

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**SUBKLİNİK HİPERKORTİZOLEMİSİ OLAN  
MENOPOZ DÖNEMİNDEKİ KADINLARDA  
KEMİK DÖNGÜSÜ İLE İLİŞKİLİ BİYOKİMYASAL  
BELİRTEÇLERİN 12 AYLIK İZLEMDEKİ  
DEĞİŞİMİ VE NORMAL KORTİZOL AKSI OLAN  
MENOPOZ SONRASI KADINLAR İLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. ÖZLEM KAYA**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2021**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**SUBKLİNİK HİPERKORTİZOLEMİSİ OLAN  
MENOPOZ DÖNEMİNDEKİ KADINLARDA  
KEMİK DÖNGÜSÜ İLE İLİŞKİLİ BİYOKİMYASAL  
BELİRTEÇLERİN 12 AYLIK İZLEMDEKİ  
DEĞİŞİMİ VE NORMAL KORTİZOL AKSI OLAN  
MENOPOZ SONRASI KADINLAR İLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. ÖZLEM KAYA**

**Tez Danışmanı  
PROF. DR. A. SERKAN YENER**

**İZMİR-2021**

## ÖNSÖZ

*İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıları bulunan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fatih DEMİRKAN 'a, uzmanlık eğitimimin tamamlanmasındaki yardım ve katkılarından dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,*

*Tezimin her aşamasında tecrübeleri ve katkıları ile yol gösteren, sabrıyla kendine hayran bırakan, hekim olarak kendime örnek aldığım, yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. A. Serkan YENER' e,*

*Birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma,*

*Tüm eğitim sürecim boyunca desteğini hissettiğim anneme, ikizime, kız kardeşime, erkek kardeşime*

*Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...*

*Asistanlık sürecimin başında kanser tanısı alan, güçlü şekilde savaş veren ve asistanlık sürecimin sonunda bu savaşa yenik düşen babama bu çalışmamızı adıyorum.*

*Dr. Özlem KAYA*

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                 |      |
|---------------------------------------------------------------------------------|------|
| 1. İÇİNDEKİLER.....                                                             | i    |
| 2. KISALTMALAR.....                                                             | iii  |
| 3. TABLO/GRAFİK DİZİNİ .....                                                    | v    |
| 4. ÖZET .....                                                                   | vi   |
| 4. SUMMARY .....                                                                | viii |
| 5. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                          | 1    |
| 6. GENEL BİLGİLER.....                                                          | 2    |
| 6.1.Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal (HPA) Aksın Değerlendirilmesi .....             | 2    |
| 6.2. Adrenal Bez Fizyolojisi .....                                              | 3    |
| 6.3. Adrenal İnsidentaloma.....                                                 | 4    |
| 6.3.1. Adrenal İnsidentolama Saptanan Hastalarda Görüntüleme .....              | 5    |
| 6.3.2.Adrenal İnsidentolama Saptanan Hastalarda Hormonal<br>Değerlendirme ..... | 6    |
| 6.3.4 Adrenal İnsidentaloma Lezyonların İzlemi.....                             | 9    |
| 6.4. Subklinik Hiperkortizolemi .....                                           | 9    |
| 6.4.1. SCS ile İlişkili Komorbiditeler.....                                     | 11   |
| 6.4.1.1. SCS ve Kardiyovasküler Olaylar .....                                   | 11   |
| 6.4.1.2. SCS ve Metabolik Sorunlar .....                                        | 12   |
| 6.4.2. SCS Tedavi Yaklaşımı .....                                               | 12   |
| 6.5. Osteoporoz.....                                                            | 14   |
| 6.5.1 Kemik Metabolizması .....                                                 | 14   |
| 6.5.2. Osteoporoz Tanımı ve Sınıflandırılması .....                             | 15   |
| 6.5.3. Osteoporoz Tanı Yöntemi .....                                            | 15   |
| 6.5.4. Osteoporoz ve Hiperkortizolemi .....                                     | 16   |
| 6.5.4.1. Osteoporoz ve SCS .....                                                | 18   |

|                                                                                                   |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 6.5.5. Osteoporoz Tedavisi .....                                                                  | 19        |
| <b>7. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>                                                                    | <b>20</b> |
| 7.1. Araştırmanın Tipi .....                                                                      | 20        |
| 7.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....                                                        | 20        |
| 7.3. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi .....                                              | 20        |
| 7.4. İstatistiksel Analiz .....                                                                   | 21        |
| <b>8. BULGULAR .....</b>                                                                          | <b>22</b> |
| 8.1. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar, görüntüleme özellikleri .....                    | 22        |
| 8.2. Demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme verilerinin 1 mg<br>DST ile ilişkisi.....     | 23        |
| 8.3. 1.Vizit sonrası Osteoporoz ve Tedavisi .....                                                 | 26        |
| 8.4. Takip süresi ve Takip Sırasında Yandaş Hastalıkların Seyri .....                             | 26        |
| 8.5. NFA-SCS hastalarında 1. Vizit ve 2. Vizit Sırasındaki<br>Tetkiklerin Karşılaştırılması ..... | 28        |
| 8.6. Kemik Kırık Riski Belirleyicileri-Lojistik Regresyon Analizi .....                           | 26        |
| <b>9. TARTIŞMA .....</b>                                                                          | <b>31</b> |
| <b>10. KISITLIKLAR .....</b>                                                                      | <b>36</b> |
| <b>11. SONUÇ.....</b>                                                                             | <b>37</b> |
| <b>12. KAYNAKLAR.....</b>                                                                         | <b>38</b> |
| <b>13. EKLER .....</b>                                                                            | <b>48</b> |
| 13.1. Çalışma Veri Formu.....                                                                     | 48        |
| 13.2. Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul Onayı .....                                             | 50        |

## **2. KISALTMALAR**

|        |                                                               |
|--------|---------------------------------------------------------------|
| AACE:  | American Association of Clinical Endocrinology                |
| AAES:  | American Association of Endocrine Surgeon                     |
| ACC:   | Adrenokortikol Karsinom                                       |
| ACE:   | Anjiotensin dönüştürücü enzim                                 |
| ACTH:  | Adrenokortikotropik Hormon                                    |
| AI:    | Adrenal Insidentaloma                                         |
| ARB:   | Anjiotensin 2 Reseptör Blokerleri                             |
| BT:    | Bilgisayarlı Tomografi                                        |
| Ca:    | Kalsiyum                                                      |
| CBG:   | Kortikosteroid-Binding Globuline                              |
| CTX:   | Carboxy-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen |
| DM:    | Diyabetes Mellitus                                            |
| DHEAS: | Dehidroepiandosteron Sülfat                                   |
| DST:   | Deksametazon Supresyon Testi                                  |
| DXA:   | Dual energy x-ray absorptiometry                              |
| ENSAT: | European Society of Endocrinology                             |
| HPA:   | Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal                                   |
| HPG:   | Hipotalamus-Hipofiz-Gonadal                                   |
| HPT:   | Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid                                    |
| HT:    | Hipertansiyon                                                 |
| HU:    | Hounsfield Unit Assessment of Radiograph Attenuation          |
| IGF-1: | İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü                                |
| KMY:   | Kemik Mineral Yoğunluğu                                       |

|       |                                  |
|-------|----------------------------------|
| MIBG: | Meta-iodobenzyl-Guanidine        |
| MRI:  | Manyetik Rezonans Görüntüleme    |
| NFA:  | Nonfonksiyonel Adrenal Adenom    |
| NIH:  | National Institutes of Health    |
| PA:   | Plazma Aldosteron                |
| PET:  | Pozitron Emisyon Testi           |
| PH:   | Primer Hiperaldosteronizm        |
| PINP: | Procollagen type I N propeptide  |
| PRA:  | Plazma Renin Aktivitesi          |
| POMC: | Proopiomelanokortin              |
| RAA:  | Renin-Anjiyotensin-Aldosteron    |
| SCS:  | Subklinik Hiperkortizolemi       |
| SDI:  | Spinal Deformite İndeksi         |
| TBS:  | Trabeküler Kemik Skoru           |
| UFC:  | 24 saatlik idrarda kortizol      |
| USG:  | Ultrasonografi                   |
| VKI:  | Vücut Kitle İndeksi              |
| VLDL: | Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein |
| WHO:  | World Health Organization        |

### **3. TABLO/GRAFİK DİZİNİ**

#### **3.1. Tablo Dizini**

Tablo 1: Adrenal insidentolama tipi ve sıklığı

Tablo 2: WHO'ya (World Health Organization) göre DXA'da T skoru

Tablo 3: Hastaların 1. Vizitinde ve 2. Vizitinde 1 mg DST değerine göre dağılımı

Tablo 4: 1 mg DST değerinin DM, HT, KVVH üzerine etkisi

Tablo 5: Sürekli türdeki verilerin tanımlayıcı istatistikleri ve 1 mg DST değeri ile ilişkisi

Tablo 6: Laboratuvar verilerinin tanımlayıcı istatistikleri ve 1 mg DST değeri ile ilişkisi

Tablo 7: KMY ölçüm istatistikleri ve 1 mg DST değeri ile ilişkisi

Tablo 8: Hastalarda Osteoporoz Tedavisi

Tablo 9. Takipte yandaş Hastalık Seyrinin Değerlendirilmesi

Tablo 10. NFA hastalarında 1. Vizit ve 2. Vizitinde yapılan tetkiklerin Eşleştirilmiş t-Testi ile Değerlendirilmesi

Tablo 11. SCS hastalarında 1. Vizit ve 2. Vizitinde yapılan tetkiklerin Eşleştirilmiş t-Testi ile Değerlendirilmesi

Tablo 12. Tek değişkenli Lojistik regresyon analizi ile hastaların kemik kırık riski sonuçları

#### **3.2. Şekil Dizini**

Şekil 1: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aksı

Şekil 2: Adrenal İnsidentaloma yönetim şeması

Şekil 3: ESE/ENSAT' a göre SCS hastalarında tedavi yaklaşımı

Şekil 4: Endojen hiperkoriezoleminin kemik üzerine moleküler etkisi

#### **4. ÖZET**

**Subklinik hiperkortizolemisi olan menopoz dönemindeki kadınlarda kemik döngüsü ile ilişkili biyokimyasal belirteçlerin 12 aylık izlemdeki değişimi ve normal kortizol aksı olan menopoz sonrası kadınlar ile karşılaştırılması**

**Giriş ve Amaç:** Adrenal insidentaloma (AI), adrenal ile ilgili olmayan başka bir sebeple çekilen kesitsel görüntüleme sırasında saptanan kitlelerdir. Başka bir sebeple çekilen bilgisayarlı tomografilerde (BT) %5 oranında görülür. AI'larda araştırılması gereken durumlar; malignite durumu ve otonom hormon üreten kitlenin varlığıdır. AI lezyonlarının yaklaşık yüzde 80'i benign huyludur. Benign huylu lezyonların yaklaşık %75'i nonfonksiyonel adrenal adenomlardan (NFA) oluşur. Benign lezyonlarının %12'sini kortizol salgılayan adenomlar oluşturur.

Kortizol salgılayan adenomlar, Aşkar Hiperkortizolemi ve Subklinik Hiperkortizolemi (SCS) şeklinde ikiye ayrılarak izlenir. SCS, tesadüfen saptanan adrenal kitlesi olan hastalarda kortizol fazlalığına bağlı klinik belirti ve semptomlar (buffalo hörgücü, aydede yüzü, abdominal mor stria, proksimal miyopati, kolay morarma) olmadan HPA aksında meydana gelen değişiklikler ile karakterizedir. SCS hastalarında metabolik problemler, kardiyovasküler morbidite ve osteoporotik fraktür riski artar.

Osteoporoz; formasyon-rezorpsiyon arasındaki dengenin bozulmasıyla oluşur. Kemik dokusunun mikromimarisini bozar ve düşük kemik kütlesine sebep olur. Sessiz seyreden hafif travmaların neden olduğu ya da travma olmadan kemik fraktürüne sebep olan bir hastalıktır. Osteoporoz tanı yöntemi DXA' dır. Kemik biyobelirteçlerini de (osteokalsin, PINP, CTX) tetkik etmek yardımcı olabilir.

SCS hastalarında osteoporoz ve buna bağlı kırık riski artmıştır. SCS hastalarında 1 mg DST değerinin kemik biyobelirteçleri ve kırık üzerine etkisi 12-24 ay aralıklarla takibi amaçlanmaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma, olgu-kontrol grupları olan, prospektif bir araştırma olarak planlandı. Endokrinoloji polikliniğinde halihazırda adrenal adenom nedeniyle takipli olan menopoz sonrası kadın hastaların 07.06.2018-10.08.2021 arasında rutin tetkikleri yapılırken alınan kanlarıyla beraber ek tüp kan alınıp santrifüj edildi.

Alikotlanıp, -80 derece dondurucuda saklandı. Hastalar 1 mg DST $\leq$ 1,8  $\mu$ g/dl (NFA) ve 1 mg DST $>$ 1,8  $\mu$ g/dl (SCS) şeklinde iki gruba ayrıldı. Tüm menopoz sonrası kadınlarda yapılması gereken standart osteoporoz taraması yapıldı. DXA tetkikinde t skoru  $<$  -2,5 olan hastalara tedavi başlandı. Hastaların rutin izlemi sırasında 12-24 ay sonraki vizitinde aynı işlemler tekrarlandı. Çalışmada kullanılacak olan biyobelirteçlerin kan konsantrasyonları standart ELISA yöntemleri ile ölçüldü. Sonuçlar SPSS programına kaydedildi ve analiz edildi. İstatiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak belirlendi.

**Bulgular:** Çalışmaya 82 AI nedeniyle takipli postmenopozal kadın hasta dahil edildi. Hastaların %56,1'i 1 mg DST değeri $\leq$  1,8  $\mu$ g/dl yani NFA, %43,9'u 1 mg DST $>$  1,8  $\mu$ g/dl yani SCS nedeniyle takipliydi. Hastaların yaş aralığı 45-79 yaş arasındaydı. 2. vizite 63 hasta çağrıldı. 2. vizite gelen 59 hastanın 1 mg DST sonucu görüldü. 1.vizit sırasında 2 hastanın vertebra, 1 hastanın kalça, 3 hastanın vertebra-kalça dışı kırığı mevcuttu. 1.vizit sırasında 13 hastaya osteoporoz tanısı konuldu. 6 hasta NFA, 7 hasta da SCS nedeniyle takipliydi. CTX, PINP, osteokalsin değerlerinin 1 mg DST değeri ile ilişkisine tanımlayıcı istatistik (Levene testi) ile bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı. CTX, PINP, osteokalsin değerlerinin 1. vizit ve 2. vizit sonuçları eşleştirilmiş t-testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kırık riskini etkileyen faktörler lojistik regresyon ile karşılaştırıldı. Kırık riski kötüleşmesinin yaş, sigara, VKI, takip süresinden bağımsız olarak 1 mg DST değeri artışıyla ilişkili olduğu saptandı. Uzun dönemde 1 mg DST değerinin her 1  $\mu$ g/dl artışında kırık riski 1,98 kat artar. Riskin kümülatif olarak arttığı görüldü.

**Sonuç:** Bu çalışmada kırık riskini; yaş, sigara, VKI, takip süresinden bağımsız olarak 1 mg DST değeri artışıyla ilişkili olduğu görüldü. Her 1  $\mu$ g/dl artışında kırık riskinin 1,98 kat arttığı saptandı. 1 mg DST değerine göre kemik döngüsü biyokimyasal belirteçlerinin (CTX, PINP, osteokalsin) etkilenmesi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptanmadı yani kemik biyokimyasal belirteçler SCS hastalarında osteoporoz değerlendirilmesi açısından kullanılması önerilmez. Ayrıca 12-24 aylık takibinde kemik biyokimyasal belirteçlerde anlamlı fark saptanmadı yani takip sürecinde de kullanılması önerilmez.

**Anahtar kelimeler:** Adrenal insidentaloma, osteoporoz, subklinik Cushing Sendromu, kırık riski

#### **4. SUMMARY**

**Comparison of 12-month follow-up of biochemical markers associated with bone turnover in menopausal women with subclinical hypercortisolism and postmenopausal women with normal cortisol axis.**

**Introduction and Purpose:** Adrenal incidentaloma (AI) are masses that are not related to the adrenal gland and detected during cross-sectional imaging performed for another reason. It is seen in 5% of computed tomography (CT) scans taken for another reason. Situations that need to be investigated in AIs; malignancy and the presence of an autonomous hormone-producing mass. AI lesions are benign tumour about 80 percent. Benign lesions consist approximately 75% of nonfunctional adrenal adenomas (NFAs). Cortisol-secreting adenomas constitute 12% of benign lesions.

Cortisol-secreting adenomas are divided into two as overt Hypercortisolemia and Subclinical Hypercortisolemia (SCS). SCS is characterized by changes in the HPA axis without clinical signs and symptoms (buffalo hump, moon face, abdominal purple striae, proximal myopathy, easy bruising) due to excess cortisol in patients with an incidentally detected adrenal mass. SCS patients are at increased risk of metabolic problems, cardiovascular morbidity, and osteoporotic fractures.

**Osteoporosis:** It occurs when the balance between formation and resorption is disturbed. It disrupts the microarchitecture of bone tissue and causes low bone mass. It is a disease that is silent, caused by mild trauma or causes bone fracture without trauma. The osteoporosis diagnostic method is DXA. It may also be helpful to examine bone biomarkers (osteocalcin, PINP, CTX).

SCS patients have an increased risk of osteoporosis and related fractures. It is aimed to monitor the effect of 1 mg DST value on bone biomarkers and fracture in SCS patients at 12-24 months intervals.

