ için  $18,5-24,9 \text{ kg/m}^2 = \text{normal kilolu}$ ,  $25-29,9 \text{ kg/m}^2 = \text{kilolu}$ ,  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  ise obez olarak değerlendirildi.

Vaka grubuna, nonfonksiyone adrenal insidentalması olan 30 hasta alındı. Bu hastaların içinde DM ve/veya HT olan 14 hasta ve ek hastalığı olmayan 16 hasta olduğu için kontrol grubu olarak 2 grup belirlendi.

Kontrol 1. Grup: Klinik olarak hiperkortizolizm şüphesi olmayan, 1mg DST baskılı (<1,8 mcg/dl), DHEAS normal (Kadın,35-430 ug/dl ; Erkek,80-560 ug/dl), tüm abdomen USG ile adrenal kitlesi olmadığı teyit edilen, DM ve/veya HT'si olan, yaş cinsiyet ve VKİ (19-45 kg/m<sup>2</sup>) olarak vaka grubu ile benzer 26 hasta kontrol 1 olarak seçildi.

Kontrol 2. Grup Klinik olarak hiperkortizolizm şüphesi olmayan ,1mg DST baskılı, DHEAS normal, tüm abdomen USG ile adrenal kitlesi olmadığı teyit edilen, kronik ilaç kullanımı olmayan, yaş, cinsiyet ve VKİ (19-45 kg/m<sup>2</sup>) olarak vaka grubuna benzer, tamamen sağlıklı, 24 kişi kontrol 2.grup olarak alındı.

### **3.1.1. Adrenal insidentolamalı hastaların fonksiyon değerlendirilmesi;**

Çalışma öncesinde saptanan adrenal kitlenin, hormon aktivitesinin belirlenmesi amacıyla; Na, K, ACTH, DHEAS ve plazma kortizolu için sabah 08.30'da kan örnekleri alındı.

**CS için:** Hastalara en yaygın kullanılan tarama testi olan 1 mg DST uygulandı. Saat 23.00'te 0.5 mg'lık deksametazon tabletten iki tane verilen hastadan, sabah en geç 08.30'da kortizol çalışıldı. Deksametazon sonrası kortizol değeri; 1,8 mcg/dl'nin altında ise baskılı kabul edildi. Eğer 1,8 mcg/dl'nin üzerinde ise, 2 gün 2 mg DST yapıldı. 1 mg DST ile baskılanmadığı için sadece 1 hastaya, 2 gün 2 mg deksametazon testi yapıldı ve kortizol değeri 1,8 mcg/dl'nin altına baskılandı.

**PH için:** Hastaların, gece boyu en az 4-6 saatlik istirahati takiben 2 saat dolaştıktan veya ayakta dik durduktan sonra, 15 dakikalık dinlenmeyi takiben alınan kan örneklerinde; PAK ile PRA'ya bakıldı. Renin: 5.3-34 pg/ml (Yatarak: 0,30-1,90 ng/ml/h, Ayakta: 0,48-4,88 ng/ml/h), Aldosteron: 38-313 pg/ml (Yatarak: 4,0-17,5 ng/dl, Ayakta: 4,50-30 ng/dl), PAK/PRA: ≤20 ng/dl/ng/ml değerleri normal olarak kabul edildi.

**Feokromositoma için:** Beş gün fenolik asit içeren yiyecek ve içeceklerden yoksun özel bir diyetten sonra, %25'lik hidroklorik asit eklenmiş kapta toplanan 24 saatlik idrarda; metanefrin-normetanefrin çalışıldı. Normal aralıkları idrar metanefrin için 52-341 ug/gün, normetanefrin için 88-444 ug/gün olarak alındı ve üst sınırın 1,5 katına kadar olan yükseklikler çalışmaya dahil edildi.

**Görüntüleme:** Hastalar bize BT veya MRG sonuçları ile geldi. Görüntülemeye maligniteyi düşündüren; 4 cm'den büyük, sınırları düzensiz, komşu yapılara invazyon

yapmış, heterojen dansiteli, lipitten fakir içeriğe sahip adrenal insidental kitlesi olan hastalar; çalışmaya dahil edilmedi. Görüntülemelerde, adenomun iki boyutu verildi.

### **3.1.2. Kan örneklerinin alınması ve değerlendirilmesi;**

Hastalardan, 8-10 saatlik açlık sonrası, sabah 8:30'da, oturur pozisyonda, antekübital bölgeden kan örnekleri alındı.

Tüm hastalar, gece 24:00 ile sabah 8:00 arasında olan tüm idrarlarını (ilk idrar dahil) melatonin çalışmak için topladılar. Vakalar idrar örneklerini gece herhangi bir nedenle kalkmadıkları bir günde sabah gece boyunca mesanede birikmiş olan idrarlarını verdiler. Analiz edilinceye kadar idrar örnekleri -20 derecede saklandı.

#### **3.1.2.1. Bekletilmeden çalışılan tetkikler;**

Hastaların Glukoz, Na, K, lipid profilleri [LDL, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserid (TRG)], Kortizol, İnsülin, ACTH, DHEAS düzeylerini içeren biyokimyasal ve hormonal parametreleri rutin laboratuvar yöntemleri ile çalışıldı. Çalışmamızda, rutin biyokimyasal ve hormonal tetkikler için kanlar, 8-10 saat açlık sonrası, sabah, antikoagülsüz, jelli, sarı kapaklı tüplere alındı. Biraz oda ısısında bekletildikten sonra, 4000 rpm'de (dakikadaki devir sayısı) 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası oluşan serumlar, rutin biyokimyasal ve hormonal tetkikler için kullanıldı. Lipid profili, Advia 1800 cihazı kullanılarak, spektrofotometrik yöntemle, insülin haricindeki hormon paneli (ACTH, DHEAS, Kortizol) Advia Centaur xp cihazı kullanılarak, Kemilüminesans yöntemle, insülin ise Immulite 2000 xp cihazı kullanılarak, Kemilüminesans yöntemi ile K.S.Ü Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında, bekletilmeden çalışıldı.

Açlık kan şekeri normal dahi olsa, Tip 2 DM tanısı olanlar hariç tüm hastalara 75 gr glukoz ile oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulandı. En az 8-10 saatlik açlık sonrası, 300 ml su içine karıştırılan 75 gr glukozun içimini takiben, 0 ve 2. saatlerde glukoz düzeyleri ölçüldü. Hastaların test sürecinde gıda alımlarına, sigara içmelerine ve aşırı fiziksel aktivitelerine izin verilmedi. Açlık plazma glukozu <100 mg/dl, OGTT 2.saat glukozu <140 mg/dl olarak saptandığında normal; açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl saptandığında bozulmuş açlık glukozu (BAG); OGTT 2.saati 140-199 mg/dl ise bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve açlık kan şekeri (AKŞ)  $\geq$  126 mg/dl veya OGTT 2.saati > 200 mg/dl ise DM tanısı konuldu. OGTT'deki bazal insülin ve glukoz

düzeyleleri esas alınarak, insülin direnci indeksi (HOMA-IR: homeostasis model assessment) vaka ve kontrol grupları için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı.

$$\text{HOMA-IR: } \frac{\text{Açlık plazma glukozu (mg/dl)} \times \text{Açlık plazma insülini (}\mu\text{IU/ml)}}{405}$$

405

Bu formüle göre HOMA-IR skorunun  $\geq 2.5$  olması, yüksek insülin direncini göstermektedir.

### **3.1.2.2. Saklanan kan ve idrar örneklerinde çalışılan tetkikler;**

Oksidatif stres ve antioksidan parametrelerinden; MDA, SOD, CAT, GPx, GSH için antikoagülanlı, mor kapaklı tüplere kan alındı. 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. MDA düzeyleri için plazma örnekleri alındı. SOD, CAT, GPx, GSH için eritrosit örnekleri Serum fizyolojik (SF) ile yıkanarak, her bir parametre için eppendorf tüplerine konuldu. Analiz yapıncaya kadar -20 derecede saklandı.

HsCRP, NO, 3-NTx için antikoagülanlı, jelli, sarı kapaklı tüplere kan alındı. 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek, üst kısım (süpernatant) eppendorf tüplerine alındı ve analiz edilinceye kadar -20 derecede saklandı.

### **3.1.2.3. Hemolizat Hazırlanması;**

Laboratuvara getirilen kanlar santrifüj tüplerine aktarılıp, santrifüjde 4000 rpm'de 5 dakika süre ile santrifüj edilip, plazmaları ayrıldı. Eritrosit pelletleri üzerine 3-4x hacim soğuk SF eklenip tüpler alt üst edilerek dikkatle karıştırıldı ve tekrar santrifüj edilip süpernatant atıldı. Süpernatant aspire edilirken eritrosit pelletleri üst kısmında tabaka oluşturan lökosit-trombosit içeriği de uzaklaştırıldı. İşlem en az üç kez (tamamen berrak süpernatant oluşuna dek) tekrarlanıp, analiz çeşidine göre hemolizat hazırlandı.

### **Katalaz (CAT) aktivite tayini**

Eritrositte CAT aktivitesi Beutler yöntemiyle saptandı (182). Reaksiyon karışımı; 1 M Tris-HCl pH 8.0 tampon, 10 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, belirli miktarda saf su ve enzim içeren hemolizattan oluşturuldu. Tepkime, 37 °C'de enzim tarafından yıkılan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin, 230 nm dalga boyunda ışık yolu 1 cm olan kuvars küvetlerde, 10 dakika süreyle her 5 dakikadaki absorbans değişimi izlenerek gerçekleştirildi. Kanda CAT aktivite sonuçları, Ü/g Hb protein olarak verildi.

### **Superoksit Dismutaz (SOD) aktivite tayini**

Eritrositte SOD aktivitesi, Fridovich yöntemiyle saptandı. (183). SOD aktivite tayini için hemolizat, 1:25 oranında 0.01 M Fosfat tampon pH 7.0 ile dilue edildi, bu dilüsyonda aktivite tayini yapıldı. Reaksiyon karışımı hemolizat, ksantin ve INT (p-iyodonitrotetrazolium viyole) içeren mikst substrat ve ksantin oksidazdan oluşmaktadır. Kör de tıpkı numune gibi hazırlanmakla birlikte; örnek yerine fosfat tamponu konuldu. Tepkime, 37 °C'de ışık yolu 1 cm olan kuvars küvetlerde numunenin 505 nm dalga boyunda havaya karşı ilk 30 saniyedeki başlangıç absorbanları (A<sub>1</sub>) okunarak gerçekleştirildi. Aynı anda kronometre çalıştırılarak 3 dakika sonra son absorbanları (A<sub>2</sub>) okundu ve değerler standart eğriden değerlendirildi. Kanda SOD aktivite sonuçları Ü/g Hb protein olarak verildi.

### **Glutatyon Peroksidaz (GPx) aktivite tayini**

Eritrositte GPx aktivitesi Beutler yöntemiyle saptandı. (182). Reaksiyon karışımı 1 mL' lik total volümde 100µL 1M Tris-HCl pH 8,0 tampon, 20µl 0,1M GSH, 100µL 10U/mL GR, 100µL 2mM NADPH ve belirli miktarda saf su ve enzim içeren hemolizat 37 C'de 10 dakika inkübe edildikten 10µL 7mM t-butil hidroperoksit konulduktan sonra başlatılır. Tepkime, enzim tarafından oksitlenen 1µmol NADPH'in 340 nm dalga boyunda ışık yolu 1cm olan kuvars küvetlerde 10 dakika süreyle her 5 dakikadaki absorban değişimi izlenerek gerçekleştirildi. Kanda GPx aktivite sonuçları Ü/g Hb protein olarak verildi.

### **Malondialdehit (MDA) tayini**

Plazmada MDA düzeyi Okawa yöntemiyle saptandı (184). Aerobik şartlarda pH 3.4'de tiyobarbitürik asit (TBA) ile numunenin inkübasyonu sonucu oluşan lipid peroksidasyonun sekonder ürünü olan MDA'nın TBA ile pembe renkli kompleks oluşturma esasına dayanır. Oluşan renk şiddeti ortamdaki MDA konsantrasyonu ile doğru orantılıdır; 532 nm'de spektrofotometrik olarak değerlendirildi. Çalışmamızda MDA düzeyleri sonuçları nmol/mL olarak verildi.

### **Nitrik oksit (NO) tayini**

Serumda Nitrik oksit (NO) tayini Griess reaksiyonu ve modifiye kadmiyum reaksiyonu ile üretilen nitrit sülfanilamid ve buna bağlı N-naftiletilediamin (NDA)

diazotizasyonu ile reaksiyon sonucu oluşan rengin 545 nm’de spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile belirlendi (185). Sonuçlar,  $\mu\text{mol/L}$  cinsinden tanımlandı.

### **Nitrotirozin (3-NTx), Melatonin ve HsCRP tayini**

Serum örneklerinde 3-NT, HsCRP düzeyleri ve idrarda melatonin çift sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü.

### **3.2. İstatistik;**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların ortalama standart sapma ( $\text{ort} \pm \text{std}$ ) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t testi, Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Üç grubun (vaka, kontrol 1 ve kontrol 2) ortalamaları arasında farkın anlamlı olup olmadığı Varyans Analizi (ANOVA, Analysis Of Variance) ile yapıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde ise Spearman’s rho (r) korelasyon testi kullanıldı. P değeri  $\leq 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4.BULGULAR

Çalışmaya, sürrenal insidentaloması olan 30 hasta (vaka grubu), DM ve/veya HT'si olan 26 hasta (Kontrol 1. grubu) ve 24 tamamen sağlıklı kişi (Kontrol 2. grubu) alındı.

### 4.1.Grupların özellikleri

#### Vaka grubu:

Hastaların 25'i (%83.3) kadın ve 5'i (%16.7) erkek idi. Hastaların 6'sında (%20) HT, 1'inde (%3.3) DM, 7'sinde (%23.3) HT+DM mevcuttu, 16 (%53.3) hastanın ise ek hastalığı yoktu. Hastaların 2'si (%6.7) ACEİ, 5'i (%16.7) KKB, 2'si (%6.7) ACEİ+KKB, 3'ü (%10) ACEİ + tiyazid, 2'si (%6,7) diğer ilaçlar, 16'sı (%53.3) ise ilaç almıyordu. Hasta grubunda bilinen diyabeti olan 8 (%26,7) hasta vardı. DM'si olan 8 hastanın; 5'i (%16,7) metformin, 2'si (%6,7) diğer oral antidiyabetik, 1'i (%3,3) insülin kullanıyordu. Diğer hastalara da OGTT yapıldığında, 2 (%9,1) hastaya DM tanısı kondu, 4 (%18,18) hastada BGT tespit edildi. Hastaların 16'sının (%53.3) ise glukoz metabolizması normaldi. Sürrenal adenomların 19'u (%63.3) sağ sürrenalde, 11'i (%36.7) ise sol sürrenal bezde idi Adenomların iki boyutu verilmişti. Birinci boyutun ortalaması  $20.4 \pm 7.26$  (12-40) mm ve ikinci boyutun ortalaması  $16 \pm 5.69$  (10-35) mm idi. Sürrenal insidentalomanın fonksiyon durumunu tespit etmek için 1 mg DST, 24 saatlik idrarda katekolamin metabolitleri, PRA ve PAK'ye baktığımızda:

Ortlama plazma kortizol=  $12.88 \pm 2.94$  (7.34-19.6)

1 mg Dexm supresyon sonucu= $1.11 \pm 0.38$  (0.51-1.76)

İdrar metanefrin (normal: 52-341ug/gün):  $120.98 \pm 88.39$  (14.70-364)

İdrar normetanefrin (normal: 88-444 ug/gün):  $274.18 \pm 128.15$  (54.80-476.00)

Renin: 5.3-34 pg/ml (Yatarak: 0,30-1,90 ng/ml/h, Ayakta: 0,48-4,88 ng/ml/h)

Aldosteron: 38-313 pg/ml (Yatarak: 4,0-17,5 ng/dl, Ayakta: 4,50-30 ng/dl)

PAK/PRA:  $\leq 20$  ng/dl/ng/ml idi.

