

**T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**YÜKSEK LİSANS TEZİ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**FONKSİYONEL OLMAYAN ADRENAL
İNSİDENTALOMALI HASTALARDA TELOMER
UZUNLUĞUNUN İNCELENMESİ**

Nilüfer ÖZDEMİR

**Danışman
Prof. Dr. Mehmet KORKMAZ**

MANİSA-2025

TAAHHÜTNAME

Bu tezin Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalında akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek tezde yer aldığını, tamamen kendi çalışmam olduğunu, her alıntıya kaynak gösterdiğimi, tezin yazımında akademik ve etik kurallara aykırı herhangi bir yapay zeka ve program kullanmadığımı beyan ederim.



ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

Nilüfer ÖZDEMİR
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mehmet KORKMAZ

Fonksiyonel Olmayan Adrenal İnsidentalomalı Hastalarda Telomer Uzunluğunun İncelenmesi

Amaç: Telomerler, genetik materyalin bütünlüğünün ve stabilitesinin korunmasında, özellikle hücre replikasyonu sırasında, kromozomlar arasındaki füzyonları önleyerek önemli bir rol oynamaktadır. Genetik faktörlerle beraber telomer boyuna etki eden çevresel faktörler de mevcuttur. Bu faktörlerden en önemlisi oksidatif stres ve inflamasyondur. Çalışmamızda Nonfonksiyone Adrenal İnsidentalomalı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre telomer uzunluğunun kısalıp kısalmadığının değerlendirmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız prospektif, tek merkezli olarak planlandı. Çalışmaya hastanemiz Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine başvuran, 40-60 yaş aralığında, 44 nonfonksiyone adrenal kitlesi olan hasta ve 44 sağlıklı kontrol alındı. Periferik kanda genomik DNA telomer uzunluğu kantitatif PCR ile belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 44 nonfonksiyone adrenal insidentaloma (NFAI) hastası ve 44 sağlıklı kontrol karşılaştırılmıştır. Yaş ve cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. NFAI grubunda bel çevresi daha geniş ($p=0.044$), hipertansiyon sıklığı daha yüksek ($p=0.020$), LDL kolesterol ($p=0.014$) ve D vitamini seviyeleri daha düşük bulunmuştur ($p=0.009$). Telomer uzunluğu NFAI grubunda anlamlı olarak daha kısa ölçülmüştür ($p=0.046$). Alt grup analizlerinde telomer uzunlukları açısından anlamlı fark saptanmazken, bazal ACTH düzeyi <15 pg/ml olan hastalarda telomer uzunluğu daha kısa bulunmuştur ($p=0.034$). Telomer uzunluğu ile sadece bazal ACTH düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0.001$).

Sonuçlar: Sonuç olarak, bu çalışma NFAI hastalarında telomer uzunluğunun anlamlı ölçüde kısaldığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, NFAI hastalarında artmış kardiyometabolik riskin muhtemel mekanizmalarından biri olarak telomer dinamiklerinin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak, telomer uzunluğuna etki eden diğer potansiyel faktörleri daha iyi anlamak için genetik, epigenetik ve çevresel etkilerin ayrıntılı şekilde incelendiği daha geniş kapsamda çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Adrenal İnsidentaloma, Telomer Uzunluğu, Yaşlanma, Genomik DNA, Kardiyometabolik Risk

2025, 29 sayfa



ABSTRACT

M.Sc. Thesis

Nilufer OZDEMIR

Manisa Celal Bayar University
Graduate School of Health Sciences
Department of Medical Biology

Supervisor: Prof. Dr. Mehmet KORKMAZ

Investigation of Telomere Length in Patients with Non-Functional Adrenal Incidentalomas

Aim: Telomeres play an important role in maintaining the integrity and stability of genetic material, especially during cell replication, by preventing fusions between chromosomes. Along with genetic factors, there are also environmental factors that affect telomere length. The most important of these factors are oxidative stress and inflammation. In our study, it was aimed to evaluate whether telomere length is shortened in patients with nonfunctional adrenal incidentaloma compared to the healthy control group.

Materials and Methods: Our study was designed as a prospective, single-center study. A total of 44 patients with nonfunctional adrenal masses aged 40-60 years, who applied to the endocrinology and metabolism diseases outpatient clinic of our hospital, and 44 healthy controls were included in the study. Genomic DNA telomere length in peripheral blood was determined by quantitative PCR.

Results: Forty-four patients with non-functioning adrenal incidentaloma (NFAI) and 44 healthy controls were compared. There was no significant difference between the groups in terms of age and sex distribution. The NFAI group had a larger waist circumference ($p=0.044$), a higher prevalence of hypertension ($p=0.020$), and lower levels of LDL cholesterol ($p=0.014$) and vitamin D ($p=0.009$). Telomere length was significantly shorter in the NFAI group ($p=0.046$). While no significant difference was found in telomere lengths in subgroup analyses, patients with basal ACTH levels <15 pg/ml had significantly shorter telomeres than those with basal ACTH levels ≥ 15 pg/ml ($p=0.034$). A strong positive correlation was observed only between telomere length and basal ACTH level ($p=0.001$).

Conclusion: In conclusion, this study demonstrated a significant shortening of telomere length in patients with NFAI. These findings suggest that telomere dynamics may play a role as a potential mechanism underlying the increased cardiometabolic risk in NFAI patients. However, larger-scale studies investigating genetic, epigenetic, and environmental influences in detail are needed to better understand other potential factors affecting telomere length.

Keywords: Adrenal Incidentaloma, Telomere Length, Aging, Genomic DNA, Cardiometabolic Risk

2025, 29 pages



ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitim sürecimde yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen sayın hocam ve tez danışmanın Prof. Dr. Mehmet KORKMAZ'a, çalışmamda bana yön gösteren, bilgi birikimini paylaşarak her zaman destek olan Doç. Dr. Seda Sabah ÖZCAN'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Anabilim Dalı öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Nuray Altıntaş, Prof. Dr. Fethi Sırrı ÇAM'a teşekkür ederim.

Hep yanımda olan, maddi manevi desteklerini esirgemeyen aileme, arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Nilüfer ÖZDEMİR

Manisa, 2025

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BT	Bilgisayarlı Tomografi
DNA	Deoksiribonükleik Asit
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance
HPA	Hipotalamus-hipofiz-adrenal
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
MACS	İlımlı Otonom Kortizol Sekresyonu
MR	Manyetik Rezonans
NFAI	Non-fonksiyone adrenal insidentaloma
NFAT	Nonfonksiyone Adrenal Tümör
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SCR	Tek Kopya Referans
TG	Trigliserid

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Hedef genin CT grafiği	13
Şekil 2. Referans genin CT grafiği	13
Şekil 3. Hedef genin erime eğrisi	13
Şekil 4. Referans genin erime eğrisi	14



TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri	12
Tablo 2. NFAI Grubunda Adenom Dansitesine Göre Telomer Uzunluklarının Karşılaştırılması	14
Tablo 3. NFAI Grubunda Bazal ACTH Düzeylerine Göre Telomer Uzunluklarının Karşılaştırılması	14
Tablo 4. NFAI Grubunda Adrenal Kitle Boyutuna Göre Telomer Uzunluklarının Karşılaştırılması	15
Tablo 5. NFAI Grubunda 1 mg DST Kortizol Düzeylerine Göre Telomer Uzunluklarının Karşılaştırılması	15
Tablo 6. Hipertansiyon Varlığına Göre Telomer Uzunluklarının Karşılaştırılması	15
Tablo 7. Diyabet Varlığına Göre Telomer Uzunluklarının Karşılaştırılması	15
Tablo 8. Dislipidemi Varlığına Göre Telomer Uzunluklarının Karşılaştırılması	16
Tablo 9. Sigara Kullanımına Göre Telomer Uzunluklarının Karşılaştırılması	16
Tablo 10. Telomer Uzunluğu ile Klinik ve Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyon Analizi	16

İÇİNDEKİLER

ÖZET	I
ABSTRACT.....	III
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
TABLOLAR DİZİNİ.....	VIII
İÇİNDEKİLER.....	IX
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	7
BULGULAR.....	11
TARTIŞMA.....	17
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	211
KAYNAKLAR	222
EKLER	27
ÖZGEÇMİŞ	28

