

T.C. KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SÜRRENAL ADENOMU OLUP PRİMER
HİPERALDOSTERONİZM TANISI ALAN OLGULAR İLE
NONFONKSİYONE SÜRRENAL ADENOMU OLAN
OLGULARIN NÖTROFİL/LENFOSİT VE
TROMBOSİT/LENFOSİT ORANLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Aytuğ GÜVEN

Trabzon-2025

**SÜRRENAL ADENOMU OLUP PRİMER
HİPERALDOSTERONİZM TANISI ALAN OLGULAR İLE
NONFONKSİYONE SÜRRENAL ADENOMU OLAN
OLGULARIN NÖTROFİL/LENFOSİT VE
TROMBOSİT/LENFOSİT ORANLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Aytuğ GÜVEN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. İrfan NUHOĞLU

Trabzon-2025

ÖNSÖZ

Kıymetli destekleri ve yönlendirmeleri ile tezimi yazmamı kolaylaştıran tez danışmanı hocam Doç. Dr. İrfan NUHOĞLU'na,

Dört yıllık uzmanlık eğitimim boyunca bana değerli katkıları olan hocalarım ve uzmanlarıma,

Asistanlık sürecimizi katlanabilir kılan, büyük bir aile gibi olduğumuz sevgili asistan arkadaşlarıma,

Benden desteklerini hiç esirgemeyen, kendilerine yeterince zaman ayıramadığım için özür dileyeceğim annem Nurcan ve ablam Aygöl GÜVEN'e,

Bugünlerimi görmesini çok istediğim babam Dr. Turgay GÜVEN'e,

Her güçlükte yanımda olan, zorlukları beraber aşacağımız hayat arkadaşım Dr. Emel KARATAŞ GÜVEN'e,

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Aytuğ GÜVEN Trabzon, 2025

ÖZET

Amaç: Primer hiperaldosteronizm (PH), artmış sistemik inflamasyonla ilişkili endokrinolojik bir hastalıktır. Bu çalışmada surrenal adenom tanısı ile araştırılırken PH tanısı almış olan hastalarda nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve trombosit/lenfosit oranlarının (TLO) surrenal adenomu olan ve herhangi bir hormon sekresyonu yapmayan kontrol grubu hastalar ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, 2014-2024 yılları arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniklerinde değerlendirilen myelipom, surrenal adenom ve adrenal hiperplazi tanısı alan hastalar dahil edilmiştir. Aldosteron/renin oranı (ARO) 75 ve üzeri olan hastalar ile aldosteron düzeyi salin infüzyon testinde 10 ng/dL ve üzeri olan hastalar hiperaldosteronizm olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, tanı anındaki laboratuvar verileri ve klinik özellikleri, seçilen tanı ve tedavi yöntemleri retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmamızdaki hastaların %62,3'ü kadın, %37,7'si erkekti. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 56,86 yıl olarak tespit edildi. Hastaların tanı anında çeşitli komorbiditeleri mevcuttu. Tanı anındaki ortalama plazma aldosteron konsantrasyonu (PAK) $17,44 \pm 0,61$ ng/dL, ortalama plazma renin aktivitesi (PRA) $2,98 \pm 0,26$ ng/ml/h, ortalama ARO $28,82 \pm 3,53$ olarak görülmüştür. Hastaların ortalama glukoz $106,73 \pm 2,10$ mg/dl, ortalama kreatinin $0,79 \pm 0,07$ mg/dl, ortalama ALT $22,13 \pm 1,33$ U/L, ortalama sodyum $144,06 \pm 5,04$ mmol/L, ortalama potasyum $4,32 \pm 0,02$ mEq/L, ortalama WBC $7,43 \pm 0,14$ μ L, ortalama hemoglobin (Hgb) $13,58 \pm 0,09$ g/dL, ortalama nötrofil $4,41 \pm 0,11$ μ L, ortalama platelet (PLT) $251,49 \pm 4,64$ μ L, ortalama lenfosit $3,26 \pm 1,02$ μ L olarak tespit edilmiştir. Surrenal adenom tespit edilen hastaların %22,7'si hiperaldosteronizm, %77,2'si nonfonksiyone idi. PH olan grupla olmayan grup arasında potasyum, Hgb, ALT ve lenfosit değerleri istatistiksel olarak fark bulundu (p değeri sırasıyla $<0,001$; 0,004; $<0,005$; 0,004). PH tanısı alan hastalarda sistemik inflamasyon göstergesi olan NLO ve TLO düzeyleri nonfonksiyone hastalarla karşılaştırılmıştır. NLO ortalaması PH grubunda $2,617 \pm 0,201$ iken, nonfonksiyone grupta bu değer yaklaşık 0,47 daha düşük saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p = 0,040$), PH'nin sistemik inflamasyonla ilişkili olabileceğini göstermiştir. TLO açısından PH hastalarında ortalama değer

135,09 $\pm$ 5,66 olup, nonfonksiyone gruba göre yaklaşık 32 birim daha yüksektir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0,052).

Sonuç: Çalışmamız PH'nin yalnızca elektrolit ve kan basıncı regülasyonu üzerinde değil, aynı zamanda inflamatuvar yanıt üzerinde de etkisi olabileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle NLO gibi ucuz, yaygın erişilebilir ve hızlı sonuç veren biyobelirteçlerin, PH tanısında destekleyici bir rolü olabileceği düşünülmektedir. Bulgular, erken tanının hedef organ hasarını ve komorbid hastalık gelişimini önlemede kritik olduğunu vurgulamakta, NLO'nun klinik karar süreçlerinde yardımcı bir araç olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Surrenal adenom, Adrenal hiperplazi, Adrenal kitle ve hipertansiyon, Aldosteron üreten adenom, Primer hiperaldosteronizm, Sekonder hipertansiyon

SUMMARY

Comparison of Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte ratios of cases with adrenal adenoma diagnosed with primary hyperaldosteronism and cases with nonfunctional adrenal adenoma.

Objective: Primary hyperaldosteronism (PH) is an endocrinological disease associated with increased systemic inflammation. This study aimed to compare the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in patients diagnosed with PH during the investigation of adrenal adenomas with those in a control group of patients with adrenal adenomas but without any hormone secretion.

Materials and Methods: The study included patients diagnosed with myelipoma, adrenal adenoma, and adrenal hyperplasia who were evaluated at the Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Internal Medicine Polyclinics between 2014 and 2024. Patients with an aldosterone/renin ratio (ARO) of 75 and above and patients with an aldosterone level of 10 ng/dL and above in the saline infusion test were evaluated as having hyperaldosteronism. Demographic characteristics of the patients, laboratory data and clinical features at the time of diagnosis, and selected diagnostic and treatment methods were retrospectively examined.

Results: In our study, 62.3% of the patients were female and 37.7% were male. The mean age of the patients at the time of diagnosis was 56.86 years. The patients had various comorbidities at the time of diagnosis. The mean plasma aldosterone concentration (PAC) at the time of diagnosis was 17.44 ± 0.61 ng/dL, mean plasma renin activity (PRA) was 2.98 ± 0.26 ng/ml/h, and mean ARO was 28.82 ± 3.53 . The patients' mean glucose was 106.73 ± 2.10 mg/dl, mean creatinine was 0.79 ± 0.07 mg/dl, mean ALT was 22.13 ± 1.33 U/L, mean sodium was 144.06 ± 5.04 mmol/L, mean potassium was 4.32 ± 0.02 mEq/L, mean WBC was 7.43 ± 0.14 μ L, mean hemoglobin (Hgb) was 13.58 ± 0.09 g/dL, mean neutrophil was 4.41 ± 0.11 μ L, mean platelet (PLT) was 251.49 ± 4.64 μ L, and mean lymphocyte was 3.26 ± 1.02 μ L. Of the patients with adrenal adenoma, 22.7% were functional and 77.2% were non-functional. There were statistically significant differences in potassium, hemoglobin,

ALT and lymphocyte values between the PH and non-PH groups (p values <0.001; 0.004; <0.005; 0.004, respectively). NLR and PLR levels, which are indicators of systemic inflammation in patients diagnosed with PH, were compared with non-functioning patients. While the mean NLR was 2.617 ± 0.201 in the PD group, this value was approximately 0.47 lower in the non-functional group. This difference was found to be statistically significant (p = 0.040), indicating that PD may be associated with systemic inflammation. The mean value of NLR in PD patients was 135.09 ± 5.66 , approximately 32 units higher than in the non-functional group. However, this difference was not found to be statistically significant (p = 0.052).

Conclusion: Our study demonstrates that PH may have an effect not only on electrolyte and blood pressure regulation but also on the inflammatory response. It is thought that biomarkers such as NLR, which are cheap, widely available and provide rapid results, may have a supportive role in the diagnosis of PH. The findings emphasize that early diagnosis is critical in preventing target organ damage and comorbid disease development, and show that NLR can be considered as a helpful tool in clinical decision-making processes.

Keywords: Adrenal adenoma, Adrenal hyperplasia, Adrenal mass and hypertension, Aldosterone-producing adenoma, Primary hyperaldosteronism, Secondary hypertension

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLOLAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe ve Epidemiyoloji	3
2.2. Etiyoloji	3
2.3. Klinik Pratikte Primer Hiperaldosteronizm Tarama Endikasyonları	5
2.4. Adrenal Bez Embriyolojisi	5
2.5. Adrenal Bez Histolojisi	6
2.6. Adrenal Bez Anatomisi	7
2.7. Adrenal Bez Fizyolojisi	7
2.8. Aldosteronun Düzenlenmesi.....	8
2.9. Primer Hiperaldosteronizmin Patojenik Mekanizmaları	9
2.10. Adrenal Bez Görüntüleme Yöntemleri.....	10
2.10.1. BT ve Washout BT	11
2.10.2. MR	11
2.10.3. PET/BT	11
2.10.4. USG.....	12
2.11. Tedavi	12

2.12. Nötrofil/Lenfosit Oranı.....	12
2.13. Trombosit/Lenfosit Oranı.....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
4. BULGULAR.....	16
5. TARTIŞMA.....	22
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	27
7. KAYNAKÇA.....	30



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Primer Hiperaldosteronizm Klinik Belirtileri.....	4
Tablo 2: Cinsiyete Göre Olgu Sayısı ve Yüzdesel Dağılımı	16
Tablo 3: Olguların Tanı Anındaki Yaşları Ortalaması.....	16
Tablo 4: Yaş Gruplarına Göre Hasta Sayısı ve Oransal Dağılımı	16
Tablo 5: Değerlendirmeye Alınan Olguların Sayı ve Yüzdelik Dağılımı	17
Tablo 6: Adrenal Kitlelerde Hiperaldosteronizm ile Nonfonksiyone Lezyonların Karşılaştırması.....	17
Tablo 7: Cinsiyete Göre Hiperaldosteronizm ve Nonfonksiyone Adrenal Lezyonların Dağılımı	18
Tablo 8: Tanı Anında Belirlenen Komorbiditelerin Sıklık ve Dağılımı	18
Tablo 9: Komorbidite Dağılımının Hiperaldosteronizm ve Nonfonksiyone Adrenal Lezyonlar Açısından Karşılaştırılması.....	19
Tablo 10: Hiperaldosteronizm ve Nonfonksiyone Olgularda Tanı Anındaki Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması.....	19
Tablo 11: Hiperaldosteronizm ve Nonfonksiyone Olgular Arasında Tetkik Yaşlarının Karşılaştırması.....	20
Tablo 12: Hiperaldosteronizm ve Nonfonksiyone Olgularda NLO ve TLO Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	20
Tablo 13: Yaş Gruplarına Göre NLO ve TLO Değerlerinin Karşılaştırılması	21

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1	6
Şekil 2	7
Şekil 3	8



KISALTMALAR DİZİNİ

ACE: Anjiyotensin Konverting Enzim

ACEi: Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörü

AngII: Anjiyotensin II

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

ADX: Adrenalektomi

ARO: Aldosteron Renin Oranı

AVÖ: Adrenal Ven Örneklemesi

AZG: Adrenal Zona Glomerulosa

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BAH: Bilateral Adrenal Hiperplazi

DM: Diyabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

Hgb: Hemoglobin

HT: Hipertansiyon

K: Potasyum

KAH: Koroner Arter Hastalığı.

