

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**NONFONKSİYONEL ADRENAL İNSİDENTALOMALI HASTALARDA SERUM
VİSFATİN DÜZEYİ İLE KARDİYOMETABOLİK RİSK FAKTÖRLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

DR. EBRU ALTIN
UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2021

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**MERAM
TIP FAKÜLTESİ**

**NONFONKSİYONEL ADRENAL İNSİDENTALOMALI HASTALARDA SERUM
VİSFATİN DÜZEYİ İLE KARDİYOMETABOLİK RİSK FAKTÖRLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

DR. EBRU ALTIN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. FERİDUN KARAKURT

KONYA, 2021

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı öğretim üyesi ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Feridun KARAKURT'a, İç Hastalıkları A.B.D Başkanı sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK'a ve diğer İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma,

Tezimin her aşamasında en büyük katkıyı sağlayan bana yol gösteren; akademik desteğini esirgemeyen güler yüzlü Uzm. Dr. Mustafa CAN'a,

Asistanlık ve tez sürecinde anılarımı paylaştığım, desteğini hissettiğim Dr. Murat Canseven ve başta eşkıdemim olmak üzere asistan hekim arkadaşlarıma,

Vermiş olduğu maddi destekten dolayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne,

Maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, sefkatle yanımda olan sevgili anneme, babama ve kardeşlerime,

En içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Ebru Altın

ÖZET

NONFONKSİYONEL SURRENAL İNSİDENTALOMALI HASTALARDA SERUM VİSFATİN DÜZEYİ İLE KARDİYOMETABOLİK RİSK FAKTÖRLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

EBRU ALTIN-UZMANLIK TEZİ-KONYA-2021

Giriş

Görüntüleme tekniklerin ilerlemesi ve kullanımının yaygınlaşması ile nonfonksiyonel adrenal insidenteloma (NFAİ) saptanma sıklığı artmıştır. Hormonal olarak inaktif olarak değerlendirilmesine rağmen son çalışmalarda NFAİ hastalarında metabolik ve kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı gösterilmiştir. Altta yatan etiyopatogenezin ve risk faktörlerin tanımlanması bu hasta grubunda kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde oldukça önemlidir. Bu çalışmanın amacı, NFAİ hastalarında özellikle yağ dokusundan salınan; glukoz metabolizması ve inflamasyon ile yakından ilişkili olan visfatinin bilinen kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkisine ışık tutmaktır.

Gereç ve yöntem

Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümüne başvuran 18-65 yaş arası NFAİ tanısı alan 45 hasta ve adrenal bezde kitlesi olmayan 45 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların demografik bilgileri kaydedilerek, fizik muayene bulguları, antropometrik ölçümleri not alındı. Hastaların biyokimyasal değerlerine ek olarak serum visfatin düzeyleri ölçüldü. Ekokardiyografi ile karotis intima media kalınlığı (KIMK) ve epikardiyal yağ doku kalınlığı (EYDK) ölçümleri yapıldı. Veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2), Kolmogorov-Smirnov, Mann Whitney U testi ile, Kruskal-Wallis testi kullanılarak incelendi. Ayrıca Dunn Bonferoni düzeltmesi, Post Hoc ve Spearman Korelasyon analizi ve ANOVA testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmamıza 53 kadın, 37 erkek 90 katılımcı dahil edildi. Adenomu olan grupta ortalama yaş değeri 51 iken, adenomu olmayan grupta 44'dü. Gruplar arasında yaş, cinsiyet dağılımı, boy, bel çevresi, kan basıncı değerleri benzerdi. Adenomu olan grubun kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), kalça çevresi değerleri daha yüksek tespit edilirken, bu grupta insülin direnci ve metabolik sendrom görülme sıklığı daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Adenomu olan grupta visfatinin ortalama değeri 7.8 iken, adenomu olmayan grupta bu değeri 6.94'dü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Her iki grupta KIMK, EYDK değerleri benzerdi, iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Serum visfatin değeri ile kardiyometabolik risk faktörleri arasındaki ilişki incelendiğinde; adenomu olan grupta visfatin düzeyi ile total kolesterol ve LDL-kolesterol arasında pozitif yönde düşük-orta düzeyde anlamlı ilişki (r değerleri sırasıyla; $r=0,362$, $r=0,338$, p değerleri sırasıyla $p=0,014$, $p=0,023$), adenomu olmayan grupta ise insülin ve HOMA-IR arasında pozitif yönde düşük-orta düzeyde anlamlı ilişki (r değerleri sırasıyla; $r=0,351$, $r=0,312$, p değerleri sırasıyla $p=0,018$, $p=0,037$) belirlendi.

Sonuç

Visfatinin hücre ve doku üzerindeki etkinliği, fonksiyonları, kardiyometabolik hastalıklar ile ilişkisi net bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda çelişkili veriler mevcuttur. NFAİ hastalarında serum visfatin düzeyinin kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkisini araştırdığımız çalışmamızın bulguları, bu hasta grubunda visfatinin kardiyovasküler hastalık göstergesi olarak kullanılamayacağını düşündürmektedir. Bu konuda daha fazla hasta grubunun dahil edildiği, ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: adrenal insidentaloma, visfatin , kardiyometabolik risk faktörleri

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM VISFATIN LEVEL AND CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS IN PATIENTS WITH NONFUNCTIONAL SURRENAL INCIDENTALOMA

EBRU ALTIN -DOCTORAL THESIS -KONYA-2021

Introduction

With the advancement of imaging techniques and widespread use, the frequency of detection of nonfunctional adrenal incidenteloma (NFAI) has increased. Although it is considered to be hormonally inactive, recent studies have shown an increased risk of metabolic and cardiovascular disease in NFAI patients. Identifying the underlying etiopathogenesis and risk factors is very important in the prevention of cardiovascular diseases in this patient group. The aim of this study; evaluate the relationship between known cardiometabolic risk factors and visfatin which is closely related to glucose metabolism , inflammation and especially released from adipose tissue in NFAI patients.

Methods

45 patients diagnosed with NFAI and 45 healthy volunteers without adrenal mass were included in the study. Participants were between the ages of 16 and 65 who applied to the Department of Endocrinology and Metabolism Diseases of Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty. The demographic information of the participants was recorded, and their physical examination findings and anthropometric measurements were noted. In addition to the biochemical values of the patients, serum visfatin levels were measured. Carotid intima-media thickness (CIMT) and epicardial adipose tissue thickness (EYDT) were measured by echocardiography. Data were analyzed with SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 package program. Chi-square (χ^2), Kolmogorov-Smirnov, Mann Whitney U test and Kruskal-Wallis test were used to compare categorical data. In addition, Dunn Bonferoni correction, Post Hoc and Spearman Correlation analysis and ANOVA test were used.

Results

Our study included 90 participants, 53 females and 37 males. While the median age was 51 in the group with adenoma, it was 44 in the group without adenoma. Age, gender distribution, height, waist circumference, and blood pressure values were similar between the groups. While the weight, body mass index (BMI), hip circumference values were higher in the group with adenoma, the incidence of insulin resistance and metabolic syndrome was higher in this group, which was statistically significant ($p < 0.05$). While the median value of visfatin was 7.8 in the group with adenoma, this value was 6.94 in the group without adenoma, and this difference was not statistically significant ($p > 0.05$). CIMT and EYDT values were similar in both groups, no significant difference was found between the two groups ($p > 0.05$). When the relationship between serum visfatin value and cardiometabolic risk factors is examined; In the group with adenoma, there was a positive low-moderate significant correlation between visfatin level and total cholesterol and LDL-cholesterol (r values were respectively; $r=0.362$, $r=0.338$, p values were $p=0.014$, $p=0.023$, respectively), whereas in the group without adenoma, a positive low-moderate significant relationship was found between insulin and HOMA-IR (r values were $r=0.351$, $r=0.312$, p values were $p=0.018$, $p=0.037$, respectively).

Conclusion

The effectiveness of visfatin on cells and tissues, its functions, and its relationship with cardiometabolic diseases are not clearly known. There are conflicting data in the studies. The findings of our study, in which we investigated the relationship between serum visfatin level and cardiometabolic risk factors in NFAI patients, suggest that visfatin cannot be used as an indicator of cardiovascular disease in this patient group. There is a need for detailed studies involving more patient groups on this subject.

Key words: adrenal incidentaloma, visfatin , cardiometabolic risk factors

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇLAR.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	1
2.1. Adrenal bez.....	1
2.2. Adrenal insidenteloma.....	2
2.2.1 Tanım.....	2
2.2.2 Ayırıcı tanı.....	2
2.2.2.1 Malignite potansiyelinin değerlendirilmesi.....	2
2.2.2.2 Hormonal aksın değerlendirilmesi.....	6
2.2.2.3 İzlem.....	7
2.2.2.4 Cerrahi	7
2.3. Adipoz doku.....	8
2.3.1 VİSFATİN.....	9
2.4 Karotis intima media kalınlığı.....	13
2.5 Epikardiyal yağ doku.....	14
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1. Etik kurul izni.....	15
3.2. Çalışmanın özellikleri.....	15
3.3. Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	15
3.4. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri	15
3.5. Çalışma yöntemi	16
3.5.1. Çalışma gruplarının seçimi.	16
3.5.2. Sosyodemografik bilgiler	16
3.5.3. Antropometrik ölçümleri	17
3.5.4. Biyokimyasal ölçümler.....	17
3.5.5. Ultrasonografi yapılışı	18

3.6. Verilerin istatistiksel analizi.....	18
4.BULGULAR.....	20
5.TARTIŞMA.....	32
6.SONUÇ.....	35
7.KAYNAKLAR.....	36



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 : Yağ dokudan salınan sitokinler ve etkileri

Tablo-2 : Visfatin Salınımını Etkileyen Faktörler

Tablo-3 : Visfatinin Klinik Durumlarla İlişkisi

Tablo 4: Adenomu Olan ve Adenomu Olmayan Grubun Yaş ve Fizik Muayene Bulgularının Karşılaştırılması

Tablo 5: Adenomu Olan ve Adenomu Olmayan Grubun Sosyodemografik Bulgularının, Kronik Hastalık Varlığının, Fiziksel Özelliklerinin ve HOMA-IR Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 6: Adenomu Olan ve Adenomu Olmayan Grubun Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Tablo 7: Adenomu Olan Gruptaki Katılımcıların Adenom Lokalizasyonlarının Dağılımı

Tablo 8: Adenomu Olan Grupta Sosyodemografik Özellikler, Vücut Ölçümleri ve Kronik Hastalıklara Göre Visfatin Değerlerinin Dağılımı

Tablo 9: Adenomu Olmayan Grupta Sosyodemografik Özellikler, Vücut Ölçümleri ve Kronik Hastalıklara Göre Visfatin Değerlerinin Dağılımı

Tablo 10: Adenomu Olan Grupta Visfatin ile Diğer Değişkenlerin İlişkisi

Tablo 11: Adenomu Olmayan Grupta Visfatin ile Diğer Değişkenlerin İlişkisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: NAMPT'in enzimatik aktivitesi

Şekil 2: Karotis intima media kalınlığının şematik görüntüsü

Şekil 3: Solda normal intima-media kalınlığı olan karotis arter; sağda ise intima media kalınlığı artmış karotis arter

Şekil 4: Adenom Varlığına Göre Belirlenmiş Gruplardaki Visfatin Değerlerinin Cinsiyete Göre Değişimi

Şekil 5: Adenom Varlığına Göre Belirlenmiş Gruplardaki Visfatin Değerlerinin Hipertansiyon Hastalık Varlığına Göre Değişimi

Şekil 6: Adenom Varlığına Göre Belirlenmiş Gruplardaki Visfatin Değerlerinin Sigara Kullanım Durumuna Göre Değişimi

Şekil 7: Adenom Varlığına Göre Belirlenmiş Gruplardaki Visfatin Değerlerinin Metabolik Sendrom Varlığına Göre Değişimi

SİMGELER VE KISALTMALAR

DHEA	dehidroepiandrosteron
ACTH	adrenokortikotropik hormon
BT	bilgisayarlı tomografi
MRI	manyetik rezonans görüntüleme
BMAH	bilateral makronodüler adrenal hiperplazi
HU	hounsfield Ünitesi
BYD	beyaz yağ dokusu
KYD	kahverengi yağ dokusu
PAI-1	plazminojen aktivatör inhibitör-1
TGF- β	transforming büyüme faktörü- β
IGF-1	insülin benzeri büyüme faktörü 1
PGI ₂	prostaglandin-I ₂
MMP	matriks metalloproteinaz
TIMP	MMP doku inhibitörü
VEGF	vasküler endotel hücre büyüme faktörü
KIMK	karotis intima media kalınlığı
EYD	epikardiyal yağ dokusu
EYDK	epikardiyal yağ dokusu kalınlığı
NFAİ	nonfonksiyonel adrenal insidenteloma
VKI	vücut kitle indeksi
VAİ	viseral adiposite indeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇLAR

Görüntüleme tekniklerin ilerlemesi ve kullanımının yaygınlaşması ile nonfonksiyonel adrenal insidenteloma (NFAİ) saptanma sıklığı artmıştır. Hormonal olarak inaktif olarak değerlendirilmesine rağmen son çalışmalarda NFAİ hastalarında metabolik ve kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını gösterilmiştir [1] [2]. Bu hasta grubunda kardiyovasküler hastalık sıklığının artması; vücut kompozisyonları, yağ dokusu metabolizması ile ilişkili olabilir. Bu çalışmanın amacı özellikle yağ dokusundan salınan; glukoz metabolizması ve inflamasyon ile yakından ilişkili olan serum visfatin değerinin , kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisine ışık tutmaktır [3] [4] [5, 6]. Böylelikle klinik pratikte visfatinin kardiyovasküler hastalıkları öngörmede ve hastaların takibindeki önemi değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ADRENAL BEZ

Adrenal bezler (sürrenal gland, glandula suprarenales, böbreküstü bezi) her iki böreğin üst medial kısmına yerleşmiş olup yaklaşık 4 gram ağırlığındadır. On birinci torakal vertebra düzeyinde retroperitoneal olarak yerleşmiştir. Tek bir kapsül içinde bulunan, fonksiyonel olarak farklı iki endokrin birimden; adrenal korteks ve medulladan oluşur. Bezin iç kısmında yerleşen **adrenal medulla**, uyarıları sempatik sistemden alır ve yanıt olarak epinefrin, norepinefrin hormonları salgılar. Bezin %80'lik kısmını dolduran dış kısmındaki **adrenal kortekste** steroid kolesterolden sentezlenen kortikostereoid hormonlar salgılanır [7]. Adrenal korteks dıştan içe doğru zona glomerülasa, zona fasciculata ve zona retikularis olmak üzere 3 bölümden oluşur. **Zona glomerülasa** en dışta bulunan tabakadır ve adrenal korteksin yaklaşık %15'inin oluşturur. Zona glomerülosadan salınan ana hormon aldosterondur ve aldosteronun adrenal bezde tek salgılandığı yerdir. Sodyum potasyum metabolizmasında önemli olan aldosteron renin anjiyotensin sistemi ile salınımı kontrol edilir, böbrekte distal tübül ve kortikal toplayıcı kanallardaki esas hücrelere etki eder. **Zona fasikülata** adrenal korteksin ortasında yer alır ve yaklaşık %75'ini oluşturur. Burdan kortizol, kortikosteron ve az miktarda adrenal androjenler, östrojenler salgılanır. Hipotalamus-hipofiz aksı tarafından salınan adrenokortikotropik hormon (ACTH) aracılığı ile bu bölge uyarımı gerçekleşir. **Zona retikularis** adrenal korteksin en iç tabakasıdır ve en küçük parçasıdır. Adrenal androjenler olan dehidroepiandrosteron (DHEA) ve androstenedione ek olarak az miktarda östrojen ve bazı glikokortikoidler (kortizol) salgılar.

Bu hücrelerin uyarımını hipofizden salgılanan ACTH'a ek olarak kortikal androjen-uyarıcı hormon gibi faktörler sağlar [7].

2.2. ADRENAL İNSİDENTELOMA

2.2.1.Tanım

Nonfonksiyonel adrenal adenom; adrenal bez ilişkili herhangi bir yakınma veya fizik muayene bulgusu olmayan kişilere yapılan rutin görüntülemeler sırasında saptanan 1 cm'den büyük hormonal olarak fonksiyon göstermeyen benign kortikal adenomlardır [8]. Görüntüleme tekniklerin ilerlemesi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI)'lerin sık kullanılması ile adrenal adenom tespit edilme sıklığını artırmıştır. 1985 ve 1990 yılları arasında çekilen 61054 tane abdominal BT'nin incelendiği bir çalışmada 259 hastada tesadüfi adrenal tümör tespit edilmiş olup tüm BT taramaların % 0.4'üydü [9]. Daha yüksek çözünürlüklü tarayıcıların kullanıldığı sonraki bir çalışma, abdominal BT'de yüzde 4,4 oranında adrenal insidentaloma prevalansı bildirilmiştir [10]. Adrenal insidentaloma prevalansı obez, diyabetik, hipertansif ve yaşlı hasta grubunda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [11]. Örnek olarak, 739 otopsi serisinde normotansif hastaların yüzde 9'unda ve hipertansiyonu olan hastaların yüzde 12'sinde 2 mm ile 4 cm arasında değişen adrenal kitleler gösterilmiştir [12]. 887 ve 202 hastayla yapılan iki büyük adrenal insidentaloma çalışmasından elde edilen analizler, vakaların% 10-15'inde bilateral kitlelerin bulunduğunu göstermiştir [13] [14]. Bilateral adrenal kitleler metastatik hastalık, konjenital adrenal hiperplazi, kortikal adenomlar, lenfoma, enfeksiyon (örn . Tüberküloz, mantar), kanama, kortikotropin (ACTH) -bağımlı Cushing, feokromositoma , primer aldosteronizm , amiloidoz , infiltratif hastalık ve bilateral makronodüler adrenal hiperplazi (BMAH) olarak görülebilir.

Adrenal adenom tespit edildiğinde temel iki nokta vardır. Birincisi kitlenin malign-benign karakter ayrımının yapılması; ikincisi hormonal olarak aktif olup olmadığıdır [15].

2.2.2. Ayırıcı tanı

2.2.2.1 Malignite Potansiyelinin Değerlendirilmesi

Malignite tanısı olmayan adrenal insidentalomalı hastalarda malignite oldukça nadir rastlanır. Çalışmalar farklılık gösterebilir adrenal insidentalomalı hastalarda primer adrenal karsinom sıklığı % 2-5, metastatik adrenal kitle % 0.7-2.5 olarak tespit edilmiştir [16] [11] [8].

Malign adrenal kitle tanısına katkı sağlayacak anamnez bilgisi oldukça kısıtlı olup kitle tanısında fizik muayene bulgusu yoktur. Karın ağrısı, şişkinlik, yan ağrısı, kilo kaybı, primer kanser tutulumuna bağlı şikayetler malign tümörlerde görülebilir.

Değerlendirmede en önemli yöntem bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI)'dir. Bu görüntüleme yöntemleri yağ içeriğine duyarlı görüntüleme yöntemleridir ve malign lezyonlarda yağ içeriği gözlenmez [15]. Bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde 'radiodensity' veya BT atenüasyon derecesi olarak adlandırılan ve Hounsfield Ünitesi (HU) olarak birimlendirilen ölçüm metodu ayırıcı tanıda önemlidir. Kontrastsız görüntülemelerde benign lezyonlarda yağ içeriği yüksek olması nedeniyle atenüasyonun ≤ 10 HU olarak saptanır (duyarlılık $> 90\%$, özgüllük $50-100\%$). Malign lezyonlar ve benign lezyonların % 30 unda atenüasyon > 10 HU'dur. Bu durumda ileri görüntüleme yöntemi olarak kontrastlı BT kullanılabilir. Benign lezyonlarda, kontrast sonrası 10-15. dk. görüntülerde hızlı kontrast kaybı (washout) izlenir [15].

Ek olarak düzensiz şekil, homojen olmayan yoğunluk, çap > 4 cm ve tümör kalsifikasyonu malignite kriterlerindedir [17]. Ulusal İtalyan Çalışma Grubu'nun yayınladığı raporda 4 cm'lik cut-off değeri ile adrenokaortikal karsinom oranı % 93 duyarlılığa sahipti ve tespit edilen 20 adrenal karsinomun tümü 4 ile 6 cm çapındaydı [9, 13]. Bu nedenle, özellikle genç hastalarda adrenal karsinomların atlanmasını önlemek için 4 cm'den büyük tek taraflı adrenal kitlelerin cerrahi olarak çıkarılması düşünülmelidir. Ancak tanı ve tedavide kitlenin boyutunun tek başına yeri yoktur.

Çok değişkenli analizde, daha ileri tanı yaşı, erkek cinsiyet, tesadüfi olmayan tespit, daha büyük tümör boyutu ve daha yüksek BT atenüasyon derecesi, malignitenin istatistiksel olarak anlamlı prediktörleri olduğu tespit edilmiştir [18].

MR görüntülemeleri adrenal lezyonların değerlendirilmesinde BT kadar etkindir. İkisi arasında üstünlüğü gösteren net veriler yoktur. Yüksek maliyet ve uzun tetkik süresi nedeniyle

MR geri planda kalmaktadır [15]. Ancak takiplerde MR kullanımı, tekrarlayan radyasyon maruziyetini önler.

Rastlantısal adrenal kitle değerlendirilmesinde sintigrafinin yeri yoktur. Malign lezyonların artmış glukoz alımı göstergesine dayanan 18F-FDG ile yapılan PET görüntülemeleri primer malignite tanısı olan hastalar ve diğer hasta grubunda BT ve/veya MR sonrasında adrenal lezyonların natürü hakkında kuşku sürüyor, tümör boyutu veya hormonal aktivite bakımından hastada cerrahi endikasyon yok ise kullanılabilir [15, 16].

Adrenal kitlelerin görüntüleme özellikleri şu şekilde özetlenebilir.

Benign adenomlar

- Yuvarlak ve homojen yoğunluk, pürüzsüz kontur ve keskin kenar
- 4 cm'den küçük çap, tek taraflı konum
- Düşük BT atenüasyon değerleri (≤ 10 HU)
- Hızlı kontrast madde yıkaması (kontrastın uygulanmasından 10 dakika sonra, yüzde 50'den fazla mutlak kontrast madde yıkaması)
- Hem T1 hem de T2 ağırlıklı MRI sekanslarında karaciğer ile izointensite

Feokromositomalar

- Kontrastsız BT'de artan atenüasyon (> 20 HU)
- Artmış kitle vaskülaritesi
- Kontrast madde yıkamasında gecikme (kontrastın uygulanmasından 10 dakika sonra, mutlak kontrast madde yıkamasının yüzde 50'den az olması)
- T2 ağırlıklı MRI'da yüksek sinyal yoğunluğu
- Kistik ve hemorajik değişiklikler
- Değişken boyutta ve iki taraflı olabilir

Adrenokortikal karsinom

- Düzensiz şekil
- Tümör nekrozu nedeniyle heterojen görünüm
- Tümör kalsifikasyonu
- Çap genellikle >4 cm
- Tek taraflı konum

- BT'de yüksek atenüasyon değerleri (> 20 HU)
- Kontrast madde yıkamasında gecikme (kontrastın uygulanmasından 10 dakika sonra, mutlak kontrast madde yıkamasının yüzde 50'den az olması)
- T1 ağırlıklı MRI'da karaciğere kıyasla hipointensite ve T2 ağırlıklı MRI'da yüksek ila orta sinyal yoğunluğu
- FDG-PET çalışmasında yüksek SUV max değeri
- Lokal invazyon veya metastaz kanıtı

Adrenal metastazlar

- Düzensiz şekil ve homojen olmayan yapı
- İki taraflı olma eğilimi
- Kontrastsız BT'de yüksek atenüasyon (> 20 HU)
- Kontrast madde yıkamasında gecikme (kontrastın uygulanmasından 10 dakika sonra, mutlak kontrast madde yıkamasının yüzde 50'den az olması)
- T1 ağırlıklı MRI'da karaciğere göre daha az veya eş tutulum, T2 ağırlıklı MRI'da yüksek veya orta sinyal yoğunluğu (artan su içeriğini temsil eder)
- FDG-PET taramasında yüksek SUV max değeri

Adrenal kitle tanı ve takipte ince iğne biyopsisinin kullanım değeri yok denecek kadar azdır. Sadece seçilmiş hasta grubunda endikedir. Ekstra-adrenal kanser varlığında yeni gelişen adrenal kitle ve net olmayan görüntüleme sonuçları varsa ikincil malignite ile metastatik tümör ayırımında biyopsi yararlıdır [19]. İnce iğne biyopsi riskleri arasında adrenal ve karaciğer hematomu, karın ağrısı, hematüri , pankreatit, pnömotoraks , adrenal abse oluşumu ve iğne yolu boyunca tümör nüksü sayılabilir [20]. Feokromositomanın biyopsisi kanama ve hipertansif krize neden olabilir. Bu nedenle feokromositoma olasılığı, biyopsisi yapılmadan önce biyokimyasal testlerle her zaman dışlanmalıdır [21].