3.GİRİŞ ve AMAÇ

Adrenal insidentaloma, adrenal bez ile ilişkili yakınma veya fizik muayene bulgusu olmayan kişilere yapılan rutin görüntüleme tetkikleri sırasında tesadüfen saptanan adrenal kitle için kullanılan bir terimdir (**Anagnostis P ve ark., 2009**). Çoğunlukla fonksiyonel olmadığı düşünülen, iyi huylu, asemptomatik kitlelerdir. Abdominal görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanılmasıyla adrenal insidentaloma sıklığı artmıştır (**Young WFJ, 2007**). Adrenal kitlelerin önemi hormon salınımına neden olabilmesi, salgılanan hormonların kardiyovasküler ve / veya metabolik açıdan risk oluşturması ile ilgilidir. Adrenal tümörlerin çoğunluğunun fonksiyonel olmadığı, bu nedenle sağlık açısından riskli olmadığı düşünülmektedir (**Debono M ve ark., 2014**). Adrenal insidentalomaların %5-47'si, subklinik otonom glukokortikoid hipersekresyonu (Subklinik Cushing Sendromu) olarak adlandırılan Cushing sendromunun klinik belirtileri olmadan hafif bir otonom kortizol hipersekresyonu gösterebilir (**Rossi R ve ark., 2000**). 2023 Avrupa Endokrinoloji Derneği (ESE)- Avrupa Adrenal Tümörleri Çalışma Ağı (ENSAT) yazarları, bu klinik durum için “ılımlı otonom kortizol sekresyonu” (MACS) teriminin kullanılmasını önermektedir (**Fassnacht M ve ark., 2023**). Literatürde nonfonksiyone adrenal tümör (NFAT) ve kardiyometabolik hastalıklar arasında bir bağlantı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (**Rossi R ve ark., 2000; Lopez D ve ark., 2016; Peppia M ve ark., 2010; Barutçu S ve ark., 2014**).

Telomer, ökaryotlarda kromozomların uçlarında bulunan, deoksiribonükleik asitin 5' ucundan 3' ucuna doğru ilerleyen, kodlanmayan, özelleşmiş deoksiribonükleik asitin (DNA) tekrar dizilerinden oluşan heterokromatik bölgeleridir. Telomer DNA'sının uzunluğu yaklaşık 10-15 kilobayttır (**Achi MV ve ark., 2000**). Genetik materyalin bütünlüğünün ve stabilitesinin korunmasında telomerlerin önemli rolü vardır (hücre replikasyonu sırasında, kromozomlar arasındaki füzyonları önleyerek) (**Wong JM & Collins K, 2003**). Her hücre siklusunda telomerler kısalır. Telomer boyuna etki eden faktörlerden en önemlisi oksidatif stres ve inflamasyondur (**Epel ES ve ark., 2004; von Zglinicki T ve ark., 1995**). Telomer uzunluğu, bir bireyin yaşamı boyunca oksidatif stres ve inflamasyonun kümülatif yükünün bir belirteci olabilmektedir. İnsan somatik hücrelerindeki telomer boyu 5-15 kilobaz arasında olup, yılda ortalama 30 baz

ifti kısıalma olmaktadır (**Müezzinler A ve ark., 2013**). Hücrelerin yaşlanma ve apoptotik süreçlere olan duyarlılığı, telomer boyu 2.8 kilobazın altına inince artmaktadır (**Blackburn EH, 2005**). Telomerik dizinin uzunluğu; yaşla birlikte azalmakta ve sonucunda apoptozise yol açan replikatif yaşlanma ortaya çıkmaktadır (**Zanni G & Wick J, 2011**). Telomer boyu yaşlanmanın önemli bir biyobelirteci olarak kabul edilmektedir (**Mather KA ve ark., 2011**).

Nonfonksiyone adrenal insidentalomalı bireylerin, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek insülin direnci ve endotel fonksiyon bozukluğuna yol açtığı ve bu sürecin kardiyovasküler olay riskini ve ölüm riskini artırabileceğı ile ilgili literatürde çalışmalar mevcuttur (**Alkan S ve ark., 2025**).

Abdominal obezite, diabetes mellitus, hipertansiyon ve ateroskleroz dahil olmak üzere metabolik sendromun bileşenleri, artan hücresel yaşlanma ile ilişkili patolojiler arasında olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, nonfonksiyone adrenal insidentalomalı hastalarda bu metabolik sendrom bileşenleri sık görüldüğünden, telomer uzunluğunun, sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla kısalıp kısalmadığının saptanması amaçlanmıştır.

4.GENEL BİLGİLER

4.1 FONKSİYONEL OLMAYAN ADRENAL İNSİDENTALOMA

Adrenal insidentaloma, adrenal bez ile ilişkili yakınma veya fizik muayene bulgusu olmayan kişilere yapılan rutin görüntüleme tetkikleri sırasında tesadüfen saptanan adrenal kitle için kullanılan bir terimdir (**Anagnostis P ve ark., 2009**). Çoğunlukla fonksiyonel olmadığı düşünülen, iyi huylu, asemptomatik kitlelerdir. Abdominal görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanılmasıyla adrenal insidentaloma sıklığı artmıştır (**Young WFJ, 2007**). Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntülemenin sık kullanımıyla, tahmin edilen prevalansın %3-10 olduğu raporlanmıştır (**Ozdemir Kutbay N ve ark., 2015**). Dünyada BT ve MR görüntülemesindeki artış düşünüldüğünde, insidental saptanan adrenal kitlelerin prevalansının çok yüksek olabileceği tahmin edilebilmektedir.

Adrenal insidentalomalarda kardiyovasküler olaylara duyarlılık artışı için öne sürülen hipotezler; hiperinsülinemi, saptanamayan hormon salgısı veya sitokinlerde artıştır. Androulakis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NFAT'lı bireylerde, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek insülin direnci ve endotel fonksiyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda mevcut duruma subklinik hiperkortizolizmin eklenmesi, kardiyovasküler olay riskini ve ölüm riskini artırabilir (**Adroulakis II ve ark., 2014**). Montero ve arkadaşlarının, 1004 adrenal insidentaloma hastasıyla yaptıkları çok merkezli bir çalışmada NFAT'lı hastalarda insülin direnci ve obezitenin artmış olduğu görülmüştür (**Mantero F ve ark., 2000**). Başka bir çalışmada da NFAT'lı hastalarda kontrol grubuna kıyasla insülin direncinin (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance - HOMA-IR) artmış olduğu görülmüştür (**Peppia M ve ark., 2010**). Birçok araştırmacı mekanizma olarak ılımlı yüksek kortizol seviyelerinin bu tabloya yol açabileceğini ileri sürmüştür (**Reincke ve ark., 2000**). Emral ve arkadaşlarının çalışmasında nonfonksiyone adrenal kitlesi olan grubun kontrol grubuna kıyasla trigliserid, HOMA-IR, homosistein, ürik asit, hs-CRP, karotis intima-media kalınlığı ölçümlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu

gösterilmiştir (**Emral R ve ark., 2019**). Yener ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da diğer çalışmalarla benzer olarak nonfonksiyone adrenal kitlesi olan grupta, kontrolle karşılaştırıldığında HOMA-IR, ürik asit seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (**Yener S ve ark., 2009**).

4.2 TELOMER

Telomerler, 1930'larda kromozom uçlarını stabilize eden temel bileşenler olarak tanımlanmıştır (**Blackburn EH, 2005**). Telomer, ökaryotlarda kromozomların uçlarında bulunan, DNA'nın 5' ucundan 3' ucuna doğru ilerleyen, kodlanmayan, özelleşmiş DNA tekrar dizilerinden oluşan heterokromatik bölgelerdir. Telomer DNA'sının uzunluğu yaklaşık 10-15 kilobayttır (**Achi MV ve ark., 2000**). Genetik materyalin bütünlüğünün ve stabilitesinin korunmasında telomerlerin önemli rolü vardır (**Wong JM & Collins K, 2003**). Her hücre siklusunda telomerler kısalır. Telomer boyuna etki eden faktörlerden en önemlisi oksidatif stres ve inflamasyondur (**Epel ES ve ark., 2004; von Zglinicki T ve ark., 1995**). Telomer uzunluğu, bir bireyin yaşamı boyunca oksidatif stres ve inflamasyonun kümülatif yükünün bir belirteci olabilmektedir. İnsan somatik hücrelerindeki telomer boyu 5-15 kilobaz arasında olup, yılda ortalama 30 baz çifti kısalma olmaktadır (**Müezziner A ve ark., 2013**).