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Na: Sodyum

NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı

OSAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

PAH: Primer Adrenal Hiperplazi

PAK: Plazma Aldosteron Konsantrasyonu

PH: Primer Hiperaldosteronizm

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PLT: Platelet

PRA: Plazma Renin Aktivitesi

RAS: Renin Anjiyotensin Sistemi

TLO: Trombosit/Lenfosit oranı

USG: Ultrasonografi



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon (HT) dünya çapında kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. HT tanısı olan birçok hastada HT'nin daha ileri değerlendirmeyi gerektiren sekonder sebepler olabilir (1). Bu nedenler arasında primer hiperaldosteronizm (PH), renovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı (KBH), obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), ilaca veya alkole bağlı HT yer almaktadır. Sekonder HT'nin daha nadir görülen nedenleri arasında ise katekolamin salgılayan tümörler (feokromositoma ve paraganglioma), Cushing sendromu, hipotiroidi, hipertiroidi, aort koarktasyonu ve hiperparatiroidizm bulunur (2).

Primer hiperaldosteronizm, sekonder HT'nin en sık nedenidir ve uygun şekilde teşhis edilirse tedavisi mümkündür (3). Primer HT ile karşılaştırıldığında, PH daha sık uç organ hasarına neden olmaktadır. HT kalp yetmezliği, serebrovasküler olaylar, miyokard enfarktüsü ve atriyal fibrilasyon gibi kardiyovasküler morbiditelerin artışı ile ilişkilidir. HT taraması basit, kolay ve ulaşılabilir bir yöntemdir. Hedefe yönelik tedavi ile kan basıncı kontrolünün sağlanması ve bu sayede kardiyovasküler morbiditenin azalması mümkündür. Buna rağmen PH tarama oranları düşüktür ve HT tedavisinde mineralokortikoid reseptör antagonistlerinden yeterince yararlanılmamaktadır (3).

Sürrenal adenomlar, adrenal korteksten köken alan benign neoplazmlar olup, hormon hipersekresyonu yapan (fonksiyonel) ya da yapmayan (nonfonksiyonel) kitleler olarak sınıflandırılmaktadır. Ilımlı düzeyde hormon sekresyonu gösteren adenomlar çoğu zaman hafif semptomlara yol açabilir veya asemptomatik seyredebilir. Buna karşın, belirgin hormon hipersekresyonu olan olgularda genellikle Cushing sendromu, PH veya hiperandrojenizm gibi karakteristik klinik bulgular gözlenmektedir. (4).

Bu çalışmada sürrenal adenom tanısıyla araştırılırken PH tanısı almış olan hastalar ile sürrenal adenomu olan fakat herhangi bir hormon hipersekresyonu olmayan kontrol grubu hastaların nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve trombosit/lenfosit oranı (TLO) verilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmada 2014 ve 2024 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde sürrenal adenom tanısı alan 369 hastanın bilgileri retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların komorbiteleri, çeşitli biyokimya verileri ile NLO ve TLO'su incelendi.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe ve Epidemiyoloji

Primer hiperaldosteronizm (PH), ilk olarak 1955 yılında Jerome Conn tarafından tanımlanmıştır. Günümüzde PH, temelde aldosteron üreten adenom ve bilateral adrenal hiperplazi (BAH) olmak üzere iki ana alt tipe ayrılmaktadır. Bu iki form, tüm PH olgularının yaklaşık %95'ini oluşturmaktadır. (5).

Adrenal insidentolama rastlantısal tespit edilen 1 cm ve üzeri adrenal kitlelerdir. Adrenal insidentalomaların yaklaşık %15'inde hormon sekresyonu görülür (4). Vakaların %1-29'unda hiperkortizolizm, %1,5-3,3'ünde primer hiperaldosteronizm ve %1,5-11'inde feokromasitoma bildirilmiştir (6,7). Aşırı aldosteron üretimine neden olan nadir bir sebep de adrenal korteks karsinomudur (5).

Tüm hipertansif hastaların %5-10'unda etiyolojide PH bulunur; dirençli HT'si olan hastalarda ise bu oran %12-20'ye çıkmaktadır (5).

Tanı anında benign olarak sınıflandırılan adrenal insidentalomaların malignite geliştirme riski oldukça düşüktür ve yaklaşık 1/1000 düzeyindedir. Takip sürecinde bu kitlelerin %5 ila %25'inde boyut artışı gözlenebilmektedir. Olguların yaklaşık %1,7'sinde izlem sırasında hormonal aktivite geliştiği bildirilmiştir. Özellikle 3 cm'den büyük kitlelere sahip hastalarda hiperfonksiyon gelişme riski daha yüksektir. Gelişebilecek en olası endokrin bozukluk ise kortizolün aşırı salınımıdır; bu durum vakaların yaklaşık üçte ikisinde subklinik seyir göstermektedir. (7).

2.2. Etiyoloji

Primer hiperaldosteronizmi tanımlayan 3 temel özellik mevcuttur.

Başlangıçtaki renin salgısının baskılanması: PH renin salgısının baskılanması ve sonuç olarak anjiyotensin II (AngII) üretiminin azalmasıyla sonuçlanan, hücre dışı sıvı hacminin genişlemesi (özellikle etkili arteriyel kan hacminin genişlemesi) durumudur.

Renin salgısının normal şekilde uyarılamaması: Aşırı mineralokortikoid aktiviteye bağlı hacim genişlemesi yoluyla renin baskılanmasının derecesi, diürez veya diyetle sodyum (Na) kısıtlaması ile Na/hacim daralması veya bir anjiyotensin

konverting enzim inhibitörü (ACEi) etkisi dahil ortak fizyolojik uyaranlara yanıt olarak renin düzeyindeki yetersiz artışla ölçülebilir.

Uygunsuz Aldosteron Üretimi: PH'li hastalarda aldosteron düzeyinde künt bir artış vardır. PH'de aldosteron üretimi reninden bağımsızdır ve hacim genişlemesine, AngII inhibisyonuna ve hipokalemiye rağmen nispeten baskılanamaz (8).

Primer hiperaldosteronizm hastalarında çeşitli klinik belirtiler ortaya çıkabilir. Tablo 1'de görüldüğü gibi PH'nin HT, dirençli HT, hipokalemi, hipervolemi gibi klinik belirtilerin yanında baş ağrısı, göz ve kardiyak bulgular tespit edilebilir (9).

Tablo 1: Primer Hiperaldosteronizm Klinik Belirtileri (9)

Klasik Belirtiler	Diğer Belirtiler
HT (%18-25)	Baş ağrıları (%42-59)
Dirençli HT (%8)	Retinopati (nadir)
Hipokalemi (%9-37)	Nöromusküler semptomlar (kramplar, parestezi)
Hipervolemi	Nefrojenik diyabet insipidus
Metabolik alkaloz	Kardiyak aritmi (sıklıkla atriyal fibrilasyon)
	Glukoz intoleransı / bozulmuş insülin sekresyonu
	Kardiyak bulgular (Hipertrofi/Fibrozis)
	Hafif hipernatremi

Klinik pratikte özellikle PH düşünülmesi gereken hastalar bulunmaktadır. Tablo 2'de görüldüğü gibi HT birlikteliği olan hipokalemi ve adrenal kitle, 3'lü antihipertansif kullanımına rağmen kontrolsüz HT, 40 yaşından önce serebrovasküler olay geçirme öyküsü PH açısından önemlidir (3).

2.3. Klinik Pratikte Primer Hiperaldosteronizm Tarama Endikasyonları

Primer hiperaldosteronizm, HT'nin potansiyel olarak küratif nedenlerinden biri olup, belirli hasta gruplarında taranması önerilmektedir. Klinik kılavuzlara göre PH açısından değerlendirilmesi gereken başlıca hasta grupları şunlardır:

Dirençli hipertansiyon: Üç farklı antihipertansif ilaca (ideal olarak biri bir diüretik olmak üzere) rağmen kan basıncının kontrol altına alınamaması durumunda,

Hipokalemi ile birlikte HT: Özellikle spontan hipokalemi varlığında ya da diüretik tedaviye bağlı geliştiği düşünülse dahi hipokalemi eşlik eden hipertansiyon hastalarında,

Aile öyküsü: Birinci derece akrabalarda erken yaşta (genellikle <40 yaş) hipertansiyon varlığı,

Erken yaşta serebrovasküler olay geçirmiş bireyler: Özellikle 40 yaş altı iskemik inme veya geçici iskemik atak öyküsü olan hastalarda,

Adrenal kitle eşlik eden HT: Görüntüleme ile saptanmış adrenal kitle varlığında eş zamanlı HT bulunması,

Obstrüktif uyku apne sendromu ile ilişkili hipertansiyon: OSAS tanısı almış ve HT eşlik eden hastalar,

PH tanısı almış bireylerin birinci derece hipertansif akrabaları: Genetik geçiş olasılığı göz önünde bulundurularak, PH tanısı konmuş hastaların hipertansif birinci derece akrabalarında da tarama yapılması önerilmektedir (3).