2.2.2.2 Hormonal Aksın Değerlendirilmesi

Görüntüleme yöntemleri ile kitlenin adrenal lipom, myelolipom veya kist ile uyumlu olduğu saptanmaz ise hormonal değerlendirme yapılmalıdır. Çoğu adrenal insidentaloma işlevsel değildir, ancak yüzde 10 ila 15'i fazla miktarda hormon salgılar [11]. 1980'den 2008'e kadar adrenal insidentalomalar üzerine yayınlanmış tanı ve takip için yeterli veriye sahip 9 çalışma incelendiğinde; kanser olduğundan şüphelenilen hastalar çalışma dışı bırakılarak 1800 hasta elde edilmiştir. Ve bu hasta grubunda genel ortalama tanı yüzdeleri şu şekilde rapor edilmiştir [22]:

- Malign - Birincil adrenal karsinom yüzde 1,9, metastaz yüzde 0,7
- Benign - Nonfonksiyonel yüzde 89,7, otonom kortizol salgılanımı yüzde 6,4, feokromositoma yüzde 3,1, primer hiperaldosteronizm yüzde 0,6

Adrenal insidentaloma teşhisi konan tüm hastalarda üç tür adrenal hiperfonksiyon düşünülmelidir: otonom kortizol sekresyonu, feokromositoma ve primer hiperaldosteronizm. Kitlenin fazla hormon üretip üretilmediğinin değerlendirilmesinde ilk aşama hastanın klinik durumun değerlendirilmesidir; cushingoid özellikler, paroksizmal semptomlar, hipertansiyon varlığı önemli değerlendirme noktalarıdır. Adrenal insidentaloma saptanan her hastaya 1 mg deksametazon supresyon testi yapılmalıdır. Kortizol değeri <1.8 mcg/dl ise hiperkortizolemi yok, 1.8-5 mcg/dl arasında ihtimal düşük, >5 mcg/dl ise otonom kortizol sekresyonundan söz edilir. Ayrıca saptanan kortikal adenomlarda radyolojik özellik ne olursa olsun feokromositoma mutlaka araştırılmalı, plazma metanefrinleri (% 99 duyarlık) veya 24 saatlik idrarda metanefrin (%97 duyarlılık) ölçümü yapılmalıdır, normal üst sınırın 2-4 katı yüksekliği anlamlı olup, negatif sonuçları bu hastalığı dışlar. Hipertansiyonu ve/veya hipokalemi olan hastalar da, plazma aldosteron ve plazma renin aktivitesi ölçülerek primer aldosteronizm açısından tarama yapılmalıdır. Son olarak, androjen fazlalığı bulguları olan kadınlar ya da feminizan özelliği olan erkeklerde, semptomlara yol açan seks steroidlerin aşırı üretimi test edilmelidir. Tarama testlerinde pozitif veya şüpheli sonuçları olan hastalar için doğrulama testlerine geçilerek ileri inceleme ile tanı konulmalıdır [17].

2.2.2.3 İzlem

Kitlenin benign bir görünümüne sahip olması durumunda, tanının teyiti için 12 ay sonra tekrar görüntüleme yapılmalıdır. Bununla birlikte karar hastaya göre bireyselleştirilmeli hastanın klinik durumu, görüntüleme özelliklerine göre takip aralığı 3, 6 ay olabilir. 1 yıl sonunda stabil bulguların saptanması durumunda 24 veya 48 ay aralıklarla değerlendirmenin tekrarlanması önerilir [11]. Takipte 5 yıl malign özellik göstermeyen kitlelerin rutin takip devamlılığı önerilmez [15].

Takipte 1 cm' den fazla büyüme gösteren kitlenin rezeksiyonunu destekleyen görüşler olmakla beraber bu kitlelerin çoğu malign karakter göstermez. Özellikle genç hastalarda 4 cm' den büyük kitlelerin cerrahi olarak çıkarılması önerilir.

Hormonal değerlendirme; ilk değerlendirmenin negatif olduğu durumlarda yıllık 4 yıl boyunca yapılmalıdır. İstisnai durumlar dışında takipte ortaya çıkabilecek tek sorun otonom kortizol salgılanımı olabileceğinden tarama için 1 mg DST yapılması uygun bir yaklaşımdır. Hasta her vizitte feokromositom ve primer hiperaldosteronizm açısından sorgulanmalı ; kan basıncı yüksekliği, vücut kitle indeksi artışı, elektrolit dengesizliği gibi uyarıcı bulgu varlığında ileri tetkik açısından değerlendirilmelidir [15, 23].

2.2.2.4 Cerrahi

Hastanın tanı ve takibinde malignite yönünden kuşku uyandıran bulgular varsa veya hormon hipersekresyonu aşıkarsa cerrahi önerilir. Tek başına lezyon boyutu cerrahi kararda kriter olmamakla birlikte 60 mm üzerindeki lezyonlarda cerrahi ön planda düşünülmelidir. 40-60 mm arasındaki lezyonlarda ek lezyon özellikleri ve komorbid durumlar değerlendirilmelidir. Laparoskopik yöntem ilk tercih olmakla beraber hasta bazında karar vermek daha doğru bir yaklaşımdır [15].

2.3. ADİPOZ DOKU

Normal vücut ağırlığındaki erkeklerin %15-20'sini, kadınların %20-25'ini bağ dokusunun özel bir tipi olan adipoz (yağ) doku oluşturur. Beyaz yağ dokusu (BYD) ve kahverengi yağ dokusu (KYD) olmak üzere 2 tipi vardır. BYD'nun temel görevi enerji depolama iken; KYD özellikle yeni doğan döneminde termogenezisten sorumludur. BYD çoğunlukla adipositler (yağ hücresi) olmak üzere makrofajlar, fibroblastlar, adiposit öncülleri ve çeşitli hücre tiplerini barındırır.

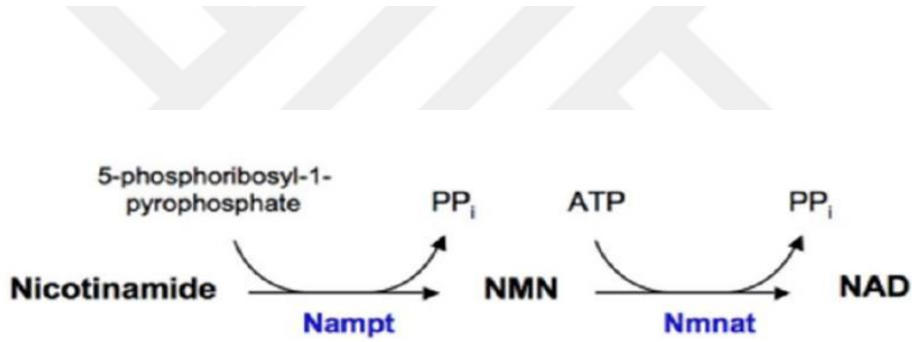
Başlıca enerji deposu olarak bilinmesinin yanında adipoz dokunun adipokin adı verilen çeşitli önemli peptit ve hormonları salgılayan metabolik olarak aktif endokrin bir doku olduğu gösterilmiştir [24]. 1994'de ilk tanımlanan adipokin leptin iken günümüze kadar yağ dokuda ekspresyonu ve salgılanması gösterilen 100'ün üzerinde faktör (leptin, resistin, PAI-1, adipsin, TNF-alfa, adiponektin, visfatin, adipsin, IL-6, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), transforming büyüme faktörü- β (TGF- β), anjiotensinojen, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), prostaglandin-I2 (PGI2), prostaglandin vb.) tanımlanmıştır [25]. Bu adipokinler başta adiposit olmak üzere yağ dokusundaki monosit, makrofaj, fibroblast gibi stromal hücrelerden de salgılanmaktadır. Ektopik yağ dokusu olan omentum (viseral yağ) ve kalp (epikardiyal, mediastinal) gibi dokularda adipokin üretiminde önemli bir yere sahiptir. Salınan bu moleküller otokrin, parakrin ve endokrin etkilerle birçok fonksiyona sahiptirler. Başta karaciğer, kas, beyin, üreme sistemi, pankreas β hücreleri ve vasküler yatak olmak üzere birçok dokuya etki ederler. Bazı sitokinler ve etkisi tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1 : Yağ dokudan salınan sitokinler ve etkileri

İnsülin duyarlılığı ile ilişkili adipokinler	Visfatin Leprin Adiponektin
İnsülin direnci ile ilişkili adipokinler	TNF- α Rezistin İnterlökin-6
Lipid metabolizması ile ilişkili adipokinler	Adipsin Asilasyon Stimulating Protein(ASP) Aquaporin Adipose (Aqpap)
Homeostazis ile ilişkili adipokinler	Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) Adiposit Renin Anjiotensin Sistemi
Diğer adiposit proteinleri	Metallothionein FIAF (Fasting-Induced Adipose Factor)

2.3.1 VİSFATİN

Visfatin ilk olarak 1994 yılında Samal ve ark. tarafından B hücre öncüllerin matürasyonu üzerinde etkili büyüme faktörü 'pre-B cell colony enhancing factor' (PBEF) olarak adlandırılmıştır. 2001 ve 2002 yılında yapılan çalışmalarda, araştırmacılar nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) sentezi için nikotinamid mononükleotid (NMN)'e ihtiyaç duymayan V faktör bağımsız Haemophilus ducreyi'den "nadV" olarak adlandırılan bir gen klonlamışlardır. Bu nadV olarak tanımlanan genin PBEF ile benzerliği nedeniyle PBEF, nikotinamid fosforibosiltransferaz (NAMPT) olarak yeniden adlandırılmıştır. NAMPT bir dimerik tip 2 fosforibosiltransferazdır ve NAD biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamakta rol oynamaktadır [26]. 2005'te Fukuhara ve ekibi tarafından visseral yağ tarafından salgılanan bir protein olduğu bildirilmiştir, bu nedenle visseral yağa özgü adipokin anlamına gelen visfatin olarak adlandırılmıştır [5, 27]. Visfatin, PBEF ve NAMPT terimleri günümüzde birbirinin yerine kullanılmaktadır.



Şekil 1: NAMPT'nin enzimatik aktivitesi (Peiro ve ark., 2010)

Moleküler ağırlığı 52KDa kadar olup 491 aminoasitten oluşan bir polipeptittir ve geni 7. kromozomun uzun kolunda bulunmaktadır [28].

Visfatinin intrasellüler ve ekstrasellüler formu olmak üzere iki farklı formu vardır. İntrasellüler formu; NAD-bağımlı enzimlerin aktivite devamlılığında önemliyken, ekstrasellüler formu; başta adipoz doku olmak üzere bir çok farklı hücre tipi, dokudan salgılanarak endokrin/parakrin etki göstermektedir [29].

Visfatinin sentezlendiği ana doku visceral yağ dokusudur; yağ dokudaki adipositlere ek olarak makrofaj, lenfosit, monosit ve nötrofillerden sentezlenir. Visceral yağ dokusuna ek olarak karaciğer, kas, akciğer, kalp, plasenta, böbrek dokusunda da sentezlendiği bildirilmiştir.

Visfatinin sekresyonunu etkileyen parametreler incelendiğinde lokal; mekanik ve humoral birçok faktörün etkili olduğu tespit edilmiştir [28].

Deksametazon, GH, izoproterenol gibi hormonlara ek olarak TNF- α , IL- α ve TNF- γ gibi inflamatuvar mediatörlerin visfatin salınımı etkidiğini gösteren çalışmalar vardır [30] [31]. Diğer visfatin salınımını etkileyen faktörler tablo-2’de gösterilmiştir.

Tablo-2 : Visfatin Salınımını Etkileyen Faktörler

Arttıran	Azaltan	Tartışmalı Etkililer
Hipoksi, İnflamasyon	İnsülin	Açlık
Hiperglisemi	Somatostatin	Yaş
Antiviral tedavi	Monosature yağ asidleri	Egzersiz
TNF- alfa, IL 6, IL-1 β		Etnik yapı
Kronik Böbrek Hastalığı		Lipopolisakkarid
Gebelik, PKOS		Cinsiyet
Makrostemonosid A		

Yapılan ilk çalışmalar visfatinin plazma glukoz değerleri ile artış göstermesi, akut damar içi visfatin uygulamaları ile plazma glukoz seviyelerini düşürmeleri nedeniyle insülinomimetik etkili adipositokin olarak yorumlanmıştır [3]. Visfatin insülin reseptörlerine insülininden farklı bir bölgeye bağlanarak aktive ettiği, reseptör fosforilasyonuna ve aşağı akım sinyal moleküllerinin aktivasyonuna neden olduğu bilinmektedir [4]. Ek olarak hepatositlerde glukoz salınımı azaltması ve periferik dokularda glukoz kullanımını artırması insülinomimetik etkide önemli faktörlerdir. Ancak net yorumlar için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır, bu insülinomimetik etki kuşkuludur. 2005 yılında yapılan fukuhara ve ark. çalışmasında bu insülinomimetik etki ortaya konulmuşken, 2007 yılında Osaka Üniversitesi Tıp Enstitüsü Araştırma Dürüstlüğü Komitesi önerisi ile bu yayın geri çekilmiştir. Yazarlar yaptıkları

çalışmanın arkasında olduklarını ancak yayından sonraki yapılan çalışmalarda ilk tespit edilen visfatin ek olarak üç farklı rekombinant visfatin molekülünün bulunduğu, hepsinde insülin reseptörüne bağlanmadığı ve onu aktive etmediğini savunmuşlardır [32].

