

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HAFİF OTONOM KORTİZOL SEKRESYONU VE
NONFONKSİYONE ADRENAL ADENOMLARIN KEMİK
ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Zeynep YILDIRIM DOĞAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Füsun BALOŞ TÖRÜNER

ANKARA
ŞUBAT 2025

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HAFİF OTONOM KORTİZOL SEKRESYONU VE
NONFONKSİYONE ADRENAL ADENOMLARIN KEMİK
ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Zeynep YILDIRIM DOĞAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Füsun BALOŞ TÖRÜNER

ANKARA
ŞUBAT 2025

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıları bulunan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yasemin Erten'e, uzmanlık eğitimimin tamamlanmasındaki yardım ve katkılarından dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tezimin her aşamasında tecrübeleri ve katkıları ile yol gösteren, yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Füsün Baloş Törüner'e,

Tezimim her aşamasında değerli katkıları olan Uzm. Dr. Tuğba Barlas'a,

Birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, özellikle eşkıdemlerim Dr. İrem Pamuk, Dr. Taner Tahsin, Dr. Ömer Faruk Özkan, Dr. Tuba Kapıcı, Dr. Beyza Hilal Kından, Dr. Goncagül Gündem ve Dr. Şeyma Alacaoğlu'na

Tüm eğitim sürecim boyunca desteğini hissettiğim annem, babam, ablam ve kız kardeşlerime,

Tüm zorlukları birlikte aştığımız canım eşim Fatih Doğan'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeynep Yıldırım Doğan

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar.....	vi
FİGÜRLER	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal (HPA) Aksın Değerlendirilmesi	3
2.2. Adrenal İnsidentaloma.....	3
2.2.1. Adrenal Bez Histolojisi ve Fizyolojisi	4
2.2.2. Adrenal Bez Görüntüleme	4
2.2.3. Adrenal İnsidentalomalarda Hormon Sekresyonunun Değerlendirilmesi.....	6
2.2.3.1. Primer Hiperaldosteronizm	6
2.2.3.2. Feokromositoma.....	7
2.2.3.3. Cushing Sendromu	7
2.2.3.4. Nonfonksiyone Adrenal Adenom.....	9

2.3. HAFİF OTONOM KORTİZOL SEKRESYONU (MACS).....	10
2.3.1. Hafif Otonom Kortizol Sekresyonu İlişkili Morbiditeler	10
2.3.3. Hafif Otonom Kortizol Sekresyonu ve Tedavi	14
2.4. OSTEOPOROZ	14
2.4.1. Kemik Biyobelirteçleri.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Çalışma Dizaynı.....	20
3.1.1. MACS ve NFAA Grubu	20
3.1.2. Metabolik ve Hormonal Değerlendirilme	21
3.1.3. Biyokimyasal Değerlendirme	22
3.2. İstatiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇLAR	48
7. KAYNAKÇA	49
8. EKLER	58
8.1. EK-1 Olgı Rapor Formu	58
8.2. EK -2 Etik Kurul Onayı.....	59
9. ÖZGEÇMİŞ.....	64

KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotrofik hormon
BMAH	: Bilateral Makronodüler Hiperplazi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DEXA	: Dual Enerjili X-Ray Absorptiometri
DHEAS	: Dehidroepiandrostenadion sülfat
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DST	: Deksametazon supresyon testi
HDL	: High Density Lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
HPL	: Hiperlipidemi
IFCC	: Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu
IOF	: Uluslararası Osteoporoz Vakfı
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
LDL	: Low Density Lipoprotein
MACS	: Hafif otonom kortizol sekresyonu
NFAA	: Nonfonksiyone Adrenal Adenom
MRG	: Manyetik Rezonans görüntüleme
HU	:Hounsfield ünite

PA	: Primer hiperaldosteronizm
PAK	: Plazma Aldosteron Konsantrasyonu
PRA	: Plazma Renin Aktivitesi
P1NP	: Prokolajen tip 1 N-terminal propeptit
CTX	: Serbest kolajen çapraz bağlı C-telopeptit
UFC	: İdrar serbest kortizol düzeyi

TABLÖLAR

Tablo 1. DSÖ'ye göre DEXA tetkikinde T skoru	16
Tablo 2. MACS ve NFAA Gruplarının Demografik Özellikler ve Klinik Bulgular Yönünden Karşılaştırılması.	26
Tablo 3. MACS ve NFAA Gruplarının Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	27
Tablo 4. MACS ve NFAA Gruplarında Osteopeni/Osteoporoz Varlığı	28
Tablo 5. MACS ve NFAA Gruplarının Osteoporoz Göstergeleri Yönünden Karşılaştırılması.....	29
Tablo 6. D vitaminine göre oluşturulan grupların P1NP ve CTX yönünden Karşılaştırılması.....	30
Tablo 8. CTX ile Osteoporoz Göstergeleri Arasındaki Korelasyon	31
Tablo 9. İrisin ile Osteoporoz Göstergeleri Arasındaki Korelasyon	32
Tablo 10. FRAX skoru ile KMY, T skoru ve 1 mg DST arasında korelasyon	33
Tablo 11. MACS grubunda osteoporoz göstergeleri arasında korelasyon	34
Tablo 12. NFAA grubunda osteoporoz göstergeleri arasında korelasyon	35

FIGÜRLER

Figure 1. Hiperkortizoleminin kemik üzerine etkilerinin değerlendirilmesi..... 12

Figure 2. İrisin düzeyinin gruplar arası dağılımı 36



ÖZET

Hafif Otonom Kortizol Sekresyonu ve Nonfonksiyone Adrenal Adenomların Kemik Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Hafif otonom kortizol sekresyonu (MACS) olguları Cushing Sendromu'nun spesifik belirti ve bulguları olmadan glukokortikoid fazla salınması durumudur. Cushing Sendromu'nun osteoporoz ve buna bağlı kırık riskini arttırdığı bilinmektedir. MACS hastalarında da osteoporoz riskinin arttığına dair çalışmalar yapılmakta ancak bu konuyla ilgili araştırmalar devam etmektedir.

Çalışmamızın amacı; MACS olguları ile nonfonksiyone adrenal adenomu olanlar (NFAA) arasında osteoporoz ve kırık riski açısından farklılık olup olmadığını saptamak ve bunu daha az invaziv olan kemik biyobelirteçler ile göstermektir. Bu nedenle Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğinde adrenal adenom nedeniyle takipli olan 70 menopoz sonrası kadın hasta çalışmaya alındı. 34 MACS tanısı alan grup ile 36 NFAA saptanan grupta kemik biyobelirteçleri (P1NP, CTX) ve irisin bakılıp, çekilen DEXA ile FRAX skoru hesaplanmıştır.

Gruplar arasında osteopeni MACS grubunda anlamlı yüksek görülürken osteoporoz her iki grup arasında benzer görüldü. Kemik biyobelirteçleri (P1NP, CTX) ve irisin düzeyi gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. P1NP ile CTX arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. MACS grubunda kırık riskini klinik olarak değerlendiren FRAX skoru arttıkça, kemik yapım belirteci

olan P1NP’de azalma görülmüştür. NFAA grubunda ise DEXA L1-L4 T skoru azaldıkça, kemik yıkım belirteci olan CTX’de artış saptanmıştır. Osteopenik grupta P1NP ile femur boyun KMY arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. 1 mg DST testi ile CTX, P1NP ve irisin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda MACS ve NFAA hastalarında osteoporoz riski benzer bulunurken osteopeni MACS grubunda anlamlı yüksek görülmüştür. Ancak genel popülasyona göre hem MACS hem de NFAA grubunda osteopeni daha fazladır. Bu nedenle, her iki grup da kemik sağlığı ve kırık riski açısından takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Hafif Otonom Kortizol Sekresyonu, Kemik biyobelirteçleri, Nonfonksiyone Adrenal Adenom, İrisin

ABSTRACT

Evaluation of the Effects of Mild Autonomous Cortisol Secretion and Nonfunctioning Adrenal Adenomas on Bone

Mild autonomous cortisol secretion (MACS) refers to the condition of mild autonomous glucocorticoid excess without the specific signs and symptoms of Cushing's Syndrome. It is well known that Cushing's Syndrome increases the risk of osteoporosis and related fractures. Studies are being conducted to assess the increased risk of osteoporosis in patients with MACS; however, research on this topic is still ongoing.

The aim of this study was to determine whether there is a difference in osteoporosis and fracture risk between MACS and Nonfunctioning Adrenal Adenoma (NFAA) and to demonstrate this with non-invasive bone biomarkers. Therefore, 70 postmenopausal women who were followed up in the Endocrinology and Metabolism outpatient clinic for adrenal adenoma were included in the study. 34 patients with MACS and 36 patients with NFAA were analyzed for bone biomarkers (P1NP, CTX, Irisin) and after DEXA, FRAX score was calculated.

Among the groups, osteopenia was significantly higher in the MACS group, while osteoporosis was similar between both groups. Bone biomarkers (P1NP, CTX) and irisin levels did not differ significantly between the groups.

There was a positive correlation between P1NP and CTX. In the MACS group, as the FRAX score, which clinically evaluates fracture risk, increased; P1NP, a bone formation marker, decreased. In the NFAA group, as the DEXA L1-L4 T score decreased, CTX, a marker of bone destruction, increased. In the osteopenic group, a positive correlation was found between P1NP and femur neck BMD score. No statistically significant correlation was found between 1 mg DST test and CTX, P1NP and irisin levels.

In conclusion, the risk of osteoporosis was similar in MACS and NFAA patients, whereas osteopenia was significantly higher in the MACS group. However, compared to the general population the incidence of osteopenia is higher in both MACS and NFAA groups. Therefore, both groups should be followed up in terms of bone health and fracture risk.

Keywords: Nonfunctioning Adrenal Adenoma, osteoporosis, mild autonomous cortisol secretion, bone biomarkers, irisin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Cushing Sendromu, uzun süreli fazla glukortikoid maruziyetinden kaynaklanan önemli morbiditelere yol açan bir hastalıktır [1]. İlişkili komorbiditeler; kardiyovasküler bozukluklar, arteriyal hipertansiyon (HT), Tip 2 diabetes mellitus (DM), insülin direnci, dislipidemi, obezite, metabolik sendrom, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, vertebral kırıklar ve osteoporozdur [2].

Hiperkortizoleminin osteoklast aktivasyonu ve osteoblast inhibisyonu yaparak kemik metabolizmasını olumsuz etkilediği bilinmektedir. Yapılan birçok çalışmada Cushing Sendromu'nun osteoporoz ve buna bağlı kırık riskini arttırdığı gösterilmiştir. Endojen hiperkortizolemiye bağlı kırık riskinin %50-59 civarında olduğu tahmin edilmektedir [3-5] .

Hafif otonom kortizol sekresyonu (MACS), Cushing Sendromu'nun tipik semptom ve bulguları olmaksızın biyokimyasal olarak kortizol fazlalığı durumudur, genellikle hastalar adrenal adenom için fonksiyonelite araştırılırken tanı alır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda MACS hastalarında da osteoporoz ve kırık riskinin arttığına dair veriler mevcuttur [5-7].

Bu çalışmanın amacı; MACS ve NFAA olan hastalarda osteopeni ve osteoporoz açısından fark olup olmadığının incelenmesi, osteoporoz açısından erken tanı koymak ve bunu daha az invaziv olan kemik biyobelirteçler ile sağlamaktır.

MACS hastalarında NFAA olanlara kıyasla osteoporotik süreç açısından DEXA, FRAX skoru, irisin ve kemik yapım ve yıkım belirteçleri arasındaki ilişkiyi saptamaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal (HPA) Aksın Değerlendirilmesi

Hipotalamus diencefalonun bir bileşeni olarak endokrin sistemin düzenleyecisidir. Kortikotropin Salgılatıcı Hormon (CRH), Gonotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH), Tiroid Salgılatıcı Hormon (TRH), Somatostatin, dopamin gibi hormonları salgılar. Hipotalamustan salınan hormonlar hipofiz bezini uyarır, buradan salınan uyarıcı hormonlar ise hedef organ üzerinde etki gösterir. Bu hedef organlardan birisi de adrenal bezdir [8].

Hipotalamustan salınan CRH hormonu hipofizden ACTH sentezini uyarır. ACTH da hedef organ olan adrenal bezlerden kortizol salınımı uyarır [9].

2.2. Adrenal İnsidentaloma

Adrenal insidentaloma başka bir nedenle görüntüleme yapılırken tesadüfi tespit edilen kitlelerdir. İncelenen otopsi serilerinde adrenal adenomların ortalama görülme sıklığının %6 civarında olduğu, yaşla birlikte görülme sıklığı arttığı belirtilmiştir [10]. Tespit edildiği zaman malignite varlığı ve hormonal olarak aktif olup olmadığı değerlendirilmelidir [11].

2.2.1. Adrenal Bez Histolojisi ve Fizyolojisi

Adrenal bezin medulla ve korteks denilen iki bölümü mevcuttur; embriyolojik olarak medulla nöroektodermden, korteks ise ürogenital mezoderdemden oluşmuştur. Korteks bölgesi 3 bölgeye ayrılır; zona glomeruloza, zona fasciculata ve zona reticularis [12].

Zona glomeruloza hücrelerinden mineralokortikoidlerin salınımı gerçekleşir. Aldosteron kolon, tükürük bezi, böbrek distal ve toplayıcı tübülleri üzerinde bulunan mineralokortikoid reseptörleri üzerinden etki ederek sodyumun geri emilime, potasyum ve hidrojen iyonunun atılımına neden olur. Glukokortikoidler ve adrenal androjenler (DHEA, DHEAS, Androstendion) zona fasciculata hücrelerinden salınır. Adrenal bez medulladan ise katekolamin sentezi gerçekleşir [13].