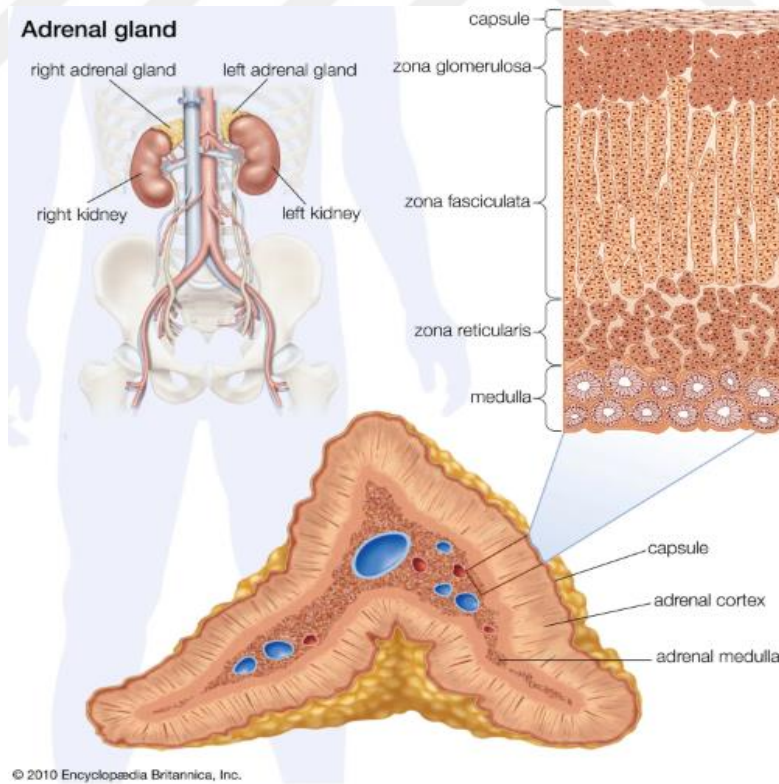
2.4. Adrenal Bez Embriyolojisi

Adrenal bez, embriyolojik olarak farklı 2 kökenden türetilir; adrenal korteks ürogenital çıkıntının sölomik mezoderminden, adrenal medulla ise nöroektoderminden (nöral krest hücreleri) kaynaklanır (10). Fetal adrenal bez gebeliğin 6 ila 8. haftaları arasında belirgindir ve boyutu hızla artar, böylece gebeliğin ortasında komşu böbrekten daha büyük olur. Embriyonik gelişimin sonraki aşamalarında korteks medullanın tamamını içine alır ve etrafını kapsül çevreler. Adrenal korteks 3 yaşına gelindiğinde tamamen 3 bölgeye (zona glomerulosa, zona fasciculata ve zona reticularis) farklılaşır (11). Adrenal medullanın kromaffin hücreleri, ana nöroendokrin

adrenerjik bileşeni temsil eder ve nöral krest hücrelerinden farklılaştığına inanılır. Burada, çok sayıda kromaffin hücresinin, Schwann hücresi öncülleri (SCP'ler) olarak adlandırılan periferik glial kök hücrelerden kaynaklandığını düşünülmektedir. SCP'ler, visseral motor sinir boyunca, sinirden ayrıldıkları ve sinaptik sonrası nöroendokrin kromaffin hücrelerini oluşturdukları adrenal bezin yakınına göç ederler (12).

2.5. Adrenal Bez Histolojisi

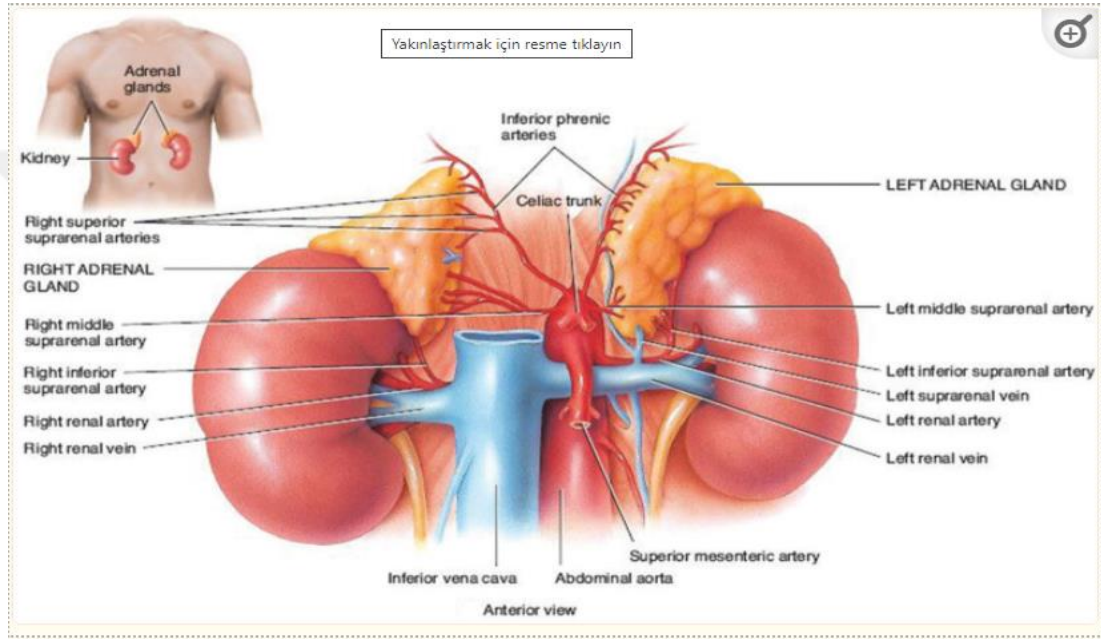
Mikroskopik olarak adrenal korteks şekil 1'de görüldüğü gibi zona glomerulosa, zona fasciculata ve zona reticularis adında 3 katmandan oluşur. Bu katmanlarda sırasıyla mineralokortikoidler, glukokortikoidler ve androjenler üretilir (13,14). Adrenal medulla epinefrin, norepinefrin ve dopamin üretiminden sorumludur (15). Epinefrin, norepinefrin ve dopamin merkezi sinir sisteminde yaygın olarak kullanılan nörotransmitterlerdir. Hem adrenal medullanın hem de geçici embriyonik ekstraadrenal Zuckermandl organının kromaffin hücreleri tarafından salgılanırlar (16).



Şekil 1

2.6. Adrenal Bez Anatomisi

Yetişkin adrenal bezi yaklaşık 4 gram ağırlığında, 2 cm genişliğinde, 5 cm uzunluğunda ve 1 cm kalınlığında piramidal bir yapıdır. Posteromedial yüzeyinde böbreğin hemen üzerinde yer alır. Şekil 2’de görüldüğü gibi sol ve sağ adrenal bezler simetrik olmasına rağmen, sol bez daha kaudal pozisyonda olup, sol renal üst kutbun anteromedialinde, aortanın ve sol diyaframatik krusun lateralinde ve sol renal venin üzerinde yer alır (17,18).



Şekil 2

2.7. Adrenal Bez Fizyolojisi

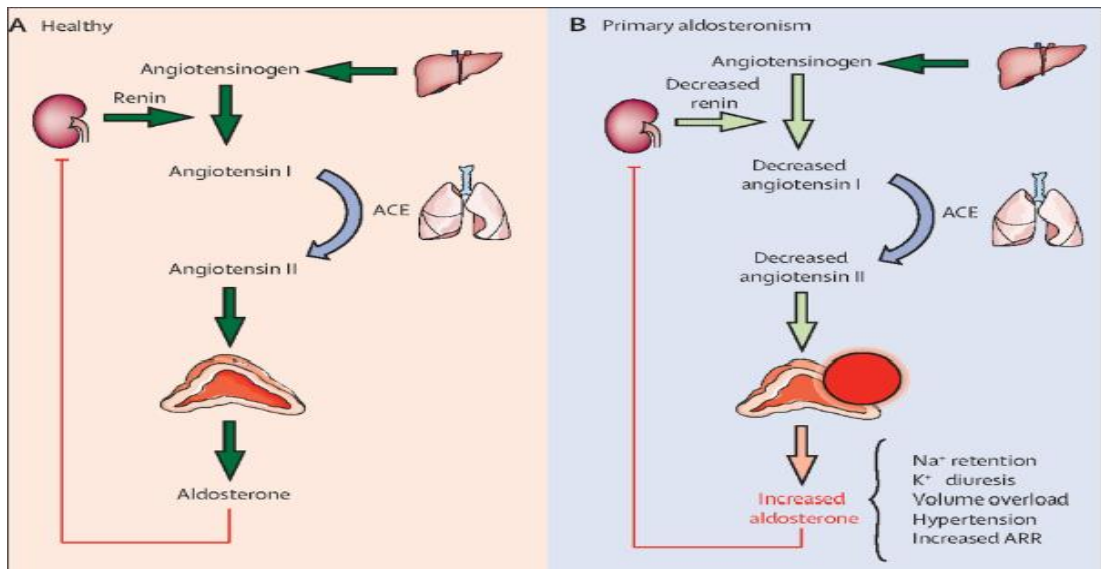
Aldosteron insandaki başlıca mineralokortikoiddir. Aldosteronun klasik işlevleri arasında renal distal kıvrımlı tübül üzerindeki etkileri yoluyla hücre dışı hacmin ve elektrolit homeostazisinin düzenlenmesi yer alır. Bu şekilde aldosteron, distal nefronun esas hücrelerdeki mineralokortikoid reseptörünü aktive eder, bu da lümenal epitelyal Na kanallarının (ENaC) ekspresyonunun artmasına neden olur (19). Na, ENaC yoluyla yeniden emilir. Bu durum katyonların, yani potasyum (K) ve hidrojen iyonlarının ana hücreden dışarı akışını indükleyen güçlü bir elektronegatif lümenal potansiyele neden olur (9). Aldosteron, AngII ve hücre dışı K'un kontrolü altında zona glomerulosa hücreleri tarafından üretilen primer mineralokortikoiddir. Günlük aldosteron üretim hızı, günlük tuz alımına bağlı olarak 80 ila 200

$\mu\text{g/gün}$ arasında değişmektedir (20). Aldosteron, kolon, tükürük bezi ve böbrek distal kıvrımlı tübül ve toplama kanallarını içeren hedef dokularda mineralokortikoid reseptörü için ligand olarak işlev görür; burada Na'nın reabsorbsiyonunun artmasına ve hem K'nin hem de hidrojenin atılımının artmasına neden olur. Aldosteron sekresyonu, CYP11B2'nin sınırlı ekspresyonu nedeniyle dış zona glomerulosa ile sınırlıdır (17).

2.8. Aldosteronun Düzenlenmesi

Aldosteron salgılanması çeşitli faktörlerin kontrolü altındadır: AngII, K ve daha az derecede adrenokortikotropik hormon (ACTH), endotelin 1 (ET-1), östrojenler ve ürotensin II. (21,22). Üretimi, StAR proteininin artan ekspresyonu ve fosforilasyonunu takiben akut olarak veya CYP11B2'nin artan ekspresyonuna bağlı olarak daha kronik olarak yukarı doğru düzenlenebilir (22).

Renin-anjiyotensin sistemi (RAS), aldosteron üretiminin ana düzenleyicisidir. Şekil 3'te görüldüğü gibi böbreğin jukstaglomerüler aparatında üretilen bir enzim olan renin, anjiyotensinojenin anjiyotensin I'e dönüşümünü katalize eder. Anjiyotensin I, AngII üretmek için anjiyotensin konverting enzim (ACE) tarafından daha fazla enzimatik dönüşüme uğrar. AngII, adrenal anjiyotensin reseptörüne bağlanıp aldosteron sentetaz enziminin transkripsiyonunu artırarak aldosteron salınımını uyarır (9,23).



Şekil 3

Anjiyotensin II, doğrudan arteriyel vazopressör görevi görür ve sistemik hipotansiyonu gidermek için vazokonstriksiyonu indükleyebilir. AngII, distal nefron suyunun reabsorbsiyonunu indüklemek ve intravasküler hacmi genişletmek için vazopressin salınımını uyarır. AngII, intravasküler hacmi genişletmek amacıyla proksimal Na ve dolayısıyla su reabsorbsiyonunu maksimuma çıkarmak için nefronun proksimal tübülüne etki eder. AngII, adrenal aldosteron sentezini uyararak renal Na'un reabsorbsiyonunu maksimuma çıkarır; aldosteron daha sonra Na'un reabsorbsiyonunu arttırmak için ana hücrede hareket eder (9).