4.2.1. Telomer ve Yaşlanma

Hücrelerin yaşlanma ve apoptotik süreçlere olan duyarlılığı, telomer boyu 2.8 kilobazın altına inince artmaktadır (**Blackburn EH, 2005**). Telomerik dizinin uzunluğu; yaşla birlikte azalmakta ve sonucunda apoptozise yol açan replikatif yaşlanma ortaya çıkmaktadır (**Zanni G & Wick J, 2011**). Telomer boyu yaşlanmanın önemli bir biyobelirteci olarak kabul edilmektedir (**Mather KA ve ark., 2010**).

Yaşlanma süreci telomer hipotezi için öne sürülenler:

1. Gençlerle karşılaştırıldığında yaşlı bireylerin somatik doku telomerleri daha kısadır.
2. Somatik hücrelerdeki telomerler üreme hücrelerindeki kadar uzun değildir.

3. Erken yaşlanma sendromu (progeriya) olan çocukların telomerleri aynı yaş grubundaki kontrol grubu ile kıyaslandığında daha kısadır.

4. Genç bireylerin hücreleri, hücre kültüründe büyüdükçe telomerleri giderek kısalır.

5. Telomerlerin deneysel olarak uzatılması, kültüre edilmiş hücrelerin çoğalma kapasitesini artırır (Geyikli I ve ark., 2007).

4.2.2. Kortizol ve telomer

Stres yanıtında hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aks aktivitesinin telomer uzunluğu ile bağlantılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Savolainen, K ve ark., 2015). HPA aksının son ürünü olan kortizol, tükürük, kan ve idrar dahil olmak üzere çeşitli vücut sıvılarından ölçülebilir (Klaassens, E.R ve ark., 2012). Kortizolün telomer kısalması üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar, yüksek kortizol maruziyetinin telomer kısalmasını hızlandığını göstermiştir (Vartak, S ve ark., 2014). Yapılan başka bir çalışmada, strese tepki olarak yüksek bazal kortizol seviyelerinin ve artan kortizol reaktivitesinin kısa telomer uzunluğu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Gotlib, I ve ark., 2015). Bununla birlikte, başka bir çalışmada kortizol ve telomer uzunluğu arasında bir ilişki bulunamamıştır (Savolainen, K ve ark., 2015). Kortizol ölçüm yöntemleri, numune özellikleri ve mevcut çalışmalar arasındaki değişkenlik göz önüne alındığında, bu farklılık şaşırtıcı bulunmamıştır. Bu sınırlamaların üstesinden gelmek için, daha fazla çalışma, sistematik derleme ve meta-analize ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

4.2.3. Telomer uzunluğu ve kanser

Kanserin, hücre döngüsü kontrol mekanizmalarındaki çoklu mutasyonlardan kaynaklandığına inanılmaktadır. Hücrelerin malign bir duruma ilerleyebilmeleri için ölümsüzlük kazanmaları gerekir. Telomeraz enzimi hücrelerin ölümsüzleşmesi ya da sınırsız çoğalabilme kapasitesine sahip olması için gereklidir (Hahn, WC; 1999).

Telomeraz aktivitesi, çoğu somatik hücrede aktif değildir. Genellikle yüksek replikatif kapasitesi olan dokularda ve kanser türlerinde görülür. Literatürde iyi

huyli tümörlerde telomeraz aktivitesi olmadığı, metastatik tümörlerde ise yüksek telomeraz aktivitesi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (**Blasco, MA; 2005**).

Telomerlerin kademeli olarak kısalması ve somatik hücrelerde telomerazın down regülasyonu, bölünme kapasitesini sınırlayarak tümör baskılayıcı işlev görür (**Hastie, ND ve ark., 1990**). Bununla beraber invaziv kanserlerin %90'ında telomeraz aktif olarak bulunur, bu sayede hücreler kontrol noktalarını atlayarak kontrolsüz hücre çoğalmasıyla ölümsüz hücrelere dönüşürler. 2011 yılında yapılan başka bir çalışmada ise malign melanomda telomer uzunluğu değerlendirilmiş ve kısa olan telomer boyunun melanom riskini artırdığı rapor edilmiştir (**Nan, H ve ark., 2011**). Kolorektal kanser gelişimi farklı faktörlerin etkisiyle hem telomer uzunluğunun artması hem de telomer kısalmasıyla ilişkilendirilmiştir (**Baichoo E & Boardman LA, 2014**). Dokuz farklı çalışmanın alındığı bir meta analizde, 2925 akciğer kanseri hastası ve 2931 kontrol değerlendirilmiş ve kısa telomer boyunun akciğer kanser riskiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (**Karimi, B ve ark., 2017**). Lökositlerin telomer uzunluğunun ölçüldüğü başka bir çalışma ise, kısa telomer boyunun mide kanserine yatkınlıkla ilişkili olduğuna işaret etmektedir (**Pan, W ve ark., 2017**).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1 HASTA ALIMI VE PROTOKOL

Çalışmamız prospektif, tek merkezli olarak planlandı. Çalışmaya Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine başvuran, 40-60 yaş aralığında, 44 nonfonksiyone adrenal kitlesi olan hasta ve 44 sağlıklı kontrol alındı. Dışlama kriterleri:

- İnsidental olarak saptanan adrenal kitleli hastalarda hormon aktivite testleri yapıp fonksiyonel olanlar (MACS, Cushing sendromu, feokromositoma, hiperaldosteronizm)
- Bilinen adrenal veya hipofiz cerrahisi geçirmiş olanlar,
- Steroid kullananlar,
- Tiroid disfonksiyonu olanlar,
- Malignite öyküsü olanlar,
- Bilinen koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği tanısı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma için gerekli örneklem büyüklüğü hesabı power analizi kullanılarak yapıldı. Power =0.70, α =0.05, d (effect size-etki büyüklüğü)=0.50 alındığında her bir grup için minimum 50 kişi olarak hesaplandı. Katılımcılar bilgilendirildikten ve gönüllü onamları alındıktan sonra telomer uzunluğu için örnekler EDTA'lı tüpe alındı ve santrifüj edilmeden -80°C'de analiz gününe kadar saklandı.

Kullanılan Kit ve Reaktifler

Telomer uzunluğu ölçümü için Absolute Human Telomere Length Quantification qPCR Assay Kit (AHTLQ, Cat# 8918, ScienCell) kullanılmıştır. Kitin bileşenleri aşağıda belirtilmiştir:

- 2X GoldNStart TaqGreen qPCR Master Mix (SYBR®Green bazlı qPCR master mix, sıcak başlatma özelliği içerir)
- Telomer Primer Seti (İnsan telomer dizilerini hedefleyen primer seti)
- Tek Kopya Referans (SCR) Primer Seti (İnsan kromozom 17 üzerindeki 100 bp'lik bölgeyi hedefleyen primer seti)

- Referans İnsan Genomik DNA Örneği (Bilinen telomer uzunluğuna sahip, kalibrasyon için kullanıldı)
- Nükleaz içermeyen H₂O (PCR karışımlarının hazırlanması için)

DNA İzolasyonu

Deneylerde kullanılacak genomik DNA, ticari kit kullanılarak (PCR Template Kit, Roche) izole edilmiştir. Elde edilen DNA'nın kalitesi ve konsantrasyonu NanoDrop spektrofotometresi kullanılarak belirlenmiştir. DNA saflığı A260/A280 oranı kontrol edilerek değerlendirilmiştir.

qPCR Reaksiyon Hazırlığı

Telomer ve SCR gen bölgeleri için iki ayrı qPCR reaksiyonu hazırlanmıştır. 20 µL'lik reaksiyon karışımı aşağıdaki bileşenleri içermektedir:

Telomer Uzunluğu qPCR Reaksiyon Karışımı

Bileşen	Hacim
Genomik DNA (0.5 - 5 ng/µL)	1 µL
Primer Stok Solüsyonu (Telomer veya SCR)	2 µL
2X GoldNStart TaqGreen qPCR Master Mix	10 µL
Nükleaz içermeyen H ₂ O	7 µL
Toplam Hacim	20 µL

Tüm reaksiyonlar üç teknik replikat halinde çalışılmıştır.

qPCR Programı

PCR amplifikasyonu qPCR cihazında aşağıdaki termal döngü protokolüne göre gerçekleştirilmiştir:

qPCR Termal Döngü Protokolü

Adım	Sıcaklık	Süre	Döngü Sayısı
Başlangıç denatürasyonu	95°C	10 dk	1
Denatürasyon	95°C	20 sn	32
Bağlanma	52°C	20 sn	
Uzama	72°C	45 sn	
Flüoresan Okuma	72°C sonrası	Plaka okuma	
Melting Curve Analizi	Opsiyonel	Evet	1

Telomer Uzunluğu Hesaplaması

Telomer uzunluğu, karşılaştırmalı $\Delta\Delta Cq$ yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Bu yöntemde:

Telomer ve SCR gen bölgeleri için Cq değerleri belirlenmiştir. ΔCq hesaplanmıştır:

$$\Delta Cq(TEL) = Cq(TEL, \text{örnek}) - Cq(TEL, \text{referans}) \quad \Delta Cq(TEL) = Cq(TEL,$$

$$\text{örnek}) - Cq(TEL, \text{referans}) \quad \Delta Cq(TEL) = Cq(TEL, \text{örnek}) - Cq(TEL, \text{referans})$$

$$\Delta Cq(SCR) = Cq(SCR, \text{örnek}) - Cq(SCR, \text{referans}) \quad \Delta Cq(SCR) = Cq(SCR,$$

$$\text{örnek}) - Cq(SCR, \text{referans}) \quad \Delta Cq(SCR) = Cq(SCR, \text{örnek}) - Cq(SCR, \text{referans})$$

$\Delta\Delta Cq$ hesaplanmıştır:

$$\Delta\Delta Cq = \Delta Cq(TEL) - \Delta Cq(SCR) \quad \Delta\Delta Cq = \Delta Cq(TEL) - \Delta Cq$$

$$(SCR) \quad \Delta\Delta Cq = \Delta Cq(TEL) - \Delta Cq(SCR)$$

Göreceli telomer uzunluğu aşağıdaki formülle hesaplanmıştır:

$$2^{-\Delta\Delta Cq} / 2^{-\Delta\Delta Cq}$$

Nihai telomer uzunluğu, referans genomik DNA'nın bilinen telomer uzunluğu ile çarpılarak belirlenmiştir.

5.2 İSTATİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences, versiyon 22.0) programı kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise medyan (%25-75 persantil) şeklinde sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılıma uyan veriler için bağımsız örneklem t-testi, normal dağılıma uymayan veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi uygulanmıştır. Korelasyon analizleri Spearman korelasyon testi kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen non-fonksiyone adrenal insidentaloma (NFAI) grubundaki 44 hasta ile kontrol grubundaki 44 kişinin demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırılmıştır. Her iki grubun yaş (NFAI: 52.0 yıl, Kontrol: 51.0 yıl; $p=0.980$) ve cinsiyet dağılımı (her iki grupta da %15.9 erkek, %84.1 kadın; $p=1.00$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. NFAI grubunda bel çevresinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (98.39 ± 10.90 cm, $p=0.044$). Hipertansiyon görülme sıklığı NFAI grubunda (%31.8) kontrol grubuna göre (%11.4) anlamlı düzeyde fazladır ($p=0.020$). LDL kolesterol düzeyi NFAI grubunda anlamlı olarak daha düşüktür (110.6 ± 44.0 mg/dl, $p=0.014$). Ayrıca NFAI grubunda D vitamini seviyeleri anlamlı olarak daha düşüktür (13.70 ± 7.56 ng/ml, $p=0.009$) (**Tablo 1**).

Telomer uzunlukları değerlendirildiğinde, NFAI grubunda telomer uzunluğu kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur (NFAI: 3.680 ± 1.970 kb; Kontrol: 4.469 ± 1.672 kb; $p=0.046$) (**Tablo 1**).

NFAI grubunda yapılan alt grup analizlerinde; adenom dansitesi ($HU < 10$ veya ≥ 10), adrenal kitle boyutu (< 2 cm veya ≥ 2 cm), 1 mg DST sonrası kortizol düzeyi (< 1 mcg/dl veya ≥ 1 mcg/dl), hipertansiyon, diyabet, dislipidemi ve sigara içimi açısından yapılan karşılaştırmalarda telomer uzunlukları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.581$, $p=0.200$, $p=0.909$, $p=0.323$, $p=0.215$, $p=0.703$, $p=0.358$) (**Tablo 2,4,5,6,7,8,9**). Ancak bazal ACTH düzeyi < 15 pg/ml olan hastalarda telomer uzunluğu, bazal ACTH düzeyi ≥ 15 pg/ml olanlara göre anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur (2.692 kb ve 4.607 kb, $p=0.034$) (**Tablo 3**).

Telomer uzunluğunun diğer klinik ve laboratuvar parametreleri ile korelasyonu değerlendirildiğinde, sadece bazal ACTH düzeyi ile pozitif yönde güçlü ve anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir ($r=0.528$, $p=0.001$) (**Tablo 10**). Diğer parametrelerle anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

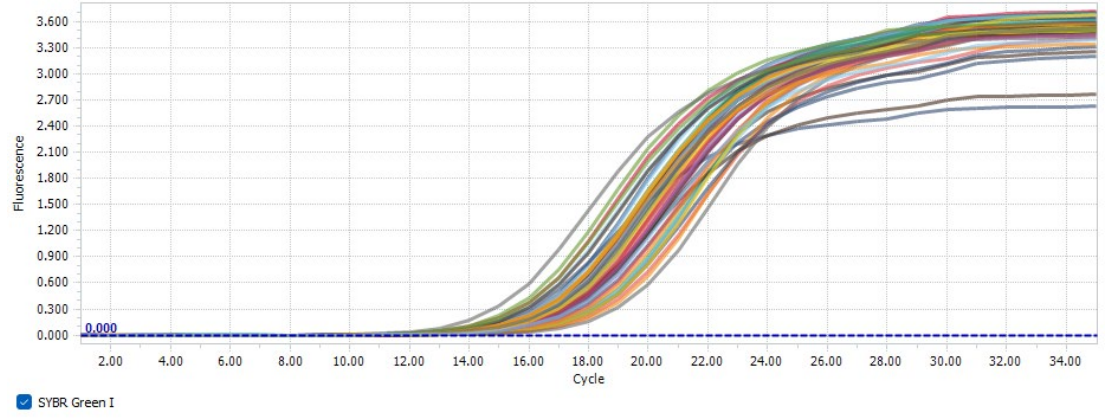
Tablo 1. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri

	NFAI (n = 44)	Kontrol (n = 44)	P değeri
Yaş (yıl)	52.0 (45.25-54.75)	51.0 (46.0-56.0)	0.980 *
Cinsiyet Erkek n(%) Kadın n(%)	7 (%15.9) 37 (%84.1)	7 (%15.9) 37 (%84.1)	1.00***
VKi (kg/m ²)	30.38 (27.22 – 33.99)	28.92 (24.61 – 32.76)	0.087*
Bel çevresi (cm)	98.39 ± 10.90	91.48 ± 15.18	0.044**
Hipertansiyon varlığı n(%)	14 (%31.8)	5 (%11.4)	0.020***
Diabetes mellitus varlığı n(%)	9 (%20.5)	8 (%18.2)	0.787***
Dislipidemi varlığı n(%)	5 (%11.4)	10 (%22.7)	0.156***
Sigara içiciliği n(%)	17 (%38.6)	10 (%22.7)	0.106***
AKŞ (mg/dl)	95.0 (86.5 – 104.5)	90.0 (84.0 – 98.0)	0.148*
Hba1c (%)	5.80 (5.40 – 6.15)	5.65 (5.40 – 5.87)	0.124*
Trigliserid (mg/dl)	109.0 (74.0 – 141.0)	120.0 (83.0 – 142.0)	0.620*
HDL (mg/dl)	59.0 (52.0 – 71.0)	59.0 (50.0 – 69.0)	0.836*
LDL (mg/dl)	110.6 ± 44.0	134.1 ± 39.5	0.014**
Sedimentasyon	20.0 (13.0 – 34.0)	17.0 (8.0 – 25.0)	0.088*
CRP	0.40 (0.12 – 0.95)	0.20 (0.10 – 0.33)	0.076*
D vitamini	13.70 ± 7.56	19.76 ± 10.49	0.009**
Telomer uzunluğu (kb)	3. 680 ± 1.970	4.469 ± 1.672	0.046**