2.2.2. Adrenal Bez Görüntüleme

Adrenal adenomların görüntülenmesinde ilk tercih bilgisayarlı tomografi (BT)'dir, eğer net değerlendirilemiyor ya da kuşku mevcutsa manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılabilir, malign hastalık şüphesinde FDG-PET BT'den yararlanılabilir [14].

BT, Hounsfield ünitesi (HU) cinsinden ölçülen birim üzerinden ve dokuların X-ışını emilimini kıyaslayarak hesaplar. Kontrast kullanılmadan yapılan çekimlerde <10 HU altında olması ve lipid içeriğinin fazla olması lezyonun benign olduğunu gösterir. Ancak benign adenomların yaklaşık %30'unda lipid

içeriği düşük olduğu için $HU > 10$ üzerinde saptanabilir, bu durumda ileri tetkik gerekebilir. Bu durumda kontrastlı BT ile wash-out hesaplanması yapılır, 10-15.dk larda hızlı kontrast kaybı benign olma olasılığını düşündürür [15].

MRG'de T2 ağırlıklı sekansa adenomlar karaciğere benzer sinyal yoğunluğuna sahiptir. Yine burada da lezyonun karakterizasyonu hücre içi lipid varlığına dayanır [16].

18-FDG PET görüntüleme malign lezyonların glukozu içeri alması ve bunun saptanmasına dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Karaciğer ile kıyaslayarak SUV değeri hesaplanmaktadır. BT/MRG sonrası lezyonun natürü hakkında şüphe devam ediyorsa yapılabilir. Ancak 10 mm den küçük lezyonların görüntülenememesi, çekim esnasında hastanın glukoz seviyesinin yüksek olması ve feokromasitomada hücre içi glukoz alımının artması gibi kısıtlıklar mevcuttur [17, 18].

Adrenal lezyonlar %10-%15 bilateral görülebilmektedir. En sık nedenleri metastaz, primer bilateral makronodüler adrenal hiperplazi ve bilateral kortikal adenomlardır. Bilateral adrenal hiperplaziler 1cm'den küçükse mikronodüler, 1cm'den büyükse makronodüler olarak isimlendirilir [19].

Adrenal karsinomların sıklığı %2 den daha az görülmektedir. Lezyonun 4 - 5 cm'den büyük olması, heterojen olması, $HU > 10$ olması, vaskülaritesinin artmış olması malign olduğunu düşündürebilir ancak kesin tanı patolojik olarak konulur. Tanıda Weiss puanlama sistemi kullanılır [20].

2.2.3. Adrenal İnsidentalomalarda Hormon Sekresyonunun Değerlendirilmesi

2.2.3.1. Primer Hiperaldosteronizm

Primer aldosteronizm, sekonder hipertansiyonun (HT) yaygın görülen bir nedenidir. Aldosteron üreten adenom, bilateral adrenal hiperplazi, idiopatik hiperaldosteronizm ve familial şeklinde görülebilir. Aldosteron hormonu reninden bağımsız olarak salgılanmakta, sodyum ve suyun tutulumu potasyumun ise atılmasına neden olmaktadır [21]. Klinik şüphe varlığında ilk olarak plazma aldosteron konsantrasyonu (PAK) ve aktif renin düzeyi (PRA) ölçülmelidir. Test öncesinde uygun koşullar sağlanmalıdır. Ölçümleri hipokalemi varlığı, yüksek tuz alımı, ilaç kullanımı etkileyebileceği gibi hastanın örnek alınmadan önce 1 saat dinlenmiş olması da önem arz etmektedir. PAK/PRA oranı < 20 olması halinde tanı dışlanır. 20-45 arasındaki değerler için testi etkileyebilecek faktörler gözden geçirilip test tekrarlanabilir, doğrulama testi yapılması gerekebilir. PAK/PRA 45 üzerinde olması, hipokalemi varlığı, görüntülemelerde adrenal adenom saptanması tanıyı kesinleştirir. Adrenal venöz örnekleme şüpheli vakalar için düşünülebilir. Tek taraflı lezyon varlığında cerrahi, bilateral olduğunda medikal tedavi ön plandadır [22] .

Primer hiperaldosteronizmlili olgularda esansiyel hipertansiyonlu hastalara kıyasla daha fazla inme, kardiyovasküler olay ve tip 2 diabetes mellitus (DM) riski mevcuttur [23].

2.2.3.2. Feokromositoma

Adrenal medullada kromaffin hücrelerinden katekolamin salgılayan tümörler feokromasitoma olarak adlandırılır. Görülme insidansı yaklaşık olarak %0.2-0.6 arasındadır, olguların bir kısmında ailesel olarak görülebilmektedir. Multipl Endokrin Neoplazmi tip 2A ve 2B sendromları, Von Hippel Lindau sendromu, Nörofibromatözis tip 1 gibi sendromlara eşlik edebildiği gibi mitokondri suksinat dehidrogenaz enzim mutasyonun görüldüğü ailesel feokromasitoma ve paraganglioma olguları da mevcuttur. Bunlar otozomal dominant kalıtım gösterirler [24]. Hastalarda genellikle hipertansiyon, taşikardi ve terleme triadı bulunur. Bunun dışında anksiyete, tremor, bulantı ve parestezi görülebilir. Ataklar birkaç dakika ya da saatlerce sürebilir. Hastalar için hipertansiyon sürekli olabileceği gibi hipotansif de seyredebilirler. Aritmi, şok, kalp yetmezliği gibi kardiyak semptomlara yol açabilir [25].

Şüphe varlığında öncelikle biyokimyasal testler yapılmalıdır. 24 saat idrarda katekolamin (norepinefrin, epinefrin ve dopamin), normetanefrin, metanefrin veya plazma metanefrin, normetanefrin düzeyi ölçülür. Tanıda en az 2-3 kat yükselme anlamlıdır [25].

2.2.3.3. Cushing Sendromu

Cushing Sendromu uzun süreli fazla glukortikoid maruziyetinden kaynaklanan bir hastalıktır. Endojen Cushing Sendromu'nun en sık görülen nedeni ACTH salgılayan hipofiz tümörlerinden kaynaklanan Cushing hastalığıdır,

daha az sıklıkta hipotalamus kaynaklı CRH fazla salınımına bağlı ve ektopik olarak ACTH üretimine bağlı da gerçekleşebilir. Cushing Sendromu ayrıca primer olarak adrenal kaynaklanan ACTH üretiminden bağımsız kortizol fazlalığı durumlarında da görülür [26]. Hastalarda klinik olarak mor strialar, proksimal myopati, hirsutizm, menstruasyon düzensizliği, santral obezite, hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı, depresyon, uyku bozuklukları, ay dede yüzü, buffalo hörgücü gibi semptomlar görülebilir [27].

Hipertansiyon (HT), kortizolün periferde lipolizi arttırması ve yağ asidi sentezini arttırmasıyla dislipidemi (HPL) ve obezite, insülin direnci, hiperkoagulopati ve venöz tromboemboli, osteoporoz, artmış kardiyovasküler hastalık riski, nöropsikiyatrik hastalıklar, immunsupresyona bağlı fırsatçı enfeksiyonlar Cushing Sendromu'nda görülebilir [28].

Klinik olarak şüphelenilen hastalarda ilk aşamada ekzojen kortizol kullanımı sorgulanmalıdır. Dışlandıktan sonra kortizol salınımını değerlendiren tarama ve tanı testleri yapılır. Düşük doz deksametazon supresyon testi (DST), gece tükürük kortizolü ve 24 saatlik serbest idrar kortizolü (UFC) başlangıç testleri arasındadır.

1 mg DST testi tarama testi olarak kullanılır. İlaç kullanımı, böbrek yetmezliği, alkol kullanımı ve deksametazonun klirensi sonucu etkileyebilmektedir. Östrojen artışı ve gebelik gibi durumlarda yanlış pozitif sonuçlar verebileceği gibi, albümin ya da seks hormon bağlayan globulin düşüklüğü de yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir. DST ile 1,8 µg/dl'den (50 nmol/litre) yüksek serum kortizol seviyeleri testin pozitif olduğunu

göstermektedir [29]. ACTH'ya bağılı Cushing Sendromunda genellikle ACTH düzeyi 20 pg/ml üzerindedir. ACTH'dan bağımsız Cushing Sendromunda ise genellikle 10 pg/ml altında seyreder [30].

Gece tükürük kortizolü 23:00 ile 24:00 saatleri arasında yapılmalıdır, doğrudan ya da çiğnenen pamuklardan toplanan tükürük kortizol sonucunun 4 nmol/ml altında olması normaldir. Tükürük kortizolünü, gece uyku siklusunun değişkenliği, sakız çiğnemek, alkol alımı, sigara kullanımı, meyan kökü alımı, gosipol ve bazı çaylar (11-B hidroksisteroid dehidrogenaz tip2 inhibisyonu yaparak) etkileyebilmektedir, o yüzden en az iki ölçüm gereklidir. 11-B hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 kortizoli kortizona çevirerek aktif glukokortikoid aktiviteyi azaltır [31].

2.2.3.4. Nonfonksiyone Adrenal Adenom (NFAA)

Adrenal insidentalomaların yaklaşık %75-80'i nonfonksiyonedir. Başlangıçta asemptomatik olanlar yıllar sonra semptomatik duruma gelebilir. NFAA olanların ileride semptomatik hale gelip gelmeyeceği konusunda bugün için net olarak ortaya konmuş bir kriter yoktur ve bu yüzden belirli aralıklarla takip edilmesi önerilmektedir. İlk 5 yıl stabil seyreden bir adrenal lezyonun rutin yakın takip ihtiyacı yoktur. Takipte hormonal değerlendirme ise tanı anından sonra yıllık olarak 5 yıl sürdürülmeli ve devamındaki değerlendirmelerin hastaya göre planlanması önerilmektedir [32].

2.3. HAFİF OTONOM KORTİZOL SEKRESYONU (MACS)

MACS, Cushing sendromu'nun tipik belirti ve bulguları olmaksızın ACTH'dan bağımsız hiperkortizolemi varlığıdır. Adrenal adenomu olan hastaların yaklaşık %30-50'sinde saptanabilmektedir [33]. Bunun yanı sıra bilateral adenomu veya hiperplazisi olan hastalarda görülme sıklığı tek taraflı adenoma göre daha fazladır. Adrenal adenomu olan hastalarda en sık görülen hormonal anormalliktir. MACS tanısı, 1 mg DST testinde kortizol değerinin 1,8 µg/dl den yüksek olması ve destekleyici olarak DHEAS, ACTH seviyelerinin düşük ya da normal olması ile konur [34].

MACS hastalarının Cushing sendromu'na dönüşmesi nadirdir, ancak Cushing sendromu'nda olduğu gibi hiperkortizoleminin neden olduğu komplikasyonlar açısından MACS hastalarının da taranması gerekmektedir. Bu bağlamda yıllık lipid paneli, Hba1c, kan basıncı kontrolü, kilo açısından takip önerilmektedir [35].

MACS olan hastalarda NFAA olan hastalara kıyasla dislipidemi, tip 2 DM, HT, obezite, kardiyovasküler olay, osteoporoz ve kemik kırığı riskinin artmış olduğu bildirilmektedir [36, 37].

2.3.1. MACS İlişkili Morbiditeler

MACS hastalığına bazı komplikasyonlar eşlik edebilmektedir. HT MACS'lı hastaların %60'ından fazlasında mevcuttur [38]. MACS hastalarında HT başlıca glukortikoid ve mineralokortikoid aktivitenin artmasıyla renin anijotensin

sistemi aktivasyon mekanizmasının sonucu olarak görülür. Ayrıca, sempatik sistem aktivasyonu sonucu beta adrenerjik agonistlere karşı duyarlılık gelişir. Aldosteron ve kortizol mineralokortikoid reseptörler üzerinde benzer bir afiniteye sahiptir [39]. 11 beta -HSD 2 enzimi kortizolün kortizona dönüşümünü katalize eder. Hiperkortizolemi durumunda bu enzim aktivesi baskılandığından, kortizol mineralokortikoid reseptör üzerinden etki gösterir. Aynı zamanda fazla kortizolün glukokortikoid reseptör üzerinden epitel sodyum kanal aktivasyonu yapması da hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur [40].