Hipertansiyon varlığında hipokalemi öncelikli olarak PH'nin düşünülmesini gerektirse de, PH'li hastaların çoğu normokalemik bulunur (24–26). PH'ye bağlı HT'nin uç organ komplikasyonlarının taranması, tanının konulması ve uygun tedavinin uygulanması için önem arz etmektedir (27).

2.9. Primer Hiperaldosteronizmin Patojenik Mekanizmaları

Normal fizyolojinin aksine PH'de adrenal bez otonom bir şekilde aldosteron üretir. Aldosteron üreten adenom ve BAH patofizyolojisi tam anlaşılamamıştır. Aldosteron sentaz (CYP11B2) için oldukça spesifik antikorların geliştirilmesi ve karmaşık genomik dizileme teknikleri, son yıllarda PH patogenezi anlayışımızda büyük ilerlemelere yol açmıştır (3).

Aldosteron sentazın immünohistokimyasal boyamasını kullanan son çalışmalar, PH patolojisinin, iki taraflı adenomları, tek taraflı hiperplaziyi, mikronodülleri ve çeşitli kombinasyonlarda mikroskobik aldosteron üreten hücre kümelerini içeren geniş bir spektruma yayıldığını göstermiştir (3,28,29).

Sodyum, plazma osmolaritesinin primer belirleyicisidir ve toplam vücut Na'sı, plazma hacminin ana belirleyicisidir. Aldosteron, distal renal tübül ve toplama kanalında Na'nın reabsorbsiyonunun son aşamalarını düzenler (3).

Evrimsel bir bakış açısı ile aldosteronun, organizmayı tuz tutulması, vazokonstriksiyon ve inflamasyon yoluyla travma ve kanamadan koruyan; organizmaya kan basıncı regülasyonu ve yara iyileşmesi sağlayan bir savunma mekanizması olduğu ileri sürülmüştür. Aldosteronun travma ve yaralanma sonrasında sıvı kaybını kontrol altına almak için kritik bir hayatta kalma avantajı sağladığı

düşünülmektedir. Ancak günümüzde hareketsiz ve tuzdan zengin beslenen modern yaşam tarzı nedeniyle aldosteron savunma mekanizması obezite, hipertansiyon ve kalp damar hastalıklarına sebep olan bir mekanizma halini almıştır (30). İnsanlık tarihinin büyük bir bölümü boyunca aldosteronun bu koruyucu mekanizması, tuz ve su yoksunluğu, yüksek sıcaklıktaki yaşam alanları, ishal veya ateş gibi stresler sırasında iç ortamımızı hipovolemi tehlikesine karşı korudu. Kuzeydoğu Brezilya'daki Yanomamo halkından elde edilen tarihi veriler, aldosteronun bu koruyucu rolünü açıklamaktadır. 1970'lerde Yanomamo günde yaklaşık 1 mEq Na salgılıyordu, bu da kabaca 1 mEq (23 mg) günlük Na alımını dengeliyordu. İdrar aldosteron seviyeleri, sofraya tuzu da dahil olmak üzere sıradan bir diyet tüketen bir araştırma ekibinin üyelerine göre 27 kat daha yüksek ve idrardaki Na atılımı 100 kat daha düşüktü (31). Bunun aksine, gelişmiş toplumlarda yaşayan ve günümüzde yüksek Na'lı bir diyet tüketen yetişkinlerde, vücut Na içeriği ve plazma hacminin homeostazisi için çok az aldosteron gerekir veya hiç gerekmez. Yüksek Na'lı diyet tüketen toplumlarda aldosteron üretimine olan ihtiyacın azalmasıyla tutarlı olarak yetişkin adrenal zona glomerulosası (AZG), bebeklerin AZG'sine kıyasla çok az aldosteron sentaz içerir (32). Bugün Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'li yetişkinlerin ortalama günlük Na alımı 3.592 mg'dır. Bu miktar avcı-toplayıcı toplumlarda tüketilen günlük 768 mg'ın 4,5 katından fazladır. Bu nedenle modern çevre, yetişkin adrenal AZG'sini, evrimleştiği Na korumasının tam tersi olan aldosteron üretimini en aza indirmeye zorlar. Sonuç olarak, hafif düzeydeki aldosteron üretimi bile, tuz tüketimi fazla olan toplumlarda yüksek Na alımı için uygunsuz ve sağlığa zararlı olarak görülebilir (3).

2.10. Adrenal Bez Görüntüleme Yöntemleri

Adrenokortikal adenom en sık görülen adrenal tümördür. Bu lezyona sıklıkla sürrenal dışı nedenlerle yapılan kesitsel görüntülemelerde rastlanmaktadır. Adrenal adenom, BT, manyetik rezonans (MR) ve pozitron emisyon tomografisi'nde (PET/BT) farklı görüntüleme özellikleri gösterir (33). Adrenal görüntüleme, radyologlara ve klinisyenlere tesadüfen adrenal kitlesi olan hastalarda adenomları adenom olmayanlardan ayırmada yardımcı olmuştur. Neredeyse tüm adenomlar yalnızca görüntüleme kullanılarak karakterize edilebildiğinden, adrenal kitle biyopsilerinin sayısı önemli ölçüde azalmıştır (34).

2.10.1. BT ve Washout BT

Literatürün kapsamlı bir incelemesi adrenal insidentalomaların prevalansının otopside %2,3 abdominal BT taramasında ise %0,5-2 olduğunu göstermektedir (7). Kontrastsız BT, 10 HU ve altında ölçülen lipidden zengin adenomları karakterize etmek için en yararlı görüntüleme yöntemidir (35). Kontrastsız BT’de bir adenom bölgesi hipodens görünürken metastatik bölge hiperdens görünür. Bu nedenle bir bölgede >10 HU değeri ölçüldüğünde ve diğer bölgede lipitten zengin adenom ile uyumlu olduğunda onkolojik hastalarda metastaz olasılığını tamamen dışlamak için washout BT, PET/BT veya takip görüntülemesini kullanmak gerekir (36–38).

Adenom için BT duyarlılığı lezyonun boyutuna göre değişebilir. Adenom boyutu arttıkça lezyon heterojenitesi de artabilir (39). Lezyon boyutu <3 cm olduğunda, adrenal BT protokolleri kullanılarak neredeyse tüm adenomlara güvenle tanı konulabilir. Lezyon boyutu 3 cm ve daha büyük olduğunda BT duyarlılığı belirgin şekilde azalır. Adenom, adenokarsinomlardan ayrımı yapılamaz (40).

Washout BT, diğer görüntüleme yöntemleriyle karşılaştırıldığında adenomun karakterizasyonunda daha yüksek doğruluk sağlar (41).

2.10.2. MR

Chemical-shift imaging (CSI) lipidden zengin adenomları karakterize etmek için mükemmel bir MR tekniğidir (42). Birçok adenom, lipid ve su arasındaki frekans farkından dolayı in-faz görüntülemelerde hiperintens, out-faz görüntülemelerde hipointensitir (43). Pek çok lipitten zengin adenom CSI’da yalnızca görsel değerlendirmeyeyle karakterize edilebilir (44,45). Bununla birlikte, kontrastsız BT’de >10 HU ölçen adenomların karakterizasyonunda kantitatif değerlendirme görsel değerlendirmeden daha değerlidir (46). Bu nedenle CSI, adenom karakterizasyonu açısından kontrastsız BT’den üstündür (41).

2.10.3. PET/BT

Fuorin-18-fludeoksiglukoz (18F -FDG) PET/BT, öncelikli olarak adenomu karakterize etmek için değil, benign lezyonları malign lezyonlardan ayırmak için kullanılır. Görsel değerlendirme, bir lezyonun malign olup olmadığının belirlenmesinde pratik olarak kabul edilen bir yöntemdir (36,47,48).

2.10.4. USG

USG, düşük maliyet, iyonlaştırıcı radyasyonun bulunmaması ve geniş kullanılabilirlik gibi avantajlara sahip, özellikle çocuklarda tercih edilen yöntemdir. Çoğunlukla adrenal bezlerin genişlemiş ve serebriform görünebildiği konjenital adrenal hiperplazide kullanılır (49).

2.11. Tedavi

PH'nin tedavisi, adenomların laparoskopik rezeksiyonunu içerir. Bu prosedür genellikle hipokalemiyi tedavi eder, fakat cerrahi sonrası hastaların %65'inde HT devam edebilir (50). Ameliyat edilemeyen veya BAH'ı olan hastalarda spironolakton veya eplerenon gibi mineralokortikoid antagonistleri tercih edilir. Randomize kontrollü bir çalışmada, PH'si olan hastalarda antihipertansif etkiler karşılaştırıldığında spironolakton eplerenondan daha etkili bulunmuştur. Na kanal blokeri olan amilorid de tedaviye eklenebilir (51,52).

2.12. Nötrofil/Lenfosit Oranı

Nötrofiller, kemotaksis, fagositoz, reaktif oksijen türlerinin granüler proteinlerin salınması ve sitokinlerin üretimi ve serbest bırakılması dahil olmak üzere farklı mekanizmalar aracılığıyla, istilacı patojenlere karşı konakçı immün tepkisinin ilk hattından sorumludur (53). Nötrofiller ayrıca adaptif bağışıklıkta önemli bir düzenleyici rol oynar ve sistemik inflamatuvar yanıt (SIRS) sırasında ana efektör hücrelerdir. Doğal bağışıklığın düzenleyicileri olarak nötrofiller, dendritik hücreler gibi diğer bağışıklık hücrelerinin alımını ve efektör fonksiyonlarını geliştirebilen bir dizi proinflamatuvar ve immünomodülatör sitokin ve kemokin salgılayarak diğer bağışıklık hücrelerini toplar, aktive eder ve programlar (54).

Nötrofil sayısında izole bir artış ve bunun sonucunda da yüksek bir NLO, bakteriyel veya fungal enfeksiyon, akut inme, miyokard enfarktüsü, ateroskleroz, ciddi travma, kanser, ameliyat sonrası komplikasyonlar ve SIRS'i aktive eden doku hasarı ile karakterize edilen herhangi bir durumda gözlemlenebilir (55). Bunun nedeni, enfeksiyonun erken hiperdinamik fazının, nötrofiller ve diğer inflamatuvar hücrelerin aracılık ettiği proinflamatuvar bir durumla karakterize olmasıdır. SIRS, doğal yanıtın bir parçası olarak nötrofil aracılı öldürmeyi artıran nötrofil apoptozunun

baskılanmasıyla ilişkilidir. Bu nedenle NLO sıklıkla nötrofillerde artış ve lenfositlerde azalma ile karakterize edilir (56). NLO, akut ve kronik inflamasyon ucuz ve kolay erişilebilir bir biyobelirteçtir (55).

Halen sabit bir eşik değeri mevcut olmasa da zaman içinde NLO'da meydana gelen değişiklikler bağışıklık sistemi bozukluğunun bir işaretidir. Bununla birlikte, NLO, değiştirici faktörlerin etkisi göz önünde bulundurularak ve hastalığın spesifik özellikleri, komorbiditeler ve terapötik etki dikkate alınarak, hastalık şiddetinin ve mortalitenin öngörülmesi açısından önemli bir prognostik belirteç olarak düşünülebilir (55).