İnflamasyon süresince visfatin düzeyindeki değişiklikler ve diğer medyatörler arasındaki ilişkileri gösteren çalışmalar visfatinin inflamasyonda ve aterosklerozda etkin rol aldığını düşündürmektedir. IL-1 β , TNF- α , IL-6 ekspresyonunun artırılması, monositik THP-1 hücrelerinde monosit matriks metalloproteinaz-9 aktivasyonunun etkilemeleri ile ateroskleroz gelişimi inflamatuvar süreçte katkı sağlar [5] [6]. Aterosklerotik plakta visfatin birikimi, akut koroner sendromda yüksek kan düzeylerini gösteren çalışmalar visfatinin plak destabilizasyonuna katkı sağladığını düşündürmektedir [33].

Aterosklerotik süreçte katkısı, kardiyak olumsuz etkilerini gösteren çalışmalara karşı perikoronar, apikal epikardiyal yağ dokusundan da eksprese [34] edilen visfatinin, kardiyoprotektif etkilere sahip olduğunu gösteren çalışmalar da vardır [29]. İskemi reperfüzyon modeli oluşturarak yapılan fare çalışmasında visfatinin intravenöz verilmesi kardiyomiyosit ölümünü azalttığını ve infarkt alanında yüzde yirmi oranında küçülmeye neden olduğu tespit edilmiştir [35]. Kardiyovasküler hastalıkların visfatin ile ilişkisi altta yatan mekanizmaların aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Ayrıca yapılan çalışmalarda hipoksi ile visfatin düzeyinin arttığı ve anjiogenez için önemli bir molekül olduğu tespit edilmiştir. Visfatinin matriks metalloproteinaz (MMP)-2 ve 9'un ekspresyonunda ve aktivitesinde artışa, MMP doku inhibitörlerinin (TIMP-1 ve 2) düzeylerinde ise azalmaya yol açması, vasküler endotel hücre büyüme faktörü (VEGF) reseptör aktivasyonunu artırması ile anjiogenez üzerinde etkili olabilir [36]

Ayrıca visfatinin tümör oluşumu ve ilerlemesi üzerinde etkilerinin incelendiği çalışmalar da vardır. Bahsedilen MMP-2 ve MMP-9 aktivite artışı, VEGF ekspresyonunun artışı, SIRT1 deasetilaz aktivitesi ile p53'ün transkripsiyonel aktivitesini baskılayarak tümör hücrelerinin apoptozunu engellemesi ile tümör patogenezinde oldukça önemli bir yer alır [37]. Kolorektal, mide, meme ve prostat kanserlerinde artmış visfatin düzeyleri; visfatinin kanser üzerinde etkili olduğunu göstermektedir [38].

Visfatinin visceral, mezenterik ve subkutan yağ dokusundan glukozden trigliserit sentezini hızlandırdığı, trigliserit metabolizmasında etkili olduğunu ve adipogenezini uyardığını gösteren çalışmalar mevcuttur [3].

Visfatinin başta glukoz metabolizması, inflamatuvar, anjiogenez ve tümörojenik etkileri göz önüne alınarak güncel çalışmalarda artmış visfatin serum düzeyi ile ateroskleroz, endotel disfonksiyonu, tümör gelişimi, metabolik sendrom, steatohepatit, renal yetmezlik gibi birçok klinik durum arasındaki korelasyon incelenmiştir [28] [39].

Tablo-3 : Visfatinin Klinik Durumlarla İlişkisi

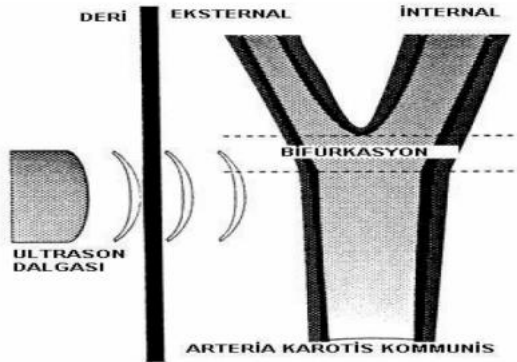
KLİNİK DURUM	VİSFATİN
Ateroskleroz	Artmış serum düzeyi [5] [6] İnstabil plakta artmış ekspresyon [33]
Endotelial disfonksiyon	Artmış serum düzeyi [5]
Kardiyoproteksiyon	İnfarkt alanında azalma [29]
Metabolik sendrom	Tartışmalı,artmış serum düzeyleri [40]
Yağlı karaciğer hastalığı	Steatohepatitte azalmış serum seviyeleri [41] Progresif portal inflmasyonda artmış serum düzeyi [42]
Tümör replikasyonu	Visfatin antagonistleri test aşamasında [37] [38]
Akut akciğer hasarı	Artmış serum düzeyi [43]
Renal yetmezlik	Artmış serum düzeyi [44]
Beta hücre fonksiyon bozukluğu	Artmış serum düzeyi [45] [46]
İnsülin direnci	Korelasyon yok [45] [46]
İnsülinomimetik etki	Tartışmalı, artmış serum düzeyi, etki yok [3] [32]
Diyabet	Tartışmalı [44] [46]
Obezite	Artmış serum düzeyi [47]
Viseral yağ	Tartışmalı, korelasyon yok [45]
Vasküler düz kas	İnflamasyonu artırıcı etki [48]

2.4. KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI (KIMK)

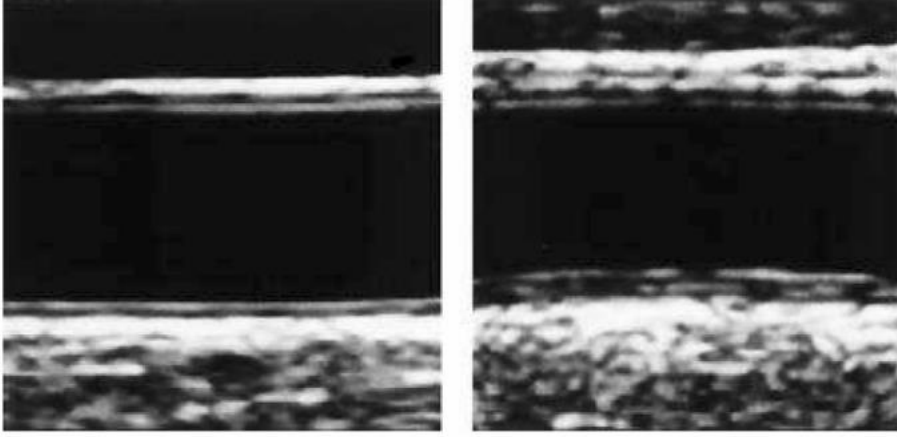
Arterler içten dışa doğru; intima, media, adventisya olarak 3 tabakadan oluşur. İntima tek sıra endotel hücrelerinden oluşur ve aterosklorozun başladığı tabakadır. Ortada bulunan media tabakasında düz kas hücreleri, elastik ve kollajen lifleri bulunur. Adventisya tabakasında yoğun kollajen ve elastik lifler bulunur. İntima media kompleksi lipid yoğunluğunu aterosklerotik süreci öngörmede oldukça önemlidir [49].

1986 yılında Pignoli tarafından ultrason ile intima media kalınlığı ölçülmüş, cerrahi olarak çıkarılan aorta ile değerler karşılaştırılarak ultrason ölçümlerinin güvenilirliği yakın değerlerin tespit edildiği gösterilmiştir. 1990'lı yıllarda ölçümlerin daha kolay yapılması ile arter intima media kalınlığı hesaplanmasında karotis arter kullanılmıştır [49].

Ultrason değerlendirmesinde birbirine paralel iki ekojen çizgi ve arada hipo/anekojen alan bulunur. Lümene yakın ekojen çizgi intima-media tabakasını, diğer ekojen çizgi adventisya tabakasını gösterir. Aradaki hipo/anekojen alan ise media-adventisya interfazını gösterir. Bu çizgiler arasındaki uzaklık intima-media kalınlığını gösterir. (Şekil 2.2) (Şekil 2.3). KIMK ortalama 0.4-1.0 mm arasında, yaşlanma ile yılda ortalama 0.01-0.03 değerinde artış olduğunu gösteren çalışmalar vardır [50]. Ek olarak sigara, kan basıncı, glukoz, lipid değerleri ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olup kalınlık artışı aterosklerozun erken belirteçidir [51].



ŞEKİL 2: Karotis intima media kalınlığının şematik görüntüsü



ŞEKİL 3: Solda normal intima-media kalınlığı olan karotis arter; sağda ise intima media kalınlığı artmış karotis arter

2.5. EPİKARDİYAL YAĞ DOKU (EYD)

Epikardiyal yağ dokusu (EYD); kalbin miyokard tabakası ile perikardın viseral yaprağı arasında yer alır. EYD; koroner arterler, miyokard ve birçok kalp dokusu ile lokal etkileşim içinde olan; parakrin, vazokrin ve inflamatuvar etkinliğe sahip viseral yağ dokusu olarak tanımlanmaktadır [52]. EYD ile insülin direnci, metabolik sendrom, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı ilişkisini inceleyen pek çok vardır [53]. EYD kalınlığı BT, MR, ekokardiyografi gibi bir çok yöntemle değerlendirilebilir [54]. Ekokardiyografi kolay ulaşılabilirlik, ucuz maliyet, radyasyon maruziyetinin olmaması gibi avantajlarıyla; EYD değerlendirilmesinde sık kullanılan bir yöntemdir.

Ekokardiyografi ile EYD kalınlığı ölçümünde sağ ventrikül serbest duvarı esas alınır. EYD miyokard ve perikard viseral yaprağı arasında hipoekoik alan olarak görülmektedir. Üç kardiyak siklustaki ölçümler dikkate alınarak ölçümlerin ortalaması alınır.

EYD kalınlığının sınır değerleri için net veriler olmamakla birlikte İacobellis ve ark. yaptığı çalışmada ortanca değerlerin kadın ve erkeklerde sırası ile 6,5 mm ve 7 mm arasında olduğu, Jeong ve ark. yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilerek ortanca değer 6,3 mm olduğu saptanmıştır [55] [56].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik kurul izni

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile yapıldı (Tarih:06.10.2020 ve karar sayısı:2020/2875).

3.2. Çalışmanın özellikleri

Çalışma prospektif ve analitik niteliktedir. Etik kurulu onayı sonrası kasım 2020 ve ağustos 2021 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümüne başvuranlar arasından seçilerek kontrol ve çalışma grupları oluşturulmuştur. Çalışma grubuna nonfonksiyonel adrenal insidenteloma (NFAİ) tanısı alan 45 kişi ile kontrol grubuna sağlıklı gönüllü 45 kişi dahil edildi. Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksine göre eşleşen iki grup oluşturuldu. Çalışmaya dahil edilen kişilerin yaş, cinsiyet, sigara kullanımı olarak sosyodemografik bilgileri; bel çevresi, kalça çevresi, boy, kilo, tansiyon değerleri olarak antropometrik ölçümleri, fizik muayene bulguları kaydedildi. Analizlere dahil edilen laboratuvar verileri içerisinde; beyaz küre sayısı (WBC), hemoglobin (HGB), platelet (PLT), glukoz, insülin, total kolesterol, LDL- kolesterol, VLDL- kolesterol, HDL- kolesterol, trigliserid, tiroid hormonları, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), kalsiyum (ca), visfatin yer almaktaydı. Katılımcılarda EKO ile değerlendirme yapılarak karotis intima media kalınlığı ve epikardiyal yağ doku kalınlıkları ölçüldü.

