



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NONFONKSİYONEL ADRENAL İNSİDENTALOMALARIN

BİSFENOL A İLE İLİŞKİSİ

Arş. Gör. Dr. Fatih EKER

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2019



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NONFONKSİYONEL ADRENAL İNSİDENTALOMALARIN
BİSFENOL A İLE İLİŞKİSİ**

Arş. Gör. Dr. Fatih EKER

İÇ HASTALIKLARI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Şenay DURMAZ CEYLAN

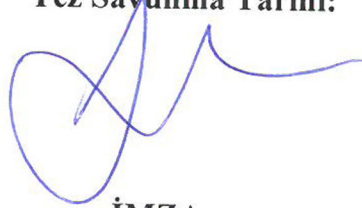
KIRIKKALE

2019

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan “Nonfonksiyonel adrenal insidentalomaların Bisfenol A ile ilişkisi” isimli çalışma, aşağıdaki jüri tarafından UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Sayınma Tarihi:



İMZA

Prof. Dr.Şenay DURMAZ

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

Jüri Başkanı

İmza

Doc. Dr. Bilal ERGÜL

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

İç hastalıkları AD

Üye



İmza

Prof. Dr. Erman ÇAKAL

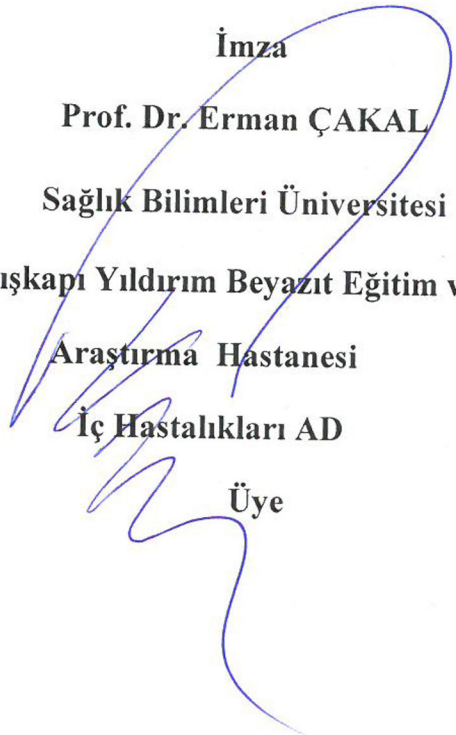
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve

Araştırma Hastanesi

İç Hastalıkları AD

Üye



TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık dalında ihtisasım süresince bilgi ve deneyimlerinden çokça faydalandığım değerli hocam Prof. Dr Şenay Durmaz Ceylan'a öncelikle saygı ve teŐekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen kıymetli hocalarım Prof. Dr. Dilek Oğuz'a, Prof. Dr. Kemal Üreten'e, Prof. Dr. Uğur CoŐkun'a, Doç. Dr. AŐkın GüngüneŐ'e, Doç. Dr. Aydın Çifci'ye, Doç Dr. Hatice KeleŐ'e, Doç Dr. Bilal Ergül'e, Dr. Öğr. Üyesi Selim Yalçın'a, Dr. Öğr. Üyesi Özlem Gül Utku'ya, Dr. Öğr. Üyesi İrfan Karahan'a, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, ömür boyu desteklerini hep bildiğim annem ve babama, her zaman mutluluk kaynağım olan ve her an desteğiyle yanımda olan canım eŐim Dr. Leyla Ulukaya Eker'e teŐekkürü borç bilirim.

Bu tez Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 2018/048 proje numarası ile desteklenmiŐtir.

Dr. Fatih EKER

KIRIKKALE 2019

ÖZET

Nonfonksiyonel adrenal insidentalomaların Bisfenol A ile ilişkisi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2019.

Amaç: Endokrin bozucu kimyasallar endokrin sistem hormon ve reseptörlerini etkileyebilirler. Plastik sanayisinde kullanılan Bisfenol A (BPA) östrojen (α , β , γ), androjen ve tiroid reseptörlerine bağlanarak etki göstermektedir. Bu çalışmanın amacı, endokrin bozucu kimyasal olan BPA'nın fonksiyonel olmayan adrenal insidentaloma (NFAİ) gelişimindeki etkisini belirlemektir.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran ve yapılan tetkikler sonucunda NFAİ tanısı ile izlenen 50 hasta alındı. Endokrinoloji, İç Hastalıkları, Acil Tıp ve Üroloji polikliniklerine başvuran, herhangi bir nedenle çekilen üst abdominal bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans görüntüleme yöntemiyle adrenal kitlesi olmayan ve adrenal herhangi bir patolojiye rastlanılmayan 50 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Çalışma gruplarının yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi benzerdi. NFAİ'li hastaların tanısız testleri hastane sisteminden kaydedildi. Çalışmaya katılan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam formu alındı. Serum BPA düzeyi ölçümü için alınan kan örnekleri -80 C'de buzdolabında saklandı. Toplanan bu kanlardan ELİSA tekniği kullanılarak serum BPA düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Çalışmamızda serum BPA düzeyi NFAİ'li hastalarda $7,06\pm 3,96$ ng/ml ve kontrol grubunda $4,79\pm 3,01$ ng/ml olarak ölçüldü. Serum BPA düzeyi NFAİ'li grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,001$). NFAİ'li hastalarda kadın cinsiyette erkeklere göre anlamlı düzeyde artmış serum BPA düzeyleri bulundu. ($p=0,019$). Çalışmamızda serum BPA değerleri ile TSH değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r= 0,376$; $p=0,007$).

Sonuç: NFAİ gelişme mekanizmaları henüz tam olarak açıklığa kavuşmamış olup, gelişen sanayileşmeyle birlikte artan BPA maruziyeti NFAİ oluşumunda önemli bir rol oynayabilir. Ayrıca aynı hasta grubunda BPA tiroid aksını da etkileyen bir faktör

olabilir. BPA maruziyetinin azaltılması için plastik hazır ambalajlı ürünlerin, plastik kapların kullanımının sınırlandırılması ve güvenlik önlemlerinin alınması toplum sağlığı açısından gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Adrenal insidentaloma, endokrin bozucu kimyasal, Bisfenol A



ABSTRACT

The relationship between non-functional adrenal incidentalomas and bisphenol A, Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Master Thesis, Kırıkkale, 2019.

Aimed introduction: Endocrine disrupting chemicals may affect the hormones and receptors of the endocrine system. Bisphenol A (BPA) used in the plastics industry acts by binding to estrogen (α , β , γ), androgen and thyroid receptors. The aim of this study is to determine the effect of BPA that endocrine disrupting chemical in developing nonfunctional adrenal incidentaloma (NFAI).

Materials and Methods: Fifty patients who were admitted to Kırıkkale University faculty of medicine Endocrinology outpatient clinics and diagnosed as nonfunctional adrenal incidentaloma (NFAI) were included in the study. Fifty healthy people without adrenal mass and adrenal pathology in the upper abdominal computerized tomography or magnetic resonance imaging who applied to endocrinology, internal medicine, emergency and urology outpatient clinics for any reason, were included in control groups. Age, gender and body mass index of the study groups were similar. Diagnostic tests of NFAI patients were recorded from the hospital system. All individuals who participated in the study signed informed consent form. The serum samples for serum BPA level were stored at -80°C in refrigerator. Serum BPA levels were measured using ELISA technique.

Results: In our study, mean serum BPA level was 7.06 ± 3.96 ng/ml in NFAI patients and 4.79 ± 3.01 ng/ml in control group. Serum BPA level was significantly higher in NFAI group than control group ($p = 0.001$). Serum BPA levels were found to be significantly higher in women with NFAI than in men with NFAI. ($p = 0.019$). Age, gender, body mass index and fat distribution parameters were similar between study groups. In our study, there was a positive correlation between serum BPA levels and TSH levels ($r = 0.376$; $p = 0.007$).

Conclusion: The mechanisms of NFAI development have not been clarified yet. Increased BPA exposure with developed industrialization may play a role in NFAI formation. In the same patient group, BPA may also be a factor affecting the thyroid axis. For the reduction of BPA exposure, the use of plastic prepacked products, plastic containers, and safety measures are essential for public health.

Keywords: Adrenal incidentaloma, endocrine disrupting chemical, Bisphenol A



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iiiv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
TABLolar DİZİNİ	xivv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Endokrin Bozucu Kimyasallar	3
2.1.1 Bisfenol A.....	4
2.1.2.Bisfenol A'nın Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	7
2.1.3.Bisfenol A Üretimi, Ölçüm Yöntemleri ve İnsanlardaki Seviyeleri	7
2.1.4.Tolere Edilebilir Günlük Alım (Tolerable Daily Intake, TDI) veya Referans Doz	9
2.1.5.BPA Kullanım Alanları	9
2.1.6.BPA Maruziyeti.....	10
2.1.7.BPA'nın Gıdalara Migrasyonu.....	10
2.1.8.Bisfenol A Türevleri.....	12
2.1.9.Bisfenol A'nın Alımı ve Metabolizması	12
2.1.10.Bisfenol A ve Sağlık Üzerine Etkileri.....	13
2.2.Adrenal Bez	16
2.2.1.Adrenal Bez Embriyolojisi	16
2.2.2.Adrenal Bez Histolojisi	17
2.2.3 Adrenal Bez Anatomisi	19
2.2.4 Adrenal Bez Fizyolojisi.....	20
2.2.5 Adrenal İnsidentaloma.....	23
2.2.6.Fonksiyonel Adrenal İnsidentalomalar.....	26
2.2.6.1.Glukokortikoid Salgılayan Tümörler;	26
2.2.6.2.Conn Sendromu (Primer Hiperaldosteronizm).....	29
2.2.6.3.Androjen Salgılayan Adrenal Tümörler	30
2.2.6.4.Adrenal Medulla Tümörü; Feokromasitoma	31

2.2.6.5.Adrenokortikal Karsinom.....	33
2.2.6.7.Adrenal Metastaz.....	34
2.2.7.Nonfonksiyonel Adrenokortikal Tümörler.....	35
2.2.7.1.Adrenal Myelolipom	35
2.2.7.2.Adrenal Kistler	35
2.2.8.Adrenal Bez Görüntüleme Yöntemleri.....	36
2.2.9.Adrenal İnsidentalomalarda Takip ve Tedavi	38
3.GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1.Çalışma Grubunun Seçimi ve Veri Toplama	40
3.2.Çalışmaya Alınması Planlanan Hastaların Dahil Edilme Kriterleri	40
3.3.Çalışmaya Alınması Planlanan Hastaların Dışlanma Kriterleri	40
3.4.Antropometrik Ölçümler	41
3.5.Kan ve İdrar Örneklerinin Toplanması.....	41
3.6.Laboratuvar Analiz Yöntemleri.....	42
3.7.İstatistiksel Yöntemler.....	43
3.8. Etik Kurul Onayı	44
4.BULGULAR	45
4.1.Çalışma Populasyonun Demografik Özellikleri.....	45
4.2.Çalışma Grubunun Antropometrik Özellikleri ve Kan Basıncı Profili Sonuçları	45
4.3.NFAİ'li Hasta Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunda Serum Bisfenol A Ölçüm Sonuçları.....	46
4.4.Çalışma Gruplarının Cinsiyet, Yaş, VKİ ile BPA Sonuçlarının Karşılaştırması	47
4.5.NFAİ'li Hastaların Adenom Özellikleri.....	48
4.6.Çalışma Gruplarının Açlık Plazma Glukozu, Açlık Plazma İnsülin Düzeyi, HOMA-IR Sonuçları	49
4.7.Çalışma Gruplarının Serum Açlık Lipid Düzeyleri ve Tiroid Fonksiyon Testleri sonuçları	51
4.8.Çalışma Gruplarının Diğer Biyokimyasal Analiz sonuçları.....	52
4.9.Çalışma Gruplarının Tam Kan Sayımı Sonuçları.....	53
4.10.Çalışma Gruplarının BPA Değerleri ile Yaş ve Antropometrik Ölçümlerinin korelasyon analizi sonuçları	55
4.11.NFAİ'li Hasta Grubunda BPA ile Adenom Boyutu Arasında Korelasyon Analizi Sonuçları.....	57

4.12.Çalışma Gruplarının BPA Değerleri ile Açlık Plazma Glukozu, Açlık plazma İnsülini ve HOMA-IR Değerlerinin Korelasyon Analizi Sonuçları.....	58
4.13.NFAİ'li Hastalarda Adenom Boyutu ile Açlık Plazma Glukozu, Açlık İnsülin ve HOMA-IR Değerleri Arasında Korelasyon Analizi Sonuçları.....	59
4.14.BPA Değerlerinin Lipid Profili ve Tiroid Fonksiyon Testleri İle Korelasyon Analizi Sonuçları	60
4.15.Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Korelasyon Analizleri.....	63
5.TARTIŞMA	67
6.SONUÇ	73
7.KAYNAKLAR	74
8.EKLER.....	85



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACC: Adrenokortikal Karsinom

ACE: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

ARB: Anjiotensin Reseptör Blokörü

BADGE: Bisfenol A Diglisidileter

BPA: Bisfenol A

BPF: Bisfenol F

BPS: Bisfenol S

BT: Bilgisayarlı Tomografi

COMT: Katekol O-Metil Transferaz

CDC: Centers For Disease Control (Hastalık Kontrol Merkezleri)

CRH: Kortikotropin Releasing Hormon

CS: Cushing Sendromu

Cyp11A1: Sitokrom p450 11A1

DES: Dietilstilbestrol

DHT: Dihidrotestosteronun

DHEA-S: Dehidroepiandrosteron-Sülfat

DST: Deksametazon Süpresyon Testi

EBK: Endokrin Bozucu kimyasal

EDTA: Etilendiamin Tetra Asetik Asit

ELISA: Enzim Bağlı İmmünoresorbent Deneyi

ERa: Östrojen Reseptörü Alfa

ERb: Östrojen Reseptörü Beta

ELISA: Enzim Bağlı İmmünoresorbent Deneyi

EFSA: European Food Safety Authority (Avrupa Gıda Güvenliği Ajansı)

EPA: Environmental Protection Agency (Çevre Koruma Ajansı)

FDG-PET: Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi

GC-MS: Gaz Kromatografisi Kütle Spektrometresi

GDH: Glukokortikoidle Düzeltilebilir Hiperaldosteronizm

HPA: Hipotalamopitüiter Adrenal Aks

HPLC: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

HU: Hounsfield Unit

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment İnsülin Resistance

İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

KAH: Konjenital Adrenal Hiperplazi

LDLDPE: Düşük Yoğunluklu Polietilen

PETE: Polietilen Tereftalat Etilen

MAPK: Mitojen Reseptörü İle Aktive Olan Protein Kinaz

MAO: Monoaminoksidaz

MIBG: Metaiyodobenzil Guanidin

MEN: Multipl Endokrin Neoplazi

MR: Manyetik Rezonans

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey (Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi Araştırması)

NFAA: Nonfonksiyonel Adrenal Adenom

NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat

11 β HSD: 11 Beta Hidroksi Steroid Dehidrogenaz

PAC: Plazma Aldosteron Konsantrasyonu

PI3K: Fosfatidilinositol 3-Kinaz

PC: Polikarbonat

PCNA: Proliferatif Hücre Nükleer Antijeni

PCOS: Polikistik Over Sendromu

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PHA: Primer Hiperaldosteronizm

PKB: Poliklorinli Bifeniller

PBDB: Polibrominli Difeniller

PVC veya V: Polivinil Klorür

PP: Polipropilen

PPAR: Peroksizom Proliferatör Aktif Reseptör

PRA: Plazma Renin Aktivitesi

PS: Polistiren

StAR: Steroidojenik Akut Düzenleyici Protein

SCS: Subklinik Cushing Sendromu

TDI: Tolerable Daily Intake (Tolere Edilebilir Günlük Alım)

TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon

USG: Ultrasonografi

UAH: Unilateral Adrenal Hiperplazi

3 β - HSD: 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz

VMA: Vanil Mandelik Asit

VCI: Vena Cava İnfierior

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WHO: World Healt Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.Adrenal bez ve ekstra-adrenal paraganglia tümörlerin 2017 WHO sınıflamasının modifiye versiyonu	25
Tablo 2.Adrenal insidentaloma etiyolojisi ve sıklığı	26
Tablo 3.Antropometrik ölçümlerin sonuçları.....	46
Tablo 4. Çalışma gruplarının BPA ölçüm sonuçları	47
Tablo 5.NFAİ 'li hastaların adenom özellikleri	48
Tablo 6.NFAİ'li hastalarda adenom yerleşimine göre BPA değerleri.....	48
Tablo 7.Açlık plazma glukozu, açlık insülin, HOMA-IR sonuçları	49
Tablo 8.NFAİ'li hastalarda insülin direnci durumuna göre adenom boyutu ve BPA değerleri.....	50
Tablo 9.Lipid profili sonuçları	51
Tablo 10.Tiroid fonksiyon testi sonuçları	52
Tablo 11.ALT, AST, üre, kreatin sonuçları	53
Tablo 12.Tam kan sayımı sonuçları	55
Tablo 13.NFAİ'li hasta grubunda BPA ile yaş ve antropometrik ölçümlerin korelasyon analizi sonuçları	56
Tablo 14.Kontrol grubunda BPA ile yaş ve antropometrik ölçümlerin korelasyon analizi sonuçları	57
Tablo 15.NFAİ'li hasta grubunda BPA ile adenom boyutu, HU değerlerinin korelasyon analizi sonuçları	57
Tablo 16.NFAİ'li hasta grubunda BPA ile hemoglobin, açlık plazma glukozu, açlık insülin ve HOMA-IR değerlerinin korelasyon analizi sonuçları	58
Tablo 17.Kontrol grubunda BPA ile hemoglobin, açlık plazma glukozu, açlık insülin ve HOMA-IR değerlerinin korelasyon analizi sonuçları	59
Tablo 18.NFAİ'li hasta grubunda adenom boyutu ile açlık plazma glukozu, açlık insülin, HOMA-IR değerlerinin korelasyon analizi sonuçları	59
Tablo 19.Tüm katılımcıların BPA ile lipid değerlerinin korelasyon analizi sonuçları	60
Tablo 20.NFAİ'li hasta grubunda BPA ile lipid değerlerinin korelasyon analizi sonuçları	61
Tablo 21.Kontrol grubunda BPA ile lipid değerlerinin korelasyon analizi sonuçları	61
Tablo 22.NFAİ'li hasta grubunda BPA ile tiroid fonksiyon testi korelasyon analizi sonuçları	62
Tablo 23.Kontrol grubunda BPA ile tiroid fonksiyon testi korelasyon analizi sonuçları	63
Tablo 24.NFAİ'li grupta BPA ile ALT, AST, kreatin, üre değerlerinin korelasyon analizi sonuçları	64
Tablo 25.Kontrol grubunda BPA ile ALT, AST, kreatin, üre değerlerinin korelasyon analizi sonuçları	64
Tablo 26.Lojistik regresyon analizi sonuçları	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Plastiklerde kullanılan rakamların anlamları.....	6
Şekil 2. BPA'nın fenol ve aseton dan sentezlenmesi.....	7
Şekil 3. Sol böbrek üstü bezinin histolojik yapısının şematik çizimi.....	17
Şekil 4. Adrenal bez anatomisi.....	19
Şekil 5. Adrenal steroidlerin sentez aşamaları.....	21
Şekil 6. Hipotalamo-hipofizer-adrenal aks.....	22
Şekil 7. Serum BPA düzeyi ile TSH arasındaki korelasyon	62
Şekil 8. Serum BPA düzeyi ile Hemoglobin arasındaki korelasyon.....	65

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Endokrin bozucular, belirli dozlarda endokrin sistemi taklit edebilen veya bunlara müdahale edebilen doğal olarak meydana gelen veya insan yapımı maddelerdir[1]. Bisfenol A (BPA) östrojenik özelliği olan ve hem östrojen reseptörü α (ER α), hem de östrojen reseptörü β (ER β)'ya bağlanabilen, endokrin sistem hormon ve reseptörlerini etkilemesi nedeniyle endokrin bozucu kimyasallar(EBK) içerisinde değerlendirilen bir maddedir[2, 3].

BPA genel olarak PVC (polivinil klorür) plastikler, kompakt disk, termal faks kâğıtları, boya, su, kola, meyve suyu, süt şişeleri, bira kutularının iç yüzeyinin kaplandığı plastik film yapımında ve bebek biberonunda bulunabilmektedir[4]. Ayrıca yiyecek ve içecek saklamak için kullanılan plastik kaplar, konserve kutularının iç yüzeyleri, diş dolguları, oyuncaklar, giysiler ve hatta ev tozu BPA'nın saptandığı yerler olarak bilinmektedir[5]. BPA maruziyetinin başlıca kaynağı gıda ürünleridir ve maruziyetin en fazla bu yolla olduğu gözlenmektedir. Birçok çalışma, BPA'nın polikarbonat bebek şişelerinden ve tekrar kullanılabilen polikarbonat su şişelerinden şişe içinde bulunan sıvılara geçtiğini göstermiştir[5, 6].

BPA düzeylerinin artması insan ve diğer hayvanlarda kanser, doğum kusurları, üreme, bağışıklık, gelişimsel bozukluklara ve diğer organ bozukluklarına neden olabilir[1]. Postmenopozal kadınlarda artmış BPA seviyeleri, artmış inflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir. Erkeklerde azalmış semen kalitesi ve sperm DNA hasarının artmış BPA seviyeleri ile korelasyonu bildirilmiştir[7]. BPA'nın overlerde fonksiyon bozukluğuna neden olabileceği belirtilmiştir. Bir çalışmada obez ve polikistik over sendromu (PCOS) bulunan hastalarda BPA düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir[8].

BPA'ya maruz kalmanın adrenal bez üzerindeki etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir[9]. Bir çalışmada hamile farelere 25 mg/kg dozda BPA içeren gıda, hamileliğin sonuna kadar besin olarak verilmiş ve daha sonra yavru farelerin adrenal bezleri çıkarılarak incelenmiştir. BPA'nın hem erkeklerde hem dişi fare yavrularında adrenal bez ağırlığını arttırdığı bulunmuştur[10]. Doğum öncesi BPA'ya maruz kalmanın, yetişkin dişi fare yavrularında steroidojenik akut düzenleyici proteininin

(StAR) seviyelerini doza bağı olarak artırarak yüksek plazma kortikosteron düzeylerine yol açtığı gösterilmiştir. BPA'nın StAR protein seviyesini bilinmeyen bir mekanizma yoluyla arttırdığı gösterilmiştir[9].

‘Adrenal İnsidentaloma’ terimi, adrenal kitleyi düşündüren herhangi bir semptom ya da bulgu olmayan hastalarda radyolojik tetkikler veya abdominal cerrahi girişimler esnasında tesadüfi saptanan adrenal kitleleri tanımlamaktadır.[11, 12] Adrenal bezin değerlendirilmesinde noninvaziv görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanıma girmesi ile rastlantısal olarak saptanan adrenal kitlelerin sıklığında artış meydana gelmiştir.[13] Prevelans, otopsi serilerinde %1-8,7 iken radyolojik incelemelerde ve özellikle ileri yaştaki popülasyonda %10’a ulaşmaktadır. Adrenal insidentalomalar genellikle benign karakterde, hormon salgılamayan, cerrahi gerektirmeyecek zararsız bir adenom veya kist olarak görülebilir. Nadiren de potansiyel ölümcül kanser veya fonksiyon gösteren endokrin tümör olarak görülebilir[14]. Adrenal dokulara metastazlar da sık olmaktadır. Bu nedenle kitlelerin benign ve malign ayırımının yapılması önemli hale gelmektedir. Adrenal kitlelerin büyük bir kısmını nonfonksiyonel adrenal insidentalomalar (NFAİ) oluştururken Cushing sendromu, feokromositoma, primer hiperaldosteronizm, adrenokortikal kanser ve metastazlar daha nadir görülmektedir[15, 16]. Literatürde insanlarda BPA düzeyleri ile NFAİ’li hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

EBK olan BPA maddesinin üretiminin giderek artması daha fazla BPA maruziyetine sebep olmaktadır. Bu çalışmanın amacı, EBK olan BPA’nın NFAİ gelişimindeki etkisini belirlemektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Endokrin Bozucu Kimyasallar

Endokrin bozucular, belirli dozlarda endokrin sistemlerini taklit edebilen veya bunlara müdahale edebilen doğal olarak meydana gelen veya insan yapımı maddelerdir. Bu maddeler insan ve diğer hayvanlarda kanser, doğum kusurları, üreme, bağışıklık, gelişimsel bozukluklara ve diğer organ bozukluklarına neden olabilir. Endokrin bozucu terimi, farklı kimyasal özelliklere sahip ve etkilerini farklı mekanizmalar yoluyla sergileyen bir dizi maddeye atıfta bulunur[1]. Endokrin bozucu kimyasallar farklı özellikte bileşimleri içerirler. Endüstriyel çözücüler, yağlar ve yan ürünlerinden olan poliklorinli bifeniller (PKB), polibrominli difeniller (PBDB), dioksinler, plastikler (BPA), fitalatlar, pestisidler, fungusidler ve farmasötikler [dietilstilbestrol (DES)] endokrin bozucu kimyasallar içerisinde sınıflandırılırlar. İnsan ve hayvan besinlerinde doğal olarak bulunan fitoöstrojenler gibi bazı doğal maddeler de endokrin bozucu gibi davranabilmektedir [17]. Endokrin bozucular etkilerini nükleer reseptörlerle, nükleer olmayan steroid hormon reseptörleriyle, nonsteroid reseptörler veya karmaşık enzimatik yollarla göstermektedirler. Endokrin bozucu kimyasallar reseptörler aracılığıyla etki gösterebileceği gibi hormonun yapımı, taşınması, yıkımı ve atılımını artırıcı ya da azaltıcı şekilde etki gösterebilirler. Tüm bu etkilerin bir ya da bir kaçını bir arada olabilmektedir[18-20]. İnsanlarda endokrin bozucu kimyasalların vücutta hormon sistemini taklit ederek vücut gelişimini, doğurganlığını ve hücre metabolizmasını bozduğu bilinmektedir. Bundan dolayı sperm sayısında azalma, testis ve meme kanseri sıklığında artma, yardımcı üreme yöntemleri gerektiren doğumlarda artma, inmemiş testis ve hipospadias gibi sorunlarda artış bildirilmektedir[21]. Düşük doğum ağırlığı ile ilişkili fetal gelişim bozuklukları, prematurite, otizm, nörodavranışsal bozukluklar, alerjiler, konjenital anormallikler gibi bozuklukların EBK'lere doğum öncesi maruziyetle ilişkili olabileceği düşünülmektedir[22]. Endokrin bozucuların, yağdaki yüksek çözünürlükleri nedeniyle yağ dokusunda biriktiği gösterilmiştir. Endokrin bozucuların bazılarının kullanım alanları açısından avantaj yaratması nedeniyle uzun yarı ömre sahip olması planlanarak üretildiği bildirilmektedir. Fakat bu maddeler basit şekilde metabolize edilemediği ve metabolize edildiklerinde daha toksik maddeler açığa çıkabildiği için, önceki dönemlerde kullanılmış olup toksisitesi sebebiyle

yasaklanan maddelerin yan etkileri günümüzde de hala ortaya çıkabilmektedir[23]. İlk araştırmalar daha çok östrojen benzeri etkileri olan kimyasallar üzerine olmuştur. Ancak bu kimyasalların sadece östrojenik aktivitesinin olmadığı ayrıca tüm endokrin hormonların aktivitelerini (östrojenler, androjenler, progesteronlar, tiroid, hipotalamik ya da hipofizer dahil) taklit edebildiği veya karşıladığı düşünölmektedir. Daha önceleri bu konuyla ilgili endişeler sadece üreme sağlığı parametreleri ve potansiyel karsinogenik etkileri ile ilişkiliyken; şimdilerde EBK'nin kardiyovasköler, nöroendokrin sistemin de dahil olduğu çoklu organ sistemini ilgilendirmekte olduğu bilinmektedir[24].