2.13. Trombosit/Lenfosit Oranı

Birçok büyük gözlemsel çalışma, sistemik inflamasyonun şiddetini değerlendirmede ve inflamatuvar romatizmal hastalıklarda enfeksiyonları ve diğer komorbiditeleri öngörmeye TLO'daki değişimlerin değerini göstermiştir. TLO'nun bir inflamatuvar belirteç olarak değeri, dalgalanmaları diğer tamamlayıcı hematolojik indekslerle, özellikle de hastalık aktivitesi, nötrofilik inflamasyonun varlığı, enfeksiyöz komplikasyonlar hakkında ek bilgi sağlayan NLO ile birlikte yorumlandığında artar (57).

Yüksek TLO, yüksek trombosit sayısı ile birlikte bazı sistemik vaskülitlerin özellikle de dev hücreli arteritin teşhisinde potansiyel olarak faydalıdır. Romatizmal hastalıklarla ilgili birkaç boylamsal çalışma, anti-inflamatuvar tedavilere yanıt olarak TLO'da bir azalma olduğunu göstermiştir (57).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, 2014-2024 yılları arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde değerlendirilen ve sürrenal adenom tespit edilen 369 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Rektörlüğü Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20.03.2024 tarihli, 24237859-195 sayılı onayı alınmıştır.

Çalışmaya fakültemizde takip ve tedavi edilmiş MR, BT ve USG görüntülemeleri ile sürrenal adenom, adrenal hiperplazi ve adrenal myelolipoma tespit edilmiş; hiperaldosteronizm ve nonfonksiyone hastalar kabul edildi.

Hastalar retrospektif olarak yaklaşık 10 yıllık dönem dahil edilerek tarandı.

On sekiz yaş altı hastalar, aktif enfeksiyonu olanlar, hematolojik hastalığı olanlar ve inflamatuvar (FMF, Ankilozan Spondilit vb.) hastalıklar, gebeler, bilinen sürrenal metastazı olanlar, sekonder hiperaldosteronizm olguları; hipovolemi, renal arter stenozu, siroz ve böbrek perfüzyonunun azaldığı durumlar çalışmaya alınmadı.

Hastaların temel demografik özellikleri (yaş, cinsiyet vb), kronik hastalıkları, rutin biyokimyasal ve radyolojik verileri incelendi. PH tanılı hastalar hastane bilgi işlem sisteminden retrospektif kayıtlar taranarak tespit edildi.

Hastalarda PH tanısını doğrulamak için aldosteron/renin oranına (ARO) bakıldı ve gerekirse salin infüzyon testi uygulandı. ARO 75 ve üzeri, salin infüzyon testinde aldosteron düzeyi 10 ng/dL üzeri primer hiperaldosteronizm olarak kabul edildi. PH olan ve nonfonksiyonel adrenal kitlesi hastaların hastane kayıtlarından aldosteron, renin, salin infüzyon testi verileri kaydedildi.

Araştırmada elde edilen verilerin istatistik analizinde bilgisayar destekli SPSS 24,0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; sayı, yüzde, medyan, çeyrekler arası açıklık, standart sapma, minimum, maksimum olarak verilmiştir.

Ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov Simirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım koşulu sağlanan bağımsız grupların ölçümsel verilerinin karşılaştırılmasında Student-t testi; normal dağılım koşulu sağlanmayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U ve Kruskal Wallis

testleri kullanılmıştır. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenler arasındaki farkların analizinde ise ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Hasta grubunun %62,3'si kadın (230), %37,7'i erkeklerden (139) oluşmaktaydı. Olguların tanı anında yaş ortalaması $56,86 \pm 0,61$ yıl idi. En düşük yaş 19, en yüksek yaş 87 idi. Kadınlarda ortalama yaş 55,49 yıl iken erkeklerde bu oran 59,12 yıl olarak bulundu.

Tablo 2: Cinsiyete Göre Olgu Sayısı ve Yüzdesel Dağılımı

Cinsiyet	Sayı	Yüzde %
Kadın	230	62,3
Erkek	139	37,7
Toplam	369	100

Tablo 3: Olguların Tanı Anındaki Yaşları Ortalaması

	N	Mean ($\pm$ STD)	Min	Max
Yaş	369	$56,86 \pm 0,61$	19	87

Tablo 4: Yaş Gruplarına Göre Hasta Sayısı ve Oransal Dağılımı

Yaş Grubu	Sayı	Yüzde %
19-30	5	1,4
31-40	32	8,7
41-50	62	16,8
51-60	125	33,9
61 ve üstü	145	39,3
Toplam	369	100

Vakaların 43'ü, hastanede aldosteron/renin değeri olmadığı ya da hiperaldosteronizm düşünülmesine rağmen ileri araştırma yapılmadığından hiperaldosteronizm/nonfonksiyone ayrımı yapılamadığı için araştırma dışı bırakıldı.

Hastane kayıtlarında nonfonksiyone/hiperaldosteronizm ayrımı yapılmış sürrenal adenomu ya da sürrenal hiperplazisi olan 326 hasta değerlendirmeye alındı.

Tablo 5: Değerlendirmeye Alınan Olguların Sayı ve Yüzdelik Dağılımı

	Sayı	Yüzde %	Geçerli yüzde %
Nonfonksiyone	248	67,2	76,1
Hiperaldosteronizm	78	21,1	23,9
Toplam	326	88,3	100.0
Eksik (Missing)	43	11,7	
Genel Toplam	369	100	

Tablo 6: Adrenal Kitlelerde Hiperaldosteronizm ile Nonfonksiyone Lezyonların Karşılaştırması

	Sayı	Nonfonksiyone	Hiperaldosteronizm
Adrenal hiperplazi	31 (%9,5)	20 (%64,5)	11 (%35,4)
Sürrenal adenom	290 (%88,9)	224 (%77,2)	66 (%22,7)
Adrenal myelolipoma	4 (%1,2)	3 (%75,0)	1 (%25,0)
Opere	1 (%0,3)	1 (%100)	0 (%0)
Toplam	326	248	78 (%23,9)

Değerlendirmeye alınan hastaların %9,5'inde (31) adrenal hiperplazi vardı ve bu hastaların %35,4'ü (11) hiperaldosteronizm idi. Hastaların %88,9'unda (290) sürrenal adenom vardı ve bu hastaların %22,7'si (66) hiperaldosteronizm idi. Hastaların %1,2'si (4) adrenal myelolipomadır ve bu hastaların %25'i (1) hiperaldosteronizm idi. Hastaların %23,9 hiperaldosteronizm olarak tespit edildi.

Hiperaldosteronizm/nonfonksiyone ayrımı yapılabilmış 326 hastanın 202'si (%61,9) kadın, 124'ü (%38,0) erkekti. Kadın hastaların 154'ü (%76,2) nonfonksiyone, 48 hastada ise (%23,8) primer hiperaldosteronizm mevcuttu. Erkek hastaların 94'ü (%75,8) nonfonksiyone, 30 hastada (%24,2) primer hiperaldosteronizm mevcuttu.

Tablo 7: Cinsiyete Göre Hiperaldosteronizm ve Nonfonksiyone Adrenal Lezyonların Dağılımı

Cinsiyet	Nonfonksiyone	Hiperaldosteronizm	Toplam
Kadın	154 (%76,2)	48 (%23,8)	202
Erkek	94 (%75,8)	30 (%24,2)	124
Toplam	248 (%76,1)	78 (%23,9)	326

Tablo 8: Tanı Anında Belirlenen Komorbiditelerin Sıklık ve Dağılımı

Komorbiditeler	Sayı	Nonfonksiyone	Hiperaldosteronizm	$p < 0,05$
HT	227 (%69,3)	159	68	0,000
DM	90 (%27,6)	68	22	0,892
Tiroid hastalığı	80 (%24,5)	62	18	0,731
KAH	71 (%21,7)	51	20	0,343
Malignite	70 (%21,4)	53	17	0,937
KBH	21 (%6,4)	17	4	0,588
Astım	13 (%3,9)	9	4	0,519
Hipofizer hastalık	9 (%2,7)	7	2	0,903
KOAH	6 (%1,8)	4	2	0,632

Çalışma grubundaki hastaların 286'sında (%87,7) eşlik eden komorbidite hastalık vardı. Eşlik eden komorbidite hastalığı olanlarda primer hiperaldosteronizm sıklığı %24,8 (78) idi. Diğer eşlik eden komorbidite hastalıklar hipofizer hastalık (%2,7), HT (%69,3), DM (27,6), tiroid hastalığı (%24,5), KBH (%6,4), malignite (%21,4), KOAH (%5,7) ve KAH (21,7) olarak bulundu.

Komorbidite eşlik eden hastalıklar açısından incelendiğinde sadece HT ile primer hiperaldosteronizmi olan hastalar arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p = 0,000$).

Tablo 9: Komorbidite Dağılımının Hiperaldosteronizm ve Nonfonksiyone Adrenal Lezyonlar Açısından Karşılaştırılması

Komorbidite	Nonfonksiyone	Hiperaldosteronizm	Toplam
Yok	33 (%82,5)	7 (%17,5)	40
Var	215 (%75,2)	71 (%24,8)	286
Toplam	248 (%76,1)	78 (%23,9)	326

Tablo 10: Hiperaldosteronizm ve Nonfonksiyone Olgularda Tanı Anındaki Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	Nonfonksiyone (±STD)	Hiperaldosteronizm (±STD)	<i>p</i> < 0,05
Glukoz (mg/dl)	106,73 ± 2,109	108,32 ± 3,429	0,853
Kreatinin (mg/dl)	0,79 ± 0,075	0,79 ± 0,041	0,854
ALT (U/L)	22,13 ± 1,336	20,17 ± 2,316	0,030
Na (mmol/L)	144,06 ± 5,046	139,28 ± 0,348	0,709
K (mEq/L)	4,32 ± 0,026	3,98 ± 0,154	0,000
WBC (µL)	7,43 ± 0,146	7,22 ± 0,279	0,249
Hgb (g/dL)	13,58 ± 0,095	13,02 ± 0,168	0,004
Nötrofil (µL)	4,41 ± 0,116	4,47 ± 0,235	0,963
PLT (µL)	251,49 ± 4,646	239,18 ± 7,013	0,196
Lenfosit (µL)	3,269 ± 1,0286	1,948 ± 0,0782	0,004
Aldosteron (ng/dL)	17,44 ± 0,613	36,86 ± 3,077	0,000
PRA (ng/ml/h)	2,98 ± 0,266	0,46 ± 0,062	0,000
Aldosteron/Renin Oranı	28,82 ± 3,53	163,63 ± 18,05	0,000

Laboratuvar değerleri incelendiğinde primer hiperaldosteronizmi olan grupla olmayan grup arasında potasyum, hemoglobin, ALT ve lenfosit değerleri istatistiksel olarak fark bulundu (*p* değeri sırasıyla <0,001; 0,004; <0,005; 0,004). Her iki grup arasında ortalama glukoz, kreatinin, sodyum, nötrofil ve platelet değerleri açısından istatistiksel bir fark bulunamadı.

Tablo 11: Hiperaldosteronizm ve Nonfonksiyone Olgular Arasında Tetkik Yaşlarının Karşılaştırması

	Nonfonksiyone	Hiperaldosteronizm	$p < 0,05$
Tetkik edildiği yaş ortalaması	58,08 ± 11,68	53,21 ± 11,98	0,003

Tanı anında primer hiperaldosteronizm olan hastaların ortalama tanı yaşı (53,21 ± 11,98), nonfonksiyone hastalardan (58,08 ± 11,68) yaklaşık 5,2 yıl daha düşüktür. $p = 0,003$ olduğundan istatistiksel olarak fark anlamlıdır.