**Materials and Method:** This study was planned as a prospective study with case-control groups. An additional tube of blood was taken and centrifuged together with the blood taken during routine examinations of postmenopausal female patients who are currently under follow-up due to adrenal adenoma in the endocrinology outpatient clinic between 07.06.2018 and 10.08.2021. It was aliquoted and stored in a -80 degree freezer. The patients were divided into two groups which are 1 mg DST $\leq$ 1.8

µg/dl (NFA) and 1 mg DST>1.8 µg/dl (SCS). Standard osteoporosis screening, which should be done in all postmenopausal women, was performed. Treatment was started with the patients who had a t score of <-2.5 in DXA examination. The same procedures were repeated at the visit 12-24 months later during the routine follow-up of the patients. The blood concentrations of the biomarkers to be used in the study were measured by standard ELISA methods. The results were recorded in the SPSS program and analysed. Statistical significance level was determined as  $p<0.05$ .

**Findings:** There are 82 of postmenopausal female patients which were followed up for AI were included in the study. 56.1% of the patients were followed up due to 1 mg DST value  $\leq 1.8$  µg/dl which is NFA. 43,9% of the patients were followed up due to 1 mg DST> 1,8 µg/dl which is SCS. The age range of the patients was between 45-79 years. At the second visit, patients of 63 were asked to come. There were seen result of 1 mg DST in patients of 59 who came to the second visit. At the first visit. 2 patients had vertebral fractures, 1 patient had hip fractures, and 3 patients had non-vertebral-hip fractures. Patients of 13 were diagnosed with osteoporosis during the first visit. Patients of 6 were followed up for NFA and patients of 7 for SCS. The relationship between CTX, PINP, osteocalcin values and 1 mg DST value was analysed with descriptive statistics (Levene test) and there is no statistical significantly result were found. When the results of CTX, PINP, and osteocalcin values at 1st and 2nd visits were evaluated by paired t-test, there is no statistical significantly difference was found. Factors that affect the risk of fracture were compared by using logistic regression. It was determined that worsening of fracture risk was associated with age, smoking, BMI, and an increase in 1 mg DST value of regardless of the follow-up period. In the long term, the risk of fracture increases 1.98 times for every 1 µg/dl increase in the 1 mg DST value. The risk was found to increase cumulatively.

**Result:** In this study, it was observed that the risk of fracture was associated with age, smoking, BMI, and an increase in 1 mg DST value of regardless of the follow-up period. It was determined that the risk of fracture increased 1.98 times for every 1 µg/dl increase. When the effect of bone turnover biochemical markers (CTX, PINP, osteocalcin) was evaluated according to the 1 mg DST value, there is no statistical significantly result was found. Therefore, bone biochemical markers are not

recommended for evaluation of osteoporosis in SCS patients. In addition, there is no significant difference was found in bone biochemical markers in the 12–24 months follow-up period, and it is not recommended to be used in the follow-up period.

**Keywords:** Adrenal incidentaloma, osteoporosis, subclinical Cushing's Syndrome, fracture risk



## **5. GİRİŞ VE AMAÇ**

Al genellikle, adrenal gland ilişkili herhangi bir yakınma ve bulgusu olmayan bireylerde, adrenal dışı organların görüntülenmesi sırasında saptanırlar. Prevelans, radyolojik seriler dikkate alındığında orta yaşlı populasyonda %2-4, ileri yaş grubunda ise %10 dur. Adrenal lezyonların yaklaşık %90' ını iyi huylu adrenal kitleler oluşturur. İyi huylu lezyonların yaklaşık %75-80 ini fonksiyon göstermeyen adrenal adenomlar ve diğer az görülen kitleler (myelolipom, kist vb. gibi) oluşturur iken, %20-25 hastada feokromositoma, androjen üreten tümör, primer hiperaldosteronizm, Cushing sendromu veya subklinik hiperkortizolemi gibi fonksiyonel adrenal kitleler saptanır (1).

Adrenal adenomu olan bir hastada Cushing Sendromu (CS) ilişkili belirti ve bulgular belirgin olarak mevcut değilken yapılan Hipotalamus-pituatar-adrenal (HPA) aks ilişkili rutin laboratuvar testlerinde hiperkortizolemi saptanması durumudur. Adrenal adenomu olan hastalarda en sık rastlanılan hormonal problemdir (2).

Subklinik hiperkortizolemi, bozulmuş glukoz toleransı, diyabet gelişimi, dislipidemi, hipertansiyon, artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir (3). Ayrıca kemik döngüsü de SCS ile olumsuz yönde etkilenmektedir. Glukokortikoid fazlalığı hem formasyon hem de rezorbsiyon aşamalarında olumsuz etkiler göstermektedir (4).

SCS osteoporoz ve vertebra kırık riskini arttırmaktadır. SCS ve kemik döngüsü ile ilgili retrospektif ve prospektif çalışmalar mevcut. Bu çalışmaların ortak sonucu, SCS' nin vertebra kırık riskini arttırdığıdır.

Bu çalışmanın amacı;

- SCS nedeniyle takip edilen menopoiz sonrası kadınlarda 12-15 aylık takip sonrasında kemik mineral yoğunluğunun ve kemik döngüsü biyobelirtiçlerinin değişimini izlemek
- Semptomatik olmayan vertebral kompreyon kırığı sıklığını saptamak
- Farklı şiddetteki hiperkortizolemisi olan hastaların kemik döngüsü üzerine olumsuz etkilerin araştırılmasıdır.

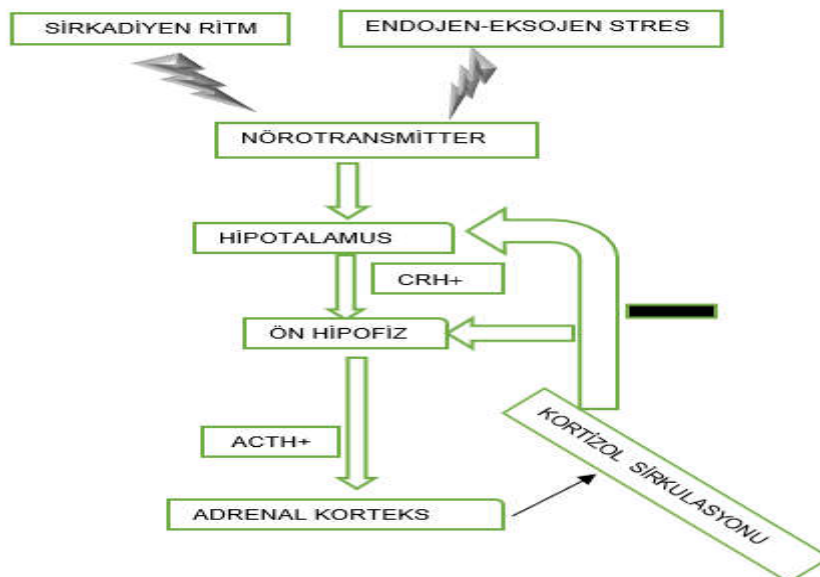
## 6. GENEL BİLGİLER

### 6.1.Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal (HPA) Aksın Değerlendirilmesi

Vücudun 3 ana endokrin sistemi; stres durumuna adaptasyon sağlayan HPA aksı, üreme ile ilgili hormon salgılanmasında önemli rol oynayan Hipotalamus-Hipofiz-Gonadal (HPG) aks ve metabolizma-enerji homeostazında önemli rol oynayan Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid (HPT) aksıdır. 3 ana endokrin aks hipotalamus tarafından düzenlenir. Hipotalamustan salınan hormonlar ön hipofizi uyararak uyarıcı hormonların salınması ve üretimini sağlarlar. Uyarıcı hormonlar da hedef organlarda ana hormonların sekresyonunu uyarır (5).

Glukokortikoidlerin ve adrenal androjenlerin üretimi; hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aks tarafından, mineralokortikoidlerin üretimi ise renin-anjiyotensin-aldosteron (RAA) sistemi tarafından düzenlenir. Sirkadiyan ritm, eksojen ve endojen stres durumları (fiziksel aktivite, ateş, hipoglisemi, hipotansiyon) nörotransmitter yolu ile hipotalamusu uyarır. Hipotalamustan salınan kortikotropin-releasing hormon (CRH) anterior hipofizi uyarır. Anterior hipofiz de proopiomelanokortin (POMC) tarafından ACTH (adrenokortikotropik hormon) salınımı yaparak adrenal korteksi uyarır ve ACTH da kortizol sentezini uyarır. Kortizol de negatif feed-back ile hipotalamusu ve hipofizi inhibe eder. (Şekil.1) Sirkadiyan ritme göre salınımı olan ve ACTH sekresyon modelini yansıtan adrenal kortizol sekresyonu sabah en yüksek seviyelerde, akşam ise düşük seviyelerde seyreder (6).

Şekil 1. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aksı



## 6.2. Adrenal Bez Fizyolojisi

Böbreküstü bezi retroperitoneal olup böbreklerin üzerinde bulunur. Adrenal bez, adrenal korteks ve adrenal medulladan oluşur. Adrenal bez, HPA aksı ve sempatikadrenal medüller sistemden oluşan vücudun stres sistemini oluşturan organdır. Adrenal korteks steroid hormonu salgılar. Adrenal medulla ise katekolamin salgılar (7).

Adrenal korteks; zona glomerulosa, zona fasciculata ve zona retikularis denen 3 farklı zondan oluşmaktadır (8). Adrenal korteks; glukokortikoid (kortizol gibi), mineralokortikoid ve adrenal androjen prekürsörlerini (dehidroepiandrosteron gibi) salgılar (6). Zona glomerulosa mineralokortikoid olan aldosteronu, zona fasciculata glukokortikoid olan kortizolü, zona retikularis ise androjen hormon prekürsörlerini sentezler (8). Glukokortikoid ve mineralokortikoidler; fizyolojik stres cevabında, kan basıncı ve elektrolit hemostazının düzenlenmesinde rol alırlar (6).

Steroid sentezi için hipofizden salgılanan ACTH uyarımı gereklidir (6). Stres durumunda organizmanın hayatta kalabilmesi için kortizol önemli role sahiptir. Bu hormon, stres anında adrenal bezlerden birkaç dakika içinde salgılanır ve stresin başlangıcından yaklaşık 15 dakika sonra konsantrasyonu maksimum seviyeye ulaşır. Stresiz koşullar altında kortizol salınımı, sirkadiyen ritim vasıtasıyla vücut içerisinde düzenlenir. Kortizol sekresyonu, en yüksek değerine sabah erken saatlerde, en düşük düzeyine ise gece yarısı (23:00- 02:00 arası) ulaşır (8).

Kortizolün en önemli glukokortikoid hormonu olduğu, fizyolojik düzeylerinin yaşamsal öneme sahip olduğu ve 10-20 mg/gün miktarında üretildiği bilinmektedir. İmmün sistem, kardiyovasküler sistem, kemik yapılanma/yeniden yapılanma süreçleri, büyüme/gelişme süreçleri, karbonhidrat, protein, yağ metabolizması, su/elektrolit kan basıncı hemostazı gibi birçok sistemde esansiyeldir (8).

Kortizol hidrofobik steroid yapıda bir hormondur ve büyük ölçüde dolaşım sistemi boyunca kandaki taşıyıcı proteinler (örneğin, kortizol bağlayıcı globülinler-CBG) aracılığıyla taşınır. Sadece %5'lik küçük bir kısmı serbest halde bulunur, yağda çözünür ve böylece çift tabakalı hücre membran sisteminden geçebilir. Bu bağlanmamış kortizol biyolojik açıdan aktif fraksiyondur. Kan-beyin bariyerinden ve

hücre membranından geçebilme yeteneğine sahip olup, nöronal fonksiyonları ve hücrelerde gen ekspresyonunun değişimini doğrudan etkileyebilmektedir (8).

### **6.3. Adrenal İnsidentaloma**

Adrenal insidentaloma (AI), adrenal ile ilgili olmayan başka bir sebeple çekilen kesitsel görüntüleme sırasında saptanan kitlelerdir (9). Başka bir sebeple çekilen bilgisayarlı tomografilerde (BT) %5 oranında görülür (10). Radyolojik seriler dikkate alındığında tüm yaş grubunda %1-8,7 arasında görülür. İleri yaşta adrenal insidentaloma prevalansında artış görülür. Görülme sıklığı kadın ve erkekte benzer oranlardadır. Sıklıkla obezite, diyabetes mellitus (DM) ya da hipertansiyon (HT) ile seyreder (11). 1 cm altında olan lezyonlar önemsiz olarak kabul edilmektedir ve adrenal insidentaloma olarak kabul edilmemektedir (11).

Adrenal lezyonların görüntülemesinde abdomen ultrasonografi (USG), BT, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI), meta-iodobenzyguanidine (MIBG) Sintigrafisi, Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) kullanılır (12).

AI'ların etiyolojileri arasında adrenal korteksten, medulladan ya da adrenal dışı kaynaklı benign ve malign lezyonlar mevcuttur (9). AI'larda araştırılması gereken durumlar; malignite durumu ve otonom hormon üreten kitlenin varlığıdır (13). AI'ların yaklaşık %8'i adrenokortikal karsinom (ACC), %5'i metastatik malignitelerdir. Adrenal kitlenin boyutu malignite ile ilişkili olup 4 cm üzerinde olan kitlelerin malignite riski %20'dir (14).

AI lezyonlarının yaklaşık yüzde 80'i benign huylu olup miyelolipomlar, kistler ve kanamalar gibi birçok iyi huylu kitleler oluşturabilir. Bu lezyonların karakteristik görüntüye sahip olmaları nedeniyle bu lezyonlar için ileri tetkik planlanmaz (15).

Benign huylu lezyonların yaklaşık %75'i nonfonksiyonel adrenal adenomlardan (NFA) oluşur (16). İyi huylu lezyonların %20-25'i feokromositoma, androjen üreten tümör, primer hiperaldosteronizm (PH), cushing sendromu ve subklinik hiperkortizolemi (SCS) gibi fonksiyonel adrenal kitlelerden oluşur (17). Adrenal insidentolamaların tipleri ve sıklığı Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1: Adrenal insidentolama tipi ve sıklığı

| Tipi                  | %median | % aralık değeri |
|-----------------------|---------|-----------------|
| Adenom                | 80      | 33-96           |
| NFA                   | 75      | 71-84           |
| Kortizol salgılayan   | 12      | 1-29            |
| Aldosteron salgılayan | 2,5     | 1,6-3,3         |
| Feokromositoma        | 7       | 1,5-14          |
| ACC                   | 8       | 1,2-11          |
| Metastaz              | 5       | 0-18            |

### 6.3.1. Adrenal İnsidentolama Saptanan Hastalarda Görüntüleme

Adrenal lezyonların görüntülenmesi sırasında; benign/malign ayırımına ve hormon salgılayıp salgılamadığına bakılmalıdır. Görüntülemenin amacı; adrenal adenom, ACC, feokromasitoma ve metastazları ayırt etmektir (13,18). BT ve MRI ile adrenal lezyonun şekli ve boyutu, benign/malign ayırımı yapılır (19). Her iki görüntüleme yöntemi adrenal lezyonun yağ içeriğine duyarlıdır (14).

BT, adrenal lezyonların tespiti ve ayırımı için kullanılan birincil testtir (10,18). Konstrastsız BT’de adrenal bezin yoğunluğu karaciğer yoğunluğu ile benzerdir. Adrenal lezyon, BT ile %90’ dan daha yüksek oranda saptanır (18). Adrenal lezyonun BT ile atenüasyon değeri olarak bilinen Hounsfield birimi (HU) olan standartlaştırılmış bir radyoloji emilim ölçümü ile değerlendirilir (18,19). Yoğunluk, Hounsfield birimi (HU) ile ifade edilir. Aralık değeri 2000 HU; su için 0 HU, hava için (-)1000 HU, yağ dokusu için yaklaşık olarak (-)100 HU, yumuşak doku için (+)20-(+)70 HU olarak değerlendirilir (18).

MRI, BT gibi adrenal lezyonun karakterini ayırt etmeye yardımcı olur (12,19). MRI; anatomik bilgileri, adrenal kitlenin invazyonunu ve adrenal lezyonların vasküler yapılarla ilişkisini gösterir. Özellikle feokromositoma düşünülen hastalarda ayırt edici görüntüleme yöntemidir (12). MRI görüntüleme sırasında ‘chemical shift’ adenomların ayırt edilmesine yardımcı olur (14). MRI görüntülenmesi sırasında lipid içeriği yüksek olan adrenal adenomlar genellikle faz dışı görüntülerde faz içi görüntülere göre sinyal yoğunluğunu kaybederken, lipid içeriği az olan malign lezyonlar ve feokromositomalar aynı kalırlar (9).

Benign lezyonlarda invazyon, kalsifikasyon, merkezi nekroz veya kanama görülmez (12). Düzgün kenarlı, homojen, 4 cm altında ve yoğunluk 10 HU altında olan, kontrast tutulumu olmayan lezyonlar benign lehine değerlendirilir (20).

Görüntüleme sırasında adrenal lezyon içerisinde lipid varlığı adenomu düşündürür (13). Adrenal adenom; düzgün sınıra sahip, homojen ve kontrastsız BT' de 10 HU'dan düşük yoğunluğu olan lezyonlardır (9,19).

Miyelolipomun karakteristik özelliği yoğunluk 10 HU, makroskopik yağ varlığıdır. Kontrast madde tutulumu olmadan yoğunluk 0-15 HU ise adrenal lezyon basit kist lehine düşünülebilir (19).

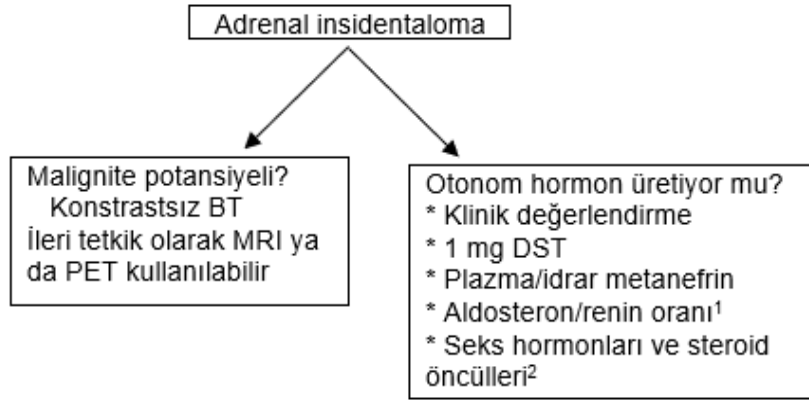
Malignitelerin birçoğunda yağ içeriği saptanmaz (14). Malignite; heterojen dansiteye, düzensiz görünüme sahiptir (18). Görüntülemede ACC'nin çevresindeki yapıları sardığı ve genellikle nekrozu düşündüren düşük atenüasyon alanları içerdiği saptanır (12). ACC, BT görüntülemesinde 30 HU biriminden daha yüksek atenüasyona sahiptir (10). Adrenal metastazlar, 10 HU üzerinde atenüasyona sahiplerdir (18).