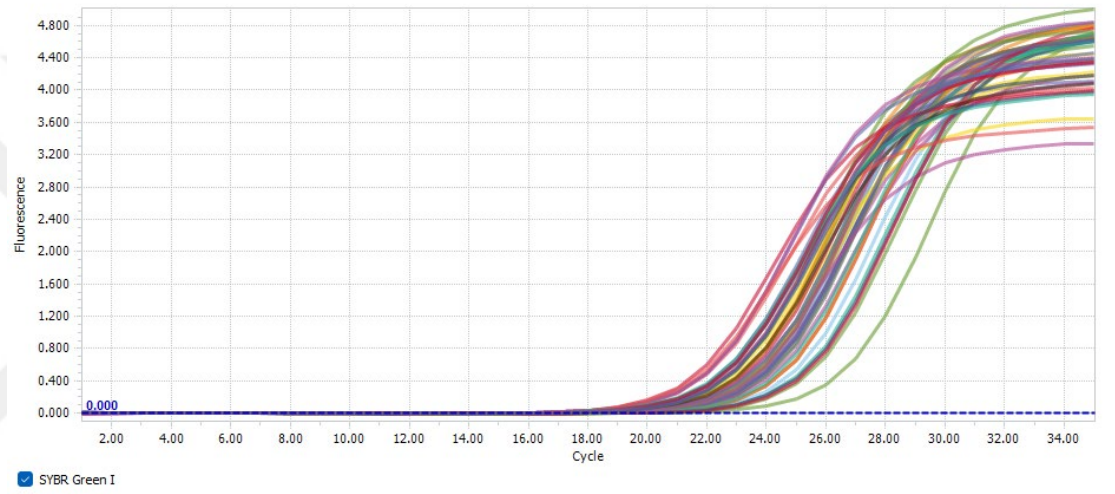
* Mann-Whitney U testi

** Bağımsız örneklem T testi

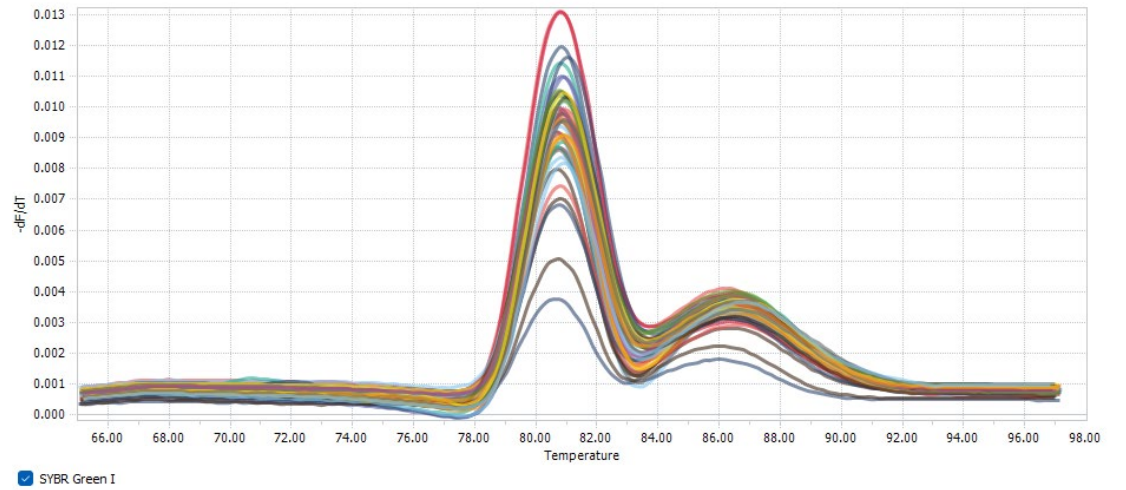
*** Ki-Kare Testi



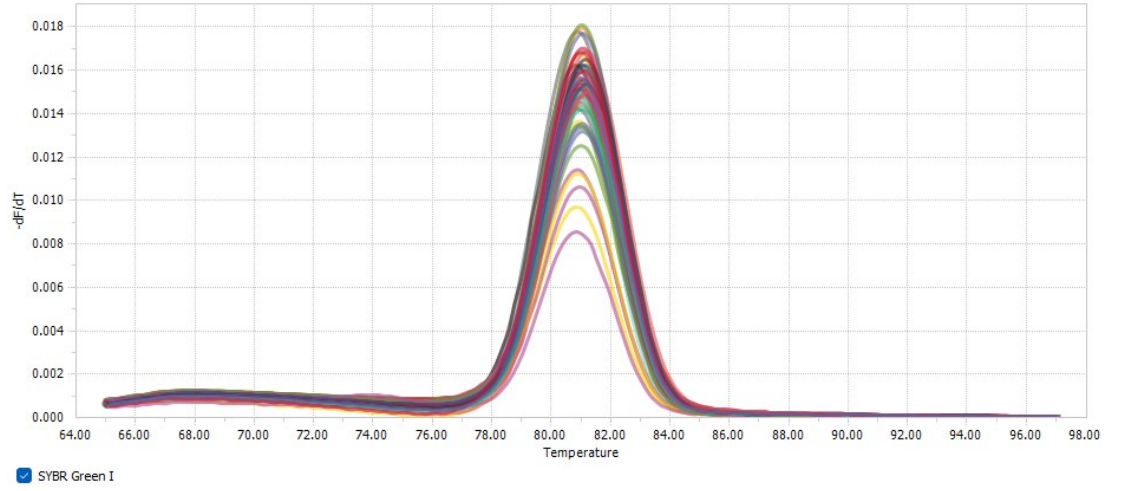
Şekil 1. Hedef genin CT grafiği



Şekil 2. Referans genin CT grafiği



Şekil 3. Hedef genin erime eğrisi



Şekil 4. Referans genin erime eğrisi

Tablo 2. NFAI Grubunda Adenom Dansitesine Göre Telomer Uzunluklarının Karşılaştırılması

	HU < 10 (n = 36)	HU ≥ 10 (n = 7)	p*
Telomer uzunluğu (kb)	3.596 ± 1.983	4.102 ± 2.152	0.581

* Bağımsız örneklem T testi

Tablo 3. NFAI Grubunda Bazal ACTH Düzeylerine Göre Telomer Uzunluklarının Karşılaştırılması

	Bazal ACTH < 15 (n = 22)	Bazal ACTH ≥ 15 (n = 12)	p*
Telomer uzunluğu (kb)	2.692 (1.731 – 4.661)	4.607 (2.785 – 6.302)	0.034

* Mann-Whitney U testi

Tablo 4. NFAI Grubunda Adrenal Kitle Boyutuna Göre Telomer Uzunluklarının Karşılaştırılması

	Adrenal kitle boyutu < 2 cm (n = 18)	Adrenal kitle boyutu ≥ 2 cm (n = 26)	p*
Telomer uzunluğu (kb)	4.154 ± 2.104	3.351 ± 1.842	0.200

* Bağımsız örneklem T testi

Tablo 5. NFAI Grubunda 1 mg DST Kortizol Düzeylerine Göre Telomer Uzunluklarının Karşılaştırılması

	1 mg DST < 1 mcg (n = 23)	1 mg DST ≥ 1 mcg (n = 21)	p*
Telomer uzunluğu (kb)	3.436 (2.072 – 5.506)	3.709 (1.880 – 5.245)	0.909