3.3. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. 18- 65 yaş arasındaki kişiler
2. Ek komorbid hastalığı olmaması
3. Gönüllülük

3.4. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

1. 18 yaş altı, 65 yaş üstü olması
2. Gebelik ve emzirme döneminde olan

3. Bilinen tip 2 diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan kişiler

3.5. Çalışma yöntemi

ÇALIŞMA GRUPLARININ SEÇİMİ

Adrenal adenom tanısı BT taramasında <10 HU olan lezyonların tespiti ile kondu. Lezyonu olan tüm hastalar fonksiyonel durum, hormon üretip üretmediği konusunda incelendi. Tüm hastalar 1 mg deksametazon supresyon testi ile Cushing Sendromu açısından , 24 saatlik idrar metanefrin, normetanefrin düzeyleri ile Feokromositoma dışlama açısından tarama testleri yapıldı. Hipertansiyon ve/veya laboratuvarında hipokalemi bulgusu olan hastalar plazma aldosteron , plazma renin düzeyleri ile Primer Hiperaldosteronizm açısından değerlendirildi. Tarama testlerinde pozitif veya şüpheli sonuçları olan hastalar ileri inceleme için tetkikleri genişletildi ve çalışmaya dahil edilmedi. Negatif sonuçları olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

1 mg deksametazon supresyon testi için hastaya 23:00 da 1 mg deksametazon verildi. Ertesi sabah 08:00 da bakılan açlık serum kortizol seviyesi <1.8 µg / ml olan NFAİ hastalarda cushing sendromu dışlandı. Feokromasitomayı dışlamak için biriktirilen 24 saatlik idrarda metanefrin, normetanefrin düzeyleri ölçüldü. Bakılan değerler normalin üst sınırına eşit veya iki kat daha yüksekse bu hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Plazma aldosteron konsantrasyonu >15 ng/dL veya plazma aldosteron/plazma renin aktivite oranı> 20 üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi ve primer hiperaldosteronizm açısından ileri tetkik için yönlendirildi. Asemptomatik olan ve bu yapılan testler sonucunda hormonal olarak inaktif kabul edilen hastalar NFAİ olarak kabul edilerek çalışma grubuna dahil edildi. Katılımcıların adenom boyutu cm olarak, sağ sol yerleşim bilateral olma durumları kaydedildi.

Batın görüntülemesinde adrenal bezde kitlesi olmayan sağlıklı gönüllü kişiler kontrol grubuna dahil edildi.

SOSYODEMOGRAFİK BİLGİLER

Çalışmaya dahil edilen kişilerin yaş, cinsiyet, sigara kullanımı kaydedildi.

ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİ

Katılımcılara yapılan fizik muayenede bakılan bel çevresi, kalça çevresi, boy, kilo, tansiyon ölçümleri kaydedildi. Boy ölçerli tartı ile bakılan vücut ağırlığı kg cinsinden, boy m olarak ölçülerek vücut kitle indeksi (VKİ) şu formülle hesaplanmıştır ;

VKİ= Vücut ağırlığı/ (Boy uzunluğu)² . VKİ <18 zayıf, 18-25 normal, 25-30 fazla kilolu, >30 obez olarak gruplandırıldı [57].

Kişi ayakta dururken alt kaburga sınırı ile kristailiak arasındaki belin en ince yerinden mezura ile bel çevresi , büyük torakenter üzerindeki en geniş yerinden kalça çevresi ölçülerek cm cinsinden not alındı. Bel kalça oranı hesaplandı. Bel kalça oranı erkekte >1 kadında>0,8 üzerindeyse merkezi yağlanma kriteri olarak değerlendirildi [57].

BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER

Vakalardan en az 8 saat açlık sonrası alınan kanlarda fonksiyonel taramaya yönelik bakılan hormonal tetiklere ek olarak ; beyaz küre sayısı (WBC), hemoglobin (HGB), platelet (PLT), glukoz, insülin, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, trigliserid, tiroit stimulan hormon (TSH), tiroksin (T4), kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), kalsiyum (ca), visfatin değerlerine bakıldı. Visfatin çalışılması için venöz kandan alınan numune 5°C'de 4000 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Elde edilen serumlar eppendorflara alınarak çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. Serum Visfatin düzeyleri, Selçuk Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı' nda tüketici firma önerilerine uyularak Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemiyle çalışıldı.

İnsülin direnci HOMA-IR metodu ile hesaplandı. **HOMA-IR=(açlık serum insülini (µIU/ml) X serum glikozu (mmol/dl))/22,5.** Sonucun 2.5 üstünde çıkması insülin direnci olarak yorumlandı.

Bel çevresi ve VKİ kaydedilen katılımcıların trigliserid ve HDL değerlerin çalışılması ile şu formül kullanılarak Visseral Adipozite İndeksi (VAİ) hesaplandı.

VAİ Kadınlarda: [Bel çevresi (cm)/ (36.58 + (1.89 x VKİ)] x [Trigliserid (mmol/L)/0.81] x [1.52/ HDL (mmol/L)]

VAİ Erkeklerde = [Bel çevresi (cm)/ (39.68 + (1.88 x VKİ)] x [Trigliserid (mmol/L)/1.03] x [1.31/ HDL (mmol/L)]

Adenom ve kontrol grubun antropometrik ve laboratuvar bulguları tamamlandıktan sonra NCEP-ATP III tanı kriterleri kullanılarak katılımcılardaki metabolik sendrom varlığı değerlendirildi. NCEP-ATP III tanı kriterlerinde 5 madde yer almaktadır ve tanı için bu parametrelerden en az üç tanesinin varlığı gerekir. NCEP-ATP III tanı kriterleri;

1. Abdominal obezite bel çevresinin erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm olması
2. TG ≥ 150 mg/dl ya da TG yüksekliği için farmakolojik tedavi alıyor olması
3. HDL kolesterol kadınlarda 50, erkeklerde 40 mg/dl' nin altında olması
4. Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg olması ya da anti-hipertansif tedavi alıyor olması
5. Açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl ya da kan şekeri yüksekliği için tedavi alıyor olması

ULTRASONOGRAFİ YAPILIŞI

Vakaların karotis intima media kalınlığı ve epikardiyal yağ doku ölçümleri ekokardiyografi ile Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda tek bir kardiyolog tarafından çift kör yapılmıştır. Ölçümlerde ATL, HDI 3500 Advanced, Bothell, Washington, USA marka 2.5-3.5 MHz dönüştürücülü ultrason kullanılarak yapılmıştır. Kişiler sırt üstü yatar pozisyonda, baş hiperekstansiyonda, probun ters istikametine bakacak şekilde pozisyon verilerek ölçümleri yapılmıştır. Ana karotis arter bulbus düzeyinde , bulbusun 2 cm proksimalinde ve internal karotis arterin her birinden 3'er ölçüm olmak üzere her hasta için 18 ölçüm yapılarak KIMK belirlenmiştir. EYD, miyokard ve perikard arasındaki düşük dansiteli alan olarak tanımlanarak, ölçümler sağ ventrikül komşuluğundan parasternal uzun aks ve parasternal kısa aks pencerelerinden yapılmıştır.. 3 siklus değerlendirilerek maksimum kalınlık ortalamaları alınmıştır. Ölçümler mm cinsinden kaydedilmiştir.

3.6. Verilerin Analizi

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise minimum-maximum, ortanca (1. çeyrek-3. çeyrek) kullanılarak verildi.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi kullanıldı.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Bağımsız iki gruptaki normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Mann Whitney U testi ile, ikiden fazla grupta normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Kruskal-Wallis testi anlamlı bulunan değişkenler için Dunn Bonferoni düzeltmesi ve Post Hoc analizi kullanıldı.

İki sayısal değişken arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Korelasyon ilişkileri: $r = 0,05-0,30$ ise düşük veya önemsiz korelasyon, $r = 0,30-0,40$ ise düşük-orta derecede korelasyon, $r = 0,40-0,60$ ise orta derecede korelasyon, $r = 0,60-0,70$ ise İyi derecede korelasyon, $r = 0,70-0,75$ ise çok iyi derecede korelasyon, $r = 0,75-1,00$ ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi.

Visfatinin iki farklı gruba göre dağılımı iki yönlü ANOVA testi ile incelendi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları bölümüne başvuran ve NFAİ tespit edilen 45 kişi ve adenom tespit edilmeyen 45 sağlıklı kişi bu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmadaki adenomu olan ve olmayan gruptaki katılımcıların yaş, vücut ölçümleri, kan basıncı ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 4’de verildi. Adenomu olan gruptaki katılımcıların kilo, vücut kitle indeksi (VKI) ve kalça çevresi ölçümleri adenomu olmayan gruptaki katılımcılar göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi (p değerleri sırasıyla; p=0,022, p=0,026, p= 0,024).

Tablo 4: Adenomu Olan ve Adenomu Olmayan Grubun Yaş ve Fizik Muayene Bulgularının Karşılaştırılması

	Adenomu Olan Ortanca (1.-3. Çeyrek)	Adenomu Olmayan Ortanca (1.-3. Çeyrek)	z	p
Yaş (yıl)	51,00 (43,50-57,00)	44,00 (37,50-52,50)	-1,946	0,052
Kilo (kg)	84,00 (74,00-96,00)	77,00 (63,50-90,50)	-2,292	0,022
Boy (cm)	166,00 (160,00-173,50)	165,00 (158,50-173,50)	-0,505	0,613
VKI (kg/cm²)	30,80 (25,73-36,60)	27,45 (23,71-31,10)	-2,231	0,026
VAI	5,09 (3,44-8,61)	4,30 (2,25-8,11)	-1,021	0,307
Bel çevresi (cm)	86,00 (83,00-95,50)	85,00 (74,00-96,00)	-1,873	0,061
Kalça çevresi (cm)	103,00 (96,50-107,50)	98,00 (89,00-103,50)	-2,261	0,024
Sistolik KB (mmHg)	120,00 (110,00-130,00)	115,00 (102,50-130,00)	-1,627	0,104
Diyastolik KB (mmHg)	80,00 (70,00-80,00)	80,00 (70,00-80,00)	-0,662	0,508

Araştırmaya dahil edilen adenomu olan ve olmayan katılımcıların cinsiyet, sigara içme durumu, hipertansiyon varlığı, merkezi yağlanma varlığı, vücut kitle indeksi dağılımı, metabolik sendrom varlığı ve HOMA-IR düzeylerine göre dağılımı Tablo 5’de sunuldu. Adenomlu olan gruptaki katılımcılarda metabolik sendrom görülme oranı olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ($p=0,025$). Adenomlu olan hastaların adenomu olmayan hastalara göre HOMA-IR düzeyleri istatistiksel olarak daha yüksek oranda $\geq 2,5$ olarak tespit edildi ($p=0,011$).

Tablo 5: Adenomlu Olan ve Adenomlu Olmayan Grubun Sosyodemografik Bulgularının, Kronik Hastalık Varlığının, Fiziksel Özelliklerinin ve HOMA-IR Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Adenomlu Olan n (%)	Adenomlu Olmayan n (%)	χ^2	p
Cinsiyet				
Kadın	27 (60,0)	26 (57,8)	0,046	0,830
Erkek	18 (40,0)	19 (42,2)		
Sigara				
İçiyor	23 (51,1)	14 (31,1)	3,717	0,054
İçmiyor	22 (48,9)	31 (68,9)		
Hipertansiyon				
Var	16 (35,6)	10 (22,2)	1,947	0,163
Yok	29 (64,4)	35 (77,8)		
Merkezi Yağlanma				
Var	25 (55,6)	18 (40,0)	2,182	0,140
Yok	20 (44,4)	27 (60,0)		
VKI				
Normal	7 (15,6)	14 (34,1)	5,429	0,066
Fazla kilolu	14 (31,1)	14 (34,1)		
Obez	24 (53,3)	13 (31,8)		
Metabolik Sendrom				
Var	20 (44,4)	10 (22,2)	5,000	0,025
Yok	25 (55,6)	35 (77,8)		
HOMA-IR				
$\geq 2,5$	31 (68,9)	18 (41,9)	6,509	0,011
$< 2,5$	14 (31,1)	25 (58,1)		

Çalışmaya alınan adenomu olan ve olmayan gruptaki katılımcıların biyokimya, hematolojik, tiroit hormonları, visfatin, CIMT ve EFT parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 6’da verildi. Tüm parametreler adenomu olan ve adenomu olmayan grupta benzer olarak tespit edildi, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 6: Adenomu Olan ve Adenomu Olmayan Grubun Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