### **6.3.2.Adrenal İnsidentolama Saptanan Hastalarda Hormonal Değerlendirme**

Fonksiyonel adrenal lezyonlar steroid, mineralokortikoid, seks hormonları veya katekolaminler üretebilir (21). Bu nedenle adrenal insidentaloma saptanan her hastanın semptomları sorgulanmalı, klinik muayenesi dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Adrenal insidentaloma tanılı hastaların yönetimine ilişkin şema, şekil 2'de gösterilmiştir.

İlk yapılması gereken tetkik gece 1 mg deksametazon suprasyon (DST) testidir. Feokromositomayı dışlamak amaçlı plazma/idrar metanefrinlerine bakılmalıdır. Hastanın beraberinde dirençli HT ve açıklanamayan hipokalemisi olması durumunda plazma aldosteron/renin oranına bakılmalıdır. Klinik ve görüntülemede ACC düşündüren bulguları olan hastalarda seks hormonları ve steroid öncülleri ölçülmelidir (9).

Şekil 2. Adrenal İnsidentaloma yönetim şeması



<sup>1</sup> Sadece hipokalemi ve/veya dirençli hipertansiyonu olan hastalarda

<sup>2</sup> Sadece ACC düşündüren klinik/görüntülemeye sahip hastalarda

Kortizol fazlalığını araştırmak için önerilen testler; 1 mg DST, idrar serbest kortizolü (en az 2 ölçüm), gece geç saat tükürük kortizol ölçümü (en az 2 ölçüm), 2 gün 2 mg DST, plazma kortizol, ACTH tetkikleridir (22,23).

**Gece 1 mg DST:** Kortizol fazlalığı tetkiki sırasında rutin tarama testi olarak kullanılır. Gece 11:00-12:00 arası 1 mg deksametazon oral olarak verilir. Hasta ilacı aldıktan sonraki sabah aç karna 08:00-09:00 arası kan verir ve kortizol değeri görülür. Kortizol değeri 1,8 µg/dl altında saptanması durumunda kortizol fazlalığı ekarte edilir (13,14).

**İdrar Serbest Kortizolü (UFC):** Hastanın 24 saatlik idrar biriktirdiği, uygun idrar kreatinin ve volüm değerinden anlaşılır. Testin doğru sonuç vermesi için hastalar idrar biriktirdiği sırada aşırı sıvı alımından kaçınılmalı ve topikal tedaviler dahil steroid içeren preparatlar kullanmamalıdır (23). İdrar kortizolü proteinlere bağlı olmayan serbest kortizol fraksiyonunun önemli bir göstergesidir. İdrar serbest kortizolü hafif hiperkortizolemide yüksek saptanmayabilir. Kortizol yalnızca plazmada CBG' e bağlanma konsantrasyonunu aştığında idrarda görülür (24). İdrar serbest kortizolü hiperkortizolemi şiddeti ile doğrusal ilişkilidir. İdrar serbest kortizol değeri 220-330 nmol/gün (80-120 mg/gün) üzerinde olması durumunda otonom kortizol sekresyonu olduğunu destekler (14).

**Gece Geç Saat Tükürük Kortizolü:** Otonom kortizol sekresyonu veya hipokortizolemi tetkiki sırasında kullanılır (24). Cushing sendromunda 1 mg DST ve UFC ile birinci basamak tetkiki olarak kullanılır. Test; noninvaziv, stressiz olması ve

ayaktan hastalarda kullanımı kolay olması nedeniyle avantajlıdır (25). Tükürük kortizolü, serum serbest kortizolü ile doğrusal ilişki gösterir. 23:00-24:00 arasında pamuk tamponlar doğrudan ya da çiğnenerek ölçüm yapılır. 4 nmol/L (145 ng/ml) altında olması halinde hiperkortizolemi dışlanır (14).

*2 mg 2 gün DST testi:* Hasta 48 saat boyunca 6 saatte bir 0,5 mg deksametazon alır. 09:00, 15:00, 21:00, 03:00 saatlerinde alır. Hasta 2. gün gece 03:00 alımından sonraki sabah 08:00-09:00 saatleri arasında kan verir. Gece 1 mg DST testine göre daha spesifik tetkiktir (23).

*Sabah Serum Kortizol testi:* Tanısal amaçlı sabah serum kortizol değeri cushing sendromunda anlamlı rol oynamaz. Çünkü, genelde normal değerlerde saptanır (26). Bazı çalışmalarda hipertansiyon, ekimoz, hipokalemi ve kas atrofisi gibi daha şiddetli semptomları mevcut Cushing sendromlu hastalarda sabah serum kortizol değerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (27). Tanı için major rol oynamasa da end organ hasarı açısından iyi bir gösterge olabilir (26).

*Plazma fraksiyonel metanefrin ve 24 saatlik idrarda metanefrin:* Feokromositoma nöral krestten türeyen adrenal medulladan kaynaklanan kromofin hücre tümörüdür (28). Feokromositoma tanısında plazma fraksiyonel metanefrin ya da 24 saatlik idrarda metanefrin ölçümü kullanılır. Plazma fraksiyonel metanefrinin 4 katından fazla yükselmesi ya da 24 saatlik idrarda metanefrinin yüksek saptanması tanı koydurur (29). Plazma metanefrin kan örneği verilmeden 12 saat öncesinde alkol ve sigaraya ara verilmeli, asetaminofen de 5 gün önce kesilmelidir. Kan vermeden önce hasta 20 dakika yatar pozisyonda olmalıdır. Plazma fraksiyonel metanefrin spesifitesi yüksek, sensivitesi 24 saatlik idrarda metanefrin tetkikine göre daha düşüktür (14).

*Plazma Aldosteron (PA)/plazma renin aktivitesi (PRA):* Dirençli hipertansiyon ve hipokalemi olan adrenal insidentaloma hastalarında Primer Hiperaldosteronizm (PH) tanısını ekarte etmek için ilk kullanılan testtir (30). Hipokalemi olan hastalarda aldosteron inhibe olması nedeniyle tetkik öncesi replasman yapılmalıdır. Plazma aldosteron üzerine minimum etkiye sahip ilaçlar; nondihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri (verapamil), alfa blokerler (prazosin, doksazosin, terazosin), vazodilatörler (hidralazin, moksonidin) olup tetkik sırasında kullanılmasında sakınca yoktur (14,31). Özellikle mineralokortikoid reseptör antagonistleri, amilorid, triamteren, potasyum

kaybettiren diüretikler tetkik yapılmadan 4 hafta önce kesilmelidir (31). ACEinh/ARB, beta blokerler tetkik yapılmadan 2-4 hafta önce kesilmelidir. PA/PRA <20 olması halinde PH ekarte edilir. PA/PRA >70, PA>15 olması halinde PH tanısını destekler. PA/PRA>20 saptanması halinde doğrulama testi yapılır (14). Doğrulama testi olarak kullanılan tetkikler; oral sodyum yükleme testi, salin infüzyon testi, fludrokortizon supresyon testi ve kaptopril testidir (31).

#### **6.3.4 Adrenal İnsidentaloma Lezyonların İzlemi**

Takipten çıkarılması gereken lezyonun özelliği; lezyon boyutunun 2 cm altında olması ve atenüasyon değerinin 10 HU altında olmasıdır. Miyelipom ve basit kist görünümüne sahip lezyonlar da takipten çıkarılır (14).

AI kitlelerinde cerrahi endikasyonlar; 4 cm'den büyük kitleler, BT' de 10 HU biriminden büyük atenüasyon görülmesi, atipik radyolojik görüntü saptanması veya kitlenin boyutunun hızlı büyümesidir (10).

NFA olarak değerlendirilen 4 cm altında olan adrenal lezyon, radyolojik görüntüleme için ilk kontrolü tanı aldıktan sonra 3-6 ay içerisinde, stabil saptanması durumunda sonraki kontrolleri 12-24 ay içerisinde yapılmalıdır (11,13,14). Hormonal değerlendirme ise 5 yıl boyunca yılda bir defa yapılmalıdır (13,14).

Daha önceden NFA olan lezyon en çok SCS' ye dönüşerek hormon olarak aktif hale gelir. ACC' ye dönüşüm çok nadirdir. NFA takip sırasında 1 cm'den daha çok büyür ve/veya hormon olarak aktif hale gelirse cerrahi planlanmalıdır. NFA tanısı aldıktan sonra hala stabil seyreden lezyonların 5 yıldan sonraki takip şeması net değildir (13,14).

Adrenal insidentaloma tanı anında BT' de kitlenin belirsiz vasıfta olması ve fonksiyonel olarak aktif olmaması durumunda 3 farklı yol izlenebilir. Farklı bir görüntüleme yöntemi yapılabilir, 6-12 ay sonra tetkik tekrarlanabilir veya acil cerrahi planlanabilir (10).

#### **6.4. Subklinik Hiperkortizolemi**

Adrenal insidentaloma saptanan hastalarda subklinik hiperkortizolemi çok sık karşılaşılan bir tanıdır (32). SCS, adrenal insidentalomalı hastaların yaklaşık %5-30'unda görülür (33). SCS, tesadüfen saptanan adrenal kitlesi olan hastalarda

kortizol fazlalığına bağlı klinik belirti ve semptomlar (buffalo hörgücü, aydede yüzü, abdominal mor stria, proksimal miyopati, kolay morarma) olmadan HPA aksında meydana gelen değişiklikler ile karakterizedir (33–35). Kortizol hipersekresyonuna bağlı klinik belirti ve semptomların olmaması tanı koymayı zorlaştırmaktadır (34). Teşhis; yalnızca AI hastaları otonom hormon hipersekresyonu açısından tetkik edilirken saptanan HPA aksındaki anormallikler ile konur (36).

AI saptanan hastalarda kortizol hipersekresyonunu saptamak için yaygın olarak gece 1 mg DST kullanılır (37). Gece 1 mg DST sonrası kortizol değeri 1,8 µg/dl altında olması halinde otonom kortizol sekresyonu dışlanır (35,36). Fakat; SCS tanısı için gece 1 mg DST tetkiki cut-off değeri hala tartışmalıdır (35,37). 2002’de National Institutes of Health (NIH) konferasında standart cut-off değeri sağlamak için gece 1 mg DST cut-off değerinin 5 µg/dl olması önerilmektedir. SCS yanlış negatiflik riskini azaltmak için gece 1 mg DST test sonucu 1,8 µg/dl-5 µg/dl arasında olanların yakından takip edilmesi ve ek tetkikler yapılmasını önermektedir (19). Fransız Endokrinoloji Birliği gece 1 mg DST testi cut-off değerini 1,8 µg/dl olarak önermektedir (35). American Association of Clinical Endocrinology(AACE)/ American Association of Endocrine Surgeon(AAES) kılavuzu, SCS tanısı için gece 1 mg DST testinin 5 µg/dl üzerinde olmasını önermektedir (13,35,37). European Society of Endocrinology (ENSAT)’a göre gece 1 mg DST testi 1,8 µg/dl üzerinde olması halinde SCS tanısı konur (9,36,38). SCS tanısı için cut-off değeri 5 µg/dl kabul edilmesi halinde spesifite %100, sensivitesi %58 iken 1,8 µg/dl kabul edilmesi halinde spesifite %75-100, sensivite %72-82 olarak saptanmıştır (13,39).

Bazal ACTH, DHEAS (Dehidroepiandrosteron Sülfat) değeri genellikle SCS hastalarında düşük saptanır (13,33,40). Bazı hastalarda bazal ACTH normal saptanabilir. Bu hastalarda ACTH bağımlı hiperkortizolemiyi dışlamak için CRH tetkikine bakılması yardımcı olabilir (33). İleri yaşta DHEAS değerinde doğal baskılanma görülmesi nedeniyle kullanımı kısıtlıdır (14).

24 saatlik idrarda kortizol, SCS tanısında düşük sensiviteye sahiptir (33). Gece geç tükürük kortizölü SCS hastalarında düşük doğruluk oranına sahiptir (36).

SCS tanısı için gece 1 mg DST tetkikinin 1,8 µg/dl üzerinde saptanmasının yanında HPA aksını etkileyen başka bir tetkikin anormalliği (sabah bazal ACTH<10 pg/ml ya da UFC<100 mcg/24 saat) görülmesi yanlış pozitiflik riskini azaltır (13,41).

Otonom kortizol sekresyonu ve SCS'ye bağı komorbiditesi olan tüm adrenal insidentalomaya sahip hastalarda yalancı pozitif sonuç riskini azaltmak için 3-12 ay sonra 1 mg DST ve plazma bazal ACTH testi tekrarlanmalıdır. SCS yoğunluğunu ölçmek için 24 saatlik idrarda kortizol ve/veya gece geç saat tükürük kortizolü bakılabilir (36).

#### **6.4.1. SCS ile İlişkili Komorbiditeler**

1 mg DST 1,8 µg/dl üzerinde olan AI'lı hastalarda mortalite ve morbiditenin arttığı saptanmıştır. Adrenal insidentalomaya sahip hastalarda otonom kortizol sekresyonu kardiyovasküler morbidite riskini artırır (36).

SCS tanısı olan ve olmayan hastalar yaş, cinsiyet, BMI gibi özellikleri benzer olup karşılaştırıldığında kan basıncı, açlık glikozu, insülin, toplam kolesterol, trigliserid ve fibrinojen SCS hastalarında daha yüksek saptanmıştır (32). SCS hastalarında metabolik problemler, osteoporotik fraktür ve kardiyovasküler morbidite riski artar (36,41). SCS; obezite, hipertansiyon, dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı, non-alkolik yağlı karaciğer gibi metabolik problemlere ve osteoporoza neden olur (34,37,42).

Kardiyovasküler risk; hipertansiyon ve subklinik endotel değişikliklere bağı artmaktadır (43). SCS hastalarında hipertansiyon en sık görülen komorbiditelerden biridir (41).

##### **6.4.1.1. SCS ve Kardiyovasküler Olaylar**

SCS hastaların takibinde; gece 1 mg DST testi kötüleşen hastalarda, gece 1 mg DST testi stabil seyreden hastalara göre kardiyovasküler olayların insidansı daha yüksek saptanmıştır. SCS hastalarında intra-abdominal yağ dokusundan proinflatuar (IL-6 gibi) sitokinlerin salgılanması uzun süreli kardiyovasküler olayların artışına neden olabilir (32,41). Kardiyovasküler olay riskini; artmış bel-kalça oranı, artmış ortalama karotis arter intima-media kalınlığı ve daha fazla aterosklerotik plak bulunması artırır. Artmış karotis arter intima-media kalınlığı ve bozulmuş akış aracılı vazodilatasyon endotel disfonksiyonu ve endotel hasarına sebep olarak kardiyovasküler olay riskini artırır. SCS hastalarında NFA hastalarına göre visseral yağlanma daha sık görülür. Visseral yağlanma da kardiyovasküler olay riskini arttırmaktadır (32).

#### **6.4.1.2. SCS ve Metabolik Sorunlar**

Otonom kortizol hipersekresyonuna sürekli maruz kalmak; yağ dokusunda kompleks sinyal ağını etkileyerek, yağ depolarını pleiotropik etkiler oluşturarak glikoz hemostazını etkileyebilir (41). Steroidler; glukoneogenez, periferel dokularda insüline bağılı glukoz alımı ve pankreas hücrelerinin insülin salgılama aktivitesi üzerinde etkili olmaktadır. Bu nedenle otonom kortizol sekresyonu glikoz metabolizmasında bozulmaya neden olur (34). Adipositlerdeki insülin sinyalinin bozulması, artmış lipoliz, anormal adipokin salgılanması ve düşük dereceli inflamasyon periferel insülin direncini arttırarak glukoz intoleransı hatta Tip 2 DM oluşmasına neden olur (33,41).

SCS hastalarında kortizol hepatik VLDL sekresyonuna neden olur (44). Hiperkortizolizm yağ fizyolojisini bozarak abdominal obeziteye neden olur ve dolaşımda serbest yağ asitleri ve trigliserid artışına yol açar (41).

SCS hastalarında NFA'sı olan hastalara göre adrenal adenomu saran yağ dokusunda Leptin mRNA doku ekspresyonunun daha fazla olduğu saptanmıştır (41).

Leptin, sempatik aktivasyonu arttırması nedeniyle hipertansiyon oluşmasına neden olur (41). Hiperkortizolemide görülen hipertansiyon; vazodilatatör ve vazokonsriktörler arasındaki dengenin bozulması ve mineralokortikoid reseptör aktivasyonu gibi olaylar ile ilişkilidir. SCS; kortizolün vasküler sistem üzerindeki doğrudan etkisiyle, glikoz metabolizması bozulması ve artan bel çevresiyle dolaylı yoldan hipertansiyona neden olmaktadır (34).

#### **6.4.2. SCS Tedavi Yaklaşımı**

SCS hastalarında tedavi ile ilgili net bir şema mevcut değildir (32,45). Cerrahi ya da yakın takip önerilmektedir (45). Hastalar tesadüfen saptanması nedeniyle tedavi kararı komorbiditelere göre verilir. Genellikle metabolik komorbiditeler (DM, HT, osteoporoz, dislipidemi) yaygın görülmesi nedeniyle bu komorbiditelerin SCS' ye bağılı olup olmadığını ayırt etmekte zorluk çekilir. Kortizol reseptör polimorfizmlerine bağılı olarak komplikasyon oluşma riski her SCS hastasında farklıdır (32).