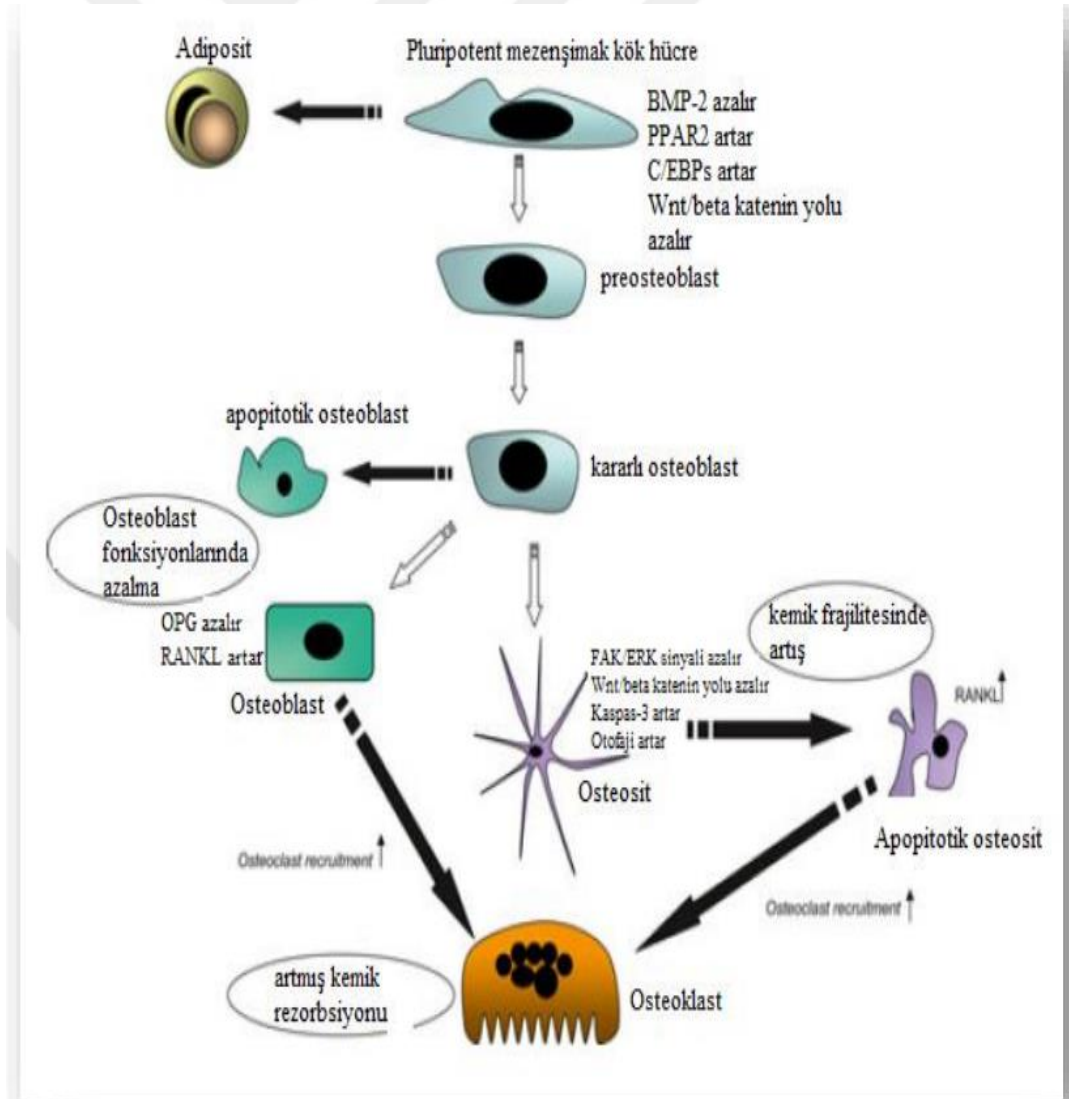
MACS hastalarında karotis intima media kalınlığının arttığı, endotel disfonksiyonu olduğu ve bundan dolayı klasik kardiyovasküler risk faktörleri olmasa dahi hafif otonom kortizol salınımının olumsuz kardiyovasküler olaylara sebep olabildiği gösterilmiştir [41].

Hiperkortizolemi, glukoneogenezi artırır, dokuların glukoz alımını engeller, insülin direncine neden olur. Hiperglisemi MACS hastalarında yaygın olarak görülebilmektedir. Tip 2 DM riskinin hiperkortizoleminin derecesi, hastanın yaşı ve adenom boyutuna bağlı değiştiği gösterilmiştir [42].

Hiperkortizolemi, osteoblastların ve osteositlerin fonksiyonlarını direkt ve indirekt olarak olumsuz etkiler. Kırık riskinde artışa neden olur. DEXA değişikliklerine bakılmaksızın hiperkortizoleminin süresi ve dozuna bağlı olarak kırık riski artmaktadır. Hiperkortizoleminin osteositler üzerinde kaspas-3 indüksiyonu yaparak apoptozu teşvik etmesi ve sonucunda remodellingin başlaması kemik mineral kaybından çok daha önce kemik kırık riskinin

artabileceğini göstermektedir. Glukokortikoidler, barsakta kalsiyum rezorpsiyonunun inhibisyonu ve böbreklerde kalsiyum atılımının artması gibi dolaylı etkilerle kemik sağlığını olumsuz etkiler. Osteoblast fonksiyonunu ve kemik oluşumunu engeller, zamanla osteoblastik aktivite kalıcı inhibe olur ve kemik yoğunluğu ve kalitesinde kayıp ve sonrasında kırığa neden olur [43].

Figure 1. Hiperkortizoleminin kemik üzerine etkilerinin değerlendirilmesi



BMP-2: kemik morfojenetik protein 2

PPARc2: peroksizom proliferatörü aktive reseptör c2

C / EBP: CAAT arttırıcı bağlayıcı proteinler

OPG: Osteoprotegerin

RANKL: nükleer faktör-jB ligandının reseptör aktivatörü

FAK / ERK: Fokal adhezyon kinazlar / hücre dışı sinyaller – düzenlenmiş kinazlar

* Increased serum osteoprotegerin in disorders characterized by persistent immune activation or glucocorticoid excess--possible role in bone homeostasis (2001) makalesinden alınmıştır [44].

İtalya’ da çok merkezli yapılan bir çalışmada MACS’ lı hastaların yeni vertebral kırık geliştirme riskinin, NFAA grubuna göre önemli ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmanın başında MACS grubundaki hastaların %55,6’sında kırık varken, 2 yıl sonra bu oran %81,5’e çıkmıştır. NFAA grubunda ise bu oran anlamlı bir değişim göstermemiştir. MACS hastalarında, kemik mineral yoğunluğu (KMY) değişmezken, spinal deformite indeksi kötüleşmiştir. Bu da MACS’ın kemik kırılabilirliğini artırdığını göstermektedir [45].

Yapılan başka bir çalışmada MACS hastalarda vertebral kırık prevalansının NFAA’lı hastalara göre 4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir [7, 46]. Adrenalektomi yapılan hastalar ile konservatif olarak takip edilenler arasında yapılan küçük bir retrospektif karşılaştırmalı çalışmada, adrenalektomi yapılan hastalarda yeni vertebral kırık riskinin 5 kat daha düşük olduğu görülmüştür [47].

Birçok çalışma, MACS olan hastalarda yeni kırık riskinin kemik mineral yoğunluğu kaybının derecesi ile uyumsuz olduğunu göstermiştir; bu da kırık riskinin artmasına yoğunluktan ziyade kemik kalitesindeki azalmanın katkıda bulunduğunu düşündürmektedir [7, 45, 48].

2.3.3. MACS Tedavisi

MACS hastalarında tipik semptom ve bulgular olmadığı için genellikle tedavi kararı komplikasyonların varlığına dayanır. Her hastaya yaşam tarzı değişikliği önerilmelidir.

Birkaç çalışmada adrenalektomi sonrası metabolik komplikasyonlarda iyileşme olduğu gösterilmiştir [49]. Genel olarak Tip 2 DM , HT ve osteoporoz gibi metabolik komplikasyonlar tedaviyle kontrol altına alınamıyorsa ve hastanın yaşı genç ise adrenalektomi düşünülebilir [50].

Ancak hangi hastanın operasyona verileceği konusunda multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. Eşlik eden hastalıklar, yaş, adenomun boyutu, DST testi sonrası kortizol seviyesinin ne kadar yüksek olduğu, end-organ hasarı varlığı gibi cerrahi kararı alınmadan önce değerlendirmesi gereken çok parametre mevcuttur. Bu konuda daha somut verilerle ilerlenebilecek çalışmalara ihtiyaç vardır [51].

2.4. OSTEOPOROZ

Osteoporoz, kemik kaybı ve kırılabilirliğe artmış yatkınlıkla seyreden kronik bir kemik metabolizma hastalığıdır. Yaşlı nüfusun artmasıyla birlikte sık görülen

bir toplum sağlığı problemi olarak dikkati çekmektedir. Postmenopozal kadınlarda %30 sıklığında görüldüğü tahmin edilmektedir [52].

İleri yaşı, kadın cinsiyet, düşük vücut kitle indeksi (VKİ), ebeveynlerde kalça kırığı öyküsü, sigara, alkol kullanımı, uzun süre steroid kullanımı gibi nedenler de osteoporoza katkıda bulunmaktadır [53].

Osteoporoz ve buna bağlı kırıklar yaşı popülasyonda mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Özellikle kalça kırığına bağlı ölümler genelde kırık sonrası ilk 3-6 ayda meydana gelmektedir. Yüksek riskli kişilerin erken değerlendirilmesi ve tedavisi bu konuda önem arz etmektedir [53, 54].

Tarama amaçlı rutin kullanılan kemik mineral yoğunluğu (KMY)'nın kantitatif ölçüm yöntemi DEXA'dır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) osteoporozu KMY'nun pik kemik kitlesinden (yani 35 yaşındaki bir kadının normatif ortalamasının altında olan standart sapma üniteleri olarak ölçen T skoru) -2.5 standart sapmadan daha az olarak olması şeklinde tanımlar. KMY' da standart sapmadan her birim azalmada kırık riskinin arttığı gösterilmiştir [52]. Ancak bu ölçüm yönteminin osteoporoza bağlı kırık riskini tahmin etmekte kısıtlılıkları mevcuttur [55]. KMY, kemik kütlesinin bir ölçüsüdür, ancak kemik kalitesini veya mikro yapısını doğrudan değerlendiremez. Yapılan araştırmalar, KMY'nun düşük olduğu bireylerin bazı durumlarda kırık yaşamadığını, bazı yüksek KMY'na sahip bireylerin ise kırık riskine sahip olduğunu göstermektedir. Bu durum, KMY'nun kırık riskini öngörmede tek başına yetersiz kalabileceğini göstermektedir. Obez bireylerde DEXA ölçümleri, yumuşak doku miktarının fazla

olması nedeniyle olduğundan yüksek çıkabilir. Benzer şekilde, omurga bölgesinde dejeneratif değişiklikler (örneğin osteofitler veya aort kalsifikasyonu) KMY değerlerini yanlış bir şekilde artırabilir [56].

Tablo 1. DSÖ'ye göre DEXA tetkikinde T skoru

Sınıflama	T skoru (kalça ve/veya lomber vertebra)
Normal kemik dansitesi	-1 ve üzeri
Osteopeni (Düşük kemik dansitesi)	-1 ile -2.5 arasında
Osteoporoz	-2.5 ve altı

DEXA ile yapılan KMY ölçümleri osteoporoz teşhisinde altın standart olarak kabul edilse de, belirli klinik durumlarda yetersiz olabilir. Özellikle DM, hiperkortizolizm (Cushing Sendromu), böbrek hastalıkları ve uzun süreli kortikosteroid kullanımı gibi durumlarda DEXA ölçümü yanıltıcı olabilir ve ek değerlendirme yöntemlerine ihtiyaç duyulabilir [56].

FRAX Skoru

FRAX skoru, DSÖ'nün 40 ile 90 yaş arasındaki kişilerde kırık riskini değerlendirmek için düzenlediği bir algoritmadır. Ülkelere göre kişiselleştirilmiştir. Yaş, kilo, boy, sigara, alkol kullanımı, ebeveynde kalça kırığı öyküsü, steroid kullanımı ve romatizmal hastalık öyküsü bu skorda değerlendirilir. 10 yıl içerisinde major osteoporotik kırık ve kalça kırığı gerçekleşme riskini verir. Major osteoporoz kırık riskinin %20 üzerinde olması

ve/veya kalça kırık riskinin %3 üzerinde olması FRAX skorunun yüksek riskli olduğunu gösterir [57].

2.4.1. Kemik Biyobelirteçleri

Kemik biyobelirteçleri klinik uygulamada hastaları radyasyona maruz bırakmadan osteoporotik süreç hakkında fikir verebilen risksiz bir incelemedir.

Kemik belirteçleri, kemiğin oluşum ve rezorbsiyonunu nicel ve nitel olarak değerlendirilmesine olanak sağlar. Kemik yapım belirteçleri arasında osteokalsin, tip1 kolajen propeptitleri ve alkalen fosfataz yer alır. Kemik yıkım belirteçleri arasında ise Tip 1 kolajen telopeptitleri, pridinolin ve hidroksipridinolidin yer alır [58].

Tip 1 kolajen pridinyum halka yapıları ile birbirine bağlı üçlü sarmal bir proteindir. Kemik oluşumuna osteoblastlar öncülük eder, Tip 1 kolajeni sentezler. Tip 1 kolajenin N-terminal propeptiti (P1NP) ve C-terminal propeptiti (P1CP) ise öncelikle yapım belirteçleri olarak kullanılır [59].

P1NP trimerik yapıdadır, ancak vücut sıcaklığında monomerik forma dönüşür, yarılanma ömrü ortalama 10 saat olarak belirlenmiştir, diğer belirteçlerin aksine gıda alımından etkilenmemektedir [58]. P1NP, osteoporoz tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılabilir. Anabolik tedavilerde (Teriparatid, Romosuzumab) tedavinin başında ilk 3 ay hızla yükselir, 3-6 ay içerisinde pik yapar sonrasında kemik döngüsünün dengeye girmesiyle P1NP seviyeleri yavaş yavaş düşmeye başlar. Anti-rezorptif tedavi (Bifosfanatlar, Denosumab,

Raloksifen) alan hastalarda P1NP tedavinin başlangıcından itibaren düşüş görülür. Tedavi başlangıcına göre en az %20' lik bir azalmanın KMY'nda önemli bir artışın olabileceğini göstermektedir. P1NP takibi, özellikle tedaviye erken dönemde yanıtı değerlendirmek ve hastanın ilaç uyumunu kontrol etmek açısından önemlidir [60].

CTX ve NTX sırasıyla tip1 kolajenin N telopeptit ve C telopeptit yıkım ürünleridir. Kemik döngüsünün arttığı durumlarda serum ve idrarda düzeyleri artar [61]. CTX ölçümleri sirkadiyen ritim, açlık, tokluk ve böbrek fonksiyonlarından etkilenebilir [62, 63]. CTX ölçümü için kan örneği, gece boyunca aç kaldıktan sonra, 07:30 ile 10:00 arasında alınmalıdır, tokluk CTX düzeylerinin düşük ölçülmesine neden olabilmektedir [62].