2.1.1 Bisfenol A

Bisfenoller iki adet hidroksifenil işlevsel grubu içeren kimyasal bileşiklerdir. Bisfenoller karbon ve diğer kimyasal yapıların oluşturduğu bir köprü ile birbirine bağlanmış iki fenolik halka içerir. Genelde yapıları difenilmetan yapısı üzerine kurulmuştur. Bisfenollerin birçok farklı türevidir (analoğu) bulunmaktadır ve bisfenol ifadesinin arkasına gelen büyük harf, içindeki reaktan atomu veya bileşeni ifade etmek için kullanılır. Örneğin, BPA da reaktan grup asetone iken, bisfenol F (BPF)'de formaldehit, bisfenol S (BPS)'de kökürt trioksittir[25]. BPA ilk olarak Rus kimyager Dianin tarafından 1891'de sentezlenmiştir[26]. Dodds ve Lawson tarafından 1930'lu yıllarda sentetik östrojen olarak üretilmiş, ancak östrojenik etkinliğinin az olması nedeniyle kullanıma girmemiştir[27]. Dietilstilbestrolün 1930'lu yıllarda östrojenik etkisinin daha güçlü olduğu fark edilince, 1950'lere kadar arka planda kalmıştır [28]. Bilim adamları 1930'larda BPA'nın östrojenik etkisini sanayi karlılarını teşvik etmek için sığır ve kümes hayvanlarda hızlı büyümelerini sağlamak amacıyla kullanılabileceğini keşfettiler. BPA, 1930'ların ortasında DES ile değiştirilmeden önce kadınlar için bir östrojen replasmanı olarak birkaç yıl kullanılmıştır. DES, BPA'dan çok daha güçlü bir östrojen olmasına rağmen, iki kimyasal arasında birçok benzerlik vardır. BPA'nın yapılar, metabolizmada DES ile in vivo eylemde benzerlik gösterdiklerini ve BPA'nın prolaktin salınımını arttırdığını, uterus, vajinal ve meme büyümesini uyardığı bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, hamile kadınlar da dahil olmak üzere, 1938'den 1971'e kadar DES'e 5 ila 10 milyon insan maruz kalmıştır. DES kullanmış annelerin kızlarında artmış meme kanseri ve vajinal

kanser riski olması ve DES'i alan annelerde meme kanseri insidansının artmış olması nedeniyle 1971'de piyasadan kaldırılmış ve artık ABD'de satılmamıştır[29]. BPA östrojenik özelliği ve östrojen reseptörü üzerinden etki etmesi nedeniyle 'ksenoöstrojen' grubunda bulunur. Ayrıca BPA endokrin sistem hormon ve reseptörlerini etkilemesi nedeniyle 'Endokrin Bozucu Kimyasallar' içerisinde de değerlendirilmiştir[2]. BPA, hem östrojen reseptörü α (ER α), hem de östrojen reseptörü β (ER β)'ye bağlanabilen bir madde olarak tanımlanmaktadır. Ancak ER β 'ye afinitesi ER α 'ya göre 10 kat daha fazladır. Bununla birlikte BPA'nın bu reseptörlere afinitesi östrojenden ~10.000 kat daha azdır[3]. Son dönemde tanımlanmış 'Estrogen-related receptor gamma' (ERR) ligandı bilinmeyen ve direkt olarak östrojen bağlamayan nükleer reseptördür. Yağ dokusunda yer alan bu reseptöre BPA bağlanır[30]. BPA'nın birçok farklı toksik etkisinin de olabileceği bildirilmektedir. BPA dünyada ilk kez Kanada tarafından Nisan 2008 tarihinde insan ve çevre sağlığı açısından toksik madde olarak ilan edilmiştir[31]. Mart 2010'da Danimarka hükümeti üç yaş altı çocukların kullanabileceği tüm ürünlerde BPA'nın bulunmasını yasaklamıştır. Temmuz 2010'da Fransa, BPA içeren tüm biberonların üretimini, ithalatını ve ihracatını durdurmuştur. Avrupa Komisyonu 2011 yılında yapılan birçok çalışma ışığında, BPA'nın biberonlarda kullanımına kısıtlama getirmiştir. ABD'de ise, BPA'nın yasaklanması açısından eyaletler arası farklı uygulamalar yapılmıştır. New York eyaleti 1 Aralık 2010'dan itibaren bebek biberonları, bebek bardakları ve emziklerinde BPA kullanımını yasaklamıştır. Bebek biberonları ve bebek bardaklarında BPA kullanımı Maryland'de 1 Ocak 2012'de, California'da 1 Temmuz 2013'den itibaren kaldırılmıştır. Bebek mamalarını içeren kaplarda ise BPA kullanımı Maryland'de 1 Temmuz 2014'te yasaklanmıştır. Diğer taraftan, bebek biberonları ve bebek bardaklarında BPA kullanımı Washington'da 3 yaş altı çocukların kullandığı tüm ürünlerde 1 Temmuz 2011'de yasaklanmış; 1 Temmuz 2012'den itibaren ise sporcuların kullandığı şişelerde de BPA kullanımı yasalarla engellenmiştir. Ülkemizde ise, 2014 yılında yayınlanan 'Türk Gıda Kodeksi Gıda Maddeleri İle Temasta Bulunan Plastik Madde Ve Malzemeler Tebliğinde Değişiklik Yapılması Hakkında Tebliğ (Tebliğ No: 2011/29)' ile, BPA'nın bebeklerin kullandığı polikarbonat madde ve malzemelerin üretiminde kullanılması yasaklanmıştır[25].



Şekil 1. Plastiklerde kullanılan rakamların anlamları [29].

(1) PETE: Polietilen tereftalat etilen, alkolsüz içecek, meyve suyu, su, deterjan, temizleyici ve fıstık ezmesi kapları için kullanılır.

(2) HDPE: Yüksek yoğunluklu polietilen, opak plastik süt ve su testlerinde, çamaşır suyu, deterjan ve şampuan şişelerinde ve bazı plastik torbalarda kullanılır.

(3) PVC veya V: Polivinil klorür, bazı plastik şişeler, yemeklik yağlar ve fıstık ezmesi kavanozları, deterjan ve cam temizleyici şişeler için kullanılır.

(4) LDPE: Düşük yoğunluklu polietilen, market torbalarında, çoğu plastik ambalajda ve bazı şişelerde kullanılır.

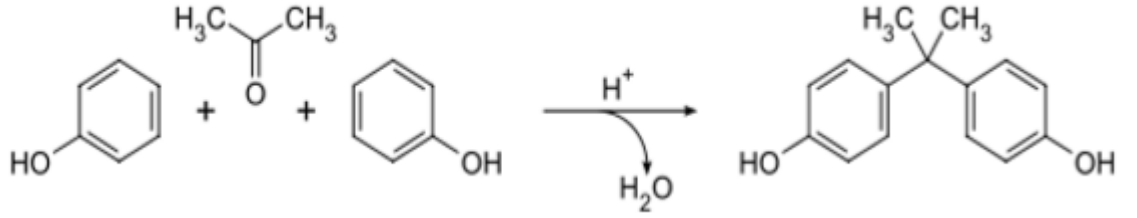
(5) PP: Polipropilen, çoğu şarküteri çorbası, şurup ve yoğurt kaplarında ve biberonlar da dahil olmak üzere diğer plastik kaplarda kullanılır.

(6) PS: Polistiren, strafor yemek tepsilerinde, yumurta kartonlarında, tek kullanımlık bardak, taşıma kaplarında ve opak plastik çatal bıçak takımlarında kullanılır.

(7) Diğer: Genellikle plastik biberonlar, 5 galonluk su şişeleri, sporcu su şişeleri, metal gıda kutuları, şeffaf plastik bardaklar ve bazı şeffaf plastik çatal bıçak takımlarında kullanılır. Yeni biyobazlı plastiklerde de kullanılabilir[29].

2.1.2. Bisfenol A'nın Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

BPA, 2,2-bis (4-hidroksifenil) propan yapısında, iki fenol ve polikarbonat moleküllerinin birleşmesiyle elde edilen bir bileşiktir. BPA iki mol fenol ve bir mol asetonun düşük pH ve yüksek sıcaklıkta yoğunlaşması ile sentezlenmiştir. Kimyasal formülü C₁₅H₁₆O₂dir[32, 33].



Şekil 2. BPA'nın fenol ve asetonla sentezlenmesi [25].

BPA yüksek darbelerle karşı koyabilme özelliği, pürüzsüz, şeffaf ve yüksek ısıya dayanıklılık gibi özellikleri sebebiyle plastik sanayiinde kullanılmaya başlanmıştır[34]. BPA hem asit hem de alkaline katalizlenebilen bir reaksiyon sonucu üretilse de, endüstriyel üretimde oluşan yan ürün miktarını azaltmak için asitle (hidroklorik asit) katalizleme tercih edilmektedir. BPA katı, fenolik kokulu, krem-beyaz renkli ve kristal yapıdadır. Santrifüj gibi işlemler ile kurutulmuş kristallerden polikarbonatlar ve epoksi reçine üretimi için %99,8 saflıkta olan kaliteli bir ürün haline gelmektedir[35]. Isıtılma, asidik ortam varlığı gibi nedenlerle plastik kapların polimerlerinden yiyecek ve içeceklere sızabilir[36].

2.1.3. Bisfenol A Üretimi, Ölçüm Yöntemleri ve İnsanlardaki Seviyeleri

Küresel ihtiyacın giderek artması nedeniyle 2006 yılında 3,9 milyon ton olan BPA üretiminin[4] 2015 yılında 5 milyon tona ulaştığı bildirilmektedir[37]. BPA üretiminin 2022'de 10,6 milyon tona ulaşması beklenmektedir[38]. Son zamanki verilere göre Amerikan toplumunun % 90'dan fazlasında idrarda BPA metabolitleri tespit edilmiştir. Mevcut tahminler, her yıl atmosfere yaklaşık 100 ton BPA salınabileceğini göstermektedir[2].

İnsan serumundaki konjuge BPA konsantrasyonlarını ölçmek için farklı analitik teknikler kullanılmıştır. Bu amaç için kullanılan tekniklerden bazıları gaz kromatografisi kütle spektrometresi (GC-MS), yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve enzime bağlı immünosorbent deneyi (ELISA) gibi birçok analitik teknik, biyolojik numunelerdeki BPA ve diğer çevresel kimyasalların eser seviyelerini ölçmek için nispeten güvenilir bir yöntem olarak kabul edilir[39].

Hastalık Kontrol Merkezleri (CDC) tarafından yapılan son ölçümler, idrar örneklerinde, kesitsel NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006) Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi Araştırması çalışmasının 2517 katılımcıdan % 92,6'sında saptanabilir BPA düzeylerini ortaya koymuştur. Bildirilen ortalama BPA seviyeleri, çocuklarda (6-11 yaş) 4,5 ng/ml, ergenlerde (12-19 yaş) 3,0 ng / ml ve erişkinlerde (20 yaşın üstünde, 0,4 ile 149 ng / mL) 2,6 ng / ml idi. Bu maruziyet düzeyleri diğer çalışmalarda bildirilenler arasındadır. NHANES veri setindeki çocuklar en yüksek maruziyet düzeyine sahipti ve istatistiksel analiz, çocukların ergenlerden daha yüksek BPA seviyelerine sahip olduğunu ($p < 0.001$), ayrıca yetişkinlerden de daha yüksek seviyelere sahip olduğunu gösterdi ($p = 0,003$). Hayvan çalışmalarından elde edilen veriler, gelişme sırasında BPA maruziyetine karşı artan hassasiyet olduğunu göstermiştir. Bu bağlamda, BPA hamile kadınlar, insan amniyon sıvısı, yenidoğan kanı, plasenta, kordon kanı ve anne sütünde saptanmıştır[7]. Çin'de yapılan bir çalışmada 900 üzerinde ki insanda toplam tespit edilebilir BPA seviyeleri çalışmaya katılanların % 50'sinde ölçülmüştür. Tespit oranları erkeklerde, 40 yaşın altındaki kişilerde, daha fazla eğitim alan kişilerde ve sigara içen ve/veya alkol alan kişilerde daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçların bazıları, CDC'nin ABD'deki bulgularından farklıdır. Bu nedenle maruz kalma yolları veya kaynakları bu popülasyonlar arasında farklılık gösterebilir[40].

İnsan kan ölçümleri kullanılarak yapılan daha büyük bir başka çalışmada Fransız hastanede rastgele toplanmış 207 bireyden plazma numuneleri incelendiğinde (ortalama serum BPA konsantrasyonu 0,92 ng/ml), numunelerin % 83'ünde saptanabilir BPA tespit edilmiştir[40]. Plasenta dokusundaki konjuge olmayan BPA konsantrasyonlarını ölçen 37 kişi ile yapılan çalışmada tüm numunelerde BPA ortanca değeri 12,7 ng/g ve ortalama değeri 11,2 ng/g olarak saptanmıştır. Tüm numuneler incelendiğinde BPA seviyeleri 1,0 ile 104,9 ng/g doku arasında değişmiştir. Bu çalışma BPA'nın transplasental olarak embriyoya, fetal

kompartmana transfer edildiğini göstermektedir. Ek çalışmalar, fetüsün BPA'ya sürekli maruz kaldığı fikrini desteklemektedir[40].

2.1.4.Tolere Edilebilir Günlük Alım (Tolerable Daily Intake, TDI) veya Referans Doz

İnsanlar için güvenli olduğu tahmin edilen doz TDI ile ifade edilmektedir[41]. Bu değer bütün bir ömür boyu her gün farklı giriş yolları (gıda, içme suyu vb) ile vücuda alınan ve sağlık riski oluşturmayan miktardır[42]. ABD EPA (Çevre Koruma Ajansı) ve EFSA (Avrupa Gıda Güvenliği Ajansı) BPA'nın tolere edilebilir dozunu <50 µg/kg/gün olarak belirlemiştir. Daha yeni çalışmalar BPA'nın bu 'güvenli' dozda önemli etkileri olduğunu göstermiştir. Dikkatli bir değerlendirmeden sonra EFSA, 2015 yılında BPA'nın tolere edilebilir dozunu 4 µg/kg/gün'e düşürmüştür. Ancak ABD EPA eski standart değerini korumuştur. Bununla birlikte, BPA'nın 'güvenli' dozu tartışmalıdır. Çoğu insan günlük bazda düşük doz BPA'ya maruz kaldığından, uzun süreli maruz kalmanın sağlık üzerindeki etkilerini 'güvenli' bir BPA dozuna göre belirlemek önemlidir[43].

2.1.5.BPA Kullanım Alanları

Sentetik endokrin bozucular arasında bulunan BPA, en önemli sentetik maddeler arasında yer almaktadır. Bu derece yüksek miktarda üretiminin bulunması bu bileşiğin polikarbonat (PC) plastiklerin, epoksi reçinelerinin ve termal kağıtların yapımında genellikle sertlik-sağlamlık vermek amacıyla yaygın olarak kullanılmasından kaynaklanmaktadır[44]. BPA'nın %70 dolaylarındaki kısmı polikarbonat yapımında, %25' civarı epoksi reçine üretiminde primer monomer olarak kullanılır. Geriye kalan %5'i ise günlük hayatımızda kullandığımız PVC plastikler, kompakt disk, termal faks kâğıtları, boya, su, kola, meyve suyu, süt şişeleri, ve bira kutularının iç yüzeyinin kaplandığı plastik film yapımında ve bebek biberonu gibi geniş bir ürün yelpazesi içinde kullanılmaktadır[4]. Yiyecek ve içecek saklamak için kullanılan plastik kaplar, konserve kutularının iç yüzeyleri, diş dolguları, içme suyu, emzikler, oyuncaklar, giysiler ve hatta ev tozu BPA'nın saptandığı yerler olarak bilinmektedir[5]. Genel olarak polyester üretimi, termal kâğıt

üretimi, lastik ve poliamid sanayinde kullanımı % 0,2–0,3 oranlarında değişmektedir. BPA gıda saklama poşetleri, iş güvenlik baretleri, kurşun geçirmez camların yüzeyine kaplanan filmler, yüksek sıcaklığa dayanıklı polikarbonat plastikler, otomotiv sanayisi, elektrik ve elektronik parça üretiminde de kullanılmaktadır[45].

2.1.6.BPA Maruziyeti

BPA maruziyetinin başlıca kaynağı gıda ürünleridir ve maruziyetin en fazla bu yolla olduğu gözlenmektedir. Birçok çalışma, BPA'nın polikarbonat bebek şişelerinden ve tekrar kullanılabilen polikarbonat su şişelerinden şişe içinde bulunan sıvılara geçtiğini göstermiştir[5, 6]. BPA ile temas açısından diğer etkenler değerlendirildiğinde BPA'nın buhar basıncının düşük olmasından dolayı, genel popülasyonun inhalasyon yoluyla BPA maruziyeti tüm BPA maruziyetlerinin çok az bir kısmını oluşturduğu çalışmalarda bildirilmiştir[46]. BPA'nın, fabrikalarda oluşan atık suyun içinde bulunabildiği ve bu nedenle BPA içeren atık suların ve su ortamının organizmalar için temas kaynağı olabildiği birçok çalışmada gösterilmiştir[47, 48]. İlginç bir veri olarak; BPA'nın herhangi bir bozulma olmadan deniz suyunda nehir suyuna göre daha uzun süre kalabildiği, deniz suyunda kalma süresinin 30 gün civarında olduğu ve bir deniz canlısında BPA temas ihtimalinin, tatlı su organizmasından daha yüksek olduğu da çalışmalarda bildirilmektedir[49].

2.1.7.BPA'nın Gıdalara Migrasyonu

Migrasyon, gıda maddesi ile ambalaj materyali arasındaki etkileşim ile meydana gelen kütle transferi olarak tanımlanmaktadır. Ambalaj materyalinden gıda maddesine monomerler, plastik katkı maddeleri ve oligomerler gibi pekçok madde migrasyonla geçebilmektedir[50]. Bu madde geçişi, gıda ile ambalaj materyalinin temas yüzeyinin alanı, temas süresi, ambalaj materyalindeki migrant çeşidi, konsantrasyonu, ambalaj materyalinin fiziksel ve kimyasal özellikleri, sıcaklık, gıda maddesinin agregat durumu, gıdanın yağlı, sulu, asitli olma gibi özellikleri ve ürünlerin migrantlara olan ilgisi gibi bazı faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir[51]. BPA migrasyonu polimerizasyonun tamamlanmaması veya polimerlerin kısmi hidrolizi sonucunda ambalajdan gıdaya gerçekleşmektedir[52].

Konserve gıdalarda BPA migrasyonunu etkileyen ana faktör konserve edilme işleminde kullanılan ısıtma süresi ve sıcaklığıdır[53-56]. BPA içeren kaplara mikrodalga ile pişirme gibi yüksek sıcaklık uygulamaları yapıldığında reçineler dekompozisyona uğramaktadırlar. Bunun sonucunda ambalajdan gıdaya bisfenollerin migrasyonu daha yoğun ve hızlı olmaktadır[56]. Ayrıca gıdanın içeriğinin de migrasyonda etkili olduğu ile ilgili bilgiler mevcuttur. Yapılan bir çalışmada konserve kutularında %5-10 sodyum klorid veya bitkisel yağ varlığında 121°C'de sıcaklık uygulandığında BPA migrasyonunun arttığı belirtilmiştir (>10 ng/ml)[54]. Aynı zamanda BPA migrasyonu depolama süresinden de etkilenmektedir ve depolama sırasında gıdada BPA birikebilmektedir[55]. Farklı ülkelerde değişik gıda maddelerini kapsayan BPA migrasyonu ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada epoksi bazlı ambalajlarda muhafaza edilen 107 bal örneğinde tespit edilemeyen düzey ile 33,3 ng/g arasında BPA bulduklarını bildirmişlerdir[57]. Maragou ve ark.'nın[58] yaptıkları bir çalışmada metal kutuda ambalajlanmış süt örneklerinde 1,7–15,2 ng/g arasında BPA tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Cao ve ark.,[59] metal kutuda muhafaza edilen bebek mamalarında 2,27–10,2 ng/g düzeylerinde BPA saptadıklarını bildirmişlerdir. Beijing'de (Çin) yapılan bir çalışmada marketlerden temin edilen domuz, balık, tavşan, ördek ve tavuk etini kapsayan 27 et örneğinin 13 tanesinde 0,33-7,08 µg/kg oranlarında BPA saptandığını belirtmiştir[60]. Cao ve ark.,[61] Kanada Ottawa'dan marketlerden temin ettikleri 72 adet meşrubatta BPA miktarlarını araştırmışlardır. Analize aldıkları 72 adet meşrubat örneğininin %69'unda 0,032-4,5 µg/L aralığında BPA saptadıklarını belirtmişlerdir. Türkiye'de gıdalarda BPA miktarları ile ilgili çok kısıtlı çalışma yapılmıştır. Literatürde BPA türevli bir madde olan BPA diglisidileter (BADGE) ile ilgili bir çalışmaya rastlanmıştır. Erkan ve ark.,[62] yaptıkları çalışmada Türkiye'deki marketlerden temin ettikleri farklı markalara ait balık örneklerinde BADGE miktarlarını araştırmışlardır. Çalışmada sardalya ve hamsi balıklarında yüksek miktarlarda BADGE saptadıklarını bildirmişlerdir. Diğer bir çalışmada Ankara bölgesinde tüketime sunulan konserve ton balıklarında BPA miktarlarını araştırmıştır. Bu çalışmada analize alınan 160 örneğin %24,8'inin Türk Gıda Kodeksi sınır değerinden (Türk Gıda Kodeksi Gıda Maddeleri ile Temasta Bulunan Plastik Madde ve Malzemeler Tebliği, Tebliğ No: 2005/31, 0,6 mg/kg) yüksek olduğu belirtilmiştir[62].

2.1.8.Bisfenol A Türevleri

Fenollerin keton veya aldehitlerle etkileşiminden birçok bisfenol türeği üretilebilir. Ancak bunların çoğu maliyetli olmaktadır. Bisfenol-F (formaldehit ile oluşturulmuş) kullanımı, düşük viskozitesi ve daha dayanıklı olma özelliğinden dolayı çok tercih edilmektedir. Bisfenol-S (sülfür ile oluşturulmuş) de yine endüstride kullanılmaktadır[63]. BPS ve BPF'in çevresel ve farmakokinetik mekanizmalar açısından BPA ile benzer özelliklere sahip olmaları nedeniyle akut ve kronik toksik etkilerinin de benzer olabileceği düşünülmektedir. Bundan dolayı, BPS ve BPF'nin akut ve kronik toksik etkileri ile ilgili in vitro ve in vivo çalışmalar son yıllarda artış göstermiştir; ancak bu maddelerin toksisite bilgileri henüz yeterli değildir. BPF ve BPS gibi diğer bisfenol türevleri BPA kadar ciddi yasal düzenlemelere tabi olmamaları sebebiyle, kullanımlarının kontrol altına alınabilmesi için daha fazla veriye ihtiyaç vardır[62].

2.1.9.Bisfenol A'nın Alımı ve Metabolizması

BPA ile asıl temasın oral yoldan olması nedeniyle daha çok bu konuda yapılan çalışmalar mevcuttur. Okul çocuklarında ve daha küçük çocuklarda temasın %99,9'unun oral yolla gerçekleştiği bildirilmektedir[64]. İnsanlarda oral yolla alınan BPA, gastrointestinal sistemden emilmektedir. Cilt yolu ile de %10 civarında bir emilim olmaktadır[65]. BPA vücutta idrarda, kanda, yağ dokusunda, semende, anne sütünde, fetusta, plasentada, amniyotik sıvıda, kolostrumda, umbilikal kord kanında ve tükürükte de bulunabilmektedir[64]. BPA, oral yolla alındıktan sonra insan karaciğerinde en fazla CYP2C18 ve daha az oranda CYP2C19 ve CYP2C9 enzimleri ile metabolize edilir. Karaciğerden ilk geçişte eliminasyona uğrar ve glukuronik asit ve sülfat ile konjuge olarak sırasıyla ana metabolit BPA glukronit ve daha az oranda metabolit BPA sülfata dönüşür[66]. Bu BPA metabolitleri kandan 6 saatten kısa sürede renal yolla temizlenmektedir[67]. BPA lipofiliktir[68]. Sık maruziyet sonucu BPA'nın yağdan zengin dokularda biriktiği düşünülmektedir[69]. Bu nedenle yarılanma ömrünün daha uzun süre de olduğu tahmin edilmektedir[70]. BPA etkisini, doza bağlı klasik etki şeklinde göstermemektedir[71]. Bu nedenle belli bir miktarın üzerinde etkilenme olduğu ya da belli bir miktarın altında etkilenme olmadığını söylemek doğru olmamaktadır. BPA maruziyetinde daha çok uzun dönem düşük

doza maruziyet bildirilmektedir. Son zamanki verilere göre Amerikan toplumunun % 90'dan fazlasında idrarda BPA metabolitleri tespit edilmiştir[2]. Endokrin bozucu etkinin gerçekte serbest BPA ile oluştuğu, metabolitlerin hormonlarla etkileşmediği gösterilmiştir[72]. Karbamazepin, naproksen ve salisilik asitin karaciğerde BPA glukronidasyonunu engelleyebileceğinden kanda toksik etkilerden asıl sorumlu olan serbest BPA miktarını arttırabileceği gösterilmiştir[73].

2.1.10. Bisfenol A ve Sağlık Üzerine Etkileri

BPA'ya maruz kalmak çevresel olarak indüklenen epigenetik değişikliklere neden olabilmektedir. Metabolizmayı veya hormonal homeostazı etkileyen çevresel maruziyetler, mutlaka DNA mutasyonlarını tetiklememekte, ancak epigenetik düzenlemedeki bozukluklar nedeniyle gen ekspresyonunu etkileyebilmektedir. Epigenetik, DNA sekansında değişiklik yapılmadan meydana gelen gen ekspresyonundaki kalıtsal değişikliklerin araştırılmasıdır. İn vitro ve in vivo modellerden birçok çalışma epigenetik modifikasyonlara çevresel toksik maddelere maruz kalmanın neden olduğunu ve gen ekspresyonunda yaşam boyunca sürebilecek değişimlere neden olabileceğini ortaya koymuştur. Epigenetik mekanizmalar DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, nükleozomun yeniden düzenlenmesi ve protein sentezlemeyen RNA'lar aracılığı ile olur. Çevresel kirletici olarak, BPA muhtemelen CpG (sitozin nükleotidinden sonra fosforlanmış Guanin nükleoitinin geldiği bölgelerin tekrarıyla oluşur) alanlarının metilasyonu yoluyla epigenetik mekanizmaları etkileyebilir. Ayrıca kromatin yapısını, transkripsiyon aktivasyonunu ve baskılanmasını değiştirerek histon modifikasyonunu da tetikleyebilir[74].

İnsanlarda BPA düzeylerinin artması, çeşitli hastalıklar ve sağlık sorunları ile ilişkili bulunmuştur. Bugüne kadar, artan BPA maruziyeti ile ilişkili bildirilen sağlık sorunları arasında diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, bozulmuş karaciğer enzimleri, kadınlarda tekrarlayan düşükler ve artan erken doğum sayıları bildirilmiştir. Postmenopozal kadınlarda yüksek BPA seviyeleri, artmış inflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir. Erkeklerde azalmış semen kalitesi ve sperm DNA hasarının artmış BPA seviyeleri ile korelasyonu bildirilmiştir[7].

BPA'ya maruz kalmanın komplike mekanizmalarla insan üreme sağlığını etkileyebileceği görülmektedir. Nitekim, son zamanlardaki epidemiyolojik veriler, BPA maruziyetinin, cinsel istek azalması, erektil disfonksiyon, ejakülasyon güçlüğüne neden olduğu bildirilmiş, artmış BPA'ya maruz kalan erkek işçilerde cinsel işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Artmış BPA düzeylerinin azalmış androstenedion, serbest testosteron, serbest androjen düzeyleri ve artmış seks hormonu bağlayıcı globulin düzeyleri ile anlamlı derecede ilişkili olduğu bildirilmiştir[75]. Deney hayvanlarında yapılan bir çalışmada BPA'ya maruz kalmış erkek farelerde anogenital açıklığın azaldığı, prostat büyümesi ve epididimal ağrılık azalmasının gözlendiği bildirilmektedir[76].

Obezite ve PCOS tanısı konmuş kadınlar ile obezitesi olmayan sağlıklı kadınların serum BPA seviyelerinin ölçüldüğu bir çalışmada, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmış ve obez PCOS hastalarında BPA düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Sonuçta BPA'nın overlerde fonksiyon bozukluğuna neden olabileceği belirtilmiştir[8].

BPA'ya maruziyetin kilo değişikliklerine neden olduğuna dair ilk çalışmalar perinatal döneme aittir. Perinatal dönemde BPA uygulanan deney hayvanlarının yavrularında, zaman içerisinde kilo artışı gözlemlenmiştir[77]. Ayrıca BPA'ya hayatın erken evrelerinde maruz kalındığında obezite ve hiperlipidemi geliştiği bildirilmiştir[78]. Oral veya intravenöz düşük doz BPA uygulanan erişkin farelerde, hiperinsulinizm ve insülin direnci geliştiği gösterilmiştir. Bu etkinin BPA'nın adipositlerde ve pankreas beta hücrelerinde bulunan östrojen reseptörlerine bağlanması ile meydana geldiği düşünölmektedir. Bununla birlikte, yağ dokusu hücrelerinin glukoz alımını artırarak insülin direncine sebep olabileceği gösterilmiştir[79].

BPA'nın tiroid reseptörlerine bağlandığı ve tiroid fonksiyonları üzerinde hem agonistik hem de antagonistik etki gösterdiği gösterilmiştir[80]. BPA'nın tiroid hormonları üzerine etkileri hayvan ve az sayıda insan çalışmalarıyla gösterilmiştir. BPA uygulanmış gebe sıçanlardan doğan yavruların 15. günde kontrol grubuna göre total T4 seviyelerinde artış olduğu, ancak 35. günde bu değerlerin normale döndüğu gözlenmiştir[81]. İnfertilite kliniğine başvuran 167 erkek ile gerçekleştirilen bir çalışmada idrar BPA düzeyleri ile serum tiroid stimöle edici hormon (TSH) düzeyleri

arasında ters ilişki saptanmıştır[82]. Ayrıca yapılan bir başka çalışmada da idrar BPA düzeyleri ile serum TSH ve total T4 düzeyleri arasında yine ters bir korelasyon saptanmıştır[83].