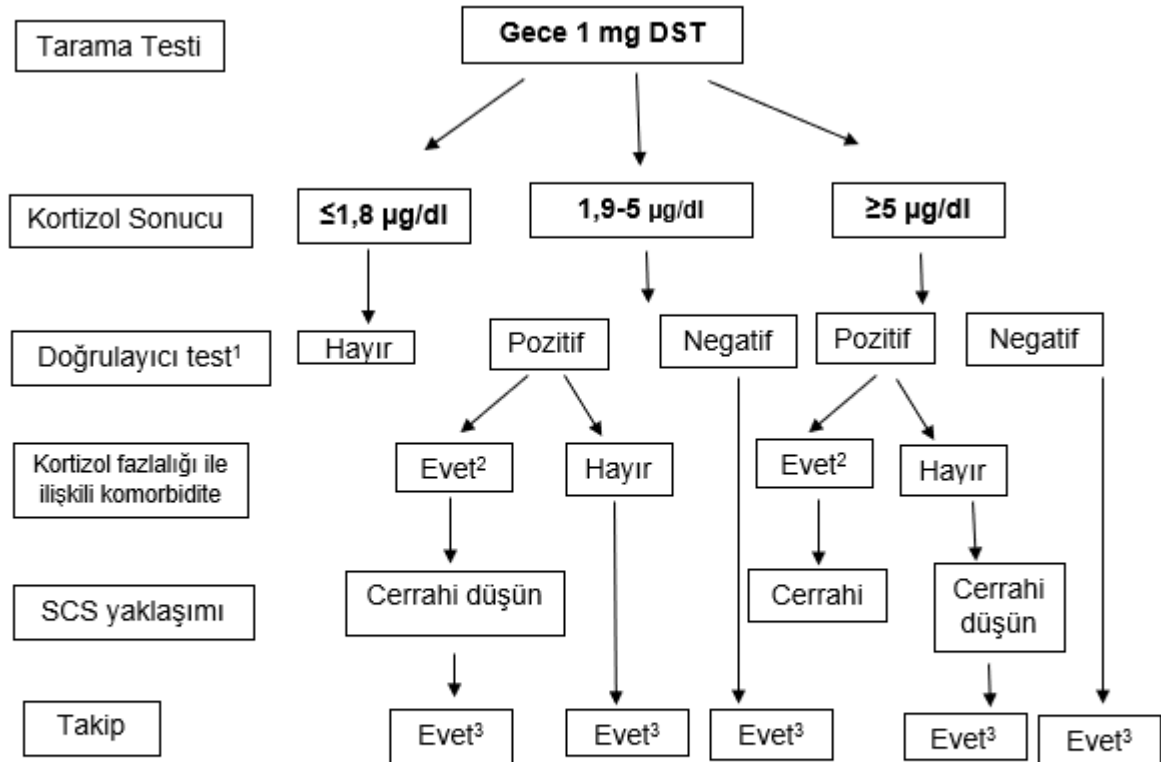
Bazı çalışmalarda adrenaektomi sonrası komorbiditelerde düzelme olurken bazı çalışmalarda çelişkilidir (33). Aslında SCS tanısı için ve adrenaektomiden yarar görecek hastaları belirlemede biyokimyasal tetkikler önemlidir (33,45).

SCS ve SCS' ye bağlı komorbiditesi olan hastalardan adrenalektomi olan ve olmayan hastalar bir prospektif çalışma ile değerlendirilmiştir. Adrenalektomi olan hastaların komorbiditeleri gerilerken, komorbiditeler için çoklu tedavi ile yakın takip edilen hastaların komorbiditelerinde kötüleşme görülmüştür (46). Başka bir çalışmada adrenalektomi sonrası SCS hastalarında vücut kitle indeksinde (VKI), açlık glukoz değerinde ve kan basıncında belirgin iyileşme görülmüştür (45).

ESE/ENSAT'a göre gece 1 mg DST değerine ve komorbiditelere bakılarak karar verilmelidir (9,35). Şekil 3' de SCS hastalarında ESE/ENSAT'a göre tedavi algoritması mevcuttur.

Adrenalektomi planlanmayan hastalar, kortizol fazlalığı ve komorbiditeler açısından yakın takibe alınmalıdır. Kortizol fazlalığında ve/veya komorbiditelerde kötüleşme saptanması halinde adrenalektomi yeniden değerlendirilmelidir (35).

Şekil 3. ESE/ENSAT' a göre SCS hastalarında tedavi yaklaşımı



1. ACTH, gece geç saat tükürük kortizolü, UFC, 2 mg 2 gün DST testi

2. Hipertansiyon, Tip 2 DM, Dislipidemi, Osteoporoz

3. Opere olmayan hastaların gece 1 mg DST ya da komorbiditelerinde bozulma olması durumunda ya da adrenal lezyonun boyutu 1 cm'den daha çok büyürse cerrahi düşün

## 6.5. Osteoporoz

### 6.5.1 Kemik Metabolizması

Kemik; kasların tutunduğu ve hayati yapıların korunmasına yardımcı olan yapısal destek ve hareketi kolaylaştıran bir bağ dokusudur. Metabolik olarak aktif olup mineraller ve büyüme faktörleri için rezervuardır. Asit-baz hemostazının düzenlenmesini ve hematopoezin gerçekleşmesini sağlar (47,48).

Yaş ve sağlık durumuna bakılmaksızın kemik dokusundaki kemik döngüsü, kemik rezorpsiyonu ve formasyonunu kapsar (49). Kemik kütlesinde; kemiğin sürekli kaybı (rezorpsiyon) ve yeniden yapılanması (formasyon) olur (50). Kemik rezorpsiyonunda azalma, kemik formasyonunda hızlı azalmaya neden olur (49).

Doğumdan ergenliğin sonuna kadar kemik kütlesinin şekillenmesi ve büyümesi (modelling) devam eder (50). Yetişkinlerde ise kemiğin yeniden şekillenmesi (remodelling), kemik gücünü ve mineral dengesini korur (48,50). Remodelling, kemikte eski proteinlerin uzaklaştırılması ve yeni sentezlenen proteinli matris ile kemiği doldurarak yeni kemik oluşturmaktır. Amaç; mikrotravmalı kemiği uzaklaştırdıktan sonra kemik gücünü korumak için mekanik olarak daha güçlü kemik oluşturmaktır (48,51). Kemiğin yapım ve yıkımı bir döngü içerisinde ve sürekli devam eder (50).

Kemik hücreleri iki farklı kök hücreden köken alır. Osteoprojenitör hücreler; mezenkimal kök hücreden oluşur, osteoblast ve osteositlere dönüşür. Osteoklastlar da hematopoetik kökenlidir (47).

Kemik formasyonu sağlayan hücreler osteoblastlar olup organik kemik matrisini sentezler ve kemiğin yüzeylerini kaplarlar. Aktive olduklarında; kemiği kaplayabilir, osteositlere dönüşebilir veya osteoprogenitör hücre hattına dönebilirler (47,48).

Osteositler, kemik yapısı ve metabolizmasında fonksiyon gören ve kalsiyum (Ca) metabolizmasını düzenleyen hücrelerdir (47,48).

Osteoklastlar, mineralize olan kemiğin matriksini fagosit ederek kemik rezorpsiyonunu yapan hücrelerdir (47,48).

### 6.5.2. Osteoporoz Tanımı ve Sınıflandırılması

Osteoporoz; kemik dokusunun mikromimarisini bozar ve düşük kemik kütlesine sebep olur (50). Sessiz seyreden hafif travmaların neden olduğu ya da travma olmadan kemik fraktürüne sebep olan bir hastalıktır (51,52). Frajilite kırığı, kemik fraktürünün minimal travmaya ya da travma olmadan oluşmasıdır. Vertebral kolon, kalça, ön kol, omuz kırıkları daha sık görülür (50). Kemik mineral yoğunluğu (KMY) kemik gücü ile ilişkili olup KMY değerinin azalması kemik fraktürlerinin nedenidir (51).

Osteoporoz, primer ve sekonder osteoporoz olarak ikiye ayrılır. Sekonder osteoporoz kemik metabolizmasını etkileyen hastalıklar ve ilaç kullanımına bağlı oluşur (50).

### 6.5.3. Osteoporoz Tanı Yöntemi

Öncelikli olarak sekonder osteoporozu ekarte etmek için yapılması gereken tetkikler mevcuttur. Hemogram, kalsiyum, fosfor, serum 25-dihidroksi D vitamini, paratiroid hormon, alkalen fosfat, tiroid fonksiyon testleri, 24 saatlik idrarda kalsiyum yapılması önerilmektedir (53).

Osteokalsin ve PINP (Procollagen type I N propeptide) kemik formasyonunu gösteren osteoblastlardan salınan biyobelirteçlerdir (54). Bu belirteçlerin serumdaki konsantrasyonu kemik oluşum aktivitesi ile ilişkilidir (49). CTX (carboxy-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen) kemik rezorpsiyonunu gösteren bir biyobelirteçtir (54). Osteokalsin, PINP ve CTX kemik remodelling olayını yansıtır (52). Kemik fraktürlerinde önce kemik rezorpsiyonu artar, kemik formasyonu daha yavaş artar (49). Bu nedenle kemik mineral yoğunluğundan bağımsız olarak kemik biyobelirteçleri artabilir (49,50).

Postmenopozal kadın hastalarda kemik biyobelirteçlerinde artış görülür ve bu artan kemik döngüsü ile korelasyon gösterir. Bu hastalarda kemik mineral yoğunluğu ile kemik biyobelirteçleri arasında ters korelasyon vardır (49,55).

Osteoporoz tanısı sırasında DXA (Dual energy x-ray absorptiometry) altın standarttır (49,50,56). DXA, kemik alanına düşen kemik mineral yoğunluğunu gösterir (51). DXA, kortikal ve trabeküler kemiğin kemik kütlesini ve KMY ölçümünü yapar (57). DXA ile lomber vertebra ve kalçanın (femur başı) ölçümü yapılır ve gelecekteki

kemik fraktürlerinin habercisidir (51). T ve Z skoru kullanılır. T skoru, hastanın kemik mineral yoğunluğunun (KMY) aynı cinsiyetteki genç sağlıklı erişkinlerin KMY ölçümünün ortalamasının standart sapmasına göre değerlendirir. Z skoru, KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki ve aynı yaştaki hastaların KMY ölçümünün ortalamasının standart sapmasına göre değerlendirilir (50,51). T skoru, postmenopozal ve 50 yaş üzerindeki erkek hastalarda kullanılır (50). Tablo 2’de DXA T skoru ile tanı koyma değerlendirilmiştir.

Tablo 2. WHO’ya (World Health Organization) göre DXA’da T skoru

| <b>Sınıflama</b>                  | <b>T skoru (kalça ve/veya lomber omurga)</b> |
|-----------------------------------|----------------------------------------------|
| Normal kemik dansitesi            | -1 ve üzeri                                  |
| Osteopeni (Düşük kemik dansitesi) | (-1) ve (-2.5) arasında                      |
| Osteoporoz                        | -2,5 ve altında                              |

Fraktür tespiti için, vertabranın dorsal, lateral torasik-lomber grafisi önerilir (50). Vertabral fraktür prevalansı; gelecekteki osteoporotik kırık riskini artırır (58). Spinal deformite indeksi (SDI); vertabra boyunca T4-L4 arasındaki deformite derecelerini toplayarak kırıkların hem sayısını hem de ciddiyetini birleştiren yarı-kantitatif bir yöntemdir. Böylece kemik kalitesinin değerlendirilmesine yardımcı olur ve zamanla oluşabilecek vertabra kırık riskini gösterir (59,60). SDI; kemik kalitesinin bir bileşeni olan kemik mikromimarisi indeksi olarak düşünülmektedir (59).

Trabeküler kemik skoru (TBS), DXA ölçümü sırasında lomber vertabra taramasında elde edilen iki boyutlu (2D) projeksiyon görüntülerinin kullanımına dayanan gri düzeyli bir doku ölçümüdür. TBS kemik mikromimarisini değerlendirir ve hastaları kırık riskine göre KMY ile beraber ayırabilir (61).

Kırık risk değerlendirme (FRAX) sistemiyle kırık oluşma riskine bakılır (50). Önceden tedavi almamış hastalarda 10 yıllık kırık riski (omurga, kalça, proksimal humerus veya distal önkol) yüzdeler olarak hesaplanır (62). Major osteoporoz kırık riski %20 üzerinde olması ve/veya kalça kırık riski %3 üzerinde olması FRAX skorunun yüksek riskli olduğunu gösterir (50).

#### **6.5.4. Osteoporoz ve Hiperkortizolemi**

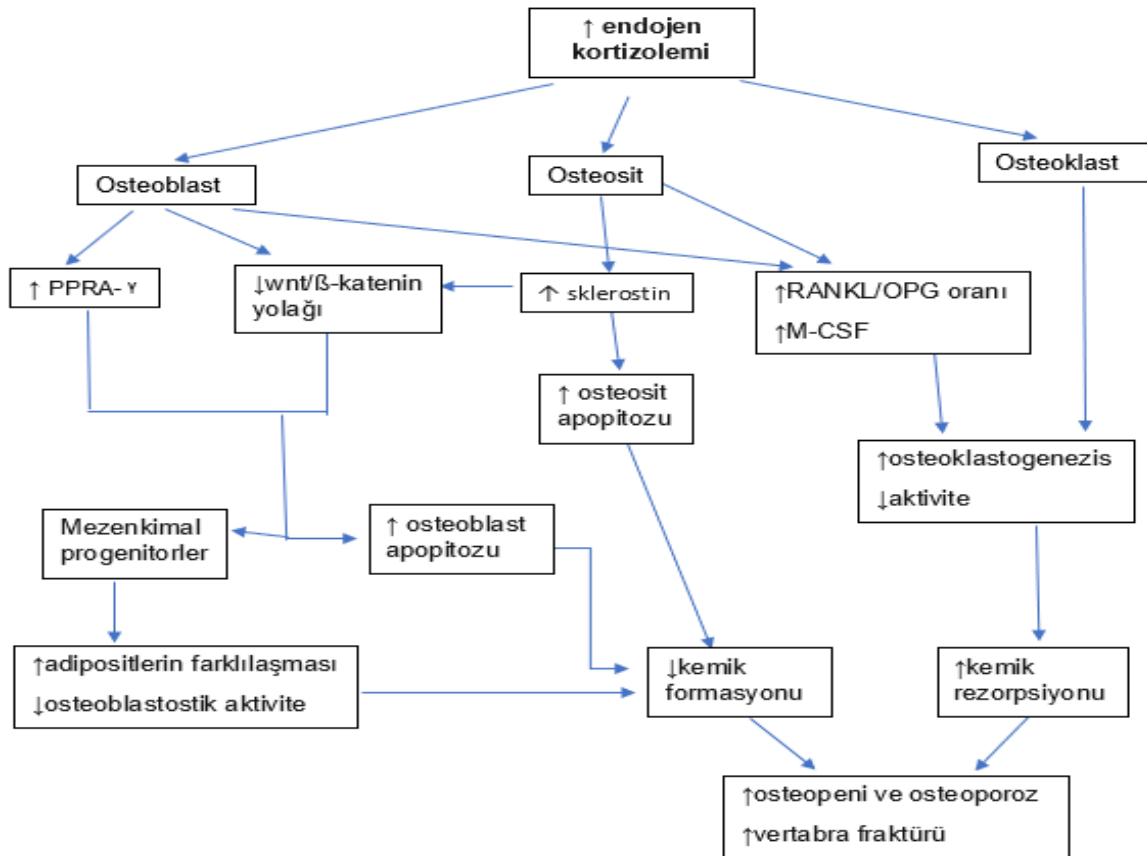
Hiperkortizolemi; sekonder osteoporoz nedenidir. Cushing sendromu, SCS ve steroid tedavisine (en az 3 ay, 5 mg üzerinde metilprednizolon) bağlı oluşabilir (63).

Kortizolün kemik üzerine etkileri eksojen ve endojen hiperkortizolemiye bağlı iyi bilinmektedir (34).

Hiperkortizolemi; kemik oluşumunda (formasyonunda) azalmaya ve osteoklastların sayısında artışına ve kemik rezorpsiyonun artmasına neden olur (33,34,63). Osteoblast fonksiyonunu ve kemik oluşumunu engeller. Sonrasında kemik rezorpsiyonu giderek azalır, osteoblastik aktivite kalıcı inhibe olur ve bu, kemik yoğunluğu ve kalitesinde kayıp ve sonrasında fraktüre neden olur (şekil.4) (63,64).

Hiperkortizolemi, daha çok kemiğin mikromimarisini bozar (65). Steroidler, kemik formasyonunu kemik rezorpsiyonuna göre daha çok azaltır (54). Ayrıca; endojen hiperkortizolemi, HPA aksını, IGF-1'i (insülin benzeri büyüme faktörü) inhibe ederek dolaylı yolla kemik metabolizmasını etkiler (63). Kortizol doğrudan kalsiyum emilim/sekresyonunu ve gonadal fonksiyonu bozarak kemik yapısına zarar verir (33).

Şekil 4. Endojen hiperkortizoleminin kemik üzerine moleküler etkisi



PPRA- γ: Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör-Gama

RANKL: Nükleer κ-β ligand reseptör Aktivatörü

OPG: Osteoprotegerin

#### 6.5.4.1. Osteoporoz ve SCS

SCS; metabolik sorunlar ve kardiyovasküler komorbidite artışına neden olması yanında kemik metabolizması sorunlarına da neden olur. SCS; kemik mineral yoğunluğunu ve kemik kalitesini azaltarak vertebra kırık riskini arttırır. Kemik yoğunluğundan ziyade kemik mikromimarisini daha çok bozar (59,64). Kemik mikromimarisini yansıtmaması nedeniyle SCS hastalarında spinal deformite indeksinde artış görülür (59).