İrisin FN5 (Fibronectin Tip3 içeren protein 5)'in proteolizi sonucu sentezlenen, 112 aminoasitten oluşan iskelet kasından kana salınan miyokindir. Başta iskelet kası olmak üzere mide, pankreas, karaciğer, dalak, beyin ve testisten salınımı gerçekleşir [64].

İrisin egzersizle birlikte beyaz adipöz dokusunun kahverengi adipöz dokusuna dönüşümünü arttırarak enerji harcanmasını sağlar, adipöz dokuda yağ oksidasyonunu arttırarak kilo kaybına sebep olur. İrisinin, insülin duyarlılığını arttırdığı, anti-inflamatuvar ve anti-apoptotik etkisi olduğu gösterilmiştir [65].

Yapılan çalışmalarda Tip 2 DM olan hastalarda kontrol grubuna göre irislin düzeyinin daha düşük olduğu görülmüştür, hatta nöropati ve makrovasküler

komplasyonları olanlarda daha düşük saptanmış olup irisin düzeyinin bu komplasyonlar için bir belirteç olabileceği üzerinde durulmaktadır [66].

Son araştırmalar, irisin hormonunun kemik dokusu üzerinde olumlu etkileri olabileceğini göstermektedir. Özellikle osteoporoz gibi kemik kaybıyla karakterize edilen hastalıklarda irisin düzeylerinin önemli olabileceği düşünülmektedir. İrisin, osteoblast aktivitesini artırarak yeni kemik oluşumunu teşvik edebilir ve kemik yoğunluğunu artırabilir. Egzersiz, osteoporoz riskini azaltan önemli bir faktördür ve egzersizle birlikte irisin düzeylerinde artış gözlemlenmiştir [64].

İrisin hem osteogenez hem osteoklastogenezi düzenleyerek çift yönlü çalışan bir miyokindir.

Ayrıca postmenopozal kadınlarda osteoporotik olanlarda osteoporozu olmayanlara göre daha düşük irisin düzeyi saptanmıştır, düşük irisin düzeyinin kırık riskini arttırdığı gösterilmiştir [67]. Bu bulgular irisinin osteoporoz için öngörücü olduğu ve prognostik değeri olduğuna işaret etmektedir.

Oofektomi yapılmış kemirgenlere irisin uygulanan bir çalışmada kemik kütlesinin arttığı gözlenmiştir. İrisinin α V integrin kaynaklı ERK/STAT yolunu aktive ederek osteogenez teşvik ettiği, bone morfogenetik protein 2 (BMP2) ekspresyonunu ve BMP/SMAD sinyal aktivasyonunu artırdığı tespit edilmiştir [68, 69].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ocak 2024 – Aralık 2024 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniğine başvuran, adrenal adenom saptanmış olan kişiler incelendi. MACS tanısı alan postmenopozal kadınlar ve yaş, cinsiyet, ek hastalıkları benzer olan NFAA'lı olan postmenopozal kadın hastalar çalışmaya alındı. Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (25.12.2023 tarihli toplantı, Karar no: 031) onay alındı. Tüm hastalara çalışma öncesi bilgi verilerek yazılı onam formları alındı.

3.1. Çalışma Dizaynı

3.1.1. MACS ve NFAA Grubu

Bu çalışma tek merkezli, kesitsel, girişimsel olmayan ilaç dışı klinik çalışmadır. Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde NFAA ve MACS tanısı olan hastalar dahil edildi.

Hipofizer kaynaklı Cushing hastalığı, aşikar Cushing Sendromu, ekzojen steroid kullanımı olanlar, feokromasitoma, primer hiperaldosteronizm olanlar, hipertiroidi, hiperparatiroidi, hipogonadizm gibi sekonder osteoporoza yol açabilecek endokrinolojik hastalığı olanlar, Paget ve Osteogenesis İmperfekta gibi primer kemik hastalığı olanlar, postmenopozal olmayan kadınlar, erkekler,

gebeler, kemik metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanımı olanlar ve 18 yaşından küçük olgular çalışmaya alınmadı.

NFAA grubu MACS hastalarının yaşı eşlenecek şekilde adrenal adenomu olan ancak herhangi bir hormon salgılanması saptanmayan postmenopozal kadın hastalardan alındı. Yaş, cinsiyet, boy, VKİ ve fizik muayene bulguları kaydedildi. Hastaların Tip 2 DM, dislipidemi, HT ve diğer ek hastalıkları, sigara kullanımı, sürekli kullandıkları ilaçlar sorgulandı ve kaydedildi.

3.1.2. Metabolik ve Hormonal Değerlendirilme

Poliklinik istemlerinde olan ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi laboratuvarlarında çalışılan; tam kan sayımı, açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, HbA1c, total kolesterol, LDL Kolesterol, trigliserid ve HDL Kolesterol değerleri kaydedildi. Hastalardan rutin tetkikleri için kan alındığı sırada P1NP, CTX, D vitamini, parathormon bakıldı, sonradan çalışılmak üzere irisin için 5 ml venöz kan örneği alındı ve santrifüj edilerek - 80 °C 'de saklandı. Postmenopozal dönemde DEXA'sı olmayan hastalara endikasyon dahilinde DEXA çekildi.

Olguların bazal serum kortizol düzeyi, plazma ACTH düzeyi, serum DHEAS düzeyi, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi ve 1 mg DST testi ölçüm sonuçları kaydedildi.

MACS, görüntüleme ile adrenal adenom saptanan, fonksiyonallite testi olarak yapılan 1 mg DST sonrası sabah 08:00'de ölçülen serum kortizol değeri 1,8

$\mu\text{g/dl}$ üstü olan, klinik olarak Cushing Sendromu bulgularının olmadığı hastalar olarak değerlendirildi [33].

DM tanısı açlık plazma glukozu $\geq 126 \text{ mg/dl}$ ve/veya $\text{HbA1c} \geq \%6,5$ veya 75 gr Oral glukoz tolerans testi (OGTT)'de 2. saat plazma glukozu $\geq 200 \text{ mg/dl}$ olması olarak tanımlandı [70].

Sistolik kan basıncı $\geq 140 \text{ mmHg}$ ve/veya diyastolik kan basıncı $\geq 90 \text{ mmHg}$ tespit edilmesi Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporuna göre HT olarak tanımlandı [71].

Dislipidemi tanısı Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Hiperlipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na göre total kolesterol $>240 \text{ mg/dl}$, LDL kolesterol $>160 \text{ mg/dl}$, trigliserid $>200 \text{ mg/dl}$ olarak tanımlandı. Tip 2 DM' u olan hastalar için LDL $>100 \text{ mg/dl}$ ve trigliserid $>150 \text{ mg/dl}$ değeri, dislipidemi için sınır değer olarak kabul edildi[72].

Osteoporoz tanısı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzuna göre KMD femur boyun ve/veya lumbal L1-L4 T skoruna göre -2.5 ve altı osteoporoz, T skoru -2.5 ile -1 arası osteopeni olarak kabul edildi [57].

3.1.3. Biyokimyasal Değerlendirme

Serum bazal kortizol düzeyi ve DST sonrası kortizol düzeyi, 'Beckman Coulter DxI 800' (USA) cihazı ile, ACTH düzeyi (Siemens Immulite 2000, Germany) ile, DHEAS düzeyi Access Immunoassay Sistemleri ile (Beckman

Coulter A10826, USA) ölçüldü. 24 saatlik idrar kortizol düzeyi elektrokemiluminesans metodu ile ölçüldü.

Total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri enzimatik kalorimetre yöntemi (Beckman Coulter AU2700, USA) ile çalışıldı.

Serum glukoz düzeyi hekzokinaz ile enzimatik referans yöntem ile, HbA1c düzeyi yüksek performanslı likid kromatografisi ve kitle spektroskopisi yöntemiyle bakıldı. P1NP ve CTX Elektrokemilüminesans ("ECLIA" - electrochemiluminescence immunoassay) sandviç yöntemiyle Roche Cobas e601 cihazında çalışıldı.

İrisin Elabscience Human, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle A&D Group Genetik Merkezinde çalışıldı. İrisin için adımlar takip edilerek çalışıldı. Analize başlamadan önce tüm reaktifler ve serum numuneleri oda sıcaklığına (22-24°C) getirildi. Ardından standart numune açıldı ve kit protokolüne göre seri sulandırmalar yapıldı. Hazırlanan standartlardan her bir kuyucuğa 50 µL eklendikten sonra diğer kuyucuklara da serum numunelerinden 40 µL eklendi. Ardından standart numuneler dışında serum numunelerinin üzerine 10 µL antikor eklenerek kuyucukların kenarında kısa bir pipetaj yapıldı. Tüm numune ve standartların üzerine 50 µL streptavidin-HRP eklendi ve plate üzeri seal kapatıcı kullanılarak sıkıca kapatıldı. Tüm içeriğin homojen halde dağılması için plate kenarına vuruldu ve ardından 37°C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda mindray (MW-12A, Çin) marka plate yıkayıcı ile 5 tekrarlı 300 µL 1X yıkama tamponu (kit içerisinde 25X

konsantredir, distile su ile seyreltildi) ile yıkandı. Yıkama tamamlandıktan sonra plate ters çevrilerek içinde sıvı damlası kalmadığından emin olunana kadar ters çevrilerek yukarı aşağı şeklinde sallandı. Sonra tüm kuyucuklara 50 µL Solüsyon A ve Solüsyon B eklendikten sonra plate üzeri seal ile kapatıldı ve 10 dakika 37°C' de inkübasyon yapıldı. İnkübasyon sonunda yine tüm kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu eklendi ve Heales (MB-580, Çin) 450 nm dalga boyunda okuma yapıldı. Okuma sonunda elde edilen OD değerleri kayıt edildi. Elde edilen değerler standart curve analizi ile standart numuneler kullanılarak numunelere ait konsantrasyon hesaplandı.

3.2. İstatiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS 26.0 paket programıyla yapılmıştır. Verilerin tanımlanmasında kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma veya ortanca, çeyreklikler arası genişlik değerleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, çarpıklık değeri, basıklık değeri ve Kolmogorov-Smirnov ile değerlendirilmiştir.

Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ki kare testi veya Fisher's Exact testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırmalarında Student t testi veya Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

$p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, 34 MACS, 36 NFAA olmak üzere toplam 70 postmenopozal kadın hasta dahil edilmiştir.

MACS grubunun yaş ortalaması $61,2 \pm 8,3$ yıl olarak hesaplanmıştır. MACS grubunda % 67,6 (n =23) Tip 2 DM, %67,6 (n =23) HT, %67,6 (n =23) dislipidemi ve %55,9 (n =19) obezite saptanmıştır.

NFAA grubunun yaş ortalaması $59,3 \pm 7,1$ yıl olarak hesaplanmıştır. NFAA grubunda %41,7 (n =15) Tip 2 DM, %41,7 (n =15) HT , % 44,4 (n=16) dislipidemi, %63,9 (n =23) obezite saptanmıştır.

MACS grubunda %47,1 (n=16), NFAA grubunda ise %22,2 (n=8) olguda bilateral adenom olduğu hesaplanmıştır (p=0,029). MACS grubunun %41,2'sinin (n =14) sigara kullandığı, NFAA grubunda ise %27,8 (n =10) sigara kullanımı olduğu görülmüştür.

MACS ve NFAA grupları ailede kırık öyküsü açısından değerlendirdiğinde NFAA grubunda anlamlı yükseklik görülmüştür (p =0,025).

Bilateral adenomu olan MACS grubunda (n =16) ise osteopeni oranı %62,5, osteoporoz oranı %12,5 olarak görülmüştür. Bilateral adenomu olan NFAA grubunda (n =8) osteopeni oranı %71,4 osteoporoz %14,33 olarak görülmüştür, istatistiksel açıdan osteopeni ve osteoporoz görülme sıklığı anlamlı farklılık göstermemiştir (sırasıyla p=0,679 ve p=0,907).

Tablo 2. MACS ve NFAA Gruplarının Demografik Özellikler ve Klinik Bulgular Yönünden Karşılaştırılması.

	MACS (n=34)		NFAA (n=36)		P
Yaş (yıl)	61,2±8,3		59,3±7,1		0,313 ¹
VKİ (kg/m²)	31,0±1,2		31,2 ±0,8		0,167 ¹
HT, n (%)					
Yok	11	%32,4	21	%58,3	0,029³
Var	23	%67,6	15	%41,7	
Tip 2 DM, n (%)					
Yok	11	%32,4	21	%58,3	0,029³
Var	23	%67,6	15	%41,7	
Dislipidemi, n (%)					
Yok	11	%32,4	20	%55,6	0,051 ³
Var	23	%67,6	16	%44,4	
Obezite, n (%)					
Yok	15	%44,1	13	%36,1	0,494 ³
Var	19	%55,9	23	%63,9	
Sigara, n (%)					
Yok	20	58,8	26	72,2	0,238 ³
Var	14	41,2	10	27,8	
Ailede kırık öyküsü, n (%)					
Yok	34	100,0	30	83,3	0,025⁴
Var	0	0,0	6	16,7	
Bilateral adenom, n (%)					
Yok	18	52,9	28	77,8	0,029³
Var	16	47,1	8	22,2	

¹ttest, ortalama±standart sapma, ²Mann Whitney U, ortanca (çeyreklikler arası genişlik), ³Ki kare, n (%), ⁴Fisher Exact test, n (%)

Tablo 3. MACS ve NFAA Gruplarının Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

	MACS (n=34)	NFAA (n=36)	P
BUN (mg/dL)	18,24 ±5,83	14,64 ±5,87	0,012¹
Kreatinin (mg/dL)	0,85 ±0,21	0,70 ±0,11	<0,001¹
Ürik asit (mg/dL)	5,58 ±1,25	4,88 ±1,30	0,026¹
Glukoz (mg/dL)	98,5 (92,25-133,50)	97,0 (90,00-111,50)	0,290 ²
Bazal kortizol (µg/dL)	17,17 ±5,49	15,07 ±5,64	0,126 ¹
1 mg DST sonrası kortizol (µg/dL)	3,10 (2,57-4,37)	1,20 (0,84-1,32)	<0,001²
2 gün 2 mg DST sonrası kortizol (µg/dL)	2,23 (1,82-3,22)	-	-
ACTH (pg/mL)	9,08 (5,81-11,90)	18,00 (12,00-22,70)	<0,001²
DHEAS (µg/dL)	45,0 (28,13-61,90)	55,0 (28,75-97,00)	0,039²
24 saat İdrar kortizol (µg/dL)	114,00 (30,60- 149,00)	15,75 (10,25-49,25)	0,014²
Kalsiyum (mg/dL)	9,75 ±0,45	9,60±0,42	0,163 ¹
ALP (U/L)	75,06 ±19,86	81,44±25,82	0,252 ¹
Fosfor (mg/dL)	3,94 ±0,58	3,71±0,45	0,057 ¹
PTH (pg/mL)	64,84 ±30,78	62,19±24,71	0,692 ¹
Vitamin D (ng/mL)	19,18 ±9,11	19,21±12,30	0,989 ¹

MACS ve NFAA grupları arasında BUN (p=0,012), kreatinin (p<0,001), ürik asit (p=0,026), 1 mg DST (p<0,001), ACTH (p<0,001), DHEAS (p=0,039) ve 24 saat idrar kortizolü (p=0,014) değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (Tablo 3).

