

Adrenal tümörlerin prognozu üzerine yapılan çalışmalarda NLO değerinin adrenokortikal kanserlerde yüksek olduğu tespit edildi(7). Çalışmalarda adrenokortikal kanserlerde NLO kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Aİ'lerde NLO ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur ve biz de Aİ sayısında hızla görülen artış olması nedeni ile ucuz ve kolay ulaşılabilir bir tetkik olan NLO'nun adrenal insidentalomada öngördürücü bir değeri olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza adrenal insidentaloma tanısı alan 100 hasta dahil edildi. 18 yaş altı olan, aktif malignitesi ve enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Verilere geriye dönük olarak hastane sisteminden ulaşıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, komorbidite, nötrofil/lenfosit oranı, kitle boyutu, yapılan görüntüleme yöntemi ve kitlenin özellikleri, fonksiyon değerlendirme sonuçları kaydedildi.

Veri analizi SPSS-22 programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistik analizi yapılrken spearman korelasyon testi ve Mann whitney U testi kullanılmıştır. Analizlerde 0.05 güven aralığı anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hastaların %21'i erkek (E), %79'u kadın (K), K/E: 3.7, yaş ortalamaları 57.06 idi. %28 hastada Tip2 DM (diyabetes mellitus), %51 hastada HT (hipertansiyon), %26 hastada tiroid hastalıkları, %2 paratiroid, %2 hipofiz hastalığının eşlik ettiği görüldü. %12 hastada remisyonunda izlenen malignite bulunmaktaydı.

Hastaların %88'inin bilgisayarlı tomografi (BT) ile tanı aldığı görüldü. Aİ'lerin %26'sı bilateraldi ve en büyük çap dikkate alındığında tüm hastaların sürrenal kitle ortalama çapı 29,94 mm olarak hesaplandı. Aİ'lerin %90'ı tipik adenom görünümündeydi, %10'u myolipom (1 hasta), atipik adenom ya da malignite şüpheli kitlelerdi. Fonksiyon değerlendirmesi açısından hastalar tetkik edildi, hiçbir hastada feokromositoma saptanmadı. %7 hastaya hiperaldosteronizm tanısı koyuldu, %26 hastanın 1 mg deksametazon süpresyon testi (DST) pozitif ve 4 hastaya cushing sendromu tanısı koyuldu. %67 hastada lezyonlar fonksiyonel değildi.

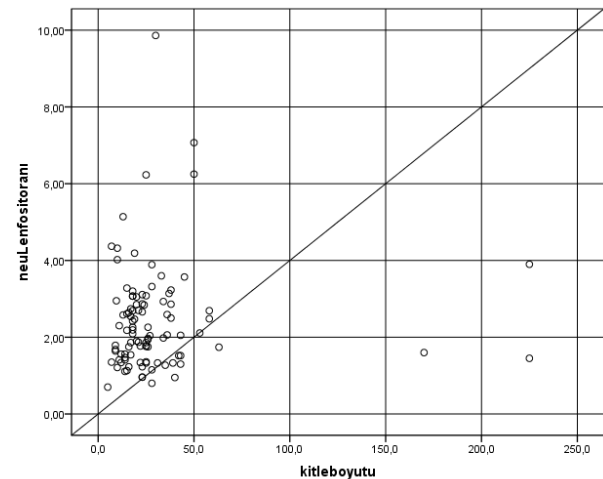
Hastaların nörofil/lenfosit (NLO) ortalaması 2.43 (erkeklerin ortalaması 3.02 kadınların ortalaması 2.37) olarak hesaplandı. Görüntüleme sonucunda tipik adenom olduğu düşünülen hastaların NLO: 2.37, tipik olmayanların ise NLO: 2.99 olduğu görüldü. Fonksiyon göstermeyen Aİ'si olan hastaların NLO: 2.35, primer hiperaldosteronizm tanısı alanların NLO:

2.47, 1 mg DST yüksek saptanan hastaların NLO: 2.69 olarak hesaplandı.

Yapılan spearman korelasyon analizi sonucunda NLO ve kitle boyutu arasında zayıf düzeyde pozitif ($r:0,083$) ve istatistiksel anlamlı olmayan($p:0,414$) bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişki Şekil-1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve bulguları

Cinsiyet	%	Ort. Yaş
Kadın	%79	57.06
Erkek	%21	
Komorbidite		
HT	%51	
DM	%28	
Malignite	%12	
Tiroid	%26	
Hipofiz	%2	
Paratiroid	%2	
Sürrenal Kitle		
Adenom	%90	
Adenom Dışı	%10	
Tek Taraflı	%74	
Bilateral	%26	
Conn	%7	
Cushing	%4	
1 mg DST +	%26	