Tablo 12: Hiperaldosteronizm ve Nonfonksiyone Olgularda NLO ve TLO Parametrelerinin Karşılaştırılması

		N	Mean (± STD)	Medyan	Min	Max	$p < 0,05$
NLO	Nonfonksiyone	248	2,1438± 0,06918	1,9193	0,02	9,60	
	Hiperaldosteronizm	78	2,6175± 0,20114	2,0549	0,65	12,27	(0,040)
TLO	Nonfonksiyone	248	122,83± 3,18	115,78	1,0	358,33	
	Hiperaldosteronizm	78	135,09± 5,66	125,79	50,94	287,30	(0,052)

Primer hiperaldosteronizm tanısı olan hasta grubunda nonfonksiyone gruba göre NLO istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p = 0,040$); TLO istatistiksel anlamlılık düzeyine yakın olmakla birlikte anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,52$).

Nonfonksiyone adrenal kitlesi olan hastalarda NLO 2,1438 ± 0,06918, TLO 122,83 ± 3,18, primer hiperaldosteronizm tespit edilen hastalarda ise NLO 2,6175 ± 0,20114, TLO 135,09 ± 5,66 olarak sonuçlandı.

Tablo 13: Yaş Gruplarına Göre NLO ve TLO Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişken	Yaş Grubu	Frekans	Mean ($\pm$ STD)	Min	Max
NLO	18-30	5	3,07 $\pm$ 0,44	2,12	4,43
	31-40	32	2,66 $\pm$ 0,37	0,02	12,27
	41-50	62	2,58 $\pm$ 0,19	0,87	8,43
	51-60	125	1,98 $\pm$ 0,10	0,68	9,60
	61 ve üstü	145	2,27 $\pm$ 0,09	0,48	7,46
	Toplam	369			
TLO	18-30	5	128,31 $\pm$ 11,41	94,62	159,24
	31-40	32	145,09 $\pm$ 11,98	1,00	333,5
	41-50	62	136,09 $\pm$ 5,94	50,94	239,42
	51-60	125	123,06 $\pm$ 4,45	38,13	358,33
	61 ve üstü	145	121,24 $\pm$ 3,70	20,83	295,83
	Toplam	369			

5. TARTIŞMA

HT dünya çapında kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. HT tanısı olan birçok hastada hipertansiyonun daha ileri değerlendirmeyi gerektiren sekonder nedenleri vardır (1). PH, sekonder HT'nin en sık görülen şeklidir ve uygun şekilde teşhis edilirse tedavisi mümkündür (3).

Çalışmamızda sürrenal kitle nedeniyle incelenirken PH tanısı almış hastaların NLO ve TLO değerleri, hormon sekresyonu yapmayan sürrenal kitleye sahip kontrol grubu hastaların NLO ve TLO değerleri ile karşılaştırılmıştır.

Sürrenal kitlesi olan primer hiperaldosteronizmli hastalarda NLO ortalaması $2,61 \pm 0,20$ tespit edildi, nonfonksiyone sürrenal kitlesi olan hastalarda ise NLO $2,1438 \pm 0,06918$ olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p: 0,04$) Mangone ve arkadaşlarının 2025 yılında yaptığı “Inflammation-based scores in a large cohort of adrenocortical carcinoma and adrenocortical adenoma: role of the hormonal secretion pattern” isimli çalışmasında NLO ortalaması 2,42 tespit edildi (58). Libianto ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı “A Multicenter Study of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Primary Aldosteronism” isimli çalışmanın Avustralya merkezli kısmında NLO 2,2; Çin merkezli kısmında NLO 2,5 tespit edilmiştir (59).

Sürrenal kitlesi olan primer hiperaldosteronizmli hastalarda TLO ortalaması $135,09 \pm 5,66$ tespit edildi. Mangone ve arkadaşlarının 2025 yılında yaptığı “Inflammation-based scores in a large cohort of adrenocortical carcinoma and adrenocortical adenoma: role of the hormonal secretion pattern” isimli çalışmasında TLO ortalaması 139,29 tespit edildi (58).

Aldosteronun immün yanıtı uyardığına dair ilk kanıt, tanımlanmasından 1 yıl sonra, 1955'te sağlandı. Bilateral adrenaektomi geçiren ve inflamasyon gelişen sıçanlarda yapılan deneyler, aldosteronun kortizolün etkilerini inhibe ettiğini; dalak ve timüsün ağırlığını artırdığını gösterdi (60). Aldosteron, keşfinden bu yana inflamasyon, fibrozis, vasküler hasar ve uç organ yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir. Remodeling ve fibrozis inflamasyonun son aşamasıdır. İnflamasyon mediatörlerinin üretilmesiyle immün sistem hücreleri lokal inflamasyonu başlatır. İlk yaralanmanın kontrol edilemediği durumlarda, hücrelerin infiltrasyonu, doku yıkımı ve hasarı

onarına girişimi ile aktif inflamasyon meydana gelir. Kontrol altına alınmazsa, bu organın remodelingine, hücre dışı matrisin üretilmesine ve karakteristik doku değişikliklerine ve fibroze yol açan kolajen birikimine yol açabilir (61).

Aldosteron infüzyonu yapılan sıçanlarda bir inflamasyon göstergesi olarak miyokardiyal interstisyel ve perivasküler fibroz, gözlemlendi (30).

Esansiyel hipertansiyon, PH, DM ve obezite gibi klinik durumlarda saptanan aldosteron fazlalığı, sistemik kan basıncının yükselmesine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Uzun süreli aldosteron yüksekliği ve/veya persistan HT, başta renal yapılar ve vasküler endotel olmak üzere çeşitli doku ve organlarda hasara yol açar. Bu hasar süreci, hem doğuştan gelen (innate) hem de kazanılmış (adaptif) bağışıklık sistemlerinin aktivasyonu ile karakterizedir. Sonuç olarak gelişen inflamatuvar yanıt, doku hasarını pekiştirir ve altta yatan hastalığın patofizyolojik etkilerini daha da şiddetlendirerek klinik seyrin kötüleşmesine neden olur (30).

Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) bir inflamasyon belirteci olarak meme, kolon ve karaciğer dahil olmak üzere çok sayıda kanserde kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (62). NLO özellikle kardiyoloji ve onkoloji alanında klinik uygulama için önemli etkileri olan temel bir prognostik araç olarak vurgulamaktadır. NLO'nun onkolojik prognoz ve kardiyovasküler mortalite açısından belirteç olacağını düşündürmektedir (63).

NLO, sistemik inflamasyon ve fizyolojik stresin basit, hızlı ve ekonomik bir biyobelirteci olarak tanımlanmaktadır. Başta enfeksiyonlar, kanser, sepsis, kardiyovasküler hastalıklar ve travma olmak üzere birçok klinik durumda prognostik ve tanısal değeri bilimsel olarak ortaya konmuştur. NLO'nun normal referans aralığı genellikle 1–2 olarak kabul edilmekle birlikte, bu değer bazı kaynaklarda 0,8–2,2 arasında bildirilmektedir. Yetişkin bireylerde NLO $>3,0$ veya $<0,7$ olması anormal kabul edilirken, 2,3–3,0 arası değerler "gri bölge" olarak değerlendirilmekte ve olası patolojik süreçler açısından erken uyarı işareti olarak dikkate alınmaktadır (64). Bizim çalışmamızda primer hiperaldosteronizm tespit edilen hastalarda ise NLO $2,6175 \pm 0,20114$ tespit edilmiştir. Gri bölgede değerlendirilmiştir.

NLO kanser prognozunun değerlendirilmesinde önemli bir biyobelirteçtir. Genellikle bu amaçla kullanılan cutoff değeri $\geq 3,0$ olup, bu eşik değer 2,5 ile 5,0

arasında değişkenlik gösterebilir. NLO, tümör büyüklüğü, kanser evresi, metastatik potansiyel ve hastanın sağkalım süresi ile anlamlı bir ilişki göstermektedir. NLO'nun $\geq 10-11$ seviyelerine yükselmesi, bakteriyemi veya sepsis varlığını gösterebilirken, $\geq 17-23$ seviyeleri kritik hastalarda ciddi inflamasyonu yansıtır. Ayrıca, NLO klinik seyirdeki değişiklikleri erken dönemde gösterebilme potansiyeline sahiptir. Sistemik inflamasyon ve stresin şiddetini ölçmede etkilidir (64).

NLO, orta şiddette ARDS gelişen ciddi COVID-19 hastalarının tanımlanmasında değerli bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. NLO, yaygın olarak kullanılan bir laboratuvar testidir ve tanı anındaki NLO değeri, orta-şiddetli ARDS riski taşıyan hastaları belirlemede etkili olabilir. Yapılan çalışmalarda, bu amaçla kullanılabilcek optimum eşik değerin 11 olduğu bildirilmiştir (65).

Çalışmamızda, primer hiperaldosteronizmin vücutta oluşturduğu sistemik inflamasyonun, NLO'yu istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdığını tespit ettik. NLO'nun ucuz, kolay erişilebilir ve yaygın olarak kullanılan bir laboratuvar parametresi olması, bu hastalığın tanı ve progresyonunun izlenmesinde potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. Ancak, hastalığın seyrini değerlendirmede NLO'nun rolünü netleştirmek amacıyla daha fazla prospektif ve geniş çaplı çalışmaya ihtiyaç vardır.

Primer hiperaldosteronizm hastalarının ortalama aldosteron konsantrasyonu $36,86 \pm 3,077$ ng/dL, Libianto ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı “A Multicenter Study of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Primary Aldosteronism” isimli çalışmanın Avustralya merkezli kısmında aldosteron konsantrasyonu 522 pmol/L (40.55 ng/dl); Çin merkezli kısmında 801 pmol/L (62.22 ng/dl) (59).

Primer hiperaldosteronizm hastalarının ortalama PRA $0,46 \pm 0,062$ ng/ml/sa, Libianto ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı “A Multicenter Study of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Primary Aldosteronism” isimli çalışmanın Avustralya merkezli kısmında ortalama PRA 3,6 mU/L (0,027 ng/ml/sa); Çin merkezli kısmında 2,4 (0,018 ng/ml/sa) tespit edildi (59).

Primer hiperaldosteronizm hastalarının ortalama aldosteron / renin oranı $163,63 \pm 18,05$. Libianto ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı “A Multicenter Study of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Primary Aldosteronism” isimli çalışmanın

Avustralya merkezli kısmında 151, Çin merkezli kısmında 254 olarak görülmüştür (59).

Primer hiperaldosteronizm hastalarının tanı anında ortalama K $3,98 \pm 0,154$ mEq/L tespit edilmiştir. Libianto ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı “A Multicenter Study of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Primary Aldosteronism” isimli çalışmanın Avustralya merkezli kısmında ortalama K 4,0 mEq/L; Çin merkezli kısmında 3,4 mEq/L tespit edildi (59).