	Adenomu Olan Ortanca (1.-3. Çeyrek)	Adenomu Olmayan Ortanca (1.-3. Çeyrek)	t	p
Glukoz (mg/dL)	96,90 (91,65-100,80)	92,90 (87,85-99,30)	1,497	0,134
İnsülin (mU/L)	12,39 (8,65-16,42)	10,52 (6,55-14,62)	-1,255	0,210
HOMA-IR	2,97 (1,91-3,95)	2,39 (1,49-3,82)	-1,425	0,154
Total kolesterol (mg/dL)	186,10 (166,10-223,65)	181,30 (162,70-205,65)	0,730	0,465
LDL (mg/dL)	116,28 (86,52-135,88)	102,68 (84,32-124,90)	-1,279	0,201
HDL (mg/dL)	41,20 (37,75-56,00)	50,30 (38,90-58,50)	-1,545	0,122
Trigliserid(mg/dL)	138,20 (93,60-197,65)	120,20 (78,55-187,65)	-0,819	0,413
CRP (mg/L)	2,21 (1,28-4,55)	2,82 (0,94-4,84)	-0,032	0,974
WBC (10³ /µL)	7,57 (6,57-9,58)	7,51 (6,08-8,30)	-1,352	0,176
HGB (g/dL)	14,10 (12,85-14,70)	14,10 (13,05-14,95)	-0,517	0,605
Plt (10³ /µL)	284,00 (228,0-325,00)	273,00 (249,50-312,00)	-0,210	0,834
Kreatinin (mg/dL)	0,77 (0,68-0,88)	0,77 (0,63-0,84)	-0,743	0,458
ALT (U/L)	18,40 (14,00-25,35)	17,20 (12,00-27,10)	-0,718	0,473
Kalsiyum (mg/dL)	9,43 (9,12-9,78)	9,45 (9,27-9,68)	-0,222	0,824
TSH (mU/L)	1,43 (0,88-2,09)	1,85 (1,15-3,02)	-1,933	0,053
T4 (ng/dL)	1,32 (1,15-1,38)	1,24 (1,14-1,37)	-1,025	0,305
Visfatin (ng/mL)	7,86 (5,51-12,16)	6,94 (5,91-8,56)	-1,396	0,163
CIMT (mm)	0,6 (0,4-0,6)	0,5 (0,4-0,6)	-0,111	0,911
EFT (mm)	4 (3-5)	4 (3-5)	-0,851	0,395

Adrenal adenomu olan 45 katılımcının adenom lokalizasyonları değerlendirildi. Bu hastaların %46,7'sinde adenom yerleşimi sol tarafta, %28,9'unda bilateral, %24,2'sinde ise sağ tarafta yerleşimli idi (Tablo 7).

Tablo 7: Adenomu Olan Gruptaki Katılımcıların Adenom Lokalizasyonlarının Dağılımı

	n	%
Adenom lokalizasyonu		
Sağ	11	24,2
Sol	21	46,7
Bilateral	13	28,9

Bu çalışmaya alınan 45 adenomu olan hastanın cinsiyete, hipertansiyon varlığına, sigara kullanım durumuna, HOMA-IR düzeylerine, adenom lokalizasyonuna, merkezi yağlanma varlığına, vücut kitle indeksi gruplarına, metabolik sendrom varlığına göre visfatin düzeylerinin dağılımı Tablo 8 ile gösterildi. Visfatin dağılımı bu gruplarda benzer olarak tespit edildi, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 8: Adenomu Olan Grupta Sosyodemografik Özellikler, Vücut Ölçümleri ve Kronik Hastalıklara Göre Visfatin Değerlerinin Dağılımı

		Visfatin (ng/mL)	z/ χ^2	p
		Ortanca (1.-3. Çeyrek)		
Cinsiyet	Kadın	7,89 (5,90-12,08)	0,533	0,594
	Erkek	7,61 (5,08-13,52)		
Hipertansiyon	Var	8,07 (5,77-11,97)	-0,308	0,758
	Yok	7,64 (5,26-12,98)		
Sigara Kullanımı	Evet	7,92 (5,29-17,34)	-0,749	0,454
	Hayır	7,75 (5,37-11,77)		
HOMA-IR	$\geq 2,5$	7,89 (5,23-10,60)	-0,441	0,659
	$< 2,5$	7,68 (6,15-17,36)		
Adenom	Unilateral	7,92 (4,40-13,34)	-0,025	0,980
	Bilateral	7,50 (6,10-8,34)		
Merkezi Yağlanma	Var	7,72 (5,81-12,89)	0,114	0,909
	Yok	7,87 (5,24-12,10)		
VKI	Normal	7,99 (5,29-36,10)	0,200	0,654
	Fazla Kilolu	8,01 (5,08-17,36)		
	Obez	7,79 (5,77-8,96)		
Metabolik Sendrom	Var	7,65 (5,77-8,23)	-1,348	0,178
	Yok	8,30 (5,26-17,39)		

Bu çalışmaya dahil edilen adenomu olmayan 45 katılımcının cinsiyete, hipertansiyon varlığına, sigara kullanım durumuna, HOMA-IR düzeylerine, merkezi yağlanma varlığına, vücut kitle indeksi gruplarına, metabolik sendrom varlığına göre visfatin düzeylerinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Adenomu Olmayan Grupta Sosyodemografik Özellikler, Vücut Ölçümleri ve Kronik Hastalıklara Göre Visfatin Değerlerinin Dağılımı

		Visfatin (ng/mL)	z/ χ^2	p
		Ortanca (1.-3. Çeyrek)		
Cinsiyet	Kadın	7,04 (6,39-8,69)	-0,873	0,383
	Erkek	6,77 (4,48-7,78)		
Hipertansiyon	Var	6,37 (2,84-8,69)	0,281	0,286
	Yok	6,95 (6,36-8,55)		
Sigara Kullanımı	Evet	7,13 (5,78-9,61)	-0,221	0,825
	Hayır	6,94 (5,98-8,55)		
HOMA-IR	$\geq 2,5$	7,45 (6,64-8,76)	-1,182	0,237
	$< 2,5$	6,77 (5,75-8,80)		
Merkezi Yağlanma	Var	7,06 (6,29-8,67)	0,487	0,627
	Yok	6,83 (5,66-8,57)		
VKİ	Normal	6,31 (4,22-9,49)	1,117	0,291
	Fazla Kilolu	7,06 (6,60-8,21)		
	Obez	6,90 (6,11-8,02)		
Metabolik Sendrom	Var	7,15 (5,49-7,76)	-0,423	0,677
	Yok	6,94 (5,98-9,05)		

Adrenal adenomu olan grubun visfatin değerleri ile yaş, vucut ölçümleri, laboratuvar ölçümleri arasındaki ilişki Tablo 10 ile sunuldu. Visfatin ile total kolesterol ve LDL-kolesterol arasında pozitif yönde düşük-orta düzeyde anlamlı ilişki belirlendi (r değerleri sırasıyla; $r=0,362$, $r=0,338$, p değerleri sırasıyla $p=0,014$, $p=0,023$).

Tablo 10:Adenomu Olan Grupta Visfatin ile Diğer Değişkenlerin İlişkisi

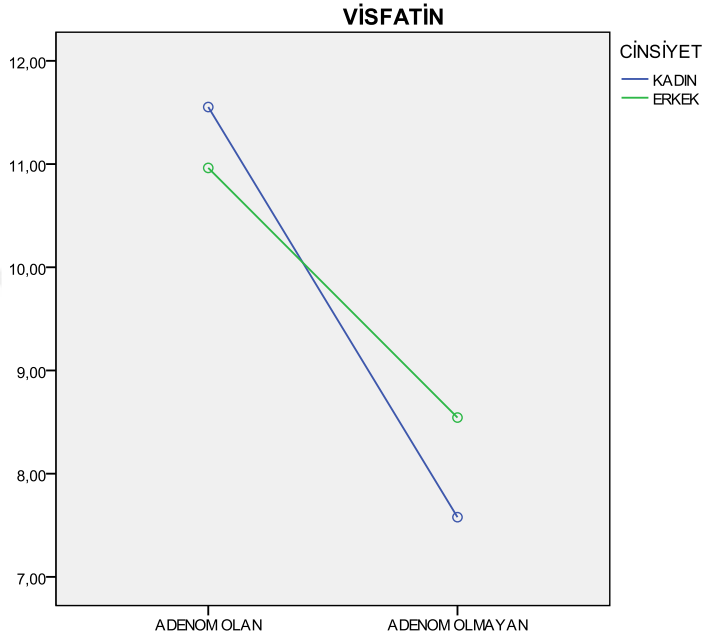
		r	p
Visfatin	Yaş	0,007	0,963
	Kilo	-0,160	0,295
	Boy	0,131	0,390
	VKI	0,098	0,522
	VAI	0,039	0,801
	Bel çevresi	-0,153	0,316
	Kalça çevresi	-0,198	0,192
	BKO	0,016	0,918
	Sistolik KB	0,082	0,594
	Diastolik KB	0,113	0,460
	Glukoz	0,093	0,544
	İnsülin	-0,174	0,257
	HOMA-IR	-0,145	0,342
	Total kolesterol	0,362	0,014
	LDL	0,338	0,023
	HDL	0,076	0,621
	Trigliserid	0,093	0,544
	CRP	-0,119	0,436
	WBC	-0,069	0,653
	HGB	-0,020	0,894
	Plt	-0,063	0,680
	Kreatinin	-0,062	0,685
	ALT	-0,180	0,237
	Kalsiyum	-0,271	0,072
	TSH	0,082	0,593
	T4	-0,008	0,959
	CIMT	-0,189	0,215
	EFT	-0,294	0,050

Adrenal adenomu olmayan grubun visfatin değerleri ile yaş, vucut olcmleri, laboratuvar olcmleri arasındaki ilişki Tablo 11’de gösterildi. Visfatin ile insülin ve HOMA-IR arasında pozitif yönde düşük-orta düzeyde anlamlı ilişki belirlendi (r değerleri sırasıyla; r=0,351, r=0,312, p değerleri sırasıyla p=0,018, p=0,037).

Tablo 11: Adenomlu Olmayan Grupta Visfatin ile Diğer Değişkenlerin İlişkisi

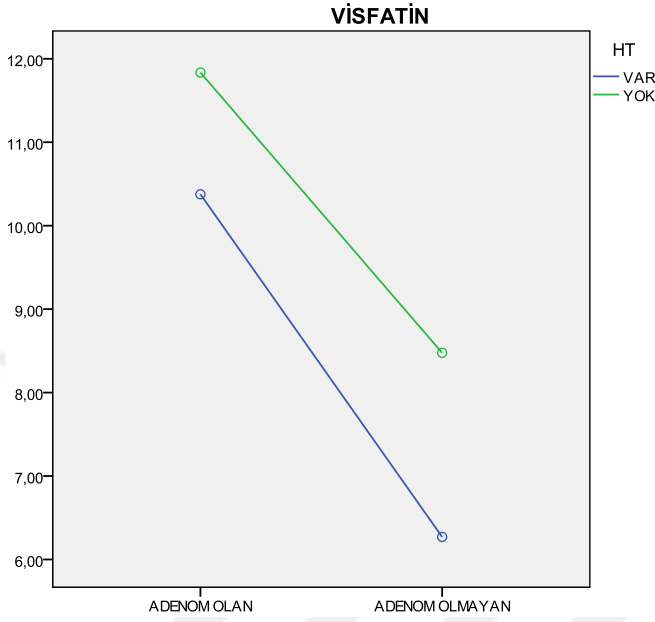
		r	p
Visfatin	Yaş	-0,103	0,502
	Kilo	0,067	0,662
	Boy	0,073	0,632
	VKI	0,050	0,746
	VAI	0,159	0,298
	Bel cvresi	0,075	0,623
	Kalca cvresi	0,011	0,941
	BKO	0,140	0,358
	Sistolik KB	-0,012	0,938
	Diastolik KB	0,146	0,338
	Glukoz	-0,161	0,290
	İnsülin	0,351	0,018
	HOMA-IR	0,312	0,037
	Total kolesterol	0,121	0,427
	LDL	-0,130	0,393
	HDL	-0,060	0,695
	Trigliserid	0,297	0,048
	CRP	-0,033	0,829
	WBC	-0,003	0,985
	HGB	0,171	0,261
	Plt	0,038	0,802
	Kreatinin	-0,073	0,632
	ALT	0,053	0,730
	Kalsiyum	0,268	0,075
	TSH	-0,036	0,816
	T4	0,064	0,674
	CIMT	0,020	0,897
EFT	0,191	0,209	

Çalışmaya alınan 90 katılımcının adenom varlığına göre belirlenmiş gruplardaki visfatin değerlerinin cinsiyete göre değişimi incelendi (Şekil 4). Adenom varlığının ve cinsiyetin visfatin üzerinde istatistiksel olarak bir etkisi bulunmadı (p değerleri sırasıyla; $p=0,087$, $p=0,919$).