MACS ve NFAA grupları arasında osteopeni anlamlı olarak MACS grubunda yüksek saptandı ($p=0,0449$), osteoporoz açısından ise iki grup arasında farklılık saptanmadı.

Tablo 4. MACS ve NFAA Gruplarında Osteopeni/Osteoporoz Varlığı

	MACS (n=34)		NFAA (n=36)		P
Osteopeni, n (%)					
Yok	7	%22,58	12	%36,36	0,0449¹
Var	24	%77,42	21	%63,64	
Osteoporoz, n (%)					
Yok	31	%91,18	33	%91,67	1²
Var	3	%8,82	3	%8,33	

¹Ki kare, n (%), ²Fisher Exact test, n (%)

MACS ve NFAA grupları arasında osteoporoz göstergeleri yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$), (Tablo 5).

Tablo 5. MACS ve NFAA Gruplarının Osteoporoz Göstergeleri Yönünden Karşılaştırılması.

	MACS (n=34)	NFAA (n=36)	P
P1NP (ng/mL)	51,14 ±22,8	58,86 ±22,31	0,157 ¹
CTX (pg/mL)	372,70 ±229,93	441,54 ±204,30	0,069 ¹
İrisin *(ng/mL)	7,22 (6,09- 8,30)	7,00 (5,9 - 8,96)	0,895 ²
FRAX majör	6,40 (3,88- 8,85)	5,10 (4,10 - 9,20)	0,852 ²
FRAX Kalça	0,60 (0,20 -1,75)	0,40 (0,20 - 0,90)	0,324 ²
L1-L4 Tskoru	-1,20 (-2,00- 0,10)	-0,70 (-1,50 - 0,00)	0,314 ²
Femur boyun T skoru	-1,15 (-1,90; -0,40)	-1,00 (-1,50; -0,40)	0,475 ²
Lomber KMY (gr/cm²)	0,91 ±0,18	0,97 ±0,15	0,163 ¹
Femur KMY (gr/cm²)	0,73 ±0,09	0,80 ±0,13	0,281 ¹

¹t test, ortalama±standart sapma, ²Mann Whitney U, ortanca (çeyreklikler arası genişlik).

* n=63 (MACS grubu n =28; NFAA grubu n =35)

D vitamini düzeyine (25-OH D vitamini için eksiklik <20 ng/ml olarak belirlendi [73].) göre gruplar arasında P1NP ve CTX değeri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) .

Tablo 6. D vitaminine göre oluşturulan grupların P1NP ve CTX yönünden Karşılaştırılması

Vitamin D, n	CTX	p	P1NP	p
Vitamin D <20 (n=41)	431,13±238,7	0,254 ¹	56,50±24,6	0,512 ¹
Vitamin D >20 üstü (n=29)	369,13±175,9		52,77±19,3	

¹t test, ortalama±standart sapma

Osteopenik hastalarda P1NP ile femur KMY ($r=0,310$, $p=0,038$) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur.

Tablo 7. P1NP ile Osteoporoz Göstergeleri Arasındaki Korelasyon

Değişkenler		Tüm Grup	Osteopenik*
L1-L4 T skoru	r	0,013	0,194
	p	0,919	0,206
Femur boyun T skoru	r	0,081	0,198
	p	0,508	0,192
Lomber KMY	r	0,104	0,231
	p	0,402	0,137
Femur KMY	r	0,167	0,310*
	p	0,171	0,038

Pearson veya Spearman korelasyon testi * $p<0,05$.

*n=45

Tüm grup ve osteopenik hastalarda, CTX ile osteoporoz göstergeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 8. CTX ile Osteoporoz Göstergeleri Arasındaki Korelasyon

Değişkenler		Tüm Grup	Osteopenik*
L1-L4 T skoru	r	-0,066	0,191
	p	0,590	0,214
Femur Boyun T skoru	r	-0,130	0,100
	p	0,287	0,512
Lomber KMY	r	-0,044	0,178
	p	0,725	0,253
Femur KMY	r	-0,022	0,252
	p	0,856	0,095

Pearson veya Spearman korelasyon testi * $p<0,05$

*n=45

Katılımcılardan tüm grupta ve 60 yaşın altında olanlarda, irisin ile osteoporoz göstergeleri ve 1 mg DST sonucu arasında korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 9. İrisin ile Osteoporoz Göstergeleri Arasındaki Korelasyon

İRİSİN			
Değişkenler		Toplam	Yaş<60
FRAX majör	r	-0,189	-0,231
	p	0,142	0,236
FRAX kalça	r	-0,126	-0,246
	p	0,330	0,206
L1-L4 T skoru	r	-0,033	-0,208
	p	0,799	0,298
Femur Boyun T skoru	r	0,111	0,157
	p	0,389	0,426
Lomber KMY	r	-0,029	-0,237
	p	0,825	0,235
Femur KMY	r	0,157	0,161
	p	0,222	0,413
1 mg DST sonrası kortizol	r	-0,068	0,096
	p	0,596	0,626

Spearman korelasyon testi *p<0,05

FRAX majör ile L1-L4 T skoru ($r=-0,480$, $p=0,007$), femur boyun T skoru ($r=-0,664$, $p<0,001$), lomber KMY ($r=-0,497$, $p=0,005$) ve femur KMY arasında ($r=-0,574$, $p=0,001$) negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur.

FRAX kalça ile L1-L4 T skoru ($r=-0,504$, $p=0,005$) femur boyun T skoru ($r=-0,948$, $p<0,001$), lomber KMY ($r=-0,499$, $p=0,005$), femur KMY ($r=-0,820$, $p<0,001$) arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur.

Tablo 10. FRAX skoru ile KMY, T skoru ve 1 mg DST arasında korelasyon

Değişkenler		FRAX majör	FRAX Kalça
L1-L4 T skoru	r	-0,480 ^{**}	-0,504 ^{**}
	p	0,007	0,005
Femur Boyun T skoru	r	-0,664 ^{**}	-0,948 ^{**}
	p	<0,001	<0,001
Lomber KMY	r	-0,497 ^{**}	-0,499 ^{**}
	p	0,005	0,005
Femur KMY	r	-0,574 ^{**}	-0,820 ^{**}
	p	0,001	<0,001
1 mg DST sonrası kortizol	r	-0,348	-0,328
	p	0,055	0,071

Spearman korelasyon testi *p<0.05, **p<0.05

Tablo 11. MACS grubunda osteoporoz göstergeleri arasında korelasyon

		1mg DST Sonrası kortizol	P1NP	CTX	FRAX Major	FRAX Kalça	L1-L4 T Skoru	Femur boyun T skoru	İrisin	D vitamini
1 mg DST Sonrası kortizol	r	1,00	-0,038	,067	,-221	,-136	,049	,004	,099	,077
	p	.	0,829	0,706	0,20 9	0,441	0,787	0,982	0,616	0,667
P1NP	r	-0,038	1,00	,736**	- ,380*	,-356*	,192	,282	-,165	-,223
	p	0,829	.	,000	,027	,0039	,285	,106	0,401	,206
CTX	r	,067	,736**	1,00	-0,95	-,062	,127	-,009	-,163	-,235
	p	0,706	,000	.	0,59 2	,729	,480	,961	,409	,180
FRAX major	r	,-221	-,380*	-0,95	1,00	,932**	-,569**	-,853**	-,237	,009
	p	0,209	,027	0,592	.	,000	,001	,000	,224	,959
FRAX Kalça	r	-,136	-,356*	-,062	,932*	1,00	-,594**	-,953**	-,196	-,019
	p	0,441	,0039	,729	,000	.	,000	,000	,318	,916
L1-L4 T skoru	r	,049	,192	,127	- ,569*	- ,594**	1,00	,594**	,131	,350*
	p	0,787	,285	,480	,001	,000	.	,000	,514	,046
Femur boyun T skoru	r	,004	,282	-,009	- ,853*	- ,953**	,594**	1,00	,163	,048
	p	0,982	,106	,961	,000	,000	,000	.	,408	,785
İrisin	r	,099	-,165	-,163	-,237	-,196	,131	,163	1,00	,155
	p	0,616	0,401	,409	,224	,318	,514	,408	.	,431
D vitamini	r	,077	-,223	-,235	,009	-,019	,350*	,048	,155	1,00
	p	0,667	,206	,180	,959	,916	,046	,785	,431	.

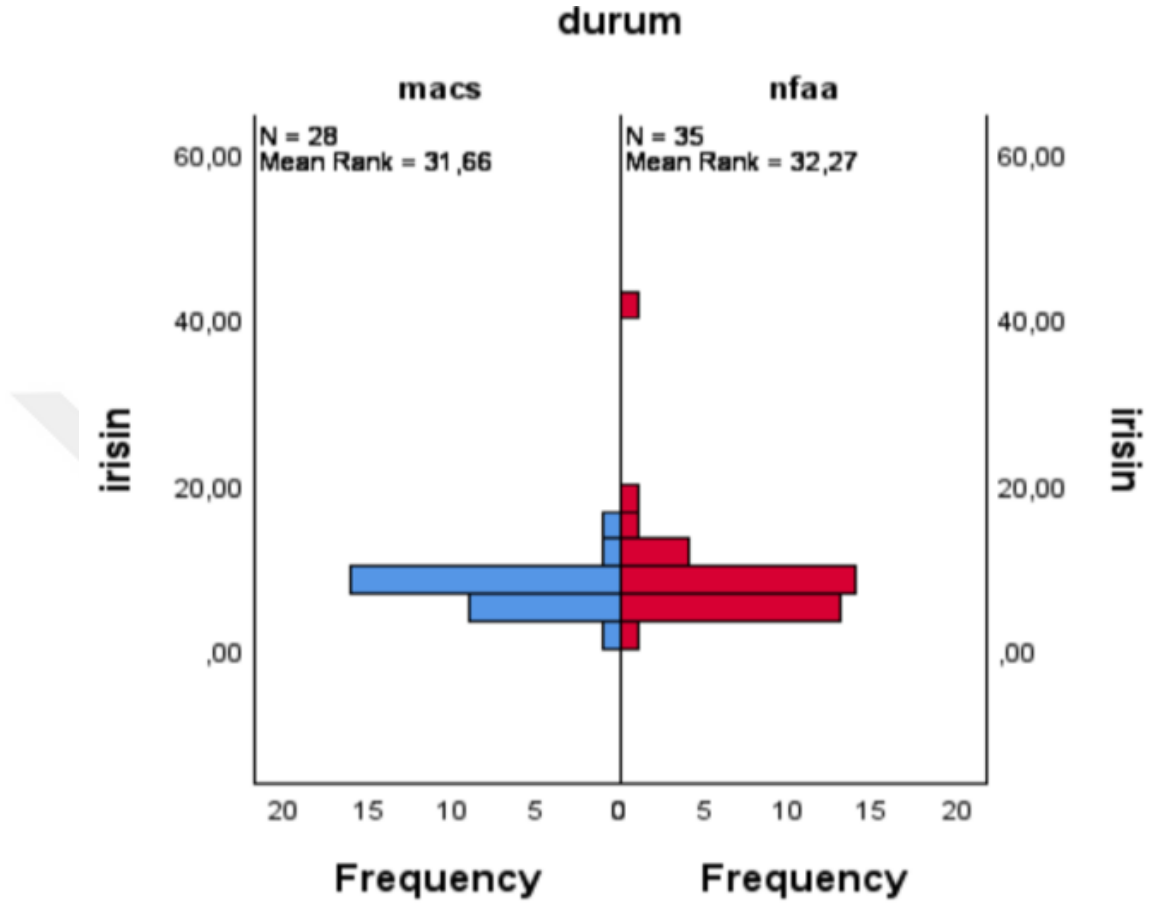
MACS grubunda P1NP ve CTX arasında pozitif korelasyon, P1NP ile FRAX
majör ve FRAX kalça arasında negatif korelasyon bulunmuştur.