**Kontrol 1. grup (DM/HT):** Hastaların 24'ü (%92.3) kadın ve 2'si (%7.7) erkekti, 9 'unda (%34.6) HT, 10'unda (%38.5) DM ve 7'sinde (%26.9) DM+HT mevcuttu. Hastaların 3'ü (%11,5) ACEİ, 6'sı (%23,1) KKB, 2'si (%7,7) ACEİ+KKB, 2'si (%7,7) ACEİ+diüretik, 3 (%11,5) diğer ilaçlar, 10'u (%38,5) ise ilaç kullanmıyordu. Hastaların 17'sininin (%65,4) bilinen DM'si vardı. DM'si olan



hastaların,4'ü (%15,4) metformin, 5'i (%19,2) diğer oral antidiyabetikleri, 8'i ise (%30,8) insülin kullanıyordu. OGTT yapılan hastaların da 2'sinde (%7,7) BGT ve 7'sinde (%26,9) ise OGTT normaldi. Diyabetik hastaların (n=16) ortalama HbA1c'si (%):  $7,55 \pm 1,30$  (5,70-10,50)

**Kontrol 2. grup:** Sağlıklı kişilerden oluşan grubun 20'si (%83.3) kadın ve 4'ü (%16.7) erkek idi. Hastalığı olan ve ilaç kullanan yoktu.

#### 4.2. Grupların Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen üç grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ( $P=0.551$ ). Diğer parametrelerin karşılaştırması ise tablo 10. ve 11.'de verilmiştir.

Vaka ve Kontrol 1.gruplar karşılaştırıldığında, cinsiyet ve ilaç kullanımı açısından fark yokken ( $p=0.28$  ve  $p=0.88$ ), ek hastalık açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p=0.003$ ). (Çünkü hasta grubunda 16 tane ek hastalığı olmayan hasta vardı)

Sağlıklı grubun oluşturduğu kontrol 2.grup ile vaka grubu arasında, cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0.65$ ). Ancak ek hastalık ve ilaç kullanımı açısından karşılaştırma yapılmadı.

Gruplar arasında, yaş açısından istatistiksel fark yoktu ( $p=0,11$ ).

VKİ yönünden, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,11$ ). Ancak hasta grubunda,VKİ'si daha yüksek gözledik.

Gruplar arasında STA açısından, anlamlı fark saptadık ( $p<0,001$ ). Vaka grubunda, diğer iki gruba kıyasla STA'yı, daha yüksek olduğunu gözledik ( $136,5 \pm 17,33$ ). Vaka grubu ile sağlıklı grubun oluşturduğu kontrol 2. grubu arasında fark, ileri düzeyde anlamlıydı ( $p<0.001$ ), vaka ile kontrol 1. grup arasındaki fark ise anlamlı değildi ( $p=0,24$ ).

Gruplar arasında, DTA açısından, anlamlı fark vardı ( $p=0,006$ ). Vaka grubunda DTA'yı, kontrol 1'den daha düşük ( $p=0,84$ ); kontrol 2. gruba göre daha yüksek ölçtük ( $p=0,008$ ).

Açlık kan şekerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izledik ( $p=0.02$ ). Vaka grubunda, kontrol 2. gruba göre AKŞ'yi daha yüksek saptadık ( $p=0,005$ ).

İkinci saat tokluk kan şekeri (TKŞ) açısından, gruplar arasında anlamlı fark bulduk ( $p< 0,001$ ). Vaka ile kontrol 1.grup arasında anlamsız ( $p=0,10$ ), sağlıklı kişileri kapsayan kontrol 2. grupları arasında ise anlamlı ( $p=0,001$ ) fark gözledik.

Gruplar arasında LDL, HDL ve TRG değerleri açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0,20$ ,  $p=0,75$ ,  $p=0,30$ ).

Grupları, 1 mg DST açısından karşılaştırdığımızda, anlamlı fark saptadık ( $p<0,001$ ). Vaka grubunda kontrol 1.gruba göre 1mg DST sonrası kortizol seviyesi anlamlı, yüksek ( $p=0,001$ ); kontrol 2.gruba göre de yine anlamlı ve yüksek saptadık ( $p<0,001$ ).

HOMA-IR açısından, gruplar arasında sınırda anlamlı fark vardı ( $p=0,05$ ). Vaka grubu ile kontrol 1. grup arasında fark, sınırda anlamlı idi ( $p=0,05$ ). HOMA-IR'yi, vaka grubunda kontrol 1'e göre daha düşük ( $p=0,05$ ), kontrol 2'ye göre daha yüksek ( $p=0,53$ ) saptadık.

Gruplar arasında insülin açısından anlamlı fark izlemedik ( $p=0,25$ ).

Sabah, bazal kortizol değerleri açısından, gruplar arasında istatikselsel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,15$ ). Vaka grubu ile, kontrol 2.grubu karşılaştırdığımızda kortizolün, vaka grubunda daha yüksek seviyede olduğunu gözledik ve bu farkı istatikselsel olarak sınırda anlamlı kabul ettik ( $p=0,05$ ).

Gruplar arasında ACTH açısından, anlamlı fark saptadık ( $p<0,001$ ). Vaka grubu ile hem kontrol 1.grup hem de kontrol 2.grup arasında anlamlı fark vardı ( $p<0,001$ ,  $p=0,003$ ). ACTH seviyesinin, vaka grubunda, en düşük olduğunu gözledik ( $16,11\pm 5,51$ ).

DHEAS yönünden, gruplar arasında anlamlı fark vardı ( $p <0,001$ ). DHEAS seviyesi, vaka grubunda en düşüktü ( $64,52\pm 47,50$ ). Vaka grubunu; hem kontrol 1., hem de kontrol 2. grup ile ayrı ayrı karşılaştırdığımızda aralarında anlamlı fark saptadık ( $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ).

Tablo 10 ;Çalışmaya dahil edilen grupların KVH risk göstergeleri olan parametreler açısından karşılaştırılması

		N	Mean±Std. Deviation	Minimum	Maximum	P	P*
Yas	Vaka	30	51,77 ± 8,23	34,00	65,00	*0,48	0,11
	Kontrol 1	26	53,84 ± 5,98	41,00	65,00	**0,54	
	Kontrol 2	24	49,83 ± 4,85	42,00	59,00	***0,09	
Vki	Vaka	30	34,42 ± 4,56	24,50	42,50	*0,07	0,11
	Kontrol 1	26	32,54 ± 2,81	27,40	41,20	**0,1	
	Kontrol 2	23	32,22 ± 4,83	22,64	42,90	***0,78	
STA (mm/hg)	Vaka	30	136,50 ± 17,33	80,00	167,00	*0,24	< 0,001
	Kontrol 1	26	130,81 ± 18,34	100,00	180,00	** < 0,001	
	Kontrol 2	24	113,46 ± 15,67	97,00	148,00	***0,001	
DTA( mm/hg)	Vaka	30	81,93 ± 11,34	50	99	*0,84	0,006
	Kontrol 1	26	82,50 ± 9,815	60	100	**0,008	
	Kontrol 2	24	73,75 ± 10,16	57	95	***0,003	
AKŞ(mg/dl)	Vaka	30	111,67 ± 40,70	77,00	213,00	*0,32	0,002
	Kontrol 1	26	122,12 ± 37,96	78,00	229,00	**0,005	
	Kontrol 2	24	88,38 ± 9,95	72,00	108,00	***< 0,001	
2. saat TKŞ (mg/dl)	Vaka	30	143,97 ± 57,65	71,00	287,00	*0,10	< 0,001
	Kontrol 1	26	172,27 ± 68,19	75,00	298,00	**0,001	
	Kontrol 2	24	103,92 ± 25,32	78,00	172,00	***< 0,001	
LDL (mg/dl)	Vaka	30	109,92 ± 33,12	60,70	203,50	*0,14	0,20
	Kontrol 1	26	122,99 ± 31,29	74,00	212,00	**0,89	
	Kontrol 2	24	108,70 ± 30,32	47,50	165,00	***0,11	
HDL (mg/dl)	Vaka	30	45,50 ± 9,10	28,30	62,00	*0,68	0,75
	Kontrol 1	21	46,60 ± 9,58	34,00	71,00	**0,67	
	Kontrol 2	22	44,41 ± 9,50	29,00	72,30	***0,46	
TRG(mg/dl)	Vaka	30	136,20 ± 65,11	61,00	278,00	*0,09	0,30
	Kontrol 1	26	170,89 ± 85,33	66,00	398,00	**0,40	
	Kontrol 2	24	155,29 ± 99,42	73,00	484,00	***0,55	
1mg DST (ug/dl)	Vaka	30	1,11 ± 0,38	0,51	1,76	*0,001	< 0,001
	Kontrol 1	26	0,81 ± 0,27	0,32	1,59	**< 0,001	
	Kontrol 2	24	0,61 ± 0,20	0,34	1,12	***0,004	
HOMAIR	Vaka	30	4,27 ± 2,71	0,57	14,31	*0,05	0,05
	Kontrol 1	25	6,20 ± 4,34	1,52	18,23	**0,53	
	Kontrol 2	22	3,71 ± 3,69	,82	15,57	***0,04	
insülin (µIU/ml)	Vaka	30	15,46 ± 7,40	2,00	34,00	*0,09	0,25
	Kontrol 1	25	20,77 ± 14,86	3,57	69,00	**0,81	
	Kontrol 2	22	16,24 ± 13,99	4,60	58,40	***0,29	
Kortizol (ug/dl)	Vaka	30	12,88 ± 2,94	7,34	19,60	*0,61	0,15
	Kontrol 1	26	12,42 ± 3,71	7,80	19,40	**0,05	
	Kontrol 2	23	11,04 ± 3,78	6,47	20,00	***0,20	
ACTH ( pg/ml)	Vaka	30	16,11 ± 5,51	5,58	30,00	* < 0,001	< 0,001
	Kontrol 1	26	27,74 ± 11,05	11,60	53,00	**0,003	
	Kontrol 2	24	25,33 ± 12,85	5,80	55,00	***< 0,001	
DHEAS (ug/dl)	Vaka	30	64,52 ± 47,50	12,10	181,00	*0,001	< 0,001
	Kontrol 1	26	114,46 ± 47,01	46	210,00	**< 0,001	
	Kontrol 2	24	123,58 ± 57,02	29	226,00	*** 0,8	

\*: vaka ve birinci kontrolün karşılaştırması sonucu P değeri \*\*: vaka ve ikinci kontrolün karşılaştırması sonucu P değeri, \*\*\* kontrol 1 ve kontrol 2 karşılaştırılması sonucu P değeriP\*: üçgrubun karşılaştırması sonucu P değeri, P: grupların ikiye karşılaştırılması sonucu P değeri

Tablo 11. Çalışmaya dahil edilen grupların oksidatif stres, melatonin ve HsCRP parametreleri yönünden karşılaştırılması

		N	Mean±Std. Deviation	Minimum–Maximum	P	P*
MDA (nmol/mL)	Vaka	30	4,51 ± 1,39	2,52 – 7,93	*<0,001	<0,001
	Kontrol 1	26	3,29 ± 0,75	2,04 – 5,02	**<0,001	
	Kontrol 2	24	2,02 ± 0,33	1,55 – 3,12	***<0,001	
CAT( Ü/g Hb )	Vaka	30	164,45 ± 50,26	107,03 – 335,65	*<0,001	<0,001
	Kontrol 1	26	377,91 ± 129,60	203,65 – 767,48	**0,005	
	Kontrol 2	24	212,09 ± 68,84	103,56 – 355,37	***<0,001	
SOD (Ü/g Hb)	Vaka	30	17,23 ± 5,05	10,94 – 29,97	*<0,001	<0,001
	Kontrol 1	26	51,27 ± 19,16	15,14 – 83,10	** <0,001	
	Kontrol 2	24	30,54 ± 6,86	20,59 – 43,15	***<0,001	
HsCRP mg/L	Vaka	30	2,59 ± 0,79	0,93 – 4,48	*<0,001	<0,001
	Kontrol 1	26	1,37 ± 0,63	0,16 – 2,71	**<0,001	
	Kontrol 2	24	1,24 ± 0,52	0,54 – 2,28	***0,45	
Melatonin pg/ml	Vaka	30	60,60 ± 14,51	34,00 – 89,00	*<0,001	<0,001
	Kontrol 1	26	79,73 ± 14,61	47,00 – 101,00	**<0,001	
	Kontrol 2	24	90,25 ± 12,04	75,00 – 123,00	***0,008	
NO µmol/L	Vaka	30	19,30 ± 2,63	12,87 – 24,72	*<0,001	<0,001
	Kontrol 1	26	14,83 ± 1,80	11,06 – 19,21	**<0,001	
	Kontrol 2	24	7,99 ± 1,46	5,28 – 11,02	***<0,001	
GPx (Ü/g Hb)	Vaka	30	12,74 ± 3,21	8,03 – 19,36	*<0,001	<0,001
	Kontrol 1	26	46,63 ± 7,89	35,26 – 67,02	**<0,001	
	Kontrol 2	24	33,40 ± 6,24	24,02 – 44,57	***<0,001	
GSH µmol/g hb	Vaka	30	3,38 ± 0,88	1,96 – 4,87	*<0,001	<0,001
	Kontrol 1	26	11,13 ± 2,03	6,78 – 16,27	**<0,001	
	Kontrol 2	24	7,89 ± 1,17	5,87 – 10,02	***<0,001	
3-NTx µmol/L	Vaka	30	152,71 ± 18,38	117,83 – 198,45	*<0,001	<0,001
	Kontrol 1	26	125,40 ± 13,26	96,24 – 163,26	**<0,001	
	Kontrol 2	24	86,56 ± 15,27	56,03 – 116,02	***<0,001	

\*: vaka ve birinci kontrolün karşılaştırması sonucu P değeri  
 \*\*: vaka ve ikinci kontrolün karşılaştırması sonucu P değeri  
 \*\*\* kontrol 1 ve kontrol 2 karşılaştırılması sonucu P değeri  
 P\*: üç grubun karşılaştırması sonucu P değeri  
 P: grupların ikişer ikişer karşılaştırılması sonucu P değeri

### 4.3. Grupların, Oksidatif Stres, Melatonin ve HsCrip Yönünden Karşılaştırılması

#### Oksidan parametreler;

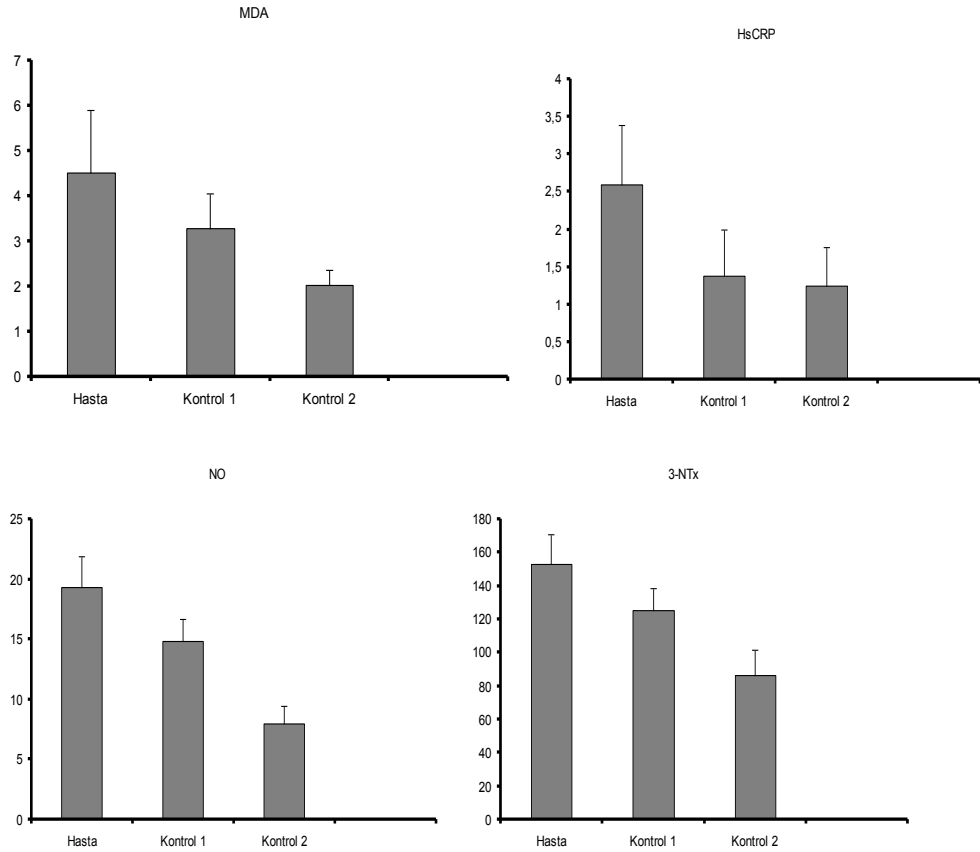
Gruplar arasında, MDA açısından anlamlı fark saptadık (p<0,001). MDA, vaka grubunda en yüksek seviyede idi (4,51±1,39). Vaka grubu ile ayrı ayrı, hem kontrol

1.'i, hem de kontrol 2.grubu karşılaştırdığımızda, aralarında anlamlı fark gözledik ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ).