SCS ve SCS olmayan AI hastalarında yapılan bir çalışmada SCS olan hastalarda artmış SDI nedeniyle azalmış KMY, trabeküler kemikte olası mikromimari bozulma ve artmış vertebra fraktürü riski ile ilişkilendirilir. SCS'nin vertebral fraktür risk artışı her iki cinsiyette benzer olduğu, androjen/östrojen hormonlarının koruma etkisinden ve yaştan bağımsız şekilde olduğu görülür. SCS'si olan premenopozal hastalarda, SCS'si olmayan postmenopozal kadın hastalara göre daha fazla vertebral fraktür riski olduğu saptanmıştır (59).

SCS hastalarında KMY değeri ile ilişkisiz vertebra fraktür riski artmaktadır (59,60). Yapılan bir çalışmada SCS olan hastaların %40'ından fazlasında normal ya da osteopenik KMY olmasına rağmen vertebra fraktürü saptanmıştır (59). SCS, kemik yoğunluğundan ziyade kemik mikromimarisini bozması nedeniyle DXA, SCS hastalarında kemik fraktür riskini tahmin etmede yetersizdir (64).

Yapılan başka bir çalışmada daha yüksek SCS değerine sahip olan hastalar azalmış KMY ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek subklinik hiperkortizolemi değeri olan AI hastalarında daha düşük SCS değerine sahip hastalara göre daha fazla lomber kemik kaybı olduğu saptanmıştır. Spinal kemik kaybı oranının SCS değeri ile doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır (66).

Başka bir çalışmada TBS ile değerlendirilen SCS hastalarında kemik mikromimarisinin bozulduğu saptanmıştır. Hasarın derecesi; kortizol fazlalığı derecesi ve vertebra kırık sayısı ve şiddeti ile ilişkili olduğu görülmüştür (61).

SCS hastalarında aşikâr hiperkortizolemideki gibi baskın olarak osteoblastik aktivite etkilenir. Kemik apozisyonu ve rezorpsiyonu arasında ayrılma olur (64).

Osteokalsin; osteoblastlar tarafından üretilen kollajen olmayan bir protein olup SCS hastalarında düşük saptanmıştır (54,64). Azalmış osteokalsin ölçümü kemik

oluşumunda azalmanın göstergesidir (63,64). Buna bağlı olarak; glukokortikoid fazlalığı, osteoblastik farklılaşma ve aktiviteyi inhibe ettiği ve osteoblastik apoptozu arttırdığı düşünülmüştür (64).

PINP, osteoblastlar tarafından salgılanan kemik formasyonunu sağlayan bir proteindir (53,54). Zayıf sirkadiyen ritim gösterir. Hiperkortizolemiye bağlı osteoporozda PINP değeri azalır (49).

CTX, osteoklastlar tarafından salınan kemik rezorpsiyon biyobelirtecidir (49,53–55). Kemiğe özgü olup Tip 1 kollajenin parçalanmış ürünüdür. CTX değerinin yükselmesi, kemik kütlesinin hızlı kaybını gösterebilir (53). Osteokalsin ve CTX hiperkortizolemiye bağlı osteoporoz değerlendirilmesinde kullanılabilir (49).

#### **6.5.5. Osteoporoz Tedavisi**

Travma olmadan ya da düşük enerjiyle oluşan vertebra ve/veya kalça kırığı olan hastalar, DXA T skoru lomber vertebra ve/veya kalçada -2,5 altında olan hastalar ve DXA' da osteopeni saptanan ve FRAX skoru yüksek riski olan hastalar osteoporoz açısından tedavi edilmelidir (62). Tedavinin amacı; kırık riskini azaltmak, DXA T skorunun ilerlemesini durdurmak ya da gerilemesini sağlamak ve kemik gücünü arttırmaktır (50,62,67).

Kemik turnover belirteçleri doğru tedavi seçiminde yardımcı olur. Osteoporoz tedavisinde; kemik turnover belirteç değerleri yüksekse en iyi tedavi antiresorptif, düşüğe kemik oluşumunu uyarıcı (anabolik) tedavilerdir (49). Antiresorptif tedavi ile kemik turnover belirteçleri azalır (63). PINP, kemik oluşumunu uyarıcı tedavi sırasında ise yükselir. Antiresorptif tedavi sırasında ise CTX değeri düşer (49).

Genellikle ilk tedavi olarak bifosfonatlar kullanılır (50,63). Antiresorptif tedaviler; bifosfonatlar, denosumab (RANKL monoklonal antikoru) ve selektif östrojen reseptör modulatorleridir (SERM-raloksifen). Teriparatid (rekombinant paratiroid hormon) ise osteoporozda kullanılan anabolik tedavidir (49). Stronsiyum ranelat ise etki mekanizması tam olarak bilinmeyen hem vertebra hem de diğer kemiklerin kırık riskini azaltan osteoporoz tedavisinde 2. ya da 3. seçenek olarak kullanılan tedavidir (50,51).

Tedavi takibi KMY ölçümü ve kemik biyobelirteç belirteçleri ile yapılır. KMY değerinin aynı kalması ya da artması tedavinin işe yaradığının göstergesidir. KMY, DXA ile ölçülür (50).

## **7. GEREÇ VE YÖNTEM**

### **7.1. Araştırmanın Tipi**

Çalışma, olgu-kontrol grupları olan prospektif bir araştırmadır.

### **7.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi**

Hasta grubu (olgu grubu); adrenal adenomu ve onunla ilişkili subklinik hiperkortizolemisi olan menopoiz sonrası kadınlar, kontrol grubu ise rutin değerlendirme sonrasında kortizol otonomisi olmayan adrenal adenomu olan menopoiz sonrası kadınlardan oluşmaktadır. Toplamda 82 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar 1.vizit ve 2.vizit olmak üzere toplam 2 defa kontrole çağrıldı. Covid-19 pandemisi dolayısıyla, 1 hasta akciğer kanserine bağılı exitus olması nedeniyle ve 1 hastanın da nüks meme kanseri olması nedeniyle 63 hasta 2. vizite çağrıldı.

#### ***Araştırmaya dahil olma/dışlama kriterleri***

Dahil olma kriterleri:

- 1) Adrenal adenomu olan rutin hormonal değerlendirilmesi tamamlanmış olmak
- 2) Postmenopozal kadın hasta olmak
- 3) Postmenopozal rutin osteoporoz değerlendirmesi (KMY ölçümü, LSV, dorsal grafi vb..) tamamlanmış hasta olmak

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- 1) Aktif malignitesi olmak
- 2) Enfeksiyöz süreç içinde olmak
- 3) HPA aksını etkileyen ilaç kullanmak

Çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındıktan sonra başlandı (07.06.2018 tarih 4034-GOA protokol numaralı 2018/14-27 karar numarası).

### **7.3. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi**

Çalışmaya dahil edilen hastalar halihazırda Endokrinoloji BD' da takipli menopoiz sonrası adrenal adenom ile takipli hastalardır. Hastaların rutin takipleri sırasında değerlendirilirken demografik verileri (yaş), muayene sırasında saptanan bulgular (kan basıncı, VKI, bel çevresi), takipleri sırasında mevcut komorbidite hastalıkları (DM, HT, Kardiyovasküler hastalık, kırık öyküsü, romatolojik hastalık)

sorgulandı. Rutin tetkikleri nedeniyle GFR, ALT, Glukoz, Hba1c, ACTH, DHEAS, 1 mg DST, uriner kortizol, Ca, P, D vitamini, PTH, abdomen görüntüleme (BT/ MRI), LSV-Dorsal grafi, DXA tetkikleri görüldü. Hastalar; 12-24 ay sonra 2. Vizit nedeniyle değerlendirildi. Aynı şekilde demografik verileri, muayene sırasında saptanan bulgular, mevcut komorbidite hastalıkları ve bu komorbidite hastalıklarda kötüleşme ve ek yeni komorbidite hastalıklar açısından sorgulandı.

Hastaların abdomen görüntü verileri; lezyon tipi, lezyon tarafı ve boyutu açısından ve boyutta değişiklik açısından incelendi ve kaydedildi.

Kemik görüntüsü açısından yapılan LSV, Dorsal grafide vertebra kırığı varlığı açısından değerlendirildi. Yapılan DXA görüntülemesinde osteoporoz taraması açısından değerlendirildi.

Hastanın rutin kanları alındığı zaman CTX, PINP, Osteokalsin kemik biyobelirteçleri çalışılması için ek 3 tüp (sitrata, EDTA, serum) kan alındı. Alınan ek 3 tüp santrifüj edildi. Alikotlanıp -80 derece derin dondurucuda saklandı.

Hastaların takipleri tamamlandığında, saklanan kan konsantrasyonları, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Anabilim Dalında, BAP proje desteği ile alınan CTX, PINP, osteokalsin kitleri standart ELISA yöntemiyle ölçüldü.

#### **4. İstatistiksel Analiz**

Tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 24.0 istatistik programına kaydedildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile ve varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Ölçümle belirlenen veriler normal dağılıma uygunluk durumuna göre ortalama  $\pm$  standart sapma ile gösterildi. Bu verilerin istatistiksel analizinde T Testi kullanıldı. Kategorik veriler oran-yüzde (%) ile gösterildi ve istatistiksel analizinde Ki-Kare Testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  kabul edildi. Kategorik değişkenler için ise Ki- Kare testi kullanıldı. Kemik kırığına etki eden risk faktörleri belirlenmesi amaçlı lojistik regresyon analizi kullanıldı.

## **8. BULGULAR**

### **8.1. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar, görüntüleme özellikleri**

Bu çalışmaya 82 postmenopozal kadın hasta dahil edildi. Hastaların yaş aralığı 45-79 yaş arasındaydı. Hastalar, 1 mg DST değerine göre gruplara ayrılarak incelendi. 1. vizitleri sırasında 46 hastanın (%56,1) 1 mg DST değeri 1,8 µg/dl ve altında saptandı. 36 hastanın (%43,9) ise 1 mg DST değeri 1,8 µg/dl üzerinde saptandı. Covid-19 pandemisine, 1 hastanın akciğer kanserine bağlı exitus olmasına, 1 hastanın da nüks meme kanseri olmasına bağlı olarak 2. vizite 63 hasta dahil oldu. Bu hastaların 59'undan 1 mg DST tetkiki görüldü. 29 hastanın (%49,1) 1 mg DST değeri 1,8 µg/dl ve altındaydı. 30 hastanın (%50,9) 1 mg DST değeri 1,8 µg/dl üzerinde saptandı (Tablo 1). 1. vizitinde 1 mg DST değeri  $\leq 1,8$  µg/dl olan 4 hastanın 2. vizitte 1,8 µg/dl üzerinde olduğu görüldü. 1 hastanın ise 1. vizitinde 1,8 µg/dl üzerinde iken 2. vizitinde 1,8 µg/dl ve altında saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların 1. vizitinde ve 2. vizitinde 1 mg DST değerine göre dağılımı

|              |                                 | <b>N(sayı)</b> | <b>%</b> |
|--------------|---------------------------------|----------------|----------|
| <b>V1SCS</b> | <b>DST<math>\leq</math> 1.8</b> | 46             | 56,1     |
|              | <b>DST&gt;1.8</b>               | 36             | 43,9     |
| <b>V2SCS</b> | <b>DST<math>\leq</math>1.8</b>  | 29             | 49,1     |
|              | <b>DST&gt;1.8</b>               | 30             | 50,9     |

V1= 1.vizit V2= 2. Vizit DST= deksametazon testi

Hastaların alışkanlıklarına bakıldığında 42 hastanın aktif sigara kullanma, 12 hastanın önceden kullanma öyküsü mevcuttu. 28 hastanın ise sigara kullanma öyküsü yoktu.

Hastaların özgeçmişleri incelendiğinde; 82 hastanın 28' inin (%34,1) DM tanısı mevcuttu. SCS ile takip edilen 36 hastanın 16'sında (%44,4), NFA ile takip edilen 46 hastanın 12'sinde (%26,1) DM tanısı mevcuttu. DM öyküsü açısından SCS ve NFA hastaları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

82 hastadan 37'sinin (%45,1) HT tanısı mevcuttu. SCS ile takip edilen 36 hastadan 20 hastanın (%55,6), NFA ile takip edilen 46 hastadan 17'sinde (%37) HT tanısı mevcuttu. SCS hastalarında HT öyküsü açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

82 hastadan 3'ünün (%3,7) KAH öyküsü, 9 hastanın (%11) ritim bozukluğu öyküsü mevcuttu. KAH öyküsü olan hastalardan 2' si (%5,6) SCS ile takipli 1'i (%2,2) NFA ile takipliydi. Ritim bozukluğu öyküsü olan 4 hastanın (%11,1) SCS tanısı, 5 hastanın (%10,9) NFA tanısı vardı. Kardiyovasküler hastalık açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.).

Tablo 4. 1 mg DST değerinin DM, HT, KVVH üzerine etkisi

|      |              | 1. Vizit  |           | P*    |
|------|--------------|-----------|-----------|-------|
|      |              | DST≤ 1.8  | DST>1.8   |       |
| DM   | Yok          | 34 (62,9) | 20 (37,1) | 0,082 |
|      | Var          | 12 (42,8) | 16 (57,2) |       |
| HT   | Yok          | 29 (64,4) | 16 (35,6) | 0,093 |
|      | Var          | 17 (45,9) | 20 (54,1) |       |
| KVVH | Yok          | 40 (57,1) | 30 (42,9) | 0,645 |
|      | Ritim sorunu | 6 (50,0)  | 6 (50,0)  |       |
| KVVH | Yok          | 40 (57,1) | 30 (42,9) |       |
|      | MI           | 1 (33,3)  | 2 (66,7)  |       |
|      | Ritim sorunu | 5 (55,5)  | 4 (44,5)  |       |

\*Pearson ki kare

Kırık öyküsü değerlendirildiğinde 82 hastadan 2 hastanın vertebra, 1 hastanın kalça, 3 hastanın kalça-vertebra dışı kırığı mevcuttu. Bu 6 hastadan 5'inin 1 mg DST değeri 1,8 µg/dl ve üzerindeydi. 1 hastanın da 1 mg DST değeri 1,8 µg/dl altında ve bu hastanın kırığı vetebradaydı.

## 8.2. Demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme verilerinin 1 mg DST ile ilişkisi

Bu çalışmada, 1 mg DST değerine göre hastaların demografik, klinik, laboratuvar verilerinin ortalama değerleri karşılaştırıldı. Yaş ile 1 mg DST değeri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. 1 mg DST değeri >1,8 µg/dl olan hastalar 1 mg DST değeri ≤1,8 µg/dl olan hastalar arasında adrenal lezyon boyutu açısından anlamlı farklılık saptandı. SCS ile takip edilen hastaların adrenal adenom lezyonu boyutu 29,22±8,18 cm ile NFA hastalarına göre daha büyük saptandı. Hastaların 1

mg DST değeri ile VKI arasında anlamlı ilişki yoktu. Hastaların diyastolik kan basıncı ile 1 mg DST değeri arasında anlamlı ilişki vardı. 1 mg DST değeri yüksek olan hastalarda diyastolik kan basıncı ortalaması daha düşüktü. Hastaların ACTH değeri ile 1 mg DST arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p<0,001$ ). 1 mg DST $>1,8$  µg/dl olan hastalarda ACTH değeri  $10,63\pm3,36$  pg/ml, 1 mg DST değeri $\leq1,8$  µg/dl olan hastalarda  $18,58\pm6,79$  pg/ml olarak saptandı. Hastaların DHEAS değeri ile 1 mg DST arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0,014$ ). 1 mg DST değeri yüksek olan hastalarda DHEAS oranı daha düşüktü. 1 mg DST değeri ile UFC değeri arasında anlamlı ilişki yoktu. Diğer laboratuvar değerleri incelendiğinde albümin, Ca, fosfor, PTH, D vitamini ile 1 mg DST değeri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. 1 mg DST değeri  $>1,8$  µg/dl olan hastalarda CTX ortalama değeri  $0,44 \pm 0,22$ , 1 mg DST değeri  $\leq1,8$  µg/dl olan hastalarda CTX ortalama değeri  $0,55 \pm 0,29$  olup anlamlı bir ilişki saptanmadı. SCS ile takip edilen hastaların PINP ortalama değeri  $20,97 \pm 15,68$ , NFA ile takipli hastaların ise  $21,94 \pm 13,43$  olup anlamlı ilişki yoktu. Osteokalsin ortalama değeri ise SCS hastalarında  $3,70 \pm 3,61$ , NFA hastalarında  $2,95 \pm 0,92$  olup anlamlı ilişki saptanmadı. 1 mg DST değeri  $>1,8$  µg/dl üzerinde olan hastaların ortalama takip süresi  $14,86 \pm 2,97$  ay, 1 mg DST değeri  $\leq1,8$  µg/dl olan hastalarda ortalama takip süresi  $16,52 \pm 5,15$  aydı. (Tablo 5 ve Tablo 6).