* Mann-Whitney U testi

Tablo 6. Hipertansiyon Varlığına Göre Telomer Uzunluklarının Karşılaştırılması

	Hipertansiyon (+) (n = 19)	Hipertansiyon (-) (n = 69)	p*
Telomer uzunluğu (kb)	4.530 ± 2.346	3.949 ± 1.701	0.323

* Bağımsız örneklem T testi

Tablo 7. Diyabet Varlığına Göre Telomer Uzunluklarının Karşılaştırılması

	Diabetes Mellitus (+) (n = 17)	Diabetes Mellitus (-) (n = 71)	p*
Telomer uzunluğu (kb)	4.542 ± 1.638	3.962 ± 1.902	0.215

* Bağımsız örneklem T testi

Tablo 8. Dislipidemi Varlığına Göre Telomer Uzunluklarının Karşılaştırılması

	Dislipidemi (+) (n = 15)	Dislipidemi (-) (n = 73)	p*
Telomer uzunluğu (kb)	3.931 ± 1.498	4.104 ± 1.933	0.703

* Bağımsız örneklem T testi

Tablo 9. Sigara Kullanımına Göre Telomer Uzunluklarının Karşılaştırılması

	Sigara içen (n = 27)	Sigara içmeyen (n = 61)	p*
Telomer uzunluğu (kb)	4.395 ± 2.352	3.932 ± 1.597	0.358

* Bağımsız örneklem T testi

Tablo 10. Telomer Uzunluğu ile Klinik ve Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyon Analizi

	r	p*
Yaş	0.125	0.245
BMI	0.033	0.772
Kitle boyutu	-0.232	0.129
Bel çevresi	-0.014	0.911
HDL	-0.112	0.322
LDL	0.113	0.319
TG	0.050	0.661
AKŞ	0.040	0.721
HbA1c	0.233	0.084
Sedim	-0.083	0.523
CRP	-0.100	0.413
Bazal ACTH	0.528	0.001
Bazal Kortizol	-0.175	0.382
İdrar kortizol	-0.077	0.794
1 mg DST	-0.011	0.947

* Spearman korelasyon analizi

7.TARTIŞMA

Bu çalışma, fonksiyonel olmayan adrenal insidentalomalı (NFAI) hastalarda telomer uzunluğunun, sağlıklı kontrol grubuna göre farklılık gösterip göstermediğini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Bulgularımız, NFAI hastalarında telomer uzunluğunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha kısa olduğunu göstermiştir (NFAI: 3.680 ± 1.970 kb; Kontrol: 4.469 ± 1.672 kb; $p=0.046$) (**Tablo 1**).

Telomer uzunluğu, çeşitli tümörlerin biyolojik davranışını anlamada önemli bir biyobelirteç olarak ortaya çıkmıştır. Genellikle görüntüleme işlemleri sırasında tesadüfen saptanan adrenal kitlelerin çoğu, nonfonksiyone adrenal adenomlar gibi iyi huylu tümörlerdir. Nonfonksiyone adrenal insidentalomalar ve kanser riski ile telomer uzunluğu arasındaki ilişki önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Çalışmalar, adrenal tümörlerin büyük bir kısmının fonksiyon göstermediğini ve bu oranların %58,0 ile %86,2 arasında değiştiğini göstermektedir. Bu nedenle klinik sonuçları farklı olabilecek fonksiyonel tümörlerden ayırt edilmeleri büyük önem taşımaktadır (**Budd, 2022**).

Telomerler, sürekli hücre çoğalmaları sırasında kısaltılan ve RNA'ya bağımlı bir DNA polimeraz olan telomeraz tarafından sentezlenen kısa tekrarlanan dizilerden oluşur. Son moleküler çalışmalar, telomerazın çoğu insan kanserinde aktive olduğunu, ancak çoğu somatik hücrede tespit edilemediğini bildirmiştir. Bu bulgular, pozitif telomeraz aktivitesinin insan tümörlerinin malign potansiyeliyle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Kinoshita, H., ve ark. yaptığı çalışmada telomeraz aktivitesinin bir tanı belirteci olarak yararlı olup olmadığını belirlemek için, adrenal korteks tümörlerinde ve feokromositomalarda telomeraz aktivitesi incelenmiştir. On üç adrenal korteks tümöründen birinde ve yedi feokromositomadan ikisinde telomeraz aktivitesinin arttığı gösterilmiş, ancak fonksiyon göstermeyen adrenokortikal tümörlerde telomeraz aktivitesi gösterilmemiştir. Bu üç telomeraz pozitif tümörün, malign potansiyeli düşündüren klinikopatolojik özellikler gösterdiği saptanmıştır. Sonuç olarak, bu çalışmada telomeraz aktivitesi, adrenal korteks tümörlerinin ve feokromositomaların biyolojik özelliklerini öngörmek için potansiyel bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (**Kinoshita, H ve ark., 1998**). Retrospektif çalışmaların çoğunluğu

daha kısa telomerlere sahip bireylerde kanser riskinin arttığını bildirmektedir. Prospektif gözlemsel çalışmalarda ise daha uzun telomer ile kanser riski arasında zayıf bir pozitif ilişki saptamıştır. Yapılan çalışmalarda kanser ile telomer uzunluğu arasındaki ilişkinin doğrusal olmadığı, çeşitli kanser türlerinde telomer uzunluğu etkilerinin U şeklinde bir eğri çizdiği görülmüştür **(Tsatsakis A ve ark., 2023)**. Yaş, telomer uzunluğunu etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Çalışmamızda her iki grubun yaş (NFAI: 52.0 yıl, Kontrol: 51.0 yıl; $p=0.980$) ve cinsiyet dağılımı (her iki grupta da %15.9 erkek, %84.1 kadın; $p=1.00$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu da NFAI grubundaki telomer kısalığında yaş faktörü dışında diğer faktörlerin araştırılması gerektiğini göstermektedir.

Adrenal bezden kortizol sekresyonunun telomer uzunluğuna etkisi literatürde tartışılan bir konudur. Yüksek kortizol düzeylerinin telomer kısalmasını hızlandırdığına dair bulgular mevcuttur, ancak bu konuda çelişkili sonuçlar da bildirilmektedir **(Savolainen K ve ark., 2015; Vartak S ve ark., 2014)**. Kronik stresin HPA aksını aşırı uyararak kortizol seviyelerini artırdığı ve bunun da telomer kısalmasına neden olduğu öne sürüldüğü çalışmalar mevcuttur **(Gotlib IH ve ark., 2015; Klaassens E ve ark., 2012)**. Androulakis ve arkadaşları NFAI'lı bireylerin, adrenal tümörleri olmayan sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek insülin direnci indeksleri ve endotel fonksiyon bozukluğu olduğunu göstermiştir. Çalışmasında “normal” kortizol konsantrasyonlarının bile bir risk spektrumuna yol açabileceğini öne sürerek, “fonksiyonel olmayan” grupta normal aralıktaki kortizol seviyesindeki artışla, yüksek karotis intima-media kalınlığı arasında ilişki gözlemlemişlerdir **(Adroulakis II ve ark., 2014)**. Çalışmamızda, NFAI grubunda yapılan alt grup analizlerinde 1 mg DST sonrası kortizol düzeyi (<1 mcg/dl veya ≥ 1 mcg/dl) ile telomer uzunlukları arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu hasta grubunda 1 mg DST normal olsa bile, normal aralıktaki kortizol seviyelerindeki artış bu hastalarda telomer kısalmasına yol açan nedenlerden birisi olabilir. Çalışmamızda, bazal ACTH düzeyi ile telomer uzunluğu arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulundu. Düşük bazal ACTH düzeyleri olan hastalarda telomer uzunluğunun anlamlı olarak daha kısa bulunması, adrenal fonksiyonların hücresel yaşlanma sürecinde oynayabileceği potansiyel rolü destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Bu sonuçlar,

Bamberger ve arkadaşları, tarafından yapılan çalışmada da desteklenmektedir. Bamberger ve arkadaşları, adrenal bezin hiperkortizolemik durumlarının telomer dinamiklerini etkileyebileceğini ve bu mekanizmanın kronik stres ile bağlantılı olabileceğini öne sürmüşlerdir (**Bamberger ve ark., 1999**).