Tablo 12. NFAA grubunda osteoporoz göstergeleri arasında korelasyon

Değişkenler										
		1mg DST	P1NP	CTX	FRAX Major	FRAX Kalça	L1-L4 T skoru	Femur boyun T skoru	İrisin	D vit
1 mg DST sonrası kortizol	r	1,00	- ,137	- ,120	-,114	-,077	-,141	,108	- ,221	- ,157
	p	.	,424	,487	,510	,656	,410	,532	,201	,361
P1NP	r	- ,137	1,00	,498**	-,078	-,077	-,211	-,109	,136	- ,012
	p	,424	.	,002	,650	,655	,218	,527	,437	,945
CTX	r	- ,120	,498**	1,00	,136	,132	-,343*	-,289	- ,084	,217
	p	,487	,002	.	,430	,442	,040	,087	,630	,203
FRAX major	r	- ,114	- ,078	,136	1,00	,720**	-,307	- ,564**	- ,137	,383*
	p	,510	,650	,430	.	,000	,068	,000	,434	,021
FRAX Kalça	r	- ,077	- ,077	,132	,720**	1,00	- ,451**	- ,877**	- ,053	,344*
	p	,656	,655	,442	,000	.	,006	,000	,764	,040
L1-L4 skoru	r	- ,141	- ,211	-,343*	-,307	- ,451**	1,00	,549**	- ,147	- ,167
	p	,410	,218	,040	,068	,006	.	,001	,401	,330
Femur boyun skoru	r	,108	- ,109	- ,289	- ,564**	- ,877**	,549**	1,00	,072	- ,321
	p	,532	,527	,087	,000	,000	,001	.	,680	,057
İrisin	r	- ,221	,136	- ,084	-,137	-,053	-,147	,072	1,00	,082
	p	,201	,437	,630	,434	,764	,401	,680	.	,640
D vitamini		- ,157	- ,012	,217	,383*	,344*	-,167	-,321	,082	1,00
		,361	,945	,203	,021	,040	,330	,057	,640	.

NFAA grubunda P1NP ve CTX arasında pozitif korelasyon, CTX ile L1-L4 T skoru arasında negatif korelasyon bulunmuştur.

Figure 2. İrisin düzeyinin gruplar arası dağılımı



5. TARTIŞMA

Günümüzde görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılması nedeniyle adrenal insidentaloma tanısı alan hasta sayısı gün geçtikçe artmaktadır [10]. Böylelikle MACS tanısı konulan hasta sayısında artış mevcuttur ve komplikasyonları daha fazla gündeme gelmektedir. MACS'ın neden olabileceği komplikasyonlarla ilgili araştırmalar devam etmektedir.

MACS hastalarında osteoporoz ve buna bağlı kırık riskinin arttığı çalışmalarda gösterilmiştir [5, 36, 74, 75]. Osteoporoz ve buna bağlı kırıklar yaşam kalitesini etkilemekte, hastaneye yatış sürelerini uzatmakta ve maddi kayıplara yol açmaktadır.

NFAA hastalarıyla ilgili yapılan çalışmalarda da normal popülasyona göre osteoporoz ve kırık riskinin arttığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada 1004 NFA, 1004 kontrol grubunun olduğu toplamda 2008 kişinin katıldığı bir çalışmada; NFAA tanısı alan hastalarda, yaş ve cinsiyet olarak eşleşmiş kontrol grubuna göre bireylere kıyasla vertebra kırık prevalansı daha yüksek bulunmuştur [76] .

Bizim çalışmamızda DEXA verilerine göre 70 hastadan 3'ü MACS, 3'ü NFAA olmak üzere 6'sında osteoporoz saptanmıştır. Osteoporoz açısından iki grup arasında fark olmamakla birlikte MACS grubundaki osteopeni oranı NFAA grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (%77,42'e karşın %63,64).

Postmenopozal dönemdeki bir kadının yaşam boyunca osteoporoz gelişme riski %30'lara dayanmaktadır [52]. Bizim çalışmamızda osteoporoz oranları bu değerin altında olmasında rağmen osteopeni genel popülasyona göre hem MACS grubunda hem NFAA grubunda oldukça yüksek bulunmuştur. Kutlu ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptığı bir çalışmada 254 postmenopozal kadın hasta incelenmiş ve bunların %14,9'unda osteoporoz, %39,2'sinde osteopeni görülmüştür [77]. Hem MACS hem NFAA grubunda osteopeni oranı oldukça yüksek olup bu hastaların osteoporoz riski açısından uzun dönem takibi gerekmektedir.

NFAA grubunun da postmenopozal kadın hastalardan oluşması ve bu grupta da hormon salınımından bağımsız olarak östrojen eksikliğine bağlı olarak kırık ve osteoporoz riskinin artmış olması gruplar arasında osteoporoz açısından farklılık saptanmamasına yol açmış olabilir. Ayrıca osteoporozu etkileyeceği düşünülen sigara kullanımı, VKİ gibi faktörler her iki grupta da benzer saptanmıştır.

Çalışmamızda hastalar DEXA verilerine göre taranmıştır. Ancak çalışmalar, MACS hastalarında artmış kırık riskinin kantitatif kemik kaybından ziyade kemik mikro mimarisine gelen kalitatif hasardan kaynaklandığını ileri sürmüştür. DEXA, MACS hastalarında kemik kırık riskini tahmin etmede yetersizdir [48]. İskelet sisteminin mikromimarisinin değerlendirilmesi için DEXA'dan daha yüksek rezolüsyon gücüne sahip yeni görüntüleme yöntemleri geliştirilmiştir. HRpQCT (High-resolution peripheral quantitative computed

tomography) trabeküler ve kortikal kemiğin mikromimarisini değerlendirebilen yeni bir yöntemdir. Aynı zamanda Trabeküler Kemik Skoru da kemik mikromimarisindeki değişiklikleri saptamada daha hassastır. Çalışmalarda hiperkortizoleminin şiddetiyle, hasarın derecesinin korele olduğu gösterilmiştir [78]. Bizim çalışmamızda Trabeküler Kemik Skoru hastanemizde olmadığından çalışılamamıştır.

MACS ve NFAA gruplarının FRAX majör ve FRAX kalça değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır. FRAX skoru hesaplanırken ekzojen steroid alımı sorgulanmaktadır ancak MACS hastalarında endojen hiperkortizolemi mevcuttur ve skor hesaplanırken bu faktör ihmal edilmektedir, bundan dolayı gruplar arası FRAX skoru anlamlı farklılık göstermemiş olabilir. İleride endojen hiperkortizoleminin de dahil edildiği skorlama sistemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

DEXA'nın kısıtlılıkları nedeniyle kemik biyobelirteçlerinin tanı ve tedavideki yeri konusunda çalışmalar devam etmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda tanı ve tedaviye henüz girecek bir veri elde edilememiştir. DEXA'nın erken değişiklikleri saptamadaki kısıtlılığı ve X ışını maruziyeti nedeniyle daha az invaziv olan serum kemik biyobelirteçleri ile osteopeni ve osteoporoz açısından tanı koyma sürecinde etkilerinin değerlendirdiğinde bu açıdan bir fark görülmedi.

Bizim çalışmamızda MACS ve NFAA hastalarında kemik biyobelirteçleri olan P1NP, CTX ve irisin düzeyi açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Yaptığımız çalışmada bakılan kemik döngüsü ile ilişkili biyobelirteçlerin (P1NP, CTX) 1 mg DST ile ilişkisine bakıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.

Ancak gruplar ayrı olarak değerlendirildiğinde P1NP ve CTX arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Pascale ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, P1NP ve CTX arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Genel popülasyonda ve özellikle osteoporotik grupta yapılan araştırmalarda, P1NP ve CTX arasında pozitif korelasyon olduğu ancak bu korelasyonun osteoporoz için alınan tedaviler, yapım yıkım dengesi ve böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak değişebildiği belirtilmiştir. Osteoporoz için anabolik tedavi alan hastalarda P1NP seviyelerinde artış beklenir. Antirezorptif tedavi alan hastalarda ise P1NP seviyesinde tedavinin başlangıcından itibaren düşüş görülür. Bu durum kemiğin oluşum ve rezorbsiyonunun birbirine bağlı olduğunu göstermektedir [79]. Bu biyobelirteçlerin seyri konusunda çalışmamızda takip verisi yoktur.

MACS grubunda yapım belirteci olan P1NP' nin FRAX majör ve FRAX kalça skoru ile negatif korele olduğu görülmüştür. NFAA grubunda ise bu korelasyon görülmemiştir. Çalışmamızda klinik kırık risk tahmini olan FRAX skoru arttıkça kemik yapım belirteci olan P1NP'de azalma saptanmıştır. NFAA grubunda L1-L4 T skoru ile CTX arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

DEXA’da L1-L4 T skoru azaldıkça kemik yıkım belirteci olan CTX seviyelerinde artış görülmüştür.

Literatürde P1NP ve FRAX skoru korelasyonu ile ilgili yeterli sayıda veri olmayıp Uludağ ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NTX ile FRAX kalçanın pozitif korelasyonu görülmüştür [80]. Szulc ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise biyobelirteç seviyelerinin çeşitli faktörlerden etkilendiği ancak KMY ile orta derecede ilişkili olduğu ve artmış kemik yıkım belirteçlerinin daha yüksek kırık riskiyle ilişkili olduğu saptanmıştır [81].

Uluslararası Osteoporoz Vakfı (IOF), kemik biyobelirteçlerinin klinik kırık risk tahmininde faydalı olabileceği ancak bazı kısıtlılıklarından dolayı net sonuçlar veremeyeceğini ifade etmektedir. Biyobelirteçlerin örnekleme zamanı, açlık, tokluk, egzersiz ve böbrek fonksiyonlarından etkilenebilmeleri, çalışmalar arasında metodolojik farklılıklar olması ve ölçümlerin aynı standartta olmaması, kırığın tipine göre belirteçlerin prediktif gücünün değişkenlik göstermesi gibi sebeplerden ötürü kemik biyobelirteçleri klinik kırık riski tahmininde bağımsız bir risk faktörü olarak görülememektedir [82].

MACS grubunda NFAA’ya göre farklılık olmaması kemik biyobelirteçlerinin endojen hiperkortizolemi maruziyet derecesine bağlı küçük değişimleri gösterecek kadar hassas olmamaları nedeniyle olabilir. Kemik turnoverını yansıtan bu belirteçler, DEXA’nın aksine değişikliklerden hızlı etkilenir, tedaviye yanıt takibinde önerilir [83]. Her ne kadar tüm kemik biyobelirteçleri osteoporotik hastalık süreçlerinde tedavi takibinde önerilse de,

IOF ve Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu (IFCC), kırık riski tahmini ve osteoporoz tedavisinin izlenmesinde kullanılmak üzere sırasıyla serum P1NP ve CTX'i kemik oluşumu ve yıkımı referans belirteçleri olarak önermiştir [84] .

Çalışmamızda serum irisin düzeyi, MACS ve NFA grupları arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Ayrıca irisinin L1-L4 ve femur boyun T skoru, 1 mg DST düzeyi ve yaş ile de anlamlı bir ilişkisi gözlemlenmemiştir.

İrisin ile osteoporoz açısından literatürde hala çelişkili veriler bulunmaktadır. Bu çelişkiler; metabolik durum, vücut kompozisyonu, yaşam tarzı faktörleri ve ölçüm yöntemleri gibi çalışma popülasyonlarının klinik özelliklerindeki diğer varyasyonlara atfedilebilir. Ancak literatürdeki 15 çalışmayı inceleyen 2856 hastalık bir meta-analizde postmenopozal osteoporozlu kadınlarda osteoporozu olmayanlara göre anlamlı düşük irisin düzeyleri görülmüştür [85]. Ancak irisinin 60 yaş öncesi olan postmenopozal kadınlarda daha hassas bir belirteç olabileceğini, geç menopozda hassasiyetinin kaybolduğu ileri sürülmüştür. Bunun sebebi olarak geç menopozal dönemde osteoporozdan bağımsız kas kaybına bağlı olarak düşük irisin seviyeleri olabileceği belirtilmiştir [86]. Çalışmamızda bu nedenle bakılan 60 yaş öncesi postmenopozal kadınlar incelendiğinde iki grup arasında da irisin düzeyi açısından farklılık görülmemiştir. Böylelikle sarkopeninin gruplar üzerindeki etkisi minimize edilmeye çalışılmıştır. Obez hastalar non-obezlerle kıyaslandığında daha yüksek irisin düzeyleri bulunmuştur, bunun irisine reseptör düzeyinde bir dirençten kaynaklandığı ifade edilmiştir [87, 88]. Bundan ötürü bez olmayan hastalarda

daha sağlıklı sonuçlar elde edilebileceği söylenmiştir. Bizim gruplarımız ise obezite açısından benzerdi. FNDC5 genetik varyasyonlarının VKİ ile ilişkili olabileceği ve bunun irisin düzeylerini etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle farklı etnik gruplarda daha kapsamlı çalışmalar gereklidir [89]. İrisinin osteoporoz belirteci olarak kullanılabilmesi için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda MACS grubunda %67,6 oranında Tip 2 DM görülürken NFAA grubunda bu oran %41,7 olarak saptanmıştır. Yine MACS grubunda %67,6 oranında HT görülürken NFAA grubunda da bu oran %41,7 olarak bulunmuştur. MACS grubunda her iki hastalık için anlamlı yükseklik görülmüştür.

MACS olan hastalarda Tip 2 DM sıklığı çalışmalara göre değişkenlik göstermektedir. Ancak genel olarak, MACS'ın metabolik bozukluklarla, özellikle de Tip 2 diyabetle ilişkili olduğu bilinmektedir. Debono ve ark. yaptığı çalışmada MACS'ın kardiyovasküler risk faktörlerini artırdığı, bu kapsamda Tip 2 diyabetin de sık görüldüğü belirtilmiştir. Çalışmalarda, MACS hastalarında Tip 2 DM prevalansının %30 ila %50 arasında değiştiği bildirilmiştir [41]. Bu oran, genel popülasyondaki Tip 2 DM oranlarından belirgin şekilde yüksektir. Bizim çalışmamızda NFAA grubu ile karşılaştırıldığında MACS grubunda literatüre göre daha yüksek oranda Tip 2 DM saptanmıştır. Bu oranın daha yüksek olması incelemeye dahil edilen hastaların sadece postmenopozal dönemde olan kadın hastaların seçilmesiyle açıklanabilir.