Hastaların DEXA görüntülerindeki KMY (L14, Neck, Trokanter femur) ile 1 mg DST değeri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 5. Sürekli türdeki verilerin tanımlayıcı istatistikleri ve 1 mg DST değeri ile ilişkisi

| Değişkenler<br>(birim)       | 1.vizit       | N  | Mean $\pm$ SS      | T      | P*           |
|------------------------------|---------------|----|--------------------|--------|--------------|
| Yaş (yıl)                    | DST $>1.8$    | 36 | 59,25 $\pm$ 6,39   | 1,521  | 0,129        |
|                              | DST $\leq1.8$ | 46 | 57,00 $\pm$ 6,83   |        |              |
| Boyut (mm)                   | DST $>1.8$    | 36 | 29,22 $\pm$ 8,18   | 2,949  | <b>0,004</b> |
|                              | DST $\leq1.8$ | 45 | 23,62 $\pm$ 8,72   |        |              |
| VKI (kg/m <sup>2</sup> )     | DST $>1.8$    | 36 | 29,91 $\pm$ 5,59   | -0,216 | 0,829        |
|                              | DST $\leq1.8$ | 46 | 30,18 $\pm$ 5,59   |        |              |
| Sistol Kan<br>Basıncı (mmHg) | DST $>1.8$    | 36 | 130,94 $\pm$ 16,68 | 1,280  | 0,200        |
|                              | DST $\leq1.8$ | 46 | 125,97 $\pm$ 18,00 |        |              |

|                              |         |    |             |        |       |
|------------------------------|---------|----|-------------|--------|-------|
| Diastolik Kan Basıncı (mmHg) | DST>1.8 | 36 | 76,27±14,52 | -2,086 | 0,051 |
|                              | DST≤1.8 | 46 | 81,86±9,68  |        |       |
| Takip süresi (ay)            | DST>1.8 | 29 | 14,86±2,97  | -1,535 | 0,130 |
|                              | DST≤1.8 | 34 | 16,52±5,15  |        |       |

Tablo 6. Laboratuvar verilerinin tanımlayıcı istatistikleri ve 1 mg DST değeri ile ilişkisi

| <b>Laboratuvar Değerleri (birim)</b> | <b>1.vizit</b> | <b>N</b> | <b>Mean±SS</b> | <b>t</b> | <b>P*</b>        |
|--------------------------------------|----------------|----------|----------------|----------|------------------|
| GFR (CKD-EPI)                        | DST>1.8        | 36       | 91,11±15,21    | -2,007   | 0,048            |
|                                      | DST≤1.8        | 46       | 96,40±8,33     |          |                  |
| ACTH (pg/ml)                         | DST>1.8        | 36       | 10,63±3,36     | -6,424   | <b>&lt;0,001</b> |
|                                      | DST≤1.8        | 46       | 18,58±6,79     |          |                  |
| DHEAS (µg/dl)                        | DST>1.8        | 36       | 50,83±39,41    | -2,432   | <b>0,014</b>     |
|                                      | DST≤1.8        | 46       | 76,42±52,62    |          |                  |
| 1mgDST (µg/dl)                       | DST>1.8        | 36       | 3,53±1,58      | 10,627   | <b>&lt;0,001</b> |
|                                      | DST≤1.8        | 46       | 0,98±0,33      |          |                  |
| UFC (µg/24 saat)                     | DST>1.8        | 21       | 148,27±69,95   | 0,002    | 0,998            |
|                                      | DST≤1.8        | 28       | 148,22±67,14   |          |                  |
| Alb (gr/dl)                          | DST>1.8        | 36       | 4,27±0,31      | -0,239   | 0,817            |
|                                      | DST≤1.8        | 46       | 4,29±0,24      |          |                  |
| Ca (mg/dl)                           | DST>1.8        | 36       | 9,81±0,51      | 1,764    | 0,081            |
|                                      | DST≤1.8        | 46       | 9,63±0,38      |          |                  |
| PO4 (mg/dl)                          | DST>1.8        | 35       | 3,74±0,49      | -1,656   | 0,096            |
|                                      | DST≤1.8        | 45       | 3,93±0,56      |          |                  |
| PTH (pg/ml)                          | DST>1.8        | 34       | 67,38±38,31    | -0,054   | 0,959            |
|                                      | DST≤1.8        | 44       | 67,77±26,27    |          |                  |
| Dvit (ng/ml)                         | DST>1.8        | 36       | 19,32±13,81    | -0,249   | 0,802            |
|                                      | DST≤1.8        | 46       | 20,12±14,82    |          |                  |
| CTX (ng/mL)                          | DST>1.8        | 36       | 0,44±0,22      | -1,810   | 0,066            |
|                                      | DST≤1.8        | 46       | 0,55±0,29      |          |                  |
| PINP (ug/L)                          | DST>1.8        | 36       | 20,97±15,68    | -0,302   | 0,768            |
|                                      | DST≤1.8        | 46       | 21,94±13,43    |          |                  |

|               |         |    |           |       |       |
|---------------|---------|----|-----------|-------|-------|
| Osteokalsin   | DST>1.8 | 36 | 3,70±3,61 | 1,344 | 0,231 |
| (ng/mL)       | DST≤1.8 | 45 | 2,95±0,92 |       |       |
| *Levene Testi |         |    |           |       |       |

Tablo 7. KMY ölçüm istatistikleri ve 1 mg DST değeri ile ilişkisi

| Değişken 1. Vizit |          | N  | Mean±SS   | T     | P*    |
|-------------------|----------|----|-----------|-------|-------|
| L14KMY            | DST>1.8  | 36 | 1,05±0,16 | 0,467 | 0,642 |
|                   | DST≤ 1.8 | 46 | 1,03±0,15 |       |       |
| NeckKMY           | DST>1.8  | 36 | 0,87±0,12 | 0,912 | 0,365 |
|                   | DST≤1.8  | 46 | 0,85±0,11 |       |       |
| TrokKMY           | DST>1.8  | 36 | 0,76±0,13 | 0,123 | 0,903 |
|                   | DST≤ 1.8 | 46 | 0,75±0,13 |       |       |
| *Levene Testi     |          |    |           |       |       |

### 8.3. 1.Vizit sonrası Osteoporoz ve Tedavisi

82 hastadan 13 hastada osteoporoz saptandı. 6 hastanın 1 mg DST değeri ≤1,8 µg/dl, 7 hastanın ise 1 mg DST değeri >1,8 µg/dl olduğu görüldü.

82 hastadan 10 hastaya beslenme ve egzersiz önerisi, 69 hastaya ek olarak d vitamini ve 3 hastaya ek olarak bifosfonat tedavisi verildi (Tablo 8).

Tablo 8. Hastalarda Osteoporoz Tedavisi

| Osteoporoz Tedavisi            | DST≤ 1.8 | DST>1.8 |
|--------------------------------|----------|---------|
| 1) Beslenme+Egzersiz Önerileri | 5        | 5       |
| 2) 1+Dvit                      | 40       | 29      |
| 3) 2+Bifosfanat                | 1        | 2       |

### 8.4. Takip süresi ve Takip Sırasında Yandaş Hastalıkların Seyri

Çalışmaya dahil olan 82 hastanın 63'ü 2. Vizite alındı. 1 mg DST değeri ≤1,8 µg/dl olan hastaların 2 takip arasındaki ortalama süresi 16,52±5,15 ay, 1 mg DST değeri>1,8 µg/dl, olan hastaların takipler arasındaki ortalama süresi ise 14,86±2,97 ay olarak görüldü.

Takipte 1 mg DST değeri  $\leq 1,8$   $\mu\text{g/dl}$  olan 34 hastanın 22'sinde DM hastalığı oluşmadı. 3 hastaya 2. Vizit sırasında DM tanısı konuldu. 1 hastaya ek ilaç verildi. 8 hasta ise stabil seyretti. 1 mg DST değeri  $>1,8$   $\mu\text{g/dl}$  olan 29 hastanın 2. vizitinde 16'sında DM hastalığı görülmeydi. 2 hastaya DM tanısı konuldu ve 2 hastaya ek ilaç verildi. 9 hasta ise stabil seyretti.

Takipte 1 mg DST değeri  $\leq 1,8$   $\mu\text{g/dl}$  olan hastaların 22'sinde HT görülmeydi, 1 hastaya HT tanısı konuldu, 2 hastaya ek antihipertansif verildi. 9 hasta ise HT tanısı açısından stabil seyretti. 1 mg DST değeri  $>1,8$   $\mu\text{g/dl}$  olan 11 hastada HT görülmeydi. 15 hasta stabil seyretti ve 3 hastaya ek ilaç verildi.

1 mg DST değeri  $\leq 1,8$   $\mu\text{g/dl}$  olan 2 hastaya KVH tanısı kondu, 4 hasta KVH açısından stabil seyretti ve 28 hastada KVH görülmeydi. 1 mg DST değeri  $>1,8$   $\mu\text{g/dl}$  olan 2 hastaya yeni KVH tanısı konuldu, 5 hasta stabil seyretti ve 22 hastada KVH saptanmadı.

1 mg DST değeri  $>1,8$   $\mu\text{g/dl}$  üzerinde olan 1 hastada takip sırasında yeni kemik kırığı (kosta üzerinde) görüldü. Kontrole gelen diğer 62 hastada yeni oluşan kemik kırığı görülmeydi (Tablo 9).

Tablo 9. Takipte yandaş Hastalık Seyrinin Değerlendirilmesi

| Takipte Yandaş Hastalık Takibi |                  | DST $\leq 1.8$<br>(n=34) | DST $>1.8$<br>(n=29) |
|--------------------------------|------------------|--------------------------|----------------------|
| DM                             | Yok              | 22                       | 16                   |
|                                | Yeni tanı        | 3                        | 2                    |
|                                | Var stabil       | 8                        | 9                    |
|                                | Var ilaç ilavesi | 1                        | 2                    |
| HT                             | Yok              | 22                       | 11                   |
|                                | Yeni tanı        | 1                        | 3                    |
|                                | Var stabil       | 9                        | 15                   |
|                                | Var ilaç ilavesi | 2                        | 0                    |
| KVSH                           | Yok              | 28                       | 22                   |
|                                | Yeni tanı        | 2                        | 1                    |
|                                | Var stabil       | 4                        | 5                    |
|                                | Var ilaç ilavesi | 0                        | 1                    |
| Takipte kırık                  | Yok              | 34                       | 28                   |
|                                | Var              | 0                        | 1                    |

### 8.5. NFA-SCS hastalarında 1. Vizit ve 2. Vizit Sırasındaki Tetkiklerin Karşılaştırılması

NFA hastalarında 1.vizit sırasında bakılan VKI, bel çevresinde anlamlı farklılık gözlenmedi. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde PTH, D vitamini, CTX, PINP, Osteokalsin değerlerinde 2 vizit arasında anlamlı fark saptanmadı. Yapılan DEXA görüntülemesinde AP Spine L14 KMY görüntülemesinde istatistiksel anlamlı fark görülmemesine rağmen Boyun femur ve total KMY değerinde anlamlı değişiklik saptandı ( $p<0,001$ ). Boyun femur ve total KMY ortalama değeri sırasıyla 1. Vizitte  $0,87\pm0,11$ ,  $0,94\pm0,10$  iken 2. vizitte  $0,84\pm0,09$ ,  $0,92\pm0,10$  saptanırken KMY değerinin istatistiksel olarak anlamlı azaldığı görüldü (Tablo 10).

Tablo 10. NFA hastalarında 1. vizit ve 2. vizitinde yapılan tetkiklerin Eşleştirilmiş t-Testi ile Değerlendirilmesi

| NFA<br>1 mg DST $\leq$ 1.8 | N  | Mean $\pm$ SS (V1) | Mean $\pm$ SS (V2) | t      | p                |
|----------------------------|----|--------------------|--------------------|--------|------------------|
| VKI                        | 33 | 31,01 $\pm$ 5,80   | 31,13 $\pm$ 5,41   | -0,360 | 0,721            |
| Bel (cm)                   | 34 | 88,85 $\pm$ 10,71  | 89,00 $\pm$ 10,17  | -0,186 | 0,853            |
| PTH (pg/ml)                | 32 | 74,66 $\pm$ 25,16  | 74,40 $\pm$ 25,79  | 0,050  | 0,961            |
| Dvit (ng/ml)               | 34 | 17,65 $\pm$ 11,01  | 20,00 $\pm$ 9,81   | -1,015 | 0,318            |
| L14KMY                     | 30 | 1,06 $\pm$ 0,15    | 1,06 $\pm$ 0,16    | -0,651 | 0,520            |
| NeckKMY                    | 31 | 0,87 $\pm$ 0,11    | 0,84 $\pm$ 0,09    | 3,713  | <b>&lt;0,001</b> |
| TotalKMY                   | 31 | 0,94 $\pm$ 0,10    | 0,92 $\pm$ 0,10    | 3,842  | <b>&lt;0,001</b> |
| CTX (ng/mL)                | 31 | 0,57 $\pm$ 0,31    | 0,54 $\pm$ 0,29    | 0,552  | 0,585            |
| PINP (ug/L)                | 31 | 21,50 $\pm$ 14,16  | 21,61 $\pm$ 14,63  | -0,042 | 0,966            |
| Osteokalsin (ng/mL)        | 30 | 3,07 $\pm$ 1,01    | 2,82 $\pm$ 0,86    | 1,807  | 0,081            |

SCS hastaları 1. vizit ve 2. vizit başvurularındaki VKI değerlerinde anlamlı fark görülmedi. Fakat, bel çevresi 1. vizit sırasında  $86,03\pm10,10$  cm saptanırken 2. vizit sırasında  $87,27\pm9,49$  cm saptandı. Bel çevresi vizitler arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı görüldü ( $p=0,040$ ). Yapılan laboratuvar değerlendirmelerinde (PTH, D vitamini, PINP, Osteokalsin) vizitler arasında anlamlı değişiklik yoktu. CTX değerinde ise 1. vizitte  $0,46\pm0,20$  ng/mL iken 2. Vizitte  $0,37\pm0,15$  ng/mL

sonuçlanırken istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ( $p=0,009$ ). Görüntüleme tetkiki olan DEXA ile değerlendirilen hastaların AP Spine L14 ve total KMY değerinde vizitler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Femur boyun KMY değeri 1. Vizit sırasında  $1,04\pm0,13$ . 2. Vizit sırasında  $0,91\pm0,17$  görülürken istatistiksel olarak anlamlı azalma mevcuttu (Tablo 11).

Tablo 11. SCS hastalarında 1. Vizit ve 2. Vizitinde yapılan tetkiklerin Eşleştirilmiş t-Testi ile Değerlendirilmesi

| <b>SCS</b><br><b>1 mg DST&gt;1.8</b> | <b>N</b> | <b>Mean±SS</b><br><b>(V1)</b> | <b>Mean±SS</b><br><b>(V2)</b> | <b>t</b> | <b>p</b>         |
|--------------------------------------|----------|-------------------------------|-------------------------------|----------|------------------|
| VKI kg/m <sup>2</sup>                | 29       | 29,06±5,22                    | 29,33±5,39                    | -2,156   | 0,208            |
| Bel çevresi (cm)                     | 29       | 86,03±10,10                   | 87,27±9,49                    | 1,029    | <b>0,040</b>     |
| PTH (pg/ml)                          | 28       | 68,32 ±39,01                  | 62,78±27,68                   | -0,864   | 0,313            |
| Dvit (ng/ml)                         | 28       | 19,47± 14,95                  | 21,85± 13,14                  | -0,449   | 0,395            |
| L14KMY                               | 26       | 1,04±0,13                     | 1,05±0,12                     | 3,957    | 0,657            |
| NeckKMY                              | 26       | 0,87±0,12                     | 0,83±0,13                     | 1,323    | <b>&lt;0,001</b> |
| TotalKMY                             | 26       | 0,92±0,15                     | 0,91±0,17                     | 2,842    | 0,198            |
| CTX (ng/mL)                          | 27       | 0,46±0,20                     | 0,37±0,15                     | -0,146   | <b>0,009</b>     |
| PINP (ug/L)                          | 27       | 19,47±11,61                   | 19,76±9,45                    | 1,569    | 0,885            |
| Osteokalsin<br>(ng/mL)               | 27       | 3,18±1,54                     | 2,94±1,27                     | -2,156   | 0,129            |

### 8.6. Kemik Kırık Riski Belirleyicileri-Lojistik Regresyon Analizi

Kemik kırık riskini belirleyen faktörler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. 1 mg DST değerinin her bir birim artışında kemik kırık riski 1,98 kat arttırdığı görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p=0,018$ ). Fakat, yaş, sigara, VKI, yıl faktörlerin kırık üzerine etkisinin olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ) (Tablo 12).

Tablo 12. Tek değişkenli Lojistik regresyon analizi ile hastaların kemik kırık riski sonuçları

| Değişken         | B      | Odds Ratio | p            | GA          |
|------------------|--------|------------|--------------|-------------|
| Yaş (yıl)        | -0,237 | 0,789      | 0,095        | 0,598-1,042 |
| 1mgDST           | 0,686  | 1,986      | <b>0,018</b> | 1,126-3,503 |
| Sigara Paket/yıl | -0,017 | 0,983      | 0,653        | 0,911-1,060 |
| BMI              | 0,000  | 1,000      | 1,000        | 0,818-1,222 |
| Takip süresi     | 0,198  | 1,219      | 0,064        | 0,989-1,504 |

## **9. TARTIŞMA**

Artan abdominal görüntüleme nedeniyle adrenal insidentaloma saptanma sıklığı artmış durumdadır. Bu hastalarda yapılan hormonal tetkikler ile SCS tanısı konulma sıklığı da artmaktadır. Buna bağlı olarak SCS ilişkili komorbiditelerde de (DM, HT, osteoporoz vb.) artış görülmektedir.

Bu çalışma prospektüs çalışma olup, çalışmaya 82 postmenopozal kadın hasta dahil edildi. Yaş aralığı 45-79 yaş arasındaydı. Bu çalışmada yer alan hastalar 1 mg DST değerine göre iki grup şekilde incelendi. ENSAT'a göre gece 1 mg DST testi 1,8 µg/dl üzerinde olması ve hiperkortizolemi ile ilgili bulgular olmaması halinde SCS tanısı konur (68). Hastalar gruplara ayrılırken 1 mg DST cut-off değeri 1,8 µg/dl olarak alındı.

Yaptığımız bu çalışmada en önemli bulgu, adrenal adenomlara bağlı otonom kortizol sekresyonu (veya subklinik Cushing Sendromu) menopoz sonrası kadın hastalarda kırık riskini arttırmaktadır. Ancak, burada riski arttıran en temel faktör, hastaların SCS olup olmamasından öte, endojen hiperkortizoleminin en önemli tarama testi olan 1 mg DST' nin değeridir. Yapılan lojistik regresyon analizinde, 1 mg DST değeri, kırık riskinin güçlü bir belirleyicisi iken, 1 mg DST yerine analize Subklinik Hiperkortizolemi var/yok dahil edilmesi ile anlamlılığın kaybının gözlenmesi 1 mg DST' deki her yüksekliğin değil, aşık yüksekliklerin kırık riskini arttırdığını göstermektedir. Kırık riski artsa da 18 aylık hasta izleminde kırık izlenmemesi ve NFA ve SCS grubunda benzer KMY kayıplarının olması, SCS ilişkili artmış kırık riskinin endojen hiperkortizolemiye maruziyetin kümülatif sonucu olduğunu göstermektedir.