Şekil 1. Kitle boyutu ile nörofil/lenfosit oranı arasındaki korelasyon

Mann whitney U testi kullanılarak yapılan analizlerde NLO bakımından hastaların BT ve MRG'ye göre adenom lehine olan ve olmayanlar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır($p:0,859$). Bununla birlikte nötrofil/lenfosit oranlarının adenom dışı lezyon olduğu düşünülenlerde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Mann whitney U testi kullanılarak yapılan diğer bir analizde NLO bakımından hastaların fonksiyon gösteren ve nonfonksiyone olanlar arasında istatistiksel anlamlı

fark bulunmamaktadır($p:0,160$). Bununla birlikte nötrofil lenfosit oranlarının fonksiyon gösteren insidentaloması olan hastalarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

TARTIŞMA

Adrenal insidentaloma sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Çoğunluğu benign ve fonksiyon göstermeyen adenomlardır. Kitle özelliklerinin ve bu kitlelerin fonksiyonel lezyonlar olup olmadığının değerlendirilmesi gerekmektedir ve bu lezyonlar uzun yıllar takip edilmektedir.

Çalışmamızda hastaların %79'u kadın cinsiyette ve kadın/erkek oranı: 3.7, yaş ortalamaları 57.06 idi. Genel olarak literatürde(8,9) hastaların ortalama yaş gurubu benzerdi ve kadın hakimiyeti mevcut idi; ancak bizim hasta grubumuzda kadın hakimiyeti 3.7 kat ile aşikar fazla idi. Ülkemizde yapılan adrenal insidentalomaların derlendiği bir çalışmada hastaların %73,7'sinin non fonksiyone olduğu, %1,3'ünün ise Conn sendromu tanısı aldığı görüldü(9). Liteatüre bakıldığında adrenal insidentalomaların % 10 ila 15 kadarının fazla miktarda hormon salgıladığı görülmüştür ve bu rakamlar 1980'den 2008'e kadar adrenal insidentalomalarla ilgili yayınlanmış 828 makalenin tamamının gözden geçirilmesiyle elde edilmiştir(10). Bizim çalışmamızda adrenal kitlelerin %67'si non fonksiyone idi, %7 hasta Conn sendromu tanısı aldı, hastalarımızda HT sıklığının fazla olması Conn sendromu tanısının fazla olmasının nedenlerinden biri olabilir. İtalya'da 1004 adrenal insidentaloma hastasını kapsayan çok merkezli bir çalışmada, hipertansiyon prevalansı % 41, diyabet prevalansı ise %10 olarak saptandı(11). Bizim çalışmada da HT eşlik etme sıklığı belirgin fazla idi (%51), DM ise 2. en sık hastalık olarak % 28 hastada görüldü. 887 ve 202 hastayla yapılan iki büyük adrenal insidentaloma çalışması vakaların %10 ila 15'inde bilateral kitlelerin bulunduğunu gösterdi(11,12), bizim hastalarımızda bilateral kitle sıklığı % 26 ile beklenen rakamın üstünde idi.

Farklı yaş gruplarında sağlıklı bireylerin dahil edildiği bir çalışmada NLO değerleri erkeklerde 2,16 ve kadınlarda 1,84 olarak hesaplanmıştır(13). Aİ hastalarının dahil edildiği bir çalışmada ortalama nötrofil/lenfosit oranı 2,49 olarak bulundu, bu oran erkeklerde 2,63 kadınlarda ise 2,40 idi(8). Bizim çalışmamızda hastaların NLO: 2.43 (erkeklerin ortalaması 3.02 kadınların ortalaması 2.37) olarak hesaplandı. Genel olarak erkeklerde bu oranın daha yüksek olduğu görüldü ve bunun nedeninin cinsiyet hormonlarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda NLO ve kitle boyutu arasında zayıf düzeyde pozitif ($r:0,083$) ve istatistiksel anlamlı olmayan($p:0,414$) bir ilişki bulunmuştur. Ülkemizde