Primer hiperaldosteronizm hastalarının tanı anında ortalama kreatinin $0,79 \pm 0,041$ mg/dl tespit edilmiştir, Libianto ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı “A Multicenter Study of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Primary Aldosteronism” isimli çalışmanın Avustralya merkezli kısmında ortalama kreatinin 72 $\mu\text{mol/L}$ (0,81 mg/dl); Çin merkezli kısmında 68 $\mu\text{mol/L}$ (0,76 mg/dl) tespit edildi (59).

Primer hiperaldosteronizm hastalarının tanı anında ortalama Hgb $13,02 \pm 0,168$ g/dL tespit edilmiştir. Libianto ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı “A Multicenter Study of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Primary Aldosteronism” isimli çalışmanın Avustralya merkezli kısmında ortalama Hgb 14,1 g/dl; Çin merkezli kısmında ortalama Hgb 13,2 tespit edildi (59).

Primer hiperaldosteronizm hastalarının tanı anında ortalama WBC $7,22 \pm 0,279$ μL tespit edilmiştir. Libianto ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı “A Multicenter Study of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Primary Aldosteronism” isimli çalışmanın Avustralya merkezli kısmında ortalama WBC 6,3 μL ; Çin merkezli kısmında ortalama WBC 6,0 tespit edildi (59).

Primer hiperaldosteronizm hastalarının tanı anında ortalama nötrofil $4,47 \pm 0,235$ μL tespit edilmiştir. Libianto ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı “A Multicenter Study of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Primary Aldosteronism” isimli çalışmanın Avustralya merkezli kısmında ortalama nötrofil 3,8 μL ; Çin merkezli kısmında ortalama nötrofil 3,9 μL tespit edildi (59).

Primer hiperaldosteronizm hastalarının tanı anında ortalama lenfosit $1,948 \pm 0,0782$ μL tespit edilmiştir. Libianto ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı “A Multicenter Study of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Primary Aldosteronism”

isimli çalışmanın Avustralya merkezli kısmında ortalama lenfosit 1,7 μ L; Çin merkezli kısmında ortalama lenfosit 1,6 μ L tespit edildi (59).

Primer hiperaldosteronizm hastalarının tanı anında ortalama trombosit 239,18 $\pm$ 7,013 μ L tespit edilmiştir. Libianto ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı “A Multicenter Study of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Primary Aldosteronism” isimli çalışmanın Avustralya merkezli kısmında ortalama trombosit 234 μ L; Çin merkezli kısmında ortalama trombosit 210 μ L tespit edildi (59).



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Bu çalışmada 2014-2024 yılları arasında KTÜ Tıp Fakültesi iç hastalıkları polikliniklerinde sürrenal adenomu olup PH tanısı alan 369 hasta dahil edilmiş olup; bu hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalardan nonfonksiyone/hiperaldosteronizm ayırımı yapılamayan 43 hasta missing olarak değerlendirilerek değerlendirmeye alınmadı. 326 hasta değerlendirmeye alındı.

2. Hastaların %62,3'si kadın, %37,7'ü erkektir.

3. Ortalama tanı yaşı 56,86 yıldır. Erken tanı açısından tarama endikasyonu oluşturan hastalar mutlaka PH açısından tetkik edilmelidir. Bu yönde farkındalık artırıcı çalışmalar yapılmalıdır.

4. Değerlendirmeye alınan hastaların tanı anında %12,2 oranında tanı anında komorbiditeleri yoktu. Hastalarda tanı anında %2,7 oranında hipofizer hastalık, %69,3 oranında HT, %27,6 oranında DM, %24,5 oranında tiroid hastalıkları, %6,4 oranında KBH, %21,4 oranında malignite, %3,9 oranında astım, %1,8 oranında KOAH, %21,7 oranında KAH mevcuttu. Hiperaldosteronizm tablosu nedeniyle uç organ hasarı ve ek hastalık gelişme riskini azaltma amacıyla erken tanı önem oluşturmaktadır.

5. Nonfonksiyone hastaların ortalama aldosteron konsantrasyonu $17,44 \pm 0,613$ ng/dL, ortalama PRA $2,98 \pm 0,266$ ng/ml/h, ortalama aldosteron / renin oranı $28,82 \pm 3,53$ olarak görülmüştür.

6. Primer hiperaldosteronizm hastalarının ortalama aldosteron konsantrasyonu $36,86 \pm 3,077$ ng/dL, ortalama PRA $0,46 \pm 0,062$ ng/ml/h, ortalama aldosteron / renin oranı $163,63 \pm 18,05$ olarak görülmüştür.

7. Primer hiperaldosteronizm olmayan hastaların tanı anında ortalama glukoz $106,73 \pm 2,109$ mg/dl, ortalama kreatinin $0,79 \pm 0,075$ mg/dl, ortalama ALT $22,13 \pm 1,336$ U/L, ortalama Na $144,06 \pm 5,046$ mmol/L, ortalama WBC $7,43 \pm 0,146$ μ L, ortalama Hgb $13,58 \pm 0,095$ g/dL, ortalama PLT $251,49 \pm 4,646$ μ L, ortalama nötrofil $4,41 \pm 0,116$ μ L, ortalama lenfosit $3,269 \pm 1,0286$ μ L olarak tespit edilmiştir.

8. Primer hiperaldosteronizm hastalarının tanı anında ortalama glukoz $108,32 \pm 3,429$ mg/dl, ortalama kreatinin $0,79 \pm 0,041$, mg/dl, ortalama ALT $20,17 \pm 2,316$ U/L, ortalama Na $139,28 \pm 0,348$ mmol/L, ortalama WBC $7,22 \pm 0,279$ μ L, ortalama

Hgb $13,02 \pm 0,168$ g/dL, ortalama PLT $239,18 \pm 7,013$ μ L, ortalama nötrofil $4,47 \pm 0,235$ μ L, ortalama lenfosit $1,948 \pm 0,0782$ μ L olarak tespit edilmiştir.

9. Laboratuvar değerleri incelendiğinde primer hiperaldosteronizmi olan grupla olmayan grup arasında potasyum, hemoglobin, ALT ve lenfosit değerleri istatistiksel olarak fark bulundu (p değeri sırasıyla $<0,001$; $0,004$; $<0,005$; $0,004$). NLO'da artışın özellikle nötrofildeki artıştan ziyade, lenfositteki düşüş sebebiyle olduğu düşünüldü.

10. Primer hiperaldosteronizm olmayan hastaların tanı anında ortalama K $4,32 \pm 0,026$ mEq/L, primer hiperaldosteronizm hastalarının tanı anında ortalama K $3,98 \pm 0,154$ mEq/L tespit edildi. Laboratuvar tetkiklerinde hipokalemi saptanan hipertansif hastalar mutlaka PH açısından taranmalıdır.

11. Ülkemizde PH ile ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Sekonder HT nedenlerinin başını çeken, endokrin kaynaklı hipertansiyonun en önemli nedeni PH hakkında, özellikle epidemiyolojik veriler elde etmek amacıyla, geniş ölçekli çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

12. Sürrenal kitlesi olan hastaların %23,9 hiperaldosteronizm, %76,1 nonfonksiyone olarak değerlendirilmiştir.

13. PH tanısı alan sürrenal kitlesi olan olgularda NLO ortalama değeri $2,61 \pm 0,20$ (min 0,65, max 12,27), kontrol grubunda NLO ortalama değeri $2,14 \pm 0,06$, (min 0,02, max 9,60) idi.

14. PH tanısı alan sürrenal kitlesi olan olgularda TLO ortalama değeri $135,09 \pm 5,66$ (min 50,94, max 287,30), kontrol grubunda TLO ortalama değeri $122,83 \pm 3,18$ (min 1,00, max 358,33) idi.

15. Sürrenal kitlesi olan hastaların primer hiperaldosteronizm/nonfonksiyone NLO (p = 0,40) değerlerinde anlamlı fark gözlemlendi. Özellikle genç yaş grubunun ortalamaları daha yüksek olduğu görüldü.

16. Gruplar arasında TLO değerlerinde anlamlı fark gözlenmedi. Ancak genç yaş grubunda değerlerin daha yüksek olduğu görüldü.

17. Bu çalışmada, primer hiperaldosteronizmlili (PH) hastalarda sistemik inflamasyon göstergesi olan NLO değerinin anlamlı düzeyde artış gösterdiği

saptanmıştır. Elde edilen veriler, PH'nin yalnızca elektrolit ve kan basıncı regülasyonu üzerinde değil, aynı zamanda sistemik inflamatuvar yanıt üzerinde de etkili olduğunu ortaya koymaktadır. NLO'nun ucuz, yaygın erişilebilir ve hızlı sonuç veren bir biyobelirteç olması, bu hastalıkta tanısal ve prognostik açıdan potansiyel bir değer taşıdığını düşündürmektedir. Bulgularımız, NLO'nun “gri bölge” olarak tanımlanan aralıklarda seyretmesinin bile klinik anlamlılık taşıyabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca çalışmamızda elde edilen NLO ve TLO ortalamalarının literatürdeki benzer çalışmalardaki değerlerle uyumlu olduğu görülmüştür. Bu uyum, elde edilen sonuçların bilimsel geçerliliğini desteklemektedir. Bununla birlikte, inflamatuvar yanıt ile hormonal sekresyon paternleri arasındaki ilişkiyi daha net ortaya koymak; NLO'nun klinik karar süreçlerindeki yerini belirlemek adına daha geniş örneklem gruplarıyla yürütülecek prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016 Aug 9;134(6):441–50.
2. Sarathy H, Salman LA, Lee C, Cohen JB. Evaluation and Management of Secondary Hypertension. *Med Clin North Am*. 2022 Jan;106(2):269–83.
3. Byrd JB, Turcu AF, Auchus RJ. Primary Aldosteronism: Practical Approach to Diagnosis and Management. *Circulation*. 2018 Aug 21;138(8):823–35.
4. Mahmood E, Loughner CL, Anastasopoulou C. Adrenal Adenoma. 2024.
5. Tevosian SG, Fox SC, Ghayee HK. Molecular Mechanisms of Primary Aldosteronism. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2019 Dec;34(4):355–66.
6. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2006 Mar 11 [cited 2024 May 4];29(4):298–302. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF03344099>
7. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2003 Oct;149(4):273–85.
8. Vaidya A, Carey RM. Evolution of the Primary Aldosteronism Syndrome: Updating the Approach. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Dec 1;105(12):3771–83.
9. Papadopoulou-Marketou N, Vaidya A, Dluhy R, Chrousos GP. Hyperaldosteronism. 2000.
10. Williams textbook of endocrinology / [edited by] Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen, Henry M. Kronenberg. 2015 [cited

- 2024 May 4]; Available from:
https://books.google.com/books/about/Williams_Textbook_of_Endocrinology_E_Boo.html?hl=tr&id=iPIACwAAQBAJ
11. Jaffe RB, Mesiano S, Smith R, Coulter CL, Spencer SJ, Chakravorty A. The Regulation and Role of Fetal Adrenal Development in Human Pregnancy. *Endocr Res* [Internet]. 1998 [cited 2024 May 4];24(3–4):919–26. Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/07435809809032707>
 12. Furlan A, Dyachuk V, Kastriti ME, Calvo-Enrique L, Abdo H, Hadjab S, et al. Multipotent Peripheral Glial Cells Generate Neuroendocrine Cells of the Adrenal Medulla. *Science* [Internet]. 2017 Jul 7 [cited 2024 May 17];357(6346). Available from: [/pmc/articles/PMC6013038/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28011111/)
 13. Megha R, Wehrle CJ, Kashyap S, Leslie SW. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Adrenal Glands (Suprarenal Glands). *StatPearls* [Internet]. 2022 Oct 17 [cited 2024 May 17]; Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482264/>
 14. <https://www.britannica.com/science/adrenal-gland/images-videos>.
 15. Hussain HK, Korobkin M. MR imaging of the adrenal glands. *Magn Reson Imaging Clin N Am* [Internet]. 2004 Aug [cited 2024 May 17];12(3):515–44. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15271369/>
 16. Akkuratova N, Faure L, Kameneva P, Kastriti ME, Adameyko I. Developmental heterogeneity of embryonic neuroendocrine chromaffin cells and their maturation dynamics. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022 Sep 27 [cited 2024 May 17];13. Available from:
[/pmc/articles/PMC9553123/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36981111/)
 17. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, Fraser S, Limumpornpetch P, Dineen R, et al. Adrenal Incidentaloma. *Endocr Rev*. 2020 Dec 1;41(6):775–820.

18. Paloka R, Gopireddy DR, Virarkar M, Galgano SJ, Morani A, Adimula P, et al. Multimodality imaging of adrenal gland pathologies: A comprehensive pictorial review. *J Clin Imaging Sci* [Internet]. 2022 [cited 2024 May 16];12(62). Available from: [/pmc/articles/PMC9805616/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35505616/)
19. Soundararajan R, Pearce D, Ziera T. The role of the ENaC-regulatory complex in aldosterone-mediated sodium transport. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2012 Mar 3 [cited 2024 May 4];350(2):242. Available from: [/pmc/articles/PMC3270213/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2270213/)
20. Thomas JP, Oake RJ. An accurate method for measurement of aldosterone production. *Biochem J* [Internet]. 1969 [cited 2024 May 4];115(1):109–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5350039/>
21. Hattangady NG, Olala LO, Bollag WB, Rainey WE. Acute and chronic regulation of aldosterone production. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2012 Mar 24 [cited 2024 May 11];350(2):151–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21839803/>
22. Seccia TM, Caroccia B, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE, Rossi GP. The Biology of Normal Zona Glomerulosa and Aldosterone-Producing Adenoma: Pathological Implications. *Endocr Rev* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 May 11];39(6):1029–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30007283/>
23. Reincke M, Bancos I, Mulatero P, Scholl UI, Stowasser M, Williams TA. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Dec;9(12):876–92.
24. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2006 Dec 5 [cited 2024 May 11];48(11):2293–300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17161262/>

25. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, et al. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017 Apr 11 [cited 2024 May 11];69(14):1811–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28385310/>
26. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2004 Mar [cited 2024 May 11];89(3):1045–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15001583/>
27. Savard S, Amar L, Plouin PF, Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension* [Internet]. 2013 Aug [cited 2024 May 11];62(2):331–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23753408/>
28. Iacobone M, Citton M, Viel G, Boetto R, Bonadio I, Tropea S, et al. Unilateral adrenal hyperplasia: a novel cause of surgically correctable primary hyperaldosteronism. *Surgery* [Internet]. 2012 Dec [cited 2024 May 11];152(6):1248–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23158191/>
29. Shigematsu K, Yamaguchi N, Nakagaki T, Sakai H. A case of unilateral adrenal hyperplasia being difficult to distinguish from aldosterone-producing adenoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* [Internet]. 2009 Mar [cited 2024 May 11];117(3):124–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18561092/>
30. Ferreira NS, Tostes RC, Paradis P, Schiffrin EL. Aldosterone, Inflammation, Immune System, and Hypertension. *Am J Hypertens*. 2021 Feb 18;34(1):15–27.
31. Oliver WJ, Cohen EI, Neel J V. Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo Indians, a “no-salt” culture.

- Circulation [Internet]. 1975 [cited 2024 May 11];52(1):146–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1132118/>
32. Gomez-Sanchez CE, Qi X, Velarde-Miranda C, Plonczynski MW, Parker CR, Rainey W, et al. Development of monoclonal antibodies against human CYP11B1 and CYP11B2. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2014 Mar 5 [cited 2024 May 11];383(1–2):111–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24325867/>
 33. Park JJ, Park BK, Kim CK. Adrenal imaging for adenoma characterization: imaging features, diagnostic accuracies and differential diagnoses. *Br J Radiol* [Internet]. 2016 [cited 2024 May 15];89(1062). Available from: [/pmc/articles/PMC5258164/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/265258164/)
 34. Paulsen SD, Nghiem H V., Korobkin M, Caoili EM, Higgins EJ. Changing role of imaging-guided percutaneous biopsy of adrenal masses: evaluation of 50 adrenal biopsies. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2004 [cited 2024 May 15];182(4):1033–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15039183/>
 35. Gross MD, Korobkin M, Bou-Assaly W, Rubello D. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* [Internet]. 1995 [cited 2024 May 15];16(4):24–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8521790/>
 36. Park SY, Park BK, Kim CK. The value of adding (18)F-FDG PET/CT to adrenal protocol CT for characterizing adrenal metastasis (≥ 10 mm) in oncologic patients. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2024 May 15];202(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24450697/>
 37. Katabathina VS, Flaherty E, Kaza R, Ojili V, Chintapalli KN, Prasad SR. Adrenal collision tumors and their mimics: multimodality imaging findings. *Cancer Imaging* [Internet]. 2013 Dec 30 [cited 2024 May 15];13(4):602. Available from: [/pmc/articles/PMC3893905/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/243893905/)

38. Untch BR, Shia J, Downey RJ, Carrasquillo JA, Panicek DM, Strong VE. Imaging and management of a small cell lung cancer metastasis/adrenal adenoma collision tumor: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2014 Feb 26 [cited 2024 May 15];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24571800/>
39. Park SY, Park BK, Park JJ, Kim CK. CT sensitivity for adrenal adenoma according to lesion size. *Abdom Imaging* [Internet]. 2015 Aug 9 [cited 2024 May 16];40(8):3152–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26254908/>
40. Park SY, Park BK, Park JJ, Kim CK. CT sensitivities for large (≥ 3 cm) adrenal adenoma and cortical carcinoma. *Abdom Imaging* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2024 May 16];40(2):310–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25060750/>
41. Park JJ, Park BK, Kim CK. Adrenal imaging for adenoma characterization: imaging features, diagnostic accuracies and differential diagnoses. *Br J Radiol* [Internet]. 2016 [cited 2024 May 16];89(1062). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25258164/>
42. Korobkin M, Giordano TJ, Brodeur FJ, Francis IR, Siegelman ES, Quint LE, et al. Adrenal adenomas: relationship between histologic lipid and CT and MR findings. *Radiology* [Internet]. 1996 [cited 2024 May 15];200(3):743–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8756925/>
43. Hood MN, Ho VB, Smirniotopoulos JG, Szumowski J. Chemical shift: the artifact and clinical tool revisited. *Radiographics* [Internet]. 1999 [cited 2024 May 15];19(2):357–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10194784/>
44. Mitchell DG, Crovello M, Matteucci T, Petersen RO, Miettinen MM. Benign adrenocortical masses: diagnosis with chemical shift MR imaging. *Radiology* [Internet]. 1992 [cited 2024 May 15];185(2):345–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1410337/>

45. Korobkin M, Lombardi TJ, Aisen AM, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, et al. Characterization of adrenal masses with chemical shift and gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* [Internet]. 1995 [cited 2024 May 15];197(2):411–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7480685/>
46. Israel GM, Korobkin M, Wang C, Hecht EN, Krinsky GA. Comparison of unenhanced CT and chemical shift MRI in evaluating lipid-rich adrenal adenomas. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2004 [cited 2024 May 16];183(1):215–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15208141/>
47. Boland GWL, Blake MA, Holalkere NS, Hahn PF. PET/CT for the characterization of adrenal masses in patients with cancer: qualitative versus quantitative accuracy in 150 consecutive patients. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2009 Apr [cited 2024 May 15];192(4):956–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19304700/>
48. Maurea S, Mainolfi C, Bazzicalupo L, Panico MR, Imperato C, Alfano B, et al. Imaging of adrenal tumors using FDG PET: comparison of benign and malignant lesions. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 1999 [cited 2024 May 15];173(1):25–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10397094/>
49. Agrons MM, Jensen CT, Habra MA, Menias CO, Shaaban AM, Wagner-Bartak NA, et al. Adrenal cortical hyperplasia: diagnostic workup, subtypes, imaging features and mimics. *Br J Radiol* [Internet]. 2017 [cited 2024 May 17];90(1079). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28059638/>
50. Letavernier E, Peyrard S, Amar L, Zinzindohoué F, Fiquet B, Plouin PF. Blood pressure outcome of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism with or without unilateral adenoma. *J Hypertens*. 2008;26(9):1816–23.
51. Cobb A, Aeddula NR. Primary Hyperaldosteronism. 2024.

52. Parthasarathy HK, Ménard J, White WB, Young WF, Williams GH, Williams B, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens* [Internet]. 2011 [cited 2024 May 11];29(5):980–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21451421/>
53. Mortaz E, Alipoor SD, Adcock IM, Mumby S, Koenderman L. Update on Neutrophil Function in Severe Inflammation. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Oct 2 [cited 2024 May 4];9(OCT). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30356867/>
54. Li Y, Wang W, Yang F, Xu Y, Feng C, Zhao Y. The regulatory roles of neutrophils in adaptive immunity. *Cell Commun Signal* [Internet]. 2019 Nov 14 [cited 2024 May 4];17(1). Available from: [/pmc/articles/PMC6854633/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/326854633/)
55. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 26;23(7).
56. Lowsby R, Gomes C, Jarman I, Lisboa P, Nee PA, Vardhan M, et al. Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department. *Emerg Med J* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2024 May 4];32(7):531–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25183249/>
57. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann Lab Med*. 2019 Jul;39(4):345–57.
58. Mangone A, Favero V, Prete A, Elhassan YS, Asia M, Hardy R, et al. Inflammation-based scores in a large cohort of adrenocortical carcinoma and adrenocortical adenoma: role of the hormonal secretion pattern. *J Endocrinol Invest*. 2025 Jan;48(1):81–90.

59. Libianto R, Hu J, Chee MR, Hoo J, Lim YY, Shen J, et al. A Multicenter Study of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Primary Aldosteronism. *J Endocr Soc*. 2020 Dec 1;4(12):bvaa153.
60. SELYE H. Anticortisol action of aldosterone. *Science*. 1955 Mar 11;121(3141):368–9.
61. Murphy K, Weaver C. Janeway's Immunology, 9th edn. Garland Science: New York, NY, 2016.
62. Gao Q, Quan M, Zhang L, Ran Y, Zhong J, Wang B. Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Indicator in Thyroid Cancer. *Cancer Control*. 2024;31:10732748241309048.
63. He Y, Liu X, Wang M, Ke H, Ge C. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of cardiovascular mortality in cancer survivors. *Sci Rep*. 2024 Sep 9;14(1):20980.
64. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(7):474–88.
65. Ma A, Cheng J, Yang J, Dong M, Liao X, Kang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020 Jun 5;24(1):288.