Abdominal obezite, diabetes mellitus, hipertansiyon ve ateroskleroz dahil olmak üzere metabolik sendromun bileşenleri, artan hücrel yaşlanma ile ilişkili patolojiler arasındadır (**Giovos ve ark., 2019**). Çalışmamızda, NFAI grubunda hipertansiyon varlığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.020$). NFAI ve kontrol grubu arasında hipertansiyon, diyabet, dislipidemi ve sigara içimi açısından yapılan karşılaştırmalarda telomer uzunlukları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum, telomer kısalmasının tek başına bir hastalık belirtici olmaktan ziyade, daha karmaşık biyolojik süreçlerle ilişkili olduğuna işaret edebilir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, çalışma tek merkezli olup sınırlı bir hasta popülasyonunu içermektedir. Bu durum, elde edilen sonuçların genellenebilirliğini kısıtlayabilir. İkinci olarak, telomer uzunluğu sadece periferik kan örneklerinden değerlendirilmiş olup, farklı dokulardaki telomer dinamikleri incelenmemiştir. Gelecekte, daha geniş hasta popülasyonları ve ılımlı otonom kortizol sekresyonu (MACS) olan hasta grubunun da dahil edildiği çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın güçlü yanı, yaştan telomer uzunluğundaki en önemli faktörlerden biri olduğunu bildiğimiz için hem NFAI grubu hem de kontrol grubunu yaş ve cinsiyet açısından benzer olacak şekilde dizayn edilmesidir. Çalışmamız, literatürde NFAI ve kontrol grubunda telomer uzunluğunun karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

Sonuç olarak, bu çalışma NFAI hastalarında telomer uzunluğunun anlamlı ölçüde kısalacağını ortaya konmuştur. Bu bulgular, NFAI hastalarında artmış kardiyometabolik riskin muhtemel mekanizmalarından biri olarak telomer dinamiklerinin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak, telomer uzunluğuna etki eden diğer potansiyel faktörleri daha iyi anlamak için genetik,

epigenetik ve çevresel etkilerin ayrıntılı şekilde incelendiği daha geniş kapsamda çalışmalar yapılması gerekmektedir.



8. SONUÇ VE ÖNERİLER

- NFAI hastalarında telomer uzunluğu, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha kısa bulunmuştur.
- Telomer uzunluğunun diğer klinik ve laboratuvar parametreleri ile korelasyonu değerlendirildiğinde, sadece bazal ACTH düzeyi ile pozitif yönde güçlü ve anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir ($r=0.528$, $p=0.001$)
- NFAI grubunda yapılan alt grup analizlerinde; adenom dansitesi ($HU < 10$ veya ≥ 10), adrenal kitle boyutu (< 2 cm veya ≥ 2 cm), 1 mg DST sonrası kortizol düzeyi (< 1 mcg/dl veya ≥ 1 mcg/dl), hipertansiyon, diyabet, dislipidemi ve sigara içimi açısından yapılan karşılaştırmalarda telomer uzunlukları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

9. KAYNAKLAR

1. Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Aug;94(8):2692-701. doi: 10.1210/jc.2009-0370. Epub 2009 May 26. PMID: 19470627.
2. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med.* 2007 Feb 8;356(6):601-10. doi: 10.1056/NEJMcp065470. PMID: 17287480.
3. Debono M, Bradburn M, Bull M, Harrison B, Ross RJ, Newell-Price J. Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Dec;99(12):4462-70. doi: 10.1210/jc.2014-3007. PMID: 25238207; PMCID: PMC4255126.
4. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, Di Martino M, Battista C, Del Viscovo L, Nuzzo V, Lombardi G. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Apr;85(4):1440-8. doi: 10.1210/jcem.85.4.6515. PMID: 10770179
5. Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, Tabarin A, Sahdev A, Newell-Price J, Pelsma I, Marina L, Lorenz K, Bancos I, Arlt W, Dekkers OM. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2023 Jul 20;189(1):G1-G42. doi: 10.1093/ejendo/lvad066. PMID: 37318239.
6. Lopez D, Luque-Fernandez MA, Steele A, Adler GK, Turchin A, Vaidya A. "Nonfunctional" Adrenal Tumors and the Risk for Incident Diabetes and Cardiovascular Outcomes: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2016 Oct 18;165(8):533-542. doi: 10.7326/M16-0547. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27479926; PMCID: PMC5453639.
7. Peppas M, Koliaki C, Raptis SA. Adrenal incidentalomas and cardiometabolic morbidity: an emerging association with serious clinical implications. *J Intern Med.* 2010 Dec;268(6):555-66. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02291.x. Epub 2010 Oct 22. PMID: 20964741.

8. Barutçu, S., Tuna, M. M., Kılınç, F., Pekkolay, Z., Soylu, H., & Tuzcu, A. (2014). Non functioning adrenal incidentalomas may be associated with insulin resistance. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 5(4), 589-591. doi.org/10.5799/ahinjs.01.2014.04.0464
9. Achi, M.V., Ravindranath, N. and Dym, M. (2000) Telomere Length in Male Germ Cells Is Inversely Correlated with Telomerase Activity. *Biology of Reproduction*, 63, 591-598. doi.org/10.1095/biolreprod63.2.591
10. Wong JM, Collins K. Telomere maintenance and disease. *Lancet*. 2003 Sep 20;362(9388):983-8. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14369-3. PMID: 14511933.
11. Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD, Cawthon RM. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Dec 7;101(49):17312-5. doi: 10.1073/pnas.0407162101. Epub 2004 Dec 1. PMID: 15574496; PMCID: PMC534658.
12. von Zglinicki T, Saretzki G, Döcke W, Lotze C. Mild hyperoxia shortens telomeres and inhibits proliferation of fibroblasts: a model for senescence? *Exp Cell Res*. 1995 Sep;220(1):186-93. doi: 10.1006/excr.1995.1305. PMID: 7664835.
13. Müezziner A, Zaineddin AK, Brenner H. A systematic review of leukocyte telomere length and age in adults. *Ageing Res Rev*. 2013 Mar;12(2):509-19. doi: 10.1016/j.arr.2013.01.003. Epub 2013 Jan 16. PMID: 23333817.
14. Blackburn EH. Telomeres and telomerase: their mechanisms of action and the effects of altering their functions. *FEBS Lett*. 2005 Feb 7;579(4):859-62. doi: 10.1016/j.febslet.2004.11.036. PMID: 15680963.
15. Zanni GR, Wick JY. Telomeres: unlocking the mystery of cell division and aging. *Consult Pharm*. 2011 Feb;26(2):78-90. doi: 10.4140/TCP.n.2011.78. PMID: 21310705.
16. Mather KA, Jorm AF, Parslow RA, Christensen H. Is telomere length a biomarker of aging? A review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011 Feb;66(2):202-13. doi: 10.1093/gerona/glq180. Epub 2010 Oct 28. PMID: 21030466.
17. Alkan S, Guney SC, Akcura C, Ozdemir N, Hekimsoy Z. Should adrenal incidentaloma patients be evaluated for muscle mass, function, and quality? A

- cross-sectional study. *Endocrine*. 2025 Jan 26. doi: 10.1007/s12020-025-04170-6. Epub ahead of print. PMID: 39864048.
18. Ozdemir Kutbay N et al. Clinical features of 80 cases with adrenal incidentaloma. *Ege Journal of Medicine* 2015;54(3):120-123
19. Androulakis II, Kaltsas GA, Kollias GE, Markou AC, Gouli AK, Thomas DA, Alexandraki KI, Papamichael CM, Hadjidakis DJ, Piaditis GP. Patients with apparently nonfunctioning adrenal incidentalomas may be at increased cardiovascular risk due to excessive cortisol secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Aug;99(8):2754-62. doi: 10.1210/jc.2013-4064. Epub 2014 Apr 8. PMID: 24712565.
20. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Alì A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Feb;85(2):637-44. doi: 10.1210/jcem.85.2.6372. PMID: 10690869.
21. Reincke M, Subclinical Cushing's Syndrome, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, Volume 29, Issue 1, 2000, Pages 43-56, ISSN 0889-85, doi.org/10.1016/S0889-8529(05)70115-8.
22. Emral R, Aydoğan Bİ, Köse AD, Demir Ö, Çorapçıoğlu D. Could a nonfunctional adrenal incidentaloma be a risk factor for increased carotid intima-media thickness and metabolic syndrome. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2019 Aug-Sep;66(7):402-409. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2019.01.007. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30898604.
23. Yener S, Ertılav S, Secil M, Demir T, Akinci B, Kebapcılar L, Comlekci A, Bayraktar F, Yesil S. Prospective evaluation of tumor size and hormonal status in adrenal incidentalomas. *J Endocrinol Invest*. 2010 Jan;33(1):32-6. doi: 10.1007/BF03346546. Epub 2009 Jun 18. PMID: 19542759.
24. Geyikli İ, Bayıl S, Çiçek H. Yaşlanma ve Telomeraz. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2007; 5(3): 111-5. Gaziantep, Türkiye.
25. Savolainen K, Eriksson JG, Kajantie E, Lahti J, Räikkönen K. Telomere length and hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to stress in elderly adults. *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Mar;53:179-84. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.12.020. Epub 2015 Jan 6. PMID: 25622010.