yapılan benzer bir çalışmada da NLO ile kitle büyüklüğü arasında zayıf ama pozitif korelasyon saptandı ($p=0,04$, $r=0,26$)(8). Başka bir çalışmada ise tümör çapı ile NLO arasında pozitif anlamlı bir korelasyon gözlemlendi ve çalışmada adrenokortikal adenom ve karsinom arasında NLO açısından adrenokortikal karsinom lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur(14). Başka bir çalışmada da benzer olarak adrenokortikal kanseri olan hastalarda NLO adenoma kıyasla daha yüksek bulunmuştur(7). Biz de bu çalışmalardan yola çıkarak çalışmamızda operasyon ya da biyopsi olmadan görüntüleme teknikleriyle kitle özellikleri adenom lehine olan ve olmayanları NLO açısından kıyasladık. Mann whitney U testi kullanılarak yapılan analizlerde NLO bakımından hastaların BT ve MRG'ye göre adenom lehine olan ve olmayanlar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır($p:0,859$). Bununla birlikte nötrofil/lenfosit oranlarının adenom dışı lezyon olduğu düşünülenlerde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Fonksiyon göstermeyen adrenal lezyonu olan hastalar ile cushing sendromu tanısı alan hastaların NLO açısından değerlendirildiği bir çalışmada, NLO cushing sendromu tanısı alan hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aşikar cushing sendromu olanlar ile hafif otonom kortizol hipersekresyonu olan hastalar kıyaslandığında ise cushing sendromu olan hastalarda NLO anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (15). Bizim hasta grubumuzda ise Mann whitney U testi kullanılarak yapılan analizde NLO bakımından hastaların fonksiyon gösteren ve nonfonksiyone olanlar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır($p:0,160$). Bununla birlikte nötrofil lenfosit oranlarının fonksiyon gösteren insidentaloması olan hastalarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda otonom kortizol hipersekresyonu ve cushing sendromu vakaları birlikte ele alındığı için anlamlı bir fark olmadığını düşünmekteyiz, cushing sendromu vakamızın az olması nedeni ile ayrı bir hesaplama yapılmamıştır.

Sonuç

Adrenal kitlelerin malign-benign ayırımında yakın gelecekte NLO'nun önemli rolünün olacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızın az sayıda vakadan oluşması, hiçbir hastamızın patolojik tanısının olmaması çalışmamızın yetersiz yönleridir. Hormon sekresyonu fazla olan gruplarda NLO ile ilgili çalışmaların az olması nedeni ile değerlendirmede henüz NLO'nun yerini bilemiyoruz. Daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği benzer çalışmaların artması ile NLO'nun adrenal kitle ayırıcı tanısındaki öneminin anlaşılacağını düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar bu makale ile ilgili çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

- Mizdrak, M.; Ticinovic Kurir, T.; Bozic, J. The Role of Biomarkers in Adrenocortical Carcinoma: A Review of Current Evidence and Future Perspectives. *Biomedicines* 2021, 9, 174.
- Jason DS, Oltmann SC. Evaluation of an Adrenal Incidentaloma. *Surg Clin North Am* 2019; 99 (4): 721–729.
- Fu H., Qin B., Hu Z., Ma N., Yang M., Wei T., Yang, Z. Neutrophil-and platelet-to-lymphocyte ratios are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin. Lab.*, 2015;61,3–4:269–273
- Qin B., Ma N., Tang Q., Wei T., Yang M., Fu H., Zhong R. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Mod. Rheumatol.*, 2016;26,3:372–376
- Ahsen A., Ulu MS., Yuksel S., Demir K., Uysal M., Erdogan M., Acarturk G. As a new inflammatory marker for familial Mediterranean fever: neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Inflammation*, 2013;36,6:1357–1362
- Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Med J* 2021; 122 (7), 474-88
- Mochizuki T, Kawahara T, Takamoto D, Makiyama K, Hattori Y, Teranishi JI, Miyoshi Y, Yumura Y, Yao M, Uemura H. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts adrenocortical carcinoma and is correlated with the prognosis. *BMC Urol* 2017; 17 (1):
- Yilmaz MO , Keles. The relationship between neutrophil/lymphocyte ratio and clinical and radiological findings in patients with nonfunctional adrenal incidentaloma. *FO Bratisl Med J* 2021; 122 (7) 493-96
- Kutbay NÖ, Yürekli BŞ, Pehlivan E, Makay Ö, Erdoğan M, Çetinkalp Ş, Özgen G, Saygili F. Clinical features of 80 cases with adrenal incidentaloma. *Ege Journal of Medicine* 2015; 54 (3): 120–123.
- Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, et al. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *Eur J Endocrinol* 2009; 161:513.
- Angeli A, Osella G, Ali A, Terzolo M. Adrenal insidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm Res* 1997; 47 (4–6): 279–283.
- Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:55.
- Taş A, Honca T, Özgürtaş T, Türker T, Koçak N. Farklı yaş gruplarında nötrofi l/lenfosit oranı referans aralıkları. *Gülhane Tıp Derg* 2015; 57: 414–418.
- H Dagmura, E Daldal. Can simple parameters such as neutrophil-to-lymphocyte ratio and neutrophil count predict the nature of adrenal masses?. *Clin Lab.* 2021 Jan 1;67(1)
- Wei Wang, Jianing Wang, Cheng Shen, Sainan Zhu, Ying Gao, and Junqing Zhang. Neutrophil-Lymphocyte Ratio as an Initial Screening Biomarker for Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome from Nonfunctional Adenoma in Patients with an Adrenal Mass. *Biomed Res Int.* 2021 Feb 15;2021:6635594