Tip 2 DM gibi HT da MACS hastalarında NFAA gruplarına göre daha sık görüldüğü çalışmalarla bildirilmiştir. Kim ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada MACS hastalarında NFAA hastalarına göre HT komorbiditesi sırasıyla %77,8 ve %54,6 olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı daha fazla görülmüştür [90]. Aynı makalede dislipidemi görülme sıklığı da MACS hastalarında anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Ancak bizim çalışmamızda dislipidemi için bu oran MACS ve NFAA grubunda sırasıyla %67,6 ve %44,4 olarak görülmüştür, iki grup arasındaki anlamlılık oranı sınırdan kalmıştır ($p=0,051$).

Çalışmamızda MACS ve NFAA grubu obezite yönünden değerlendirildiğinde iki grubun da obez olduğu ve grupların birbirine benzer olduğu saptanmıştır.

Literatürde MACS olgularında obezite sıklığı daha fazla bildirilmiştir. 813 obez hastanın (683 kadın, 130 erkek) dahil edildiği bir çalışmada hastalara DST testi yapılmış; hastaların %0,4'ünde Cushing Hastalığı, %0,2'sinde Cushing Sendromu ve %4'ünde MACS saptanmıştır. Hastaların VKİ ortalaması 37.31 kg/m² olarak hesaplanmıştır [91]. Ancak 2019 yılında yapılan bir araştırmada, adrenal insidentaloma tanısı alan 279 hastanın %13,3'ünde MACS tespit edilmiştir. Bu çalışmada, MACS'lı hastaların %56,8'inde Tip 2 DM saptanmış olup, bu oran NFAA'lı hastalarda %35,5 olarak bulunmuştur. Ayrıca, MACS grubunda VKİ ortalaması 28,55 kg/m², NFAA grubunda ise bu ortalama 32.9 kg/m² olarak rapor edilmiştir [92]. Çalışmamızın sonuçlarının da gösterdiği gibi

MACS hastalarında obezite sık görülse de NFAA'da da obezite önemli bir problem oluşturmaktadır.

Yaptığımız çalışmada MACS hastalarında beklendiği üzere ACTH ve DHEAS seviyeleri NFAA grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır. Aynı zamanda MACS hastalarında NFAA hastalarına göre BUN, kreatinin ve ürik asit düzeyleri anlamlı yüksek saptanmıştır. Ürik asit seviyesinin artması, metabolik sendromun gelişimiyle ilişkili olabilir. Metabolik sendrom, obezite, anormal glukoz metabolizması, dislipidemi ve HT gibi metabolik anormallikleri içerir. Çeşitli çalışmalar, metabolik sendrom bileşenlerinin sayısının artmasıyla serum ürik asit seviyelerinin de yükseldiğini göstermiştir [93]. Son araştırmalar, yüksek ürik asit seviyelerinin metabolik sendromu tetikleyebileceğini, ancak aynı zamanda metabolik sendromun da ürik asit seviyelerini yükseltebileceğini göstermektedir. Bu durum, ürik asidin hem nedensel bir faktör hem de sonuç olabileceği anlamına gelebilir.

MACS hastalarında Tip 2 DM ve HT sıklığının artması nedeniyle böbrek fonksiyonlarının daha yakın takip edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Adrenal insidentalomaların yaklaşık %15'inin bilateral olduğu ve bilateral adenomu olan hastalarda MACS'ın daha fazla görülebileceği bildirilmiştir. Bilateral adenomun yaygın görülen nedenlerinden biri bilateral makronodüler hiperplazidir (BMAH). BMAH'de adrenal bezlerin zona fasikulata hücrelerinde birçok anormal G-protein bağlı reseptör (GPCR) eksprese edilir. Bu reseptörler, normalde adrenal korteksin kortizol üretimini düzenleyen ACTH reseptörüne

benzer şekilde çalışarak kortizol üretimini uyarabilir. Aynı zamanda bilateral adenomlarda MACS görülme sıklığının artmasının başka bir nedeni de hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilen kortizol üretiminin bilateral adenom varlığında bozulması olabilir [94]. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak bilateral adenom varlığında MACS oranının daha fazla olduğu görülmüştür. Bilateral adenomu olan MACS grubunda (n =16) ise osteopeni oranı %62,5 osteoporoz oranı %12,5 olarak görülmüştür. Ancak bilateral adenomu olan NFAA grubuyla istatistiksel açıdan osteopeni ve osteoporoz görülme sıklığı anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu konuda literatürde yeterli çalışma yoktur, daha fazla hastanın dahil olduğu çalışmalara gerek vardır.

Çalışmamızın güçlü yanları hasta grubumuzun tamamının postmenopozal kadınlardan oluşması, osteoporozu etkileyebileceği düşünülen yaş, sigara, cinsiyet ve VKİ'nin MACS ve NFAA grubunda benzer olmasıdır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları ise hasta sayısının görece az olması; hasta gruplarının DEXA verilerine göre taranması, Trabeküler Kemik Skoru ya da HRpQCT gibi osteoporozu daha iyi ve daha erken gösteren tetkik yöntemlerinin kullanılamaması, sağlıklı postmenopozal kontrol grubunun olmaması ve hastaların uzun dönem takibinin olmamasıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda MACS ve NFAA hastalarında osteoporoz ve kırık riski benzer bulunurken, MACS hastalarında osteopeni NFAA grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Her iki grupta normal postmenopozal popülasyona

göre osteopeni oranı oldukça yüksek görülmüş olup bu hastaların kemik sağlığı açısından takibi gerekmektedir.



6. SONUÇLAR

1) MACS grubunda osteopeni NFAA grubuna göre anlamlı yüksek görülmüştür, osteoporoz açısından farklılık saptanmamıştır.

2) Kemik döngüsü biyobelirteçlerinin (PINP, CTX) ve irisinin gruplar arasında farklılık göstermediği ve 1 mg DST değeri ile de anlamlı bir ilişkisi olmadığı saptanmıştır.

3) P1NP ile CTX arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

4) MACS hastalarında P1NP ile FRAX kalça ve FRAX majör arasında negatif yönde korelasyon olduğu görülmüştür.

5) NFAA grubunda L1-L4 T skoru ile CTX arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

6) Osteopenik grupta P1NP ile femur KMY arasında pozitif korelasyon görülmüştür.

7. KAYNAKÇA

1. Clayton, R., et al., *Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(3): p. 632-642.
2. Delivanis, D.A., S. Athimulam, and I. Bancos, *Modern management of mild autonomous cortisol secretion*. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2019. **106**(6): p. 1209-1221.
3. Ross, E. and D. Linch, *Cushing's syndrome—killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis*. The Lancet, 1982. **320**(8299): p. 646-649.
4. Manelli, F. and A. Giustina, *Glucocorticoid-induced osteoporosis*. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2000. **11**(3): p. 79-85.
5. Zavatta, G. and G. Di Dalmazi, *Mild Autonomous Cortisol Secretion (MACS)-Related Osteoporosis*. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, 2024.
6. Athimulam, S., et al., *The impact of mild autonomous cortisol secretion on bone turnover markers*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2020. **105**(5): p. 1469-1477.
7. Chiodini, I., et al., *Eugonadal male patients with adrenal incidentalomas and subclinical hypercortisolism have increased rate of vertebral fractures*. Clinical Endocrinology, 2009. **70**(2): p. 208-213.
8. Neumann, A.-M., et al., *Circadian regulation of endocrine systems*. Autonomic Neuroscience, 2019. **216**: p. 1-8.
9. Song, J. and S.-Y. Choi, *Arcuate Nucleus of the Hypothalamus: Anatomy, Physiology, and Diseases*. Experimental Neurobiology, 2023. **32**(6): p. 371.
10. Young Jr, W.F., *Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Rochester, Minnesota*. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2000. **29**(1): p. 159-185.
11. Paschou, S.A., A. Vryonidou, and D.G. Goulis, *Adrenal incidentalomas: A guide to assessment, treatment and follow-up*. Maturitas, 2016. **92**: p. 79-85.

12. Larsen, P.R., et al., *Williams textbook of endocrinology*. 2003: Saunders Philadelphia.
13. Sherlock, M., et al., *Adrenal incidentaloma*. *Endocrine reviews*, 2020. **41**(6): p. 775-820.
14. Shen, Y., et al., *European Journal of Radiology*. *European Journal of Radiology*. **139**.
15. Grumbach, M.M., et al., *Management of the clinically inapparent adrenal mass (incidentaloma)*. *Annals of internal medicine*, 2003. **138**(5): p. 424-429.
16. Platzek, I., et al., *Chemical shift imaging for evaluation of adrenal masses: a systematic review and meta-analysis*. *European Radiology*, 2019. **29**: p. 806-817.
17. Ilias, I., et al., *The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods*. *Endocrine-related cancer*, 2007. **14**(3): p. 587-599.
18. Fassnacht, M., 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*. *European journal of endocrinology*, 2016. **175**(2): p. G1-G34.
19. Angeli, A., et al., *Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group*. *Hormones*, 1997. **47**(4-6): p. 279-283.
20. Weiss, L.M., *Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors*. *The American journal of surgical pathology*, 1984. **8**(3): p. 163-170.
21. Jiang, Y., et al., *Suppressed Renin Status is a Risk Factor for Cardiocerebrovascular Events in Bilateral Primary Aldosteronism Treated with Mineralocorticoid Receptor Antagonists*. *Endocrine Practice*, 2024.
22. Rossi, G.P., et al., *Clinical management of primary aldosteronism: an update*. *Hypertension*, 2024. **81**(9): p. 1845-1856.
23. Mulatero, P., et al., *Long-term cardio-and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013. **98**(12): p. 4826-4833.

24. Young, W.F., *Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism*. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2007. **8**: p. 309-320.
25. Gündeş, E., et al., *Nadir Görülen Bir Tümör Feokromasitoma; Tek Merkez Deneyimi*. Abant Tıp Dergisi, 2014. **3**(1): p. 27-32.
26. Arnaldi, G., et al., *Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003. **88**(12): p. 5593-5602.
27. Orth, D.N., *Cushing's syndrome*. New England Journal of Medicine, 1995. **332**(12): p. 791-803.
28. Savas, M., et al., *Approach to the Patient: Diagnosis of Cushing Syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2022. **107**(11): p. 3162-3174.
29. Nieman, L.K., et al., *The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(5): p. 1526-1540.
30. Nieman, L.K., *Molecular Derangements and the Diagnosis of ACTH-Dependent Cushing's Syndrome*. Endocrine Reviews, 2021. **43**(5): p. 852-877.
31. Ma, X., et al., *Environmental inhibitors of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2*. Toxicology, 2011. **285**(3): p. 83-89.
32. Schmid, H., et al., *Clinical management of large adrenal cystic lesions*. International urology and nephrology, 2005. **37**: p. 767-771.
33. Cakir, S.D., et al., *Choroidal Thickness in Mild Autonomous Cortisol Secretion*. The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital, 2024. **58**(2): p. 204.
34. Deutschbein, T., et al., *Age-dependent and sex-dependent disparity in mortality in patients with adrenal incidentalomas and autonomous cortisol secretion: an international, retrospective, cohort study*. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2022. **10**(7): p. 499-508.
35. Fassnacht, M., et al., *European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors*. European Journal of Endocrinology, 2023. **189**(1): p. G1-G42.

36. Pal, R., et al., *Fracture risk and bone health in adrenal adenomas with mild autonomous cortisol secretion/subclinical Hypercortisolism: a systematic review, meta-analysis and meta-regression*. Journal of Bone and Mineral Research, 2024: p. zjae067.
37. Farah, S., L. Nasr, and J. Eid Fares, *An Overlooked Disease: Minimal Autonomous Cortisol Secretion (MACS). A Narrative Review*. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders), 2024. **24**(13): p. 1518-1524.
38. Araujo-Castro, M., M. Reincke, and C. Lamas, *Epidemiology and Management of Hypertension and Diabetes Mellitus in Patients with Mild Autonomous Cortisol Secretion: A Review*. Biomedicines, 2023. **11**(12): p. 3115.
39. Fallo, F., et al., *Diagnosis and management of hypertension in patients with Cushing's syndrome: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension*. Journal of Hypertension, 2022. **40**(11): p. 2085-2101.
40. Nieman, L.K., *Hypertension and cardiovascular mortality in patients with Cushing syndrome*. Endocrinology and Metabolism Clinics, 2019. **48**(4): p. 717-725.
41. Debono, M. and J. Newell-Price, *Subclinical hypercortisolism in adrenal incidentaloma*. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity, 2015. **22**(3): p. 185-192.
42. Scaroni, C., et al., *Glucose metabolism abnormalities in Cushing syndrome: from molecular basis to clinical management*. Endocrine reviews, 2017. **38**(3): p. 189-219.
43. Lane, N.E., *Glucocorticoid-induced osteoporosis: new insights into the pathophysiology and treatments*. Current osteoporosis reports, 2019. **17**: p. 1-7.
44. Ueland, T., et al., *Increased serum osteoprotegerin in disorders characterized by persistent immune activation or glucocorticoid excess--possible role in bone homeostasis*. European journal of endocrinology, 2001. **145**(6): p. 685-690.
45. Morelli, V., et al., *Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism: a multicenter longitudinal study*. Journal of Bone and Mineral Research, 2011. **26**(8): p. 1816-1821.