26. Klaassens ER, Giltay EJ, Cuijpers P, van Veen T, Zitman FG. Adulthood trauma and HPA-axis functioning in healthy subjects and PTSD patients: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2012 Mar;37(3):317-31. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.07.003. Epub 2011 Jul 29. PMID: 21802212.
27. Sneha Vartak, Abhijit Deshpande , Siddhivinayak Barve. Reduction in the Telomere Length in Human T-Lymphocytes on exposure to Cortisol. *Current Research in Medicine and Medical Sciences* 2014; 4(2): 20-25
28. Gotlib IH, LeMoult J, Colich NL, Foland-Ross LC, Hallmayer J, Joormann J, Lin J, Wolkowitz OM. Telomere length and cortisol reactivity in children of depressed mothers. *Mol Psychiatry*. 2015 May;20(5):615-20. doi: 10.1038/mp.2014.119. Epub 2014 Sep 30. PMID: 25266121; PMCID: PMC4419149.
29. Hahn WC, Stewart SA, Brooks MW, York SG, Eaton E, Kurachi A, Beijersbergen RL, Knoll JH, Meyerson M, Weinberg RA. Inhibition of telomerase limits the growth of human cancer cells. *Nat Med*. 1999 Oct;5(10):1164-70. doi: 10.1038/13495. PMID: 10502820.
30. Blasco MA. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. *Nat Rev Genet*. 2005 Aug;6(8):611-22. doi: 10.1038/nrg1656. PMID: 16136653.
31. Hastie, N., Dempster, M., Dunlop, M. *et al.* Telomere reduction in human colorectal carcinoma and with ageing. *Nature* **346**, 866–868 (1990). doi.org/10.1038/346866a0
32. Nan, H., Du, M., De Vivo, I., Manson, J. E., Liu, S., McTiernan, A., ... & Han, J. (2011). Shorter telomeres associate with a reduced risk of melanoma development. *Cancer research*, 71(21), 6758-6763.
33. Baichoo E, Boardman LA. Toward a molecular classification of colorectal cancer: the role of telomere length. *Front Oncol*. 2014 Jun 18;4:158. doi: 10.3389/fonc.2014.00158. PMID: 24995160; PMCID: PMC4061573.
34. Karimi B, Yunesian M, Nabizadeh R, Mehdipour P, Aghaie A. Is Leukocyte Telomere Length Related with Lung Cancer Risk?: A Meta-Analysis. *Iran Biomed J*. 2017 May;21(3):142-53. doi: 10.18869/acadpub.ijb.21.3.142. Epub 2017 Apr 4. PMID: 27874106; PMCID: PMC5392217.
35. Pan W, Du J, Shi M, Jin G, Yang M. Short leukocyte telomere length, alone and in combination with smoking, contributes to increased risk of gastric cancer or esophageal squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis*. 2017

- Jan;38(1):12-18. doi: 10.1093/carcin/bgw111. Epub 2016 Oct 24. PMID: 27797826.
36. Budd JT. Adrenal incidentaloma: a review for primary care. *Consultant*. 2022;62(3):e1-e5. doi:10.25270/con.2021.07.00005
 37. Kinoshita, H., Ogawa, O., Mishina, M. *et al*. Telomerase activity in adrenal cortical tumors and pheochromocytomas with reference to clinicopathologic features. *Urological Research* **26**, 29–32 (1998).
<https://doi.org/10.1007/s002400050019>
 38. Tsatsakis A, Oikonomopoulou T, Nikolouzakis TK, Vakonaki E, Tzatzarakis M, Flamourakis M, Renieri E, Fragkiadaki P, Iliaki E, Bachlitzanaki M, Karzi V, Katsikantami I, Kakridonis F, Hatzidaki E, Tolia M, Svistunov AA, Spandidos DA, Nikitovic D, Tsiaoussis J, Berdiaki A. Role of telomere length in human carcinogenesis (Review). *Int J Oncol*. 2023 Jul;63(1):78. doi: 10.3892/ijo.2023.5526. Epub 2023 May 26. PMID: 37232367; PMCID: PMC10552730.
 39. Bamberger, C. M., Schulte, H. M., & Chrousos, G. P. (1999). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in health and disease: Implications for susceptibility to inflammatory and immune-mediated diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 876(1), 400-413.
 40. Giovos G, Yavropoulou MP, Yovos JG. The role of cellular senescence in diabetes mellitus and osteoporosis: molecular pathways and potential interventions. *Hormones*. 2019:1-13.

10.EKLER

T.C.
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu
Kartı Formu

KARAR TARİHİ / NO	08/12/2021 / 20478.486 / 1078		
ARAŞTIRMAYI ADI	Pankreatik Olmayan Adrenal İnfarktüsünün Hastalarda Teşhis Uyarılarına İncelenmesi		
SORUMLU ARAŞTIRMACI	Prof. Dr. Mehmet Korkmaz - Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı		
ARAŞTIRMA CİDİ	NİHİT ÖZDEMİR, Prof. Dr. Zülba HEKİMSOY, Seda Şahin Özcan		
ARAŞTIRMAYI NİTELİĞİ	UZMANLIK TİPİ ☐	YÜKSEK LİANS – DOKTORA TİPİ ☒	AKADEMİK AMAÇLI ☐
DEĞERLENDİRİLMİŞ BELGELER	02/12/2021 / Tarih ve 201975 Sayılı, araştırma dosyası		
KARAR SONUCU	Araştırma dosyası incelenmiş, bilimsel ve etik açıdan UYGUN olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.		
İmza/İmza Yeri	Araştırma Etik Kurulu Üyesi	Sevimsiz Kurul Üyesi	İmza/Müh. Başka
Prof. Dr. Murat DEMET Başkan AD	☐	☐	Doç. Dr. Gazi YILMAZ Sağır Bilimleri Fakültesi
Prof. Dr. Sema HİLMAN Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	☐	☐	Doç. Dr. Cansel ÖZGÜRCAN Tıp Tarihi ve Etik AD
Prof. Dr. Sayhan Çengiz ÖZ Tıbbi Sağlığı AD	☐	☐	Doç. Dr. Nurgül Özgür TAVŞANLI Sağlık Bilimleri Fakültesi İlaç Bilimi
Prof. Dr. Ferit ÇELİK Bölge Hastalıkları A.D.	☐	☐	Mehmet NURMAZ Avukat
Prof. Dr. Şahin ÖZGÜRCAN Farmakoloji AD	☐	☒	Saliye HANCI TUNÇAY
Prof. Dr. Mehmet Cenk YAL Bölge Hastalıkları A.D.	☐	☒	
Etik Kurulunuzun kararına yakında belirtilmiştir. Araştırma Herhangi Bir Aşamada Etik Kurulunuzun "İzleme – Denetim" Görevi Gerekli Durum Halinde Haberli / Haberli Olarak Denetimlidir. Araştırma Başvuru Formunun Taahhütnamesi – Bölge E' kısmında belirtilmiş olan hususlara dikkate alınarak istenilen bilgilerin Etik Kurulumuz zamanında iletilmesi konusunda bilgili/tebli ve gereğini rica ederiz.			

Prof. Dr. Murat DEMET
BAŞKAN