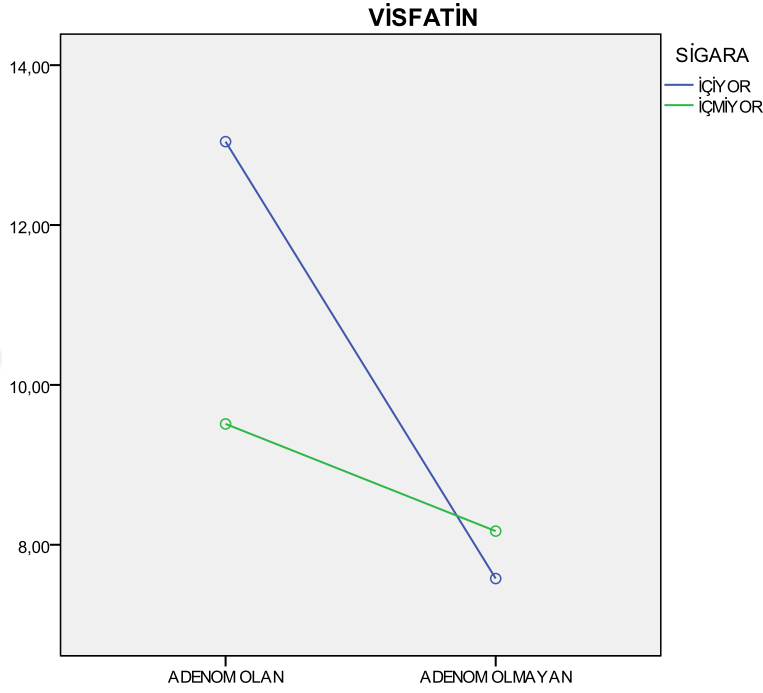
Şekil 4: Adenom Varlığına Göre Belirlenmiş Gruplardaki Visfatin Değerlerinin Cinsiyete Göre Değişimi

Çalışmaya alınan tüm katılımcıların adenom varlığına göre belirlenmiş gruplardaki visfatin değerlerinin hipertansiyon hastalığı varlığına göre değişimi incelendi (Şekil 5). Adenom varlığının ve hipertansiyon hastalık varlığının visfatin üzerinde istatistiksel olarak bir etkisi bulunmadı (p değerleri sırasıyla; $p=0,071$, $p=0,371$).



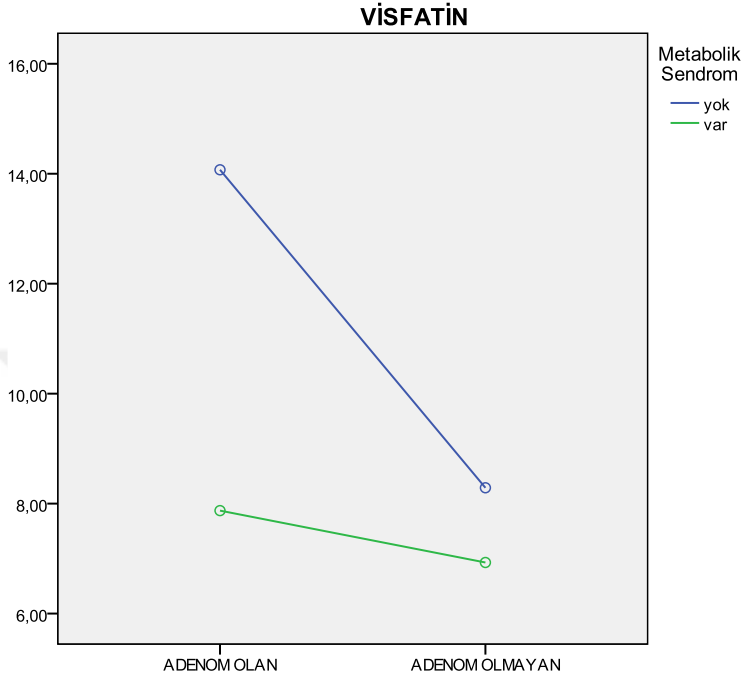
Şekil 5: Adenom Varlığına Göre Belirlenmiş Gruplardaki Visfatin Değerlerinin Hipertansiyon Hastalık Varlığına Göre Değişimi

Araştırmaya dahil edilen katılımcıların adenom varlığına göre belirlenmiş gruplardaki visfatin değerlerinin sigara kullanım durumuna göre değişimi incelendi (şekil 6). Adenom varlığının ve sigara kullanım durumunun visfatin üzerinde istatistiksel olarak bir etkisi bulunmadı (p değerleri sırasıyla; $p=0,073$, $p=0,475$).



şekil 6: Adenom Varlığına Göre Belirlenmiş Gruplardaki Visfatin Değerlerinin Sigara Kullanım Durumuna Göre Değişimi

Araştırmaya dahil edilen katılımcıların adenom varlığına göre belirlenmiş gruplardaki visfatin değerlerinin metabolik sendrom varlığına göre değişimi incelendi (şekil 7). Adenom varlığının ve metabolik sendrom varlığının visfatin üzerinde istatistiksel olarak bir etkisi bulunmadı (p değerleri sırasıyla; $p=0,088$, $p=0,055$).



şekil 7: Adenom Varlığına Göre Belirlenmiş Gruplardaki Visfatin Değerlerinin Metabolik Sendrom Varlığına Göre Değişimi

5. TARTIŞMA

Hormonal olarak inaktif olarak değerlendirilmesine rağmen son çalışmalarda NFAİ hastalarında metabolik ve kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı gösterilmiştir [1, 2]. NFAİ hastalarının tanı anında artmış obezite, metabolik sendrom, diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi kötü metabolik komorbid durum varlığı ve bu hastaların takibinde var olan komorbid durumdaki kötüleşmenin normal popülasyon ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ek olarak takipte kardiyometabolik hastalıkların yeni tanı alma sıklığının arttığını tespit eden çalışmalar da vardır[58, 59]. Ancak kötü metabolik durum ile NFAİ neden sonuç ilişkisini anlamak; var olan kötü metabolik durumun adenom gelişimine mi katkı sağladığı yoksa var olan adenomun tespit edilemeyen hormonal aktivitesinin kardiyometabolik hastalıklara mı yol açtığını anlamak oldukça güç olup bu durumun aydınlanması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Çok merkezli bir çalışmada NFAİ tanı alan hastaların başlangıçta hipertansiyon varlığı %58, obezite sıklığı %38 oranında tespit edilerek bu hastaların yaklaşık 50 ay takibinde kardiyometabolik komorbid durum riskinde artış tespit edilmiştir [58]. Benzer olarak yener ve ark'nın yaptığı çalışmada NFAİ hastalarında en sık görülen metabolik bozuklukların; hipertansiyon, hiperlipidemi ve metabolik sendrom olduğu görülerek bu hasta grubunda hipertansiyon sıklığı % 51, metabolik sendrom varlığı % 45, tip 2 diyabetes mellitus varlığı % 18 oranında saptanırken, hasta grubunun ortalama vücut kitle indeksi 28 dir. Elde edilen veriler popülasyon ile kıyaslandığında hastalıkların görülme prevalansında 2 katlık bir artışın olduğu tespit edilmiştir. Hastaların 24 aylık izleminde başlangıç ve son hipertansiyon, hiperlipidemi, prediyabet prevalansındaki artışların anlamlı olduğu tespit edilmiştir[59]. Benzer olarak, adrenal kitlesi olmayan ve NFAİ tanısı olan hastalar 7.2 yıl izlendiğinde; NFAİ grubunda tip 2 diyabetes mellitus gelişme riski 2 kat arttığı saptanmıştır[60]. Bizim çalışmamızda da NFAİ hasta grubunun vücut kitle indeksi 30, metabolik sendrom varlığı % 44 olarak literatür ile uyumlu olarak tespit edilirken; obezite sıklığı % 53 olarak daha yüksek oranda, hipertansiyon sıklığı %35 olarak daha düşük oranda saptanmıştır. Ek olarak literatür ile uyumlu olarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kilo, kalça çevresi, vücut kitle indeksi değerleri ve insülin direnci varlığı adenomu olan grupta daha fazla tespit edildi.

Serum visfatin düzeyi normal aralığı ile ilgili net veriler olmamakla birlikte tayininde kullanılan immunolojik yöntem, etnik grup ve ırka göre farklı düzeylerde olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Körner ve ark'nın yaptığı çalışmada visfatin düzeyini saptamada enzimimmünoassay (EIA , Phoenix 80 Europe GmbH, Karlsruhe, Almanya), radyoimmünoassay(RIA, Phoenix) ve enzim bağlantılı immünosorbent testi (ELISA

AdipoGen, Kore) kullanılmış. Temin edilebilen bu üç immünoassay içinde ELISA yöntemi en duyarlı olarak tespit edilmiştir [61]. Bizim çalışmamızda da ELISA yöntemi ile serum visfatin düzeyi değerlendirilmiştir.

Sağlıklı bireylerde 15-50 ng/ml arasında olduğunu gösteren çalışmalara ek olarak Takebayashi ve ark.'nın Japon kökenli katılımcılarda yaptıkları çalışmada serum visfatin seviyelerini 1.52-2.9 ng/mL arasında olduğu saptanmıştır [4]. Bizim çalışmamızda da katılımcıların serum visfatin değerleri 2.5-54 ng/mL arasındaydı.

Katılımcıların tüm antropometrik ve metabolik parametreleriyle visfatin ilişkisi incelendiğinde, cinsiyet, yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, visceral adiposite indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, bel kalça oranı, sistolik ve diyastolik kan basınçları, karotis intima media kalınlığı, epikardiyal yağ doku kalınlığı, hipertansiyon varlığı, sigara kullanımı ile serum visfatin düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Literatüre baktığımızda korelasyon saptanan çalışmalara ek olarak bu ilişkinin ortaya konulamadığı çalışmalarda mevcuttur. Filippatos ve ark.'nın yaptığı çalışmada metabolik sendroma sahip katılımcılarda visfatin düzeyi anlamlı yüksek bulunmasına rağmen bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basınçları ile visfatin arasında korelasyon bulunmamıştır [40]. Jin ve ark.'nın Çin popülasyonunda yaptığı çalışmada obez grupta visfatin düzeyinin yüksek olduğu ve yaş ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir [47].

Literatürde kontrol grubu ile NFAİ grubunun karşılaştırıldığı çalışmalarda, karotis intima media kalınlığı, endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler risk faktörleri NFAİ grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır[62]. Bizim çalışmamızda NFAİ grubunda kardiyovasküler risk faktörleri fazla olmasına rağmen iki grup arasında, karotis intima media kalınlığı arasında fark yoktu.

Glukoz metabolizmasında oldukça önemli yere sahip olan visfatinin glisemik parametreler ile ilişkisini inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Tip 2 diyabetes mellitus, hiperglisemi ile serum visfatin düzeyi ile pozitif korelasyon olduğunu gösteren çalışmaların aksine bizim çalışmamızda serum glukoz ve visfatin düzeyleri arasında net ilişki tespit edilememiştir. Ancak kontrol grubunda literatür ile uyumlu olarak serum insülin düzeyleri ve HOMA-IR değeri ile serum visfatin düzeyi pozitif korelasyon göstermektedir [4]. 2005'de Fukuhara ve ark.'nın yaptığı fare çalışmalarında visfatinin hiperglisemik ortamdan salındığı, insülin ile benzer etki göstererek glukoz düşürücü etkili olduğu gösterilmiştir[3]. İnsülin ve visfatin arasındaki korelasyon insülinomimetik etkiyi destekler niteliktedir. Benzer şekilde

kontrol grubunda HOMA-IR indeksi yüksek olanlarda visfatin değerlerin yüksek tespit edilmesi dolaylı olarak visfatinin hiperglisemik ortamda ve kötü metabolik ortam ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Metabolik sendrom ve kriterleri ile visfatin arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda çelişkili veriler mevcuttur. Metabolik sendroma sahip kişilerde ile visfatin düzeyinin yüksek olduğunu gösteren çalışmaların aksine bu ilişkinin gösterilemediği çalışmalarda mevcuttur. Choi ve ark.'nın koroner arter hastalığı olan hastalarda yaptığı çalışmada gruplar arasında ve metabolik sendrom parametreleriyle visfatin arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir [63]. Zhong ve ark.'nın yaptığı çalışmada metabolik sendromu olan grup; karotis plağı olan ve olmayan olarak gruplandırılığında serum visfatin seviyelerinin metabolik sendromu olan grupta ve bu grupta karotis plağı olanlarda anlamlı yüksek bulunmuştur. Ek olarak bu çalışmada metabolik sendrom parametreleriyle visfatin ilişkisi incelendiğinde; metabolik sendromu olan grupta total kolesterol ve LDL-kolesterol ile visfatinin korelasyonu tespit edilmiştir. Diğer metabolik sendrom parametreleri ve cinsiyet ile visfatin düzeyi arasında ilişki tespit edilmemiştir[39]. Benzer şekilde Filippatos ve ark.'nın yaptığı çalışmaya diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığı dışlanan katılımcılar dahil edilmiştir. Metabolik sendrom kriterlerini karşılayan grupta serum visfatin düzeyi, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Trigliserid düzeyi ile visfatin arasında korelasyon tespit edilmesine karşı, diğer lipid parametreleriyle ilişki ortaya konulamamıştır [40]. Jin ve ark.'nın adelenlarda yaptığı çalışmada obez grupta HDL-kolesterol ile visfatin arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir [47]. Bizim alışmamızda metabolik sendrom olan ve olmayan grupta visfatin değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Alt gruplarda ilişki incelendiğinde adenomu olan grubta total kolesterol ve LDL-kolesterol ile visfatinin pozitif korelasyonu tespit edilirken, bel çevresi, diğer lipid parametreleri, kan basıncı, açlık glukoz değerleri ve cinsiyet ile visfatin düzeyi arasında korelasyon tespit edilmemiştir. Benzer şekilde Chen ve ark.'nın yaptığı çalışmada serum visfatin düzeyi ile kan basıncı arasında ilişki tespit edilememiştir [64].