İn vitro raporlar, düşük BPA dozlarının, farelerde meme tümör büyümesini ve metastazını hızlandırabildiğini ve tümör agresifliğini uyarabildiğini göstermiştir[75]. BPA'nın meme dokusunda iki tür etki ile kanser oluşturma riski yaratabileceği ileri sürülmektedir. Perinatal düşük doz BPA ile etkilenim sonucu farelerde meme dokusu gelişiminin hızlandığı, özellikle duktal komponentinde artma ve apoptoz hızında yavaşlama olduğu gözlenmiştir. İkinci olarak, meme dokusunda direk morfolojik değişiklik yapmadan moleküler değişikliklere yol açabilmesidir[84].

BPA maruziyeti ile kompleks endometriyal hiperplazi ve endometrial kanser arasındaki ilişki olabileceği de bildirilmiştir[75]. BPA kadınlarda serviks kanseri dahil olmak üzere tüm jinekolojik kanser riskinin artmasına neden olabilirken, serviks kanseri olan kadınların idrar örneklerinde BPA düzeylerinde artış saptanmıştır[74].

Östrojen ve progesteron hormonları beyin gelişiminde rol alan önemli etkenlerdir. Çok sayıda ki hayvan çalışmasında BPA'nın östrojen benzeri etki yaparak, beyin gelişimi sırasında seksüel dönüşümlerden sorumlu bölgelerde değişikliğe neden olduğu belirtilmiştir[85]. Ayrıca, öğrenme güçlüğü ve hafıza bozukluğuna sebep olabileceği bildirilmektedir[86]. BPA somatostatin reseptöründe değişiklik yaparak büyüme hormonunu düşürücü etki de gösterebilmektedir[87]. Yakın zamandaki bir çalışmanın verileri, BPA'ya doğum öncesi maruziyetin (anne BPA düzeylerinin ölçülmesiyle değerlendirildiği üzere), başta kızlarda olmak üzere 2. yaşta artan saldırganlık ve hiperaktivite ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. BPA'ya erken maruziyeti ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde erken belirteçleri ilişkilendiren prospektif çalışmalara, BPA'nın insan sağlığı üzerindeki etkisini tam olarak anlamak için ihtiyaç vardır[7].

2.2.Adrenal Bez

2.2.1.Adrenal Bez Embriyolojisi

Adrenal Korteks

Korteks, mezonefrik tübüllerin ve gonadal sırtların bitişindeki ilkel çölom dorsal duvarında yer alan mezotelyal hücrelerden meydana gelir[88]. Fetal gelişimin sekizinci haftasında, bu kortikal elemanlar ince bir dış kalıcı korteks ve kalın bir iç fetal kortekse farklılaşmıştır. Fetal korteks, gebelikte aktif olarak fetal steroidler üretir, ancak doğumdan sonra hızla involüsyonla dönüşüme uğrar. Adrenokortikal kalıntılar yenidoğan bebeklerin yüzde 50'sine kadar görülür, ancak erken doğum sonrası dönemde atrofi ve kaybolma eğilimi gösterir[89, 90].

Adrenal bölgelerin gelişimi, doğumdan sonra, fetal korteksin gerilemesine paralel olarak yavaş yavaş ortaya çıkar ve yaşamın ilk yılının sonlarına kadar bile tamamlanmaz. Asıl kalıcı korteks, doğumda mevcut olan ayrı zona glomerulosa ve fasikülataya sahip fonksiyonel adrenal kortekste devam eder ve gelişir. Zona retikülaris yaşamın ilk yılında gelişir[91].

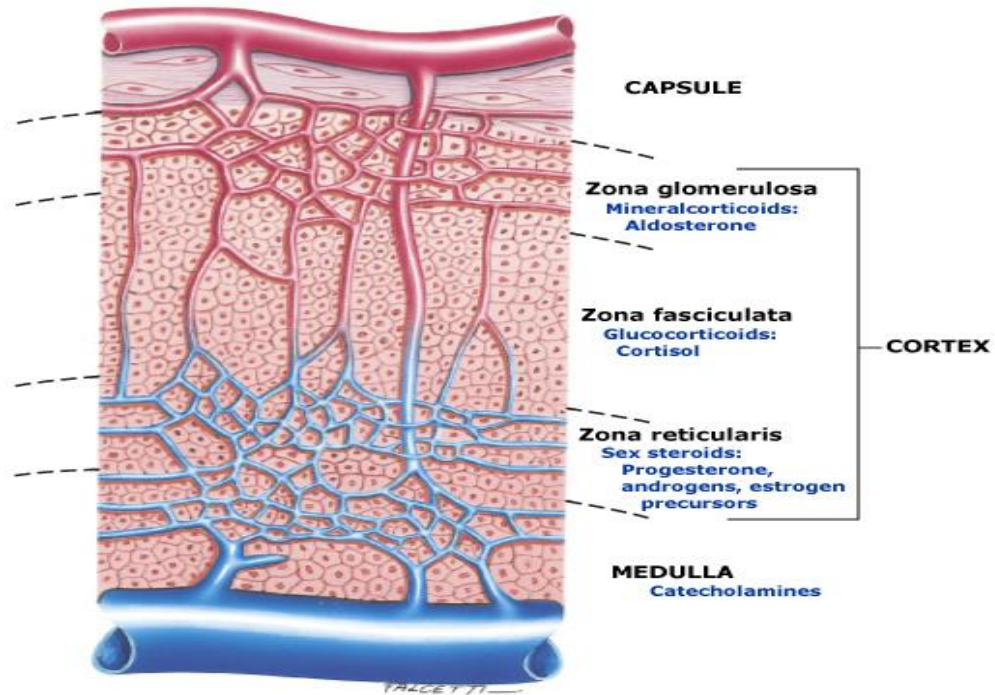
Adrenal Medulla

Adrenal medulla ve sempatik sinir sistemi birlikte gelişir. Medüller elemanlar nöral krest kaynaklı ektodermal hücrelerden köken alır. Bu yapılar Nöral krestin her iki tarafından paraaortik ve paravertebral bölgelere, adrenal ven boyunca gelişmekte olan adrenal fetal korteksin medial yönüne doğru ilerler. Sempatogonia adı verilen primitif nöral kristadan kökenlerini sempatik sinir sistemi hücrelerinin bir kısmı kromafin hücrelerine farklılaşır. Çoğu ekstra adrenal kromafin hücresi kayba uğrar. Bununla birlikte, bazı hücreler kalır ve alt mezenterik arterin kökenine yakın aortik bifurkasyonun solunda yer alan Zuckerkandl organını oluştururlar. Oluşan bu zuckerkandl organı yaşamın daha sonraki yıllarında ekstraadrenal feokromositomaların oluşmasına yol açabilir[92]. Ektopik kortikal dokular veya ektopik medüller dokular bulunabilir. Ektopik kortikal doku sıklıkla böbreğe veya pelvise komşu olan bölgede ortaya çıkar. Bu ektopik doku genellikle sempatik pleksus ve ürogenital çıkıntıda kaynaklanan yapıların göç yolu boyunca bulunur: epididim, vas deferens, ovarian pedikül, uterusun geniş ligamanları veya testis.

Adrenokortikal doku, fetal dokuların normal migrasyon paternleri ile açıklanmayan yerlerde de bulunabilir. Ekstra adrenal kromaffin dokusu, para-aortik sempatik zincir, retroperitoneal çölyak plexus ve idrar kesesi ile birlikte abdominal aorta boyunca nöral krest hücrelerinin göç yolu boyunca herhangi bir yerde devam edebilir[88, 91, 93].

2.2.2.Adrenal Bez Histolojisi

Adrenal bez; korteks ve medulla olarak adlandırılan 2 kısımdan oluşur. Korteks ve medulla, anatomik, embriyolojik, histolojik ve fonksiyonel özellik olarak birbirinden farklıdır. Adrenal bezin kesitinde, dış tarafta korteks, iç tarafta medulla yer alır. Korteksi örten fibröz kapsülü, damarlar delip geçtiği için, kapsül bezden ayrılamaz[94].



Şekil 3.Sol böbrek üstü bezinin histolojik yapısının şematik çizimi, [95]

Korteks

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

Zona Glomeruloza

Korteksin yaklaşık %10-15'ini oluşturur. Paket yapmış gruplar ve kümeler halinde kübik ve silindirik hücreler bulunur. Çekirdekleri koyu renkte boyanır. Sitoplazmasında, birkaç lipid damlacığı vardır. Yapısal olarak belirgin özelliği ise düz endoplazmik retikulumun ağ şeklinde olmasıdır[96].

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, 'berrak hücre' olarak da 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[96].

Zona Retikularis

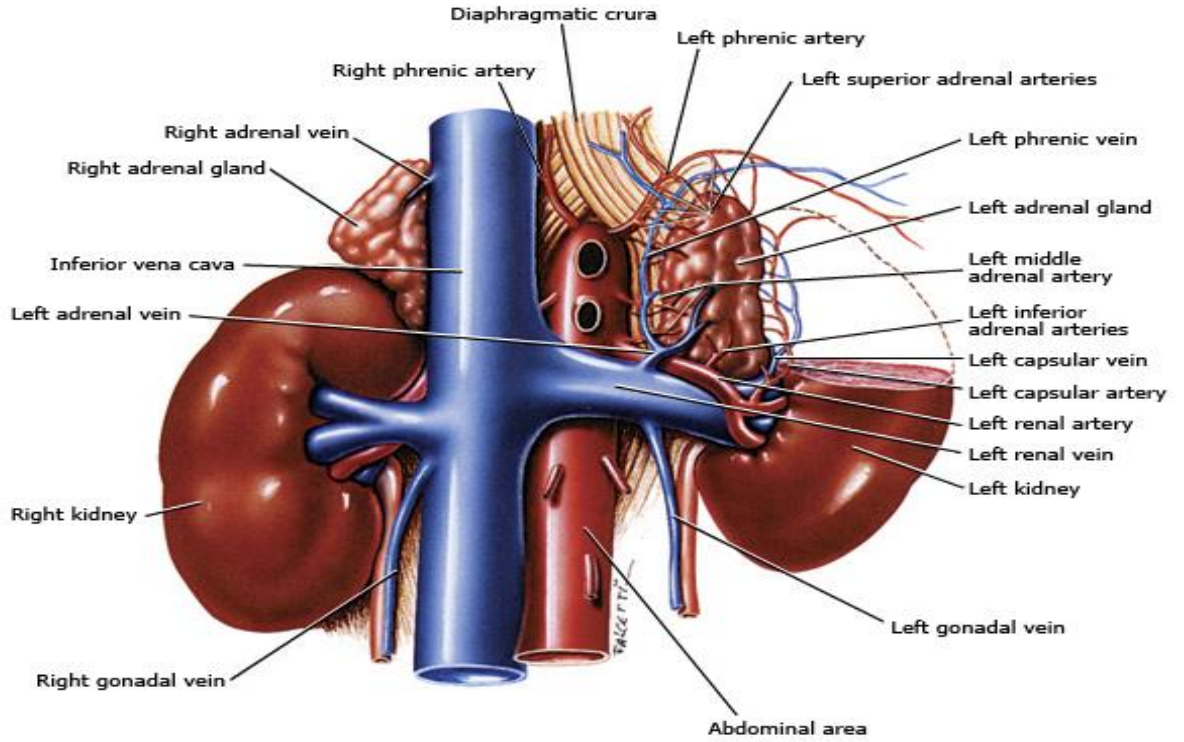
Korteksin % 5'ini oluşturur. Zona retikulariste birbirine paralel kordonlar ve medullaya dayanan düzensiz yığınlar oluşturan hücreler bulunur. Sitoplazmalarında vakuol olmamasından dolayı "kompakt veya koyu hücreler" de denir. Bu hücrelerde düz endoplazmik retikulum sayısı fazladır[96].

Medulla

Santral yerleşimli medulla bez hacminin yaklaşık %10'unu kaplar. Embriyolojik olarak kromaffin hücreler, otonomik ganglion hücreleri ve sürrenal dışı paraganglionik hücrelere dönüşebilen primitif nöroektodermal hücrelerden meydana gelir. Kromaffin hücreler, içinde katekolaminlerin depo edildiği kahverengi intrasitoplazmik granüllerle karakterizedir. Başlıca katekolamin epinefrin olmakla beraber norepinefrin de 1/5 veya 1/6 oranında bulunur. Vücudun en büyük epinefrin kaynağıdır[97].

2.2.3 Adrenal Bez Anatomisi

Adrenal bezler, retroperitoneal olarak böbreklerin üst iç yanında bulunurlar. 11. torasik ve 1. lomber vertebranın laterallerinde yerleşirler. Perirenal fasya ve yağ dokusu ile çevrilmiş olarak kolumna vertebralisin her iki yanında bulunur. Sağ adrenal bez, sola göre daha yüksekte ve dış tarafta yerleşir ve şekil olarak üçgene benzer. Sağ adrenal bez, vena cava inferiora (VCI) yakın yerleşimlidir ve karaciğer ile daha sıkı temas halindedir. Sol adrenal bez, sağa göre daha uzun ve geniştir. Şekil olarak yarım aya benzer ve abdominal aortaya çok yakındır[98, 99]. Arteryel beslenmeyi inferior frenik arter, renal arterler ve aortadan alır. Sağ adrenal ven direkt olarak sağ inferior vena cavaya drene olurken sol adrenal ven sol renal vene drene olur[100].



Şekil 4: Adrenal bez anatomisi[95]

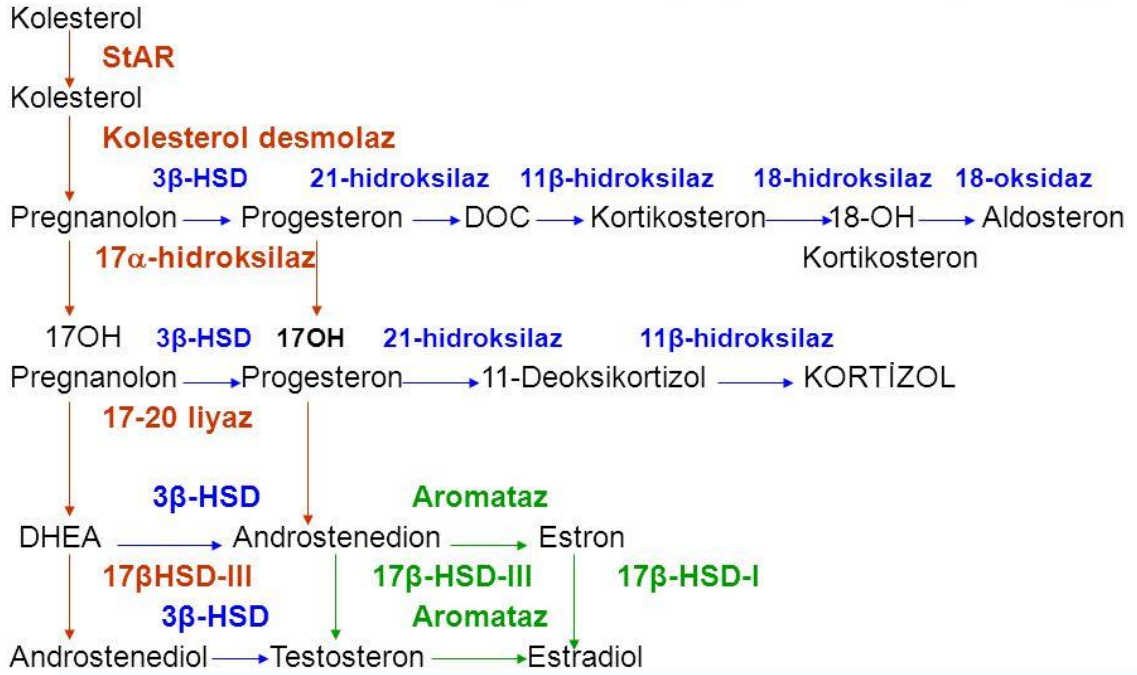
2.2.4 Adrenal Bez Fizyolojisi

Adrenal bezler tek bir kapsülle çevrili iki farklı işlevsel endokrin birimden olan korteks ve medulladan oluşur. Bu yapıların her birinin farklı fonksiyonel özellikleri vardır[101].

Korteks

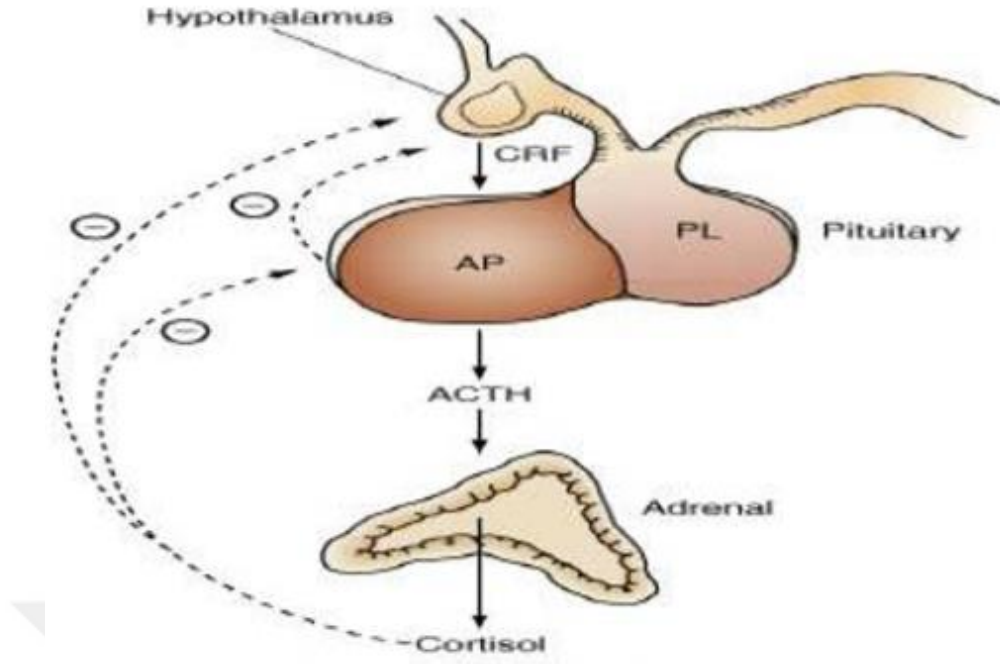
Adrenal korteks 3 farklı fonksiyonel bölgeye ayrılmıştır ve bu bölgelerden glukokortikoidler, mineralokortikoidler ve seks steroidleri olmak üzere 3 tip steroid hormon sentezlenir. Zona glomerulozadan aldosteron, Zona fasikulatadan glukokortikoidler, Zona retikularisten de androjenik steroidler salgılanır[102]. Steroid sentezinde ilk aşama olan kolesterolün pregnenolona dönüşümü mitokondride gerçekleşirken diğer basamaklar endoplazmik retikulumda gerçekleşir. Daha sonrasında pregnenolon 3 ana yol ile aldosteron, kortizol ve dehidroepiandrosteron (DHEA)'a dönüşür. Kortizol, salgılandıktan sonra yüksek afinite ile kortikosteroid bağlayıcı globüline bağlanır. Aldosteron sıklıkla serbest form şeklinde salınır. Zayıf androjen olan DHEA, genellikle dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEA-S) şeklinde salgılanır, periferik dokularda testosteron ve östrojenlere dönüşür[103].

ADRENAL STEROİDOGENEZ



Şekil 5: Adrenal steroidlerin sentez aşamaları[104]

Glukokortikoidlerin karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması üzerine geniş etkileri vardır. Mineralokortikoidler sodyum 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. Glukokortikoidler, %95 oranında proteine bağlanır ve %75 oranında transkortinle taşınır, plazma yarı ömrü 90 dakikadır. Mineralokortikoidler, %40 albumin ve %20 transkortin ile taşınır, plazma yarı ömrü 15 dakikadır. 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[104, 105].



Şekil 6:Hipotalamo-hipofizer-adrenal aks [102]

Adrenal Medulla

Adrenal medulla, santral sinir sisteminin etkisi altında olup, katekolaminler sempatik sinir sistemi etkisi altında sentezlenir. Medullada sentezlenen katekolaminler epinefrin ve norepinefrindir. Sempatoadrenal sistemde tirozinin, tirozin hidroksilaz ile 3,4-dihidroksifenilalanine hidroksilasyonu sentez aşamasının hız kısıtlayıcı ve ilk basamağıdır. Norepinefrin, feniletanolamin n-metiltransferaz ile epinefrine dönüşür. Bu enzim glukokortikoidler ile indüklenir. Epinefrinin ana kaynağı, glukokortikoidlerin daha yoğunlukta bulunduğu kromaffin hücrelerdir[105].

Katekolaminlerin etkileri reseptörler aracılığıyla oluşmaktadır. Bunlar alfa adrenerjik, beta adrenerjik ve dopaminerjik reseptörlerdir. Katekolaminler kalp hızını, kan basıncını, miyokard kontraktilitesini artırır. Vasküler kontraksiyonu, trakea ve bronş kaslarında relaksasyonu, gastrointestinal motilite ve tonüsün azalmasını sağlarlar[106].

Sempatoadrenal sistemde tirozinin, tirozin hidroksilaz ile 3,4-dihidroksifenilalanine hidroksilasyonu sentez aşamasının hız kısıtlayıcı ve ilk basamağıdır. Norepinefrin daha sonra feniletanolamin n-metiltransferaz ile

epinefrine dönüşür. Dolaşımdaki katekolaminleri inaktive eden başlıca enzimler monoaminoksidad (MAO) ve katekol O-metil transferaz (COMT)'dır. Bu enzimlerin en fazla bulunduğu yer karaciğer ve böbrektir. İnsanlarda idrarla atılan katekolamin metabolitlerinin % 60'ını 3-metoksi-4-hidroksimandelik asit (VMA) oluşturur[105, 107].

2.2.5 Adrenal İnsidentaloma

'Adrenal İnsidentaloma' terimi, adrenal kitleyi düşündürülen herhangi bir semptom ya da bulgu olmayan hastalarda radyolojik tetkikler veya abdominal cerrahi girişimler esnasında tesadüfi saptanan adrenal kitleleri tanımlamaktadır. Malign hastalık evrelemesinde saptanan ve metastatik olduğu düşünülen kitleler insidentaloma olarak değerlendirilmemektedir[108]. Üzerinde görüş birliği olmasa da genel eğilim çapı 10 mm veya üzerinde olan lezyonların adrenal insidentaloma olarak kabul edilmesi yönündedir. Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans (MR) gibi noninvaziv, görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanıma girmesi ile rastlantısal olarak saptanan adrenal kitlelerin sıklığında artış meydana gelmiştir. Prevelans, otopsi serilerinde %1-8,7 iken radyolojik incelemelerde ve özellikle ileri yaştaki popülasyonda %10'a ulaşmaktadır[13]. Adrenal insidentalomalara en sık 5. ve 7. dekatlar arasında rastlanmaktadır. Hasta yaşı artışı ile adrenal insidentaloma prevalansının artış gösterdiği saptanmıştır, 30 yaş altında prevalans %1 iken 70 yaş üzerinde %7-10 düzeyinde olduğu görülmüştür[109, 110]. Modern teknoloji hastalığı olarak tanımlanan adrenal insidentaloma toplumda en sık rastlanan tümörlerden biridir ve yaş ile artış gösterdiği göz önüne alındığında, giderek yaşlanan toplumda bu kitlelerin uygun şekilde tetkiki ve tedavisi bir halk sağlığı sorunu olmaya başlamıştır[11, 12]. Adrenal insidentalomalar genellikle benign karakterde, hormon salgılamayan, cerrahi gerektirmeyecek zararsız bir adenom veya kist olarak, ya da potansiyel ölümcül kanser veya fonksiyon gösteren endokrin tümör olarak görülebilir. Adrenal dokulara metastazlar da sık olmaktadır, bu durum kitlelerde benign ve malign ayırımının yapılmasını önemli hale getirmektedir[14]. Çalışmalarda bu kitlelere kadınlarda daha sık rastlandığı bildirilmiştir. Kadın/erkek oranı 1,3-1,5 olarak saptanmıştır[13]. Kadınlarda insidentaloma prevalansının daha yüksek olmasının nedeninin tanısız

amaçlı abdominal görüntüleme yöntemlerinin erkeklere göre daha sık kullanılmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir[16, 111]. Adrenal kitleler vakaların % 50-60'ında sağ adrenal bezde, % 30-40'ında sol adrenal bezde, % 10-15'inde ise bilateral lokalizedir. BT ve otopsi serilerinde ise her iki adrenal bez arasında benzer dağılım gözlenmektedir[15, 112]. Rastlantı ile adrenal kitle saptanan bir hastada temel yaklaşım kitlenin benign malign ayrımının yapılması ve hormonal durumunun değerlendirilmesidir. Tesadüfen tespit edilen adrenal kitlelerin büyük bir kısmını korteksten kaynaklanan adenomlar oluşturmaktadır ve çoğu hormonal olarak nonfonksiyonel olup, hormon aşırı salınımına ait klasik belirti ve bulguları göstermez. Bununla birlikte nonfonksiyonel adrenal adenomların %5-47'sinde CS bulguları olmaksızın ılımlı kortizol hipersekresyonu vardır, bu durum subklinik otonom glukokortikoid hipersekresyonu veya Subklinik Cushing Sendromu (SCS) olarak adlandırılır. Nonfonksiyonel adrenal adenomlu hastalar arasındaki SCS prevalansı, tanımlamak için kullanılan kriterlere bağlıdır. Ancak tanı ölçütlerinde altın standart eksikliği subklinik hiperkortizolizm tanısını belirsiz yapar[113]. Adrenal insidentaloma terimi aynı şekilde saptanmış birçok farklı patolojiyi içermektedir. Yapılan araştırmalarda bu patolojilerin prevalansları çok farklı oranlarda bildirilmiştir[114]. İnsidental adrenal kitlelerin büyük bir kısmı nonfonksiyonel olsa da CS, feokromositoma veya PHA ile ilgili klasik sistem sorgulaması ve fizik muayene ihmal edilmemelidir. Adrenal kitle nedeni ile yönlendirilmiş olan bir hasta değerlendirilirken dikkate alınması gereken önemli noktalardan biri de kitle ile ilgili radyolojik yorumdur. Endokrinolojik olarak hormon aktivitesi değerlendirilmesi gereken lezyonlar; adenomlar, karsinomlar ve feokromositoma şüphesi bulunan lezyonlardır. Adrenal kistler, lipomlar, miyelolipomlar ve benzeri lezyonlarda ileri endokrinolojik incelemeye gerek yoktur. Ancak unutulmamalıdır ki çok nadiren de olsa kistik lipomatöz ve miyeloid yapıdaki adrenal lezyonların aşırı hormon fazlalığı sendromları ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu nedenle hasta bazında değerlendirme önem taşımaktadır. Bilateral adrenal bez metastazlarında, özellikle büyük boyutta olanlarda ise adrenokortikal yetmezlik açısından uyarı testleri yapılması gerekebilir[115]. Adrenal adenomların genel radyolojik özellikleri olarak; genellikle 3 cm'den küçük olmaları, yuvarlak veya oval, düzgün sınırlı, homojen olmaları, genellikle soliter ve tek taraflı olarak saptanmaları, kontrastsız BT'de kitlenin dansitesinin <10 HU olması, kontrast sonrası ciddi vaskülarizasyonun olmayışı ve kontrast maddenin kitleden hızla

temizlenmesi (10 dakikada %50'den fazla kontrast madde washout'u) sayılabilir[14]. Tümör çapı <4 cm iken adrenokortikal karsinom saptanma oranı %2 iken tümör çapı 4-6 cm arasında %6 ve çap >6 cm olduğunda ise bu oran %25'e kadar çıkmaktadır[11]. Bir İtalyan serisinde 887 adrenal insidentalomalı hastada adrenokortikal karsinomanın kitle boyutu ile anlamlı bir ilişki sergilediği gösterilmiştir. Adrenokortikal karsinomaların %90'ında kitle çapının 4 cm'nin üzerinde olduğu saptanmıştır[116].

Tablo 1. Adrenal bez ve ekstra-adrenal paraganglia tümörlerin 2017 WHO sınıflamasının modifiye versiyonu [117]

I. Adrenal korteks tümörleri	II. Adrenal medulla ve ekstra adrenal paragangliya tümörleri
Kortikal karsinom	Feokromositoma
Kortikal adenom	Baş ve boyun paraganglioma
Seks kord stromal tümörler	Sempatik paraganglioma
Granüloza hücre tümörü	Adrenal bezin nöroblastik tümörü
Leydig hücre tümörü	Nöroblastom
Adenomatoid tümör	Ganglionöroblastom, nodüler,
Mezenkimal ve stromal tümörler	Ganglionöroblastom mixed
Myelolipoma	Ganglionörom
Schwannom	Kompozit feokromositoma
Hematolojik tümörler, İkincil tümörler	Kompozit paraganglioma

Adrenal korteks lezyonları nonfonksiyonel olabileceği gibi kortizol, aldosteron veya androjen salgılayabilir[14].