Bu nedenle, KMY ve direkt grafi değerlendirmeleri en erken 24-36 ayda bir yapılmalıdır. Kısa süre içinde (<18 ay) endojen ılımlı hiperkortizolemi menopozun getirdiği riskten daha fazla bir risk eklememektedir. Osteoporoz ve kırık riskini azaltmak için; sigara ve alkol bırakılması, yük bindiren fiziksel aktivite yapılması, 1000 mg Ca ve 800-1500 ünite D vitamini takviyesi alınması gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir (50).

Morelli ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada SDI' nin bozulması ve kemik kırık riski; yaş, cinsiyet, VKI, KMY, bazal SDI, AP Spine KMY değeri ve menopozdan sonra geçen yıllar gibi olaylardan bağımsız şekilde SCS varlığı (1 mg DST cut off değeri>3 µg/dl) ile ilişkili olduğu saptandı. 24 aylık takiplerinde KMY stabil olmasına

rağmen SCS olan hastalarda vertebra kırık insidansı daha yüksek olduğu saptandı (60). Morelli ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada 1 mg DST değeri > 2 µg/dl olan hastalarda yaş, cinsiyet, AP Spine KMY'den bağımsız olarak vertebra fraktür riskinin arttığı saptandı (69). Chiodini ve ark. tarafından yapılan 24 kadın hastanın dahil edildiği bir çalışmada adrenal adenomu olan hastalar düşük kortizol sekresyonu olan ve yüksek kortizol sekresyonu olan şeklinde 2 grupta incelendi. Yüksek kortizol sekresyonu olan hastalarda (1 mg DST cut off değeri > 3 µg/dl) lomber vertebra kemik kaybı oranı daha yüksek saptandı (66).

Yaptığımız çalışmada hastaların özgeçmişlerine bakıldığında; %34,1' inin DM tanısı mevcuttu. Bu çalışmaya dahil edilen hastalar orta-ileri yaş ve postmenopozal olması nedeniyle DM görülme oranı normal popülasyona göre daha fazla olduğu düşünülmektedir. Öte yandan Emral ve ark. tarafından yapılan adrenal insidentaloması olan 70 hastayı içeren bir çalışmada DM oranı %34,3 saptandı (70). Bu çalışmada, SCS hastalarının %44,1'i, NFA hastalarının %26,1'inin DM tanısı vardı. SCS ve NFA hastalarında Tip 2 DM riski açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yapılan bazı çalışmalarda SCS, glukoz metabolizmasını bozmakta ve Tip 2 DM riskini NFA' a göre arttırmaktadır (42,70–73). Öte yandan NFA ve SCS hastalarında Tip 2 DM riski açısından fark görülmemiş olup artan yaş ve VKI' a bağlı artış olduğu düşünüldü (74,75).

Çalışmada yer alan hastaların %45,1'inde HT saptandı. Literatür incelendiğinde adrenal insidentaloma ile takip edilen hastalarda HT komorbidite varlığı %42-46 olarak görüldü (76,77). SCS hastalarının %55,6'sı, NFA hastalarının %37'sinde HT mevcuttu. NFA ve SCS hastalarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Terzolo ve ark. tarafından yapılan iki farklı çalışmada NFA hastaları ve SCS hastaları arasında kan basıncı ölçümleri ve HT açısından anlamlı farklılık saptanmadı (78,79). Kim ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada SCS hastalarında NFA hastalarına göre HT komorbiditesi istatistiksel olarak anlamlı daha sık görülmekteydi (80).

Takip edilen hastaların adenom boyutuna bakıldığında SCS hastalarında 29,22±8,18 cm, NFA hastalarında ise 23,62±8,62 cm olarak görüldü. SCS ve NFA hastalarında adenom boyutunda anlamlı fark saptandı (p=0,004). Vassilatou ve ark. tarafından 144 hasta popülasyonu ile yapılan çalışmada SCS hastalarında adrenal

kitle boyutu NFA hastalarına göre daha büyüktü (81). Olsen ve ark. tarafından 228 hasta ile yapılan çalışmada adrenal kitle boyutu arttıkça SCS olma olasılığı artmaktaydı (82). Yakın zamanda Ahn ve ark. tarafından yapılan 855 hastayı içeren çalışmada SCS öyküsü olan postmenopozal kadın ve erkeklerde kitle boyutu daha büyük saptandı (83). Başka çalışmalarda da SCS hastalarında adrenal adenom boyutu NFA hastalarına göre daha büyük saptandı (59,60).

Her iki grupta yer alan hastaların VKI>25 kg/m<sup>2</sup> olduğu görüldü ve iki grup arasında VKI değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yapılan bir çalışmada VKI değeri ve iki grup arasında fark olmaması benzer iken (79) yapılan başka bir çalışmada SCS hastalarında istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı (80).

SCS hastalarında ACTH değeri beklendiği üzere düşük saptandı (p<0,001). SCS tanı kriterlerinden biri ACTH değerinin <10 pg/ml olmasıdır (13,41).

SCS hastalarında DHEAS değeri 50,83±39,41 µg/dl olup NFA ile takipli hastaların ise 76,42±52,42 µg/dl saptandı. SCS hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p=0,014). SCS hastalarında DHEAS değerinin düşük olması beklenir (84,85).

Yaptığımız çalışmada bakılan kemik döngüsü ile ilişkili biyobelirteçler (osteokalsin, PINP, CTX) 1 mg DST değeri ile ilişkisine bakıldığında anlamlı fark saptanmadı. Bu sonucun bahsedilen biyobelirteçlerin otonom hiperkortizolemi maruziyet derecesine bağlı küçük değişimleri gösterecek kadar hassas olmamaları ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca eksojen hiperkortizolemide kemik etkilenmesi tedaviye başladıktan sonra ilk 6-12 ayda olmaktadır. Kemik biyobelirteçlerinin de subklinik hiperkortizolemi hastalığının yalnızca erken evrelerinde etkileneceği ve değişim göstereceği düşünülebilir. Literatürde de benzer çalışmalarda aynı sonuca varılmaktadır (65).

Hermus ve ark. yaptığı bir çalışmada 14 premenopozal Cushing sendromu nedeniyle takipli hastalarda PINP, osteokalsin değerleri sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında anlamlı değişiklik saptanmadı (86). Başka bir çalışmada osteokalsin değerinde NFA ve SCS hastalarında (1 mg DST cut off değeri>3 µg/dl olarak alınmış) fark saptanmadı. CTX, SCS hastalarından ziyade NFA hastalarında yüksek saptandı. Hastaların yaş aralığı farklı olmasına bağlı alabileceği düşünüldü

(66). Chiodini ve ark. tarafından yapılan çalışmada erkek hastalar SCS ve NFA şeklinde gruba ayrılarak takip edilen hastalarda osteokalsin açısından fark görülmedi (87). Osella ve ark tarafından yapılan çalışmada SCS hastalarına göre NFA hastalarında osteokalsin seviyesinde daha çok azalma görülürken, PINP düzeylerinde fark görülmedi (65). Öte yandan yapılan başka çalışmalarda subklinik ve aşikar Cushing' i olan hastalarda PINP, osteokalsin değeri azalması, CTX değeri artması kemik etkilenmesinin erken belirteci olabileceği düşünüldü (88,89). Francucci ve ark. tarafından yapılan başka çalışmada Cushing sendromu olan hastalarda erken dönemde glukokortikoid maruziyetinin kemik yapım belirteci olan osteokalsin düzeylerinde azalma gözlemlendi (90). Başka bir çalışmada, aşikar Cushing' de SCS' e göre daha düşük osteokalsin, daha yüksek CTX değeri saptanmış olup SCS hastalarında normal hasta popülasyonuna göre daha düşük osteokalsin, daha yüksek CTX görüldü (91).

Çalışmada DEXA görüntülemesinde saptanan L1-L4 AP Spine, Trokanter, boyun femur KMY ile 1 mg DST değeri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Chiodini ve ark. tarafından yapılan 24 hastayı içeren bir çalışmada AP Spine L1-L4, L2-L4 KMY değerinde 1 mg DST değerine göre( cut off değeri=3 mcg/dl olarak alınmış) anlamlı fark saptanmış olup, boyun femur KMY sonucunda anlamlı fark saptanmadı (66). 32 kadın hastayla yapılan bir çalışmada da AP Spine L1-L4, L2-L4, Torakanter, boyun femur KMY değerlerinde SCS hastalarında NFA hastalarına göre anlamlı azalma saptandı (89). 237 postmenopozal kadın hastanın dahil edildiği bir çalışmada AP Spine L1-L4 KMY değerinin SCS hastalarında (1 mg DST cut off değeri=5 µg/dl ya da 2,2 µg/dl + ACTH<10 pg/ml kabul edilmiş) daha düşük saptanmış olup, torakanter, boyun femur KMY değerinde anlamlı fark saptanmadı (83). Osella ve ark. yaptığı bir çalışmada SCS ve NFA hastalarında AP Spine L1-L4 KMY arasında anlamlı fark saptanmadı (92).

46 NFA hastadan 31 hastanın, 36 SCS hastadan 26 hastanın 2. vizitte DEXA tetkiki yapılmış olup her 2 ziyaret arasında NFA hastalarında boyun femur ve toplam KMY' de, SCS hastalarında boyun femur KMY' de anlamlı azalma saptandı ( $p<0,001$ ). Bu değişim postmenopozal kadın hastaların yaşının ilerlemesi ve Covid-19 pandemi sürecinde tedaviye ulaşamamaları, (D vitamini, Ca, bifosfonat gibi.) sedanter yaşamaları ve 2. vizite daha az hasta başvurusu ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Bir derlemede bahsedildiği gibi osteoporoz ve kemik kırık riskini arttıran

durumlar; hormonal faktörler, kullanılan ilaçlar, sigara, düşük fiziksel aktivite, Ca ve vitamin D alım azlığı ve aile öyküsüdür (56). Menopozun ilk yıllarında kemik yapım hızında azalma olması nedeniyle kemik kaybı hızlanır ve kemik kütlesi yaşla birlikte azalmaya devam eder. Bu nedenle yaşlanma da kemik kaybı açısından risk faktörüdür (93).

36 SCS hastasından 2. vizitte 29'ununun bel çevresi ölçüldü. 1.vizit ve 2.vizit arasında bel çevresi ölçümünde anlamlı artış saptandı ( $p=0,04$ ). Bu değişim pandemi sürecinde sedanter yaşama ve 2.vizite daha az hastanın başvurmasına bağlı olabileceği düşünüldü.



## **10. KISITLIKLAR**

Bu çalışmaya 82 hasta dahil edildi. NFA ve SCS şeklinde 2 gruba ayrıldı ve hastalar 1 mg DST değerine göre karşılaştırıldı. 1 hasta nüks meme kanseri, 1 hasta akciğer kanserine bağlı exitus olması ve pandemi süreci nedeniyle 2. vizite 63 hasta dahil oldu. 2. vizitte 59 hastanın 1 mg DST, 57 hastanın DEXA, 58 hastanın PINP, CTX, 57 hastanın osteokalsin tetkikleri yapıldı.

AI hastalarında sıklıkla kortizol salgılanması dalgalı seyreder. İstatiksel analizler 1. vizit sırasındaki 1 mg DST değerine göre yapıldı. Buna göre görülen 1 mg DST değeri hastalardaki hastalık aktivitesini her zaman tam olarak temsil etmeyebilir.

Çalışmada potansiyel olarak tanıyı destekleyebilecek gece yarısı serum ve tükürük kortizol ölçümü yapılmadı. Bu tetkikler için hastalar hastaneye yatırılması gerektiğinden pratikte uygulanması kolay değildi.

## **11. SONUÇ**

- 1) Çalışmaya göre kemik döngüsü biyobelirteçlerinin (PINP, CTX, osteokalsin) 1 mg DST değeri ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı saptandı.
- 2) Adrenal adenomlara bağlı otonom kortizol sekresyonu menopoz sonrası kadın hastalarda kırık riskini arttırmaktadır. Fakat, 1 mg DST değerinin her yüksekliğinden ziyade aşıkâr yüksek olan hastalarda kırık riski artmaktadır.
- 3) SCS hastalarında kırık riski artsa da 18-24 aylık süreçte kırık izlenmemesi ve NFA ve SCS grubunda benzer KMY kayıpları görülmesi, SCS ilişkili kırık riskin otonom hiperkortizolemiye maruziyetin kümülatif sonucu olduğunu göstermektedir. Bu nedenle SCS ile takipli hastalar kırık riski açısından taranmasının uygun olacağı fakat tarama sonrası kontrollerin 24 aydan daha uzun sürede yapılabilir.
- 4) Projemiz Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından ID:2119 Proje no:2019.KB.SAG.027 ile desteklenmiştir.

## **12. KAYNAKLAR**

1. Ioachimescu AG, Remer EM, Hamrahian AH. Adrenal Incidentalomas: A Disease of Modern Technology Offering Opportunities for Improved Patient Care. Vol. 44, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. Endocrinol Metab Clin North Am; 2015. p. 335–54.
2. De Leo M, Cozzolino A, Colao A, Pivonello R. Subclinical Cushing's syndrome. Vol. 26, Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab; 2012. p. 497–505.
3. Starker LF, Kunstman JW, Carling T. Subclinical Cushing Syndrome: A Review. Vol. 94, Surgical Clinics of North America. Surg Clin North Am; 2014. p. 657–68.
4. Zhou H, Cooper MS, Seibel MJ. Endogenous Glucocorticoids and Bone. Nat Publ Gr. 2013;2:107–19.
5. Neumann AM, Schmidt CX, Brockmann RM, Oster H. Circadian regulation of endocrine systems. Vol. 216, Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. Elsevier B.V.; 2019. p. 1–8.
6. Harrison Principles of Internal Medicine 19th Edition. p.2309-2312
7. Kanczkowski W, Sue M, Bornstein SR. The adrenal gland microenvironment in health, disease and during regeneration. Vol. 16, Hormones. Hellenic Endocrine Society; 2017. p. 251–65.
8. Raff H, Carroll T. Cushing's syndrome: From physiological principles to diagnosis and clinical care. Vol. 593, Journal of Physiology. Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. 493–506.
9. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Vol. 175, European Journal of Endocrinology. BioScientifica Ltd.; 2016. p. G1–34.
10. Foo E, Turner R, Wang KC, Aniss A, Gill AJ, Sidhu S, et al. Predicting malignancy in adrenal incidentaloma and evaluation of a novel risk stratification

- algorithm. ANZ J Surg. 2018 Mar 1;88(3):E173–7.
11. Lee JM, Kim MK, Ko SH, Koh JM, Kim BY, Kim SW, et al. Clinical guidelines for the management of adrenal incidentaloma. *Endocrinol Metab*. 2017 Jun 1;32(2):200–18.
  12. Udelsman R, Fishman EK. Radiology of the adrenal. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000 Mar;29(1):27–42.
  13. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: Executive summary of recommendations. Vol. 15, *Endocrine Practice*. American Association of Clinical Endocrinologists; 2009. p. 450–3.
  14. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu 2020.
  15. Kapoor A, Morris T, Rebello R. Guidelines for the management of the incidentally discovered adrenal mass. *J Can Urol Assoc*. 2011 Aug 1;5(4):241–7.
  16. Jason DS, Oltmann SC. Evaluation of an Adrenal Incidentaloma. Vol. 99, *Surgical Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 721–9.
  17. Chidiac RM, Aron DC. Incidentalomas: A disease of modern technology. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997;26(1):233–53.
  18. Farrugia FA, Martikos G, Surgeon C, Tzanetis P, Misiakos E, Zavras N, et al. Radiology of the adrenal incidentalomas. Review of the literature. Vol. 51, *Endocrine Regulations*. De Gruyter Open Ltd; 2017. p. 35–51.
  19. Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD, Campbell KK, Aidan Carney J, Godley PA, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass (“incidentaloma”). In: *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2003. p. 424–9.
  20. Reginelli A, di Grezia G, Izzo A, D’Andrea A, Gatta G, Cappabianca S, et al. Imaging of adrenal incidentaloma: Our experience. *Int J Surg*. 2014 Aug 1;12:126–31.

21. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S. 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? Vol. 161, *European Journal of Endocrinology*. Eur J Endocrinol; 2009. p. 513–27.
22. Buliman A, Tataranu LG, Paun DL, Mirica A, Dumitrache C. Cushing's disease: a multidisciplinary overview of the clinical features, diagnosis, and treatment. Vol. 9, *Journal of medicine and life*. Carol Davila - University Press; 2016. p. 12–8.
23. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May 1;93(5):1526–40.
24. Ceccato F, Boscaro M. Cushing's Syndrome: Screening and Diagnosis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016 Sep 1;23(3):209–15.
25. Ceccato F, Barbot M, Zilio M, Ferasin S, Occhi G, Daniele A, et al. Performance of salivary cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome, adrenal incidentaloma, and adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol*. 2013 Jul 1;169(1):31–6.
26. Pecori Giraldi F, Ambrogio AG. Variability in laboratory parameters used for management of Cushing's syndrome. *Endocrine*. 2015 Dec 1;50(3):580–9.
27. Giraldi FP, Moro M, Cavagnini F. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Apr 1;88(4):1554–8.
28. Farrugia FA, Charalampopoulos A. Pheochromocytoma. *Endocr Regul*. 2019 Jul 1;53(3):191–212.
29. Farrugia FA, Martikos G, Tzanetis P, Charalampopoulos A, Misiakos E, Zavras N, et al. Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature. Vol. 51, *Endocrine Regulations*. De Gruyter Open Ltd; 2017. p. 168–81.
30. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary

- aldosteronism: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3266–81.
31. Lee FT, Elaraj D. Evaluation and Management of Primary Hyperaldosteronism. Vol. 99, *Surgical Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 731–45.
  32. Debono M, Newell-Price J. Subclinical hypercortisolism in adrenal incidentaloma. Vol. 22, *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 185–92.
  33. Chiodini I, Morelli V. Subclinical hypercortisolism: How to deal with it? *Front Horm Res.* 2016;46:28–38.
  34. Di Dalmazi G, Pasquali R, Beuschlein F, Reincke M. Subclinical hypercortisolism: A state, a syndrome, or a disease? In: *European Journal of Endocrinology*. BioScientifica Ltd.; 2015. p. M61–71.
  35. Hsieh LB, Mackinney E, Wang TS. When to Intervene for Subclinical Cushing's Syndrome. Vol. 99, *Surgical Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 747–58.
  36. Tabarin A. Do the diagnostic criteria for subclinical hypercortisolism exist? *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Jun 1;79(3):146–8.
  37. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. Vol. 164, *European Journal of Endocrinology*. BioScientifica; 2011. p. 851–70.
  38. Giordano R, Marinazzo E, Berardelli R, Picu A, Maccario M, Ghigo E, et al. Long-term morphological, hormonal, and clinical follow-up in a single unit on 118 patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2010 Apr 1;162(4):779–85.
  39. Valli N, Catargi B, Ronci N, Vergnot V, Leccia F, Ferriere JM, et al. Biochemical screening for subclinical cortisol-secreting adenomas amongst adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2001;144(4):401–8.
  40. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000 Mar 1;29(1):43–56.