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Örnekleme sayımızın az olması nedeniyle ilgili analizlerin anlamlı çıkmadığı düşünmekteyiz. Örnekleme seçiminde komorbid hastalığı olanların dışlanması seçim biası; bu hasta grubunun kardiyometabolik risk faktörlerini birebir yansıtmamaktadır. Ayrıca visfatin serum düzeyinin saptanmasındaki zorluk, saptamada kullanılan yöntemle düzeyinde farklılık görülmesi bir diğer kısıtlamadır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda adenomu olan grupta kilo, kalça çevresi, vücut kitle indeksi, insülin direnci ve metabolik sendrom görülme sıklığı literatür ile uyumlu olarak daha yüksek tespit edildi. Serum visfatin düzeyleri her iki grup arasında benzer miktardaydı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Katılımcıların tüm antropometrik, biyokimyasal değerleri ve metabolik parametreleriyle visfatin ilişkisi incelendiğinde adenomu olan grupta serum visfatin düzeyi ile total kolesterol ve LDL arasında pozitif yönde düşük-orta düzeyde anlamlı ilişki belirlendi. Adenomu olmayan grupta ise serum visfatin düzeyi ile insülin ve HOMA-IR arasında pozitif yönde düşük-orta düzeyde anlamlı ilişki belirlendi .

Sonuç olarak, NFAİ hastalarında kardiyometabolik hastalık prevalansı artmıştır ancak altta yatan mekanizmalar açık değildir. Bu çalışmamızda NFAİ ile vücut kompozisyonları, yağ dokusu metabolizma ilişkisini irdeleyerek temelde yağ dokusundan salınan visfatinin bilinen kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkisini değerlendirdik. Çalışma sonunda değerlendirilen risk faktörleri ile visfatin arasında net ilişki tespit edilemedi. Literatürde de bu konuda çelişkili veriler mevcuttur. Bu konuda daha fazla hasta grubunun dahil edildiği, ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Atasoy, A., et al., *Visfatin levels in hormonally inactive adrenal adenoma and their association with metabolic parameters*. Turkish journal of medical sciences, 2018. **48**(3): p. 548-553.
2. Tuna, M.M., et al., *Non-functioning adrenal incidentalomas are associated with higher hypertension prevalence and higher risk of atherosclerosis*. Journal of endocrinological investigation, 2014. **37**(8): p. 765-768.
3. Fukuhara, A., et al., *Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin*. Science, 2005. **307**(5708): p. 426-430.
4. Chen, M.-P., et al., *Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(1): p. 295-299.
5. Samal, B., et al., *Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor*. Molecular and cellular biology, 1994. **14**(2): p. 1431-1437.
6. McGlothlin, J.R., et al., *Molecular cloning and characterization of canine pre-B-cell colony-enhancing factor*. Biochemical genetics, 2005. **43**(3-4): p. 127-141.
7. Hall, J.E., *Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji*. 13 ed, ed. P.D.İ.A. Prof. Dr. Berrak Ç. Yeğen, Prof. Dr. Zeynep Solakoğlu. 2017, İstanbul: NobelTıp KitabevleriTic. Ltd. Şti.
8. Young Jr, W.F., *Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Rochester, Minnesota*. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2000. **29**(1): p. 159-185.
9. Herrera, M.F., et al., *Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective*. Surgery, 1991. **110**(6): p. 1014-1021.
10. Bovio, S., et al., *Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series*. Journal of endocrinological investigation, 2006. **29**(4): p. 298-302.
11. Terzolo, M., et al., *AME position statement on adrenal incidentaloma*. European Journal of Endocrinology, 2011. **164**(6): p. 851-870.
12. Hedeland, H., G. Östberg, and B. Hökfelt, *On the prevalence of adrenocortical adenomas in an autopsy material in relation to hypertension and diabetes*. Acta Medica Scandinavica, 1968. **184**(1-6): p. 211-214.
13. 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.
14. Barzon, L., et al., *Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(1): p. 55-62.
15. Klavuzu, T.E.v.M.D.A.v.G.H., *Adrenal İnsidental Kitleler*. 2018.
16. Young Jr, W.F., *The incidentally discovered adrenal mass*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(6): p. 601-610.
17. Loscalzo, F.B.K.H.L.J., *Harrison's Internal Medicine* 2018.
18. Iñiguez-Ariza, N.M., et al., *Clinical, biochemical, and radiological characteristics of a single-center retrospective cohort of 705 large adrenal tumors*. Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes, 2018. **2**(1): p. 30-39.
19. Mazzaglia, P.J. and J.M. Monchik, *Limited value of adrenal biopsy in the evaluation of adrenal neoplasm: a decade of experience*. Archives of Surgery, 2009. **144**(5): p. 465-470.
20. Welch, T.J., et al., *Percutaneous adrenal biopsy: review of a 10-year experience*. Radiology, 1994. **193**(2): p. 341-344.
21. Vanderveen, K.A., et al., *Biopsy of pheochromocytomas and paragangliomas: potential for disaster*. Surgery, 2009. **146**(6): p. 1158-1166.
22. Cawood, T., et al., *Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink?* European Journal of Endocrinology, 2009. **161**(4): p. 513.

23. Bülow, B., et al., *Adrenal incidentaloma—follow-up results from a Swedish prospective study*. European Journal of Endocrinology, 2006. **154**(3): p. 419-423.
24. Sharma, A.M. and B. Staels, *Peroxisome proliferator-activated receptor γ and adipose tissue—understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. **92**(2): p. 386-395.
25. Hauner, H., *Secretory factors from human adipose tissue and their functional role*. Proceedings of the Nutrition Society, 2005. **64**(2): p. 163-169.
26. Dakroub, A., et al., *Visfatin: A Possible Role in Cardiovasculo-Metabolic Disorders*. Cells, 2020. **9**(11).
27. Arner, P., *Visfatin—a true or false trail to type 2 diabetes mellitus*. 2006, Oxford University Press.
28. Sommer, G., et al., *Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine*. Clinical Science, 2008. **115**(1): p. 13-23.
29. Peiró, C., et al., *Visfatin/PBEF/Nampt: a new cardiovascular target?* Frontiers in pharmacology, 2010. **1**: p. 135.
30. Kralisch, S., et al., *Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T3-L1 adipocytes*. Journal of Endocrinology, 2005. **185**(3): p. R1-R8.
31. Jia, S.H., et al., *Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis*. The Journal of clinical investigation, 2004. **113**(9): p. 1318-1327.
32. Fukuhara, A., et al., *Retraction*. Science, 2007. **318**(5850): p. 565.
33. Liu, S.W., et al., *Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans*. Clinical endocrinology, 2009. **71**(2): p. 202-207.
34. Spiroglou, S.G., et al., *Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis*. Journal of atherosclerosis and thrombosis, 2010: p. 1002090178-1002090178.
35. Lim, S.Y., et al., *The novel adipocytokine visfatin exerts direct cardioprotective effects*. Journal of cellular and molecular medicine, 2008. **12**(4): p. 1395-1403.
36. Adya, R., et al., *Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis*. Cardiovascular research, 2008. **78**(2): p. 356-365.
37. Vaziri, H., et al., *hSIR2(SIRT1) functions as an NAD-dependent p53 deacetylase*. Cell, 2001. **107**(2): p. 149-59.
38. Al-Suhaimi, E.A. and A. Shehzad, *Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity*. Eur J Med Res, 2013. **18**(1): p. 12.
39. Zhong, M., et al., *Increased serum visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis*. Clinical endocrinology, 2008. **69**(6): p. 878-884.
40. Filippatos, T., et al., *Increased plasma visfatin levels in subjects with the metabolic syndrome*. European journal of clinical investigation, 2008. **38**(1): p. 71-72.
41. Jarrar, M., et al., *Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2008. **27**(5): p. 412-421.
42. Aller, R., et al., *Influence of visfatin on histopathological changes of non-alcoholic fatty liver disease*. Digestive diseases and sciences, 2009. **54**(8): p. 1772-1777.
43. Ye, S.Q., et al., *Pre-B-cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2005. **171**(4): p. 361-370.
44. Takebayashi, K., et al., *Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus*. Metabolism, 2007. **56**(4): p. 451-458.
45. Berndt, J., et al., *Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans*. Diabetes, 2005. **54**(10): p. 2911-2916.
46. López-Bermejo, A., et al., *Serum visfatin increases with progressive β -cell deterioration*. Diabetes, 2006. **55**(10): p. 2871-2875.

47. Jin, H., et al., *Serum visfatin concentrations in obese adolescents and its correlation with age and high-density lipoprotein cholesterol*. Diabetes research and clinical practice, 2008. **79**(3): p. 412-418.
48. Romacho, T., et al., *Extracellular PBEF/NAMPT/visfatin activates pro-inflammatory signalling in human vascular smooth muscle cells through nicotinamide phosphoribosyltransferase activity*. Diabetologia, 2009. **52**(11): p. 2455-2463.
49. Barış ÖKÇÜN*, S.K., *Karotis İntima-Media Kalınlığı*. Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Dergisi, 2003: p. 532-40.
50. Bots, M.L., et al., *Isolated systolic hypertension and vessel wall thickness of the carotid artery. The Rotterdam Elderly Study*. Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology, 1993. **13**(1): p. 64-69.
51. Mitsuhashi, N., et al., *Coronary artery disease and carotid artery intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic patients*. Diabetes care, 2002. **25**(8): p. 1308-1312.
52. Iacobellis, G., D. Corradi, and A.M. Sharma, *Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart*. Nature clinical practice Cardiovascular medicine, 2005. **2**(10): p. 536-543.
53. Cetin, M., et al., *Relation of epicardial fat thickness with carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus*. International Journal of Endocrinology, 2013. **2013**.
54. Iacobellis, G., et al., *Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction*. Obesity research, 2003. **11**(2): p. 304-310.
55. Iacobellis, G., et al., *Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness*. Obesity, 2008. **16**(4): p. 887-892.
56. Jeong, J.-W., et al., *Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease*. Circulation Journal, 2007. **71**(4): p. 536-539.
57. TEMD Obezite, L.M., Hipertansiyon Çalışma Grubu, *OBEZİTE TANI ve TEDAVİ KILAVUZU*. 2018.
58. Elhassan, Y.S., et al., *Natural history of adrenal incidentalomas with and without mild autonomous cortisol excess: a systematic review and meta-analysis*. Annals of internal medicine, 2019. **171**(2): p. 107-116.
59. YENER, S., *İNSİDENTAL ADRENAL ADENOMLU HASTALARDA UZUN DÖNEM TAKİP TÜMÖR BOYUTU, HORMONAL AKTİVİTE ve METABOLİK PARAMETRELER*, in *ENDOKRİNOLOJİ A.B.D.* 2009, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
60. Lopez, D., et al., *"Nonfunctional" Adrenal Tumors and the Risk for Incident Diabetes and Cardiovascular Outcomes: A Cohort Study*. Ann Intern Med, 2016. **165**(8): p. 533-542.
61. Körner, A., et al., *Molecular characteristics of serum visfatin and differential detection by immunoassays*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. **92**(12): p. 4783-4791.
62. Androulakis, I.I., et al., *Patients with apparently nonfunctioning adrenal incidentalomas may be at increased cardiovascular risk due to excessive cortisol secretion*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(8): p. 2754-2762.
63. Choi, K., et al., *Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease*. European Journal of Endocrinology, 2008. **158**(2): p. 203-207.
64. Chen, C.-C., et al., *The relationship between visfatin levels and anthropometric and metabolic parameters: association with cholesterol levels in women*. Metabolism, 2007. **56**(9): p. 1216-1220.