Tablo 2.Adrenal insidentaloma etiyolojisi ve sıklığı[118]

Klinik Çalışmalar		Cerrahi Çalışmalar	
Adenom	% 80	Adenom	% 55
Nonfonksiyonel	% 75	Nonfonksiyonel	% 69
kortizol sekrete eden	% 12	Kortizol sekrete eden	% 10
Karsinom	% 8	Karsinom	% 11
Feokromositoma	% 7	Feokromositoma	% 10
Metastaz	% 5	Metastaz	% 7
Aldosteron sekrete eden	% 2,5	Aldosteron sekrete eden	% 6
		Myelipom	% 8
		Kist	% 5
		Ganglionörom	% 4

2.2.6.Fonksiyonel Adrenal İnsidentalomalar

2.2.6.1.Glukokortikoid Salgılayan Tümörler;

Aşıkır Cushing Sendromu:

Adrenokortikal tümörlerin en sık klinik görünümü Cushing sendromu şeklindedir[119]. Cushing sendromu uzun süreli ve aşırı miktarda glukokortikoidlere maruziyet sonucu ortaya çıkan belirtilerin oluşturduğu klinik tablodur. Vücuttaki bütün sistemleri etkiler ve en sık iyatrojenik olarak inflamatuvar hastalıkların tedavisinde yüksek doz kortikosteroid kullanımı sonucu ortaya çıkmaktadır. Cushing sendromunda hastalar genellikle halsizlik, kilo artışı ve depresyon gibi spesifik olmayan şikayetlerle başvururlar. Klasik Cushing sendromunda azalan sıklıkla; aydede yüz, obezite, pletore, libido kaybı, hipertansiyon, hirsutizm, menstrüel değişiklikler, karbonhidrat intoleransı, diyabet, halsizlik, ekimoz, stria, akne, ensede

yağ birikimi gibi belirti ve bulgular görülmektedir[120]. Yaklaşık olarak %15-20 olguda cushing sendromu adrenal bez kaynaklıdır. Bunların yaklaşık %75'inde sebep adrenal adenom, %25'inde ise adrenal kortikal karsinomdur[121]. Adrenal insidentalomalı hastalarda 24 saatlik idrarda serbest kortizol, gece saat 23:00'te bakılan tükrük kortizolü, ve/veya deksametazon supresyon testi (DST-1 mg ve 2 mg) tarama testi olarak seçilebilir[122]. Deksametazon supresyon testi (gecelik 1 mg veya 2 gün 2 mg) endojen hiperkortizolemi tanısında sık kullanılan bir testtir. 1 mg deksametazon ile yapılan DST sonrası kortizol değeri 1,8 µg/dl'nin altında saptanırsa, endojen hiperkortizolizm dışlanabilir[123]. Hiperkortizolizm veya Cushing Sendromu; ACTH- bağımlı (% 80) veya ACTH regülasyonundan bağımsız olabilir. ACTH bağımlı hiperkortizolizm; hipofiz tarafından ACTH' ın fazla salınımı veya akciğerin küçük hücreli tümörü, timus veya pankreasın malign tümörü ve karsinoid tümörde olduğu gibi (ektopik ACTH sendromu % 10) hipofiz haricindeki bir tümörden (nadir olarak CRH) ACTH'ın fazla salınımına bağlı olarak gelişebilir. Hipofize bağlı klinik durum Harvey Cushing tarafından tarif edildiği için Cushing hastalığı olarak bilinir[124]. Cushing sendromunda plazma ACTH ölçümü ACTH bağımlı hiperkortizolizmi ACTH bağımsızdan ayırmak için kullanılır. Yanlış düşük değerleri engellemek için kan etilendiamin tetra asetik asit (EDTA)'lı tüpe alınmalı, laboratuvara buz içinde gönderilmeli, santrifüj edilip plazma ayrılmalıdır. Biyokimyasal olarak hiperkortizolizm tespit edilen hastalarda ACTH 5 pg/ml'den düşük olması ACTH bağımsız Cushing Sendromunu düşündürür[123, 125]. Ancak, tek bir plazma ACTH düzeyinin alt sınıra yakın olması cushingsendromunu ekarte ettirmez. Bu nedenle plazma ACTH düzeyi alt sınırdaki olanlara ACTH bağımlı ve bağımsız Cushing Sendromunu ayırmak için CRH testi yapılmalıdır[126, 127].

Subklinik Cushing Sendromu (SCS):

Adrenal insidentaloma vakalarında klasik cushing bulguları daha sık görülmekle birlikte, % 5 ile %8 oranında subklinik Cushing Sendromu da görülebilir. Subklinik Cushing sendromu kavramı, adrenal kitlesi olan hastalarda otonom kortizol sekresyonunun arttığı, ancak aşikar Cushing bulgularının olmadığı durumları tanımlamaktadır. Biyokimyasal olarak Cushing Sendromu(CS) vardır, ancak klinik olarak; yüzde pletore, buffalo hörgücü, supraklaviküler yağ depolanması, santral

obezite, mor strialar gibi klasik cushing bulguları yoktur. Hastaların çoğunda hipotalamo-hipofizer-adrenal aks da süprese durumdadır[120]. Bazı adrenal insidentalomalar kortizolden bağımsız olarak ACTH salgılayabilir[128] ve bu durum klinik olarak önemli sonuçlar doğurabilir. Kortizol sekresyonu unilateral adenom veya bilateral makronodüler adrenal hiperplazisi olan hastalarda bir veya daha fazla anormal hormon reseptörünün kontrolü altında olabilir[129, 130].

Subklinik Cushing Sendromu tanısı için önce 1 mg deksametazon süpresyon testi (DST) yapılmalıdır. DST sonrası kortizol 5 µg/dl'nin üstünde ise Subklinik Cushing Sendromu (SCS) düşünülebilir. Doğrulama testi olarak 24 saatlik idrarda serbest kortizol, serum ACTH konsantrasyonu (<10 pg/ml), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) ve 8 mg DST kullanılır. DHEAS, ACTH'nin uyarılması altında üretilen bir adrenal androjendir. Bu nedenle, saptanamayan serum DHEAS konsantrasyonu, ACTH'nin kronik baskılanmasını düşündürür. Tespit edilemeyen serum ACTH düzeyi ayrıca Subklinik Cushing Sendromunun tanısını da desteklemektedir.

Geniş bir adrenal insidentaloma serisinde Subklinik Cushing Sendromu olan hastalarda hormonal değerlendirme aşağıdakileri göstermiştir.

- Hastaların %79'da ACTH'nin normal alt sınırdan düşük salgısı
- Hastaların%73'te 1 mg deksametazon sonrası kortizol sekresyonunun baskılanmaması
- Hastaların%75'te normal üst sınırdan 24 saatlik idrar kortizol atılımı
- Hastaların %43 bozulmuş kortizol sirkadiyen ritmi[131].

Bu hastalarda CRH stimülasyonu ile yeterli ACTH ve kortizol yanıtı alınamayabilir. CRH testine ACTH ve kortizol yanıtlarının geniş bir varyasyon ve farklı örnekler göstermesi nedeniyle bu testin yorumlanması çok kolay değildir[108, 132]. CRH uyarısı ile yeterli ACTH ve kortizol yanıtı alınamayan hastalarda cerrahi sonrası adrenal yetmezlik riski vardır. SCS'li hastalarda, hastalığın klasik Cushing Sendromuna ilerleyişi nadir olduğundan bu hastaların cerrahiden yarar görüp görmediği tartışmalıdır. Otonom kortizol sekresyon miktarı olgular arasında değişkenlik gösterdiğinden cerrahi ile sağlanacak metabolik yarar da farklılık

gösterecektir. Plazma ACTH konsantrasyonu baskılı olan, idrarda serbest kortizol atılımı yüksek olan SCS'li olgularda, yakın zamanda ortaya çıkan veya tedaviye dirençli cushing sendromu ile ilişkili olabilecek metabolik hastalığı (hipertansiyon, obezite, diyabet) olanlarda cerrahi tedavi uygulanmalıdır[133]. Cerrahi tedavi düşünülmeyen hastaların düzenli ve dikkatli bir takipleri yapılmalıdır[134]. SCS hastalarda perioperatif ve post operatif glukokortikoid replasmanı önerilmektedir. HPA sağlam olduğunun belirlenmesi sonrası steroid tedavisi kesilmelidir. Bu hastalarda otonom kortizol salınımı ve zararlı etkileri olgular arasında farklılık gösterdiğinden, bu olgulara yaklaşımda kar zarar oranı göz önünde bulundurularak tedaviye karar verilmelidir[135].

2.2.6.2.Conn Sendromu (Primer Hiperaldosteronizm)

Adrenal insidentalomaların %1-3'ünü oluşturur. Zona glomeruloza aktivitesinde patolojik artma sonucu meydana gelir[136]. En sık 30 ile 50 yaşları arasında görülür ve kadınlarda erkeklere oranla üç kat fazla izlenir. Sol adrenal bezde daha sık rastlanır[137]. Conn sendromuna sebep olan tümörün çapı genellikle 0,5-1,5 cm'dir, nadiren 2-3 cm'den büyük olur[138]. Adrenal korteksten aşırı aldosteron salınımı vardır. Adrenal kitle ve hipertansiyon ile birlikte hipopotasemi saptanan hastalarda primer aldosteronizm düşünülmelidir. Hipokaleminin derecesine bağlı olarak kas krampları, yorgunluk, paralizi, polidipsi, poliüri ve noktüri gibi semptomlar görülebilir[139]. Kardiyovasküler riskleri nedeni ile tedavi edilmeleri gerekir. Adrenal insidentaloma bulunmuş hipertansif hastalarda hiperaldosteronizm taraması rutin olarak önerilmektedir. Normokalemik vakalar da görülebildiği için potasyum düzeyine dayanarak tarama yapılması tavsiye edilmemektedir[140]. Primer aldosteronizm (PA)'in tam olarak bilinmemekle birlikte esansiyel HT vakalarının %5-10'unda neden olduğu öngörülmektedir. Mineralokortikoid hipertansiyonuna yol açan nedenler olarak aldosteron üreten adenom (Conn Sendromu) %35, bilateral adrenal hiperplazi (BAH) %60, glukokortikoid ile düzeltilebilir hiperaldosteronizm tip 1 (GDH) <%1, Glukokortikoid ile düzeltilebilir hiperaldosteronizm tip 2 (GDH) <%2 , Unilateral adrenal hiperplazi (UAH) %2 ,adrenal karsinom (ACC) %1, ektopik aldosteron üreten tümörler <%0,1 oranlarında görülmektedir[141].

Tarama testi olarak, sabah elde edilen kan örneklerinde plazma aldosteron konsantrasyonu (PAC) (ng/dl)/plazma renin aktivitesi (PRA) (ng/ml/saat) oranıdır. PAC ve PRA düzeyleri, hastanın volüm durumu, tuz alımı, bazı ilaçlar; oral kontraseptifler, diüretikler, beta blokerler, anjiotensin dönüştürücü (ACE) enzim inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokerleri (ARB), renin inhibitörleri, dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri gibi kullanımından büyük ölçüde etkilendiği için kan örnekleri alınmadan önce, hastanın detaylı gözden geçirilmesi gerekmektedir (58). Ölçüm esnasında hastanın dehidrate veya aşırı volüm yüklenmiş olmaması, özellikle spironolakton, amilorid kullanmaması ve çok sıkı tuz diyetinde olmaması gereklidir. PAC (ng/dl)/PRA (ng/ml/saat) oranı ≥ 20 olması ve PRA baskılı iken, aldosteron düzeyinin 15 ng/dl'nin üstünde saptanması pozitif kabul edilmelidir. Doğrulayıcı dinamik (salin infüzyon testi gibi) testlerle tanı doğrulanmalıdır[140].

2.2.6.3. Androjen Salgılayan Adrenal Tümörler

Seks hormonu salgılayan tümörler son derece nadirdir. Hastalar genellikle erken dönemde semptomatik olur. Virilizasyon veya feminizasyon ile kendini belli eder. Bu nedenle de genellikle insidental olmazlar. DHEA-S artışı adrenal androjenlerin varlığını düşündürür ve adrenal kitlenin büyüklüğü ile orantılı bir seviye gösterir. DHEA-S benign-malign ayrımı için önemlidir ve adrenal karsinomda oldukça yüksek değerlere ulaşabilir. Testosteron ve estradiol ölçümü adrenal insidentaloma vakalarında virilizasyon veya feminizasyon olduğu durumlarda ve kanser şüphesi varsa yapılması uygun görülmektedir. Ayrıcı tanı için serum 17-OH Progesteron değeri alınır ve kortikotropin stimülasyon testi yapılır[142]. Adenom ve karsinom gibi androjen salgılayan tümörler hirsutizm ile birlikte virilizasyona, akneye, ses kalınlaşmasına, amenoreye, uterus atrofisine, klitoral hipertrofiye, meme boyutunda azalmaya ve kas kütlesinde artışa sebep olabilir. Feminizasyona neden olan tümörler ise nadir olup, çok sıklıkla malign karakterdedir. Virilizasyona ve feminizasyona neden olan tümörlerin tedavisi adrenalectomidir. Aynı zamanda ACTH süpresyonu yaratan kortizol üretiminin de olduğu bunun sonucunda da karşı taraf adrenal bezin süpresyona uğradığını unutmamak gerekir ki, adrenalectomi sonrasında hidrokortizon tedavisine başlamak lazımdır[143, 144].

2.2.6.4.Adrenal Medulla Tümörü; Feokromasitoma

Feokromasitoma, sempatik sinir sisteminin kromafin hücrelerinden gelen bir katekolamin üreten tümördür. Adrenal medullada %80-85'i ve geri kalanı ekstraadrenal kromaffin dokusunda (paraganglioma) bulunur. Feokromasitomalar, adrenal insidentalomaların % 6,5'ini oluşturur. Sporadik veya birkaç genetik hastalık ile ilişkili olabilirler: multipl endokrin neoplazi 2, von Hippel-Lindau hastalığı, nörofibromatozis tip 1 ve ailesel paraganglioma alt birimleri ile süksinat dehidrojenaz mutasyonlarıyla ilişkili olabilir[145]. Feokromositoma ve Paraganglioma, hipertansiyon etyolojisinin %0,1-0,6'dan sorumludur. İnsidansları, milyonda 2–8 (yetişkin) kişidir. Erkek ve kadında görülme sıklıkları eşittir ve en çok 4. ve 5. dekatlarda görülürler. Ailesel feokromositoma, genç yaşlarda ortaya çıkması, bilateral, adrenal dışı ve multifokal olması, ve rekürrens sıklığının sporadik vakalara göre fazla olması ile karakterizedir. Malignite riski %26–35'tir. feokromositoma dendiğinde adrenal medulla, paraganglioma dendiğinde adrenal dışı sempatik ganglia kaynaklı tümör akla gelir[146].

Feokromositomalı 107 hastanın bir raporunda, tanı yaşı ortalama 47, ortalama tümör boyutu 4,9 cm idi. Semptomlar, feokromasitoma hastalarının yaklaşık yüzde 50'sinde mevcuttur ve mevcut olduğunda, bunlar tipik olarak paroksizmaldir[147]. Feokromasitoma olan hastalarda semptomların klasik üçlüsü, epizodik baş ağrısı, terleme ve taşikardiden oluşur[148, 149]. Diğer semptomlar arasında şiddetli çarpıntı, titreme, solukluk, nefes darlığı, yaygın güçsüzlük ve panik atak tipi semptomlar (özellikle epinefrin üreten feokromositomalarda) bulunmaktadır[150]. Nadir durumlarda, hastalar feokromasitoma krizi veya feokromositoma multisistem krizi olarak adlandırılan bir durumla başvururlar. Bu bireyler hipertansiyon veya hipotansiyon, hipertermi (sıcaklık > 40 ° C), mental durum değişiklikleri ve diğer organ disfonksiyonuna sahip olabilir[151]. Feokromositomaların en az %10'u maligndir. Maligniteyi belirleyen en önemli bulgu metastaz mevcudiyetidir. Çevre dokuya yayılım ve tümörün 6 cm'den büyük olması malignite riskini artırır[152]. Sadece epinefrin salgılayan tümörleri olan hastalar epizodik hipotansiyonla ortaya çıkabilir[150, 153].

Görüntüleme yöntemlerinin daha yaygın kullanımı ile, semptomu olmayan feokromasitoma hastalarının adrenal insidentalomanın araştırılması sırasında artan

sayıda teşhis edilmeye başlanmıştır. Mayo Klinikte 1999 yılında, feokromasitoma saptanan 150 hastanın 15'i abdominal BT de tesadüfen saptanmıştır[154]. Kırk bir hastadan oluşan bir 2004 raporunda, 20'sinde (% 49) feokromasitomaların tesadüfi görüntü ile tanısı vardı.[155] Başka bir çalışmada, 1995 ila 2002 yılları arasında adrenal feokromasitoma tanısı alan 33 hastanın 19'unun (%57,6) asemptomatik olduğu ve diğer nedenlerle yapılan görüntüleme sırasında adrenal tümörlerinin tesadüfen keşfedildiği bildirilmiştir[156].

Kimler Feokromositoma için araştırılmalıdır?

- Feokromositoma belirti ve bulgusu olanlarda (hiperadrenerjik ataklar)
- Dirençli hipertansiyon
- Ailede feokromositoma veya MEN-2, VHL sendromu, NF 1 öyküsü
- Adrenal insidentaloma varlığı
- Anestezi, entübasyon, cerrahi, gebelik, anjiyografi sırasında hipertansif atak ve açıklanamayan şok
- Genç yaşta hipertansiyon (< 20 yaş)
- İdiopatik dilate kardiyomiyopati
- Gastrik stromal tümör veya pulmoner kondroma öyküsü (Carney triadı)[146].

Feokromasitoma, multipl endokrin neoplazi tip 2 (MEN2) ile ilişkili olduğunda, semptomlar hastaların sadece yarısında vardır ve sadece üçte birinde hipertansiyon vardır[157]. Von Hippel-Lindau hastalığına bağlı feokromasitoma da hastaların% 35'i normal kan basıncına sahiptir. Ayrıca fraksiyone katekolaminler ve metanefrinler için normal laboratuvar değerlerine sahiptirler.[158] Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2017 verisine göre tüm feokromasitomaların bazı metastatik potansiyeli vardır[159]. Feokromasitoma tanısı 24 saatlik idrarda serbest katekolaminler (epinefrin, norepinefrin, dopamin) veya katekolamin metabolitlerinin (vanil mandelik asit, serbest veya total metanefrin) artışıyla gösterilebilir[152]. Feokromasitoma şüphesi yüksek hastalarda 24 saatlik idrar analizlerinde sonuç normal bulunuyorsa, fraksiyone serbest plazma metanefrinlerinin(metanefrin,

normetanefrin) ölçümü faydalı olabilir. Plazma metanefrininin yüksek olmasının feokromasitoma tanısı için sensitivitesi %96-100 ve spesifitesi %85-89 civarındadır[146, 160-162].

İdrar valin mandelik asit (VMA) ölçümü en yüksek yanlış negatiflik oranına (%14) sahiptir, tarama testi olarak önerilmez. Yanlış pozitiflik sıklığı yeni ölçüm metotları ile azalmış olmasına rağmen, stres (egzersiz, akut miyokard enfarktüsü, hipoglisemi gibi), ilaçlar (levodopa, labetolol, trisiklik antidepressanlar, sempatomimetikler gibi), uygunsuz örnekleme hataları ve diyet faktörleri gibi, katekolamin artışı durumları dışlanmalıdır. Özellikle levodopanin belirgin dopamin artışına yol açtığı unutulmamalıdır. Antihipertansifler içinde ölçümlerle en az etkileşen selektif α 1-bloker (doksazosin) ve kalsiyum kanal blokerleridir. Normotansif ve asemptomatik bir hastada plazma katekolamin düzeylerinin normal olması, feokromositoma tanısını ekarte ettirmez, fakat hipertansif ve semptomatik bir hastada tanıdan büyük ölçüde uzaklaştırır. Adrenal insidentaloma tanısı olan asemptomatik bir hastada, erken dönemde tüm biyokimyasal testler normal olarak bulunabilir. Serum kromogranin-A (CgA) ölçümü feokromositoma tanısında alternatif bir test olarak önerilmektedir. Feokromositoma T2-ağırlıklı görüntülerde karaciğere göre belirgin hiperintens görüntü verir. Adrenal dışı feokromositomaların tanısında BT'ye göre daha değerlidir. Ancak, abdominal görüntülemeler negatif ise veya malignite, metastatik hastalık veya çoklu tümör şüphesi (büyük kitle, paraganglioma, ailesel feokromositoma gibi) varsa, fonksiyonel görüntüleme yapılır. En çok tercih edilen metaiodobenzilguanidin (131I-MIBG ve 123I-MIBG) sintigrafileri ve pozitron emisyon tomografi (PET) yöntemleridir[146].

2.2.6.5. Adrenokortikal Karsinom

Adrenokortikal karsinom nadir bir durumdur. Adrenokortikal karsinom her yaşta ortaya çıkabilir. Çoğu durumda kanserli adrenal bez tümörü nedeni bilinmemektedir. Bununla birlikte, belirli kalıtsal koşulları olan kişilerin daha yüksek bir riski vardır. Adrenokortikal karsinom fonksiyonel veya fonksiyonel olmayan bir tümör olabilir. Eğer tümör fonksiyonel ise, yüksek tansiyon, düşük potasyum seviyesi, kalp çarpıntısı, sinirlilik, anksiyete hissi veya panik atak, aşırı terleme, diyabet, Cushing Sendromu, açıklanamayan kilo alımı veya kilo kaybı gibi

zayıflıklara, cinsel organda değişikliklere, libidoda değişikliklere neden olan hormonlar üretebilir. Eğer tümör fonksiyon göstermiyorsa, tümör çok büyüdüğü için semptomlar ortaya çıkar, çünkü yakın organlara basınç uygular, karın ağrısına neden olabilir. Adrenal kanserin başlıca tedavi yöntemleri cerrahidir ve kemoterapi ve hedefe yönelik tedavi uygulanabilir. Radyasyon tedavisi adrenal kanser için ana tedavi olarak sıklıkla kullanılmaz çünkü kanser hücreleri x-ışınları ile öldürmek kolay değildir, adjuvan tedavi olarak kullanılabilir[163].

2.2.6.6 Bilateral Adrenal İnsidentaloma

Adrenal insidentaloma vakalarının% 15'inden daha azı bilateraldir. Çoğu bilateral kortikal adenom veya nodüler hiperplazi gibi benign lezyonlar olmakla birlikte metastatik lezyonlar, invaziv hastalıklar, konjenital adrenal hiperplazi ve bilateral feokromositoma bilateral adrenal hiperplazi olarak görülebilir. Metastatik lezyonlar genellikle heterojen ve düzensiz kenarlara sahiptir. Daha önce kanser teşhisi konan hastalara özellikle dikkat edilmelidir. Onkolog konsültasyonu yapılarak, tümöre özgü marker testleri, kontrastlı BT ve göğüs / batın / pelvisin lokasyona özgü MR'ları yapılmalıdır. FDG-PET / BT, akciğer veya meme kanseri gibi FDG'ye iyi afinite gösteren kanserlerdeki adrenal bez dışında metastatik lezyonları bulmakta yardımcı olabilir. Metastatik lezyonların tanısını doğrulamak için ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) kullanılabilir. Biyopsi öncesi ilk olarak feokromositoma için biyokimyasal değerlendirme yapılmalıdır. Ek olarak, bilateral adrenal tutulumu olan tüm hastalarda adrenal yetmezlik için değerlendirme yapılmalıdır. Konjenital adrenal hiperplazili hastaların yaklaşık% 80'inde adrenal tümör bulunur ve bunların çoğu benignidir[118].

2.2.6.7. Adrenal Metastaz

Adrenal bezlerin bol miktarda sinüzoidal kan akımı ve pulmoner ve retroperitoneal lenfatik yollar arasındaki etkileşimi metastatik süreci kolaylaştırmaktadır. Adrenal metastazların yönetimi bireyselleştirilmiş bir yaklaşımdır ve cerrahi rezeksiyon, kemoterapi, lokal ablasyon veya radyoterapiyi içerebilir. Adrenal metastatik lezyonlar sık görülen tümörler arasındadır. Adrenal

bezlere metastaz yapan en yaygın malign bozukluklar renal hücreli karsinom, melanom, akciğer karsinomu ve kolorektal karsinomlardır[164].

Diğer nedenler hematomlar genellikle antikoagülan ilaç kullanımına, koagülasyon sistemini etkileyen hastalıklara ve nadiren travmaya bağlı olarak gelişebilir. Ayrıca literatürde 80'e yakın primer adrenal lenfoma bildirilmiştir. Bazı lenfomalarda kür sağlanabildiği için bu nadir durum önemlidir. Histoplazmozis ve özellikle son zamanlarda artış gösteren tuberküloz gibi enfeksiyonlar da adrenal bezlerde kitle ile ortaya çıkabilirler[165-167].

2.2.7.Nonfonksiyonel Adrenokortikal Tümörler

2.2.7.1.Adrenal Myelolipom

Olgun yağ hücreleri ve hemopoetik dokudan oluşan, hormon salgılamayan ve nadir görülen benign bir tümördür[168]. Genelde tek taraflıdır ve 5 cm'den küçüktür, ancak 5 kilograma (kg) varan dev kitleler de bildirilmiştir. Sıklıkla 5-6. dekatta rastlanan etyolojisi tam olarak bilinmeyen lezyonlardır. Sürrenal gland içindeki pluripotent 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 Cushing Sendromu, Conn sendromu ve konjenital adrenal hiperplazi ile birlikte bulunurlar. Ayrıca sürrenal myelolipom olgularında ekstramedüller hematopoez de akla gelmelidir. Ayırıcı tanısında renal anjiomyelolipom, retroperitoneal liposarkom, lenfanjiom, yüksek oranda yağ içeren teratom düşünülmelidir[137].

2.2.7.2.Adrenal Kistler

Kistler genellikle yuvarlak veya ovaldır ve nadir görülen benign lezyonlardır. Her iki sürrenal bezi eşit olarak tutar. Bilateral sürrenal kistler %15 kadardır[169]. Hastalar genellikle asemptomatiktir. Ancak abdominal ağrı, abdominal kitle, yan ağrısı, spontan intrakistik kanama ve kist rüptürü bildirilmiştir. Arteriyel

hipertansiyon, adrenal kistlerle birlikte olduğu kadar kistin çıkarılmasından sonra hipertansiyonun düzeldiği vakalar da bildirilmiştir. Adrenal kistler dört ana histopatolojik tipte sınıflandırılır: endotelial (% 45), psödokist (% 39), epitelyal (% 9) ve parazitik (% 7). Endotelial kistleri en sık görülenler olup iki alt tip içerir: lenfanjiyomatöz (% 42) ve hemanjiyomatöz (% 3) kistler. Adrenal kistlerin en sık rastlanan ikinci patolojisi olan psödokistler, epitelyal veya endotelial bir astar içermedikleri için fibröz dokudan oluşan duvarlara sahiptirler. Daha önce adrenal kanamanın bir sonucu olduğu düşünülmektedir[170].

2.2.8.Adrenal Bez Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi (USG)

Adrenal bezdeki patolojileri ve normal adrenali göstermede ilk seçilecek yöntem ultrasonografi olmamalıdır. Ancak Kistik veya solid ayırımını yapmakta oldukça etkindir. Yenidoğanda ve çocukta adrenal bez, doku kalınlığı az olduğu için daha ayrıntılı olarak görüntülenebilir[171]. Özellikle gebe hastalarda kullanmak uygundur[172].