46. Athimulam, S., et al., *SAT-366 The impact of mild autonomous cortisol secretion on bone metabolism*. Journal of the Endocrine Society, 2019. **3**(Supplement_1): p. SAT-366.
47. Salcuni, A.S., et al., *Adrenalectomy reduces the risk of vertebral fractures in patients with monolateral adrenal incidentalomas and subclinical hypercortisolism*. European journal of endocrinology, 2016. **174**(3): p. 261-269.
48. Chiodini, I., 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*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. **94**(9): p. 3207-3214.
49. Chiodini, I., et al., *Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. **95**(6): p. 2736-2745.
50. Fassnacht, M., et al., *European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors*. European Journal of Endocrinology, 2023. **189**(1): p. G1-G42.
51. Chatzellis, E. and G. Kaltsas, *Adrenal Incidentaloma*. Endotext [Internet], 2024.
52. Marshall, D., O. Johnell, and H. Wedel, *Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures*. Bmj, 1996. **312**(7041): p. 1254-1259.
53. Kanis, J.A., et al., *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women*. Osteoporosis international, 2019. **30**: p. 3-44.
54. Kanis, J., et al., *The components of excess mortality after hip fracture*. Bone, 2003. **32**(5): p. 468-473.
55. Ulivieri, F.M. and L. Rinaudo, *Beyond bone mineral density: a new dual X-ray absorptiometry index of bone strength to predict fragility fractures, the bone strain index*. Frontiers in Medicine, 2021. **7**: p. 590139.
56. Shevroja, E., et al., *DXA parameters, Trabecular Bone Score (TBS) and Bone Mineral Density (BMD), in fracture risk prediction in endocrine-mediated secondary osteoporosis*. Endocrine, 2021. **74**: p. 20-28.

57. Osteoporoz, A.A., *Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. 15. Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara, 2020: p. 119-28.
58. Brandt, J., et al., *Thermal instability of the trimeric structure of the N-terminal propeptide of human procollagen type I in relation to assay technology*. Clinical chemistry, 1999. **45**(1): p. 47-53.
59. Boyle, W.J., W.S. Simonet, and D.L. Lacey, *Osteoclast differentiation and activation*. Nature, 2003. **423**(6937): p. 337-342.
60. Anastasilakis, A.D., et al., *Head-to-head comparison of risedronate vs. teriparatide on bone turnover markers in women with postmenopausal osteoporosis: a randomised trial*. International journal of clinical practice, 2008. **62**(6): p. 919-924.
61. Kökbaş, U., *Biyokimyasal kemik belirteçleri*. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2021. **30**(2): p. 76-85.
62. Eastell, R. and P. Szulc, *Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis*. The lancet Diabetes & endocrinology, 2017. **5**(11): p. 908-923.
63. Vasikaran, S.D., et al., *Practical considerations for the clinical application of bone turnover markers in osteoporosis*. Calcified tissue international, 2023: p. 1-10.
64. Aydın, S., et al., *A comprehensive immunohistochemical examination of the distribution of the fat-burning protein irisin in biological tissues*. Peptides, 2014. **61**: p. 130-136.
65. Almeida González, D., et al., *Irisin, in women and men: blood pressure, heart rate, obesity and insulin resistance*. Frontiers in Endocrinology, 2023. **14**: p. 1193110.
66. El Haddad, H., et al., *Irisin level in type 2 diabetic patients and its relation to glycemic control and diabetic complications*. International Journal of Diabetes in Developing Countries, 2019. **39**: p. 641-646.
67. Yan, J., et al., *Low serum concentrations of Irisin are associated with increased risk of hip fracture in Chinese older women*. Joint Bone Spine, 2018. **85**(3): p. 353-358.
68. Luo, Y., et al., *Irisin ameliorates bone loss in ovariectomized mice*. Climacteric, 2020. **23**(5): p. 496-504.

69. Xue, Y., et al., *Myokine Irisin promotes osteogenesis by activating BMP/SMAD signaling via α V integrin and regulates bone mass in mice*. International journal of biological sciences, 2022. **18**(2): p. 572.
70. Grubu, T.D.B.Ç., *DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU*.
71. Aydoğdu, S., et al., *Türk hipertansiyon uzlaşı raporu 2019*. Turk Kardiyol Dern Ars, 2019. **47**(6): p. 535-546.
72. TANI, T.D. and T. KILAVUZU, *8.6. Diyabetik Dislipidemi ve Tedavisi*. TANI ve TEDAVİ KILAVUZU, 2021: p. 108.
73. Holick, M.F., *Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application*. Annals of epidemiology, 2009. **19**(2): p. 73-78.
74. Chiodini, I., et al., *Bone loss rate in adrenal incidentalomas: a longitudinal study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001. **86**(11): p. 5337-5341.
75. Morelli, V., et al., *Prediction of vertebral fractures in patients with monolateral adrenal incidentalomas*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2016. **101**(7): p. 2768-2775.
76. Li, D., et al., *Risk of bone fractures after the diagnosis of adrenal adenomas: a population-based cohort study*. European journal of endocrinology, 2021. **184**(4): p. 597-606.
77. Kutlu, R., S. Civi, and G. Pamuk, *Frequency of osteoporosis and calculation of 10-years fracture probability by using FRAX™ tool in postmenopausal women/Postmenopozal kadınlarda osteoporoz sikligi ve FRAX™ skalasi kullanılarak 10 yıllık kırık riskinin hesaplanması*. Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2012. **58**(2): p. 126-136.
78. Eller-Vainicher, C., et al., *Bone quality, as measured by trabecular bone score in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism*. Journal of Bone and Mineral Research, 2012. **27**(10): p. 2223-2230.
79. Chavassieux, P., et al., *Are Biochemical Markers of Bone Turnover Representative of Bone Histomorphometry in 370 Postmenopausal Women?* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. **100**(12): p. 4662-4668.
80. Uludağ, M., et al., *The relationship between the frax tool and bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis*. 2013.

81. Szulc, P. and P. Delmas, *Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis*. Osteoporosis International, 2008. **19**: p. 1683-1704.
82. McCloskey, E.V., S. Vasikaran, and C. Cooper, *Official Positions for FRAX® Clinical Regarding Biochemical Markers: From Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®*. Journal of Clinical Densitometry, 2011. **14**(3): p. 220-222.
83. Vasikaran, S., et al., *Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards*. Osteoporosis international, 2011. **22**: p. 391-420.
84. Kim, B.-J., S.H. Lee, and J.-M. Koh, *Potential biomarkers to improve the prediction of osteoporotic fractures*. Endocrinology and Metabolism, 2020. **35**(1): p. 55-63.
85. Shen, X., et al., *The association between circulating irisin levels and osteoporosis in women: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. Frontiers in Endocrinology, 2024. **15**: p. 1388717.
86. Park, H.-S., et al., *The novel myokine irisin: clinical implications and potential role as a biomarker for sarcopenia in postmenopausal women*. Endocrine, 2019. **64**: p. 341-348.
87. Liu, J.-J., et al., *Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus*. Journal of Diabetes and its Complications, 2013. **27**(4): p. 365-369.
88. Dokumacioglu, E., et al., *Serum levels of nesfatin-1 and irisin in obese children*. European Cytokine Network, 2020. **31**: p. 39-43.
89. Canto-Cetina, T., et al., *FND5/Irisin polymorphisms are associated with osteopenia in postmenopausal Mayan-Mestizo women*. Climacteric, 2022. **25**(6): p. 603-608.
90. Kim, B.-Y., et al., *Clinical characteristics and metabolic features of patients with adrenal incidentalomas with or without subclinical Cushing's syndrome*. Endocrinology and Metabolism, 2014. **29**(4): p. 457.
91. Atar, R.V., et al., *The frequency of Cushing's disease, ACTH-independent Cushing's syndrome and autonomous cortisol secretion among Turkish patients with obesity*. Northern Clinics of İstanbul, 2020.

92. Kirnap, N.G., S. Öztekin, and N.B. Tütüncü, *Adrenal İnsidentaloma ve Otonom Kortizol Sekresyonu Vakalarının İzlemi: 14 Yıllık Tek Merkez Çalışması-Retrospektif Kohort*. Dicle Tıp Dergisi, 2020. **47**(1): p. 154-161.
93. Kim, S.-K., *Interrelationship of uric acid, gout, and metabolic syndrome: focus on hypertension, cardiovascular disease, and insulin resistance*. Journal of Rheumatic Diseases, 2018. **25**(1): p. 19-27.
94. Bourdeau, I., et al., *Management of endocrine disease: differential diagnosis, investigation and therapy of bilateral adrenal incidentalomas*. European journal of endocrinology, 2018. **179**(2): p. R57-R67.

8. EKLER

8.1. EK-1 Olgu Rapor Formu

Yaş:

Cinsiyet:

Ek hastalık:

K.ilaç:

Sigara:

Alkol:

Vücut Kitle İndeks:

Ailede ya da kendisinde kırık öyküsü :

Steroid kullanımı :

Tanı tarihi:

Bun:

Kreatinin:

Ürik asit:

Açlık glukoz:

Bazal kortizol:

1 mg DST:

2 mg DST:

ACTH:

24 saat idrar kortizolü:

Düzeltilmiş kalsiyum:

Alkalen fosfataz:

Fosfor:

Parathormon :

25-0H D vitamini :

P1NP:

CTx:

İrisin düzeyi

DEXA T SKORU

FRAX SKORU

8.2. EK -2 Etik Kurul Onayı

Sayı 031

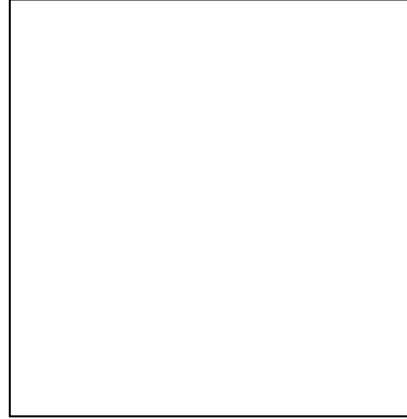
Tarih: 11.01.2024

Konu: Toplantı Kararları

Sayın Prof. Dr. Füsün Saadet Törüner
Proje Yürütücüsü

Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.12.2023 tarihinde yapmış olduğu toplantı kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.



GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hafif otonom kortizol sekresyonu ve nonfonksiyone adrenal adenomların kemik üzerine etkilerinin değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Füsun Saadet TÖRÜNER			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı / GÜTF			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Uzmanlık tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	Tarihi	Ver. No	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	12.12.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	12.12.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		☒	
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU		☐	
	DİĞER		☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 1016	Toplantı tarihi: 25.12.2023
	Hafif otonom kortizol sekresyonu ve nonfonksiyone adrenal adenomların kemik üzerine etkilerinin değerlendirilmesi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğuna GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr Ebru ARHAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla ilişkisi	Katılım
Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN	Çocuk Sağ.ve Hast. AD. Nöroloji BD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD.	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☒

Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Çiğdem ÖZER ÜYE	Fizyoloji AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU ÜYE	Enfeksiyon Hast ve Klinik Mikro Kliniği AD.	Sağ.Bil Üniv Ankara Eğt Araşt.Ha st.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Müge AYDOĞDU ÜYE	Göğüs Hastalıkları AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK ÜYE	İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Halit Nahit ŞENDUR ÜYE	Radyoloji AD.	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☒	H ☐
Doç. Dr. İrem EKMEKÇİ ERTEK ÜYE	Psikiyatri AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Öğr. Gör. Dr. Cansu ÖZBAŞ ÜYE	Halk Sağlığı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Av. İknur YILDIZ ÜYE	Hukukçu	Ankara İ. Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Nejla CAN GÜLER ÜYE	Sivil Temsilci	Sağ.Bak. Avrupa Birl. ve Dış İliş.Gn.M d.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐



GAZİ ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	GÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı (GÜTF) 06500 Besevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	girisimsel.oetik@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hafif Otonom Kortizol Sekresyonu ve Nonfonksiyone Adrenal Adenomların Kemik Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Füsün TÖRÜNER			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	İç Hastalıkları AD. Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı / GÜTF			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Tanımlamaya yönelik olarak genetik materyalde yapılacak araştırmalar- Uzmanlık tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver. No	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	09.01.2025	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	09.01.2025	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	DİĞER	☐		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 095	Toplantı tarihi: 17.01.2025
	Etik Kurul Kararı Geçerlilik Tarihi : 17.01.2028	
	Hafif Otonom Kortizol Sekresyonu ve Nonfonksiyone Adrenal Adenomların Kemik Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğuna GÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	GÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Neslihan BUKAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili	Katılım *
Prof. Dr. Neslihan BUKAN BAŞKAN	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Betül ÖĞÜT BAŞKAN YARD.	Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Atiye Seda YAR SAĞLAM ÜYE	Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN ÜYE	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐

Doç. Dr. Halit Nahit ŞENDUR ÜYE	Radyoloji AD.	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Gökçen EMMEZ ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☒	H ☐	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Seher UYSAL ÜYE	Göz Hastalıkları Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. M. Funda CEVHER AKDULUM ÜYE	Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Fatih GÜRLER ÜYE	İç Hastalıkları AD. Tıbbi Onkoloji BD.	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Aslı İNCİ ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast. AD. Met. BD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Çağrı BÜYÜKKASAP ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Burcu BEKSAÇ ÜYE	Dermatoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Elif Ayça ŞAHİN ÜYE	Tıbbi Mikrobiyoloji AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Dicle BÜYÜKTAŞKIN TUNÇTÜRK ÜYE	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Uzm. Dr. Mehmet Alperen ÖZÇELİK ÜYE	Sağlık Bak. Halk Sağ. Genel Müd.	Sağlık Bak.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Zeynep
Soyadı : YILDIRIM DOĞAN
Doğum yeri ve tarihi :
Eğitimi :
Araştırma Görevlisi Dr. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç
Hastalıkları ABD Şubat 2021 – Halen
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi 2013-2020
Mustafa Gürbüz Necat Bayel Anadolu Lisesi 2009-2013
Yabancı Dili : İngilizce