HsCRP açısından, gruplar arasında anlamlı fark bulduk ( $p<0,001$ ). İnflamasyon belirteci olarak kullandığımız bu parametrenin vaka grubunda en yüksek düzeyde olduğunu gözledik ( $2,59\pm 0,79$ ). Vaka grubu ile, hem kontrol 1 hem de kontrol 2.grup arasındaki fark,istatiksel açıdan anlamlı idi ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). HsCRP , kontrol 2.grupta en düşük seviyede idi.

Gruplar arasında NO açısından anlamlı farklılık bulduk ( $p<0,001$ ). NO'yu ,hem kontrol 1. grup, hem de kontrol 2.gruba göre anlamlı ve daha yüksek saptadık ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ )

3-NTx açısından gruplar arasında anlamlı fark saptadık ( $p<0,001$ ).İki kontrol grubuna göre vaka grubunda daha yüksek seviyede bulduk ve bu farklılık istatiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ).



Şekil 9: Vaka ve kontrol gruplarında MDA, HsCRP, NO, 3-NTx seviyelerinin karşılaştırılması

### **Antioksidan parametreler;**

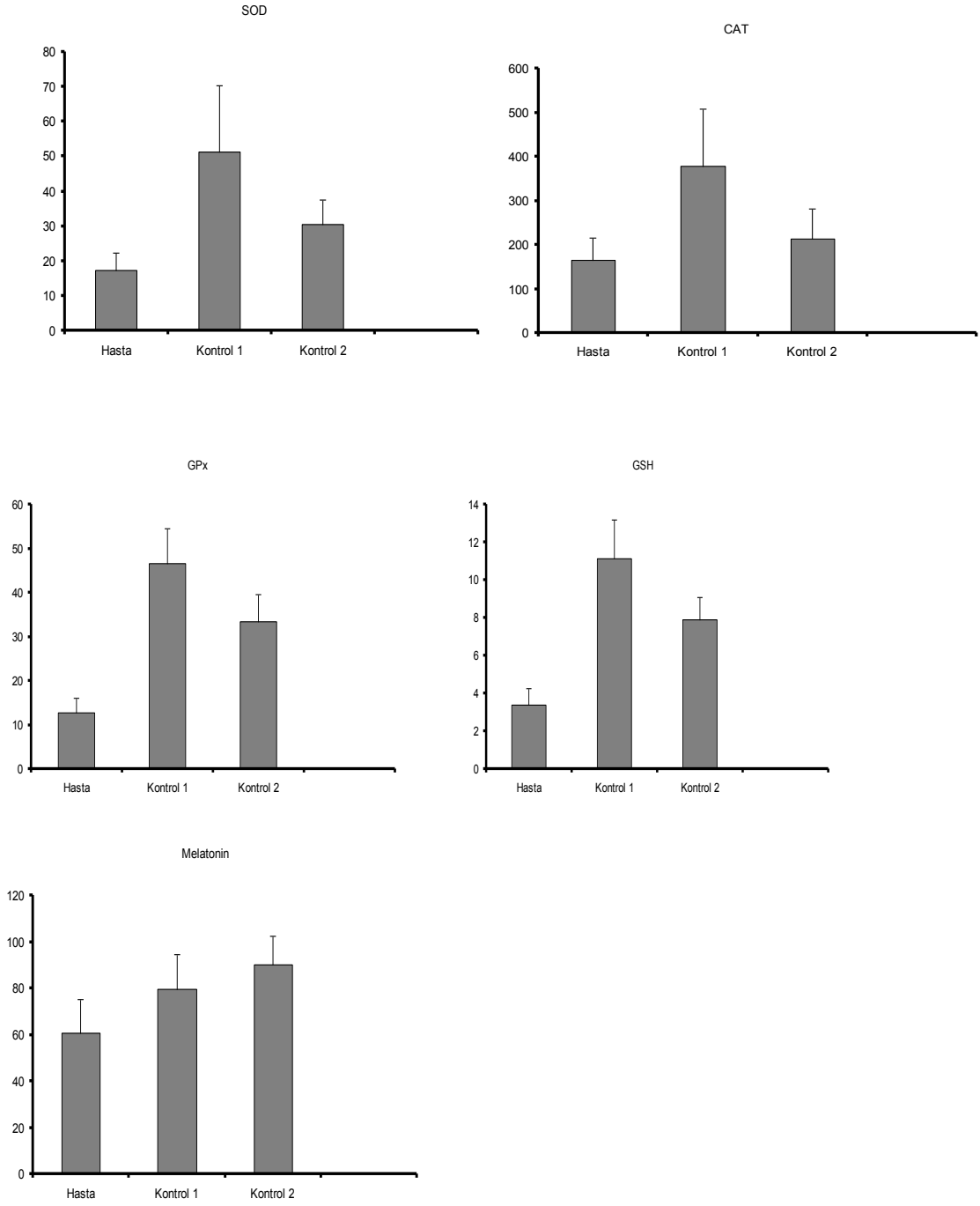
Gruplar arasında, SOD açısından anlamlı fark gözledik ( $p<0.001$ ). Adrenal insidentaloması olan vaka grubunda SOD'u, belirgin olarak en düşük seviyede saptadık ( $17,23\pm5,05$ ). Vaka grubunu diğer iki kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırdığımızda, istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk ( $p<0.001$ ).

CAT açısından, grupları karşılaştırdığımızda, gruplar arasında anlamlı fark izledik ( $p<0.001$ ) Vaka grubu ile, hem kontrol 1, hem de kontrol 2. grup arasındaki farkı anlamlı bulduk ( $p<0.001$ ,  $p= 0,005$ ). CAT, en düşük seviyede, adrenal insidentaloması olan vaka grubunda; en yüksek ise kontrol 1. grupta idi.

Gruplar arasında, GPx yönünden anlamlı fark bulduk ( $p<0.001$ ). GPx seviyesini, vaka grubunda en düşük gözledik ( $12,74 \pm 3,21$ ). Kontrol 1. grupta en yüksek seviyede saptadık.

GSH yönünden gruplar arasında anlamlı fark vardı ( $p<0.001$ ). Ayrı ayrı karşılaştırıldığında, vaka grubunda diğer gruplara göre GSH'ın, istatistiksel olarak anlamlı ve en düşük seviyede olduğunu gözledik ( $p<0.001$ ), ( $3,38\pm0,88$ ). Kontrol 1. grupta en yüksek seviyede idi.

Melatonin açısından gruplar arasında anlamlı fark gözledik ( $p<0.001$ ). Melatoninini, vaka grubunda en düşük seviyede saptadık ( $60,60\pm14,51$ ). Vaka grubunu, kontrol grupları ile ayrı ayrı karşılaştırdığımızda da anlamlı fark gözledik ( $p<0.001$ ). Kontrol 2. grupta melatonin, en yüksek seviyede idi.



Şekil10 : Vaka ve kontrol gruplarında SOD,CAT, GPx,GSH, Melatonin seviyelerinin karşılaştırılması

**Ek hastalık ve ilaç kullanımı dışlanırsa:** Adrenal insidentalomanın net etkisini belirleyebilmek için, vaka grubu içerisinde ilaç kullanımı ve ek hastalığı olmayan 16 vaka ile (n=16), yine ek hastalığı, ilaç kullanımı, adrenal insidentaloması olmayan 24

sağlıklı kontrol 2. grubu, KVH risk faktörleri, oksidatif stres ve antioksidan parametreler açısından karşılaştırdık (Tablo 12.)

Tablo 12. Ek hastalığı olmayan, Vaka grubu (n= 16) ile sağlıklı Kontrol 2. grubunun KVH risk göstergeleri olan parametreler açısından karşılaştırılması

Değişken	Vaka (n=16) ort±sd	Kontrol 2 (n=24) ort±sd	P
<b>Yas</b>	50,94±9,26	49,83 ±4,85	0,24
<b>Vki</b>	32,99±4,74	32,22±4,83	0,63
<b>STA</b>	129,06±18,37	113,46±15,67	0,01
<b>DTA</b>	76,81±10,13	73,75±10,16	0,36
<b>AKŞ</b>	100,81±33,04	88,38±9,95	0,10
<b>2.saat glukoz</b>	123,50±57,59	103,91±25,32	0,22
<b>LDL</b>	105,58±31,05	108,70±30,32	0,76
<b>HDL</b>	42,59±7,77	44,40±9,50	0,52
<b>TRG</b>	117,88±47,46	155,29±99,41	0,17
<b>1mg DST</b>	1,02±0,37	0,60±0,20	0,001
<b>HOMAIR</b>	3,23±1,41	3,71±3,69	0,58
<b>İnsülin</b>	13,13±4,79	16,24±13,99	0,40
<b>Kortizol</b>	13,39±3,45	11,04±3,78	0,05
<b>ACTH</b>	15,78±6,35	25,33±47,24	0,009
<b>DHEAS</b>	55,66±40,46	123,90±57,93	<0,001
<b>MDA</b>	4,30±1,36	2,02±0,33	<0,001
<b>CAT</b>	167,15±58,48	212,09±68,84	0,03
<b>SOD</b>	17,78±4,80	30,54±6,86	<0,001
<b>HsCRP</b>	2,62±0,80	1,24±0,52	<0,001
<b>Melatonin</b>	61,94±16,33	90,25±12,04	<0,001
<b>NO</b>	18,64±2,87	7,99±1,46	<0,001
<b>GPx</b>	13,57±3,47	33,40±6,24	<0,001
<b>GSH</b>	3,30±0,82	7,89±1,17	<0,001
<b>3-NTx</b>	156,64±22,53	86,56±15,27	<0,001

İlaç kullanımı, ek hastalığı olmayan, 16 adrenal insidentalomalı vaka ve tamamen sağlıklı olan kontrol 2. grubu karşılaştırıldığında, 1mg DST sonrası kortizol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk (p=0,001). Supresyon testi sonrası kortizol değerinin, ilaç kullanımı olmayan, adrenal insidental kitlesi olan vaka grubunda (n=16) daha yüksek olduğunu gördük( 1,02±,37). Aynı şekilde Sabah 8-10 saat açlıkta alınan bazal kortizol değerleri de vaka grubunda daha yüksekti ( 13,39±3,45). Bu fark, istatistiksel olarak sınırda anlamlıydı (p=0,05).

Her iki grup arasında ACTH açısından, anlamlı fark vardı (p=0,009). Ek hastalığı olmayan 16 vakada ACTH düzeyini, Kontrol 2 'ye göre daha düşük saptadık (15,78±6,35).



Ek hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan, Vaka grubu ile sağlıklı kontrol 2. grup arasında DHEAS açısından anlamlı fark gözledik ( $p < 0,001$ ). Vaka grubunda, DHEAS, daha düşük seviyede idi ( $55,66 \pm 40,46$ ).

KVH risk faktörleri olan insülin, AKŞ, LDL, TRG , HOMA-IR, STA ve DTA açısından ek hastalığı olmayan, 16 hastadan oluşan vaka grup ile kontrol 2 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlemedik

Oksidatif stres parametrelerinden olan MDA'yı, 16 hastalık vaka grubunda daha yüksek bulduk ( $4,30 \pm 1,36$ ). Bu fark, istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,001$ ).

Ateroskleroz için risk faktörlerinden, inflamasyon parametresi HsCRP, vaka grubunda yüksek düzeyde bulduk ( $2,62 \pm 0,80$ ), istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık ( $p < 0,001$ ).

Vaka grubunda NO ve 3-NTX'yi daha yüksek saptadık ve bu fark, istatistiksel anlamlı idi ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ).

Antioksidan parametrelerden SOD, GPx, GSH, Melatonin açısından iki grup arasında anlamlı olarak fark bulduk (hepsi  $p < 0,001$ ). On altı hastalık vaka grubunda, SOD, GPx, GSH, Melatonin daha düşük seviyede tespit ettik.

İki grup arasında CAT değerleri açısından da, anlamlı fark saptadık ( $p = 0,03$ ). Ek hastalığı olmayan adrenal insidentaloması olan, vaka grubunda, CAT'ın daha düşük seviyede olduğunu gözledik.

Tablo 13: Gruplardaki KVH risk göstergeleri ile Oksidatif stres, NO Melatonin, HsCRP ve antioksidan parametreler arasındaki Korelasyon

	MDA	CAT	SOD	HsCRP	Melatonin	NO	GPx	GSH	3-NTx
Yaş r (p)	0,16 (0,16)	-0,01 (0,90)	0,10 (0,36)	0,06 (0,60)	-0,2 (0,10)	0,29(**) (0,01)	0,03 (0,80)	0,06 (0,58)	0,31(**) (0,01)
Vki r (p)	0,23(*) (0,05)	-0,08 (0,5)	-0,12 (0,3)	0,2 (0,11)	-0,26(*) (0,02)	0,24(*) (0,03)	-0,22(*) (0,05)	-0,19 (1,0)	0,16 (0,18)
STA r (p)	0,45(**) (<0,001)	0,03 (0,8)	-0,04 (0,72)	0,28(*) (0,01)	-0,34(**) (<0,001)	0,49(**) (<0,001)	-0,16 (0,17)	-0,14 (0,21)	0,49(**) (<0,001)
DTA r (p)	0,25(*) (0,02)	-0,00 (1,0)	-0,9 (0,50)	0,20 (0,20)	-0,22(*) (0,05)	0,33(**) (<0,001)	-0,11 (0,34)	0,04 (0,74)	0,30(**) (0,01)
AKŞ r (p)	0,20 (0,20)	0,22(*) (0,05)	0,2 (0,20)	0,07 (0,52)	-0,18 (0,11)	0,32(**) (<0,001)	0,00 (1,0)	0,09 (0,41)	0,17 (0,13)
2.hGlukoz r (p)	-0,12 (0,30)	-0,22(*) (0,05)	-0,23(*) (0,04)	0,03 (0,83)	0,16 (0,17)	-0,35(**) (<0,001)	-0,12 (0,30)	-0,15 (0,18)	-0,27(*) (0,02)
LDL r (p)	0,00 (1,0)	0,22 (0,05)	0,05 (0,64)	-0,10 (0,37)	0,01 (0,92)	0,03 (0,80)	0,15 (0,19)	0,06 (0,60)	-0,02 (0,85)
HDL r (p)	0,03 (0,77)	0,24(*) (0,04)	0,07 (0,56)	-0,09 (0,47)	0,06 (0,60)	0,09 (0,46)	0,10 (0,40)	0,01 (0,91)	-0,05 (0,70)
TRG r (p)	-0,07 (0,54)	0,05 (0,65)	0,11 (0,33)	-0,09 (0,41)	0,08 (0,48)	-0,05 (0,65)	0,19 (0,10)	0,22(*) (0,05)	-0,06 (0,60)
1mg DST r (p)	0,34(**) (<0,001)	-0,22 (0,05)	-0,24(*) (0,03)	0,23(*) (0,05)	-0,30(**) (0,01)	0,57(**) (<0,001)	-0,44(**) (<0,001)	-0,43(**) (<0,001)	0,51(**) (<0,001)
HOMAIR r (p)	0,062 (0,60)	0,14 (0,24)	0,05 (0,70)	-0,10 (0,37)	-0,12 (0,30)	0,12 (0,31)	0,19 (0,10)	0,21 (0,07)	-0,05 (0,68)
insülin r (p)	0,02 (0,88)	0,08 (0,48)	0,01 (0,92)	-0,11 (0,36)	-0,07 (0,53)	0,02 (0,87)	0,21 (0,07)	0,18 (0,11)	-0,12 (0,30)
Kortizol r (p)	0,15 (0,18)	0,08 (0,50)	-0,01 (0,94)	-0,05 (0,65)	-0,05 (0,66)	0,19 (0,09)	-0,04 (0,70)	-0,05 (0,66)	0,16 (0,17)
ACTH r (p)	-0,23(*) (0,04)	0,36(**) (0,01)	0,35(**) (0,02)	-0,42(**) (<0,001)	0,30(**) (0,007)	-0,23(*) (0,04)	0,48 (0,10)	0,5(**) (<0,001)	-0,28 (*) (0,01)
DHEAS r (p)	-0,32(**) (0,005)	0,14(*) (0,21)	0,15 (0,18)	-0,19 (0,09)	0,29(**) (0,001)	-0,42(**) (<0,001)	0,29(**) (0,009)	0,32(**) (0,005)	-0,34(**) (0,002)

#### 4.4. Vaka ve Tüm Kontrol Grubunda Korelasyon

##### Spearman's;

##### Yaş ;

- NO ile r : 0,29, p=0,01, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- 3-NTx ile r :0,31, p=0,01, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

##### Vki ;

- MDA ile r:0,23, p=0,05 zayıf düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Melatonin ile r: -0,26, p=0,02, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki
- NO ile r: 0,24, p=0,03, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- GPx ile r: -0,22, p=0,05, zayıf düzeyde anlamlı negatif ilişki

**STA ;**

- MDA ile r: 0,45, p<0,001, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- HsCRP ile r: 0,28, p=0,01, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Melatonin ile r: 0,34, p<0,001, ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki
- NO ile r: 0,49, p<0,001, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- 3-NTx ile r: 0,49, p<0,001, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki

**DTA;**

- MDA ile r: 0,25, p=0,02 önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Melatonin ile, r: -0,22, p=0,05 zayıf düzeyde anlamlı negatif ilişki
- NO ile r: 0,33, p<0,001 ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- 3-NTx ile r: 0,30, p=0,01 önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

**AKŞ;**

- CAT ile r:0,22, p=0.05, zayıf düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- NO ile r: 0,32, p<0,001, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki

**2.saat TKŞ;**

- CAT ile r: -0,22, p=0,05, zayıf düzeyde anlamlı negatif ilişki
- SOD ile r: -0,23, p=0,04, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki
- NO ile r: -0,35, p<0,001, ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki
- 3-NTx ile r:-0,27, p=0,02, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki

**HDL;**

- CAT ile r: 0,24, p=0,04 önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki

**TRG;**

- GSH ile r: 0,22, p=0,05, zayıf düzeyde anlamlı pozitif ilişki

**1mg DST;**

- MDA ile r: 0,34, p<0,001, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- CAT ile r: -0,22, p=0.05, zayıf düzeyde anlamlı negatif ilişki
- SOD ile r: -0,24, p=0,03, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki

- HsCRP ile r: 0,23, p=0,05, zayıf düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Melatonin ile r: -0,30, p=0,01, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki
- NO ile r: 0,57, p<0,001, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- GPx ile r: -0,44, p<0,001, ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki
- GSH ile,r: -0,43, p<0,001, ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki
- 3-NTx ile r: 0,51, p<0,001, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki

### **ACTH ;**

- MDA ile r:- 0,23, p :0,04, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki
- CAT ile r: 0,36, p: 0,01, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- SOD ile r; 0,35, p: 0,02, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- HsCRP ile r; -0,42, p<0,001, ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki
- Melatonin ile r; 0,30, p=0,007, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- NO ile r; - 0,23, p=0,04, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki
- GSH ile, r;0,50, p<0,001, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- 3-NTx ile, r; -0,28,p=0,01, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki

### **DHEAS:**

- MDA ile, r; -0,32, p=0,005, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki
- Melatonin ile r; 0,29, p= 0,001, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- NO ile, r; -0,42, p<0,001, ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki
- GPx ile r; 0,29, p=0,009,önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- GSH ile r; 0,32, p=0,005, önemli düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- 3-NTx ile r;- 0,34, p=0,002, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki

Tablo 14. Çalışmaya dahil edilen vaka ve kontrol gruplarında, DHEAS, Antioksidan ve Oksidan Parametrelerin Korelasyonu

		MDA	HsCRP	NO	3-NTx
CAT	r	-0,15	-0,34*	-0,12	-0,11
	p	0,19	0,002	0,30	0,33
SOD	r	-0,26*	-0,40**	-0,25*	-0,19
	p	0,02	<0,001	0,03	0,10
Melatonin	r	-0,48**	-0,43**	-0,58**	-0,60**
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
GPx	r	-0,43*	-0,60**	-0,50**	-0,42**
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
GSH	r	-0,38**	-0,58**	-0,43**	-0,43**
	p	0,001	<0,001	<0,001	<0,001
DHEAS	r	-0,31**	-0,19	-0,42**	-0,33**
	p	0,005	0,091	<0,001	0,002

**CAT:**

- HsCRP ile r;-0,34, p=0,002, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki

**SOD:**

- MDA ile, r; -0,26, p=0,02, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki
- HsCRP ile r; -0,40, p<0,001, ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki
- NO ile r; -0,25, p= 0,03, önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki

**Melatonin:**

- MDA ile r; -0,48, p<0,001, ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki
- HsCRP ile r; -0,43, p<0,001, ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki
- NO ile r;-0,58, p<0,001, ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki
- 3-NTx, r; -0,60, p<0,001, ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki

**GPx:**

- MDA ile r; -0,43, p<0,001, ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki
- HsCRP ile r; -0,60, p<0,001, ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki

- NO ile r; -0,50,  $p < 0,001$ , ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki
- 3-NT ile r; -0,42,  $p < 0,001$ , ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki

**GSH:**

- MDA ile r; -0,38,  $p = 0,001$ , ileri düzeyde anlamlı negaif ilişki
- HsCRP ile r; -0,58,  $p < 0,001$ , ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki
- NO ile r; -0,43,  $p < 0,001$ , ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki
- 3-NTx ile r; -0,43,  $p < 0,001$ , ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki

**DHEAS:**

- MDA ile r; -0,31,  $p = 0,005$ , önemli düzeyde anlamlı negatif ilişki
- NO ile r; -0,42,  $p < 0,001$ , ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki
- 3-NTx ile r; -0,33,  $p = 0,002$ , ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki

## 5.TARTIŞMA

Klinik olarak asemptomatik olup, adrenal dışı hastalıklar için yapılan batın görüntülemeleri sırasında saptanan kitleler adrenal insidentaloma olarak isimlendirilir. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler adrenal insidentalomanın artan sayıda tespiti ile sonuçlanmıştır, bu nedenle dünya genelinde milyonlarca kişide adrenal insidentaloma tespit edilmiştir (186). Adrenal insidentalomalar denilince çoğunlukla benign, asemptomatik lezyonlar olarak akla gelir. Ancak son çalışmalar bu lezyonlarda otonom kortizol salınımının ve HPA aksta anormallik varlığının düşünülenenden daha fazla oranda olduğunu göstermiştir. Bu hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı ve adrenal insidentaloma varlığının metabolik sendromun nedenlerinden biri olabileceği söylenmektedir (187). Ancak non-fonksiyonel adrenal insidentalomanın mı ateroskleroz ve metabolik sendrom riskini arttırdığı, yoksa bu tip adrenal tümörlerin kardiyometabolik risk faktörleri olan kişilerde mi daha sık görüldüğü net değildir.

Son yıllarda, metabolik sendrom ve ateroskleroz gelişiminde adipoz dokunun endokrin ve immün fonksiyonlarına yönelik adipositokinler, akut faz reaktanları ve inflamatuvar faktörler ile ilgili araştırmalara ağırlık verilmiştir (188).

Serbest radikal oluşumu ve antioksidan savunma sistemler arasındaki dengesizlik sonucu oluşan oksidatif stresin, lipidler, proteinler ve nükleik asitler başta olmak üzere çeşitli biyomoleküller üzerinde geniş kapsamlı bir hasara yol açtığı bilinmektedir. Oksidatif stresin birçok önemli patolojik süreçte rol oynadığı, son zamanlarda yapılan araştırma ve yayınlarda gösterilmiştir. Oksidatif stresin yol açtığı hasar; hiperglisemi, hipertrigliseridemi, hipertansiyon ve obezite gibi metabolik sendromu oluşturan kriterlerin patogenezinde de önemli rol oynamaktadır (189). Hiperglisemi; protein glikasyonu ve glukoz oksidasyonuna yol açarak serbest oksijen radikallerinin artmasına sebep olmaktadır. Serbest radikaller pankreatik beta hücre fonksiyon bozukluğuna ve GLUT4 reseptörleri etkileyerek insülin duyarlılığında azalmaya yol açarak tip II diyabet patogenezine katkıda bulunurlar. Oksijenin kısmi indirgenmesiyle oluşan singlet oksijen, süperoksit radikali, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve OH-radikali gibi aktive olmuş oksijen türleri kalp gibi organlarda toksik etkilere yol açar (164).

Bizim çalışmamız, nonfonksiyone adrenal insidentalomalı hastalarda oksidan ve antioksidan metabolizmayı birlikte ele alıp, inceleyen ilk çalışmadır. Bu çalışmamızdaki amacımız, nonfonksiyone adrenal insidentalomalar masum kitleler mi, hormon

sentezlemiyorsa veya malign kriterleri karşılamıyorsa bu kitleleri takipten çıkaralım mı? sorularına yanıt bulabilmektir. Bunu değerlendirmek için, 30 nonfonksiyone adrenal insidentaloması olan hastalarda oksidatif stres parametrelerinden MDA, NO, 3-NTx , antioksidan grubundan SOD, CAT, GPx, GSH ve melatonin, inflamasyon ve kardiyovasküler risk göstergesi HsCRP , HOMA, lipid parametrelerini, yaş, cinsiyet ve VKİ benzer adrenal insidentaloması olmayan kontrol grupları ile karşılaştırdık.

Literatürde adrenal insidentelomaların özellikle fonksiyonel olanlardaki kardiyovasküler risk değerlendirmesi yapılmışken, nonfonksiyone adrenal insidentelomaların risklerinin değerlendirildiği kapsamlı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Tauchmanova ve ark. adrenal insidentalomalı 126 hasta arasında SCS kriterlerine sahip 28 hastada kontrol grubuna kıyasla artmış kan basıncı, yüksek bel kalça oranı, yüksek TRG, total ve LDL- kolesterol, fibrinojen düzeyleri ve belirgin düzeyde artış gösteren karotis arter intima-medya kalınlığı ile anlamlı oranda artmış bir kardiyovasküler risk profili olduğunu göstermişlerdir (190). İtalya'da yapılan 1004 adrenal insidentalomalı hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada hipertansiyon prevalansı %42, obezite prevalansı %28, diyabet prevalansı ise %10 saptanmıştır (191). Adrenal İnsidentaloma İtalyan Çalışma Grubu tarafından gerçekleştirilen ve 887 hastayı inceleyen diğer bir çalışmada HT %46, obezite %36, DM ise %21 oranında saptanmıştır (192).

Bugüne kadar yayınlanmış literatür ile benzer olarak bizim çalışmamızda da adrenal insidentaloma ile başvuran hastalarda kadın hakimiyeti (%83,3) mevcuttu ve hastalar orta-ileri yaş (51,7±8,23) grubundaydı. Erbil Y. ve ark.'larının yaptığı çalışmada nonfonksiyone adrenal insidentaloması olan hastaların % 94 kadın ve hastaların yaş ortalamaları 49,1±12 olarak kaydedilmiştir (193). Mantero F. ve ark.'larının retrospektif bir çalışmasında, 26 merkezdeki adrenal insidental kitlesi olan 1096 vakanın % 53,2 si kadın olup yaş ortalamaları 58'di (194). Yaşlanma ile birlikte adrenal kortekste oluşan hipoperfüzyon ve iskemiye bağlı olarak adrenal korteks hücrelerinde meydana gelen kompensatuar hiperplazi adrenal lezyon gelişimine sebep olabilmektedir (29). Kadınlarda insidentaloma sıklığının fazla olması tanısal amaçlı görüntülemenin kadınlarda daha sık yapılmasına da bağlanabilmektedir. Otopsi çalışmalarından veya genel sağlık taramalarından elde edilen verilere göre prevalans açısından cinsiyet farklılığını gösteren net bir kanıt yoktur (195).

Çalışmamıza katılan tüm vaka grubuna dinamik sürrenal BT veya dinamik MRG ile görüntüleme yapılmıştı. Adrenal kitleleri değerlendirmek için kullanılan en yaygın non-invaziv görüntüleme yöntemi BT'dir. Çünkü BT normal adrenal dokuyu



tanımlamanın yanı sıra adrenal kitlelerde patolojik dokunun natürünü karakterize etmekte de oldukça yüksek başarıya sahiptir. Hastaların %36,6'sında sol sürrenalde ve % 63,4'ünde sağ sürrenalde adenomu olduğunu izledik. Literatüre göre de, adrenal kitleler; vakaların %50-60'ında sağ bezde, %30-40'ında sol bezde bulunur, %10-15'inde ise bilateral lokalizasyonludur (25). Bunun nedeninin görüntüleme amacıyla daha sık olarak kullanılan USG'nin sol adrenal bezin görüntülenmesinde BT'ye göre yetersiz olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Çünkü otopsi serilerinde her iki adrenal bez arasında benzer dağılım gözlenmektedir (196).

Çalışmamızda, vaka grubundaki hastaların %20 HT, %3.3 DM, %23.3, HT+DM mevcuttu. Non diyabetik olan 22 hastaya yaptığımız OGTT sonucunda, % 9,1 DM, %18,2 BGT tanısı koyduk. Tamamen sağlıklı 24 kontrol 2.gruba yaptığımız OGTT sonucunda ise, % 16,7 BGT tanısı aldı. Literatürde de adrenal insidentalomaların DM veya glukoz metabolizmasını olumsuz etkilediğine dair çalışmalar mevcuttur. Terzolo M. ve ark'larının yaptığı bir çalışmada, ek hastalığı ve risk faktörü olmayan adrenal insidentaloması olan 41 hasta (29 nonfonksiyonel, 12 SCS), ek hastalığı ve risk faktörü olmayan kontrol grubu ile karşılaştırılmış; 15 (% 36 ) hastaya BGT, 2 (%5) hastaya DM tanısı konmuş, kontrol grubunda ise sadece % 14 hasta BGT tanısı almıştır (187). Bu çalışmada hasta grubu içinde SCS olan vakalarda mevcuttu. Bizim çalışmamızda ise hepsi nonfonksiyone idi.

Literatürde adrenal insidentalomalı hastalarda, lipit profili ile ilgili net bir bilgi olmamakla birlikte, yapılan çalışmalarda bu konuyla ilgili çelişkili sonuçlar yer almaktadır. Erbil Y.ve ark.larının çalışmasında, nonfonksiyone adrenal insidentalomalı 35 hasta ile, sağlıklı VKİ, yaş olarak eşleştirilmiş 35 kişi ile karşılaştırdığında, LDL,TRG ve HDL adrenal insidentalomalı grupta daha yüksek bulunmuş. Ancak istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark görülmemiş (193). Yine Ermetici F. ve ark.larının 21 nonfonksiyone adrenal insidentalomalı hastayı, kontrol grubu ile karşılaştırdığı başka bir çalışmada total kolesterol ve TRG adrenal insidentalomalı grupta daha yüksek, HDL daha düşük gözlenmiş (197). Çalışmamızda üç gurubu kendi arasında karşılaştırdığımızda LDL, HDL, TRG, açısından anlamlı fark saptamadık ( $p>0.05$ ). Burada grupların ek hastalıklar açısından eşit olmamasının katkısı olabilir. Karbonhidrat metabolizması açısından değelnirdiğimizde, AKŞ, TKŞ, açısından gruplar arasındaki anlamlı düzeyde farklılık vardı. Gruplar arasındaki farkın en önemli nedeni, 2. Kontrolun tamamen sağlıklı gruptan oluşmasıdır. Bazal insülin düzeyleride birinci kontrolde daha yüksek olmakla beraber fark gruplar arasında anlamsızdı. HOMA

ise sınırdan anlamlıydı, burada fark da özellikle ek hastalığı olmayan kontrol 2 ile kontrol 1 arasından kaynaklanıyordu ( $P=0.04$ ). Gruplar homojen olmadığı için insidentolmanın karbonhidrat metabolizması üzerine etkisi direkt değerlendirilemiyordu. Ancak daha sonra homojenize ederek tekrar değerlendirdik (Tablo 12.). Buna göre hem AKŞ, hem TKŞ, vaka grubunda daha yüksekti ancak fark anlamlı değildi bunda vaka sayısının az olmasının katkısı olduğunu düşünüyoruz. İnsülin ve HOMA açısından ise yine fark yoktu. Lipid parametreleri açısından da fark yoktu. Buna göre adrenal insidentolmanın lipidler üzerine olumlu yada olumsuz bir katkısını tespit etmedik.

Cushing sendromunun en çok sivrilen özelliğinden biri hipertansiyondur. Birçok çalışma kortizol ve sistolik ile diyastolik TA arasında ilişki olduğunu göstermiştir (198-201). Bu ilişki HPA aksında ve sempatik sinir sisteminde aktivasyonla ilişkili stresin etkisine bağlanabilir (202). Gerçekte, metabolik sendromlu ve HT'li hastaların, sağlıklı bireylere göre daha yüksek idrar kortizolu ve metabolitlerine sahip oldukları görülmektedir (203). Yener S. yaptığı bir çalışmada 38 nonfonksiyone adrenal adenomu olan vakayı, 30; yaş, cinsiyet ve VKİ olarak eşleştirdiği sağlıklı bir grup ile karşılaştırmış. Adrenal insidentaloması olan grupta tansiyon arter basıncını kontrol gruba göre daha yüksek olduğunu saptamış. Çalışmada bu farkın, adrenal adenomlardaki kortizol otonomiye bağlı olabileceği belirtilmiş (204). Bizim çalışmamızda da gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında STA ve DTA açısından fark vardı ve fark çoğunlukla vaka ve kontrol 2 arasındaki farktan kaynaklanıyordu. Grupları homojenize ettikten sonra (Tablo12), STA açısından fark devam ederken, DTA vaka grubunda yine daha yüksekti (76 vs 73) ancak fark anlamsızdı. Grupları homojenize ettiğimizde vaka sayısı daha da azaldığı için fark anlamsız hale gelmiş olabilir.

Sabah kortizol değerini, 3 grubu da karşılaştırdığımızda nonfonksiyon adrenal insidentaloması olan vaka grubunda en yüksek saptadık ( $12,88\pm 2,94$ ). Ancak gruplar arasındaki fark anlamsızdı ( $p=0,15$ ). Gruplar homojenize edildikten sonra karşılaştırıldığında, bazal kortizol değerleri, 16 adrenal insidentalomalı vaka grubunda, sağlıklı kontrol 2 ye göre daha yüksekti ( $13,39\pm 3,45$  ve  $11,04\pm 3,78$ ). Bu fark, sınırdan anlamlı idi ( $p=0,05$ ). Çalışmamızda, tüm hastalarımızda, 1 mg DST sonrası kortizol değerleri  $< 1,8$  ug/dl olup hepsi suprese idi. Adrenal insidentaloması olan vaka grubunda, 1 mg DST sonrası kortizol değerini de en yüksek düzeyde saptadık ( $1,11\pm 0,38$ ). Gruplar arasında 1 DST sonrası kortizol açısından belirgin düzeyde anlamlı fark vardı ( $p<0,001$ ) Grupları homojenize ettiğimizde de , deksametazon supresyonu sonrası

kortizol, kontrol 2 ye göre yine yüksek düzeyde ve anlamlı idi (  $1,02 \pm 0,37$ ),  $p=0,001$ ). Bu sonuçlar normal sınırlar içerisinde de olsa, adrenal insidentolomalı hastalarda kortizol fazlalığının göstergesidir. Bu kortizol otonomiside insidentolmadaki hem karbonhidrat metabolizma bozukluğuna hem de HT'ye katkıda bulunur.

Gruplar arasında ACTH açısından, anlamlı fark saptadık ( $p<0,001$ ). Vaka grubu kontrol 1. ve kontrol 2.'de sırası ile 16,11; 27,74; 25,33 'idi. Görüldüğü gibi vaka grubunda en düşük düzeyde idi. Buda normal sınırlar içerisinde de olsa kortizol otonomisini desteklemektedir. DHEAS yönünden, gruplar arasında anlamlı fark vardı ( $p<0,001$ ). Vaka grubu kontrol 1. ve kontrol 2.'de sırası ile 64,52; 114,46; 123,58 olup, vaka grubunda en düşüktü. Gruplar homojenize edilerek karşılaştırma yaptığımızda, DHEAS açısından anlamlı farklılık devam ediyordu. Bu sonuçta normal sınırlar içerisinde de olsa kortizol otonomisine bağlı, ACTH düzeyinin baskılanmasının ve dolayısıyla DHEAS seviyesinin azalmasını açıklamaktadır. Bazı çalışmalar plazma kortizol seviyesi ile koroner arter hastalığı arasında ilişki olduğunu göstermiş (205,206); bazı çalışmalarda da sabah kortizolünün metabolik sendrom komponentleriyle ilişkili olduğu saptanmıştır (207,208). Yener S. ve ark.larının yaptığı bir çalışmada, nonfonksiyone adrenal insidentalomalı hasta grubunda da tansiyon arter basıncı, 1mg DST sonrası kortizol değeri, sağlıklı kontrol gruplarına göre yüksek bulunmuştur (204,209). Kortizol, stres yanıtında anahtar rol oynayan HPA aksın komponentidir (210) ve bazı immünsüpresif etkileri vardır (211). DHEA bir diğer adrenal korteks hormonudur ve seks hormonu prekürsörüdür, dolaşımında sülfatlı formu olan DHEA-S daha baskındır. DHEA/DHEA-S oranı kortizolün immünite üzerindeki olumsuz etkilerini önler (212,213). DHEA-S üretimi yaşla birlikte azalır, bu durum andropoz olarak adlandırılır. Kortizol üretimi ise sabit kalır, buna bağlı olarak kortizol/DHEA oranında artış izlenir. Bu artmış oran yaşa bağlı immünite kaybıyla ilişkilidir. İleri yaşta daha sık görülen adrenal insidentalomada DHEA-S bu nedenle de düşük saptanabilir (214,46). SCS'li olgularda bazal kortizol düzeyi normal olmasına karşın, kortizolün fizyolojik sirkadyen ritmi bozulmuştur (43,46), otonom kortizol üretimine bağlı ACTH sekresyonunda baskılanma serum DHEA-S düzeyinde azalmanın en sık rastlanan hormonal bozukluk olmasının nedenidir. DHEA-S'in anti-glukokortikoid aktivite yanı sıra nöroprotektif ve antiaterosklerotik etkisi vardır (215-217). Bazı epidemiyolojik çalışmalarda intima media kalınlığı (218,219) ve kardiyovasküler hastalıklar (220) için düşük DHEA-S düzeylerinin prediktif olduğu görülmüştür. Çalışmamızda adrenal insidentaloması olan vaka grubunda, her ne kadar

aşık veya kliniğe yansıyan bir hiperkortizolizm durumu olmasa da laboratuvar olarak SCS tablosuna benzer bir tablo mevcuttu. Hensen ve ark. 11 nonfonksiyone adrenal insidentalomalı hastada CRH yanıtlarını değerlendirdi. Bu hastaların hiç birinde 1 mg DST'lerinde anormallik yoktu. Hensen'in hastalarında kontrol gruplarına göre; uyarılmış kortizol anlamlı olarak yüksek, uyarılmış ACTH anlamlı olarak düşüktü. Bu da hastalarda adrenal otonominin bazı dereceleri olabileceğini göstermekteydi (193). Biz de nonfonksiyone adrenal insidentalomalı hastalardaki sinsi hiperkortizolizmin varlığının ACTH uyarısını baskılaması sonucu, DHEAS'ın yapımının azaldığını düşünüyoruz.

Son zamanlarda CRP ölçümünde 'high sensitif' veya 'ultra sensitif' ölçümler geliştirilmiştir. HsCRP olarak adlandırılan bu belirteç, periferik arteriyal hastalıklar yanında miyokardiyal infarktüs ve strokta da artar. Travma ve enfeksiyonlar da HsCRP düzeyini arttırır (158). Akut koroner sendromda da kullanılabilir. Akut miyokard infarktüsünden yaklaşık 6 saat sonra salınan bu parametre, 50 saat gibi uzun bir sürede pik düzeyine ulaşır (161). Çalışmamızda, gruplar arasında HsCRP açısından belirgin olarak anlamlı fark gözledik ( $p<0,001$ ) Vaka grubunda en yüksek seviyede tespit ettik ( $2,59\pm 0,79$ ). Cook ve arkadaşları artmış yağ dokusunun artmış CRP düzeyleriyle birlikte olduğunu göstermişlerdir (221). Laaksonen ve arkadaşları düşük dereceli inflamasyonun tip II diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde etkili olduğu fikrinden yola çıkarak metabolik sendromlu hastalar arasında yaptıkları çalışmalarında CRP düzeyiyle metabolik sendrom ve diyabet gelişimi arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçlamışlardır. Çalışmanın sonucunda CRP konsantrasyonları 3 mg/L'nin üzerinde olan olguların metabolik sendrom gelişimi için yüksek riske sahip oldukları gözlenmiştir (222). Temelkova Kurktschiev ve arkadaşlarının 2002 yılında yapmış oldukları çalışmada; tip 2 diyabet patogenezinde düşük grade'li kronik inflamasyonun önemli olduğu ve CRP düzeyindeki artışın, tip II diyabet gelişimi ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (223). Hulthe ve ark.'larının koroner aterosklerozlu 387 hasta ve 387 sağlıklı bireyden oluşan çalışmalarında IL-6, IL-18 ve C-reaktif protein düzeylerini belirlemişlerdir. Koroner aterosklerozlu hasta grubunda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında hem IL-6 düzeylerinde hem de IL-18 ve C-reaktif protein düzeylerinde artış saptamışlar (224).

Grundy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HT ve inflamasyon arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (225). Sesso ve arkadaşları tarafından 2003'te yapılan kadın sağlığı çalışmasında, HsCRP' nin HT gelişim riski ile ilişkisi kanıtlanmıştır (226). Bizim

çalışmamızda, tıpkı Tip 2 DM, HT gibi, adrenal insidentalomalı hastalarda da HsCRP nin sağlıklı kontrol gruba göre daha yüksek saptanmış olması, artmış inflamatuvar yanıtın göstergesi olabilir. İnsidentalomalı hastalarda ateroskleroz, HT ve DM gibi hastalıkların gelişmesine zemin hazırlayabilir.

Çalışmamızda, oksidan özellikteki belirteçler olan MDA, NO, 3-NTx'i gruplar arasında istatistikel olarak anlamlı farklı bulduk (hepsi  $p < 0,001$ ), insidentalomalı vaka grubunda anlamlı olarak yüksekti. Antioksidan özellikteki belirteçler olan SOD, CAT, GSH, GPx ve Melatonin insidentalomalı grupda en düşük seviyede ve istatistiksel olarak anlamlı saptadık (hepsi  $p < 0,001$ ). Grupları ek hastalığı ve ilaç kullanımını çıkararak homojenize ettiğimizde de, 16 adrenal insidentalomalı vaka ile sağlıklı grup arasında hem oksidan hem antioksidan parametreler açısından bu anlamlı farklılık devam etmekteydi. Bizim bilgilerimize göre, literatürde adrenal insidentalomalı (fonksiyone yada nonfonksiyone) hastalarda antioksidan ve oksidan metabolizma ile ilgili bir çalışma yer almamaktadır. Ancak oksidan antioksidan dengenin bozulması, oksidan parametrelerin artması, antioksidanların azalmasının pek çok kronik hastalığa zemin hazırladığı yada kronik hastalıklarda bu dengenin bozulduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Bunlardan en önemlisi de oksidatif stresle beraber kardiyovasküler riskin arttırdığını gösteren çalışmalardır.

Genel olarak metabolik sendromda antioksidan savunmada azalma görülmektedir. Metabolik sendromlu hastalarda nonenzimatik sistemin yetersizliği, antioksidatif sistemde yetersizlik olması, bunun sonucu olarak da sülfüdrül grubunun azalması hücre hasarına neden olmaktadır. Metabolik sendrom ve aterosklerozis sonucunda gelişen doku harabiyeti nedeniyle antioksidan enzim sistemindeki yetersizliğe bağlı olarak serbest oksijen radikallerinin (MDA) yüksek olması bu hastaların belirgin oksidatif strese maruz kaldıklarını ortaya koymaktadır. Sonuçta meydana gelen endotel disfonksiyonu da serbest radikallerin neden olduğu hasarla ilişkilidir. Oksidatif stresin neden olduğu lipid peroksidasyonu sonucu oluşan reaktif metabolik ürünlerden birisi olan MDA'nın artışının renal harabiyete ve kardiyovasküler bozukluklara neden olduğu gösterilmiştir (227). Serdar ve ark. 54 sağlıklı ve 154 koroner arter hastalığı bulunan çalışma grubunda serum protein karbonili, plazma ve eritrosit MDA, antioksidan enzim ve vitamin düzeylerini araştırmışlardır. Hastalarda etkilenen damar sayısı arttıkça serum protein karbonili ve plazma MDA düzeylerinde anlamlı derece artışlar olduğunu bulmuşlardır. Koroner arter hastalığının şiddeti arttıkça

ölçülen parametrelerdeki artışın azalmış antioksidan savunmaya bağlı olarak meydana gelebileceğini ileri sürmüşlerdir (228).

Akut ve kronik enflamasyonun olduğu bir çok hastalıkta serum NO düzeylerinin arttığı gösterilmiş ve bu artıstan sitokinlerin neden olduğu iNOS ekspresyonu sorumlu tutulmuştur (229). Jude ve ark., ayak ülseri olmayan diyabetlilerle karşılaştırıldığında aktif ve iyileşmiş ülseri olanlarda plazma NO düzeylerini anlamlı yüksek bulmuşlar ve ülser iyileşme süresi ile NO düzeyleri arasında korelasyon olduğunu belirlemişlerdir (230). Bu sonuçlardan ülser alanında bulunan makrofaj ve fibroblast kaynaklı NO oluşumunun sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. Aynı çalışmada diyabetli hastalar, ayakta ülser gelişimi ve tekrarlama riski açısından değerlendirildiğinde; kreatinin, NO, retinopati, nöropati ve nefropatinin önemli risk faktörleri arasında olduğu gösterilmiştir. Miralles ve ark.'nın içlerinde diyabetlilerin de bulunduğu periferik arter hastalığı olan 82 kişiyi, hastalığın şiddetine göre iki gruba ayırarak plazma nitrit düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada, kontrol grubuna göre her iki hasta grubunda da yüksek değerler elde edilmiş; ayrıca her iki hasta grubunun birbirlerine ve kontrol grubuna göre daha yüksek CRP seviyelerine sahip olduğu ve periferik arter hastalığının şiddeti ile CRP seviyeleri arasında ilişki olduğu belirlenmiştir (231). Diyabetik ayak komplikasyonu olan hastalarda, artmış NO düzeyleri, yüksek CRP değerleriyle yansıtılan enfeksiyonla ilişkili olarak makrofaj kaynaklı artmış iNOS ekspresyonuna bağlı olabilir (232). Bu çalışmalar göstermektedir ki, NO ve MDA gibi oksidatif sters göstergeleri metabolik sendromda, diyabette, koroner arter hastalığında artmaktadır. Bizim çalışmamızda da vaka grubunda oksidatif stersi gösteren NO, MDA ve nitrotirozin anlamlı olarak yüksekti. Bu da göstermektedir ki nonfonksiyone de olsa adrenal insidentolamalı hastalarda oksidatif stres fazladır. Bu hastalarda artan oksidatif stres, lipid peroksidasyonuna, endotel disfonksiyonuna, karbonhidrat metabolizma bozukluklarına, ateroskleroz gelişmesine zemin hazırlayabilir.

Antioksidan enzimler içinde SOD enzimi serbest oksijen radikallerine karşı savunmada ilk basamak olup oksidatif stres ile karşılaşma sonucunda indüklenir. Diyabette vasküler dokularda NADPH oksidaz kaynaklı  $O_2^{\cdot -}$  oluşumunun (233) ve azalmış SOD düzeyinin, periferik vasküler hastalığın patogeneğinde önemli rol oynadığı belirtilmektedir (234). Koca ve ark.'nın yaptığı çalışmada, tip 2 diyabetli hastalarda Zn düzeylerinin ve serum SOD aktivitesinin azaldığı ve bu azalmaya artmış lipid hidroperoksit düzeylerinin eşlik ettiği belirlenmiştir (235). Kuddusi E. ve ark.'larının yaptığı çalışmada, inflamatuvar, immunolojik bir vaskülit olan Behçet hastalığında, CAT,

SOD ve GPx seviyeleri incelenmiş, ve antioksidan karakterdeki bu enzimler Behçet Hastalığında düşük seviyede gözlenmiştir (236). Yine İdris A. ve ark.'larının yaptığı diğer bir çalışmada, Tip 2 DM SOD, GSH-GPx, kontrol grubuna göre düşük seviyede, lipit peroksidasyonu ise yüksek seviyede gözlenmiş (237). Demirbağ ve ark. 53 koroner arter hastalığı bulunan kişi ile 42 sağlıklı kontrolü antioksidan kapasite ve DNA hasarı yönünden değerlendirdiklerinde, hasta grubunda antioksidan savunmanın azaldığını ve DNA hasarının arttığını, DNA hasarını koroner arter hastalığının şiddeti ve total antioksidan kapasite ile ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir (238). Kaviarasan ve ark. 18 sağlıklı ve 20 hiperlipidemik hastada lipit peroksidasyonu yanında C vitamini, E vitamini, glutatyon, antioksidan enzimler olarak SOD, CAT ve GPx düzeylerini incelediklerinde artan lipit peroksidasyonuna karşın azalan antioksidan molekül ve enzim düzeyleri tespit etmişlerdir. Azalan C vitamini ve E vitamini düzeylerinin reaktif oksijen türlerini etkisizleştirmek üzere daha fazla kullanılması nedeniyle olabileceğini ifade etmişlerdir. Antioksidan moleküllerde olan azalmaya benzer şekilde antioksidan enzimlerde de azalma gözlemişlerdir (239). Yapılan bir çalışma, yüksek düzeyde total antioksidan kapasitenin kardiyovasküler hastalıkların riskini düşürdüğünü göstermektedir (240).

Melatoninin önemli bir özelliği lipofilik olmasıdır, hücrenin hemen bütün organlarına ve hücre çekirdeğine ulaşabilir ve böylece çok geniş bir dağılımda antioksidan aktivite gösterir. En zararlı serbest radikal olan OH radikalini ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır. Antioksidan enzimleri uyarır (141). Melatoninin antioksidan özelliğini iki ana etki altında toplanmaktadır. Birincisi reseptörden bağımsız bir şekilde oksidan maddeye elektron sağlaması yoluyla olan doğrudan süpürücü etkisi, ikincisi indirekt etki olarak adlandırılan endojen antioksidan mekanizmaları reseptör bağımlı olarak harekete geçirmesidir. Direkt süpürücü etkisi ile  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH\bullet$ , peroksinitritler ( $ONOO^-$ ) gibi radikal ve reaktif maddeleri zararsız hale getirdiği belirtilmektedir. İndirekt etkisi ise SOD, CAT, GPx, GRx gibi antioksidan enzimlerin DNA seviyesinde ekspresyonlarını artırdığı ve nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Melatonin klasik antioksidanlardan (C vitamini, E vitamini,  $\beta$ -karoten vs.) farkı, klasik antioksidanlar etkilerini gösterdikten sonra prooksidan maddelere dönüşürken, melatonin ise oksidan maddelere etki ettikten sonra yine antioksidan etkisini sürdürür. Ayrıca melatoninin kanser gibi kronik oksidatif stres oluşturan hastalıklarda ortaya çıkan kısır döngüyü önlediği belirtilmektedir (150). Vazan R. ve arkadaşının yaptığı bir çalışmada melatoninin, epinefrinle hasarlandırılan

miyokardı antioksidan ve antiinflamatuvar özelliği nedeniyle koruyucu olduğu belirtilmiştir (241). Ağırlıklı olarak antioksidan metabolizmanın değerlendirildiği yukardaki çalışmalar göstermektedir ki, diyabette, koroner arter hastalığında, hiperlipidemide oksidatif stresi yenmek veya nötralize etmek için devreye giren antioksidanlar SOD, CAT, GSH, GPx ve Melatonin gibi, seviyeleri azalmaktadır. Bunun nedeni oksidatif stresi yenmek için bu markırların kullanılmasıdır, ancak oksidatif stres göstergelerindeki artış ise bunun başarısız olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda da antioksidan özellikteki belirteçler olan SOD, CAT, GSH, GPx ve melatonin düzeylerini, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit ettik. Buda insidentolamalı hastalarda artmış oksidatif stresi yenmek için antioksidan markırların kullanıldığının bir göstergesi olabilir. Azalmış antioksidan metabolizmada bu hastalarda yine artmış kardiyovasküler riski beraberinde getirebilir.

Biz çalışmamızda VKİ, STA ve DTA ile MDA arasında pozitif korelasyon bulduk. Ayrıca STA ile NO, 3-NTx, HsCRP arasında pozitif korelasyon gözledik. Blake GJ. ve ark.ları HsCRP düzeyleri nin HT gelişimi için belirleyici olduğunu bildirmişlerdir (242). STA ile melatonin arasında ise negatif ilişki mevcuttu ( $r: -0,34$ ,  $p<0,001$ ). Melatonin ile STA arasında olan benzer ilişki, Olga pechanova ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda da ortaya konmuştur (243). 1 mg DST sonrası kortizol düzeyleri ile oksidan parametreler olan MDA, NO, 3-NTx ve HsCRP ile pozitif, antioksidan parametrelerden SOD, CAT, GPx, GSH ve melatonin arasında negatif korelasyon saptadık. Ayrıca DHEAS ile antioksidan karakterdeki GSH, GPx ve melatonin arasında pozitif korelasyon varken, MDA, NO, 3-NTx arasında ise negatif korelasyon tespit ettik. HsCRP ile antioksidan karakterdeki SOD, CAT, Melatonin, GPx, GSH arasında negatif korelasyon gözledik. Yine MDA ile SOD, Melatonin, GPx, GSH arasında negatif korelasyon saptadık. Bu sonuçlar bize göstermektedir ki, obezite, hipertansiyon, kortizol otonomisi, DHEAS düşüklüğü ve HsCRP yüksekliği oksidatif stresi artırırken, antioksidan metabolitleri azaltmaktadır. Sürrenal insidentolamalı hastalarda artmış olan oksidatif stres ve azalmış olan antioksidan metabolizma ve artmış olan HsCRP düzeyleri bu hastalarda ateroskleroz riskinin ve dolayısıyla artmış kardiyovasküler riskin göstergesi olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda adrenal insidentolamalı hastalarda oksidatif stresin arttığını, antioksidan metabolizmanın bu stresi yenmede yetersiz kaldığını, normal sınırlar içerisinde de olsa kortizol otonomisinin ve DHEAS düşüklüğünün bu sonuçtan sorumlu olabileceğini gösterdik. Nonfonksiyonede olsa adrenal insidentolmaların



masum kitleler olmadığını gerek oksidatif stresi arttırarak, gerek HsCRP düzeylerini arttırarak endotel disfonksiyonuna ve ateroskleroza zemin hazırlayabileceğini gösterdik. Bizim çalışmamız nonfonksiyone adrenal insidentolamalı hastalarda oksidatif stres, melatonin düzeylerini inceleyen ilk çalışmadır. Ancak daha çok vakanın alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

1. Kadınlarda sürrenal insidentalomanın daha sık olduğu görüldü.
2. İnsidentolamalar özellikle sağ adrenal bezde görüldü
3. Nonfonksiyone adrenal insidentaloması olan hastalar ile kontrol grupları arasında LDL, HDL, TRG açısından anlamlı fark izlenmedi.
4. 1 mg DST sonraki kortizol değerleri adrenal insidentaloması olan vaka grubunda en yüksek düzeyde saptandı.
5. Oksidan parametreler olan MDA, HsCRP, NO, 3-NTx değerleri, sağlıklı ve DM ve/veya HT olan kontrol grubuna oranla nonfonksiyone adrenal insidentaloması olan hastalarda daha yüksek saptandı. Antioksidan özelliği taşıyan SOD, CAT, GPx, GSH ve melatonin nonfonksiyone adrenal insidentalomalı hastalarda belirgin olarak daha düşük seviyede gözlemlendi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı.
6. Adrenal insidentaloması olan vaka grubunda DHEAS en düşük düzeyde, ACTH ise en yüksek seviyede saptandı. Fark gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı idi.
7. Nonfonksiyone Adrenal insidentaloması olan hastalarda 1 mg DST sonrası kortizol değerleri ile oksidan özelliğin taşıyan MDA, HsCRP, NO, 3-NTx arasında pozitif korelasyon görülürken, antioksidan parametreler olan SOD, CAT, GSH ve melatonin değerleri arasında negatif ilişki bulundu.
8. Tüm gruplarda yaş parametresi ile NO ve 3-NTx arasında pozitif ilişki bulundu.
9. Tüm gruplarda VKİ ile, MDA, NO değerleri arasında pozitif; GPx ve Melatonin arasında negatif korelasyon gözlemlendi.
10. Adrenal insidentaloması olan hastalarda sistolik tansiyon ile MDA, HsCRP, NO, 3-NTx arasında pozitif ilişki bulunurken, Melatonin arasında negatif ilişki gözlemlendi. Diyastolik tansiyon ile MDA, NO, 3-NTx arasında pozitif , Melatonin arasında negatif ilişki saptandı.
11. DHEAS ve antioksidan parametrelerden melatonin GPx ve GSH arasında pozitif korelasyon gözlemlendi.

## KAYNAKLAR

1. Singh PK, Buch HN. Adrenal incidentaloma: evaluation and management. *J Clin Pathol* 2008;61:1168-1173
2. NIH. State-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ('incidentaloma'). NIH Consensus and State-of-the-Science Statements. 2002;19:1-23.
3. McLeod MK, Thompson NW, Gross MD, et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentalomas. Pitfalls in diagnosis and management. *The American Surgeon*. 1990;56:398-403
4. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000;85:1440-1448
5. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, Suzuki T, Watanabe T. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection. *Clinical Endocrinology*. 2001;54:797-804.
6. Gaunt R. History of the adrenal cortex. In: Greep RO, Astwood EB, editors. *Handbook of Physiology, Sec.7: Endocrinology. Vol VI: Adrenal gland*. American Physiological Society, Washington. 1975;1.
7. Welbourn RB. Anonymous the history of endocrine surgery. New York: Praeger. 1990;147-210
8. Cuvier GLC. *Lecons d'anatomie comparee*, Paris: Baudouin. 1997;1800-1805.
9. Mihai R, Farndon JR. Surgical embryology and anatomy of the adrenal glands. In: Clark OH, Duh Q, editors. *Textbook of Endocrine Surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders. 1997;447-459
10. Orchard T, Grant CS, van Heerden JA, Weaver A. Pheochromocytoma continuing evolution of surgical therapy. *Surgery*. 1993;114-1153.
11. Harrison TS. Adrenal Glands. In: Schwartz SI, editor. *Principles of surgery*. 4, McGraw Hill Book Co, Singapore. 1985;1488
12. Addison T. On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. London: Samuel Highley. 1997;447-459.

13. Baxter JD, Tyrrell JB. The adrenal cortex. In: Felix P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA, editörs. *Endocrinology and metabolism*. McGraw Hill Book Co. New York. 1981; 385
14. Tan SY, Mulrow PJ. Aldosterone in hypertension and adenoma. In: Bondy PK, Rosenberg LE, editörs. *Metabolic control and disease*. Saunders, Philadelphia. 1979;1501
15. Wells SA, Santen RJ. The pituitary and adrenal glands. In: Sabiston DC, editör. *Textbook of surgery*. Ed.13. WB Saunders Co.1986.
16. Jeffrey AN. Adrenal. In: Seymour I, Schwartz MD, editörs. *Principles of surgery*. 1999;2:1630-33.
17. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins pathologic basis of disease. In: Saunders WB, editör. Philadelphia. 1989;1248.
18. Anderson E, Haymaker W, Joseph M. Hormonal and electrolyte studies of patients with hyperadrenocortical syndrome. *Endocrinology*. 1977;185:524-531.
19. Gröndal S, Hamberger B. Adrenal Physiology. In: Clark OH, Duh Q, editörs. *Textbook of endocrine surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders. 1997;461-465.
20. Sippel RS, Chen H. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Surg Clin North Am*. 2004;84:875–885
21. Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass (“Incidentaloma”). State-of-the-Science NIH Conference Statement. *Ann Intern Med*. 2003;138:424-429.
22. Russi BH. Small adenomas of the adrenal cortex in hypertension and diabetes. *Arch Intern Med*. 1945;76:284-291
23. Reinhard SW, Schubert B. Nodules and adenomas in the adrenal cortex: Incidence in post-mortem series and correlation with clinical data. *Exp Clin Endocrinol* 102 (Suppl 1). 1994;192.
24. Barzon L, Sonino N, Fallo F, et al. Prevalance and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2003;149:273-285
25. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of The Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:637-644.

26. Dobbie JW. Adrenocortical nodular hyperplasia: The aging adrenal. *J Pathol.* 1969;99:1-18.
27. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. Incidentally discovered adrenal tumours: endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:55-62.
28. Cerfolio RJ, Vaughan ED, Brennan TG. Accuracy of computed tomography in predicting adrenal tumor size. *Surg Gynecol Obstet.* 1993;176:307-309.
29. Gruhn JG, Gould VE. The adrenal glands. In: Kissane JM, editor. *Anderson's pathology.* Ed. 9. The CV Mosby Co, Philadelphia. 1990;1580.
30. Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH. Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol.* 1992;1:147.
31. Bloom W, Fawcett DW. Adrenal glands and paraganglia. In: Anonymous A, editor. *Textbook of Histology.* 1975;540-555.
32. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population based study. *J Clin End Metab.* 2001;86(1): 117-2
33. Findling JW, Raff H. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2001;30(3):729-47.
34. Carroll TB, Findling JW. The diagnosis of Cushing's syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11:147-153
35. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;9315:26-40.
36. Findling JW, Raff H. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2005;43:385-402.
37. Carrasco CA, Coste J, Guignat L, et al. Midnight salivary cortisol determination for assessing the outcome of transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4228-4234
38. Cannavo S, Almoto B, Dall'Asta C, et al. Long-term results of treatment in patients with ACTH-secreting pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol.* 2003;149(3):195-200.
39. Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, et al. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:358-62.

40. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2005;34:423-39.
41. Libe R, Dall'Asta C, Barbetta L, et al. Long term follow up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2002;147:489-494.
42. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson B, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: A Consensus Statement. *J Clin Endocr Metab*. 2003; 88(12):5593-5602.
43. Reincke M, Nieke J, Krestin GP, et al. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma: comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75:826-832.
44. Terzolo M, Ali A, Osella G, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48:89-97.
45. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29 1:43-56.
46. Osella G, Terzolo M, Borretta G, et al. Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:1532-1539.
47. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2005;34:423-439.
48. Mansmann G, Lau J, Balk E, et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev*. 2004;25(2):309-40.
49. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD. Management of the clinically inapparent adrenal mass (incidentaloma). *Ann Intern Med*. 2003;138(5):424-9.
50. Didolkar MS, Bescher RA, Ellas EG, Moore RH. Natural history of adrenal cortical carcinoma. A clinicopathologic study of 42 patients. *Cancer*. 1981;47: 2153-2158
51. Egdahl RH. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. In: Najarian JS, Delaney JP, editörs. *Advances in breast and endocrine surgery*. Year Book Medical Publishers Inc, Chicago. 1986;487.
52. Brennan MF, MacDonald JS. Cancer of the endocrine system; the adrenal gland. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editörs. *Cancer: principles and practice of oncology*. Ed.2, JB Lippincott Co. Philadelphia. 1985;192.
53. Harrison TS. Adrenal glands. In: Schwartz SI, editör. *Principles of surgery*. Ed.4, McGraw Hill Book Co, Singapore. 1985;1488.

54. William F.Young, Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome,Clinical Endocrinology(2007) 66, 607-618.
55. Dunnick HR, Doppman JL, Gill JR, et al. Localization of functional adrenal tumors by computed tomography and venous sampling. Radiology. 1982;142: 429-435.
56. Doppman JL, Gill JR. Hyperaldosteronism: sampling the adrenal veins. Radiology. 1996;198:309.
57. Ikeda DM, Francis IR, Glazer GM, Amendola MA, Gross MD, Aisen AM. The detection of adrenal tumors and hyperplasia in patients with primary aldosteronism: comparison of cintigraphy, CT and MR imaging. Am J Roentgenol. 1989;153-301
58. Doppman JL, Gill JR, Miller DL, et al. Distinction between hyperaldosteronism due to bilateral hyperplasia and unilateral aldosteronoma. Reliability of CT. Radiology. 1992;184-677.
59. Vaughan NJA, Jowett TP, Slater JDH, et al. The diagnosis of primary hyperaldosteronism. Lancet. 1981;1(8212):120.
60. Sciarra F, Tosti Croce C, Toscano V. Androgen-secreting adrenal tumors. Minerva Endocrinol. 1995;20-63.
61. Lanigan D, Choa RG, Evans JA. Feminizing adrenocortical carcinoma presenting with gynaecomastia. Postgrad Med J. 1993;69:481.
62. Gross MD, Kloss RT, Francis IR, Korobkin M, et al. Incidentally discovered adrenal masses. Endocr Rev. 1995;16:460- 484.
63. Hedeland H, Östberg G, Hokfett B. On the prevalence of adrenocortical adenomas in an autopsy in relation to hypertension and diabetes. Acta Med Scand. 1968;184:211-219.
64. Mihai R, Farndon JR. Surgical embryology and anatomy of the adrenal glands. In: Clark OH, Duh, Q, editörs. Textbook of endocrine surgery. Philadelphia: W.B. Saunders.1997:447-459.
65. Steingart DE, Oberman HA, Friedman BA. Adrenal cortical neoplasms procuding Cushing's syndrome. cancer. 1968;22:1005-1011.
66. Eustachius B, Hiatt JR, Hiatt N, Venice V. Anatomica de Renum structura, Efficio et Administratione. The Conquest of Addison's Disease. Am J Surg. 1997;174-280.

67. Prager G, Heinz-Peer G, Passler C. Surgical strategy in adrenal masses. *Eur J Radiol.* 2002;41:70-77.
68. Harrison JH, Mahoney EM, Bennett AH. Tumors of the adrenal cortex. *Cancer.* 1973;32:1227-1233.
69. Sommers SC. Adrenal glands. In: Anderson WAD, Kissane JM, editörs. *Pathology.* The CV Mosby Co. St. Louis. 1977;1671.
70. Tung GA, Pfister RC, Papanicolaou N, Yoder IC. Adrenal cysts; imaging and percutaneous aspiration. *Radiology.* 1989;73:107-112.
71. Vezina CT, McLoughlin MJ, Gray RR, Bird BL, Wise DJ. Cystic lesions of the adrenals: diagnosis and management. *J Can Assoc Radiol.* 1984;35:107-110.
72. Dunnick NR. Adrenal imaging. *AJR.* 1990;154:927-932.
73. Kanj HA, Noronha J, D'Aguillo AP, Amorosa LP. Bilateral adrenal myelolipomas with Cushing's syndrome. *JAMA.* 1988;259:3034-3040.
74. David Sutton. *Textbook of radiology and imaging.* Sixth Ed. Vol.2. 1061-1083.
75. Canten Tattaroğlu, Füzuzan Kaçar Döğler, Zeliha Çetin, Serdar Özbas, Hakan Erpek. Lenf nodu metastazı yapan bir adrenal ganglionörom: olgu sunumu. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2009;10(3):47 – 49.
76. Henley DJ, Van Heerden JA, Graut CS, Carney JA, Carpenter PC. Adrenal cortical carcinoma, a continuing challenge. *Surgery.* 1983;94:926-931.
77. Alp Özkan. Adrenokortikal tümörler. *Türk Pediatri Arsivi.* 2004;39:106-109.
78. Khafagi FA, Gross GM, Shapiro B, Glazer GM, et al. Clinical significance of the large adrenal mass. *Br J Surg.* 1991;78:828.
79. Jarabak J, Rice K. Metastatic adrenal cortical carcinoma: Prolonged regression with mitotane therapy. *JAMA.* 1981;246:1706-1712.
80. Thompson NW, Cheung SY. Diagnosis and treatment of functioning and nonfunctioning adrenocortical neoplasms including incidentalomas. *Surg Clin North Amer.* 1987;67:423-430.
81. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *Z Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1440-1448



82. Derived from molar values using molar mass of 362 g/mol (online). Cortisol. <http://en.wikipedia.org/wiki/Cortisol> html [11.2.2013 23:10:03].
83. Raff H. Salivary cortisol; a useful measurement in the diagnosis of Cushing's syndrome and the evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinologist*. 2000;10:9-17
84. Medline Plus Encyclopedia Cortisol urine (online). Cortisol. <http://en.wikipedia.org/wiki/Cortisol> html [11.2.2013 23:10:03].
85. Raff H, Homar PJ, Burns EA. Comparison of two methods for measuring salivary cortisol. *Clin Chem*. 2002;48(1):207-8.
86. Pecori Giraldi F, Invitti C, Cavagnini F. Study group of the Italian society of endocrinology on the pathophysiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The corticotropin-releasing hormone test in the diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome: a reappraisal. *Clin Endocrinol*. 2001;54(5):601-7.
87. Torpy DJ, Mullen N, Ilias I, et al. Association of hypertension and hypokalemia with Cushing's syndrome caused by ectopic ACTH secretion: a series of 58 cases. *Ann NY Acad Sci*. 2002;970:134-44
88. Older R, Meore A, Gleen J, Hidalgo H. Diagnosis of adrenal disorders. *RCNA*. 1984;22:433-453.
89. Putman C, Ravin C. Textbook of diagnostic imaging. USA. W.B.Saunders Company, Volume 2, 1988.
90. Tuncel E. Klinik radyoloji. Böbreküstü bezi ve retroperiton; 601-606.
91. Brovline K, Kreel L. Computer assisted tomography of normal suprarenal glands. *Computer assisted tomography*. 1978;2:1-4.
92. Glazer HS, Weyman PJ, Sagel SS, Levitt RG, McClennan BL, et al. Non functioning adrenal masses: incidental discovery on computed tomography. *AJR Am J Roentgenol*. 1982;139:81-85.
93. Bodie B, Novick AC, Pontes JE, Straffon RA. The Cleveland clinic experience with adrenal cortical carcinoma. *J Urol*. 1989;141:257-261.
94. Ergül Z, Kaya O, Vural D, et al. Feokromasitoma ve cerrahi tedavisi; 11 vakanın değerlendirilmesi. *Cerrahi Tıp Bülteni*. 1995;4:30-35.
95. Mannsman G, Lau J, Balk E, Rothberg M, et al. The clinically inapparent adrenal mass: Update in diagnosis and management. *Endocrinol Rev*. 2004;25: 309-340.

96. Francis IR, Gross MD, Shapiro B. Integrated imaging of adrenal disease. *Radiology*. 1992;184:1-6.
97. Minki Yoon, Seogjoon Kim. Retroperitoneal pleomorphic liposarkoma mimicking adrenal cancer in F-18 FDG PET / CT. *Korean Society of Nuclear Medicine*. 2010.
98. Pacak K, Eisenhofer G, Carrasquillo JA, et al. 6-18F ( fluorodopamine positron emission tomographic (PET) scanning for diagnostic localization of pheochromocytoma. *Hypertension*. 2001;38:6-
99. Older R, Meore A, Gleen J, Hidalgo H. Diagnosis of adrenal disorders. *RCNA*. 1984;22:433-453.
100. Bernandino ME, Walther MM, Phillips VM. CT guided adrenal biopsy: accuracysafety and indications. *AJR*. 1985;144:67-72.
101. Liessi G, Sandini F, Spaliviero B, Sartori F, Sabbadin P, Barbazza R. CT-guided percutaneous biopsy of adrenal masses. Experience of the technic in 54 neoplasm patients. *Radiol Med (Torino)*. Apr 1990;79(4):366.
102. Floyd RA, Davies KJA. Ed. DNA damage and repair in —Oxidative Damage and Repairl. London: Pergamon Press; 1992.
103. Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am. J. Med*. 1991;91: 31-38.
104. Pham-huy LA, He H, Pham-huy C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *Int J Biomed Sci*. 2008;4(2):89-96.
105. Richter, C., Reactive Oxygen and DNA Damage in Mitochondria, *Mutat Res*, 275, 249-55, 1992.
106. Roehm, J.N, Hadley, J.G, Menzel, D.B, Wash, R, Oxidation of Unsaturated Fatty Acids by Ozone and Nitrogen Dioxide, *Arch Environ Health*, 23, 142-148, 1971
107. Basaga, H.S., Biochemical Aspects of Free Radicals, *Biochem Cell Biol*, 68, 989-98, 1990
108. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen Toksisitesinin Aracı Molekülleri Olarak Oksijen Radikalleri *Hacettepe Tıp Dergisi* 2002;33(2): 110–118.
109. Raha S. and B.H. Robinson, Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *TIBS*, 2000; 25: 502–507.

110. Abuja P.M, Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clinica Chimica Acta*, 2001; 306:1–17
111. Steinman, H.M. Superoxide dismutases: Protein chemistry and structure-function relationships. *Superoxide Dismutase*, 1, 11-68. 1982
112. Akkuş İ, Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, Mimoza Yayınları, Konya, 1995, 12–16, 42–45.
113. Gutteridge J M C. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chemistry* 1995; 41: 1819–1828.
114. Elstner, E. Oxygen radicals-biochemical basis for their efficacy. *Journal of Molecular Medicine*, 69 (21), 949-956. 1991.
115. Kenneth, B., Bruce, N. The free radical theory of aging matures. *Physiol Reviews*, 78 (2), 547-581. 1998.
116. Nordberg J, Arner ESJ. Reactive Oxygen Species, Antioxidants and TheMammalia Thioredoxin System. *Free Radical Biology and Medicine*, 2001; 31(11): 1287–1317.
117. Altınışık M, Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidanlar, Aydın, 2000
118. Chiueh CC. Neuroprotective properties of nitric oxide. *Ann N Y Acad Sci*. 1999; 890: 301-11.)
119. Smith C, Marks AD, Lieberman M. Oksijen toksisitesi ve serbest radikal örsentisi. Bölüm 24. Marks’ Temel Tıbbi Biyokimyası Klinik Yaklaşım Kitabında. İnal ME, Atik U, Aksoy N, Haşimi A (çeviri editörleri). İkinci baskı. GüneşTıp Kitabevleri. 2007: P.439-57.
120. Li JM, Shah AM. (2004) Endothelial cell superoxide generation: regulation and relevance for cardiovascular pathophysiology. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 287:R1014-30
121. Alonso D, Serrano J, Rodriguez I, Ruiz-Cabello J, Fernandez AP, Encinas JM, Castro-Blanco S, Bentura ML, Santacana M, Richart A, Fernandez-Vizarra P, Uttenthal LO, Rodrigo J. (2002) Effects of oxygen and glucose deprivation on the expression and distribution of neuronal and inducible nitric oxide synthases and on protein nitration in rat cerebral cortex. *J Comp Neurol*.443:183-200.)

122. Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. FEBS Lett. 1991;281:9
123. Esterbauer H, Wag G, Phul H. Lipid peroxidation and its role in atherosclerosis. Br Med Bull. 1993;493:566-576.
124. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. N Engl J Med. 1985;312:159-163.
125. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. Lab Invest. 1982;47: 412-426.
126. Fisun Ü, Tahan V, Akaya A. ve ark. Primer akciğer kanserinde lipidperoksidasyonu ve eritrosit antioksidan enzim aktivitesi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 1999; 47:31-35.
127. Stocker R, Frei B. Endogeneous antioxidant defences in human blood plasma oxidative stres : Oxidants and Antioxidants. Editör: Sieslt, Academic Pres, London. 1991; 213
128. Kavas G. Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri. T Klin 1989;9:1;1-8
129. Delibaş N, Özçankaya R. Serbest radikaller. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 1995;2(3):11-17
130. Somogyi A, Rosta K, Pusztai P, Tulassay Z, Nagy G. Antioxidant measurements. Physiol Meas. 2007;28(4):41-55.
131. Pham-huy LA, He H, Pham-huy C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. Int J Biomed Sci. 2008;4(2):89-96.
132. Koca N, Karadeniz F. Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri. Gıda Mühendisliği Dergisi 2005;16:32-37.
133. Williams MD, Van Remmen H, Conrad CC, Huang TT, Epstein CJ, Richardson A. Increased oxidative damage is correlated to altered mitochondrial function in heterozygous manganese superoxide dismutase knockout mice. J Biol Chem 1998;273:28510–15.
134. Mates J, Gomez CP, Nunez De Castro I. Antioxidant Enzymes and Human Diseases. Clin Biochem. 1999;32(8):595-603.
135. Young I, Woodside J. Antioxidants in health and disease. J Clin Pathol. 2001;54: 176-86.

136. Van Haaften RI, Evelo CT, Penders J. Inhibition of human glutathione S-transferase by tocopherols and alpha tocopherol derivatives. *Biochim Biophys Acta* 2001;1548: 23-28
137. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84.
138. Gupta S, Kumar H, Gupta HK, Soni J. Effect of Vitamin E and selenium supplementation on concentrations of plasma cortisol and erythrocyte lipid peroxides and the incidence of retained fetal membranes in crossbred dairy cattle. *Theriogenology.* 2005;64(6):1273-86
139. Eckl P, Alija A, Siems W, Bojaxhi E, Vogl C, Martano G et al. Beta-Carotene, Aging & Degenerative Disease. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2009;29
140. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004;37(4):277-85.
141. Eşrefoğlu M. Cell Injury and Death: Oxidative Stress and Antioxidant Defense System: Review. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2009;9(6):1660-76.
142. Goralska M, Dackor R, Holley B, McGahan MC. Alpha lipoic acid changes iron uptake and storage in lens epithelial cells. *Experimental Eye Research.* 2003;76(2):241-248.
143. Sedlak TW, Snyder SH. Bilirubin Benefits: Cellular Protection by a Biliverdin Reductase Antioxidant Cycle. *Pediatrics.* 2004;113:1776-81.
144. Şener G , 2010 ,Karanlığın hormonu: Melatonin. *Marmara Eczacılık Dergisi* 14: 112-120.
145. Yerer B.M ,2006,Sirkadiyen ritme bağlı olarak fizyolojik melatonin seviyesindeki değişikliklerin göz ve beyin dokusunda antioksidan önemi Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
146. Palaoğlu Ö. S., Beşkonaklı E. 1998. ,Pineal bez ve yaşlanma.,*Geriatrici* 1(1): 13-18.
147. Ataş M. 1998 ,Diabetik Ratlarda retina lipit peroksidasyonu üzerine melatoninin etkisi. Uzmanlık tezi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD.

148. Mert Y.,2001,İnsanda Melatonin, T3, T4 düzeyleri ve eksojen melatoninin serum T3 ve T4 düzeylerine etkileri. Doktora tezi, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
149. Aydoğdu N.,2003, Deneysel miyoglobinin akut böbrek yetmezliğinde eksojen melatoninin böbrek fonksiyonuna etkisi. Doktora tezi, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
150. Topal T., Öter Ş., Korkmaz A., 2009,Melatonin ve kanserle ilişkisi. *Genel Tıp Dergisi* 19(3): 137-143
151. Zararsız İ., Kuş İ., Çolakoğlu N., Pekmez H., Yılmaz R.,Sarsılmaz M. (2004). Formaldehit maruziyeti sonucu Sıçan akciğesinde oluşan oksidatif hasara karşı melatonin hormonunun koruyucu etkisi. *Van Tıp Dergisi* 11(4):105-112.
152. Ataş M. 1998 ,Diabetik Ratlarda retina lipit peroksidasyonu üzerine melatoninin etkisi. Uzmanlık tezi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD.
153. Aydınтуğ AO. Akut faz proteinlerinin biyolojik fonksiyonu ve sentez regülasyonu,*Genel Tıp Derleme Dergisi*,1994:2:102-109
154. Baumann H. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15(2): 74-80.)
155. Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J,Rifai N. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods:İmplications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem.* 2001; 47(3): 418-25.).
156. Wang HW,Wu Y,Chen Y,Sui SF. ,Polymorphism of structural forms of C-reactive protein.*Int J Mol Med* 2002:9:665-671
157. Buğdaycı G, Polat Düzgün A), Koca Y, Sezer S, Turhan T. Metabolik Sendromuolan ve Olmayan Yaşlı Bireylerde hs-CRP'nin Önemi. *Türk Geriatri Dergisi*.2005; 8(2): 57-60.
158. Ridger PM. High sensitivity of Reactive Protein.potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease.*Current perspective* 2001:103:1813-1818
159. Dominici R,Luraschi P,Franzini C.Measurement of C-Reactive Protein; Two High Sensitivity methods compared. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*.2004;18:280-284

160. Öngen Z, Akut koroner sendromlar: Kavramı, Sınıflaması, Risk düzeyi belirlemesi ve tedavi ilkeleri. Kardiyoloji Gündemi Sempozyumu Dizisi, 2008;64:103-112
161. Glezer MG, Syrkin AL, Sulimov VA, Dubrov P, Acute Coronary Syndrome without elevation the ST Segment: prognostic significance of determining the levels of troponin I and CPK-MB mass. Ter Arkh 2002;74:26-30
162. Singal PK, Khaper N, Palace V, Kumar D. The role of oxidative stress in the genesis of heart disease. Cardiovasc Res 1998;40:426-32.
163. Aral H, Türkmen S. Oksidatif stres ve hastalıklarla ilişkisi. Folia 2002;4:1-5.
164. Singal PK, Beamish RE, Dhalla NS. Potential oxidative pathways of catecholamines in the formation of lipid peroxides and genesis of heart disease. Adv Exp Med Biol 1983;161:391-401
165. Hess ML, Krause S, Kontos HA. Mediation of sarcoplasmic reticulum disruption in the ischemic myocardium: proposed mechanism by the interaction of hydrogen ions and oxygen free radicals. Adv Exp Med Biol 1983;161:377-89
166. Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. Postgrad Med J 2003;79:195—200
167. Kunsch C, Medford RM. Oxidative stress as a regulator of gene expression in the vasculature. Circ Res 1999;85: 753-66.
168. Piatti P, Monti LD. Insulin resistance, hyperleptinemia and endothelial dysfunction in coronary restenosis. Curr Opin Pharmacol 2005;5:160-4.
169. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. Am J Cardiol 2003;91(3A):7A-11A.
170. Houston M, Estevez A, Chumley P, Aslan M, Marklund S, Parks DA, et al. Binding of xanthine oxidase to vascular endothelium. Kinetic characterization and oxidative impairment of nitric oxide-dependent signaling. J Biol Chem 1999;274:4985-94
171. Luft FC. Somatic DNA oxidative damage and coronary disease. J Mol Med 2005;83:241-3.
172. West N, Guzik T, Black E, Channon K. Enhanced superoxide production in experimental venous bypass graft intimal hyperplasia: role of NAD(P)H oxidase. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:189-94

173. Rathaus M, Bernheim J. Oxygen species in the microvascular environment: regulation of vascular tone and the development of hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:216-21.
174. Suzuki H, Swei A, Zweifach BW, Schmid-Schonbein GW. In vivo evidence for microvascular oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. Hydroethidine microfluorography. *Hypertension* 1995;25:1083-9.
175. Swei A, Lacy F, DeLano FA, Schmid-Schonbein GW. Oxidative stress in the Dahl hypertensive rat. *Hypertension* 1997;30:1628-33.
176. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griending KK, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996;97:1916-23
177. Jun T, Ke-yan F, Catalano M. Increased superoxide anion production in humans: a possible mechanism for the pathogenesis of hypertension. *J Hum Hypertens* 1996;10:305-9.
178. Ulker S, McMaster D, McKeown PP, Bayraktutan U. Impaired activities of antioxidant enzymes elicit endothelial dysfunction in spontaneous hypertensive rats despite enhanced vascular nitric oxide generation. *Cardiovasc Res* 2003;59:488-500.
179. Nakazono K, Watanabe N, Matsuno K, Sasaki J, Sato T, Inoue M. Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:10045-8.
180. Lenda DM, Sauls BA, Boegehold MA. Reactive oxygen species may contribute to reduced endothelium-dependent dilation in rats fed high salt. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H7-H14. .
181. Vanhoutte PM. Endothelium-derived free radicals: for worse and for better. *J Clin Invest* 2001;107:23-5
182. Beutler, E. *Red Cell Metabolism. A manual of biochemical methods.* 2nd edition, Grune and Stratton Inc., New York ; 1984.
183. Fridovich, I. Superoxide dismutase. *Adv. Enzymol.* 41:35-97; 1974
184. Ohkawa, H.; Ohishi, N.; Tagi, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem.* 95:351-358, 1979.



185. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmiumreduction method. *Clin Chem* 1990;36:1440-3.
186. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocrine Reviews*. 2004;25:309-340
187. Terzolo M, Pia A, Ali A, et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of metabolic syndrome?. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:998–1003.
188. Türkoglu Ç. [Editorial] Metabolik sendrom ve Koroner Kalp Hastalığı. *AnadoluKardiyol Derg*. 2004; 4 :17-8.
189. Laka HM, Laaksonen DE, Laka TA. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middleaged men. *JAMA*. 2002; 288: 2709 16.
190. Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, et al. Patients with subclinical Cushing’s syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 4872-4878
191. Angeli A, Osella G, Ali A, Terzolo M. Adrenal insidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm Res*, 1997; 47: 279-283
192. Reincke M, Nieke J, Krestin GP, et al. Preclinical Cushing’s syndrome in adrenal incidentaloma: comparison with adrenal Cushing’s syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75: 826-832
193. Erbil Y, Ozbey N, Barbaros U, Unalp HR, Salmaslioglu A, Ozarmagan S. Cardiovascular risk in patients with nonfunctional adrenal incidentaloma: myth or reality? *World J Surg*. 2009 Oct;33(10):2099105.
194. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85, 637-644.
195. Filiz A.İ, Kurt Y. Klinik olarak belirgin olmayan adrenal kitleye yaklaşım. *NIH Consensus and State-of-the-Science Statements*. 2002;2:19.
196. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev*, 1995; 16: 460-84
197. Ermetici F, Dall'Asta C, Malavazos AE, Coman C, Morricone L, Montericcio V, Ambrosi B. Echocardiographic alterations in patients with

- non-functioning adrenal incidentaloma. *J Endocrinol Invest.* 2008 Jun;31(6):573-7
198. Sen Y, Aygun D, Yilmaz E, Ayar A. Children and adolescents with obesity and the metabolic syndrome have high circulating cortisol levels. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008;29:141–145.
199. Duclos M, Marquez Pereira P, Barat P, Gatta B, Roger P. Increased cortisol bioavailability, abdominal obesity, and the metabolic syndrome in obese women. *Obes Res.* 2005;13:1157–1166.
200. Weigensberg MJ, Toledo-Corral CM, Goran MI. Association between the metabolic syndrome and serum cortisol in overweight Latinoyouth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1372–1378.
201. Phillips DI, Barker DJ, Fall CH, Seckl JR, et al. Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance syndrome?. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:757–76.
202. Folkow B. Physiological aspects of the “defense” and “defeat” reactions. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1997;640:34–37.
203. Brunner EJ, Hemingway H, Walker BR, Page M, Clarke P, et al. Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case-control study. *Circulation.* 2002;106:2659–2665
204. Yener S, Cömlekci A, Yuksel F, Sevinc A, Ertlav S, Yesil S. Traditional and novel cardiovascular risk factors in non-functioning adrenal adenomas. *Eur J Intern Med.* 2012 Jan;23(1):83-
205. Koertge J, Al-Khalili F, Ahnve S, et al. Cortisol and vital exhaustion in relation to significant coronaryartery stenosis in middle-aged women with acute coronary syndrome. *Psychoneuroendocrinology.* 2002; 27:893-906.
206. Varma VK, Rushing JT, Ettinger Jr WH. High-density lipoprotein cholesterol is associated with serum cortisol in older people. *J Am Geriatr Soc.* 1995; 43:1345–1349.
207. Phillips DIW, Barker DJP, Fall CHD, Seckl JR, Whorwood CB, Wood PJ, Walker BR. Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birthweight and the insulin resistance syndrome?. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1998;83:757–760.

208. Ward AM, Fall CH, Stein CE, Kumaran K, Veena SR, Wood PJ, Syddall HE, Phillips DI. Cortisol and the metabolic syndrome in South Asians. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58:500–505.
209. Yener S, Genc S, Akinci B, Secil M, Demir T, Comlekci A, Ertlav S, Yesil S. Carotid intima media thickness is increased and associated with morning cortisol in subjects with non-functioning adrenal incidentaloma. *Endocrine*. 2009 Jun;35(3):365-70
210. Ockenfels MC, Porter L, Smyth J, Kirschbaum C, et al. Effect of chronic stress associated with unemployment on salivary cortisol: overall cortisol levels, diurnal rhythm, and acute stress reactivity. *Psychosomatic Medicine*. 1995;57: 460–467.
211. Bauer ME, Jeckel CM, Luz C. The role of stress factors during aging of the immune system. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1153: 139–152.
212. Sacco M, Valenti G, Corvi Mora P, Wu FC, Ray DW. DHEA, selective glucocorticoid receptor antagonist: its role in immune system regulation and metabolism. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2002;25:81–82.
213. Hazeldine J, Arlt W, Lord JM. Dehydroepiandrosterone as a regulator of immune cell function. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2010;120:127–136.
214. Flecchia D, Mazza E, Carlini M, et al. Reduced serum levels of dehydroepiandrosterone sulphate in adrenal incidentalomas: a marker of adrenocortical tumor. *Clin Endocrinol*. 1995;42:129-134.
215. Baulieu EE, Robel P. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) as neuroactive neurosteroids. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:4089–4091.
216. Phillips AC, Carroll D, Gale CR, Lord JM, et al. Cortisol, DHEA sulphate, their ratio, and all-cause and cause-specific mortality in the Vietnam Experience Study. *Eur J Endocrinol*. 2010;163:285–292.
217. Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1986;315:1519–1524.

218. Hougaku H, Fleg JL, Najjar SS, Lakatta EG, Harman SM, et al. Relationship between androgenic hormones and arterial stiffness, based on longitudinal hormone measurements. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;290:234–242.
219. Creatsa M, Armeni E, Stamatelopoulos K, Rizos D, Georgiopoulos G, et al. Circulating androgen levels are associated with subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in healthy recently menopausal women. *Metabolism.* 2011.
220. Thijs L, Fagard R, Forette F, Nawrot T, Staessen JA. Are low dehydroepiandrosterone sulphate levels predictive for cardiovascular diseases?. A review of prospective and retrospective studies. *Acta Cardiol.* 2003;58:403–410.
221. Cook DG, Mendall MA, et al. C-reactive protein concentration in children:relation ship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.*2000; 149 :139-150.
222. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssönen K, Punnonen K, Tuomainen PT. et al. C Reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes inmiddle-aged men. *Diabetologia.* 2004; 47: 1403-10
223. Temelkova-Kurktschiev T, Henkel E, Koehler C, Karrei K, Hanefeld M. Subclinical inflammation in newly detected Type II diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetologia.* 2002; 45(1): 151.
224. Hulthe J, McPheat W, Samnegard A, Tornvall P, Hamsten A, et al. Plasma interleukin (IL)-18 concentrations is elevated in patients with previous myocardial infarction and related to severity of coronaryatherosclerosis independently of C-reactive protein and IL-6. *Atherosclerosis* 2006; 188:450-54.
225. Grundy, SM: Inflammation, hypertension, and the metabolic syndrome. *JAMA.* 2003; 290(22): 3000-2
226. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003; 290: 2945-51.
227. Mutlu Türkoğlu U, Öztezcan S, Telci A,et al. An increase in lipoprotein oxidation and endogenous lipid peroxides in serum of obese women. *Clin Exp Med.* 2003;2:171-)

228. Serdar Z, Aslan K, Dirican M, Sarandöl E, Yeğilbursa D, et al. Lipid and protein oxidation and antioxidant status in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Clin Biochem* 2006; 39: 794-803.
229. Higashino H, Tabuchi M, Yamagata S. Serum nitric oxide metabolite levels in groups of patients with various diseases in comparison of healthy control subjects. *J Med Sci* 2010; 10: 1-11
230. Jude EB, Tentolouris N, Appleton I, Anderson S, Boulton AJM. Role of neuropathy and neuroischemic diabetic foot ulcers. *Wound Rep Reg* 2001; 9: 353-9.
231. Miralles JH, Martí'nez-Aguilar E, Florez A, Varela C, Bleda S, Acin F. Nitric oxide: link between endothelial dysfunction and inflammation in patients with peripheral arterial disease of the lower limbs. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; 9: 107-12.
232. Siekmeier R, Grammer T, Marz W. Roles of oxidants, nitric oxide, and asymmetric dimethylarginine in endothelial function. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008; 13: 279-97.
233. Fukai T, Folz RJ, Landmesser U, Harrison DG. Extracellular superoxide dismutase and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2002; 55: 239-49
234. Fattman CL, Schaefer LM, Qury TD. Extracellular superoxide dismutase in biology and medicine. *Free Radic Biol Med* 2003; 35: 236-56.
235. Koca C, Altan N, Dincel AS, Kosova F, Sahin D, Arslan M. Tip 1 ve tip 2 diyabetik hasta serumlarında oksidatif stres ve leptin düzeylerinin incelenmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2008; 6: 99-107.
236. Adenosine deaminase enzyme activity is increased and negatively correlates with catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase in patients with Behçet's disease: original contributions/clinical and laboratory investigation
237. Leukocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and serum and leukocyte vitamin C levels of patients with type II diabetes mellitus Original Research Article *Clinica Chimica Acta*, Volume 244, Issue 2, 31 January 1996, Pages 221-227
238. Demırbag R, Remzi Y, Kocyigit A. Relationship between DNA damage, total antioxidant capacity and coronary artery disease. *Mutat Res* 2005; 570: 197-203.

239. Kaviarasan K, Arjunan M, Pugalendi. Lipid profile, oxidant-antioxidant status and glycoprotein components in hyperlipidemic patients with/without diabetes. *Clin Chim Acta* 2005; 362: 49-56.
240. Franzini L, Ardigo D, Valtuena S, Pellegrini N, Rio D. Food selection based on high total antioxidant capacity improves endothelial function in a low cardiovascular risk population. *Nutr Med Card Dis* 2012; 22: 50-57.
241. Rastislav Vazan, Tatiana Ravingerova, Protective effect of melatonin against myocardial injury induced by epinephrine. in *Journal of Physiology and Biochemistry* 2015
242. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation*. 2003;108:2993-9.
243. Peripheral and Central Effects of Melatonin on Blood Pressure Regulation  
Olga Pechanova, Ludovit Paulis and Fedor Simko