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT, adrenal kitlelerin saptanması ve de karakterizasyonu için birincil yöntemdir[173]. BT'de iyi görüntüleme bulguları benign lezyonların malign lezyonlardan ayırt edilmesinde yardımcıdır. Daha büyük lezyonların malign olma olasılığı daha yüksektir. Özellikle, çapı 4 cm'den büyük olan lezyonlar, ya metastaz ya da adrenal karsinom olma eğilimindedir. Lezyon büyüklüğündeki değişiklik, malignitenin faydalı bir göstergesidir, çünkü adenomlar yavaş büyür veya boyut değiştirmez[173]. BT ile normal veya kalınlaşmış adrenal bezler gösterilebilir. Yer kaplayıcı lezyonlardaki kalsifikasyon ve yağ gibi lezyon içeriklerine yardımcı olan doku elemanları gösterilebilir. Tümörün şekli, homojenliği ve tümörün karakteri hakkında ön bilgi verir. Benign adenomlar genellikle oval, homojen ve iyi sınırlı ve yüksek lipid içerikli lezyonlardır. Düzensiz şekilli, nekroz alanları içeren, homojen olmayan, hemorajik alanlar ve kalsifikasyon içeren lezyonlar malignite lehinedir[174]. Atenuasyon değeri kontrastsız çekilen BT'de X ışını emilimi olarak tarif edilmektedir. Bu değer Hounsfield (HU) ile ifade edilmektedir[175]. Benign

adrenokortikal adenomlar, yüksek lipid içeriği nedeni ile kontrastsız BT'lerde hipodens (<10 HÜ) ve daha homojen olarak görülürler. Adenomların %30'u 10 HÜ'den fazla dansitededir. Bu nedenle diğer lezyonlardan ayırımı zordur[176]. Dansitesi <10 HU olan adenomlarda kontrast ajan vererek diğer dansiteleri hesaplamak gerekmez[175]. Kontrastsız BT'de dansite >10 HU ise %10–40 olasılıkla lipidden fakir adenom olabilir veya adenom dışı bir kitledir. Böyle bir durumda ayırıcı tanı için kontrastlı BT gereklidir. İntra venöz kontrast madde sonrası dansite <30–40 HU ve kitle kontrast maddeyi yoğun tutuyor, ancak kontrast madde hızla kayboluyorsa adenomdur. Geç çekimlerde 15. dakikadaki kontrastın %60'ını kaybediyor olması %88 sensitivite, %96 spesifite ile kitlenin adenom olduğunu lehinedir[177]. Malign lezyonların kontrast maddeden temizlenmesi adenomlara göre geç olmaktadır, bu nedenle adrenal karsinomlarda, metastazlarda ve feokromasitomalarda mutlak temizlenme hızı %60'dan az, rölatif temizlenme hızı %40'tan az bulunmaktadır[178].

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MR görüntülemesinde, T1 ve T2 sekans özellikleri ile hesaplanan parametreler adrenal kitleleri karakterize etmek için kullanılabilir[173]. Adenomlar T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda karaciğerle karşılaştırıldığında izointens veya hipointens, maligniteler çoğunlukla T1 ağırlıklı sekanslarda hipointens, T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens olarak görülürler[179]. Genel olarak, metastazlar ve karsinomlar adenomlardan daha fazla miktarda sıvı içerir ve T2 ağırlıklı görüntülerde parlak görünürler. Bununla birlikte, adenomlar ve metastazlar arasında T1 ve T2 sinyal yoğunluğunda belirgin bir çakışma vardır. Bu nedenle sinyal yoğunluğu, aralarında güvenilir bir şekilde ayırım yapmak için kullanışlı değildir. Hücre içi lipitler çoğu adrenal adenomda yüksektir ancak metastazda düşüktür. Kimyasal shift görüntüleme organ içindeki lipiti tespit etmek için kullanılan MR görüntüleme tekniğidir. Kimyasal shift görüntüleme, yağ ve su moleküllerinde protonların farklı rezonans frekans oranlarına dayanır. Bundan dolayı adrenal metastazları adrenal adenomlardan ayırt etmek için kullanılan çok hassas bir yöntemdir. Maliyet ve kolay ulaşılabilirlik açısından BT daha uygun bulunmaktadır. Ancak adrenal lezyonun BT ile karakterize edilemediği durumda sonraki aşamada MR görüntüleme tercih edilebilir[173].

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Çok sayıdaki çalışmanın sonuçları, florin-18 florodeoksiglukoz (FDG) ile uygulanan PET'in, adrenal kitlelerin malign ve benign olarak ayırımında son derece kullanışlı olduğunu göstermektedir. FDG PET malign lezyonların artmış glukoz alımına dayanan görüntüleme yöntemidir. Yeni çalışmalar FDG PET'in %100 duyarlılığı olduğunu ve benign adrenal kitlelerden malign olanları ayırt etmek için %80-100 özgülüğü olduğunu göstermiştir[173]. Adrenal malignitelerde anormal derecede artmış FDG tutulumu, bu anormalliklerin benign lezyonlardan ayırt edilmesine izin verir. Tüm vücut PET, malign tümörlü hastalarda, doğru hastalık evrelemesi için tek bir görüntüleme tekniği kullanılarak ekstra adrenal tümör bölgelerini de ortaya çıkarabilir[180].

Adrenal Biyopsi

Adrenal lezyonlar BT, MR görüntüleme veya PET ile doğru şekilde karakterize edilemediğinde kesin tanı koymak için adrenal biyopsi yapılmalıdır. Adrenal biyopsilerin yüksek bir doğruluk derecesi (%83-96) ve düşük bir komplikasyon oranı (%3) mevcuttur. BT eşliğinde adrenal biyopsi daha çok tercih edilen bir yöntemdir. Adrenal biyopsi hastalar yan taraflarına yatırılarak tercih edilir. Hastayı yüzüstü yatırma, diyaframın adrenal bezlere yakın olması ve bu pozisyonun diyafram hareketlerini daha çok arttırması nedeniyle pnömotoraks riskini artırabileceğinden tercih edilmez[173]. Diğer komplikasyonlar adrenal hematoma, karın ağrısı, hematüri, pankreatit ve adrenal abse gelişimidir[181].

2.2.9. Adrenal İnsidentalomalarda Takip ve Tedavi

Adrenal insidentalomanın prevalansı ve insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Ayrıca görüntüleme teknolojisinin hızlı gelişimi ve sık görüntüleme çalışmaları nedeniyle AI'nın artması beklenmektedir. Adrenal insidentaloma olgularının %80'inde fonksiyonel olmayan benign adenom bulunur[118]. Görüntüleme testlerinde 4 cm veya daha altındaki boyutlarda saptanan fonksiyonel olmayan adrenal insidentalomalar, radyolojik görüntüleme ve hormon değerlendirmesi ile periyodik olarak kontrol edilmelidirler. Tümörlerin 1, 2 ve 5 yıl içinde boyut artış riskinin sırasıyla %6, %14 ve %29 olduğu ve eş zamanlı hormon sekresyon

bozukluğu bulunma olasılığının sırasıyla %17, %29 ve %47 olduğu bildirilmiştir[182]. Bir tümör fonksiyonel bir hale gelirse, subklinik hiperkortizolizm en yaygın bulgudur. Tüm adrenal insidentaloma hastalarında asemptomatik hiperkortizolemiyi dışlamak için 1 mg gecelik deksametazon supresyon testi (DST) önerilmektedir. Kan kortizol seviyesi 1.8 mcg / dL (50 nmol / L) veya daha az ise, otonom kortizol sekresyonunu ekarte etmek mümkündür. Feokromasitoma ekartasyonu için tüm adrenal insidentaloma hastalarından plazma metanefrin veya 24 saatlik idrar fraksiyone metanefrin dahil olmak üzere bir katekolamin metabolit testi yapılmalıdır. Hipertansiyon veya hipokalemi olan hastalarda primer aldosteronizmi dışlamak için plazma aldosteron/renin aktivite oranının belirlenmesi önerilir. Takip sırasında katekolamin veya aldosteronun aşırı üretimi nadiren görülmektedir. Aşıkır Cushing sendromunun insidansı %1'den azdır ve asemptomatik hormon anormalliğinin % 11'e kadar olduğu bildirilmiştir. Konjenital adrenal hiperplaziyi ayırt etmek için bilateral adrenal tümörlü tüm hastalarda sabah bazal 17-hidroksiprogesteron testi önerilmektedir. Ekstra adrenal kanser öyküsü olan hastalarda adrenal metastaz ve feokromasitoma olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Fonksiyonel olmayan adrenal tümörü olan 159 hastanın izlendiği bir kore çalışmasında (ortalama 15.0 ile 23.1 ay izlenmiş) 3 hasta subklinik hiperkortizolizm, 1 hasta feokromasitoma tanısı almış ve 3 hastada tümörler 1 cm den fazla büyümüş ancak malignite saptanmamıştır[118]. Takipte adrenal kitlelerin malign transformasyonunun 1000'de 1 vakada görüldüğü tahmin edilmektedir[111]. İlk hormonal değerlendirme normale ve takipte endokrin aktiviteyle ilgili klinik bulgular ya da komorbid hastalıklarda kötüleşme yoksa hormonal değerlendirme önerilmemektedir. Takip sırasında tümör büyümesi %20'den fazlaysa veya hormonal aktifleşme olursa cerrahi eksizyon düşünülmelidir[183]. Tümör büyüklüğüne bakılmaksızın, hipersekresyonun neden olduğu klinik semptomların eşlik ettiği tüm hipersekresyonlu tümörlerde cerrahi yapılmalıdır. Hormonal hipersekresyondan bağımsız olarak, malignite olasılığı nedeniyle 4 cm'den büyük adrenal insidentalomada cerrahi düşünülmelidir. Takip süresi boyunca anormal derecede artmış adrenal fonksiyon veya malignite saptadığında cerrahi düşünülmelidir[118].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışma Grubunun Seçimi ve Veri Toplama

Çalışmaya Ocak 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran ve yapılan tetkikler sonucunda NFAİ tanısı ile izlenen 50 hasta alındı. Ocak 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniği, İç Hastalıkları polikliniği, Acil polikliniği ve Üroloji polikliniğine başvuran, herhangi bir nedenle çekilen üst abdomen BT ya da MR'da adrenal kitlesi olmayan ve adrenal herhangi bir patolojiye rastlanılmayan 50 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Hastaların verileri hastane sisteminden elde edildi. Tüm katılımcılardan yazılı aydınlatılmış onam formu alındı.

3.2.Çalışmaya Alınması Planlanan Hastaların Dahil Edilme Kriterleri

- a) 18 yaş üstünde,70 yaş altında olmak
- b) Herhangi bir görüntüleme yöntemiyle adrenal kitlenin insidental olarak bulunması.
- c) Nonfonksiyonel adrenal insidentaloma olması (Cushing sendromu, Conn sendromu, feokromasitoma, adrenokortikal karsinom ve metastazın dışlanmış olması).
- d) Surrenal fonksiyonlara etki edecek ilaç öyküsünün olmaması.
- e) Çalışmaya katılmayı kabul etmek.

3.3.Çalışmaya Alınması Planlanan Hastaların Dışlanma Kriterleri

- a) 18 yaşından küçük, 70 yaşından büyük hastalar

- b) Gebeler, antidepresan ve antipsikotik kullanımı olanlar, antiepileptik ilaç kullananlar.
- c) Tanı konmuş diyabetik hastalar, tiroid fonksiyon testi bozukluğu olanlar.
- d) Akut ya da kronik enfeksiyonu olan hastalar.
- e) Malignitesi olan hastalar.
- f) Koroner arter hastalığı olan hastalar.
- g) Böbrek yetmezliği veya karaciğer yetmezliği olan hastalar
- ğ) Romatolojik hastalık öyküsü olan hastalar
- h) Sigara ve alkol kullanımı olanlar.
- ı) İnsülin direncine etki eden ilaç kullanımı olanlar.
- İ) Çalışmaya katılmayı kabul etmemek.

3.4. Antropometrik Ölçümler

Hastanemizde boy ölçümü, şapka ve ayakkabı olmadan standart boy cetveliyle ölçülmüştür. Ölçüm esnasında hastaların üzerinde ağırlık yapabilecek aksesuarları (palto, mont, ayakkabı gibi) çıkartılmıştır. Vücut ağırlıkları ve yağ dağılımları biyoelektriksel impedans analizi TANİTA cihazı ile ölçülmüştür. Ölçüm sonuçlarından yağ yüzdesi (%), yağ kitlesi (kg), yağsız vücut kitlesi (kg) ölçüldü ve kaydedildi.

Kan basıncı ölçümü; tüm çalışma popülasyonunun sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri hastalar yarım saat oturur pozisyonda dinlendikten sonra sol koldan kalp hizasından (F. Bosch MEDIZINTECH marka) sfingomanometre ile yapılmıştır.

3.5. Çalışma Gruplarının Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan NFAİ'li hastaların verileri poliklinikte tutulan dosyalardan ve hastane sisteminden, sağlıklı kontrol grubunun verileri hastane sisteminden retrospektif olarak kaydedilmiştir. NFAİ'li hastaların endokrinoloji poliklinik

anamnezleri sorgulandığında ve dosyaları incelendiğinde adrenal kitlelerin nonfonksiyonel olduğunu kanıtlamak için yapılmış olan dinamik ve bazal ayırıcı tanı testleri hastane kayıt sisteminden retrospektif olarak alınmış olup, fonksiyon kitlesi olduğu gösterilenler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Endokrinoloji polikliniğine çalışmaya başlamadan önce hastaların ilk başvurularında yapılan; feokromositoma taraması için istenen üç günlük fenolik asit içeren kahve, muz, vanilya gibi yiyecek ve içeceklerden yoksun özel bir diyet sonrası toplanan 24 saatlik idrarda metanefrin, vanil mandelik asit sonuçları normal gelmiş hastalar, primer aldosteronizm açısından plazma aldosteron ve renin aktivitesi istenmiş olan ve plazma aldosteron konsantrasyonu <15 ng/dl olan, plazma aldosteron konsantrasyonu/ plazma renin aktivitesi <20 olan hastalar, Cushing sendromu için 1 mg düşük doz deksametazon süpresyon testi daha önceki poliklinik başvurusunda yapılmış olan ve test sonrası kortizol değeri 1,8 mcg/dl altında olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Retrospektif olarak hastane kayıtlarından TSH, serbest T4, serbest T3, üre, kreatin, AST ve ALT değerleri referans aralıkta olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubunun yine hastane sisteminde kayıtlı olan serum lipid değeri, açlık plazma glukozu, açlık insülin düzeyi, hemogram parametreleri, bazal DHEA-S, total testosteron, serbest testosteron ve östradiol değerleri kaydedilmiştir.

Serum BPA ölçümü için katılımcılardan en az 8 saat gece açlığını takiben sabah 08.30-10.00 arasında kanlar alınmıştır. Serum BPA çalışılması için alınan tüm kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika süreyle santrifüj edilip serumları ayrıldı. Serumlar çalışılincaya dek -80 °C’ de buzdolabında saklandı.

3.6.Laboratuvar Analiz Yöntemleri

Serum BPA düzeyleri mybiosource General Bisphenol A ELİSA Kit ile ölçülmüştür. (MyBiosource, Inc. San Diego, USA) Örnekler ve standartlar hazırlanark 37 °C’de 90 dakika bekletildi. Tabakalar yıkandı, biyotinlenmiş antikorlu çalışma solüsyonu eklendi ve 37 °C’de 60 dakika bekletildi. Üç kez yıkamadan sonra enzim solüsyonu eklendi ve 37 °C’de 30 dakika bekletildi. Beş kez yıkama işlemi yapıldıktan sonra Colour Reagent solüsyonu, 37 °C ‘de 30 dakika bekletildi ve

Colour Reagent C eklendi. Çalışmada kullanılan BPA kitinin standart Serum BPA ölçüm algılama aralığı 200-3,12 ng/ml olup 0.6 ng/ml'ye kadar da minimum tespit edilebilir serum BPA düzeyine sahipti. Test içi hassasiyet \leq % 8, testler arası hassasiyet \leq % 12'dir. Standartlara göre grafik eğrisi çizilerek elde edilen absorbanslardan BPA değerleri hesaplandı.

Hastanemiz biyokimya laboratuvarında açlık plazma glukozu, total kolesterol, HDL-kolesterol (yüksek dansiteli lipoprotein), trigliserid düzeyi(Roche cobas C 501 cihazıyla) kalorimetrik yöntemlerle ölçülmekte ve LDL-kolesterol düzeyi ise trigliserid düzeyi 400 mg/dl'nin altında Friedewald formülü [$LDL=Total\ kolesterol-(VLDL+HDL); VLDL=TG/5$] ile hesaplanmaktaydı. Çalışmamızda trigliserid düzeyi 400 mg/dl nin üzerinde olan hasta ve kontrol grubu yoktu. Kortizol (Cortisol Elecsys 100 T. kiti), insülin (Insülin Elecsys 100 T. kiti), TSH, serbestT4, serbestT3, DHEA-S, total testosteron, östradiol (cobas®e601 marka cihaz ve orijinal roche diagnostik kitleri) kitleri kullanılarak, elektrokemilüminesans yöntemiyle, serbest testosteron (Algen diametra micro elisa) düzeyleri immünometrik metodlarla hastane laboratuvarında ölçülmekteydi. Plazma renin aktivitesi ve plazma aldosteron düzeyi Stratec-Gama Reader cihazıyla çalışılmıştır. 24 saatlik idrarda metanefrin ve vanil mandelik asit LC-MS 8030 cihazıyla çalışılmaktaydı. Hemogram parametreleri otomatik tam kan sayımı cihazında (Mindray BC 6800, Shenzhen, China) akım sitometrik impedans yöntemi ile çalışılmaktaydı.

HOMA-IR indeksi [açlık plazma insülin ($\mu IU/mL$) X açlık plazma glukozu ($mmol/L$)/22.5] formülü kullanılarak her hasta için kayıtlardan hesaplandı ve HOMA-IR ≥ 2.7 üzerindeki değerler insülin direnci olarak değerlendirildi.[184]

3.7.İstatistiksel Yöntemler

Bu çalışmanın istatistiksel analizinde 'Statistical Package for the Social Science' (SPSS 20.0) programı kullanılmıştır. Anlamlılık sınır değeri $p<0,05$ olarak alınmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma olarak, nominal değişkenler için ise sayı ve yüzdeler olarak ifade edilmiştir. Sayısal değişkenlerde normal dağılımın araştırılması amacıyla Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilks testi ile grafiklerden faydalanılmıştır. Bağımsız iki grubun sayısal bir

değişken için karşılaştırılmasında normal dağılıma uyup uymamasına göre normal dağılıma uyanlarda bağımsız gruplarda t testi (student's t testi) ve normal dağılıma uymayanlarda Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Nominal değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-kare (Chi Square) testi kullanılmıştır. İki sayısal değişkenin birbiri ile ilişkisi araştırılırken Spearman's korelasyon analizi kullanılmıştır. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilen ve p değeri 0,25'den küçük olan değişkenlerle lojistik regresyon analizi yapılmıştır[185].

3.8.Etik Kurul Onayı

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 06.03.2018 tarihinde 04/01 karar numarası ile yazılı onay alınmıştır.

4.BULGULAR

4.1.Çalışma Populasyonun Demografik Özellikleri

a)Çalışmaya 50 NFAİ'li hasta ve 50 sağlıklı gönüllü katılmıştır. NFAİ grubundaki 50 kişinin %70,0 (n=35)'i kadın ve %30,0 (n=15)'u erkektir.Sağlıklı kontrol grubundaki 50 kişinin %64 (n=32)'ü kadın ve %36 (n=18)'sı erkektir. İki grup arasında cinsiyetler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,523).

b) NFAİ'li gruptaki yaş ortalaması 51,9±8,5 yıl ve sağlıklı kontrol grubundaki yaş ortalaması 49,6±11,3 yıldır. İki grup arasında yaşlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,252).

4.2.Çalışma Grubunun Antropometrik Özellikleri ve Kan Basıncı Profili Sonuçları

a) Vücut kitle indeksleri (VKİ) ortalamaları hasta grubunda 31,6±5,7 kg/m² ve kontrol grubunda VKİ ortalaması 30,7±4,9 kg/m²'dir. İki grup arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,642).

b) Yağ yüzdesi ortalamaları hasta grubunda % 33,0±8,3 ve kontrol grubunda yağ yüzdesi ortalaması %31,7±8,3'tür. İki grup arasında yağ yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,414).

c) Yağ kitlesi ortalaması hasta grubunda 27,4±9,7 kg ve kontrol grubunda yağ kitlesi ortalaması 27,6±9,6 kg'dır. İki grup arasında yağ kitlesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,699).

d) Yağsız kitle ortalamaları hasta grubunda 49,8±8,4 kg ve kontrol grubunda yağsız kitle ortalaması 48,4±10,1 kg'dır. İki grup arasında yağsız kitle açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,530).

e)NFAİ'li hasta grubunda sistolik tansiyon 127,7±8,7 mmHg ve kontrol grubunda 129,1±6,9 mmHg'dir. NFAİ'li hasta grubunda diyastolik tansiyon 79,6±4,8 mmHg ve kontrol grubunda 79,9±4,4 mmHg'dir. İki grup arasında sistolik tansiyon

(p=0,584) ve diyastolik tansiyon (p=0,967) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 3.Çalışma gruplarının antropometrik ölçümleri ve kan basıncı sonuçları

Değişken Adı	NFAİ (n = 50)*	Kontrol (n = 50)*	p değeri**
Vücut kitle indeksi (kg / m ²)	31,6±5,7	30,7±4,9	0,642
Yağ kitlesi(kg)	27,4±9,7	27,6±9,6	0,699
Yağsız kitle (kg)	49,8±8,4	48,4±10,1	0,530
Yağ yüzdesi (%)	33,0±8,3	31,7±8,3	0,414
Sistolik tansiyon (mmHg)	127,7±8,7	129,1±6,9	0,584
Diyastolik tansiyon (mmHg)	79,6±4,8	79,9±4,4	0,967

*Ortalama ± standart sapma verilmiştir.

**p <0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır. Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

4.3.NFAİ'li Hasta Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunda Serum Bisfenol A Ölçüm Sonuçları

Çalışmaya katılan tüm bireylerde ölçülebilir serum BPA düzeyi saptanmıştır.Tüm bireylerde ölçülen serum BPA ortalaması 5,92±3.68 ng/ml'dir. NFAİ'li hasta grubunun serum BPA düzeyi 7,06±3,96 ng/ml ve kontrol grubunun serum BPA düzeyi 4,79±3,01 ng/ml olarak ölçüldü. Hasta grubunun serum BPA ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. (p=0,001).

Tablo 4'de NFAİ grubu ve sağlıklı kontrol grubunun serum Bisfenol A değerleri gösterilmiştir.

Tablo 4.Çalışma gruplarının serum BPA ölçüm sonuçları

Değişken Adı	NFAİ (n = 50)*	Kontrol (n = 50)*	p değeri**
BPA (ng/ml)	7,06±3,96	4,79±3,01	0,001

*Ortalama ± standart sapma verilmiştir.

** $p < 0,05$ anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır. Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

4.4.Çalışma Gruplarının Cinsiyet, Yaş, VKİ ile BPA Sonuçlarının Karşılaştırması

NFAİ'li hasta grubunda kadınların serum BPA ortalaması $7,9 \pm 4,2$ ng/dl ve erkeklerin BPA ortalaması $5,0 \pm 2,3$ ng/dl'dir. NFAİ'li hasta grubunda kadınların BPA değeri erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazladır ($p=0,019$).

Kontrol grubunda kadınların serum BPA ortalaması $4,8 \pm 3,3$ ve erkeklerin BPA ortalaması $4,6 \pm 2,2$ 'dir. Kontrol grubunda cinsiyetler arasında BPA değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur($p=0,724$).

NFAİ'li hasta grubunda 50 yaş altında serum BPA ortalaması $7,1 \pm 4,9$ ve 50 yaş ve üzerinde BPA ortalaması $6,9 \pm 3,2$ 'dir. NFAİ'li hasta grubunda 50 yaş altı ve 50 yaş üzerinde BPA değeri açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,729$).

Kontrol grubunda 50 yaş altında serum BPA ortalaması $4,5 \pm 2,5$ ve 50 yaş ve üzerinde BPA ortalaması $4,9 \pm 3,4$ 'tür. Kontrol grubunda 50 yaş altı ve 50 yaş üzerinde BPA değeri açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,741$).

NFAİ'li hasta grubunda VKİ'si 30 kg/m^2 altında olanların BPA ortalaması $6,6 \pm 3,2$ ve 30 kg/m^2 ve üzerinde olanların BPA ortalaması $7,3 \pm 4,4$ 'tür. NFAİ'li hasta grubunda $VKİ < 30$ ve $VKİ \geq 30$ olan hastaların BPA değeri açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,768$).

Kontrol grubunda VKİ'si 30 altında olanların BPA ortalaması $4,8 \pm 2,3$ ve 30 ve üzerinde olanların BPA ortalaması $4,7 \pm 3,5$ 'dir. NFAİ'li hasta grubunda VKİ'si 30 altında ve 30 ve üzerinde olan hastaların BPA değeri açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,748$).

4.5.NFAİ'li Hastaların Adenom Özellikleri

Hastaların üst abdominal BT veya abdominal MR çekimlerinde insidental olarak saptanan adenomların %56 (n=28)'sı sol adrenal bezde, %34 (n=17)'ü sağ adrenal bezde %10 (n=5)'u ise bilateral adrenal bezde yerleşimli olduğu belirlendi. Adenom boyutları ortalaması 18,4±6,8 mm'dir. Hounsfield Ünitesi (HU) ortalaması ise 3,02±15,13'dur.

Sol adrenal bez yerleşimli adenomların BPA ortalaması 7,16±3,29 ng/ml'dir, sağ adrenal bez yerleşimli adenomların BPA ortalaması 6,30±3,20 ng/ml ve bilateral adrenal bez yerleşimli adenomların BPA ortalaması 9,07±8,44 ng/ml'dir. Yerleşime göre BPA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,552).

Tablo 5'de NFAİ'li hastaların adenom özellikleri verilmiştir.

Tablo 5.NFAİ'li hastalarda saptanan adenomların özellikleri

Değişken adı	Yüzde ortalama±SS*
Adenom yerleşimi	
Sol adrenal yerleşim	%56 (n=28)
Sağ adrenal yerleşim	%34 (n=17)
Bilateral adrenal yerleşim	%10 (n=5)
Adenom boyutu (mm)	18,4±6,8
HU	3,02±15,13

*Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler yüzde ve frekans olarak ifade edilmiştir.

Tablo 6. NFAİ'li hastalarda adenom yerleşimine göre BPA değerleri

Değişken adı	Adrenal Bezdeki Yerleşim yerleri*			p değeri**
	Sol yerleşim	Sağ yerleşim	Bilateral	
BPA(ng/ml)	7,16±3,29	6,30±3,20	9,07±8,44	0,552

*Ortalama ± standart sapma verilmiştir.

**p <0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır. Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

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

NFAİ grubunda açlık plazma glukozu ortalaması 99,1±13,8 mg/dl'dir. Açlık plazma insülin ortalaması 12,6±7,5 µIU/mL'dir. HOMA-IR ortalaması 3,08±1,77 olarak hesaplandı.

Kontrol grubunda açlık plazma glukozu ortalaması 89,3±7,8 mg/dl'dir. Açlık plazma insülin ortalaması 9,9±4,2 µIU/mL'dir. HOMA-IR ortalaması 2,19±0,94 olarak hesaplandı.

NFAİ grubunda açlık plazma glukozu (**p<0,001**) ve HOMA-IR (**p=0,007**) değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Açlık plazma insülin değerleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,087).

Tablo 7.Açlık plazma glukozu, açlık insülin, HOMA-IR sonuçları

Değişken Adı	NFAİ (n = 50)*	Kontrol (n=50)*	p değeri**
Açlık plazma glukozu (mg/dl)	99,1±13,8	89,3±7,8	<0,001
Açlık insülin (µIU/mL)	12,6±7,5	9,9±4,2	0,087
HOMA-IR	3,08±1,77	2,19±0,94	0,007

*Ortalama ± standart sapma verilmiştir.

**p <0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır. Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Tüm katılımcıların HOMA-IR değerlerine göre % 45 (n=45)'inin insülin direnci vardır, % 55 (n=55)'inin insülin direnci yoktur.

HOMA-IR değerlerine göre hasta grubunda insülin direnci durumları araştırıldığında, 50 hastanın %58 (n=29)'inde insülin direnci olduğu, % 42 (n=21)'sinde insülin direnci olmadığı bulunmuştur.

İnsülin direnci olmayanların adenom boyutu ortalaması 16,1±5,7 mm ve insülin direnci olanların adenom boyutu ortalaması 19,1±7,5 mm'dir. İnsülin direnci

olan ve olmayanlar arasında adenom boyutu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,234$).

İnsülin direnci olmayanların BPA ortalaması $7,46\pm 3,28$ ng/ml ve insülin direnci olanların BPA ortalaması $6,77\pm 4,43$ ng/ml'dir. İnsülin direnci olan ve olmayanlar arasında BPA açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,302$).

Tablo 8'de NFAİ'li hasta grubunda insülin direnci durumuna göre adenom boyutu ve BPA değerleri gösterilmiştir.

Tablo 8.NFAİ'li hastalarda İnsülin direnci durumuna göre adenom boyutu ve BPA değerleri

Değişken Adı	İnsülin direnci olmayan NFAİ grubu (n = 21)*	İnsülin direnci olan NFAİ grubu (n = 29)*	p değeri**
Adenom boyutu (mm)	$16,1\pm 5,7$	$19,1\pm 7,5$	0,234
BPA düzeyi (ng/ml)	$7,46\pm 3,28$	$6,77\pm 4,43$	0,302

*Ortalama \pm standart sapma verilmiştir.

** $p < 0,05$ anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır. Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Prediyabetik hastaların BPA ortalaması $7,44\pm 5,01$ ng/ml'dir. Açlık glukoz değeri 100 mg/dl altındaki hastaların BPA ortalaması $5,49\pm 3,13$ ng/ml'dir. Prediyabetik hastalar ile glukoz değeri 100 mg/dl altında olan hastalar arasında BPA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,097$).

4.7.Çalışma Gruplarının Serum Açlık Lipid Düzeyleri ve Tiroid Fonksiyon Testleri sonuçları

Hasta grubunda LDL kolesterol, HDL kolesterol, VLDL kolesterol, trigliserit ve total kolesterol ortalamaları sırasıyla 112,8±31,8 mg/dl; 46,6±12,0 mg/dl; 29,2 ±12,5 mg/dl;146,3±62,6 mg/dlve 194,3±39,0 mg/dl'dir.

Kontrol grubunda LDL kolesterol, HDL kolesterol,VLDL kolesterol, trigliserit ve total kolesterol ortalamaları sırasıyla 119,7±58,5 mg/dl; 50,0±13,0 mg/dl; 29,5 ±10,8 mg/dl;147,8±54,0 mg/dl ve 201,7±37,1 mg/dl'dir.

İki grup arasında LDL kolesterol (p=0,679), HDL kolesterol (p=0,115), VLDL kolesterol (p=0,712), trigliserit (p=0,712) ve total kolesterol (p=0,336) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 9'de çalışma gruplarının lipid profilleri gösterilmiştir.

Tablo 9.Çalışma gruplarının lipid profili sonuçları

Değişken Adı	NFAİ (n = 50)*	Kontrol (n = 50)*	p değeri**
LDL kolesterol (mg/dl)	112,8±31,8	119,7±58,5	0,679
HDL kolesterol (mg/dl)	46,6±12,0	50,0±13,0	0,115
VLDL kolesterol(mg/dl)	29,2 ±12,5	29,5 ±10,8	0,712
Trigliserit (mg/dl)	146,3±62,6	147,8±54,0	0,712
Total kolesterol (mg/dl)	194,3±39,0	201,7±37,1	0,336

*Ortalama ± standart sapma verilmiştir.

**p <0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır. Total kolesterol değerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında Bağımsız Gruplarda TTesti kullanılmıştır. Diğer karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

NFAİ'li hasta grubunda TSH, FT4 ve FT3 ortalamaları sırasıyla 1,69±0,79 mIU/L; 1,22±0,18 ng/dl ve 3,12±0,34 pg/ml'dir.

Kontrol grubunda TSH, FT4 ve FT3 ortalamaları sırasıyla $1,75\pm0,51$ mIU/L; $1,24\pm0,24$ ng/dl ve $3,13\pm0,34$ pg/ml'dir.

TSH ($p=0,406$), FT4 ($p=0,972$) ve FT3 ($p=0,612$) değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 10.Çalışma gruplarının tiroid fonksiyon testi sonuçları

Değişken Adı	NFAİ (n = 50)*	Kontrol (n = 50)*	p değeri**
TSH (mIU/L)	$1,69\pm0,79$	$1,75\pm0,51$	0,406
FT4 (ng/dl)	$1,22\pm0,18$	$1,24\pm0,24$	0,972
FT3 (pg/ml)	$3,12\pm0,34$	$3,13\pm0,34$	0,612

*Ortalama \pm standart sapma verilmiştir.

** $p < 0,05$ anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır. Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

4.8.Çalışma Gruplarının Diğer Biyokimyasal Analiz sonuçları

NFAİ'li hasta grubunda ALT, AST, üre ve kreatin ortalamaları sırasıyla $21,4\pm13,7$ IU/L; $20,3\pm13,1$ IU/L; $28,8\pm7,7$ IU/L ve $0,73\pm0,15$ IU/L'dir, kontrol grubunda ise sırasıyla $19,2\pm9,5$ IU/L; $19,4\pm6,5$ IU/L; $27,4\pm8,2$ IU/L ve $0,77\pm0,16$ IU/L'dir. İki grup arasında sırasıyla ALT ($p=0,649$), AST ($p=0,207$), üre ($p=0,336$) ve kreatin ($p=0,141$) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 11.ALT, AST, üre, kreatin sonuçları

Değişken Adı	NFAİ (n = 50)*	Kontrol (n = 50)*	p değeri**
ALT (IU/L)	21,4±13,7	19,2±9,5	0,649
AST(IU/L)	20,3±13,1	19,4±6,5	0,207
Üre (mg/dl)	28,8±7,7	27,4±8,2	0,336
Kreatin (mg/dl)	0,73±0,15	0,77±0,16	0,141

*Ortalama ± standart sapma verilmiştir.

**p <0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır. Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Hasta grubunda serum kortizol, aldosteron, plazma renin aktivitesi, dehidroepiandrosteron sülfat, metanefrin ve vanilmandelik asit ortalamaları sırasıyla 10,1±3,6 µg/dl; 12,7±7,5 ng/dl; 1,84±1,55 ng/ml/saat; 107,9±68,1 ng/ml; 103,8±66,3 pg/ml ve 4,76±4,05 mg/24 saat'tir.

Hasta grubundaki erkeklerin total testosteron ortalaması 3,18±1,77 ng/ml'dir. Serbest testosteron ortalaması 9,80±12,46 pg/ml'dir. Hasta grubundaki kadınların total testosteron ortalaması 0,222±0,225 ng/ml'dir. Serbest testosteron ortalaması 2,25±3,51 pg/ml'dir.

Hasta grubundaki kadınların östradiol ortalaması 51,8±54,6 pg/ml'dir. Hasta grubundaki erkeklerin östradiol ortalaması 34,6±13,8 pg/ml'dir.

4.9.Çalışma Gruplarının Tam Kan Sayımı Sonuçları

NFAİ'li hasta grubundaki hemoglobin ortalaması 13,8±1,4 gr/dl ve kontrol grubundaki hemoglobin ortalaması 13,7±1,8 gr/dl'dir. İki grup arasında hemoglobin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,834).

NFAİ'li hasta grubundaki 35 kadının 7'si anemiktir, erkeklerde anemik hasta yoktur. Kontrol grubundaki kadınların 32 kadının 5'i anemiktir, erkeklerde ise 18 kişinin 2'si anemiktir.

NFAİ'li hasta grubundaki hematokrit ortalaması $41,2 \pm 2,9$ ve kontrol grubundaki hematokrit ortalaması $41,4 \pm 4,3$ 'tür. İki grup arasında hematokrit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,810$).

NFAİ'li hasta grubundaki beyaz küre sayısı ortalaması $7.132 \pm 1.926 / \text{mm}^3$ ve kontrol grubundaki beyaz küre sayısı ortalaması $6.824 \pm 1.223 / \text{mm}^3$ 'tür. İki grup arasında beyaz küre sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,901$).

NFAİ'li hasta grubundaki platelet sayısı ortalaması $272.700 \pm 53.137 / \text{mm}^3$ ve kontrol grubundaki platelet sayısı ortalaması $260.640 \pm 53.216 / \text{mm}^3$ 'tür. İki grup arasında platelet sayısı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,337$).

NFAİ'li hasta grubundaki ortalama eritrosit hacmi ortalaması $84,7 \pm 4,5$ fL ve kontrol grubundaki ortalama eritrosit hacmi ortalaması $83,2 \pm 5,2$ fL'dir. İki grup arasında ortalama eritrosit hacmi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,125$).

NFAİ'li hasta grubundaki ortalama platelet hacmi ortalaması $9,2 \pm 0,8$ fL ve kontrol grubundaki ortalama platelet hacmi ortalaması $9,5 \pm 0,9$ fL'dir. İki grup arasında ortalama platelet hacmi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,196$).

Tablo 12.Tam Kan Sayımı Sonuçları

Değişken Adı	NFAİ (n = 50)*	Kontrol (n = 50)*	p değeri**
Hemoglobin (gr/dl)	13,8±1,4	13,7±1,8	0,834
Hematokrit (%)	41,2±2,9	41,4±4,3	0,810
Beyaz küre sayısı (/ mm ³)	7.132±1.926	6.824±1.223	0,901
Platelet sayısı (/ mm ³)	272.700±53.137	260.640±53.216	0,337
Ortalama eritrosit hacmi (fL)	84,7±4,5	83,2±5,2	0,125
Ortalama platelet hacmi (fL)	9,2±0,8	9,5±0,9	0,196

*Ortalama ± standart sapma verilmiştir.

**p <0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır.Hemoglobin ve hematokrit değerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında Bağımsız Gruplarda T Testi kullanılmıştır. Diğer karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

4.10.Çalışma Gruplarının BPA Değerleri ile Yaş ve Antropometrik Ölçümlerinin Korelasyon Analizi Sonuçları

Yaş ile BPA değeri arasında sırasıyla NFAİ'li hasta grubunda (r=0,027; p=0,851) ve kontrol grubunda (r= -0,097; p=0,504) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

VKİ ile BPA değeri arasında NFAİ'li hasta grubunda (r=0,087; p=0,549) ve kontrol grubunda (r= -0,115; p=0,427) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Yağ yüzdesi ile BPA değeri arasında NFAİ'li hasta grubunda ($r=0,167$; $p=0,246$) ve kontrol grubunda ($r= -0,084$; $p=0,562$) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Yağ kitlesi ile BPA değeri arasında NFAİ'li hasta grubunda ($r=0,192$; $p=0,182$) ve kontrol grubunda ($r= -0,088$; $p=0,541$) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Yağsız kitle ile BPA değeri arasında NFAİ'li hasta grubunda ($r=0,152$; $p=0,292$) ve kontrol grubunda ($r= -0,213$; $p=0,137$) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Tablo 13.Hasta grubunda BPA ile yaş ve antropometrik ölçümlerin korelasyon analizi sonuçları

Değişken *	Korelasyon Katsayısı	p değeri**
Yaş	0,027	0,851
VKI	0,087	0,549
Yağ yüzdesi	0,167	0,246
Yağ kitlesi	0,192	0,182
Yağsız kitle	0,152	0,292

**Hasta grubunda değişkenlerin BPA ile korelasyonlarına bakılmıştır.*

***p <0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır. Spearman korelasyon analizi yapılmıştır.*

Tablo 14.Kontrol grubunda BPA ile yaş ve antropometrik ölçümlerin korelasyon analizi sonuçları

Değişken *	Korelasyon Katsayısı	p değeri**
Yaş	-0,097	0,504
VKİ	-0,115	0,427
Yağ yüzdesi	-0,084	0,562
Yağ kitlesi	-0,088	0,541
Yağsız kitle	-0,213	0,137

**Kontrol grubunda değişkenlerin BPA ile korelasyonlarına bakılmıştır.*

***p <0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır. Spearman korelasyon analizi yapılmıştır.*

4.11.NFAİ'li Hasta Grubunda BPA ile Adenom Boyutu Arasında Korelasyon Analizi Sonuçları

Hasta grubunda BPA ile sırasıyla adenom boyutu ($r = -0,177$; $p = 0,218$) ve HU ($r = -0,010$; $p = 0,956$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Tablo 15.Hasta grubunda BPA ile adenom boyutu, HU değerlerinin korelasyon analizi sonuçları

Değişken *	Korelasyon Katsayısı	p değeri**
Adenom boyutu	-0,177	0,218
HU	-0,010	0,956

**Hasta grubunda değişkenlerin BPA ile korelasyonlarına bakılmıştır.*

***p <0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır. Spearman korelasyon analizi yapılmıştır.*

4.12.Çalışma Gruplarının BPA Değerleri ile Açlık Plazma Glukozu, Açlık plazma İnsülini ve HOMA-IR Değerlerinin Korelasyon Analizi Sonuçları

Hasta grubunda BPA ile sırasıyla açlık plazma glukozu ($r=0,114$; $p=0,432$), açlık insülin ($r= -0,201$; $p=0,162$) ve HOMA-IR ($r= -0,123$; $p=0,393$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Kontrol grubunda BPA ile sırasıyla açlık plazma glukozu ($r=0,026$; $p=0,858$), açlık insülin ($r=0,094$; $p=0,517$) ve HOMA-IR ($r=0,069$; $p=0,633$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Tablo 16.NFAİ'li hasta grubunda BPA ile hemoglobin, açlık plazma glukozu, açlık insülin ve HOMA-IR değerlerinin korelasyon analizi sonuçları

Değişken *	Korelasyon Katsayısı	p değeri**
Hemoglobin	-0,505	<0,001
Açlık plazma glukozu	0,114	0,432
Açlık insülin	-0,201	0,162
HOMA-IR	-0,123	0,393

*Hasta grubunda değişkenlerin BPA ile korelasyonlarına bakılmıştır.

** $p < 0,05$ anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır. Spearman korelasyon analizi yapılmıştır.

Tablo 17. Kontrol grubunda BPA ile hemoglobin, açlık plazma glukozu, açlık insülin ve HOMA-IR değerlerinin korelasyon analizi sonuçları

Değişken *	Korelasyon Katsayısı	p değeri**
Hemoglobin	0,042	0,770
Açlık plazma glukozu	0,026	0,858
Açlık insülin	0,094	0,517
HOMA-IR	0,069	0,633

*Kontrol grubunda değişkenlerin BPA ile korelasyonlarına bakılmıştır.

** $p < 0,05$ anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır. Spearman korelasyon analizi yapılmıştır.

4.13.NFAİ'li hastalarda Adenom Boyutu ile Açlık Plazma Glukozu, Açlık İnsülin ve HOMA-IR Değerleri Arasında Korelasyon Analizi Sonuçları

NFAİ'li hasta grubunda adenom boyutu ile sırasıyla açlık plazma glukozu ($r = -0,025$, $p = 0,864$), açlık insülin ($r = 0,020$, $p = 0,889$) ve HOMA-IR ($r = 0,019$; $p = 0,894$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Tablo 18. Adenom boyutu ile açlık plazma glukozu, açlık insülin, HOMA-IR değerlerinin korelasyon analizi sonuçları

Değişken*	Korelasyon Katsayısı	p değeri*
Açlık plazma glukozu	-0,025	0,864
Açlık insülin	0,020	0,889
HOMA-IR	0,019	0,894

* $p < 0,05$ anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır. Spearman korelasyon analizi yapılmıştır.

4.14.BPA Değerlerinin Lipid Profili ve Tiroid Fonksiyon Testleri İle Korelasyon Analizi Sonuçları

Tüm katılımcıların BPA değerleri ile sırasıyla LDL-kolesterol ($r= 0,013$; $p=0,902$), HDL-kolesterol ($r= 0,022$; $p=0,827$), VLDL-kolesterol ($r= -0,116$; $p=0,250$), trigliserid ($r= -0,116$; $p=0,250$) ve total kolesterol ($r= -0,036$; $p=0,719$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

NFAİ'li hasta grubunda BPA ile sırasıyla LDL-kolesterol ($r= 0,153$; $p=0,290$), HDL-kolesterol ($r= 0,233$; $p=0,103$), VLDL-kolesterol ($r= -0,169$; $p=0,241$), trigliserid ($r= -0,169$; $p=0,241$) ve total kolesterol ($r=0,109$; $p=0,449$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Kontrol grubunda BPA ile sırasıyla LDL-kolesterol ($r= -0,078$; $p=0,589$), HDL-kolesterol ($r= -0,099$; $p=0,492$), VLDL-kolesterol ($r= -0,064$; $p=0,657$), trigliserid ($r= -0,064$; $p=0,657$) ve total kolesterol ($r= -0,113$; $p=0,435$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Tablo 19.Tüm katılımcıların BPA ile lipid değerlerinin korelasyon analizi sonuçları

Değişken *	Korelasyon Katsayısı	p değeri**
LDL kolesterol	0,013	0,902
HDL kolesterol	0,022	0,827
VLDL kolesterol	-0,116	0,250
Trigliserid	-0,116	0,250
Total kolesterol	-0,036	0,719

*Çalışma gruplarındaki değişkenlerin BPA ile korelasyonlarına bakılmıştır.

** $p < 0,05$ anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır. Spearman korelasyon analizi yapılmıştır.

Tablo 20.NFAİ'li hasta grubunda BPA ile lipid değerlerinin korelasyon analizi sonuçları

Değişken *	Korelasyon Katsayısı	p değeri**
LDL kolesterol	0,153	0,290
HDL kolesterol	0,233	0,103
VLDL kolesterol	-0,169	0,241
Trigliserid	-0,169	0,241
Total kolesterol	0,109	0,449

*Hasta grubunda değişkenlerin BPA ile korelasyonlarına bakılmıştır.

** $p < 0,05$ anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır. Spearman korelasyon analizi yapılmıştır.

Tablo 21.Kontrol grubunda BPA ile lipid değerlerinin korelasyon analizi sonuçları

Değişken *	Korelasyon Katsayısı	p değeri**
LDL kolesterol	-0,078	0,589
HDL kolesterol	-0,099	0,492
VLDL kolesterol	-0,064	0,657
Trigliserid	-0,064	0,657
Total kolesterol	-0,113	0,435

*Kontrol grubunda değişkenlerin BPA ile korelasyonlarına bakılmıştır.

** $p < 0,05$ anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır. Spearman korelasyon analizi yapılmıştır.

TSH ile BPA değeri arasında NFAİ'li hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı, pozitif korelasyon bulunmuştur ($r= 0,376$; $p=0,007$). BPA ile sırasıyla FT4 ($r= -0,023$; $p=0,876$) ve FT3 ($r= -0,068$; $p=0,641$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Kontrol grubunda BPA ile sırasıyla FT4 ($r = -0,016$; $p = 0,911$), FT3 ($r = -0,174$; $p = 0,226$) ve TSH ($r = 0,046$; $p = 0,753$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Adenom boyutu ile TSH ($r = -0,122$, $p = 0,400$), FT4 ($r = 0,047$, $p = 0,748$), FT3 ($r = 0,226$; $p = 0,114$) arasında hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

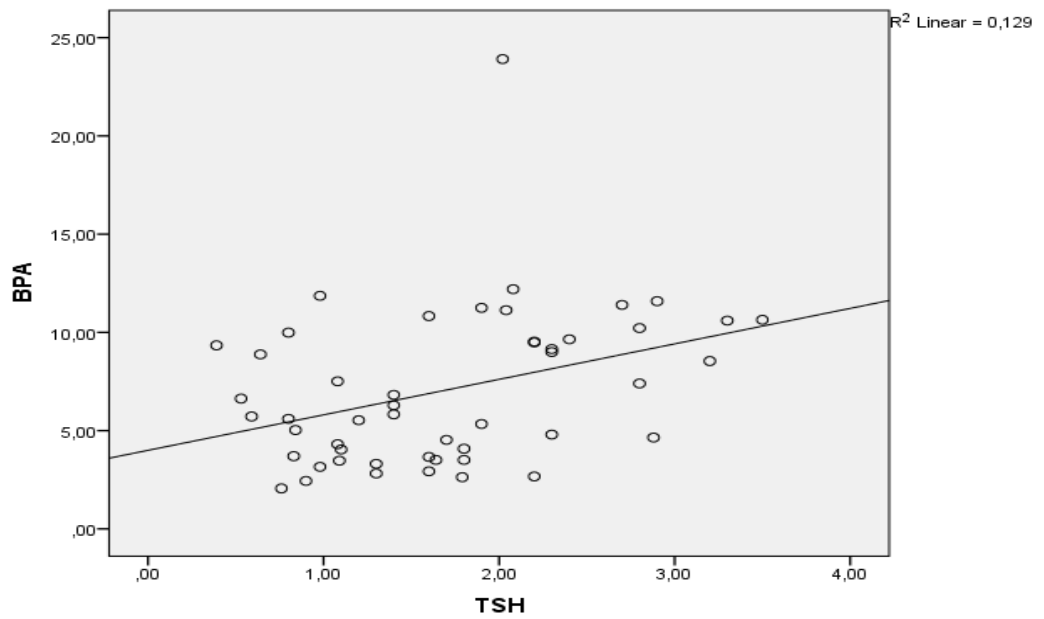
Tablo 22. Hasta grubunda BPA ile tiroid fonksiyon testi korelasyon analizi sonuçları

Değişken *	Korelasyon Katsayısı	p değeri**
TSH	0,376	0,007
FT4	-0,023	0,876
FT3	-0,068	0,641

*Hasta grubunda değişkenlerin BPA ile korelasyonlarına bakılmıştır.

** $p < 0,05$ anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır. Spearman korelasyon analizi yapılmıştır.

Şekil 7’de NFAİ’li grupta serum BPA düzeyi ile TSH arasındaki korelasyon gösterilmiştir.



Şekil 7. Serum BPA(ng/ml) düzeyi ile TSH(mIU/L) arasındaki korelasyon

Tablo 23. Kontrol grubunda BPA ile tiroid fonksiyon testi korelasyon analizi sonuçları

Değişken *	Korelasyon Katsayısı	p değeri**
TSH	0,046	0,753
FT4	-0,016	0,911
FT3	-0,174	0,226

*Kontrol grubunda değişkenlerin BPA ile korelasyonlarına bakılmıştır.

** $p < 0,05$ anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır. Spearman korelasyon analizi yapılmıştır.

4.15. Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Korelasyon Analizleri

ALT ile BPA değeri arasında sırasıyla hasta grubunda ($r = -0,008$; $p = 0,976$) ve kontrol grubunda ($r = -0,217$; $p = 0,131$) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

AST ile BPA değeri arasında sırasıyla hasta grubunda ($r = -0,046$; $p = 0,749$) ve kontrol grubunda ($r = -0,131$; $p = 0,364$) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Üre ile BPA değeri arasında sırasıyla hasta grubunda ($r = 0,052$; $p = 0,718$) ve kontrol grubunda ($r = -0,038$; $p = 0,793$) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Kreatin ile BPA değeri arasında sırasıyla hasta grubunda ($r = -0,065$; $p = 0,652$) ve kontrol grubunda ($r = -0,075$; $p = 0,607$) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Tablo 24.Hasta grubunda BPA ile ALT, AST, kreatin, üre değerlerinin korelasyon analizi sonuçları

Değişken *	Korelasyon Katsayısı	p değeri**
ALT	-0,008	0,976
AST	-0,046	0,749
Üre	0,052	0,718
Kreatin	-0,065	0,652

**Hasta grubunda değişkenlerin BPA ile korelasyonlarına bakılmıştır.*

***p < 0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır. Spearman korelasyon analizi yapılmıştır.*

Tablo 25.Kontrol grubunda BPA ile ALT, AST, kreatin, üre değerlerinin korelasyon analizi sonuçları

Değişken *	Korelasyon Katsayısı	p değeri**
ALT	-0,217	0,131
AST	-0,131	0,364
Üre	-0,038	0,793
Kreatin	-0,126	0,384

**Kontrol grubunda değişkenlerin BPA ile korelasyonlarına bakılmıştır.*

***p < 0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır. Spearman korelasyon analizi yapılmıştır.*

Hasta grubunda BPA ile sırasıyla kortizol ($r= 0,165$; $p=0,251$), aldosteron ($r= 0,134$; $p=0,352$), plazma renin aktivitesi ($r= -0,079$; $p=0,586$), dehidroepiandrosteron sülfat ($r= -0,116$; $p=0,423$), metanefrin ($r= 0,084$; $p=0,561$) ve vanil mandelik asit ($r= 0,034$; $p=0,814$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

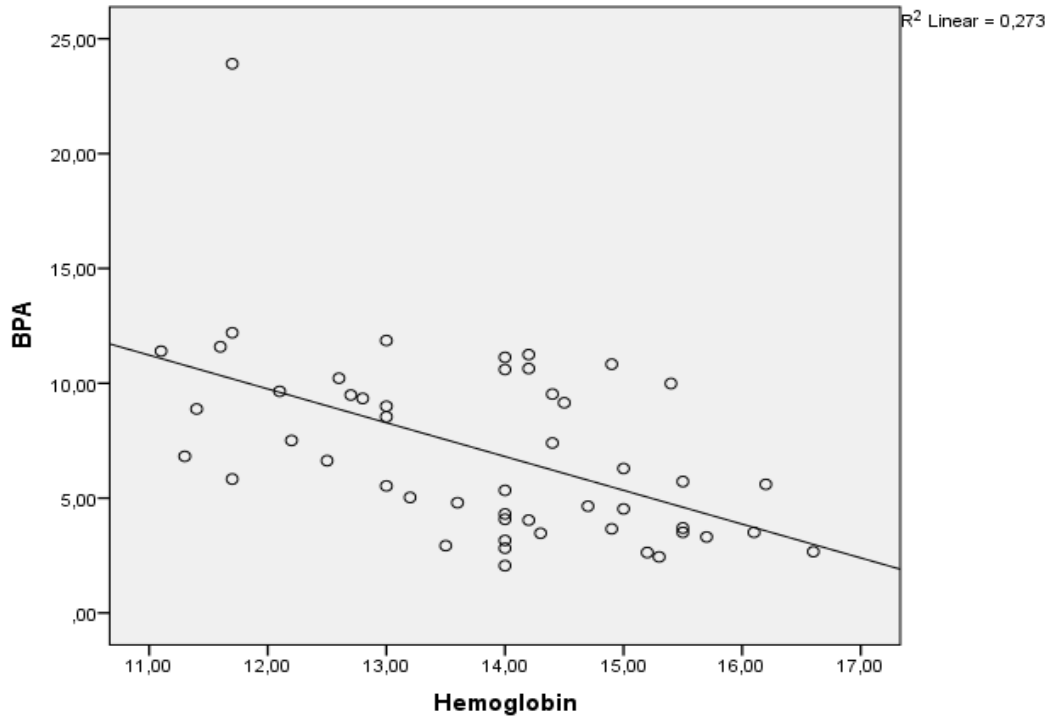
Hasta grubundaki erkeklerin BPA değerleri ile sırasıyla total testosteron ($r=0,199$; $p=0,478$) ve serbest testosteron ($r=0,095$; $p=0,737$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Hasta grubundaki kadınların BPA değerleri ile östradiol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır($r=0,091$; $p=0,602$).

Hasta grubundaki kadınların BPA değerleri ile sırasıyla total testosteron($r= -0,076$; $p=0,664$) ve serbest testosteron ($r=0,065$; $p=0,709$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Hemoglobin ile serum BPA değeri arasında hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı, negatif korelasyon bulunmuştur ($r= -0,505$; $p<0,001$). Kontrol grubunda bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktur ($r=0,042$; $p=0,770$).

Şekil 8’de serum BPA ile Hemoglobin korelasyonu gösterilmiştir.



Şekil 8. Serum BPA düzeyi(ng/ml) ile Hemoglobin (gr/dl) korelasyonu

Hasta ve kontrol grubunda yapılan karşılaştırmalarda anlamlı çıkan BPA, HOMA-IR değişkenleri ve yine hasta ile kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda p değeri 0,25 altında olan HDL, kolesterol, kreatin ve AST değişkenleri (açlık plazma glukozu ve açlık insülin değişkenleri HOMA-IR formülünde yer aldıkları için modele dahil edilmediler) katılarak oluşturulan lojistik regresyon analizi sonucunda; univariate analizde, BPA değerindeki 1 birimlik artışın adenom riskini 1,23 kat arttırdığı [**RR:1,23**(1,07-1,42); **p=0,003**], yine HOMA-IR'deki 1 birimlik artışın adenom riskini 1,65 kat arttırdığı [**RR:1,65**(1,16-2,36); **p=0,005**]; multivariate analizde ise BPA değerindeki 1 birimlik artışın adenom riskini 1,24 kat arttırdığı [**RR:1,24**(1,07-1,45); **p=0,004**], yine HOMA-IR'deki 1 birimlik artışın adenom riskini 1,63 kat arttırdığı [**RR:1,63**(1,10-2,43); **p=0,014**] bulunmuştur. Tablo 26'da lojistik regresyon analizi sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 26.Lojistik regresyon analizi sonuçları*

Bağımsız Değişken**	Univariate		Multivariate	
	RR*** (%95 GA)	p değeri	RR*** (%95 GA)	p değeri
BPA	1,23 (1,07-1,42)	0,003	1,24 (1,07-1,45)	0,004
HOMA-IR	1,65 (1,16-2,36)	0,005	1,63 (1,10-2,43)	0,014
HDL kolesterol	0,97 (0,94-1,01)	0,179	0,98 (0,94-1,02)	0,411
Kreatin	0,67 (0,05-8,20)	0,755	0,69 (0,04-11,8)	0,802
AST	1,00 (0,96-1,04)	0,821	0,98 (0,93-1,03)	0,614

*Sonuç değişkeni adenom varlığıdır. 0: adenom yok, 1: adenom var şeklinde kodlanmıştır.

**Hasta ve kontrol karşılaştırmalarında $p < 0,25$ çıkan değişkenler modele dahil edilmiştir(açlık plazma glukozu ve açlık insülin değerleri HOMA-IR formülünde yer aldıkları için modele dahil edilmemiştir)

***RR: Odds oranı ile gösterilen tahmini rölatif risk ve %95 güven aralığı

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda NFAİ'li hastalarda serum BPA düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu gösterdik. NFAİ'li hastalarda serum BPA düzeyleri ile ilgili şimdiye kadar yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. BPA ksenoöstrojen görevi gören çok yaygın kullanılan bir endokrin bozucu kimyasal maddedir. BPA'nın gen ekspresyonunu etkileyebildiği ve neoplastik dönüşümlere duyarlılığı artırdığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir[74]. Bizim çalışmamız NFAİ etiolojisinde BPA'nın da rol alabileceğini düşündürmektedir.

BPA, birçok nükleer ve nükleer olmayan reseptörle etkileşime girebilir. Bu bağlamda BPA östrojen, androjen, tiroid ve nöroendokrin sistemlerini ve reseptörlerini etkileyerek bozabilen bir kimyasaldır[186, 187]. BPA'nın hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) yolağını bozma olasılığını araştıran bir çalışma BPA'nın HPA aks işlevini bozduğunu belirtmiştir[186].

Nonfonksiyonel adrenal insidentalomaların nasıl geliştiği halen açık değildir. BPA düzeylerinin adrenal dokuda etkileriyle ilgili sınırlı deneysel çalışmalar yapılmıştır. Literatürde bir deney hayvanı çalışmasında, BPA'ya prenatal maruz kalmanın, yetişkin fare yavrularında adrenal steroid sentezini değiştirip değiştirmeyeceği belirlenmeye çalışılmıştır. Hamile farelere 25 mg/kg dozunda BPA içeren gıda hamileliğin sonuna kadar besin olarak verilmiş, sonra yavru farelerin adrenal bezleri çıkarılarak incelenmiştir. BPA'nın hem erkeklerde hem dişi farelerde adrenal bez ağırlığını artırdığı bulunmuştur. BPA maruziyetinin her iki cinsiyette de plazma kortikosteron seviyelerini yükselttiği bulunmuştur. Plazma ACTH düzeylerinde kontrol grubu ve doğum öncesi BPA'ya maruz kalmış fareler arasında bir fark gözlenmemiştir[10]. Çalışmamızda hastaların serum BPA değerleri ile hastane sistemi üzerinden kaydettiğimiz serum kortizol, DHEAS, aldosteron, plazma renin aktivitesi, testosteron ve estradiol değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmamıştır.

Bir diğer çalışmada da doğum öncesi BPA'ya maruz kalmanın, yetişkin dişi fare yavrularında steroid sentezindeki hız sınırlayıcı adım olan steroidojenik akut düzenleyici proteininin (StAR) seviyelerini artırdığı ve aynı zamanda bu duruma eşlik eden yüksek plazma kortikosteron düzeylerine yol açtığı gösterilmiştir. BPA,

StAR protein seviyelerini doza bağılı bir şekilde arttırmıştır[9]. BPA'nın hem ER α hem de ER β 'yi aktive ettiği gösterilmiştir. BPA'nın ER α 'ye göre ER β 'ye daha yüksek bir bağlanma afinitesi vardır. BPA maruziyeti ile bu reseptörlerin protein seviyelerinin değişmediği gösterilmiştir. Bu reseptörlerin agonistleri ile StAR protein seviyesinin arttığı, antagonistleri ile azaldığı gösterilmiştir. BPA'nın StAR protein seviyesini StAR gen transkripsiyonundan, translasyonundan ve yarı-ömründen bağımsız olarak bilinmeyen bir mekanizma yoluyla arttırdığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada BPA ile adrenal steroid sentezinde önemli rol oynayan sitokrom p450 11A1 (Cyp11A1) ve 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β - HSD) enzimlerin protein seviyesi arasında fark bulunmamıştır[9].

Yapılan bir başka çalışmada da Shh (sonic hedgehog) sinyal yolağının adrenal doku gelişimi için gerekli olduğu ve Shh geninin farelerde silinmesinin adrenal hipoplaziye yol açtığı belirtilmiştir.[63] Shh yolu proliferasyon faktörleri olan siklin D1 ve siklin D2'yi doğrudan aktive ederek hücre proliferasyonunu desteklemektedir. Bu rolünden dolayı, gelişme sırasında çeşitli kanser formlarında Shh yolunun aktive edildiği bulunmuştur. İnsan adrenal korteks hücrelerinde, hem çocuk hem de yetişkin adrenal tümörlerinde, Shh sinyalleşme bileşenleri (Shh, Gli1, Patched1) tespit edilmiştir. BPA'nın adrenal hücre proliferasyonunu Shh sinyal yolağı üzerinden ER β aracılığı ile uyardığı gösterilmiştir. BPA insan adrenal hücre çoğalmasını uyardığı moleküler yolda ER β 'ya bağlanıp aktive ederek hücre sitoplazmasına geçer. Burada Shh geninin transkripsiyonunu uyararak Shh mRNA'nın ve proteininin artmasına neden olur[188]. BPA adrenal hücrelerde H295A hücrelerinin bir in vitro model olarak kullanıldığı çalışmada, hücre sayısını, proliferatif hücre nükleer antijeninin (PCNA) protein seviyelerini, siklin D1 ve D2'nin seviyelerini arttırmıştır. Ayrıca Shh sinyal yolağının aktivasyonu ile adrenal bez gelişimini etkilediği bildirilmiştir[188].

Çalışmamıza katılan NFAİ'li grubu ve kontrol grubu benzer yaş, cinsiyet ve VKİ'ne sahipti. Çalışmamızda NFAİ'li kadınlarda serum BPA düzeyi erkeklere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur Cinsiyet farklılıklarının idrar BPA düzeyi etkisi ile ilgili yapılan bir çalışmada ölçülen BPA değerleri kadın ve erkek cinsiyetlerde benzer bulunmuştur[189]. ABD'de yapılmış 2003–2006 Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketine (NHANES) katılan 8-19 yaşları arasındaki 1860 çocuğun verileri analiz edildiğinde idrar BPA düzeyleri cinsiyetler arasında benzer

bulunmuştur[190]. Japonya’da yapılmış olan bir çalışmada, serum BPA seviyeleri erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur[191].

Çalışmamızda serum BPA düzeyleri ile açlık plazma glukozu ve HOMA-IR düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Çalışmamızda diyabet tanısı almış hasta bulunmamaktadır. Bu hastaların kullanmış olduğu antidiyabetik ilaçların BPA metabolizmasını etkileyebileceği ve yanlış sonuçlar doğurabileceğinden bu hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ancak NFAİ’li hastalarımızda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış açlık plazma glukoz düzeyleri ve artmış HOMA-IR düzeyleri saptadık. Artmış açlık plazma glukozu ve artmış HOMA-IR düzeyleri NFAİ ile ilişkili olabilir. Aynı zamanda bu durum diyabetin öncül formu olduğu kabul edilen prediyabetik bireylerde artmış insülin direnciyle de ilişkili olabilir. İnsülin direnci ölçüm metodları da adrenal insidentalomalı hastalarda insülin direncinin saptanmasını etkiliyor olabilir. Klinik pratikte insülin direnci hesaplanmasında kullanılan en sık yöntem HOMA-IR formülüdür[192]. Öglisemik klemp testi en duyarlı test olmasına rağmen uygulaması zordur. Logaritmik olarak hesaplanan QUICKI (kantitatif insülin duyarlılık kontrol endeksi) ve OGTT yapılan hastalarda uygulanabilen MATSUDA endeksi de insülin duyarlılığını saptamada kullanılabilir[193]. Çalışmamızda hem hasta grubunun hem de kontrol grubunun obez olması insülin düzeylerini etkilemiş olabilir.

BPA’nın uzun süreli etkilerini inceleyen hayvan çalışmalarında, dört gün süreyle 100 mcg/kg dozunda BPA’ya maruz kalan erkek farelerde, β hücrelerinde artmış insülin içeriği gözlenmiştir. Bu farelere açlık halinde glukoz tolerans testi uygulandığında, bozulmuş glukoz toleransı izlenmiştir[194]. Çin’de 3390 hasta ile yapılan çalışmada BPA’nın en yüksek ölçüldüğü grupta, insülin direnci de en yüksek ölçülmüştür[195].

Ermetici ve arkadaşları[196] TNF- α , IL-6, monosit kemoatraktan protein-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerinin NFAİ’li hastalarda artışının subklinik inflamasyona neden olabileceğini bildirmiştir. Böylece insülin direnci ve metabolik sendromla ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir[197]. Bizim çalışmamızda bu sitokinler çalışılmadığı için non-fonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda var olan insülin direncinin neye bağlı olabileceğini tam olarak ortaya koyamadık. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Ancak bizim çalışmamızda NFAİ’li

grupta daha çok prediyabetik hasta mevcuttu ve prediyabetteki artmış insülin direnci bunun sebebi olabilir. Ayrıca insülinin büyüme faktörü benzeri etkisi nedeni ile insülin direncinde görülen hiperinsülineminin adrenal insidentaloma gelişiminde rol oynayabileceği de belirtilmektedir[196]. Ancak bizim çalışmamızda adrenal kitlelerin boyutu ile insülin ve HOMA-IR değerleri arasında korelasyon görülmedi.

Yapılan in vitro çalışmalarda BPA'nın obeziteye neden olduğuna dair bulgular elde edilmiştir. BPA'nın adipojenik transkripsiyon faktörlerini uyararak adiposit farklılaşmasını uyardığı ve böylece lipid birikimini artırdığı gösterilmiştir[198]. Bir başka çalışmada BPA'nın en yüksek olduğu grupta VKİ en yüksek bulunmuştur[195]. Çalışmamızda NFAİ'li grup ve kontrol grubu benzer VKİ'ne ve vücut yağ dağılımı parametrelerine sahipti. Bu parametreler ile BPA arasında anlamlı korelasyon saptamadık. Çalışmamıza katılan tüm bireyler obez olması ve olmaması durumuna göre 2 gruba ayrılarak (VKİ <30, ve VKİ ≥ 30) subgruplar yaptığımızda serum BPA ile VKİ arasında yine korelasyon bulamadık. Overleri çıkarılmış farelere yüksek dozda BPA uygulandığında vücut ağırlığında ve gıda alımında azalma izlenmiştir[199]. Bir çalışmada da düşük doz BPA maruziyeti ile vücut ağırlığı, yağ dağılımı ve trigliserid düzeylerinde farklılık görülmemiştir[200]. BPA ile vücut ağırlığı arasında çelişkili sonuçlar vardır. Santral obezitenin temel mekanizmasının glukokortikoidler olduğu ileri sürülmüştür. Glukokortikoidler adiposit fonksiyonlarına etki ederler ve adipoz doku stromal hücrelerinin gelişmesini regüle ederler[201]. Bizim çalışmamızda da bu nedenle vücut kitle indeksi ve yağ dağılımı parametreleri NFAİ'li grup ve kontrol grubu arasında benzerdi.

Çalışmamızda NFAİ'li hasta ve kontrol grubu benzer trigliserid, LDL, HDL, VLDL ve total kolesterol değerlerine sahipti. Serum BPA düzeyleri ile bu değerler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Yapılan bir çalışmada perinatal ve postnatal dönemlerde farelerin BPA'ya sürekli maruz kalması hiperlipidemi gelişimine neden olmuştur[202]. Başka bir çalışmada da BPA'nın farelerde karaciğer dokusunu etkileyerek trigliserid ve lipid içeriğini artırdığı saptanmıştır[202].

Çalışmamızda serum BPA düzeyleri ile TSH arasında pozitif korelasyon saptadık. BPA ile serum serbest T4 ve serbest T3 arasında ise korelasyon bulamadık. Sınırlı sayıda hayvan, in vitro ve insan çalışmaları BPA'ya maruz kalmanın tiroid

fonksiyonlarını etkileyebileceğini bildirmiştir[203-205]. BPA'nın tiroid reseptörlerine bağlandığı ve tiroid fonksiyonları üzerinde hem agonistik hem de antagonistik etki gösterdiği bildirilmiştir[80]. BPA'nın hipofizden TSH salınımını, hem tiroid hormonu geri bildirim mekanizmasından hem de BPA'nın östrojenik aktivitesinden bağımsız bir şekilde baskıladığı bildirmiştir[206]. BPA'nın tiroid reseptörlerini tiroid hormonu ile yarışmalı bir şekilde bağlayabildiği ve tiroid reseptör aracılı gen transkripsiyonunu in vitro ve in vivo olarak bozabileceği gösterilmiştir[207]. Ayrıca, BPA'nın omurgalılarda tiroid hormonu sinyalini bozarak postembriyonik gelişme üzerinde olumsuz etkiler yarattığı gösterilmiştir[207]. Tiroid fonksiyonu üzerindeki BPA bozucu etkisinin araştırıldığı bir hayvan deneyi çalışmasında serbest T3 ve T4 düzeylerinin BPA'ya maruz kalmış annelerden emziren genç sıçanlarda azalmış olduğu saptanmıştır. Bu etki TSH'nın plazma seviyesindeki bir artışla ilişkilendirilmiştir[208]. Bu çalışmalar değerlendirildiğinde BPA ile tiroid fonksiyon testleri arasında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bir başka çalışmada BPA uygulanmış gebe sıçanlardan doğan yavruların 15. günde kontrol grubuna göre total T4 seviyelerinde artış olduğu, ancak 35. günde bu değerlerin normale döndüğü gözlenmiştir[81]. BPA'nın tiroid reseptörlerine bağlanması, hipotalamus-hipofiz-tiroid (HPT) aksı boyunca düzenleyici mekanizmaları da bozarak uygunsuz tiroid hormonu salınımına neden olabilir[209]. İnfertilite kliniğine başvuran 167 erkek hasta ile gerçekleştirilen bir çalışmada idrar BPA düzeyleri ile serum TSH düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır[82]. Ayrıca 1346 erişkin ve 329 adolesan üzerinde yapılan bir başka çalışmada da idrar BPA düzeyleri ile serum TSH ve total T4 düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. BPA'nın insanlarda tiroid hormonları üzerine olan etkisi konusundaki çalışmalar henüz yeterli değildir[83]. BPA ile tiroid fonksiyon testleri arasındaki ilişki için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

BPA ve analogları ile yapılmış in vitro bir çalışmada eritrositlerde bu maddelerin oksidatif stres ve hasara neden olabileceği belirtilmiştir[210]. Ayrıca BPA ve analoglarının insan periferik kan mononükleer hücrelerinde nekrotik, apoptotik, oksidatif ve genotoksik değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir[211]. Çalışmamızda NFAİ'li grupta hemoglobin ile BPA değeri arasında negatif korelasyon saptadık. Ancak hastalarımızı anemik olanlar (Hemoglobin kadın <12, erkek <13 gr/dl) ve anemik olmayanlar olarak grupladığımızda serum BPA düzeyi ile hemoglobin arasında korelasyon gözlemedik. Bir başka in vitro

çalışmada da bisfenollerin eritrositlerin dolaşımından daha hızlı bir şekilde atılmasına ve temizlenmesine neden olduğu, anemi ve diğer bozuklukların gelişmesine yol açtığı belirtilmiştir[212]. BPA'nın eritrositler üzerindeki etkisi için daha çok çalışma yapılmalıdır.

Çalışmamızda serum BPA ölçümünde ELISA (enzime bağlı immünosorbent deneyi) yöntemini kullandık. İnsan serumundaki konjuge BPA konsantrasyonlarını ölçmek için farklı analitik teknikler de kullanılmıştır. Bu kullanılan tekniklerden bazıları gaz kromatografisi kütle spektrometresi (GC - MS), yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve ELISA gibi birçok analitik tekniklerdir. Bu teknikler biyolojik numunelerdeki BPA ve diğer çevresel kimyasalların eser seviyelerini ölçmek için güvenilir bir yöntem olarak kabul edilir[39]. Çalışmamıza katılan tüm hastalardan topladığımız serumlarda ELISA tekniği kullanılmış olup NFAİ'li hasta grubunun serum BPA düzeyi $7,06 \pm 3,96$ ng/ml ve kontrol grubunun serum BPA düzeyi $4,79 \pm 3,01$ ng/ml olarak ölçülmüştür.

Çalışmamızda serum BPA değeri ölçülmüş olup literatürdeki birkaç çalışmada ise idrar BPA değerine bakılmıştır. Ancak BPA'nın lipofilik bir madde olması ve insan yağ dokusunda birikebildiğinin gösterilmesi serum düzeylerinin maruziyeti değerlendirmede yeterli olabileceğini düşündürmektedir[68]. Hasta sayımızın az olması da çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir. Daha çok sayıda birey ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışma hastalarımızın yeme, içme ve saklama kabı olarak polikarbonat plastik kapları ne sıklıkta kullandıkları ve BPA içeren ürünlere ne düzeyde maruz kaldıkları da bilinmediğinden kısıtlılıklar arasında gösterilebilir.

Sonuç olarak NFAİ gelişme mekanizmaları henüz tam olarak açıklığa kavuşmamış olup, gelişen sanayileşmeyle birlikte artan BPA maruziyeti NFAİ oluşumunda önemli bir etken olabilir. Ayrıca aynı hasta grubunda BPA tiroid aksını da etkileyen bir faktör olabilir. BPA maruziyetinin azaltılması için plastik hazır ambalajlı ürünlerin, plastik kapların kullanımının sınırlandırılması ve güvenlik önlemlerinin alınması toplum sağlığı açısından gereklidir.

6.SONUÇLAR

- 1.NFAİ'li hastalarda serum BPA düzeyleri anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca NFAİ'li kadınlarda, erkeklere göre anlamlı serum BPA yüksekliği saptanmıştır.
2. Serum BPA düzeyi ile adenom boyutu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Adenomların yerleşim yerine göre serum BPA düzeyi ile arasında ilişki saptanmamıştır.
3. NFAİ'li hastalarda kontrol grubuna göre açlık plazma glukoz düzeyleri ve HOMA-IR değeri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
4. NFAİ'li hastalarda TSH değeri ile serum BPA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. NFAİ'li hastalar ve kontrol grubu arasındaserum BPA düzeyleri ile serbest T4 ve serbest T3 değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır.
5. NFAİ'li hastalarda kontrol grubuna göre hemoglobin değeri ile serum BPA arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Ancak anemisi olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında serum BPA ile anlamlı korelasyon görülmemiştir.
6. Lojistik regresyon analizi sonucunda; univariate analizde, BPA değerindeki 1 birimlik artışın adenom riskini 1,23 kat arttırdığı, yine HOMA-IR'deki 1 birimlik artışın adenom riskini 1,65 kat arttırdığı saptanmıştır. Multivariate analizde ise BPA değerindeki 1 birimlik artışın adenom riskini 1,24 kat arttırdığı yine HOMA-IR'deki 1 birimlik artışın adenom riskini 1,63 kat arttırdığı bulunmuştur.

7.KAYNAKLAR

1. Kuzukiran, O., et al., *Determination of selected endocrine disruptors in organic, free-range, and battery-produced hen eggs and risk assessment*. Environ Sci Pollut Res Int, 2018.
2. Lang, I.A., et al., *Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults*. Jama, 2008. **300**(11): p. 1303-1310.
3. Gould, J.C., et al., *Bisphenol A interacts with the estrogen receptor α in a distinct manner from estradiol*. Molecular and cellular endocrinology, 1998. **142**(1-2): p. 203-214.
4. Staples, C.A., et al., *A review of the environmental fate, effects, and exposures of bisphenol A*. Chemosphere, 1998. **36**(10): p. 2149-2173.
5. Le, H.H., et al., *Bisphenol A is released from polycarbonate drinking bottles and mimics the neurotoxic actions of estrogen in developing cerebellar neurons*. Toxicology letters, 2008. **176**(2): p. 149-156.
6. Vandenberg, L.N., et al., *Human exposure to bisphenol A (BPA)*. Reproductive toxicology, 2007. **24**(2): p. 139-177.
7. Rubin, B.S., *Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects*. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 2011. **127**(1-2): p. 27-34.
8. Takeuchi, T., et al., *Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction*. Endocrine journal, 2004. **51**(2): p. 165-169.
9. Medwid, S., H. Guan, and K. Yang, *Bisphenol A stimulates steroidogenic acute regulatory protein expression via an unknown mechanism in adrenal cortical cells*. Journal of cellular biochemistry, 2019. **120**(2): p. 2429-2438.
10. Medwid, S., H. Guan, and K. Yang, *Prenatal exposure to bisphenol A disrupts adrenal steroidogenesis in adult mouse offspring*. Environmental toxicology and pharmacology, 2016. **43**: p. 203-208.
11. Grumbach, M.M., et al., *Management of the clinically inapparent adrenal mass (incidentaloma)*. Annals of internal medicine, 2003. **138**(5): p. 424-429.
12. Mansmann, G., et al., *The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management*. Endocrine reviews, 2004. **25**(2): p. 309-340.
13. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu*. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. , 2018: p. 77.
14. Young Jr, W.F., *The incidentally discovered adrenal mass*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(6): p. 601-610.
15. Barzon, L., et al., *Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(1): p. 55-62.
16. Kasperlik-Zaluska, A., et al., *Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients*. Clinical endocrinology, 1997. **46**(1): p. 29-37.
17. Kuiper, G.G., et al., *Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta*. Endocrinology, 1998. **139**(10): p. 4252-63.
18. Çetinkaya, S., *Endokrin çevre bozucular ve ergenlik üzerine etkileri*. Dicle Tıp Dergisi, 2009. **36**(1): p. 59-66.
19. Durmaz, E. and E.N. Özmert, *Fitalatlar ve çocuk sağlığı*. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2010. **53**(4): p. 305-317.

20. Diamanti-Kandarakis, E., et al., *Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement*. *Endocrine reviews*, 2009. **30**(4): p. 293-342.
21. Maffini, M.V., et al., *Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A*. *Molecular and cellular endocrinology*, 2006. **254**: p. 179-186.
22. Rouillon, S., et al., *Determinants of Risk Perception Related to Exposure to Endocrine Disruptors during Pregnancy: A Qualitative and Quantitative Study on French Women*. *Int J Environ Res Public Health*, 2018. **15**(10).
23. Calafat, A.M. and L.L. Needham, *Human exposures and body burdens of endocrine-disrupting chemicals*, in *Endocrine-Disrupting Chemicals*. 2007, Springer. p. 253-268.
24. Alonso-Magdalena, P., I. Quesada, and A. Nadal, *Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus*. *Nature Reviews Endocrinology*, 2011. **7**(6): p. 346.
25. Sur, Ü., et al., *Bisfenol Türevleri Daha Güvenli mi?-Bisfenol F ve Bisfenol S'in Toksik Etkileri*. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017. **42**(3): p. 225-237.
26. Dianin, A.P., *Condensation of ketones with phenols*. *Z. Russ. fiziko-khim. Obshchestva*, 1891. **23**: p. 492.
27. Dodds, E.C. and W. Lawson, *Synthetic strogenic Agents without the Phenanthrene Nucleus*. *Nature*, 1936. **137**: p. 996.
28. Vandenberg, L.N., et al., *Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption*. *Endocr Rev*, 2009. **30**(1): p. 75-95.
29. Erler, C. and J. Novak, *Bisphenol A exposure: human risk and health policy*. *Journal of pediatric nursing*, 2010. **25**(5): p. 400-407.
30. Matsushima, A., et al., *ERR γ tethers strongly bisphenol A and 4- α -cumylphenol in an induced-fit manner*. *Biochemical and biophysical research communications*, 2008. **373**(3): p. 408-413.
31. DALI, F.T.A.B., *MERSİN İLİNDE YAŞAYAN BİREYLERDEKİ BİSFENOL A DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ*.
32. Feldman, D. and A. Krishnan, *Estrogens in unexpected places: possible implications for researchers and consumers*. *Environmental health perspectives*, 1995. **103**(Suppl 7): p. 129.
33. Lintelmann, J., et al., *Endocrine disruptors in the environment (IUPAC Technical Report)*. *Pure and Applied Chemistry*, 2003. **75**(5): p. 631-681.
34. Vandenberg, L.N., et al., *Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption*. *Endocrine reviews*, 2009. **30**(1): p. 75-95.
35. Dekker., M., *Bisphenol A*. In: J.J. Mcketta (ed), *Encyclopedia of Chemical Processing and Design*, New York. 1977. **Vol. 4**: p. pp. 406–428.
36. Kang, J.-H., F. Kondo, and Y. Katayama, *Human exposure to bisphenol A*. *Toxicology*, 2006. **226**(2-3): p. 79-89.
37. Palladino, G. and L. Sereni, *Bisphenol A in Chronic Kidney Disease*, in *Bisphenol A Exposure and Health Risks*. 2017, InTech.
38. Almeida, S., et al., *Bisphenol A: Food Exposure and Impact on Human Health*. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2018. **17**(6): p. 1503-1517.
39. Jalal, N., et al., *Bisphenol A (BPA) the mighty and the mutagenic*. *Toxicology reports*, 2018. **5**: p. 76-84.
40. Vandenberg, L.N., et al., *Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A*. *Environmental health perspectives*, 2010. **118**(8): p. 1055-1070.
41. Vom Saal FS, N.S., Timms BG, Welshons WV., *Implications for human health of the extensive bisphenol A literature showing adverse effects at low doses: a response to attempts to mislead the public*. *Toxicology* 2005; : p. 212: 244–252.

42. Arakawa, C., et al., *Daily urinary excretion of bisphenol A* *Environ Health Prevent Med* 9: 22–26. Find this article online, 2004.
43. Chen, Z., et al., *Long-term exposure to a 'safe' dose of bisphenol A reduced protein acetylation in adult rat testes*. *Scientific reports*, 2017. **7**: p. 40337.
44. Hoekstra, E.J. and C. Simoneau, *Release of bisphenol A from polycarbonate: a review*. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2013. **53**(4): p. 386-402.
45. European Chemicals Bureau, E.U.R.A.R., 4'Isopropylidenediphenol (Bisphenol-A). Eines No: 201-245-8 Office for Official Publications of the European Communities, ECB, , 2003.
46. EU. European Union Risk Assessment Report. BisphenolA, C.N.-.I.f.H.a.C.P., European Chemicals Bureau, European Commission Joint Research Centre, 3rd Priority List, Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities. , 2003.
47. Körner, W., et al., *Input/output balance of estrogenic active compounds in a major municipal sewage plant in Germany*. *Chemosphere*, 2000. **40**(9-11): p. 1131-1142.
48. Fürhacker, M., S. Scharf, and H. Weber, *Bisphenol A: emissions from point sources*. *Chemosphere*, 2000. **41**(5): p. 751-756.
49. Basheer, C., H.K. Lee, and K.S. Tan, *Endocrine disrupting alkylphenols and bisphenol-A in coastal waters and supermarket seafood from Singapore*. *Marine pollution bulletin*, 2004. **48**(11-12): p. 1161-1167.
50. Lau, O.-W. and S.-K. Wong, *Contamination in food from packaging material*. *Journal of Chromatography A*, 2000. **882**(1-2): p. 255-270.
51. Üçüncü, M., *Gıdaların Ambalajlanması*. 2000: Ege Üniversitesi.
52. Estevez-Alberola, M.-C. and M.-P. Marco, *Immunochemical determination of xenobiotics with endocrine disrupting effects*. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 2004. **378**(3): p. 563-575.
53. Goodson, A., W. Summerfield, and I. Cooper, *Survey of bisphenol A and bisphenol F in canned foods*. *Food Additives & Contaminants*, 2002. **19**(8): p. 796-802.
54. Kang, J.-H., K. Kito, and F. Kondo, *Factors influencing the migration of bisphenol A from cans*. *Journal of food protection*, 2003. **66**(8): p. 1444-1447.
55. Munguia-Lopez, E.M. and H. Soto-Valdez, *Effect of heat processing and storage time on migration of Bisphenol A (BPA) and Bisphenol A– Diglycidyl Ether (BADGE) to aqueous food simulant from Mexican can coatings*. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2001. **49**(8): p. 3666-3671.
56. Takao, Y., et al., *Release of bisphenol A from food can lining upon heating*. *Journal of Health Science*, 2002. **48**(4): p. 331-334.
57. Inoue, H., et al., *Bisphenol A glucuronidation and excretion in liver of pregnant and nonpregnant female rats*. *Drug Metabolism and Disposition*, 2005. **33**(1): p. 55-59.
58. Maragou, N.C., et al., *Determination of bisphenol A in milk by solid phase extraction and liquid chromatography–mass spectrometry*. *Journal of Chromatography A*, 2006. **1129**(2): p. 165-173.
59. Cao, X.-L., et al., *Levels of bisphenol A in canned liquid infant formula products in Canada and dietary intake estimates*. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2008. **56**(17): p. 7919-7924.
60. Shao, B., et al., *Analysis of alkylphenol and bisphenol A in meat by accelerated solvent extraction and liquid chromatography with tandem mass spectrometry*. *Food chemistry*, 2007. **105**(3): p. 1236-1241.
61. Cao, X.-L., J. Corriveau, and S. Popovic, *Levels of bisphenol A in canned soft drink products in Canadian markets*. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2009. **57**(4): p. 1307-1311.
62. Buket, E. and B. SARİMEHMETOĞLU, *Gıdalarda bisfenol A varlığının değerlendirilmesi*. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*. **82**(1): p. 69-74.

63. Geens, T., et al., *A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A*. Food and chemical toxicology, 2012. **50**(10): p. 3725-3740.
64. Dodds, E.C. and W. Lawson, *Synthetic strogenic agents without the phenanthrene nucleus*. Nature, 1936. **137**(3476): p. 996.
65. Greiner, E., et al., *Chemical Economics Handbook*. Menlo Park, CA: SRI Consulting, 2004.
66. Shelby, M., *NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A*. Ntp cerhr mon, 2008(22): p. v, vii-ix, 1-64 passim.
67. Völkel, W., et al., *Metabolism and kinetics of bisphenol A in humans at low doses following oral administration*. Chemical research in toxicology, 2002. **15**(10): p. 1281-1287.
68. Fernandez, M., et al., *Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women*. Reproductive toxicology, 2007. **24**(2): p. 259-264.
69. Skakkebaek, N.E., et al., *The exposure of fetuses and children to endocrine disrupting chemicals: a European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) and Pediatric Endocrine Society (PES) call to action statement*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(10): p. 3056-3058.
70. Matsumoto, J., H. Yokota, and A. Yuasa, *Developmental increases in rat hepatic microsomal UDP-glucuronosyltransferase activities toward xenoestrogens and decreases during pregnancy*. Environmental health perspectives, 2002. **110**(2): p. 193.
71. Ben-Jonathan, N., E.R. Hugo, and T.D. Brandebourg, *Effects of bisphenol A on adipokine release from human adipose tissue: Implications for the metabolic syndrome*. Molecular and cellular endocrinology, 2009. **304**(1-2): p. 49-54.
72. Willhite, C.C., G.L. Ball, and C.J. McLellan, *Derivation of a bisphenol A oral reference dose (RfD) and drinking-water equivalent concentration*. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B, 2008. **11**(2): p. 69-146.
73. Verner, M.-A., T. Magher, and S. Haddad, *High concentrations of commonly used drugs can inhibit the in vitro glucuronidation of bisphenol A and nonylphenol in rats*. Xenobiotica, 2010. **40**(2): p. 83-92.
74. Shafei, A., et al., *The molecular mechanisms of action of the endocrine disrupting chemical bisphenol A in the development of cancer*. Gene, 2018. **647**: p. 235-243.
75. Rezg, R., et al., *Bisphenol A and human chronic diseases: current evidences, possible mechanisms, and future perspectives*. Environment international, 2014. **64**: p. 83-90.
76. Gupta, C., *Reproductive malformation of the male offspring following maternal exposure to estrogenic chemicals (44516)*. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 2000. **224**(2): p. 61-68.
77. Rubin, B.S., et al., *Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels*. Environmental health perspectives, 2001. **109**(7): p. 675.
78. Somm, E., et al., *Perinatal exposure to bisphenol a alters early adipogenesis in the rat*. Environmental health perspectives, 2009. **117**(10): p. 1549.
79. Hugo, E.R., et al., *Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes*. Environmental health perspectives, 2008. **116**(12): p. 1642.
80. Wetherill, Y.B., et al., *In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action*. Reproductive toxicology, 2007. **24**(2): p. 178-198.
81. Zoeller, R.T., R. Bansal, and C. Parris, *Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum*

- thyroxine, and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology*, 2005. **146**(2): p. 607-612.
82. Meeker, J.D., A.M. Calafat, and R. Hauser, *Urinary bisphenol A concentrations in relation to serum thyroid and reproductive hormone levels in men from an infertility clinic*. *Environmental science & technology*, 2009. **44**(4): p. 1458-1463.
 83. Meeker, J.D. and K.K. Ferguson, *Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in US adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2008*. *Environmental health perspectives*, 2011. **119**(10): p. 1396.
 84. Muñoz-de-Toro, M., et al., *Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice*. *Endocrinology*, 2005. **146**(9): p. 4138-4147.
 85. *US Department of Health and Human Services. NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Bisphenol A. NIH Publication No. 08 – 5994. September 2008.*
 86. MacLusky, N.J., T. Hajszan, and C. Leranth, *The environmental estrogen bisphenol A inhibits estradiol-induced hippocampal synaptogenesis*. *Environmental health perspectives*, 2005. **113**(6): p. 675.
 87. Facciolo, R.M., et al., *Early cerebral activities of the environmental estrogen bisphenol A appear to act via the somatostatin receptor subtype sst (2)*. *Environmental Health Perspectives*, 2002. **110**(Suppl 3): p. 397.
 88. Moore, K., Dalley, AF, *Clinically Oriented Anatomy, 4th edition, Lippincott, Baltimore*. 1999: p. p.279.
 89. Perrier, N., Boger, MS. Surgical anatomy. In: *Adrenal Glands: Diagnostic Aspects and Surgical Therapy*, Linos, D, van Heerden, JA (Eds), Springer, New York 2005. p.7.
 90. Surgical embryology and anatomy of the adrenal glands. In: *Textbook of Endocrine Surgery*, n.e., Clark, OH, Duh, QY, Kebebew, E (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2005. p.557.
 91. Brunt, L., Halverson, JD. The Endocrine System. In: *The Physiologic Basis of Surgery*, O'Leary, JP (Eds), Lippincott, Philadelphia 2002. p.351.
 92. Melmed S, P.K., Reed Larsen P, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology 12 th edition 2011; The Adrenal Cortex: 487. .*
 93. Mansmann G, L.J., Balk E, et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004; **25**:309.
 94. Harrison TS. Adrenal Glands. In: *Schwartz SI, e.P.o.s. and M.H.B.C. 4, Singapore. 1985;1488.*
 95. Uflacker, R., *Atlas Of Vascular Anatomy: An Angiographic Approach, Second Edition*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, , 2006
 96. . Cotran RS, K.V., Robbins SL. Robbins pathologic basis of disease. In: and e.P. Saunders WB.
 97. Cotran RS, K.V., Robbins SL. Robbins pathologic basis of disease. In: Saunders WB, editör. Philadelphia. 2005;1248. .
 98. Baxter JD, T.J., *The adrenal cortex. In: Felix P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA, editörs. Endocrinology and metabolism. McGraw Hill Book Co. New York. 1981: p.; 385.*
 99. Wells SA, S.R.T.p.a.a.g.I.S.D., *The pituitary and adrenal glands. In: Sabiston DC, editör. . Textbook of surgery, 1986. Ed.13. WB Saunders Co.*
 100. David Aron JF, B.T., *Glucocorticoids and Adrenal Androgens*. Francis Greenspan DG, editor. *Basic and Clinical Endocrinology. Seventh edition . 2004. 362.*

101. Bland, M.L., M. Desclozeaux, and H.A. Ingraham, *Tissue growth and remodeling of the embryonic and adult adrenal gland*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2003. **995**(1): p. 59-72.
102. Cotran R S, K.V., Robbins S L, Robbins Pathologic Basis of Disease. Ed.4, WB Saunders, Philadelphia,, 1989: p. 1248-1255
103. Laragh, B.-H. and B.M. Brenner, *Pathophysiology, diagnosis and management*. 1995: New York: Raven Press.
104. Han, T.S., et al., *Treatment and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia*. Nature Reviews Endocrinology, 2014. **10**(2): p. 115.
105. Gröndal S; Hamberger B, I.C., O. H.; Duh, Q. eds., *Adrenal Physiology*. Textbook of Endocrine Surgery. Philadelphia: W.B. Saunders;, 1997: p. 461-465.
106. Barron, J., *Phaeochromocytoma: diagnostic challenges for biochemical screening and diagnosis*. Journal of clinical pathology, 2010: p. jcp. 2009.071647.
107. Young, J., *Catecholamines and the adrenal medulla*. Williams textbook of endocrinology, 1998: p. 665-728.
108. Osella, G., et al., *Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas)*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1994. **79**(6): p. 1532-1539.
109. MIDORIKAWA, S., et al., *Analysis of cortisol secretion in hormonally inactive adrenocortical incidentalomas*. Endocrine journal, 2001. **48**(2): p. 167-174.
110. Boland, G.W., et al., *Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization*. Radiology, 2008. **249**(3): p. 756-775.
111. Barzon, L., et al., *Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas*. European Journal of Endocrinology, 2003. **149**(4): p. 273-285.
112. Flecchla, D., et al., *Reduced serum levels of dehydroepiandrosterone sulphate in adrenal incidentalomas: a marker of adrenocortical tumour*. Clinical endocrinology, 1995. **42**(2): p. 129-134.
113. Program, N.C.D., *NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass (" incidentaloma")*. Vol. 19. 2002: National Institutes of Health, Office of the Director.
114. Comlekci, A., et al., *Adrenal incidentaloma, clinical, metabolic, follow-up aspects: single centre experience*. Endocrine, 2010. **37**(1): p. 40-46.
115. Yener, A.S., *İnsidental adrenal adenomlu hastalarda uzun dönem takip tümör boyutu, hormonal aktivite ve metabolik parametreler*. 2009, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi.
116. Angeli, A., et al., *Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group*. Hormones, 1997. **47**(4-6): p. 279-283.
117. Lam, A.K.-y., *Update on adrenal tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of endocrine tumours*. Endocrine pathology, 2017. **28**(3): p. 213-227.
118. Lee, J.-M., et al., *Clinical guidelines for the management of adrenal incidentaloma*. Endocrinology and Metabolism, 2017. **32**(2): p. 200-218.
119. Bloom, W., *Adrenal glands and paraganglia*. A Textbook of Histology, 1975: p. 540-555.
120. Gillams, A., et al., *The value of CT scanning and percutaneous fine needle aspiration of adrenal masses in biopsy-proven lung cancer*. Clinical radiology, 1992. **46**(1): p. 18-22.
121. Choyke PL, D.J., *Adrenocorticotropic hormone dependant Cushing syndrome*. . Radiology Case 18., 2000; : p. 214:195-8. .
122. Nieman, L.K., et al., *The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(5): p. 1526-1540.

123. Raff, H. and J. Findling, *A new immunoradiometric assay for corticotropin evaluated in normal subjects and patients with Cushing's syndrome*. *Clinical Chemistry*, 1989. **35**(4): p. 596-600.
124. Tan, S. and P. Mulrow, *Aldosterone in hypertension and adenoma*. Bondy PK, Rosenberg LE: *Metabolic Control and Disease*, p. 1501, Saunders, Philadelphia, 1979.
125. Williams, R., et al., *Williams textbook of endocrinology 10th edition*. Pennsylvania: Saunders, 2003: p. 393-400.
126. Catargi, B., et al., *Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003. **88**(12): p. 5808-5813.
127. Reimondo, G., et al., *The corticotrophin-releasing hormone test is the most reliable noninvasive method to differentiate pituitary from ectopic ACTH secretion in Cushing's syndrome*. *Clinical endocrinology*, 2003. **58**(6): p. 718-724.
128. Tauchmanová, L., et al., *Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002. **87**(11): p. 4872-4878.
129. Reznik, Y., et al., *Aberrant adrenal sensitivity to multiple ligands in unilateral incidentaloma with subclinical autonomous cortisol hypersecretion: a prospective clinical study*. *Clinical endocrinology*, 2004. **61**(3): p. 311-319.
130. Hsiao, H.-P., et al., *Clinical and genetic heterogeneity, overlap with other tumor syndromes, and atypical glucocorticoid hormone secretion in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia compared with other adrenocortical tumors*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009. **94**(8): p. 2930-2937.
131. Mantero, F., et al., *A survey on adrenal incidentaloma in Italy*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000. **85**(2): p. 637-644.
132. Terzolo, M., et al., *Different patterns of steroid secretion in patients with adrenal incidentaloma*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1996. **81**(2): p. 740-744.
133. Reincke, M., *Subclinical Cushing's syndrome*. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 2000. **29**(1): p. 43-56.
134. Angeli, A. and M. Terzolo, *Adrenal incidentaloma—a modern disease with old complications*. 2002, Oxford University Press.
135. Terzolo, M., et al., *Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas*. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 2005. **34**(2): p. 423-439.
136. Didolkar, M.S., et al., *Natural history of adrenal cortical carcinoma: a clinicopathologic study of 42 patients*. *Cancer*, 1981. **47**(9): p. 2153-2161.
137. Yılmaz, B., *Adrenal insidentalomalı hastalarda kardiyovasküler ve metabolik risk etkenleri*. 2013.
138. Brennan, M., *Cancer of the endocrine system*. *Cancer: principles and practice of oncology*, 1985: p. 1179-1241.
139. Huang, Y.-Y., B. Hsu, and J.-S. Tsai, *Paralytic myopathy—a leading clinical presentation for primary aldosteronism in Taiwan*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1996. **81**(11): p. 4038-4041.
140. Funder, J.W., et al., *Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008. **93**(9): p. 3266-3281.
141. Melmed S, P.K.S., Reed Larsen P, Kronenberg H M: ; , *endokrin hypertension: primary aldosteronism*: . *Williams textbook of endocrinology 12 th edition*, 2011: p. 564-565. .
142. Kloos, R.T., et al., *Incidentally discovered adrenal masses*. *Endocrine reviews*, 1995. **16**(4): p. 460-484.

143. Sciarra, F., C. Tosti-Croce, and V. Toscano, *Androgen-secreting adrenal tumors*. *Minerva endocrinologica*, 1995. **20**(1): p. 63-68.
144. Lanigan, D., R. Choa, and J. Evans, *A feminizing adrenocortical carcinoma presenting with gynecomastia*. *Postgraduate medical journal*, 1993. **69**(812): p. 481.
145. Oleaga, A. and F. Goñi, *Feocromocitoma: actualización diagnóstica y terapéutica*. *Endocrinología y Nutrición*, 2008. **55**(5): p. 202-216.
146. *Adrenal Ve Gonadal Hastalıklar*
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu., 2018: p. 47-64.
147. Guerrero, M.A., et al., *Clinical spectrum of pheochromocytoma*. *Journal of the American College of Surgeons*, 2009. **209**(6): p. 727-732.
148. Stein, P.P. and H.R. Black, *A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma. A review of the literature and report of one institution's experience*. *Medicine*, 1991. **70**(1): p. 46-66.
149. Bravo, E.L., *Pheochromocytoma: new concepts and future trends*. *Kidney international*, 1991. **40**(3): p. 544-556.
150. Bravo, E.L., *Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma*. *Endocrine Reviews*, 1994. **15**(3): p. 356-368.
151. Kakoki, K., et al., *Pheochromocytoma multisystem crisis treated with emergency surgery: a case report and literature review*. *BMC research notes*, 2015. **8**(1): p. 758.
152. Nieman, L.K., *Approach to the patient with an adrenal incidentaloma*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010. **95**(9): p. 4106-4113.
153. Baxter, M., et al., *Phaeochromocytomas as a cause of hypotension*. *Clinical endocrinology*, 1992. **37**(3): p. 304-306.
154. Kudva, Y.C., et al., *Adrenal incidentaloma: an important component of the clinical presentation spectrum of benign sporadic adrenal pheochromocytoma*. *The endocrinologist*, 1999. **9**(2): p. 77-80.
155. Baguet, J.-P., et al., *Circumstances of discovery of phaeochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients*. *European Journal of Endocrinology*, 2004. **150**(5): p. 681-686.
156. Motta-Ramirez, G.A., et al., *Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas*. *American Journal of Roentgenology*, 2005. **185**(3): p. 684-688.
157. Pomares, F., et al., *Differences between sporadic and multiple endocrine neoplasia type 2A phaeochromocytoma*. *Clinical endocrinology*, 1998. **48**(2): p. 195-200.
158. Walther, M.M., et al., *Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma*. *The Journal of urology*, 1999. **162**(3): p. 659-664.
159. Tischler AS, d.K.R., Gill AJ, et al., *Phaeochromocytoma*. In: *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*, , Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J (Eds),. International Agency for Research on Cancer, Lyon . 2017. **4th edition**: p. 183.
160. Sawka, A.M., et al., *A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003. **88**(2): p. 553-558.
161. Lenders, J.W., et al., *Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best?* *Jama*, 2002. **287**(11): p. 1427-1434.
162. *Adrenal ve Gonadal Hastalıklar* Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu.

, 2018: p. 53.

163. Kranjcevic, K., [ADRENOCORTICAL CARCINOMA]. Acta Med Croatica, 2016. **70**(4-5): p. 315-8.
164. Shumarova, S.Y., [Management of isolated adrenal metastases]. Khirurgiia (Sofia), 2016. **82**(2): p. 87-96.
165. Mermershtain, W., et al., *Primary bilateral adrenal lymphoma relapsing as a solid cerebral mass after complete clinical remission: a case report*. American journal of clinical oncology, 2001. **24**(6): p. 583-585.
166. Baker, M.E., et al., *Benign adrenal lesions mimicking malignancy on MR imaging: report of two cases*. Radiology, 1987. **163**(3): p. 669-671.
167. Lio, S., et al., *Adrenal bilateral incidentaloma by reactivated histoplasmosis*. Journal of endocrinological investigation, 2000. **23**(7): p. 476-479.
168. Dunnick, N., *Hanson lecture. Adrenal imaging: current status*. AJR. American journal of roentgenology, 1990. **154**(5): p. 927-936.
169. Tung, G.A., et al., *Adrenal cysts: imaging and percutaneous aspiration*. Radiology, 1989. **173**(1): p. 107-110.
170. Ricci, Z., et al., *Adrenal cysts: natural history by long-term imaging follow-up*. AJR Am J Roentgenol, 2013. **201**(5): p. 1009-16.
171. Tuncel, E., *Klinik Radyoloji, Nobel&Güneş Tıp Kitabevi Ltd.* 2008, Şti.
172. Dietrich, C., et al., *Detection of the adrenal glands by endoscopic or transabdominal ultrasound*. Endoscopy, 1997. **29**(09): p. 859-864.
173. Mayo-Smith, W.W., et al., *State-of-the-art adrenal imaging*. Radiographics, 2001. **21**(4): p. 995-1012.
174. Ilias, I., et al., *The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods*. Endocrine-Related Cancer, 2007. **14**(3): p. 587-599.
175. Papierska, L., et al., *Adrenal incidentaloma imaging—the first steps in therapeutic management*. Polish journal of radiology, 2013. **78**(4): p. 47.
176. Hamrahian, A.H., et al., *Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(2): p. 871-877.
177. Glazer, H., et al., *Nonfunctioning adrenal masses: incidental discovery on computed tomography*. American Journal of Roentgenology, 1982. **139**(1): p. 81-85.
178. Pena, C.S., et al., *Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT*. Radiology, 2000. **217**(3): p. 798-802.
179. Korobkin, M., et al., *Characterization of adrenal masses with chemical shift and gadolinium-enhanced MR imaging*. Radiology, 1995. **197**(2): p. 411-418.
180. Maurea, S., et al., *Imaging of adrenal tumors using FDG PET: comparison of benign and malignant lesions*. AJR. American journal of roentgenology, 1999. **173**(1): p. 25-29.
181. Mody, M.K., E.A. Kazerooni, and M. Korobkin, *Percutaneous CT-guided biopsy of adrenal masses: immediate and delayed complications*. Journal of computer assisted tomography, 1995. **19**(3): p. 434-439.
182. Libe, R., et al., *Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas*. European Journal of Endocrinology, 2002. **147**(4): p. 489-494.
183. Fassnacht, M., et al., *Management of adrenal incidentalomas: European society of endocrinology clinical practice guideline in collaboration with the European network for the study of adrenal tumors*. European Journal of Endocrinology, 2016. **175**(2): p. G1-G34.

184. Matthews, D., et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia, 1985. **28**(7): p. 412-419.
185. M., H., [Lojistik Regresyon Analizi]. *Sağlık Araştırmaları İçin Temel İstatistik*. Ankara: Omega Araştırma; 2011: p. 355-64.
186. Giesbrecht, G.F., et al., *Urinary bisphenol a is associated with dysregulation of hpa-axis function in pregnant women: findings from the apron cohort study*. Environmental research, 2016. **151**: p. 689-697.
187. Siracusa, J.S., et al., *Effects of bisphenol A and its analogs on reproductive health: A mini review*. Reproductive Toxicology, 2018.
188. Medwid, S., H. Guan, and K. Yang, *Bisphenol A stimulates adrenal cortical cell proliferation via ER β -mediated activation of the sonic hedgehog signalling pathway*. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 2018. **178**: p. 254-262.
189. Kim, Y.-H., et al., *Gender differences in the levels of bisphenol A metabolites in urine*. Biochemical and biophysical research communications, 2003. **312**(2): p. 441-448.
190. Li, J., et al., *Gender differences in the associations between urinary bisphenol A and body composition among American children: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2006*. Journal of epidemiology, 2017. **27**(5): p. 228-234.
191. Takeuchi, T. and O. Tsutsumi, *Serum bisphenol A concentrations showed gender differences, possibly linked to androgen levels*. Biochemical and biophysical research communications, 2002. **291**(1): p. 76-78.
192. Pyörälä, M., et al., *Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2000. **20**(2): p. 538-544.
193. Gutch, M., et al., *Assessment of insulin sensitivity/resistance*. Indian journal of endocrinology and metabolism, 2015. **19**(1): p. 160.
194. Barutçu, S., et al., *Nonfonksiyonel adrenal insidentaloma insülin direnci ile ilişkili olabilir*. Journal of Clinical & Experimental Investigations/Klinik ve Deneysel Arastirmalar Dergisi, 2014. **5**(4).
195. Wang, T., et al., *Urinary bisphenol A (BPA) concentration associates with obesity and insulin resistance*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012. **97**(2): p. E223-E227.
196. Peppia, M., et al., *Insulin resistance and metabolic syndrome in patients with nonfunctioning adrenal incidentalomas: a cause-effect relationship?* Metabolism, 2010. **59**(10): p. 1435-1441.
197. Ermetici, F., et al., *Adipokine levels and cardiovascular risk in patients with adrenal incidentaloma*. Metabolism, 2007. **56**(5): p. 686-692.
198. Masuno, H., et al., *Bisphenol A in combination with insulin can accelerate the conversion of 3T3-L1 fibroblasts to adipocytes*. Journal of lipid research, 2002. **43**(5): p. 676-684.
199. Nunez, A., et al., *Effects of bisphenol A on energy balance and accumulation in brown adipose tissue in rats*. Chemosphere, 2001. **42**(8): p. 917-922.
200. Seidlová-Wuttke, D., et al., *Effects of bisphenol-A (BPA), dibutylphthalate (DBP), benzophenone-2 (BP2), procymidone (Proc), and linurone (Lin) on fat tissue, a variety of hormones and metabolic parameters: a 3 months comparison with effects of estradiol (E2) in ovariectomized (ovx) rats*. Toxicology, 2005. **213**(1-2): p. 13-24.
201. Garrapa, G.G., et al., *Body composition and metabolic features in women with adrenal incidentaloma or Cushing's syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001. **86**(11): p. 5301-5306.

202. Miyawaki, J., et al., *Perinatal and postnatal exposure to bisphenol a increases adipose tissue mass and serum cholesterol level in mice*. Journal of atherosclerosis and thrombosis, 2007: p. 0710100002-0710100002.
203. Ghisari, M. and E.C. Bonefeld-Jorgensen, *Impact of environmental chemicals on the thyroid hormone function in pituitary rat GH3 cells*. Molecular and cellular endocrinology, 2005. **244**(1-2): p. 31-41.
204. Hamers, T., et al., *In vitro profiling of the endocrine-disrupting potency of brominated flame retardants*. Toxicological Sciences, 2006. **92**(1): p. 157-173.
205. Iwamuro, S., et al., *Effects of bisphenol A on thyroid hormone-dependent up-regulation of thyroid hormone receptor α and β and down-regulation of retinoid X receptor γ in Xenopus tail culture*. Life sciences, 2006. **79**(23): p. 2165-2171.
206. Meeker, J.D. and K.K. Ferguson, *Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in US adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2008*. Environmental health perspectives, 2011. **119**(10): p. 1396-1402.
207. Zhang, Y.-F., et al., *Bisphenol A alternatives bisphenol S and bisphenol F interfere with thyroid hormone signaling pathway in vitro and in vivo*. Environmental Pollution, 2018. **237**: p. 1072-1079.
208. Mahmoudi, A., et al., *Oleuropein and hydroxytyrosol protect rats' pups against bisphenol A induced hypothyroidism*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018. **103**: p. 1115-1126.
209. Guo, Y., et al., *Parental co-exposure to bisphenol A and nano-TiO₂ causes thyroid endocrine disruption and developmental neurotoxicity in zebrafish offspring*. Science of The Total Environment, 2019. **650**: p. 557-565.
210. Bukowska, B., et al., *Phenoxyherbicides induce production of free radicals in human erythrocytes: oxidation of dichlorodihydrofluorescein and dihydrorhodamine 123 by 2, 4-D-Na and MCPA-Na*. Food and Chemical Toxicology, 2008. **46**(1): p. 359-367.
211. Maćczak, A., et al., *Bisphenol A, bisphenol S, bisphenol F and bisphenol AF induce different oxidative stress and damage in human red blood cells (in vitro study)*. Toxicology In Vitro, 2017. **41**: p. 143-149.
212. Maćczak, A., et al., *Eryptosis-inducing activity of bisphenol A and its analogs in human red blood cells (in vitro study)*. Journal of hazardous materials, 2016. **307**: p. 328-335.

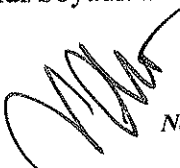
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Nonfoksiyonel Surrenal insidentalomaların bisfenol A ile ilişkisi olabilir mi?
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Yenişehir Mahallesi Tahsin Duru Caddesi No:14 YAŞİHAN/KIRIKKALE
	TELEFON	0 318 333 50 10/5733
	FAKS	0 318 224 07 86
	E-POSTA	ketik@kku.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Şenay DURMAZ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları – Endokrinoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Mehmet Savaş EKİCİ
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Nonfoksiyonel Surrenal insidentalomaların bisfenol A ile ilişkisi olabilir mi?
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Nisan 2018	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Nisan 2018	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	Nisan 2018	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>					
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:08/01	Tarih: 03.04.2018					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

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

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Mehmet Savaş EKİCİ	Göğüs Hastalıkları	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Figen ÇOŞKUN	Acil Tıp	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Hakan BOYUNAĞA	Tıbbi Biyokimya	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. H. Ebru OLGUN	Periodontoloji	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. M. Faik ÖZVEREN	Beyin ve Sinir Cerrahisi	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Meral SAYGUN	Halk Sağlığı	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Gülten KARACA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ashi Fahriye CEYLAN İŞİK	Tıbbi Farmakoloji	Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Mehmet Savaş EKİCİ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Nonfoksiyonel Surrenal insidentalomaların bisfenol A ile ilişkisi olabilir mi?
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Doç. Dr. Gökçe ŞİMŞEK	KBB	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç. Dr. Faruk Metin ÇOMU	Fizyoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Faruk PEHLİVANLI	Genel Cerrahi	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Ecz. Burhan BİRİCİ	Serbest Eczacı	Kırıkkale- Merkez	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Halil MUTLU	Hukuk	Kırıkkale-Merkez	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yakup DOĞAN	Fakülte Sekreteri	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Mehmet Savaş EKİCİ
İmza:

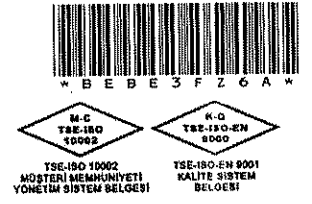


Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Evrak Tarih ve Sayısı: 09/05/2018-E.14390



T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı



Sayı : 60821397-299-
Konu : Çalışma isim değişikliği hk.

Sayın Prof.Dr. Şenay ARIKAN DURMAZ
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

İlgi : 08.05.2018 tarihli dilekçe.

İlgi dilekçe ile 04.04.2018 tarihli ve 20018/01 sayılı Karar Numarası ile Etik Kurul Onayı alınan "**Nonfoksiyonel Surrenal insidentalomaların bisfenol A ile ilişkisi olabilir mi?**" başlıklı tez çalışmasının ismi "**Nonfoksiyonel Adrenal insidentalomaların bisfenol A ile ilişkisi olabilir mi?**" olarak değiştirme talebiniz Etik Kurulumuzca uygun bulunmuştur.

Bilgi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır
Prof.Dr. Mehmet Savaş EKİCİ
Başkan



T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı



Sayı : 60821397-299-
Konu : Tez ve Proje Çalışması İsim
Değişikliği hk.

Sayın Prof. Dr. Şenay DURMAZ CEYLAN
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 03.04.2018 tarihli ve 08/01 Karar Numarası ile alınan "Nonfoksiyonel Adrenal insidentalomaların bisfenol A ile ilişkisi olabilir mi?" isimli Tez ve Proje Çalışmasının isminin "Nonfoksiyonel Adrenal insidentalomaların bisfenol A ile ilişkisi," olarak değiştirilmesi talebiniz 26.02.2019 tarihli ve 2019/03 nolu toplantıda değerlendirilmiş ve 2019/29 sayılı kararı ile uygun görülmüştür.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Osman ÇAĞLAYAN
Etik Kurulu Başkanı