41. Petramala L, Olmati F, Concistrè A, Russo R, Mezzadri M, Soldini M, et al. Cardiovascular and metabolic risk factors in patients with subclinical Cushing. *Endocrine*. 2020 Oct 1;70(1):150–63.
42. Tauchmanovà L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri EA, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Nov 1;87(11):4872–8.
43. Di Dalmazi G, Pasquali R. Adrenal adenomas, subclinical hypercortisolism, and cardiovascular outcomes. Vol. 22, *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 163–8.
44. Masserini B, Morelli V, Palmieri S, Eller-Vainicher C, Zhukouskaya V, Cairoli E, et al. Lipid abnormalities in patients with adrenal incidentalomas: Role of subclinical hypercortisolism and impaired glucose metabolism. *J Endocrinol Invest*. 2015 Jun 14;38(6):623–8.
45. Chiodini I, Morelli V, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Torlontano M, Coletti F, et al. Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2736–45.
46. Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, Pelizzo MR, Schiavi F, Ballotta E. Surgical versus conservative management for subclinical cushing syndrome in adrenal incidentalomas: A prospective randomized study. *Ann Surg*. 2009 Mar;249(3):388–91.
47. Buck DW, Dumanian GA. Bone biology and physiology: Part I. the fundamentals. Vol. 129, *Plastic and Reconstructive Surgery*. *Plast Reconstr Surg*; 2012. p. 1314–20.
48. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. Vol. 3 Suppl 3, *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. *Clin J Am Soc Nephrol*; 2008.
49. Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. Vol. 5, *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. *Lancet Publishing Group*; 2017. p. 908–23.

50. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği ,Osteoporoz Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2020.
51. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014 Sep 26;25(10):2359–81.
52. Wang J, Yan D, Zhao A, Hou X, Zheng X, Chen P, et al. Discovery of potential biomarkers for osteoporosis using LC-MS/MS metabolomic methods. *Osteoporos Int* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 Jan 28];30(7):1491–9.
53. Radominski SC, Bernardo W, Paula AP de, Albergaria B-H, Moreira C, Fernandes CE, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Rev Bras Reumatol (English Ed)*. 2017;57:452–66.
54. Jain S, Camacho P. Use of bone turnover markers in the management of osteoporosis. Vol. 25, *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. NLM (Medline); 2018. p. 366–72.
55. Henriksen K, Christiansen C, Karsdal MA. Role of biochemical markers in the management of osteoporosis. *Climacteric*. 2015 Dec 18;18:10–8.
56. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Feb;194(2 SUPPL.).
57. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int*. 2016 Apr 1;27(4):1281–386.
58. Genant HK, Delmas PD, Chen P, Jiang Y, Eriksen EF, Dalsky GP, et al. Severity of vertebral fracture reflects deterioration of bone microarchitecture.
59. Chiodini I, Morelli V, Masserini B, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Viti R, et al. Bone Mineral Density, Prevalence of Vertebral Fractures, and Bone Quality in Patients with Adrenal Incidentalomas with and without Subclinical Hypercortisolism: An Italian Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3207–14.

60. Morelli V, Eller-Vainicher C, Salcuni AS, Coletti F, Iorio L, Muscogiuri G, et al. Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism: A multicenter longitudinal study. *J Bone Miner Res.* 2011 Aug 1;26(8):1816–21.
61. Eller-Vainicher C, Morelli V, Ulivieri FM, Palmieri S, Zhukouskaya V V, Cairoli E, et al. Bone quality, as measured by trabecular bone score in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism. *J Bone Miner Res.* 2012 Oct 1;27(10):2223–30.
62. Hamdy RC, Baim S, Broy SB, Lewiecki EM, Morgan SL, Tanner SB, et al. Algorithm for the Management of Osteoporosis. Vol. 103, *Southern Medical Journal.* South Med J; 2010. p. 1009–17.
63. Miller PD. Management of severe osteoporosis. Vol. 17, *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* Taylor and Francis Ltd; 2016. p. 473–88.
64. Chiodini I, Vainicher CE, Morelli V, Palmieri S, Cairoli E, Salcuni AS, et al. Endogenous subclinical hypercortisolism and bone: A clinical review. Vol. 175, *European Journal of Endocrinology.* BioScientifica Ltd.; 2016. p. R265–82.
65. Osella G, Terzolo M, Reimondo G, Piovesan A, Pia A, Termine A, et al. Serum Markers of Bone and Collagen Turnover in Patients with Cushing's Syndrome and in Subjects with Adrenal Incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Oct;82(10):3303–7.
66. Chiodini I, Torlontano M, Carnevale V, Guglielmi G, Cammisa M, Trischitta V, et al. Bone Loss Rate in Adrenal Incidentalomas: A Longitudinal Study. 2001.
67. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis—2020 Update. *Endocr Pract.* 2020 May 1;26:1–46.
68. Amodru V, Taieb D, Guerin C, Paladino NC inzi., Brue T y., Sebag F, et al. Large Adrenal Incidentalomas Require a Dedicated Diagnostic Procedure. *Endocr Pract.* 2019 Jul 1;25(7):669–77.
69. Morelli V, Eller-Vainicher C, Palmieri S, Cairoli E, Salcuni AS, Scillitani A, et al.

- Prediction of vertebral fractures in patients with monolateral adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016;101(7):2768–75.
70. Emral R, Riza Uysal A, Asik M, Gullu S, Corapcioglu D, Tonyukuk V, et al. Prevalence of Subclinical Cushing's Syndrome in 70 Patients with Adrenal Incidentaloma: Clinical, Biochemical and Surgical Outcomes. Vol. 50, *Endocrine Journal*. 2003.
  71. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, Martino M Di, Battista C, Viscovo L Del, et al. Subclinical Cushing's Syndrome in Patients with Adrenal Incidentaloma: Clinical and Biochemical Features. Vol. 85, *J Clin Endocrinol Metab*. 2000.
  72. Morelli V, Masserini B, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Savoca C, Viti R, et al. Subclinical hypercortisolism: correlation between biochemical diagnostic criteria and clinical aspects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Aug 1;73(2):161–6.
  73. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, Pia A, Osella G, Borretta G, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. Vol. 34, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. *Endocrinol Metab Clin North Am*; 2005. p. 423–39.
  74. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali`, AA, et al. A Survey on Adrenal Incidentaloma in Italy\*. 2000.
  75. Giordano R, Marinazzo E, Berardelli R, Picu A, Maccario M, Ghigo E, et al. Long-term morphological, hormonal, and clinical follow-up in a single unit on 118 patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 162:779–85.
  76. Reincke M, Nieke J, Krestin GP, Saeger W, Allolio B, Winkelmann W. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas: comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992 Sep 1;75(3):826–32.
  77. Angeli A, Osella G, Ali A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm Res*. 1997 Jan 1;47(4–6):279–83.
  78. Terzolo M, Pia A, Ali`, A, Ali`, A, Osella G, Reimondo G, et al. Adrenal Incidentaloma: A New Cause of the Metabolic Syndrome? 2002.

79. Terzolo M, Bovio S, Pia A, Conton PA, Reimondo G, Dall'Asta C, et al. Midnight serum cortisol as a marker of increased cardiovascular risk in patients with a clinically inapparent adrenal adenoma. *Eur J Endocrinol*. 2005 Aug 1;153(2):307–15.
80. Kim B-Y, Chun A-R, Kim K-J, Jung C-H, Kang SK, Mok J-O, et al. Clinical Characteristics and Metabolic Features of Patients with Adrenal Incidentalomas with or without Subclinical Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab*. 2014;29:457–63.
81. Vassilatou E, Vryonidou A, Michalopoulou S, Manolis J, Caratzas J, Phenekos C, et al. Hormonal activity of adrenal incidentalomas: results from a long-term follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 May;70(5):674–9.
82. Olsen H, Nordenström E, Bergenfelz A, Nyman U, Valdemarsson S, Palmqvist E. Subclinical hypercortisolism and CT appearance in adrenal incidentalomas: A multicenter study from Southern Sweden. *Endocrine*. 2012;42(1):164–73.
83. Ahn SH, Kim JH, Cho YY, Suh S, Kim BJ, Hong S, et al. The effects of cortisol and adrenal androgen on bone mass in Asians with and without subclinical hypercortisolism. *Osteoporos Int*. 2019;30(5):1059–69.
84. Tsinberrg M, Liu C, Duh QY. Subclinical Cushing's syndrome. *J Surg Oncol*. 2012 Oct 1;106(5):572–4.
85. Mazzuco TL, Bourdeau I, Lacroix A. Adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome: Diagnosis and treatment. Vol. 16, *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*; 2009. p. 203–10.
86. Hermus AR, Smals AG, Swinkels LM, Huysmans DA, Pieters GF, Sweep CF, et al. Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(10):2859–65.
87. Chiodini I, Tauchmanova` L, Tauchmanova` T, Torlontano M, Battista C, Guglielmi G, et al. Bone Involvement in Eugonadal Male Patients with Adrenal Incidentaloma and Subclinical Hypercortisolism. 2002;
88. Sartorio A, Conti A, Ferrero S, Giambona S, Re T, Passini E, et al. Evaluation

of markers of bone and collagen turnover in patients with active and preclinical Cushing's syndrome and in patients with adrenal incidentaloma. Vol. 138, European Journal of Endocrinology.

89. Torlontano M, Chiodini I, Pileri M, Guglielmi G, Cammisa M, Modoni S, et al. Altered Bone Mass and Turnover in Female Patients with Adrenal Incidentaloma: The Effect of Subclinical Hypercortisolism. 1999.
90. Francucci CM, Pantanetti P, Garrapa GG, Massi F, Arnaldi G, Mantero F. Bone metabolism and mass in women with Cushing's syndrome and adrenal incidentaloma. Clin Endocrinol (Oxf). 2002;57(5):587–93.
91. Tauchmanová L, Pivonello R, De Martino MC, Rusciano A, De Leo M, Ruosi C, et al. Effects of sex steroids on bone in women with subclinical or overt endogenous hypercortisolism. Eur J Endocrinol. 157:359–66.
92. Osella G, Reimondo G, Peretti P, Ali` AA, Paccotti, Ali` P, Angeli A, et al. The Patients with Incidentally Discovered Adrenal Adenoma (Incidentaloma) Are Not at Increased Risk of Osteoporosis. 2001.
93. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. J Bone Miner Res. 1996;11(3):337–49.

### **13. EKLER**

#### **13.1. Çalışma Veri Formu**

##### **VERİ KAYIT FORMU**

|                                                                                                               |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Hasta Adı Soyadı                                                                                              |  |
| Telefon                                                                                                       |  |
| Hasta Numarası                                                                                                |  |
| Yaş Cinsiyet                                                                                                  |  |
| Adrenal Lezyon Tanı Tarihi                                                                                    |  |
| Adrenal Lezyon Özellikleri (Bilateral, Tek Taraflı, Tek Lezyon veya Çok Sayıda, Sağ veya Sol Taraf)           |  |
| Özellikli Komorbid Hastalıklar ve Süreleri (Diyabet,Hiperlipidemi, Hipertansiyon, Kardiovasküler Hastalıklar) |  |
| Diğer Eşlik Eden Hastalıklar (Süreleri)                                                                       |  |
| Sigara (paket yılı), Alkol Kullanımı                                                                          |  |
| Menopoz                                                                                                       |  |
| Diyabet ilaçları/süre/doz                                                                                     |  |
| Immunsupresif tedavi, GLK öyküsü                                                                              |  |
| Statin Kullanımı/Süre/doz                                                                                     |  |
| Antihipertansif Kullanımı/Süre/doz                                                                            |  |

|                                                    |  |
|----------------------------------------------------|--|
| <b>Diğer ilaçlar</b>                               |  |
| <b>Malignite Öyküsü</b>                            |  |
| <b>Boy, Vucüt Ağırlığı, Bel Çevresi</b>            |  |
| <b>Kan basıncı</b>                                 |  |
| <b>Soygeçmiş (1.derece yakınında DM, HT, KVSH)</b> |  |
| <b>Kendisinde / Annesinde kırık öyküsü</b>         |  |

|                                         |  |
|-----------------------------------------|--|
| <b>Açlık kan şekeri / HbA1c</b>         |  |
| <b>Kreatinin / GFR</b>                  |  |
| <b>İnsülin</b>                          |  |
| <b>ACTH</b>                             |  |
| <b>Kortizol</b>                         |  |
| <b>DHEAS</b>                            |  |
| <b>Urik Asit</b>                        |  |
| <b>ALT / GGT</b>                        |  |
| <b>Total Kolesterol</b>                 |  |
| <b>LDL / HDL</b>                        |  |
| <b>Trigliserid</b>                      |  |
| <b>1 Mg DST sonrası Kortizol Düzeyi</b> |  |
| <b>İdrar Serbest Kortizol (varsa)</b>   |  |
| <b>2 gün 2 mg DST (varsa)</b>           |  |
| <b>paitmGece serum kortizol (varsa)</b> |  |
| <b>Total Protein/Albumin</b>            |  |
| <b>Kalsiyum/Fosfor</b>                  |  |
| <b>25OHD/PTH</b>                        |  |
| <b>KMY</b>                              |  |
| <b>LSV/Dorsal grafilere</b>             |  |

### 13.2. Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul Onayı

|                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                    |          |                          |                                     |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------|-------------------------------------|
| KARAR<br>BİLGİLERİ                       | Karar No:2018/14-27                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Tarih:07.06.2018                                                   |          |                          |                                     |
|                                          | Prof.Dr.Serkan YILMAZ'ın sunumunda olduğu "Subklinik Hiperkortizolemisi Olan Menopoz Böbrekindeki Kadınlarda Kemik Döngüsü ile Yüksek Biyokimyasal Belirteçlerin 12 Aylık İzlemlerindeki Değişimi ve Normal Kortizol Aları Olan Menopoz Sonrası Kadınlarda Karşılaştırılması" isimli klinik araştırmanın etik kurulu düzeyinde ve ilgili belgeler araştırmanın gerektirdiği, anam, yaklaşımları ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinde uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir. |                                                                    |          |                          |                                     |
| <b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                    |          |                          |                                     |
| CALIŞMA ESAMI                            | Dokuz Eylül Üniversitesi Gelişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönetmeliği<br>İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                    |          |                          |                                     |
| <b>ETİK KURUL ÜYELERİ</b>                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                    |          |                          |                                     |
| Unvanı/Adı/Soyadı                        | Uzmanlık Alanı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Kurumu                                                             | Cinsiyet | Araştırma ile İlgili mi? |                                     |
| Prof.Dr.Ali Rıza<br>ŞİŞMAN<br>(Başkan)   | Tıbbi Biyokimya                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı                    | Erkek    | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Prof.Dr.Gül ERGÖR<br>(Başkan Yardımcısı) | Halk Sağlığı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | DEÜ Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.                                | Kadın    | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Prof.Dr.Neşen<br>SARIDÖMENOĞLU           | Kalp Damar<br>Cerrahisi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | DEÜ Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı               | Erkek    | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Prof.Dr. Mehmet<br>Rıza MAS              | Geriatrics                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | DEÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı                    | Erkek    | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Prof.Dr.Ayşe Ayhan<br>ÖZKUTLU            | Tıbbi Mikrobiyoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı                | Kadın    | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Prof.Dr.Müge<br>KIRAY                    | Fizyoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | DEÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı                          | Kadın    | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Prof.Dr. Serdar<br>ÖZKARDEŞLER           | Anesteziyoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | DEÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.               | Kadın    | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Prof.Dr.Selma<br>SARIOĞLU                | Pedoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Pedoloji A.D.                              | Kadın    | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Prof.Dr.Bilge KARA                       | Fizik Tedavi ve<br>Rehabilitasyon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | DEÜ FİZİK Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu                    | Kadın    | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Prof.Dr. Ayhan<br>ARICI                  | Pediyatrik<br>Endokrinoloji ve<br>Metabolizma<br>Hastalıkları                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı      | Erkek    | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Doç.Dr.M. Aylin<br>ARICI                 | Tıbbi Farmakoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı                  | Kadın    | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Doç.Dr.Murat<br>BEKTAŞ                   | Çocuk Sağlığı ve<br>Hastalıkları<br>Hemşireliği                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | DEÜ Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği | Erkek    | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Doç.Dr.Yasemin<br>SOYSAL                 | Tıbbi Biyoloji ve<br>Genetik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı             | Kadın    | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Ünvan.Dr. Ahmet Can<br>BİLGEN            | Histoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi A.D.                                       | Erkek    | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Ahmet Erhan<br>ÖZKUL                     | Sağlık İstatistikleri<br>Uzmanı İyİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | DEÜ Tıp Fakültesi İstatistik                                       | Erkek    | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |