

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

**ENDOJEN KORTİZOL FAZLALIĞININ PERİVASKÜLER,
RENAL SİNÜS, İNTRAMUSKÜLER, KARACİĞER VE
PANKREATİK YAĞ MİKTARINA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Nirgöl BİLGER

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Müjde Yaşım AKTÜRK

ANKARA
EKİM 2021

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

**ENDOJEN KORTİZOL FAZLALIĞININ PERİVASKÜLER,
RENAL SİNÜS, İNTRAMUSKÜLER, KARACİĞER VE
PANKREATİK YAĞ MİKTARINA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Nirgöl BİLGER

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Müjde Yaşım AKTÜRK

ANKARA
EKİM 2021

KABUL VE ONAY



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmeme bilgi ve deneyimleri ile katkıda bulunan ilminden ve tecrübelerinden faydalandığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. İlhan Yetkin olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Tezimin tüm aşamaları boyunca her konuda ilgi ve desteğini benden esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, tecrübe, çalışkanlık ve akademik bilgisi ile örnek aldığım, önerileriyle beni yönlendiren, anlayışı ve sabrı ile her daim yanımda olan çok değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Müjde Y. Aktürk'e,

Tez süresi boyunca tezim hakkında değerli önerilerde bulunan Prof. Dr. Alev Eroğlu Altınova ve Prof. Dr. Füsün Baloş Törüner'e, Tez hastalarımın MRI görüntülerini büyük özveri ile değerlendiren Uzm. Dr. Mahinur Pancar Cerit'e,

Asistanlık hayatımı keyifli hale getiren, her birini tanımaktan mutluluk duyduğum Gazi Dahiliye ailesinin tüm üyelerine,

Beni yetiştiren ve bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan, varlıklarını her an hissettiğim, maddi ve manevi her zaman yanımda olan canım aileme,

Uzmanlık eğitimim süresince yanımda olan, hayatımdaki zorlukları beraber aştığım, canım arkadaşlarım, meslektaşlarım Dr. Derya Kirman, Dr. Nazlı Elif Kuşcu' ya ve hayatımdaki tüm süreçlerde yanımda olan, yaptığım her şeyde beni koşulsuz destekleyen arkadaşım Dr. Dt. Necla Kılıçkaya'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nurgül Bilger

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vii
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Aksı	6
2.2. Cushing Sendromu	8
2.2.1. Cushing Sendromu Sınıflaması	9
2.2.2 Cushing Sendromunda Belirti ve Bulgular	18
2.2.3. Cushing Sendromu Tanısında Kullanılan Tetkikler	21
2.2.4. Cushing Sendromunun Metabolik etkileri	26
2.2.5. Cushing Sendromu’nun Vücut Yağ Dağılımına Etkisi.....	33
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	39
3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi, Çalışma Dizaynı	39
3.2. Metabolik ve Hormonal Değerlendirme	41
3.3. Biyokimyasal değerlendirme	43
3.4. Radyolojik değerlendirme	44
3.4.1 MR Çekim Protokolü.....	44
3.4.2 Periaortik Yağ Hacmi Ölçümü	45
3.4.3 Renal Sinüs Yağ Hacmi Ölçümü.....	45
3.4.4 Karaciğer Yağlanması Ölçümü	45

3.4.5 Pankreas Yağlanması Ölçümü.....	47
3.4.6 Kasın Yağlı İnfiltrasyonun Değerlendirilmesi	48
3.4.7 Adenom Boyut Ölçümü	48
3.5. İstatiksel değerlendirme	49
4. BULGULAR	50
4.1. Tanımlayıcı Bulgular	50
4.2. Tüm çalışma grubunda korelasyon analizleri	59
4.3. Tüm çalışma grubunda regresyon analizleri.....	61
4.4. MACE ve Nonfonksiyone Adenomu Olan Hastaların Başlangıç ve Takiplerindeki Yağ Dağılımlarının Karşılaştırılması	61
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇLAR	78
7. KAYNAKLAR	80
8. ÖZET	90
9. SUMMARY	92
10. EKLER.....	94
Etik kurul Onayı	94
11. ÖZGEÇMİŞ	98

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ANOVA	: Tek Yönlü Varyans Analizi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CBG	: Kortikosteroid bağlayan globülin
CH	: Cushing Hastalığı
CS	: Cushing Sendromu
CRH	: Kortikotropin salgılayıcı hormon
DM	: Diabetes mellitus
DHEAS	: Dehidroepiandrostenedion
DOC	: Deoksikortikosteron
DST	: Deksametazon supresyon testi
EAS	: Ektopik ACTH Sendromu
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
GFR	: Glomeruler filtrasyon hızı
GH	: Growth hormon
GNRH	: Gonotropin salgılayıcı hormon
HbA1c	: Glikolize hemoglonin
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HHA	: Hipotalamo-Hipofizer aks
HT	: Hipertansiyon
İPSS	: İnferior petrosal sinüs örnekleme
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LH	: Luteinizan hormon
MACE	: Hafif otonom kortizol fazlalığı (Mild autonomous cortisol excess)
MACS	: Hafif otonom kortizol salınımı (Mild autonomous cortisol secretion)
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mg/dl	: Miligram/Desilitre

µg/dl	: Mikrogram/Desilitre
µmol/l	: Mikromol/Litre
ng/dl	: Nanogram/Desilitre
nmol/l	: Nanomol/ Litre
ng/ml	: Nanogram/Mililitre
pg/dl	: Pikogram/Desilitre
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PDFF	:Proton dansite yağ fraksiyonu (Proton density fat fraction)
RSIL	: Rölatif sinyal intensite kaybı
SAT	: Cilt altı yağ dokusu
SCS	: Subklinik Cushing Sendromu
SI	: Sinyal intensite
USG	: Ultrasonografi
TAT	: Total vücut yağ dokusu
TRH	: Tirotropin salgılayıcı hormon
TSH	: Tiroid Stimulant Hormon
VAT	: Visseral yağ dokusu
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Cushing Sendromu semptom ve bulguları	19
Tablo 2. Hastaların tanı özellikleri	50
Tablo 3. Hasta gruplarının yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümleri, ek hastalıkları ve laboratuvar değerleri	52
Tablo 4. Hasta gruplarının MRI ile yağ dağılımının değerlendirilmesi	57
Tablo 5. Hasta Gruplarının Ek hastalıklarının yağ dağılımına etkisi	59
Tablo 6. Tüm çalışma gruplarındaki hastaların yağ ölçümleri ile diğer parameteler arasındaki Spearman korelasyon ilişkisi.....	60
Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarında ayrı ayrı başlangıç ve takip süresi boyunca yağ dağılımının karşılaştırması	62

1.GİRİŞ

Endojen kortizol fazlalığı vücudun fizyolojik seviyelerin üzerinde kortizol yüksekliğine maruz kalması sonucu oluşur. Cushing Sendromu (CS) nadir görülen bir endojen kortizol fazlalığı hastalığı olup, yıllık insidansı milyonda 0,7-2,4 olarak bilinmektedir (1). ACTH (adrenokortikotropik hormon) bağımlı ve ACTH bağımsız olmak üzere iki grupta incelenir. Endojen CS olgularının yaklaşık % 65-70'i hipofizer mikroadenom kaynaklıyken, yaklaşık %10-15'ini hipofiz dışı kaynaklardan ACTH veya CRH salınımı ile ortaya çıkan Ektopik CS oluşturur. CS'lu olguların %10-15'ini ise ACTH bağımsız primer adrenal kitleler oluşturur ve bunların çoğu benign adrenokortikal adenomlardır (2). Son zamanlarda laboratuvar olarak hiperkortizolizm olmasına rağmen, kortizol fazlalığının neden olduğu CS' da görülen spesifik klinik bulguların olmadığı hastalar, subklinik CS veya hafif otonom kortizol fazlalığı (mild autonomous cortisol excess (MACE)) olarak adlandırılmaktadır (3).

Kronik glukokortikoid fazlalığının sistemik etkisiyle klinik olarak; metabolik, kardiovasküler, kas-iskelet sistemi, nöropsikiyatrik, immünolojik hastalıklar ve cilt değişiklikleri görülmektedir (4). CS olan hastalarda DM (Diabetes Mellitus), HT (hipertansiyon), dislipidemi (trigliserid artışı), santral obezite gibi metabolik sendromun komponentlerinin sıklığının artarak kardiyometabolik risklere neden oldukları bilinmektedir (5).

Ektopik yağlanma; trigliseridin normalde az miktarda yağ içeren karaciğer, pankreas, kalp, böbrek ve iskelet kası gibi adipoz doku olmayan bölgelerde birikmesi olarak tanımlanmaktadır (6). Yapılan çalışmalarda daha çok DM, HT, trigliserid yüksekliği, obezite gibi metabolik sendrom (CS'da da sık görülen

komorbiditeler) komponentleri olan hastalarda ektojik yağlanma varlığı araştırılmıştır. Çalışmaların bazılarında ektojik yağlanma sistemik ve lokal etkili yağ depoları olarak iki gruba ayrılmıştır. Sistemik olarak etkili yağ depoları; visseral yağ, karaciğer, kas, boyun ve cilt altı yağlardan oluşur. Lokal olarak etkili yağ dokuları ise; perikardiyal, perivasküler ve renal sinüs yağlarından oluşur. Yapılan çalışmalarda ektojik yağlanmanın DM, HT, koroner arter hastalığı, inme, böbrek fonksiyon bozukluğu gibi çeşitli kardiyometabolik hastalıklara yol açması nedeni ile morbitide ve mortalite açısından önemli olduğu vurgulanmıştır (7, 8).

Glukokortikoidler yağ dokusundan yağ asitlerinin mobilizasyonunu hızlandırır. İlave olarak, lipolizi arttırıcı etkisi olmasına rağmen, kronik glukokortikoid maruziyeti yağ dokusunda lipogenezi arttırarak yağlanma artışına da neden olur (9). Lipoliz aktivite edici özelliği ile kanda dolaşan kolesterol ve trigliserid miktarında artışa neden olur. Glukokortikoidler lipoprotein lipaz, gliserol-3-fosfat dehidrogenaz, leptin gibi farklılaşma genlerinin aktivasyonunu artırarak adipogenezi uyarır ve adipoz dokuda farklılaşmaya neden olur (10). Glukokortikoidlerin yağ dokusundaki uzun vadede etkileri henüz tam aydınlatılamamış olmasına rağmen, santral ve visseral (karın içi) yağ doku birikimini arttırdığı, periferik cilt altı dokusunu azalttığı iddia edilmektedir (4, 11, 12).

CS'nun vücut yağ dağılımına etki ettiği, özellikle hastalarda kilo artışı, santral obeziteye ve total visseral (karın içi) yağ doku artışına neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (13). CS olanlarda vücut yağ dağılım oranlarının görüntüleme yöntemleriyle gösterildiği sınırlı sayıda çalışma vardır. Çalışmalarda görüntüleme yöntemi olarak genellikle bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılmıştır.

Daha önce yapılan çalışmalarda CS’unda vücut yağ dağılımında değişiklikler olduğu, genellikle visseral (karın içi) yağ ve visseral yağın cilt altı yağ dokusuna oranında artışa yol açtığı bilinmekle birlikte, diğer karın içi organlardan karaciğerin yağlanma miktarını gösteren sınırlı sayıda çalışma vardır (14-16). Oysa ki visseral dokulardaki ektopik yağlanma bölgeleri olarak adlandırılan perivasküler, renal sinüs, karaciğer, pankreas ve intramusküler yağ doku bölgelerindeki yağın DM, HT, hiperlipidemi gibi CS’da sık görülen komorbitalelerle ilişkisi sıklıkla araştırılmıştır. Fakat şimdiye kadar bildiğimiz kadarıyla ektopik yağın, kortizol fazlalığı ile ilişkisi sadece karaciğer, intramusküler yağ için ayrı ayrı bakılmış, diğer ektopik yağlanma bölgelerinin araştırıldığı bir çalışma dizayn edilmemiştir.

Çalışmamızda endojen kortizol fazlalığının değişik derecelerdeki düzeylerinin, perivasküler, renal sinüs, karaciğer, pankreas, intramusküler doku gibi karın içi organ ve dokulardaki ektopik yağ birikimini etkileyip etkilemediğini ve dokulardaki yağlanma ile diğer CS ile ilişkili komorbitidelerin ilişkisinin araştırılması amaçlandı. İlave olarak adrenal adenom nedeni ile tedavi edilmeden takip edilen MACE ve nonfonksiyone adenomu olan hastaların takip süresi boyunca visseral organ ve dokulardaki ektopik yağlanma bölgelerindeki yağ dağılımının değişiminin araştırılması amaçlandı. Bu amaçla endojen kortizol fazlalığı olduğu bilinen hipofizer CH, adrenal CS, MACE olan ile hiperkortizolizm olmayan nonfonksiyone adrenal adenomu olan hastaların, retrospektif MRI görüntüleri, klinik ve laboratuvar özellikleri eşlik eden komorbitedeler ile ilişkisi araştırılmıştır. Visseral dokulardaki ektopik yağlanma bölgeleri olan perivasküler, renal sinüs yağ, intramusküler yağ miktarı ile karaciğer ve pankreas yağlanma düzeyleri incelendi ve kortizol fazlalığıyla ilişkisi araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

Vücutta endokrin bezlerden çeşitli hormonlar salgılanmaktadır. Bu hormonlar vücudun başka bölgelerindeki hücrelerin fonksiyonlarını etkileyerek, vücuttaki tüm sistemler üzerinde etki gösterirler. Vücutta salınan hormonlar; büyüme gelişme, metabolizma, elektrolit dengesi ve üreme gibi vücut fonksiyonlarını düzenlemede görev alırlar (17).

Hormonların salgısı genellikle hipotalamustan salgılanan bir hormonun, hipofiz bezini etkilemesi sonucu hipofiz bezinden salınan bir veya daha fazla hormonun hedef bezlerden çeşitli hormonlar salgılatması sonucu oluşan düzenleyici bir hormonal sistem oluşturur. Hipotalamusun salgılatıcı (cortikotropin releasing hormon-(CRH), growth hormon releasing hormone, thyrotropin-releasing hormone-(TRH), gonadotropin releasing hormone-(GNRH)) ve inhibitör etkili (somatostatin, dopamin) çeşitli hormonları ile hipofiz bezi uyarılır. Hipofiz bezinin uyarılması sonucu salınan hormonlar (adrenocorticotrophic hormone-(ACTH), growth hormone-(GH), thyroid stimulating hormone-(TSH), luteinizing hormone-(LH), follicle stimulating hormone-(FSH), prolaktin) ile hedef organlar uyarılır (18). Hedef organlar başlıca glukokortikoid, mineralokortikoid gibi hormonları salgılayan adrenal bez, seks hormonları salgılayan gonadlar (yumurtalıklar, testisler), tiroid hormonu salgılayan tiroid bezi, paratiroid hormonu salgılayan paratiroid bezi ve insülin ile glukagon salgılayan pankreas bezidir (17). Sonuç olarak tüm bu hormon salgıları ile vücuttaki fizyolojik denge sağlanmış olur.

Hipotalamus beynin tabanında önde optik kiazmanın ön kenarı ile arkada ise mamiller cismin arka kenarı arasında, talamusun altında bulunur (19). Nöral

bir dokudan oluşan, otonomik, endokrin ve davranışsal durumların düzenlenmesinde oldukça önemli göreve sahip çekirdek topluluğudur. En önemli görevlerinden biri vücudun hemostazını sağlamaktır. Aynı zamanda termoregülasyon, uyanma/uyku döngüsü, iştah, açlık, susama, seksüel davranışlar ve sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde görevlidir. Hipofiz bezinin nöroendokrin kontrolünden sorumludur (20).

Hipofiz bezi, beyin tabanınındaki kemik kavite olan sella tursikada yerleşmektedir. Hipofiz sapı ile hipotalamusa bağlı, 1 cm çapında, 0,5-1 gram ağırlığındadır (21). Fizyolojik olarak adenohipofiz ( n), nörohipofiz (arka) olarak iki bölüme ayrılır (17).  n hipofiz bezinden TSH, GH, ACTH, FSH, LH, prolaktin salınır. Arka hipofizden ise antidiüretik hormon (vazopressin) ve oksitosin hormonları salgılanır (17, 21).

Hipofizden ACTH, TSH, GH, FSH ve LH salınımı, hipotalamus kaynaklı hormonal veya sinirsel iletiler ile kontrol edilir. Hipotalamustan salgılanan ve  n hipofizdeki hormon salınımını düzenleyen hormonların çoğu uyarıcı (stimulan) hormonlardır. Buna karşın; hipofizden prolaktin salınımını inhibitör bir hormon olan dopamin düzenler (21).

Hipofiz bezinin hormon salınımının düzenlenmesi pozitif ve negatif sinyallerin etkileri ile sağlanır. Birçok hormon pulsatil bir şekilde ve ritmik olarak salgılanır. Çevresel etmenler, geribildirim düzenleyici sistemler hormonların salınımlarını etkilerler. Bu nedenle serum ölçümlerini normal değerlerle ilişkilendirilirken salınım özellikleri de dikkate alınmalıdır (22).

Böbrek  st  bezi (adrenal bezler) her iki böbreğin üst bölümünde yerleşmiştir. Yaklaşık 4 gr ağırlığındadır ve adrenal medulla ve adrenal korteks

olmak üzere iki bölümden oluşmuştur (21). Adrenal bezlerin % 90'nı korteksten; % 10'u ise medulladan oluşur. Adrenal korteksten glukokortikoidler (kortizol, kortikosteron), minerolokortikoidler (aldesteron, deoksikortikosteron (DOC)) ve adrenal androjenler (dehidroepiandrosteron, androstenediyon) olmak üzere üç farklı grup steroid hormonu salgılanır (23). Adrenal medulladan ise adrenalalin ve noradrenalalin salgılanmaktadır. Adrenal korteks üç tabakadan oluşur. Bu tabakalar dıştan içe doğru zona glomerulosa, zona fasikülata ve zona retiküleristir. Glukokortikoid salınımı zona fasikülata tabakasından gerçekleşir (24).

2.1. Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Aksı

CRH-ACTH- kortizol aksı vücuttaki en önemli sistemlerden birisidir. Vücutta kortizol salınımı hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezler arasındaki hormonal dengeyle sağlanır. Hipotalamustan salgılanan CRH'nın etkisi ile hipofizdeki kortikotrof hücrelerden ACTH salgılanır. ACTH hormonu dolaşıma katılarak adrenal bezin zona fasikülata tabakasından kortizol salınımını uyarır (2, 17). Hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) aks olarak adlandırılan bu sistemde, fiziksel, emosyonel stres, uyku bozuklukları, ağrı, anksiyete gibi durumlar da metabolik dengeyi sağlama ve nöroendokrin yanıt oluşturmada görevlidir (21). HHA aksının aktivitesi fizyolojik ve emosyonel stres durumlarında artar (25).

Glukokortikoidler 21 karbonlu steroid hormonlardır. Kortizon, hidrokortizon (kortizol), kortikosteron ve 11-deoksikortikosteron önemli fizyolojik etkileri olan glukokortikoidlerdir. Steroid hormonların tümü kolesterolden sentezlenmektedir. Kolesterolün adrenal korteks içine alınması LDL reseptörleri ile olmaktadır. ACTH HMG CoA redüktaz enzim sentezini,

LDL reseptör sentezini ve LDL kolesterol alımını uyarır (26). Serbest kolesterolden ACTH uyarımı sonucu kolesterol sitokrom P450 side-chain-cleavage enzimi (P45011A1) ile pregnanolona dönüşür. Pregnanolon spesifik oksijenazlar ve dehidrogenazlar tarafından çeşitli aktif hormonlara (kortizol, aldosteron, testosteron) çevirilirler (17).

Glukokortikoidler plazma proteinlerine bağlanarak kanda taşınırlar. Plazma glukokortikoidlerinin yaklaşık %90-95'i özellikle kortikosteroid bağlayan globulin (CBG) ile birlikte taşınır (17, 27). Glukokortikoidlerin kalan %10'u ise albumin ile taşınır (27). CBG ile bağlanan glukokortikoidler inaktiftir, dolaşımda sadece %5'i biyolojik aktif formda bulunur (28).

Glukokortikoid salımının sirkardiyen bir ritmi vardır. Sabah erken saatlerde glukokortikoid düzeyleri yüksek, akşam geç vakitlerde ise düşük olur. Bu siklusun bilinmesi, kan glukokortikoid seviyelerinin ölçümünün doğru değerlendirilebilmesi için önemlidir (17, 24).

Glukokortikoidlerin HHA aksı üzerinde negatif geribildirim etkisi ile hipotalamustan CRH ve hipofizden ACTH salınımını baskılar. Bu aksın ana amacı metabolik dengeyi sağlamak ve stres durumunda nöroendokrin yanıt oluşturmaktır (25).

Adrenal korteksten salgılanan glukokortikoidlerin sadece serbest formu biyolojik olarak aktiftirler ve hücre üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanarak etki gösterirler. Glukokortikoidler antiinflamatuvar, immunsupresif etkilerinin yanında immunmodulator olarak da etki gösterirler. Glukokortikoidlerin proinflamatuvar etkileri de olduğu gösterilmiştir (29).

Glukortikoidler vücutta birçok doku üzerinde etki gösterirler. Yağ dokusu üzerindeki etkileri oldukça karmaşıktır. Glukokortikoidler mekanizma olarak adipojenik transkripsiyon faktörlerini stimüle ederek, adiposit differansiasyonunda kilit rol oynarlar. Adipositlerde glukoz metabolizmasını ve insülin duyarlılığını etkilerler. Glukortikoidler yağ depolanması ve mobilizasyonunda yer alan genlerin ifadesini etkileyerek yağ döngüsünü düzenlerler. Karaciğerde yağ asit sentataz enziminin aktivitesini arttırarak de novo lipid üretimini arttırırlar. Aynı zamanda preadipositlerin olgun adipositlere dönüşümünü destekleyerek yağ dokuların hiperplazisine neden olurlar. Glukokortikoid fazlalığı adiposit dokuyu etkileyerek vücuttaki yağ dağılımını etkiler (30).

Vücutta CRH, ACTH, kortizol hormonlarının salınımı hipofizer, adrenal kitleler veya bazı malign tümörler (küçük hücreli akciğer kanseri vb) nedeni ile artmaktadır. Bunun sonucunda oluşan glukokortikoid fazlalığı Cushing Sendromu (CS) olarak tanımlanmaktadır.

2.2. Cushing Sendromu

Harvey Cushing, hiperkortizolemi bulgularının olduğu (aydede yüz, stria, santral obezite vb) hastaların otopsisinde kortikotroftrof hipofiz adenomları tanımlayarak Cushing Hastalığını ilk olarak 1932’de tanımlamıştır (31). Daha sonra bu belirti ve bulguların görüldüğü birçok vaka saptanmış ve etiolojisine göre gruplandırılmıştır.

CS vücudun uzun süre fizyolojik seviyelerin üzerinde kortizol fazlalığına maruz kalması sonucu oluşur. Glukokortikoid fazlalığı eksojen ve endojen

nedenler olmak üzere iki grupta incelenir. Ekzojen (iyatrojenik) kortizol fazlalığı daha sık görülmektedir. Glukokortikoidlerin antiinflamatuvar ve immunsupresif özelliği nedeni ile oral, topikal, inhaler, parantral yöntemler ile tedavi amacıyla kullanımı sonucu oluşur (32, 33).

CS'nun nadir görülen diğer sebebi endojen kortizol fazlalılığı olup, yıllık insidansı milyonda 0,7-2,4 olarak bilinmektedir (1). Vücuttaki pek çok sistemi etkileyen, morbitide ve mortaliteye sebep olan bir hastalıktır. Nadir görülmesine rağmen hastalığın erken teşhis edilmesi, semptomların ilerlemesi, morbitide ve mortalitenin önlenmesi için önemlidir (34).

2.2.1. Cushing Sendromu Sınıflaması

Endojen kortizol fazlalığı ACTH bağımlı (%80-85) ve ACTH bağımsız (%15-20) olmak üzere iki grupta incelenir. ACTH bağımlı olguların yaklaşık %75-80'ini oluşturan Cushing Hastalığı (CH) hipofizer mikroadenom kaynaklıdır. Olguların %10-15'iniyse hipofiz dışı kaynaklardan salınan ACTH salgılayan tümörler ile %1'inden azını CRH salgılayan tümörlerin neden olduğu Ektopik CS oluşturur (35). Ektopik ACTH salınımı en sık küçük hücreli akciğer kanseri veya pulmoner karsinoid tümörlerden kaynaklanır. Diğer nadir sebepler arasında, pankreatik nöroendokrin tümörler, timik nöroendokrin tümörler, medüller tiroid kanseri ve feokromasitoma vardır (36).

CS'lu olguların %15-20' sini ACTH bağımsız primer adrenal kitleler oluşturur. Bunların çoğu benign tek taraflı adrenokortikal adenomlardır. Bu tümörlerin %80'ini benign adenomlar oluştururken, geri kalan kısmına malign adrenal kanserler neden olur (37). Cushing Sendromunun diğer nadir görülen

adrenal sebepleri arasında; bilateral makronodüler adrenal hiperplazi, primer pigmente nodüler adrenal hiperplazi ve McCune-Albright Sendromu bulunur (1).

ACTH Bağımlı Cushing Sendromu

Hipofiz bezinde saptanan adenomların bir kısmı hormon salgılayan, geri kalan kısmı nonfonksiyoneldir. Yapılan çalışmalarda saptanan hipofizer adenomların üçte ikisinin aşırı hormon salgıladığı ve bunların %2-%6'sının ACTH salgılayan kortikotrop adenom olduğu görülmüştür (38). ACTH salgılayan hipofiz adenomlarının >%90'ını mikroadenomlar (<10mm boyutta) oluştururken, geri kalan vakaları daha nadir görülen (<%10) makroadenomlar (≥10mm) oluşturur (39).

Cushing Hastalığı hipofiz adenomundan salınan ACTH hormonunun adrenal bezi aşırı uyarımından kaynaklanan nadir görülen kronik bir hastalıktır. CH'nin toplumda görülme insidansı milyonda 1,2-1,7 vaka olarak bildirilmiştir(40). CS olan hastaların yaklaşık %80'ini oluşturur. Nadir görülmesine rağmen kontrolsüz diyabet hastaları, osteoporotik hastalar, dirençli hipertansif hastalar gibi bazı hasta gruplarında belki de henüz tanı konmamış vakalar olabileceği ön görülerek, gerçek insidansın daha yüksek olabileceği tahmin edilmektedir (41).

Cushing Hastalığında otonom ACTH salınımı nedeni ile adrenal bez sürekli uyarılır. Negatif feedback mekanizması bozulur. Uzun süre kronik kortizol yüksekliğine maruz kalma sonucu CS belirti ve bulguları izlenir (39).

ACTH Bağımsız Cushing Sendromu

ACTH bağımsız CS'nun en sık nedeni benign adrenal adenomlardır. Adrenal kitleler abdominal görüntüleme yapılan hastaların yaklaşık %5'inde saptanır. CS'una neden olanların adrenal kitlelerin %10'unu benign adrenal kortikal adenomlar, %5'ini ise adrenal karsinomlar oluşturur(35). Adrenal kitleler nedeni ile oluşan endojen kortizol fazlalığı, kortizol salgılama miktarına göre ikiye ayrılır. Aşikar kortizol salınımının olduğu Cushing sendromu adrenal kortikal adenomların % 0,7-5'ini, orta düzeyde kortizol salgılayan adenomlar ise %47'si kadarını oluşturur (12).

Serum ACTH seviyesinin <5 mg/ml olarak normale göre baskılanmış olması (N:7-50 mg/ml) ACTH bağımsız CS'unu destekler. Abdominal görüntüleme yöntemleri ile adrenal adenom kitle saptanması da hastalığın adrenal beze ait patoloji sonucu olduğunu gösterir. Kesin tanıda birtakım biyokimyasal testler kullanılır (2).

Hafif Otonom Kortizol Fazlalığı

Adrenal insidentaloma saptanmış hastalarda, kortizol salgısı artmış olmasına rağmen tipik olarak CS bulguları göstermeyen bir grup tanımlanmıştır. Tanı kriterlerinin araştırıldığı birçok çalışma olmasına rağmen, bu hasta grubunu belirlemede kesin tanı kriterleri belirlenememiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda hafif otonom kortizol fazlalılığı olan hastalar için; subklinik CS (SCS), MACE, MACS (mild autonomous cortisol secretion) gibi farklı adlandırmalar kullanılmıştır.

Hafif otonom kortizol fazlalığı (MACE), laboratuvar olarak hiperkortizolizm olmasına rağmen, kortizol fazlalığının neden olduğu CS'nda görülen spesifik klinik bulguların olmadığı durumdur (ör: buffalo hörgücü, aydede yüz, pletore vb). MACE olan hastalarda; DM, HT, hiperlipidemi, kemiklerde kırılma ve artmış kardiovasküler mortalite riski bulunmuştur (12).

MACE tanısı koymak klinisyenler için oldukça zordur. Özellikle kortizol salgı miktarının değişken olması, yapılan testlerin hastanın eşlik eden hastalıkları ve kullandığı ilaçlardan etkilenmesi tanı koymayı güçleştirmektedir. Hastalığın tanımlanmasında en sık kullanılan test 1mg dexametazon supresyon testidir (DST). Yapılan çalışmalarda DST sonucuna göre kortizol seviyesi için eşik değeri farklılık göstermekte olup, ölçülen kortizol eşik seviyesi bazı çalışmalarda 1,8 µg /dl, bazı çalışmalarda ise 5 µg /dl olarak kabul edilmiştir. Tanıya yardımcı olarak kullanılan testler; serum ACTH seviyesinin düşük olması, 24 saatlik idrar kortizolünün yüksek olması ve düşük dehidroepiandrostenedion (DHEAS) seviyesidir (42). Bu konuda birçok çalışma olmasına rağmen tanıda kullanılan standart biyokimyasal belirteçler henüz belirlenememiştir. Kardiovasküler risk artışı ve çeşitli metabolik hastalıklarla (DM, osteoporoz, dislipidemi, obezite) ilişkisi olması nedeni ile MACE tanısının konması ve tedavisi önem kazanmıştır (12).

European Journal of Endocrinology (Avrupa Endokrinoloji Derneği) adrenal insidentolamaların yönetimi kılavuzunda adrenal adenomu olan hastalara tarama amacı ile 1 mg DST yapılması önerilmektedir (43). DST sonucunda bakılan serum kortizolünün <1.8 ug/dl olması otonom kortizol salgılanmasını dışlamaktadır. Test sonucuna göre kortizol seviyesinin >5 ug/dl gelmesi 'otonom

kortizol sekresyonu’ , serum kortizol seviyesinin 1,9-5 ug/dl arasında bulunması ise ‘olası otonom kortizol sekresyonu’ olarak adlandırılmaktadır. Hastaların kortizol salgısının doğrulanması ve kortizol salgısının derecelendirilmesi için ek biyokimyasal testler (plazma ACTH seviyesi, 24 saatlik idrar kortizol seviyesi) yapılması önerilmektedir (3).

Bu konuyla ilgili olarak yapılan birçok klinik çalışma mevcut olup, görüşlerden birine göre, ‘gecelik veya 2 gün-2mg deksametazon supresyon testinde kortizolün 3 ug/dl ve üzerinde olması’, ‘kortizolün bozulmuş diürenal ritmi’, ‘ölçülen serum ACTH düzeyinin 5 veya 10 pg/ml altında olması’, ‘24 saatlik kortizol atılımının 110 ug/dl’den yüksek olması’ ve ‘azalmış dehidroepiandrostenedion düzeyleri’ kriterlerinden en az ikisinin bulunması ve hastanın CS bulguları taşımaması subklinik CS’ unu düşündürür (44).

Yayınlanan başka bir kılavuzda adrenal insidentaloması olan tüm hastalara 1 mg, 2 gün 2 mg. deksametazon supresyon testi yapılması önerilmiştir. Bu testlerin sonucunda ölçülen sabah serum kortizolü >5 µg/dl olan ve CS klinik bulguları olan hastalar “aşikar CS” olarak adlandırılmış. Serum kortizol seviyesi >5 µg/dl üzerinde olan ama CS klinik bulguları olmayan hastalar “subklinik CS”, sabah serum kortizolü seviyesi 1,8-5 µg/dl arası olan hastalar “olası kortizol otonomisi” olarak adlandırılmıştır. Sabah kortizolü <1,8 µg/dl altında olan hastalar ise nonfonksiyone adenom olarak tanımlanmıştır (3).

Amerika Endokrin Derneği klavuzuna (Endocrine Society) göre adrenal insidentiloma saptanan hastalara yapılan 1 mg DST sonrası sabah ölçülen serum kortizol seviyesinin >1,8 µg/dl olması artmış glukokortikoid salınımı olarak değerlendirilmiştir. Glukokortikoid salınımının artmasına rağmen CS kliniği

göstermeyen hastalar SCS olarak sınıflandırılmıştır. Testin sensitivitesi yüksek olmasına rağmen, yanlış pozitif sonuç sıklığı da fazladır (34).

Yıllardır yapılan çalışmalarda ve çeşitli ulusal kılavuzlarda SCS tanısı koymak için birçok farklı hormonal değerlendirme yöntemi önerilmiştir. Fakat son zamanlarda temel test olarak 1mg DST kullanımı ön plana çıkmıştır. Fakat testin sonucuna göre serum kortizol seviyesinin eşik değeri ve doğrulayıcı test seçimleri farklılık göstermektedir (45).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda yeni bir tanımlama çıkmış olup, adrenal adenomu olan hastalara yapılan DST sonucu kortizol seviyesinde baskılanma olmayan ($>1,8 \mu\text{g/dl}$), hiperkortizolizm saptanan fakat klinik olarak aşikar CS bulgusu olmayan hastalar SCS yerine, hafif otonom kortizol fazlalığı (MACE) olarak adlandırılmıştır (43). Adrenal adenomu olan hastaların %5-48'inde MACE olduğu saptanmıştır. Daha önce bu hastalar "SCS" veya "subklinik hiperkortizolizm" olarak adlandırma yapılırken, hastalarda DM, HT, dislipidemi, obezite gibi kardiyovasküler ve osteoporoz riski arttıran komorbiditelerin nonfonksiyone adenomlar ile karşılaştırıldığında yüksek saptanması nedeni ile subklinik olarak sınıflandırmanın hatalı bir adlandırma olduğu düşünülmektedir (46). MACE olan hastaların nadiren CS'una ilerlediği görülmüştür. Yapılan bir derleme ve meta-analizde MACE ve nonfonksiyone adenomu olan hastaların 4 yıllık ortalama takip süresince %1'den azının aşikar CS'una ilerlediği gösterilmiştir. Ayrıca nonfonksiyone adenomu olan hastaların %4,3'ünde MACE geliştiği görülmüştür (43).

Yukarıda da görüldüğü gibi MACE'nin tanısında farklı eşik değeri ve tanı testleri kullanılmıştır. Aynı zamanda hastalığın isimlendirmesinde ve tedavi önerilerinde de farklı öneriler mevcuttur.

Ektopik ACTH Sendromu

Hipofiz dışı kaynaklardan salınan ACTH veya nadiren CRH salınımı olan hastalar Ektopik ACTH Sendromu (EAS) olarak gruplandırılmaktadır. Paraneoplastik CS olarak da adlandırılan bu grup genellikle ağır hiperkortizolizm bulguları olan ACTH bağımlı CS'nun nadir görülen formudur (47). EAS'una bronşial karsinoid, küçük hücreli akciğer kanseri, çeşitli lokalizasyonlarda saptanan nöroendokrin tümörler, medüller tiroid kanseri, timus bezi karsinomu ve daha nadir görülen karsinomlar neden olur (48). EAS'ın kliniği, tümörün özelliklerine (farklılaşma ve yayılma), hastanın yaşına ve hiperkortizolizmin yoğunluğu ve süresine bağlı farklılık gösterir. Şiddetli CS prognozu önemli ölçüde kötüleştirir ve tümör ilerlemesi olmasa bile ölümcül olabilir. Şiddetli EAS, "acil müdahale" gerektiren bir endokrin acil durum olması nedeni ile tanı ve tedavisi oldukça önemlidir (47). Ektopik ACTH bağımlı CS'unda ise ölçülen serum kortizolü genellikle >90 pg/dl olarak saptanmaktadır (2).

Adrenal İnsidentaloma

Adrenal kitleler genelde adrenal dışı hastalıklar araştırılırken yapılan görüntülemeler sonucu raslantısal olarak saptanır ve adrenal insidentalomalar olarak adlandırılırlar. Son zamanlarda bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanımının artması ile daha sık olarak

saptanmaktadır. Adrenal insidentalomaların çoğunluğunu benign nonfonksiyone adenomlar oluştururken, az bir kısmını malign tümörler, metastazlar ve hormonal aktif (feokromositoma, kortizol, aldosteron salgılayan adenom) adenomlar oluşturur (49). Adrenal bezlerde saptanan kitlelerin genellikle benign oldukları ve hormon salgılamadıkları bilinmesine rağmen, saptanan tüm kitlelerin hormon sekresyonu veya tümör gelişimi açısından değerlendirilmeleri ve ayırıcı tanıları yapılmalıdır. Kitlenin karakterinin belirlenmesi tedavi ihtiyacını değerlendirmek açısından önemlidir. Bunun için çeşitli biyokimyasal testler ve görüntüleme özellikler değerlendirilerek klinisyenler tarafından karar verilir (50).

Adrenal insidentalomaların yaklaşık %5'ini feokromositoma oluştururken, %1'ini aldosteron üreten adenom sonucu görülen primer hiperaldosteronizm oluşturur (51). Feokromositoma hastalarında hipertansiyon atakları, baş ağrısı, çarpıntı ve eşlik eden terleme görülür. Hastanın bakılan 24 saatlik idrar örneği ve serum örneğinde fraksiyone katekolomin seviyelerinin arttığı görülmüştür. Primer hiperaldosteronizm hastalarında ise plazma aldosteron seviyesinin plazma renin aktivitesine oranına bakılır. Bu oranın yüksek olması ve eşlik eden hipertansiyon ve hipokalemi olması primer hiperaldosteronizm düşündürür (2).

Adrenal insidentaloma ile başvuran bir hastanın adrenalektomi ihtiyacı olup olmadığı öncelikle belirlenmelidir. Primer malignite şüphesi olanlar, hormon aktif tümörü olan hastalar için cerrahi kararı verilir (3). Cerrahi kararı aynı zamanda kitlenin boyutuna göre de değerlendirilir. Genellikle kitle boyutu >4 cm olanlarda malignite şüphesi nedeni ile cerrahi önerilmektedir (44).

Nonfonksiyone adenom

Adrenal adenomların hormon üretimine göre sınıflandırılır. Hormon ürettiyorsa fonksiyonel (hormon aktif), hormon üretimi yoksa nonfonksiyone adenom olarak isimlendirilir. Adrenal adenomların %85'i nonfonksiyone adenomdur (2).

Nonfonksiyone adenomların asemptomatik olması, yıllar içinde nadiren bası yapacak boyutlara ulaşması nedeni ile uzun süre takibi önerilmez. Yeni gelişen endokrin aktivitenin klinik belirtileri olması veya eşlik eden komorbiditelerde (ör: diyabet, hipertansiyon) belirgin kötüleşme olması durumunda hormonal olarak aktivite açısından tekrar değerlendirilmesi önerilir (3). Adenom boyutunda değişiklik olup olmadığını gözlemek için 6, 12 ve 24.ayda kontrol görüntüleme yapılması önerilir (44). Yapılan görüntülemede adenom boyutlarında %20'den (5mm) daha fazla artış olduğunda cerrahi, daha az büyüme olduğunda ise 6-12 ay sonra yeniden görüntüleme yöntemleri ile değerlendirme önerilir (3).

Adrenal adenoma olan vakalarda merak edilen diğer bir konu da adenoma boyutlarında zaman içinde artış olup olmadığıdır. Adrenal adenomları olan hastaların adenom boyutlarının değerlendirildiği çalışmalardan birinde tanı anında iyi huylu olarak tanımlanan kitleler için zaman içinde malignite gelişme riskinin yaklaşık 1/1000, takip sırasında kitlelerin boyutlarında ise % 5-25 arası artış olduğu saptanmıştır (52). Başka bir çalışmada ise 2-14 yıl arası radyolojik görüntüleri (BT, MRI, PET (Pozitron emisyon tomografisi)) mevcut olan adrenal adenomu olan 105 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların başlangıç ve son görüntülerindeki adenom boyutları çalışmada karşılaştırılmıştır. Çalışma

sonucunda 105 hastadan 34 hastanın adenom boyutunda artış saptanırken, 3 hastanınkinden küçülme saptanmış, 68 hastanın kitle boyutunda da değişiklik saptanmamıştır. Çalışma sonucunda ortalama adenom boyutunda artışın $1,0 \pm 0,67$ mm/yıl olduğu görülmüştür (53).

2.2.2 Cushing Sendromunda Belirti ve Bulgular

CS vücuttaki bütün sistemleri etkiler. Endojen kortizol fazlalığı düşük yaşam kalitesi, artmış morbitide ve mortalite ile ilişkilidir. CS klinik prezentasyonu yaşa, cinsiyete, hastalığın şiddetine, kortizol maruziyetine ve maruziyet süresine göre değişkenlik gösterir (1). Hiperkortizolizm şiddetli olduğunda belirti ve bulguları daha belirgindir (54). CS hastalarda; santral dorsoservikal ve supraklavikular yağ birikimi ile beraber olan santral obezite, morstrialarla birlikte ciltte incelme, proksimal kas güçsüzlüğü, hipertansiyon, glukoz intoleransı, akne, hirsutizm, menstüriyel düzensizlikler izlenir. Aynı zamanda hastalarda depresyon, uyku bozukluğu, duygusal değişkenlikler ve kognitif defektler gibi nöropsikiyatrik bulgular görülür (33, 55). ACTH bağımlı CS'da ise MSH reseptör aşırı uyarımı sonucunda dirsek, el, kıvrım bölgelerinde pigmentasyon artışı görülebilir (31). CS'nda görülen belirti ve bulgular görülme sıklığına göre aşağıda ayrıntılı olarak belirtilmiştir (Tablo1).

CS'de görülen belirti ve bulgulardan birçoğu farklı hastalıklarda ve bazı durumlarda görülebilir. Gebelik, depresyon, psikiyatrik bozukluklar, alkolizm, glukortikoid tedavisi, morbid obezite gibi durumlarda, CS olmaksızın, kortizol yüksekliği ile birlikte CS klinik özellikleri görülebilir. Böyle durumlarda CS tarama testleri ile ayırıcı tanı yapılabilir. Aynı zamanda belirgin hiperkortizolizm

olan hastalarda kilo artışı ile beraber derinin incilmesi (mor stria), kolay morarma, proksimal miyopati ve çocuklarda lineer büyümede azalma olması gibi klinik özellikleri olması CS'lu hastaların basit obezite tanılı hastalardan ayırt edilmesine yardımcı olur (37).

Tablo 1. Cushing Sendromu semptom ve bulguları (1, 2, 56, 57)

Spesifik Belirtiler	Yaygın Belirtiler	Yaygın Semptomlar	Diğer bulgular
Yüzde Pletore (%94)	Periferal ödem (%50)	Halsizlik (%77)	DM (%21-47)
Kolay morarma (%80)	Buffalo Hörgücü (Hump) (%57)	Depresyon (%59)	Bozulmuş glukoz toleransı (%37)
Proksimal Miyopati (%60)	Abdominal obezite (%85)	Kilo alma/obezite (%97)	Osteoporoz (%50)
Mor Stria (%45)	Akne (%20)	Adet düzensizliği (%90)	Dislipidemi (%70)
Çocuklarda lineer büyümede azalma (%90)	Supraklavikular dolgunluk	Libido Kaybı (%50)	Böbrek Taşı (%15)
Aydede yüz (%80)	Hirsutizm (%48)	Sırt Ağrısı (%60)	Hepatik steatoz (%20)
Deride incelme (%70)	Yara iyileşmesinde gecikme (%80)	İnsomnia (%85)	Hipertansiyon (%74)

Cushing Sendromuna Eşlik eden Komorbiditeler

Hipertansiyon CS olan hastalarda sık gözlenir, çoğunda tanı anında mevcuttur. CS olan hastaların %37-82'sinde, MACE olan hastaların %58-64'ünde izlenir (58, 59). Tedavi edilmeyen CS hastalarında HT görülmesinde kortizol maruziyetinin süresi ve şiddetinin önemli olduğu görülmüştür. Hipertansiyon gelişiminde glukokortikoid ve mineralokortikoid reseptörlerinin, renin-anjiyotensin sistemi, sempatik sinir sistem aktivasyonu ve vazoregulator sistemlerdeki değişiklikler (vazokonstriksiyonda artış, vazodilatasyonda azalma olması) rol oynar (60).

DM insidansı CS hastalarda artmıştır. Yapılan çalışmalarda, tedavi edilmemiş hiperkortizolizmi olan hastalarda anormal glukoz metabolizması sıklığı %14-74 arasında saptanmıştır. Bu hastalarda bozulmuş glukoz toleransı %21-64, DM ise %21-47 aralığında olduğu bildirilmiştir (59, 60). Glukoz metabolizmasındaki bozukluğa kortizol yüksekliğinin hepatik glukoneogenezi arttırmasının etkili olduğu düşünülmektedir. İlave olarak; kortizolün etkisi ile visseral yağlanmadaki artışın glukoz disregülasyonuna katkı sağladığı öne sürülmüştür (61).

CS olan hastalarda dislipidemi sık izlenir. Tedavi edilmemiş aşikar hiperkortizolizmi olan hastalarda prevalansı %12-72 arasında raporlanmıştır (62, 63). Genellikle, lipid profilinde düşük HDL, artmış trigliserid konstrasyonu (aterojenik dislipidemi) görülür (4). Yüksek kortizol düzeylerinin lipolizi arttırması, serbest yağ asitlerinin artımına yol açar. Serbest yağ asitlerinin artışının; karaciğerde yağ birikimine, glukoz alımının azalmasına ve insülin sinyalinin artmasına neden olmaktadır (64).

CS'unda KVH (kardiyovasküler hastalıklar) oranı 5 kat artmış olarak bulunmuştur (63). CS olan hastalarda kardivasküler risk faktörlerinde, vasküler ateroskleroz ve kardiyak disfonksiyonda artış izlenmiştir. Yapılan çalışmalarda hastalarda sol kalp hipertrofisi geliştiği görülmüştür. Olası mekanizma olarak anjiyotensin II'ye artmış yanıt ve kortizol fazlalığının neden olduğu mineralokortikoid reseptörlerinin uyarılmasında artış gösterilmiştir. Bu durum miyokardiyal fibrosis ve 'ventriküler remodeling'e neden olur. Sonuç olarak kalbin kasılma ve gevşeme mekanizmasının bozulmasıyla kalp yetmezliğine yol

açar. Hastalarda ayrıca vasküler hasar ve aterosklerotik plaklarda artış görülmüştür (65, 66).

Kardiyovasküler hastalıklar, tüm dünyada mortalitenin en önde gelen sebeplerindendir. Tedavi edilmeyen CS nedeni ile yaşamı tehdit eden kardiyovasküler olay, sepsis, tromboemboli sonucu morbitide ve mortalite oranları artmıştır (58). CS olan hastalarda yapılan bir çalışmada mortalite sebepleri arasında KVH %23,4, malignite %19, enfeksiyonlar %17, serebrovasküler olay %12,8 olarak bildirilmiştir (55). Aktif CS olan hastalarda sürekli hiperkortizolizm nedeni ile ölüm oranlarının normal popülasyona kıyasla 2,8-16 kat arttığı raporlanmıştır (59).

Endojen kortizol fazlalığının hastalarda kilo artışı ve santral obeziteye neden olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada CS hastalarının %57-100'ünde kilo artışı olduğu, %33-48'inin kilolu, %25-100'ünün ise obez olduğu saptanmıştır (13).

2.2.3. Cushing Sendromu Tanısında Kullanılan Tetkikler

Klinik olarak CS şüphesi bulunan hastalarda tarama yapılmadan önce ekzojen glukokortikoid kullanımı sorgulanmalıdır. Hastalara başlangıç testi olarak; 24 saatlik idrar kortizol düzeyi (en az 2 kez), gece yarısı tükürük kortizol düzeyi (en az 2 kez) ölçümü, 1mg deksametazon baskılama testi (DST), düşük doz deksametazon baskılama testi (LDDST, low-dose dexamethasone suppression test) (2 gün, 2 mg) yapılması önerilmektedir [32]. Test sonuçları normal saptanan hastada klinik şüphe devam ediyorsa testler tekrar edilmelidir.

Tarama Testleri

24 Saatlik İdrar Serbest Kortizol Düzeyi Ölçümü

İdrar kortizol düzeyi ölçümü CS'nun tanısında yaygın olarak kullanılan testlerden biridir. Fakat duyarlılığı DST ve tükürük kortizolünden daha düşük olarak saptanmıştır (67). Tarama testi olarak kullanılırken en az iki ölçüm yapılmalıdır. Orta veya ağır kronik böbrek hastalığı olan vakalarda idrar kortizol atılımı etkilenebilir. Özellikle Glomerül Filtrasyon Hızı (GFR) 60 ml/dk altında olduğu zaman, hiperkortizolizm olmasına rağmen idrar kortizolü yanlış olarak negatif ölçülebilir. Aynı zamanda fazla sıvı alımı (>5 litre/gün) idrar serbest kortizol atılımını artırabilir. Siklik Cushing olanlarda hastalık inaktifken toplanan idrar ile hafif CS olan vakalarda toplanan idrar serbest kortizol düzeyi sonucu normal olabilir. Böyle durumlarda tanıyı doğrulamak için tükürük kortizolü kullanımı önerilir (68).

Yirmi dört saatlik idrarda ölçülen kortizol seviyesinin, normal aralığın üst sınırının 3-4 katından fazla yüksek olması Cushing Sendromu için tanısaldır (35).

1 Mg DeksaMetazon Supresyon Testi (DST)

1mg DST glukortikoid negatif geribildirim aksının normal olup olmadığını gösterir. Normal vakalarda deksametazon sonrası kortizol salınımının azalması beklenir. Test yapılacak hastaya gece 23:00' de 1mg dexametazon oral olarak içirilir, sabah 8:00-9:00 arasında açlık plazma kortizol ölçümü yapılır (1).

Ölçüm sonucu kortizol < 1,8 µg/dl (50 nmol/L) ise normal kabul edilir ve CS tanısı dışlanmış olur. Östrojen tedavisi, alkol kullanımı, depresyon ve gebelik gibi durumlar, kortizol bağlayıcı proteini (CBG) arttırmaları nedeniyle yanlış

pozitif DST sonuçlarına neden olabilirler. Böyle durumlarda, tedavinin kesilmesinden 4-6 hafta sonra ölçümler tekrar yapılmalıdır (68).

Gece Tükrük Kortizolü

Tükrük kortizolü ve idrar kortizolü ölçümünde serbest kortizol ölçüldüğünden, CBG düzeyinden etkilenmez (1). Tükrük kortizolü noninvaziv olması, kolay toplanması, strese etkilenmemesi nedeni ile Cushing taramasında tercih edilen bir yöntemdir (69). Tükrük kortizol testinin tanı koymadaki sensitivitesi % 92- 100 ve spesifitesi % 93-100 olarak saptanmıştır. Gece ölçülen tükrük kortizolü >145 ng/dl (4 nmol/l) olması CS olduğunu düşündürür (70).

Tanı Testleri

2 gün 2 mg Deksametazon Supresyon Testi

2 gün 2 mg DST'nin özgüllüğünün 1mg DST daha yüksek olması nedeni ile son zamanlarda daha çok tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir. Hastaya sabah 09:00'dan itibaren 6 saatte bir 0.5 mg deksametazon 2 gün süreyle verilir, Üçüncü gün saat 08:00-09:00 da ölçülen serum kortizol < 1,8 µg/dl (50 nmol/l) saptanırsa CS dışlanır. Bu testin hassaslığı erişkin hastalarda >%95 olarak bulunmuştur (68).

CS tanısı için uygulanan birinci basamak testlerinden en az iki testin sonucunun pozitif gelmesi durumunda, ayırıcı tanı açısından ikinci basamak testlere geçilir.

Bazal ACTH Düzeyi

ACTH bağımlı CS ile ACTH bağımsız CS'nun ayırıcı tanısında bazal ACTH düzeyi ölçümü kullanılır. Sabah ölçülen serum ACTH değerinin <5 pg/ml olması ön planda ACTH bağımsız CS düşündürürken, >15 pg/ml üzerinde saptanması ACTH bağımlı CS ile ilişkili olduğu düşündürmektedir (71).

Yüksek Doz Deksametazon Supresyon Testi (8mg)

Test 48 saat süreyle her 6 saatte bir oral olarak uygulanan 2 mg deksametazon verilerek uygulanır. Test bitiminde ölçülen kortizol seviyesinde bazal kortizol düzeyine göre %50'den fazla azalma olması testin pozitif olduğunu gösterir ve CH için anlamlı kabul edilir. Test sonucunda %50'den fazla azalma olmaması adrenal kaynaklı CS olduğunu düşündürür (2, 72).

Metirapon Testi

Metirapon 11 β hidroksilazı inhibe ederek kortizol düzeyini düşürürken, plazma ACTH seviyesini abartılı olarak arttırır. Bu test CH olan hastalara yapıldığında, ACTH seviyesinde belirgin artış yanıtı izlenir. Metirapon testi ile hipofizer CH' nın adrenal CS'undan ayırımında kullanılabilir. Son zamanlarda daha çok görüntüleme teknikleri kullanıldığı için tercih edilmemektedir (2).

Cortikotropin Salgılayıcı Hormon (CRH) Testi

CRH stimülasyon testi koyun veya insandan alınan rekombinant CRH (1 μ g/kg, maksimum 100 μ g doz) parantral yolla verilerek ACTH salınımının uyarılması sağlanır. İntravenöz uygulamadan 30, 60, 90 ve 120. dakika sonra kan

örneği alınır ve plazma ACTH seviyesi ölçülür. Cushing Hastalığı olanlarda bazal seviyeye göre ACTH ölçümlerinde %34, kortizol seviyesinde %20'den fazla artış olması anlamlı kabul edilir (73). Ektopik ACTH Sendromunda yanıt izlenmez. Aynı zamanda İPSS'de de CRH testi kullanılmaktadır.

İnferior Petrosal Sinüs Örneklemesi (İPSS)

İPSS hipofizer CH ile ektopik ACTH ayrımında kullanılan en önemli testtir. CRH veya desmopressin uygulandıktan 3, 5, 10.dakika sonra eş zamanlı alınan petrozal sinüs ve periferik venöz örneklemesindeki ACTH düzeyleri ölçülür ve oranlanır (74). Hastaya genelde 100 µg insan kaynaklı CRH verilir. CRH uygulamadan önceki petrozal sinüs plazma ACTH düzeyi ile periferik venöz plazma ACTH düzeyinin oranlanması sonucu oranının >2, CRH uygulandıktan sonra bu oranın >3 olması hipofizer Cushing hastalığı olduğunu düşündürür (2, 75). Bu test aynı zamanda görüntüleme yöntemi ile saptanmış hipofizer adenomun lateralizasyonunun yapılması için de kullanılır. Sağ ve sol petrosal sinusten alınan ACTH örneklerinin periferik venöz örnekler ile oranlanması yapılır ve oranın 1,4'den fazla olması durumunda ACTH salgılayan hipofiz tümörünün lateralizasyonunu gösterir (74, 75). Görüntüleme yöntemleri ile görüntülenemeyen mikroadenomlu Cushing Hastalığı olgularında adenomun yerini belirlemede kullanılabilir. Ancak İPSS yönteminin pahalı olması, komplikasyon (derin ven trombozu ve pulmoner emboli) riskinin olması nedeni ile seçilmiş vakalarda uygulanmalı ve deneyimli merkezlerde yapılmalıdır (2).

Görüntüleme yöntemleri

CS tanısında görüntüleme yöntemleri çok sık kullanılmaktadır. Biyokimyasal testler sonucu ACTH bağımlı CS düşünülen hastalara hipofiz MRI çekilmelidir. Kitle boyutu büyük olan (>6 mm) olan hastalar genelde CH yönünde değerlendirilir. Çoğu hipofiz adenomu çok küçük olması nedeni ile dinamik MRI ile görüntülemeye saptanmayabilirler. Ayrıca sağlıklı bireylerin %10'unda 6mm'e kadar hipofizer insidentalomalar saptanabilir, ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gerekir (76).

Biyokimyasal testler sonucu adrenal CS düşünülen hastalarda görüntüleme yöntemi olarak genellikle adrenal BT veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI)'da kullanılmaktadır. Adrenal insidentalomalara sağlıklı insanlarda sık rastlanması nedeni ile tanı testleri adrenal kaynaklı olduğunu düşündüren vakalarda görüntüleme yöntemleri istenmelidir. Ektopik ACTH Sendromu düşünülen hastalarda malignite tarama amaçlı ince kesitli BT/MRI ile toraks, abdomen, pelvis görüntülemesi ile kitle lokalizasyonu saptanmaya çalışılır. Ektopik ACTH salgılayan tümörlerin bazıları somatostatin reseptörü içerdiğinden octreotid sintigrafisi ile taranabilir. Küçük hücreli akciğer kanseri gibi agresif seyreden kanserlerin taranmasında PET çekimi ön plana çıkmaktadır (2).

2.2.4. Cushing Sendromunun Metabolik etkileri

Karbonhidrat Metabolizmasına Etkileri

Kortizol ve diğer glukokortikoidler karaciğerde glukoneogenezi artırır. Bunu karaciğer hücrelerinde hem aminoasitleri glukoza çeviren enzim aktivitelerini artırarak hem de kas ve karaciğer dışı dokulardan aminoasit

mobilizasyonunu sağlayarak, karaciğer ve çizgili kaslarda glikojen sentezini ve depolanmasını arttırarak gerçekleştirirler (21).

Glukokortikoidler insülin hormonunun tersi yönünde etki eder. İnsülinin neden olduğu glukoz üretiminin baskılanması ve periferik glukoz alımının azaltılması etkisinin tam tersi yönde etki ederek insülin direncine yol açar. Glukokortikoidlerin ayrıca glukoz seviyesine göre insülin salgılanmasını baskılayarak insülin duyarlılığının azalmasına neden olur (77). Vücutta tüm hücrelerin glukoz kullanımını azaltır. Bunun sonucunda kanda glukoz konsantrasyonunda artışa neden olur (21, 24).

Protein metabolizmasına Etkileri

Kortizol karaciğer hariç tüm dokularda protein depolarının azalması yönünde etki eder. Hem protein sentezinde azalma, hem de protein katabolizmasının artmasından dolayı kaslarda güçsüzlüğe neden olur. Karaciğerde ise protein sentezi, plazma protein yapımı, aminoasitlerin glikoza dönüşümü artar (21).

Yağ Metabolizmasına Etkileri

Kortizol yağ dokusundan yağ asitlerinin mobilizasyonunu hızlandırır. Böylece plazmada serbest yağ asitlerinin artışını arttırarak enerji için daha fazla kullanımını sağlarlar. Kortizol düzeyi ve maruziyet süresine göre lipoliz üzerinde önemli etkileri vardır (9). Lipolizi arttırıcı etkisi olmasına rağmen, kronik kortizol maruziyetin yağ dokusunda lipogenezi artırarak yağlanma artışına neden olur (9). Lipoliz aktivite edici özelliği ile kanda dolaşan kolesterol ve trigliserid miktarında

artıŖa neden olur. Glukokortikoidler lipoptotein lipaz, gliserol-3-fosfat dehidrogenaz, leptin gibi farklılaŖma genlerinin aktivasyonunu artırarak adipogenezi uyarır ve adipoz dokusunda farklılaŖmaya neden olur (10). Glukokortikoidlerin yağ dokusunda uzun vadede etkileri henüz tam aydınlatılamamıŖ olmasına rağmen santral ve visseral yağ doku birikimini arttırdığı düşünölmektedir (11, 12).

Ektopik yağlanma

Ektopik yağlanma; trigliseridin normalde az miktarda yağ içeren karaciğer, pankreas, kalp, böbrek ve iskelet kası gibi adipoz doku olmayan bölgelerde birikmesi olarak tanımlanmaktadır (6). Ektopik yağlanmayı açıklayan hipotezlerden biri, fazla miktarda serbest yağ asitlerinin önce cilt altı yağ dokusunda depolandığını, cilt altı yağ kapasitesi dolduğunda ise visseral (karın içi) dokulardaki ektopik organlarda (kalp, karaciğer, pankreas, damar çevresinde vs) birikmeye başladığı yönündedir (78). Yağ dokusunun enerji depolama yanıtının artması için, ‘yağ doku genişletilebilirliği’ ilkesine sınırlı yanıtı sonucu fizyolojik olmayan bölgelerde trigliserid birikimi olması da diğer bir hipotezdir (79).

Yapılan çalışmaların bazılarında ektopik yağlanma sistemik ve lokal etkili yağ depoları olarak iki gruba ayrılmıştır. Sistemik olarak etkili yağ depoları; visseral yağ, karaciğer, kas, boyun ve cilt altı yağlardan oluşur. Bunlar kardiyometabolik risk açısından önemlidir. Lokal olarak etkili yağ dokuları ise; perikardiyal, perivasküler ve renal sinüs yağlarından oluşur. Lokal etkili yağlar lipotoksisite ve sitokin salınımı ile ilişkilidir (8, 80). Sistemik olarak etkili yağ

depolarının inflamasyon ve insülin direncine neden olarak DM, koroner arter hastalığı ve inmeye neden olduğu iddia edilmektedir. Lokal etkili yağ depoları kendilerine anatomik olarak komşu organlara etki ederler. Etkilerini doğrudan lipotoksisite ile dolaylı yoldan da adipokin ve sitokin salınımı ile gösterirler (7). Damar çevresinde biriken yağ dokuları vazoaaktif özelliklere sahip maddeler salgırlar. Lokal etkili depoların kardimetabolik risk ile ilişkili olduğu düşünölmekle beraber, visseral yağlanma artışı dışındaki katkıları henüz net anlaşılamamıştır (8).

Ektopik yağın visseral yağlanmanın yanı sıra, karaciğer ve çizgili kaslarda (iliopsoas, sırt, rektus abdominis) birikiminin diyabet, insülin direnci ve obezite ilişkili hastalıkların oluşumuna katkı sağladığı düşünölmektedir. Ayrıca ektopik yağın perivasküler ve perikardiyal birikimi sonucu hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbiditeye neden olduğu görölmüştür. Visseral yağ dokusunun pro-aterojenik adipokin içeren serbest yağ asidi üretmesinin aynı zamanda perivasküler yağ birikimi sonucu salgılanan sitokin ve kemokinlerin ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde etkili olduğu iddia edilmiştir (81). Ektopik yağlanma sonucu kaslarda yağ birikiminin metabolik sendromu ve diyabeti olan hastalarda periferel insülin direncine ve glukoz alımında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (82).

Ektopik yağlanmanın lokal etkili yağ depolarından biri perivasküler yağ dokusudur. Perivasküler yağ dokusu kalp ve koroner arterlerin dışındaki damarları çevreleyen yağ dokusu olarak tanımlanmaktadır. Büyük damarların (ör: torasik aorta, abdominal aorta), orta boy damarların (ör: mesenterik) ve küçük arterlerin (ör: gluteal) çevresinde yağ doku birikiminden oluşur (83). Obez hastalarda

yapılan bir çalışmada, perivasküler yağ miktarındaki artışın; çeşitli mekanizmalar aracılığıyla (insülin direnci, inflamasyon, vasküler komplikasyon) obezite ile ilişkili aterosklerozun ilerlemesine neden olabileceği iddia edilmektedir (8). Obezitenin neden olduğu perivasküler yağlanma artışı; vasküler tonus artışına, damar sertliğine yol açarak kontraktilesinin azalmasına ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivitesinin bozulmasına etki ederek hipertansiyon gelişimine katkıda bulunduğu iddia edilmektedir Aynı zamanda adipokin salgı dzensizliği, insülin duyarlılığında azalma, karaciğerde inflamasyonu arttırarak diyabet gelişimine yol açar (84).

Ektopik yağlanmanın lokal etkili yağ depolarından bir diğeri de renal sinüs yağ dokusudur. Renal sinüs yağ dokusu, renal arter ve venin majör dalları, toplayıcı sistem ve üreterlerin majör ve minör kaliksleri, lenfatik damarlar ile yakın temas halinde bulunan renal hilusu çevreleyen ektopik perivasküler yağ dokusudur (85). Çeşitli nedenler ile renal sinüsde ektopik yağ birikimin artması sonucu renal arter, ven, lenfatik damarlar ve üretere basıya neden olduğu düşünülmektedir. Bunun sonucunda interstiyel basıncın artışı, sodyum atılımının azalmasına yol açarak böbrek hasarına neden olabileceği iddia edilmiştir (7, 86). Foster ve arkadaşlarının (87) yaptığı bir çalışmada BT ile renal sinüs yağ miktarı ölçülmüş, HT ve kronik böbrek hastalığı ile olan ilişkisine bakılmıştır. Çalışma sonucunda renal sinüs yağ miktarının hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı ile ilişkili olabileceği saptanmıştır. Chughtai ve arkadaşlarının (88) yaptığı başka bir çalışmada orta yaşlı ve yaşlı kardiyovasküler olay riski olan hastalarda renal sinüs yağ oranı ile kötü kan basıncı kontrolünün ilişkisi değerlendirmiştir. Hastalara MRI görüntüleri ile renal sinüs yağ düzeyi ölçülmüştür. Çalışma sonucunda renal

sinüs yağ miktarı ile reçete edilen anti-hipertansif ilaç sayısı ve evre 2 HT ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmada ayrıca visseral yağ kütlesinin miktarı ile renal sinüs yağlanma arasında korelasyon olduğu saptanmıştır. Notohamiprodjo ve arkadaşlarının (89) yaptığı bir çalışmada normoglisemik, prediyabet ve diyabeti olan hastaların MRI ile renal sinüs yağ miktarı ölçülmüştür. Çalışma sonucunda diyabeti ve prediyabeti olan hastalarda renal sinüs yağ miktarının kontrol grubuna göre belirgin arttığı aynı zamanda renal sinüs miktarının, visseral yağ dokusu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışma sonucu renal sinüs yağ miktarının, metabolik hastalık gelişiminde erken değişikliğe uğrayan perivasküler bir yağ dokusu olduğunu göstermiştir (89).

Karaciğer yağlanması hepatositler içerisinde yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (90). En sık nedeni non-alkolik karaciğer hastalığı olmakla beraber; alkolizm, kronik viral hepatitler, obezite gibi birçok neden ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda obez ve metabolik sendromu olan erişkin hastalarda ektoptik yağlanma sonucu hastaların bakılan USG, BT, MRI ve karaciğer biopsileri sonucu %20'sinde karaciğerde yağlanma olduğu görülmüştür (82, 91). Karaciğerde yağ birikiminin metabolik sendroma neden olduğu, obeziteden bağımsız olarak tip 2 DM ve kardiovasküler hastalık riskini arttırdığı iddia edilmektedir (92).

Ektoptik yağlanmanın diğer bir sistemik yağlanma bölgesi pankreasıdır. Metabolik sendrom ve pankreas yağlanma arasında yüksek ilişki olduğu düşünülse de, ektoptik yağın pankreas yağlanmasına etkisi henüz tam anlaşılamamıştır (82). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda obezitenin neden olduğu ektoptik yağlanmanın sonucunda karaciğer yağlanması ile birlikte

pankreasta da yağlanma olduğu görülmüştür. Pankreasta yağ birikiminde iki mekanizmanın rol oynadığı öne sürülmektedir. İlk mekanizma asiner hücrelerin ölümü sonucu asiner hücrelerin yerini adipositlerin alması, ikinci olarak da obezite ve diyabet ilişkili yağ infiltrasyonu olarak açıklanmaktadır. Pankreatik yağ birikiminin insülin direnci ve ektopik yağlanmanın erken göstergelerinden biri olması nedeni ile erken saptanmasının klinik olarak önemli olduğu vurgulanmaktadır (93). Pankreatik yağlanma için sık görülen risk faktörleri ileri yaş, yüksek VKİ ile beraber artan bel çevresi, metabolik disfonksiyon (insülin direnci, diastolik kan basıncı yüksekliği, dislipidemi) olarak saptanmıştır (94). Rossi ve arkadaşlarının (95) yaptığı bir çalışmada obez ve zayıf hastaların karaciğer ve pankreas ektopik yağlanma oranlarına bakılmıştır. Çalışma sonucunda obez erkeklerin, obez kadınlara göre daha fazla karaciğer ve pankreas yağlanma artışı olduğu saptanmıştır. Pankreas da yağ infiltrasyonunun pankreatik asiner ve adacık hücrelerine direk toksik etki göstermesi sonucu pankreasın endokrin ve ekzokrin işlevlerinde bozukluğa neden olduğu düşünülmektedir. Pankreas içerisinde ve çevresinde yağ birikiminin diyabet gelişiminde önemli olduğu düşünülmektedir. Hayvan ve insan deneylerinden ortaya çıkan kanıtlar pankreatik yağlanmanın insülin direnci, düşük dereceli inflamasyona neden olarak olası DM gelişimine katkı sağladığını düşündürmektedir (96)

Endojen kortizol fazlalığı olan hastalarda yapılan çalışmalarda genellikle visseral, cilt altı yağ dokusu kütesinin artışı ve dağılımı araştırılmıştır. Obez hastalarda (Cushing olmayan) yapılan birçok çalışmaya; ektopik yağlanmada artış olduğunu, özellikle karaciğer, pankreas, kalpte epikardiyumda, iskelet kasında ve böbrekte yağ birikimi eğilimi olduğu, kardiyovasküler riski arttırdığı

iddia edilmiştir (97). Ancak obez hastalarda gösterilmiş olan, normalde çok az yağ içeren visseral dokulardaki ektopik yağlanma bölgesi olan karaciğer, kas, perivasküler, renal sinus yağ vb. bölgelerde artmış yağ birikimi bildiğimiz kadarıyla kortizol fazlalığı olan hipofizer CH, adrenal CS, MACE varlığında görüntüleme yöntemleriyle ayrıntılı olarak araştırılmamıştır.

2.2.5. Cushing Sendromu'nun Vücut Yağ Dağılımına Etkisi

Endojen kortizol fazlalığının vücut kompozisyonu üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Özellikle santral obeziteye neden olduğu, visseral yağ dokusunda artış yaptığı ve kas kaybına neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (12).

Glukokortikoidlerin adipoz doku üzerindeki biyokimyasal ve moleküler mekanizmaya etkileri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Adiposit dokuda farklılaşma, insülin duyarlılığının artmasına ve lipid depolanmasındaki genlerin ekspresyonunda görev aldığı öne sürülmektedir (77).

Glukokortikoid fazlalığının santral obeziteyi (özellikle visseral yağ doku kütlelerini) 2-5 kat arttırdığını, periferik cilt altı yağ dokusunu azalttığı gösterilmiştir (14, 98). Glukokortikoidlere yanıt olarak visseral ve cilt altı yağ dokunun arasında farklılık olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Kronik glukokortikoid maruziyetine bağlı periferik yağ birikiminde, intraabdominal yağ dokusunun cilt altı yağ dokusuna oranla daha fazla glukokortikoid duyarlılığı olduğu düşünülmektedir. Hiperkortizolizmin cilt altı yağ dokudan çok visseral yağ dokuda etki etmesini açıklayan birkaç mekanizma vardır. Bunlardan biri visseral yağ dokuda glukokortikoid reseptörlerinin daha fazla bulunması ve hiperkortizolizm sonucu bu reseptörlerin sayısı ve uyarımının artması sonucu visseral yağlanmaya yol açması olarak gösterilmiştir (99, 100).

Diğer bir mekanizma olarak ise omental yağlarda bulunan inaktif kortizonu aktif kortizole çeviren 11-beta hidroksysteroid dehidrogenaz 1 (HSD1) aktivitesinin visseral yağ dokuda hiperkortizolizm sonucu artması olarak gösterilmiştir (61). Buna ek olarak, glukokortikoidlerin insülin direncini visseral dokuda uyabilirken, cilt altı dokuda uyaramadığı gözlenmiştir (101). Sonuç olarak glukokortikoid fazlalığı visseral yağ dokuda artışa neden olurken periferik cilt altı yağ dokuda azalmaya neden olmaktadır. Mekanizma olarak glukokortikoid fazlalığının santral yağ dokularında lipolizde azalmaya yol açması ve abdominal yağ dokularında lipoprotein lipaz aktivitesinin artışına neden olarak trigliserid dokulara alımının artması sonucu olarak açıklanmaktadır (9).

Glukokortikoidlerin adipogenezin basamaklarını regüle etmede görevli olmasının yanı sıra, insülin ile sinerjik etki yaparak yağ birikimini sağlayan genlerin ekspresyonunun artışında da yer aldığı gösterilmiştir (102). Glukokortikoidler adipositlerde hormona duyarlı lipoprotein lipazı inhibe ederek insülinin antilipolitik ve yağ salıcı etkisini inhibe eder. Aynı zamanda uzun süre glukokortikoid maruziyeti ve insülinin ortak etkisiyle yağ depolayan lipoprotein lipaz aktivitesi artar ve yağ depolanmasında artışa neden olurlar (103).

CS olanlarda vücut yağ dağılım oranlarının görüntüleme yöntemleriyle gösterildiği sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda görüntüleme yöntemi olarak genellikle BT kullanılmıştır. BT ile yapılan çalışmalarda daha çok adrenal adenomu olan hastalarda visseral yağ doku, visseral yağın cilt altı yağ dokusuna oranına bakılmıştır.

Delivanis ve arkadaşlarının (12) yaptığı retrospektif bir çalışmada, adrenal kitlesi (25 CS, 48 orta düzey kortizol salgılayan (MACS), 32 nonfonksiyone) olan

hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Aşık kortizol fazlalığı ve nonfonksiyone adenoma sahip olup tümör boyutu nedeni (3-16 cm) ile opere edilmiş hastaların operasyon öncesi çekilen abdomen BT görüntüleri incelenmiştir. BT görüntülerinde L1-L3 vertebra seviyelerinden çizilen 3 bölge arasındaki subkutan yağ doku (SAT), visseral (total karın içi) yağ doku (VAT) kalınlığı ve kas kitlesi hesaplanmıştır. Çalışma sonucunda aşık kortizol fazlalığı olan CS'lu hastalar ile nonfonksiyone adenomu olan hastalar kıyaslandığında; kortizol miktarı ile VAT arasında pozitif korelasyon olduğu, kas kitlesi ile kortizol miktarı arasında ise negatif ilişki olduğu bulunmuştur. Ayrıca orta düzey kortizol salgılayan adenomu olan hastalar ile nonfonksiyone hastalar kıyaslandığında; VAT ve kas kitlesi miktarı arasında belirgin farklılık saptanmamıştır.

Yener ve arkadaşlarının (104) yaptığı bir diğer çalışmada; adrenal insidentaloması olan hastalardan 30 nonfonksiyone adrenal adenomu olan hasta ile 44 otonom kortizol salgılayan adenomu (SCS) olan (deksametazon supresyon testi sonrası kortizol seviyesi $>1,8 \mu\text{g} /\text{dl}$) hastalar dahil edilmiş olup, hastalar 2014-2016 yılları boyunca izlenmiştir. Ayrıca çalışmaya 6 aşık CS olan hastada dahil edilmiş. Hastaların çalışma süresi boyunca klinik takipleri ile beraber çekilmiş abdomen BT sonuçları kıyaslanarak hastaların VAT, VAT/SAT ve VAT'ın total vücut yağ dokusuna (TAT) oranı hesaplanmıştır. Çalışma sonucunda otonom kortizol salgılayan adenomu olan hastalar ile nonfonksiyone adenomu olan hastalar kıyaslandığında başlangıç bazal ölçümlerin oranlarında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Fakat 29 nonfonksiyone, 40 SCS olan hastanın yaklaşık 3 yıl takip sonrası bakılan ölçümlerinde otonom kortizol salgılayan hastaların oranları anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Ayrıca otonom kortizol salgılayan adenomu olan hastaların başlangıç VAT ölçümleri

ile 3 yıl izlem sonrası ölçülen VAT oranları kıyaslandığında VAT miktarında anlamlı artış olduğu, fakat SAT miktarında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. Nonfonksiyone adenoma sahip olan hastalarda başlangıç ve 3 yıllık izlem sonucunda yağ doku oranlarında anlamlı farklılık gözlenmediği bildirilmiştir. Çalışmanın başka bir sonucu olarak CS tedavi edilmesi sonrası hastaların takiplerinde VAT anlamlı azalma izlenirken, SAT miktarında değişme izlenmemiştir.

Debono ve arkadaşlarının (16) yaptığı diğer bir çalışmada ise 2005-2011 tarihleri arasında adrenal insidentaloma tanısı almış ve malignite, feokromositoma, Conn sendromu olanlar dışlandıktan sonra otonom kortizol salgılayan veya non-fonksiyone adenomu olan 52 erkek, 73 kadın hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Yapılan retrospektif çalışmada hastaların abdomen BT sonuçları değerlendirilmiş olup; hastaların L1-L2 vertebra diskleri arasındaki visseral (total karın içi) ve cilt altı yağ miktarı hesaplanmıştır. VAT, VAT/SAT ve VAT/TAT oranları DST sonrası kortizol seviyesi $>1.8 \mu\text{g} /\text{dl}$ olan erkek ve kadın hastalar ile daha düşük olan hastalar arasında karşılaştırılmış, VAT miktarı kortizol salgılayan adenomu olan hastalarda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Kortizol salgılayan adenomu olan hastalar karşılaştırıldığında ise aşikar kortizol hormonu salgılayan ($>5.0 \mu\text{g} /\text{dl}$) ile orta seviye kortizol hormonu ($>1.8-5 \mu\text{g} /\text{dl}$) salgılayanlar arasında VAT miktarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (16).

Loura E. Dictel ve arkadaşlarının (16) yaptığı bir çalışmada hipofizer CH, adrenal CS olan hastalar ile iyatrojenik steroid verilen hastaların vücut yağ dağılım oranları karşılaştırılmıştır. Çalışmada 25 hipofizer CH, 13 adrenal CS ve 12 iyatrojenik ($>5\text{mg/gün}$ steroid alan) hastaya ve yaş, VKİ eşleşen kontrol grubuna BT çekilmiş, tüm hastalar ve kontrol grubunun L4 omurga seviyesinden TAT, VAT, SAT

dağılımları ölçüldüğü bildirilmiştir. Sonuçlar VKİ-yağ-cinsiyet eşleşen kontrol grubu ile kıyaslandığında; hipofizer CH hastalarının VAT ölçümleri 2,7 kat, adrenal CS olan hastaların VAT ölçümleri 1,4 kat yüksek bulunmuştur. İyatrojenik kortizol verilen hastalar ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada ise VAT, SAT, TAT ya da VAT/TAT oranında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmada aynı zamanda DHEAS (Dehidroepiandrosteron) düzeyi ile VAT oranı arasındaki ilişkiye bakılmış olup; endojen CS olan hastalarda kanda bakılan yüksek DHEAS düzeyi ile ölçülen düşük VAT korele bulunmuş.

Özellikle VAT (total karın içi visseral yağ doku) ölçümünün ideal noktasının belirlemek açısından yapılan başka bir çalışmada T12-L1 ve L1-L2 seviyesinin diğer seviyelere göre metabolik sendrom ile daha yüksek oranda ilişkili olduğu daha ideal ölçüm noktası olduğu saptanmıştır (105).

Yukarıdaki bahsedilen çalışmalarda da belirtildiği gibi daha çok BT görüntüleme yöntemi tercih edilmiş olup, hastaların abdomen BT görüntülemelerinin belirli bir kesitindeki yağ dağılımı incelenmiştir (12, 16, 104). Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) vücut yağ dağılımı ve organların çevresindeki yağ birikimini göstermede tercih edilen bir görüntüleme yöntemidir. MRI görüntülemenin avantajı invaziv olmaması, güvenliliği ve yüksek duyarlılığıdır. Bildiğimiz kadarıyla kortizol fazlalığı olan hastalarda perivasküler, renal sinüs, pankreas yağ dağılımına etkisini belirlemek amacı ile görüntüleme yöntemi olarak MRI görüntülemenin kullanıldığı çalışma bulunmamaktadır. Ancak karaciğer ve intramusküler yağ dağılımının değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma vardır.

Tüm bu veriler ışığında endojen kortizol fazlalığının vücut yağ dağılımını etkilediği görülmektedir. Ancak vücut yağ dağılımının değişimi ilgili çalışmalar

olmasına rağmen kortizol hormonunun karın içi, visseral, cilt altı ve total yağ dışında kas, KC, renal, kas vb gibi spesifik alanlarda yağ doku dağılımına etkisi olup olmadığı net olarak aydınlatılamamıştır.

Vücut yağ dağılımındaki değişikliklerin varlığını, mekanizmasını ve sistemik metabolizma üzerindeki etkisini anlamak; kortizol fazlalığı ve eşlik eden komorbiditeler diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi metabolik sendrom komponentleri ilişkisiyle kardivasküler hastalık gelişme riskini gösterme açısından önemlidir.

Yapılan çalışmalarda CS olan hastalarda ektopik yağlanma değil yukarıda da bahsedildiği gibi daha çok abdominal visseral yağ doku kütlesi ve bunun cilt altı yağ dokusuna oranı incelenmiş olup, ektopik yağlanma daha çok obezite, DM, HT, hiperlipidemi, metabolik sendromu olan hastalarda araştırılmıştır. Amacımız aşikar CS (hipofizer CH, adrenal CS) ve MACE gibi değişik düzeylerde endojen kortizol fazlalığının karın içi organ ve dokulardaki (perivasküler, renal sinüs, karaciğer, pankreas, intramusküler) ektopik yağ dağılımına etkisinin ve bu yağlanmanın hiperkortizolizmin laboratuvar bulguları ile eşlik eden komorbiditeler ile ilişkisinin araştırılmasıdır. İlave olarak adrenal adenom nedeni ile tedavi edilmeden takip edilen MACE ve nonfonksiyone adenomu olan hastaların takip süresi boyunca ektopik yağlanma bölgelerindeki yağ dağılımının değişiminin gösterilmesi amaçlandı. Çalışmamızın endojen kortizol fazlalığının vücut yağ dağılımına etkisinin anlaşılmasına katkıda bulunacağına inanmaktayız.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza, retrospektif olarak Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Poliklinik’lerinde 2011-2021 yılları arasında tetkik, tedavi ve takipleri yapılan, öykü, fizik muayene ve laboratuvar testleri ile CH (hipofizer kitle nedeniyle), CS (adrenal adenom nedeniyle), MACE ve nonfonksiyone adrenal adenom tanısı konmuş olan, kayıt altına alınan dosyaları, laboratuvar bilgileri incelenerek tüm bilgileri tam olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun (09.11.2020 tarihli toplantısında karar no:759, 18.10.2021 tarihli toplantısında karar no:21 (başlıkta değişiklik nedeniyle)) onayı alınarak çalışma yapılmıştır.

3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi, Çalışma Dizaynı

Çalışmamızda hastaların poliklinik (hipofiz, adrenal, genel endokrin vb) müracaatlarında veya Endokrinoloji ve Metabolizma kliniğine yatışları halinde yapılan anamnez, fizik muayene değerlendirme notları, rutin laboratuvar tetkikleri, radyolojik görüntüleri incelendi. Bu hastalar, merkezimizde, genellikle tanının ve tedavinin araştırılması amacıyla endokrinoloji bölüm konseylerinde tartışılmaktadır. Konsey notları, poliklinik hasta takip notları ve varsa epikrizleri incelendi. Bu vakalardan ayrıntılı fizik muayene notları, laboratuvar tetkikleri (aşağıda ayrıntılı olarak verilen), tanı amaçlı testleri (dexametazon supresyon vb), sürrenal MR görüntüleri olan vakalar işleme dışlama kriterleri göz önüne alınarak çalışmaya alındı.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların özellikleri;

- CH (hipofizer kitle nedeniyle), CS (adrenal adenom nedeniyle), MACE ve nonfonksiyone adrenal adenom tanısı (Cushing tanısının dışlanması amaçlı laboratuvar analizleri, testleri vs yapılmış) olan hastalar

-Retrospektif kayıtlarının (klinik bulgular, laboratuvar testleri, tanı testleri vb.) tam ve ulaşılabilir olması

-Sürenal beze yönelik MRI görüntülemesi olması

Çalışmamıza dahil edilen hastaların dışlama kriterleri;

-Feokromositoma tanısı alan

-Conn sendromu tanısı alan

-Adrenokortikal kanser tanısı olan

-Eksojen steroid alan hastalar

-Antipsikotik ilaç kullanan hastalar

-Kronik karaciğer ve kronik böbrek hastalığı olan hastalar

-Malignite öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı.

İlave olarak adrenal adenom nedeni ile tedavisiz takip edilen MACE ve nonfonksiyone adenomu olan hastaların tanı anı ve yıllık takipler ile retrospektif sürenal beze yönelik MRI görüntüleri mevcut olan hastalar çalışmaya alındı. Bu hastaların başlangıç ve takiplerindeki en son MRI görüntülemelerinden yağ ölçümleri yapıldı.

3.2. Metabolik ve Hormonal Değerlendirme

Dosya incelemelerinde serum kortizol, ACTH düzeyleri, DST, kanda dehidroepiandrosteron, aldosteron, renin düzeyleri, tükürük kortizol, idrar kortizol, idrar metanefrin ve normetanefrin düzeyleri ve hastanın ilk muayenesindeki açlık kan şekeri (AKŞ), trigliserid, HbA1c laboratuvar tetkikleri çalışma formuna kayıt edildi.

CS tanısı konmuş olan hastalara; tanı ve etyolojiyi belirlemek amacıyla merkezimizde 1mg, DST, 2 gün 2 mg DST, sabah serum kortizol düzeyi, sabah serum ACTH düzeyi, 24 saatlik idrar kortizolü, bazı hastalara da IPSS yapılmış olup sonuçları kaydedilmiştir. Test sonuçları ve radyolojik değerlendirme sonucunda hastalara CS ayırıcı tanısı yapılmıştır. Bu değerlere göre hasta grupları tanımlanmıştır.

Çalışmadaki tanımlamalar;

a. **Nonfonksiyone adenom:** Adrenal adenomu saptanmış olan hastaların fonksiyonallite testleri (1 mg DST, serum aldosteron, renin düzeyi, idrar katekolaminleri) kayıt edildi ve değerlendirildi. 1mg DST sonrası sabah 08:00' da ölçülen serum kortizol değeri 1,8 µg/dl altında olan, klinik ve laboratuvar olarak hormon fazlalığı bulguları olmayan, normal olarak değerlendirilen adrenal adenomu olan hastalar nonfonksiyone adenom olarak gruplandırıldı (3).

b. **Adrenal CS:** Sürrenal beze yönelik MRI görüntüleri ile adrenal adenomu saptanan ve klinik olarak aşikar CS bulguları olan hastaların retrospektif olarak dosyaları ve laboratuvar sonuçları tarandı. 1mg DST, tükürük kortizolü, 24 saatlik idrarda kortizol düzeylerinin sonuçlarına bakıldı. 1mg DST sonucu sabah 08:00' da ölçülen serum kortizol değeri > 1,8 µg olan ya da tükürük kortizolü ve idrar

kortizolü anormal saptanan hastalara tanı testi olarak 2 gün 2 mg DST, serum kortizolü, plazma ACTH düzeyi bakılmış olup, sonuçları kayıt edildi. 2 gün 2 mg DST sonucu ölçülen serum kortizol değeri > 1,8 µg olan, serum ACTH düzeyi <5 µg olan, aşikâr hiperkortizolemi klinik bulguları saptanan hastalar ACTH bağımsız CS (adrenal CS) olarak değerlendirildi (68).

c. **MACE:** Abdomen MRI görüntüleri ile adrenal adenom saptanan, fonksiyonalite testi olarak yapılan 1mg DST sonrası sabah 08:00'de ölçülen serum kortizol değeri 1,8 µg/dl üstü olan, klinik olarak CS bulgularının olmadığı veya silik olarak gözlemlendiği hastalar MACE (SCS/MACS) olarak değerlendirildi (34, 43).

d. **Cushing Hastalığı:** Aşikâr hiperkortizolemi klinik bulguları ile tetkik edilip, tarama testlerinde 1mg DST sonucu baskılanma olmayan, tükürük kortizolü ve 24 saatlik idrar kortizolü yüksek saptanan hastalara ayırıcı tanı testleri yapılmış olup sonuçları değerlendirildi. Hipofizer MRI görüntülerinde hipofizer kitlesi saptanan, serum ACTH düzeyi yüksek (>15 µg), 2 gün 2 mg DST sonucu baskılanma olmayan ve/veya yapılan IPSS sonucu ACTH bağımlı CS ile uyumlu saptanan hastalar ve adenom nedeni ile opere edilip patoloji sonucu uyumlu gelen hastalar CH olarak gruplandırıldı (68).

Metabolik komorbidite açısından hastaların kayıtlardaki öyküleri, dosyaları değerlendirildi.

DM anamnezi olan hastalar, herhangi bir oral antidiyabetik, insülin veya GLP-1 analogu kullanan hastalar, APG > 126 mg/dl ve HbA1c ≥ %6,5 veya 75 gr OGTT'de 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl olan hastalar, DM olarak tanımlandı (106).

Hipertansiyon anamnezi olan hastalar, antihipertansif ilaç kullanımı olan hastalar ve sistolik kan basıncı ≥ 140 ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg tespit edilmiş olan hastalar JNC8 kılavuz kriterlerine göre hipertansif olarak tanımlandı (107).

Hiperlipidemi anamnezi olan hastalar, statin veya fibrat kullanımı olan hastalar Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Hiperlipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na göre total kolesterol >200 mg/dl, LDL >160 mg/dl, trigliserid >200 mg/dl seviyeleri dislipidemi olarak kabul edilmişti (108). DM'u olan hastalar için LDL >100 mg/dl ve trigliserit >150 mg/dl değeri, dislipidemi için sınır değer olarak kabul edilmişti.

3.3. Biyokimyasal değerlendirme

Kortizol Düzeyi, ACTH ve Dekametazon Supresyon Testi

CS düşünülen hastaların tanısı ve ayırıcı tanısı için merkezimizde en az 10 saatlik açlık sonrası sabah saat 08:00-09:00 arasında biyokimyasal incelemeler için kan örnekleri alınmakta ve CS olan hasta grubunda sabah serum kortizolü ($\mu\text{g/dl}$), plazma ACTH (pg/ml), 2 mg DST sonrası kortizol düzeyi ($\mu\text{g/dl}$) ve 24 saatlik idrar kortizol düzeyi parametreleri elektrokemiluminisans metodu ile ölçülmektedir. Serum bazal kortizol düzeyi ve DST sonrası kortizol düzeyi, 'Beckman Coulter Dxl 800' (USA) cihazıyla, ACTH düzeyi (Siemens Immulite 2000, Germany) ile merkezimizde ölçülmektedir.

DHEAS, aktif renin ve renin düzeyi Access Immunoassay Sistemleri kullanılarak (Beckman Coulter A10826, USA), aldesteron düzeyi ise

radioimmunoassay yöntemi (DIAsource ImmunoAssays S.A. RCW-100, Belgium) ile merkezimizde ölçülmektedir.

Total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid düzeyleri enzimatik kalorimetre yöntemi (Beckman Coulter AU2700, USA) ile çalışılmıştır. Serum glukoz düzeyi hegzokinaz ile enzimatik referans yöntem ile, HbA1C düzeyi ise yüksek performanslı likid kromatografisi ve kitle spektroskopisi yöntemiyle merkezimizde bakılmaktadır.

3.4. Radyolojik değerlendirme

Çalışmaya alınan vakaların tanı amaçlı olarak daha önce yapılmış olan, sistemde kayıtlı MRI görüntüleri üst abdomen MRI görüntüleme deneyimi olan bir radyolog tarafından değerlendirilmiştir. Sürrenal beze yönelik MR çekilmiş hastalarda karaciğer ve pankreas faz içi ve faz dışı sekanslarda yağlanma açısından değerlendirilmiştir. Periaortik alan ve renal sinusteki yağ doku volümleri ölçülmüştür. Paravertebral kas planlarındaki yağlanma kalitatif olarak değerlendirilmiştir. MACE ve nonfonksiyone adenomu olan bazı hastaların adenom boyutunun takibi nedeniyle aralıklı MRI çekildiği görülmüştür. Bu hastalardan sistemde kayıtlı aralıklı MR görüntülemesi olanların, son takip görüntülerinden perivasküler, renal sinüs, intramüsküler, karaciğer ve pankreas yağ doku ölçümleri yapılmıştır.

3.4.1 MR Çekim Protokolü

Çalışmaya dahil edilen hastaların 2011-2021 yılları arasında çekilmiş MR görüntüleri 1,5 T MRI makinesi (Magnetom Aera, Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) kullanılarak elde olunmuştur. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi MR

Ünitesinde kullanılan Sürrenal MR protokol yöntemi ile çekilen görüntüler kullanılmıştır.

3.4.2 Periaortik Yağ Hacmi Ölçümü

Görüntü analizleri Siemens Healthineers Syngo via VB30 iş istasyonu kullanılarak yapılmıştır. Yağ dokusu hacmi ölçümü doku sınırlarının manuel olarak tanımlanmasını gerektiren yarı otomatik bir yöntem kullanılarak yapılmıştır. Yağ dokusu hacimlerini hesaplamak için MR intensite eşikleri (pencere genişliği –195 ila –45 HU; pencere merkezi –120 HU) kullanılmıştır (109).

Periaortik yağ dokusunu retroperitoneal yağ dokusundan ayırmak ve ölçümlemizi standardize etmek için L2 vertebra düzeyinde ön-arka aort çapından 10 mm daha büyük çapta bir daire örnekleme alanı olarak tanımlanmıştır. Bu daire aortayı ortalayacak şekilde ayarlanarak yağ doku volümü mm^3 cinsinden hesaplanmıştır.

3.4.3 Renal Sinüs Yağ Hacmi Ölçümü

Tüm ölçümler için Siemens Healthineers Syngo via VB30 iş istasyonu kullanılmıştır. Renal sinüs yağının en dolgun görüldüğü düzeyde renal sinüs yağı sınırları manuel olarak çizilerek örneklem alanı belirlenmiş ve yağ doku volümü mm^3 cinsinden hesaplanmıştır (88).

3.4.4 Karaciğer Yağlanması Ölçümü

Karaciğer MR görüntüleri Siemens Healthineers Syngo via VB30 iş istasyonu kullanılarak gözden geçirilmiştir. Karaciğer ve dalaktaki ilgili bölgelerin sinyal intensite değerleri, faz içi ve faz dışı T1 ağırlıklı MR görüntüleri için

kaydedilmiştir. Bu örneklem alanları 1-2 cm çapında olacak şekilde çizilmiştir. Karaciğerde beş örneklem alanı (üç sağ lobda ve iki sol lobda) üç kesitte elde edilmiştir. Beş örneklem alanı, portal venin üstündeki, hizasındaki ve altındaki seviyeleri içerecek şekilde seçilmiştir. İlgilenilen her bölge içindeki sinyal yoğunluğu ölçümlerinin standart sapması %10'dan daha az tutulmuştur, ilgilenilen bölge damarlar veya artefakt içermeyen parankim alanlarını içerecek şekilde belirlenmiş ve ilgilenilen bölgeler, benzer bir konum ve karaciğer yüzeyinden benzer derinlikte olacak şekilde ayarlanmıştır (110, 111).

Karaciğerin sinyal yoğunluğu, sinyal heterojenliği göz önünde bulundurularak sağ ve sol loblara yerleştirilen ilgili bölgelerden alınan beş ölçümün ortalaması olarak kaydedilmiştir. Dalağın sinyal yoğunluğu, benzer şekilde 1-2 cm çapında ilgili bir örneklem alanı ile ölçülmüştür. Ortalama dalak sinyal yoğunluğu, dalakta beş bölümde elde edilen beş örneklem alanından hesaplanmıştır.

İlgilenilen her bölge içindeki sinyal yoğunluğu ölçümlerinin standart sapması %10'un altında tutulmuştur. Karaciğer yağlanma oranı rölatif sinyal intensite kaybı yüzdesi hesaplanarak gösterilmektedir. Karaciğer yağı, T1 ağırlıklı gradient-eko MR görüntülerinde, faz dışı görüntülerde karaciğerin rölatif sinyal intensite kaybı (Relative signal intensity loss (RSIL)) yüzdesi olarak aşağıdaki formülle ölçülmüştür: $[(SI_{in}-SI_{out})]/SI_{in} \times 100$, burada sinyal intensite (SI) ortalama karaciğer sinyal yoğunluğunun ortalama dalak sinyal yoğunluğuna bölümü, SI_{in} faz içi sinyal yoğunluğu ve SI_{out} faz dışı sinyal yoğunluğudur (110, 111).

Dalağın sinyal yoğunluğu, MR görüntülemeye objektif bir sinyal yoğunluğu ölçeğinin eksikliğini ayarlamak için formülde bir payda olarak

kullanılmıştır. Faz dışı MR görüntülerindeki rölatif sinyal yoğunluğu kayıplarının yüzdesi, histopatolojik olarak belirlenen yağ yüzdesinin doğrudan bir ölçümü olarak değil de, yağın faz dışı sinyal yoğunluğu değerleri üzerindeki bilinen etkisi temelinde karaciğer yağının makul ölçümleri olarak kabul edilmiştir.

3.4.5 Pankreas Yağlanması Ölçümü

Pankreas yağlanması ölçümü, karaciğer yağlanması ölçümüne benzer şekilde gerçekleştirilmiştir (110, 111). Pankreas MR görüntüleri Siemens Healthineers Syngo via VB30 iş istasyonu kullanılarak gözden geçirilmiştir. Pankreas ve dalaktaki ilgili bölgelerin sinyal intensite değerleri, faz içi ve faz dışı T1 ağırlıklı MR görüntüleri için kaydedilmiştir. Görüntülerdeki sinyal intensiteleri, operatör tanımlı örneklem alanları (region of interest (ROI)) ile hem faz içi hem de faz dışı görüntülerinde aynı yerden hesaplanmıştır. Pankreasın yağ ölçümü için, kafa karıştırıcı anatomiye (örneğin büyük kan damarları) önlemek için örneklem alanlarının yerleştirilmesine özen gösterilerek toplam 3 alan (kaput, korpus ve kauda) belirlenmiş ve ölçümlerin ortalaması alınmıştır. Bu örneklem alanları 1-2 cm çapında olacak şekilde çizilmiştir. İlgilenilen her bölge içindeki sinyal yoğunluğu ölçümlerinin standart sapması %10'un altında tutulmuştur.

Dalağın sinyal yoğunluğu, benzer şekilde 1-2 cm çapında ilgili bir örneklem alanı ile ölçülmüştür. Ortalama dalak sinyal yoğunluğu, dalakta beş bölümde elde edilen beş örneklem alanından hesaplanmıştır.

Pankreas yağlanma oranı rölatif sinyal intensite kaybı ile gösterilmektedir. Pankreasın farklı bölgelerindeki rölatif sinyal intensite kaybı yüzdesi şu formüle göre ölçülmüştür; $[(SI_{in}-SI_{out})/SI_{in}] \times 100$, burada SI ortalama pankreas sinyal

yoğunluğunun ortalama dalak sinyal yoğunluğuna bölümüdür. SIin faz içi görüntülerdeki sinyal yoğunluğu ve SIout faz dışı görüntülerdeki sinyal yoğunluğudur.

Dalağın sinyal yoğunluğu, MR görüntülemeye objektif bir sinyal yoğunluğu ölçeğinin eksikliğini ayarlamak için formülde bir payda olarak kullanılmıştır. Faz dışı MR görüntülerindeki rölatif sinyal yoğunluğu kayıplarının yüzdesi, histopatolojik olarak belirlenen yağ yüzdesinin doğrudan bir ölçümü olarak değil de, yağın faz dışı sinyal yoğunluğu değerleri üzerindeki bilinen etkisi temelinde karaciğer yağının makul ölçümleri olarak kabul edilmiştir.

3.4.6 Kasın Yağlı İnfiltrasyonun Değerlendirilmesi

Lomber kaslarda yağlı infiltrasyonun derecesi, T1 aksiyel MR görüntülerinde L2 vertebra seviyesindeki kas planlarına bakılarak belirlendi. Yağlı infiltrasyon kalitatif olarak paravertebral kas planlarındaki yağ sinyalinin derecesine göre 3 kategoriye sınıflandırıldı: Yağlı infiltrasyon %10'un altında ise derece 1 (hafif), %10 ila %50 arasında ise derece 2 (orta) ve %50'nin üzerinde ise derece 3 (şiddetli) olarak kayıt altına alındı (112).

3.4.7 Adenom Boyut Ölçümü

Adenom boyutu aksiyel T2 ağırlıklı kesitlerde lezyonun en geniş çapı ölçülerek kaydedildi (113).

3.5. İstatiksel değerlendirme

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 20 paket programında yapıldı. Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama $\pm$ standart sapma, medyan [%25-%75] değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı. İki den fazla grup karşılaştırmalarında normal dağılıma uyan verilerde Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanıldı. Farklılığın hangi gruplar arasında olduğu Tukey test ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen verilerin ikiden fazla gruplarda karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans analizi kullanıldı, farklılığın hangi gruplarda kaynaklandığı Kruskal Wallis Çoklu karşılaştırma testi ile incelendi. Sürekli verilerin iki grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. MACE ve nonfonksiyone adenomu olan hastaların başlangıç ve kontrol sürrenal beze yönelik MRI yağ ölçümlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact testi kullanıldı. Sayısal veriler arasında yapılacak olan korelasyon analizlerinde normal dağılmayan gruplar arasında spearman korelasyon testleri uygulandı. Sayısal değişkenleri etkileyen faktörler çoklu adımsal doğrusal regresyon analizi ile araştırıldı. İstatiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1.Tanımlayıcı Bulgular

Çalışmamıza fizik muayene ve laboratuvar testleriyle hipofizer CH, adrenal CS, MACE ve nonfonksiyone adrenal adenomu tanısı olan 119 hasta alınmıştır. Çalışmaya alınan 16 hasta hipofizer CH (%13,3), 21 hasta adrenal kaynaklı (%17,5) CS, 34 hasta MACE (%28,3) ve 48 hasta nonfonksiyone adenomu (%40,9) olan hastadır (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların tanı özellikleri

	N	%
Hipofizer CH	16	13,3
Adrenal CS	21	17,5
MACE	34	28,3
Nonfonksiyone adenom	48	40,9

Hasta gruplarının yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümleri, ek hastalıkları ve laboratuvar değerleri gibi temel karakteristik özellikleri incelenmiş olup Tablo 3'te gösterilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet dağılımı incelendiğinde; hipofizer hasta grubunda 13 kadın (%81,2), 3 erkek (%18,8) hasta, adrenal CS hasta grubunda 17 kadın (%81), 4 erkek (%19) hasta, MACE hasta grubunda 28 kadın (%82,4), 6 erkek (%17,6) hasta vardır. Nonfonksiyone adenomu olan hasta grubunda ise 26 kadın (%55,2), 22 erkek (%48,8) vardır (Tablo 3). Hasta grupları incelendiğinde cinsiyet dağılımı açısından gruplar arası fark saptandı ($p=0,015$). Nonfonksiyone adenomu olan hasta grubunda bakılan bireylerdeki kadın cinsiyet oranı, adrenal CS ve MACE grubundaki kadın cinsiyet oranı ile kıyaslandığında

bu gruptaki kadın cinsiyet sayısının erkek cinsiyet sayısına oranı daha düşük saptanmıştır ($p<0,05$).

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamasına bakıldığında; hipofizer CH tanısı olanların yaş ortalaması $47,75\pm10,92$ yıl, adrenal CS olanların yaş ortalaması $45,67\pm15,20$ yıl, MACE olanların yaş ortalaması $60,74\pm11,86$ yıl ve nonfonksiyone adenomu olan hasta grubunda alınan kişilerin yaş ortalaması $58,13\pm9,02$ yıl bulunmuştur (Tablo 3). Hipofizer CH ve adrenal CS olan hasta grubunun yaş ortalaması birbiri ile benzer saptanırken, her iki grubun yaş ortalaması nonfonksiyone adenomu olan hasta grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p<0,05$). MACE grubu ile nonfonksiyone adenomu olan hastaların yaş ortalamaları incelendiğinde, birbirine benzer olmasına rağmen, MACE grubundaki hastaların yaş ortalaması hipofizer ve adrenal CS olan hastaların yaş ortalamasından daha yüksek saptandı ($p<0,05$).

Çalışmaya alınan hasta gruplarının ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) incelendiğinde; hipofizer CH olan hasta grubunun ortalama VKİ'si $35,58\pm7,90$ kg/m^2 , adrenal CS olan hasta grubunun $29,68\pm7,09$ kg/m^2 , MACE olan hasta grubunun $30,74\pm5,33$ kg/m^2 , nonfonksiyone adenom grubunda ise $28,5\pm4,93$ kg/m^2 olarak saptanmıştır (Tablo 3). Gruplar arası ortalama VKİ'ine bakıldığında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). Gruplar arası farklılığın nedeni incelendiğinde, hipofizer CH olan hastaların ortalama VKİ ile diğer hasta grupları karşılaştırıldığında, hipofizer CH olan hastaların VKİ istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0,05$).

Hasta gruplarının ek hastalıkları incelendiğinde; hipofizer CH hasta grubuna alınan kişilerde %50 sıklıkta DM, %56.2 sıklıkta HT saptandı. Adrenal CS hastalarda %19 sıklıkta DM, %42,9 sıklıkta HT saptandı. MACE hasta grubuna bakıldığında %32,4 sıklıkta DM, %67,6 sıklıkta HT saptandı. Nonfonksiyone adenomu olan hasta grubunda olan kişilerde %27,1 DM, %43,8 sıklıkta HT saptandı (Tablo 3). Gruplar ek hastalıkları açısından incelendiğinde birbirine benzer bulundu ($p>0,05$).

Tablo 3. Hasta gruplarının yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümleri, ek hastalıkları ve laboratuvar değerleri

	Hipofizer CH (n=16)	Adrenal CS (n=21)	MACE (n=34)	Nonfonksiyone adenom (n=48)	P değeri
Yaş(yıl)	47,75±10,92	45,67±15,20	60,74±11,86	58,13±9,02	<0,001
Cinsiyet (E/K)	3/13	4/17	6/28	22/26	0,010
Boy (cm)	158,06±7,83	157,86±8,07	161,91±7,92	163,67±9,19	0,025
Ağırlık (kg)	89,62±21,75	74,71±18,83	81,94±15,28	77,25±13,79	0,027
VKİ (kg/m ²)	35,58±7,90	29,68±7,09	30,74±5,33	28,54±4,93	0,001
DM n (%)	8 (50)	4 (19)	11 (32,4)	13 (27,1)	0,212
HT n (%)	9 (56,2)	9 (42,9)	23 (67,6)	21 (43,8)	0,141
Sabah Kortizol (µg/dl)	23,3 (19,80-31,75)	18,8 (14,18-21,80)	15 (9,38-18,85)	13,2 (10-17,22)	<0,001
Sabah ACTH (pg/ml)	64,6 (42,25-78)	5 (5-5,25)	10,3 (5,77-13,35)	17,6 (11,42-29,75)	<0,001
1mg DST (µg/dl)	7,5 (3,78-16,02)	12 (6,35-19,5)	2,5 (2,25-3,27)	0,9 (0,8-1,31)	<0,001
2mg DST (µg/dl)	9,7 (5,02-12,5)	13,8 (7,30-17,83)	3,2 (2,58-4,18)	1,00 (0,8-1,40)	<0,001
İdrar kortizol (µg/24 saat)	496,5 (185,25-1242,5)	378(220-786)	158 (113-221)	-	<0,001
AKŞ (mg/dl)	106,5 (86-141)	85 (81-103,5)	98 (87,75-114)	93 (88-111,75)	0,078
Trigiserid (mg/dl)	189,5 (154,75-278,75)	100 (85-153,5)	117,5 (87,75-193,5)	143 (99,5-222,5)	0,003
HbA1c %	6,2 (5,65-8,72)	5,5 (5,12-5,87)	5,8 (5,6-6,4)	5,8 (5,32-6,47)	0,020
Adenom boyutu (mm)	-	31 (23,5-37)	30 (19,75-38,25)	22 (15,25-27,5)	<0,001

CH: Cushing Hastalığı, CS: Cushing Sendromu, MACE: Hafif otonom kortizol fazlalığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, DM: Diabetes Mellitüs, HT: Hipertansiyon, DST: Dekametazon supresyon testi, HbA1c: Glikolize hemoglobin

Normal dağılım gösteren değerler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca [%25-%75] olarak verilmiştir. İstatiksel olarak anlamlı değerler ($p<0,05$) koyu renk ile gösterilmiştir.

Hasta gruplarının sabah kortizol düzeyi incelendiğinde; hipofizer CH olan hastaların ortalama sabah kortizol düzeyi 23,3 µg/dl (19,80-31,75), adrenal CS'lu hastaların ortalama sabah kortizol düzeyi 18,8 µg/dl (14,18-21,80), MACE grubunun ortalama sabah kortizol düzeyi 15 µg/dl (9,38-18,85) ve nonfonksiyone adenomu olan hastaların ortalama sabah kortizol düzeyi 13,2 µg/dl (10-17,22) olarak ölçülmüştür (Tablo 3). Gruplar arasında ortalama sabah serum kortizol düzeyi incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Gruplar arası farklılığın nedenine bakıldığında; hipofizer CH olan hasta grubunun ölçülen ortalama sabah kortizol düzeyi diğer gruplarla kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca adrenal CS olan hasta grubunun ortalama sabah kortizol düzeyi nonfonksiyone adrenal grubuna göre yüksek saptanmıştır ($p=0,043$).

Grupların ortalama sabah ACTH düzeyi ölçülmüş olup, hipofizer CH olan hasta grubunda ortalama sabah ACTH düzeyi 64,6 (42,25-78) pg/ml olarak ölçülmüştür. Adrenal CS'nun ortalama sabah ACTH düzeyi 5 pg/ml (5-5,25), MACE grubunda 10,3 pg/ml (5,77-13,35) ve nonfonksiyone adenom grubunda 17,6 pg/ml (11,42-29,75) olarak ölçülmüştür (Tablo 3). Grupların ölçülen ortalama sabah ACTH düzeyleri incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$).

Hasta gruplarının 1mg DST ve 2 mg DST testi ile ölçülen serum kortizol düzeyleri incelendiğinde, hipofizer CH olan hastaların sırasıyla ortalama serum kortizol düzeyleri 7,5 µg/dl (3,78-16,02), 9,7 µg/dl (5,02-12,5), adrenal CS olan hastalarının 12 µg/dl (6,35-19,5), 13,8 µg/dl (7,30-17,83), MACE grubunun 2,5 µg/dl (2,25-3,27), 3,2 µg/dl (2,58-4,18), nonfonksiyone adenomu olan hasta

grubunun ortalama serum kortizol düzeyi ise 0,9 µg/dl (0,8-1,31), 0,6 µg/dl (0,8-1,40) olarak ölçülmüştür (Tablo 3). Gruplar arasında hem 1 mg DST, hem de 2 mg DST sonucu ölçülen kortizol düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$, $p<0,001$). Nonfonksiyone adenom grubunun supresyon testleri sonucu serum kortizol seviyesi ölçümleri tüm gruplara göre anlamlı derecede düşük ölçülmüştür ($p<0,05$). Gruplar kendi aralarında incelendiğinde hipofizer CH ile adrenal CS olan hastaların ölçümleri arasında istatistiksel fark saptanmazken, MACE olan hastaların DST sonrası serum kortizol ölçümleri adrenal CS olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır ($p<0,01$).

Hipofizer CH, adrenal CS ve MACE olan hastaların 24 saatlik idrar kortizol ölçümleri incelenmiştir (Tablo 3). Hipofizer CH olan hastaların ortalama 24 saatlik idrar kortizolü 496,5 µg/24 saat (185,25-1242,5), adrenal CS olan hastaların 378 µg/24saat (220-786), MACE olan hastaların ise 158 µg/24saat(113-221) olarak saptanmıştır. Hasta gruplarının 24 saatlik idrar kortizol düzeyleri incelendiğinde gruplar arası fark saptanmıştır ($p<0,001$). MACE olan hasta grubunun 24 saatlik idrar kortizolü hem hipofizer CH hem de adrenal CS olan hasta grubunun ölçülen idrar kortizol düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır ($p=0,001$, $p=0,002$).

Hipofizer CH, adrenal CS, MACE ve nonfonksiyone adenomu olan hastaların AKŞ, trigliserid, HbA1c düzeyleri incelenmiştir (Tablo 3). Hipofizer CH olan hasta grubunda ortalama AKŞ değeri 106,5 mg/dl (86-141) mg/dl, trigliserid değeri 189,5 mg/dl (154,75-278,75), HbA1c düzeyi %6,2 (5,65-8,72) olarak ölçülmüştür. Adrenal CS'lu hastaların ortalama AKŞ 85 mg/dl (81-103,5), trigliserid düzeyi 100 mg/dl (85-153,5), HbA1c düzeyi %5,5 (5,12-5,87)

ölçülürken, MACE grubunda ise ortalama AKŞ 98 mg/dl (87,75-114), trigliserid düzeyi 117,5 mg/dl (87,75-193,5), HbA1c düzeyi %5,8 (5,32-6,47) olarak ölçülmüştür. Bu ölçümler nonfonksiyone grupta incelendiğinde ise ortalama AKŞ 93 mg/dl (88-111,75), trigliserid düzeyi 143 mg/dl (99,5-222,5), HbA1c düzeyi %5,8 (5,32-6,47) olarak ölçülmüştür (Tablo 3). Gruplar incelendiğinde gruplar arası ortalama AKŞ düzeyinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,078$). Trigliserid düzeyi açısından gruplar karşılaştırıldığında hipofizer CH olan hasta grubunun ortalama trigliserid düzeyi adrenal CS ve MACE grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanırken ($p<0,05$), diğer grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). HbA1c düzeyi açısından gruplar kendi aralarında incelendiğinde; hipofizer CH olan hasta grubunun ortalama HbA1c düzeyi adrenal CS olan hasta grubuna göre yüksek saptanırken ($p=0,014$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Adrenal CS, MACE ve nonfonksiyone adenomu olan hastaların adenom boyutları incelendiğinde; adrenal CS olan hastaların adenom boyutu 31 mm (23,5-37), MACE olan hastaların ortalama adenom boyutu 30 mm (19,75-38,25), nonfonksiyone olan hastaların ortalama adenom boyutu 22 mm (15,25-27,5) olarak ölçülmüştür (Tablo 3). Çalışmaya alınan adrenal CS ve MACE olan hasta grubundaki hastaların ortalama adenom boyutları, nonfonksiyone adenomu olan hastaların ortalama adenom boyutuna göre anlamlı olarak daha büyük saptandı ($p<0,001$). Adrenal CS olan hastalarla MACE olan hastaların adenom boyutları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Hasta ve kontrol grubunun ölçülen yaş, cinsiyet, antropometrik

ölçümleri, ek hastalıkları, laboratuvar değerleri, ölçüm sonuçları Tablo 3' te verilmiştir.

Çalışma grupları arasında retrospektif sürrenal beze yönelik MRI görüntüleri 'Gereç ve Yöntem' bölümünde belirtilen yöntem ile incelenerek karaciğer, pankreas, perivasküler, renal sinüs, cilt altı ve intamusküler yağ dağılımı ölçülmüş ve Tablo 4'de verilmiştir. Hastaların sürrenal beze yönelik MRI görüntüleri incelenerek aort çevresinden perivasküler yağ ölçümü yapılmıştır (Tablo 4). Hipofizer CH olan hastaların perivasküler yağ ölçümü ortalama 1321 mm³ (988-2049), Adrenal CS olan hastaların perivasküler yağ ölçümü ortalama 430 mm³ (300-1076), MACE olan hastaların perivasküler yağ ölçümü ortalama 701 mm³ (509-1184,25), nonfonksiyone adenomu olan hastaların ortalama perivasküler yağ ölçümü 559,5 mm³ (349,5-1289) olarak ölçülmüştür. Hastaların perivasküler yağ ölçümü arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,011). Hipofizer CH olan hastaların perivasküler yağ ölçümü, sırasıyla Adrenal CS ve nonfonksiyone adenomu olan grupla kıyaslandığında, anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,015, p=0,016).

Hastaların sürrenal beze yönelik MRI görüntüleri incelenerek renal sinüs yağ ölçümü yapılmıştır (Tablo 4). Hipofizer CH olan hastaların renal sinüs yağ ortalama 538 mm³ (324-1070), Adrenal CS olan hastaların renal sinüs yağ ölçümü ortalama 421 mm³ (207-790), MACE olan hastaların renal sinüs yağ ölçümü ortalama 292 mm³ (136-543,5), nonfonksiyone adenomu olan hastaların ortalama renal sinüs yağ ölçümü 382,5 mm³ (242,75-505,25) olarak ölçülmüştür. Hastaların renal sinüs yağ ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,080).

Hipofizer CH olan hastaların MRI ile hesaplanan karaciğer sinyal intensite kaybı yüzdesi ortalama %20,61 (8,97-35,62), adrenal CS olan hastaların ortalama karaciğer sinyal intensite kaybı yüzdesi ortalama %7,23 (-4,42-19,36), MACE olan hastaların ortalama karaciğer sinyal intensite kaybı yüzdesi ortalama %6,6 (-10,11-21,64), nonfonksiyone adenomu olan hastaların ortalama karaciğer sinyal intensite kaybı yüzdesi ortalama %7,27 (-5,54-24,96) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4). Gruplar arasında karaciğer yağlanma oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,067).

Hipofizer CH olan hastaların sürrenal beze yönelik MRI görüntülerinden hesaplanan pankreas sinyal intensite kaybı yüzdesi ortalama %12 (-2,68-14,65), adrenal CS olan hastaların ortalama pankreas sinyal intensite kaybı yüzdesi %0,01 (-13,46-7,27), MACE olan hastaların ortalama pankreas sinyal intensite kaybı yüzdesi %3 (-10,11-23,02), nonfonksiyone adenomu olan hastaların ortalama pankreas sinyal intensite kaybı yüzdesi %1,2 (-8,07-16,69) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4). Çalışma gruplarının pankreas yağlanma oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 4. Hasta gruplarının MRI ile yağ dağılımının değerlendirilmesi

	Hipofizer CH	Adrenal CS	MACE	Nonfonksiyone adenom	P değeri
Perivasküler yağ (mm)	1321 (988-2049)	430 (300-1076)	701 (509-1184,25)	559,5 (349,5-1289)	0,011
Renal sinüs yağ (mm)	538 (324-1070)	421 (207-790)	292 (136-543,5)	382,5 (242,75-505,25)	0,080
Karaciğer RSIL (%)	20,61 (8,97-35,62)	7,23 (-4,42-19,36)	6,6 (-10,11-21,64)	7,27 (-5,54-24,96)	0,067
Pankreas RSIL (%)	12 (-2,68-14,65)	0,01 (-13,46-7,27)	3 (-10,11-23,02)	1,2 (-8,07-16,69)	0,328
İntramusküler yağ n(%)					0,543
Grade 0	43,8	33,3	26,5	27,1	
Grade 1	50	47,6	47	41,7	
Grade2	6,2	19	26,5	31,2	

CH: Cushing Hastalığı, CS: Cushing Sendromu, MACE: Hafif Otonom Kortizol Fazlalığı, RSIL: Rölatif Sinyal İntensite Kaybı

Normal dağılım gösteren değerler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca [%25-%75] olarak verilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı değerler (p<0,05) koyu renk ile gösterilmiştir.

Hasta gruplarının sürrenal beze yönelik MRI görüntüleri incelenerek ile bakılan intramusküler yağ miktarları Grade 0, 1, 2 olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların intramusküler yağ dağılımı dereceleri incelendiğinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,543$). Hastaların MRI ile yapılan yağ dağılım ölçümleri Tablo 4’ de verilmiştir.

Hipofizer CH, adrenal CS, MACE ve nonfonksiyone adenomu olan tüm hastaların ek hastalıklarının yağ dağılımına etkisi olup olmadığı incelenmiştir (Tablo 5). DM olan ve olmayan hastaların yağ dağılımına bakıldığında; karaciğer sinyal intensite kaybı yüzdesi, pankreas sinyal intensite kaybı yüzdesi, perivasküler ve intramusküler yağ miktarı ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat DM olan hastaların renal sinüs yağ miktarı, DM olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,008$). Hasta gruplarının yağ dağılımı ile HT varlığı ilişkisi incelendiğinde; perivasküler yağlanma ve intramusküler yağlanma miktarı, HT tanısı olan hastalarda olmayanlara göre yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşmamıştır (sırasıyla, $p=0,064$, $p=0,056$). Hasta gruplarının diğer yağ dağılımı ölçümleri ile HT varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Hasta gruplarının yağ dağılımı ile DM, HT ilişkisi Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Hasta Gruplarının Ek hastalıklarının yağ dağılımına etkisi

	Diabetes Mellitus			Hipertansiyon		
	Var	Yok	p değeri	Var	Yok	p değeri
Perivasküler (mm ³)	827 (558-1345)	600 (341,5-1326,5)	0,127	827 (495-1625)	572 (336-1253)	0,064
Renal sinüs yağ (mm ³)	507 (284-838)	361 (146,5-500)	0,008	390 (167,5-697)	384 (200-500)	0,399
Karaciğer RSIL %	12,42 (-5,66-27,40)	8,57 (-2,92-21,69)	0,840	6,6(-7,94-21,94)	11,36 (-1,10-26,69)	0,159
Pankreas RSIL %	2,89 (-7,33-18,63)	2,89 (-12,40-14,30)	0,364	3,67 (-9,56-13,84)	1,79 (-8,33-10,69)	0,613
İntramusküler yağ	1 (1-2)	1 (0-1)	0,251	1 (1-2)	1 (0-1)	0,056

RSIL: Rölatif sinyal intensite kaybı

Normal dağılım gösteren değerler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca [%25-%75] olarak verilmiştir. İstatiksel olarak anlamlı değerler ($p<0,05$) koyu renk ile gösterilmiştir.

4.2. Tüm çalışma grubunda korelasyon analizleri

Tüm hasta gruplarının perivasküler, renal sinüs yağ, karaciğer yağlanması, pankreas yağlanması ve intramusküler yağlanma miktarı ile ölçülen biyokimyasal parametreler (sabah kortizolü, 1mg DST, idrar kortizolü, AKŞ, trigliserid, HbA1c), vücut ağırlığı, VKİ ve yağ dağılımlarının birbirleri ile korelasyon ilişkisi bakılmış Tablo 6’da verilmiştir.

Tüm hasta grubunun perivasküler yağ miktarı ile ölçülen trigliserid değerleri arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($r=0,209$, $p=0,035$). Aynı zamanda hasta gruplarının perivasküler yağ miktarı ile hastaların kiloları arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=0,203$, $p=0,039$).

Tüm grupların ölçülen renal sinüs yağ miktarı ile AKŞ arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=0,197$, $p=0,045$). Diğer parametreler ile renal sinüs yağ miktarı arasında ilişki bulunamamıştır (Tablo 6).

Karaciğer, pankreas sinyal intensite kaybı yüzdesi ve intramusküler yağlanma oranları ile bakılan diğer parametreler, VKİ, kilo arasında korelasyon saptanmamıştır (Tablo 6).

Yağ dağılımlarına kendi aralarında bakıldığında ise karaciğer ile pankreas sinyal intensite kaybı yüzdesi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,272$, $p=0,003$). Karaciğer yağlanması ile aynı zamanda perivasküler yağlanma arasında da pozitif korelasyon izlenmiştir ($r=0,206$, $p=0,036$). Perivasküler yağlanma ile renal sinüs yağ miktarı arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır ($r=0,221$, $p=0,024$). Tüm grupların yağ dağılımı ile bakılan parametrelerin korelasyonu Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. Tüm çalışma gruplarındaki hastaların yağ ölçümleri ile diğer parametreler arasındaki Spearman korelasyon ilişkisi

	Karaciğer RSIL		Pankreas RSIL		Perivasküler yağ		Renal sinüs yağ		İntramusküler yağ	
	r	p	R	p	r	p	r	p	r	p
Sabah Kortizol ($\mu\text{g/dl}$)	0,088	0,341	0,066	0,473	0,080	0,422	0,158	0,109	0,008	0,931
Dst 1mg ($\mu\text{g/dl}$)	0,058	0,531	0,025	0,786	0,141	0,154	0,040	0,684	-0,158	0,087
AKŞ (mg/dl)	0,069	0,454	0,165	0,072	0,139	0,158	0,197	0,045	0,082	0,374
Trigliserid (mg/dl)	0,090	0,335	-0,033	0,721	0,209	0,035	0,156	0,117	0,064	0,494
HbA1c (%)	-0,002	0,986	0,094	0,336	0,095	0,358	0,102	0,324	0,119	0,224
Kilo (kg)	0,162	0,077	-0,007	0,942	0,203	0,039	0,155	0,116	0,121	0,191
VKİ (kg/m^2)	0,162	0,079	-0,040	0,670	0,146	0,138	0,176	0,074	0,171	0,063
Karaciğer RSIL (%)	-	-	0,272	0,003	0,206	0,036	0,063	0,523	-	-
Pankreas RSIL (%)	0,272	0,003	-	-	0,178	0,070	0,137	0,166	-	-
Perivasküler (mm^3)	0,206	0,036	0,178	0,070	-	-	0,221	0,024	-	-
Renal sinüs yağ (mm^3)	0,063	0,523	0,137	0,166	0,221	0,024	-	-	-	-

VKİ: Vücut kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, DM: Diyabetes Mellitüs, HT: Hipertansiyon, DST: Dekametazon supresyon testi, HbA1c: Glikolize hemoglobin RSIL: Rölatif sinyal intensite kaybı
İstatiksel olarak anlamlı değerler ($p<0,05$) koyu renk ile gösterilmiştir.
Normal dağılmayan veriler için analiz spearman (Rho) korelasyon katsayısı verilerek yapılmıştır.

4.3. Tüm çalışma grubunda regresyon analizleri

Tüm çalışma grubunda perivasküler yağlanmayla, yağlanma ile ilişkili olabilecek faktörler (cinsiyet, VKİ, DM, HT, 1mg DST, trigliserid düzeyi) çoklu adımsal doğrusal regresyon analizi ile incelenmiştir.

Perivasküler yağlanma düzeyini etkileyen faktörler çoklu adımsal doğrusal regresyon analizi ile bakıldığında; bağımlı değişken perivasküler yağ miktarı, bağımsız değişken olarak DM, HT, VKİ, cinsiyet, trigliserid düzeyi ve 1 mg DST sonucu serum kortizolü alınarak model oluşturuldu. Perivasküler yağ düzeyinin cinsiyet, trigliserid düzeyi ve 1mg DST sonucu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Cinsiyetin kadın olması perivasküler yağlanma miktarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir ($\beta=-544,883$, std- $\beta=144,635$ [CI -822,020 to 257,745] $p<0,001$). Çalışma grubundaki hastaların trigliserid değerlerindeki artışın perivasküler yağlanma oranında artışa neden olduğu saptanmıştır ($\beta=2,485$, std- $\beta=0,696$ [CI= 1,103 to 3,867], $p<0,01$). Ayrıca çalışma grubunda bakılan hastaların 1mg DST sonrası ölçülen serum kortizol değerlerindeki artışın da perivasküler yağlanma oranında artışa neden olduğu görülmüştür ($\beta=23,617$ std- $\beta=9,170$ [CI=5,413 to 41,821] $p<0,001$ $p<0,05$).

4.4. MACE ve Nonfonksiyone Adenomu Olan Hastaların Başlangıç ve Takiplerindeki Yağ Dağılımlarının Karşılaştırılması

MACE tanısı ile takip edilen 21 hasta ve nonfonksiyone adenom tanısı ile takip edilen 21 hastanın başlangıç ve takip sonrası kontrol sürrenal beze yönelik MRI görüntülerindeki yağ dağılımları incelenmiş karşılaştırılmıştır (Tablo 7).

MACE tanısı olan hastaların ortalama takip süresi 2 yıl (1-3), nonfonksiyone adenomu olan hastaların ortalama takip süresi 2 yıldır (1-3) ($p>0,05$). MACE ve nonfonksiyone adenomu olan hastaların karaciğer sinyal intensite kaybı yüzdesi, pankreas sinyal intensite kaybı yüzdesi, perivasküler ve renal sinüs yağ miktarı ölçümlerinin başlangıç ile takipteki kontrol MRI görüntüleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarında ayrı ayrı başlangıç ve takip süresi boyunca yağ dağılımının karşılaştırması

		Başlangıç	Kontrol	P değeri
Perivasküler yağ (mm ³)	MACE	684 (486-1450,5)	672 (334-672)	0,639
	Nonfonksiyone adenom	458 (266-1373)	409 (281-895,5)	0,728
Renal sinüs yağ (mm ³)	MACE	236 (131-449,5)	266 (180-607)	0,211
	Nonfonksiyone adenom	363 (184,5-457)	318 (180,5-530,5)	0,931
Karaciğer RSIL (%)	MACE	5,3 (-13,71-11,08)	3,14 (-10,81-17,24)	0,741
	Nonfonksiyone adenom	3,46 (-1,21-20,5)	12,69 (-1,26-26,81)	0,131
Pankreas RSIL (%)	MACE	0,93 (-14,51-23,93)	3,37 (-3,22-11,32)	0,903
	Nonfonksiyone adenom	-3,14 (-14,46-6,91)	5,23 (-7,99-18,35)	0,249
İntramuskuler yağ	MACE	1 (1-1)	1 (1-1)	0,083
	Nonfonksiyone adenom	1 (1-2)	1 (1-2)	0,083

MACE: Hafif otonom kortizol fazlalığı

Normal dağılım gösteren değerler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca [%25-%75] olarak verilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı değerler ($p<0,05$) koyu renk ile gösterilmiştir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, endojen kortizol fazlalığı olduğu bilinen hipofizer CH, adrenal CS ve MACE olan hastalar ile komorbiditeleri benzer nonfonksiyone adrenal adenomu olan hastaların retrospektif olarak MRI görüntülerindeki perivasküler yağ miktarı, renal sinüs yağ miktarı, karaciğer, pankreas sinyal intensite kaybı yüzdesi ve intramusküler yağ dağılım düzeyleri incelenmiş ve hastaların kayıtlardaki klinik ve laboratuvar özellikleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Ektopik yağlanma; normalde az miktarda yağ içeren karaciğer, pankreas, kalp, böbrek ve iskelet kası gibi adipoz doku olmayan bölgelerde yağ birikmesi olarak tanımlanmaktadır (6). Yapılan çalışmaların bazılarında ektopik yağlanma sistemik ve lokal etkili yağ depoları olarak iki gruba ayrılmıştır. Sistemik olarak etkili yağ depoları; visseral yağlanma, karaciğer, kas, boyun ve cilt altı yağlardan oluşur. Lokal olarak etkili yağ dokuları ise; perikardiyal, perivasküler ve renal sinüs yağlarından oluşur (8, 78, 80). Çalışmamızda endojen kortizol fazlalığının visseral organ ve dokulardaki sistemik etkili ektopik yağlanmanın olduğu karaciğer, pankreas ve lokal etkili ektopik yağlanmanın olduğu perivasküler ve renal sinüs yağ dokularında farklılığa neden olup olmadığı araştırılmıştır. Hipofizer CH olan hastaların perivasküler yağ düzeyi ölçümleri adrenal CS ve nonfonksiyone adenomu olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. İlave olarak hipofizer CH olan hastaların karaciğer sinyal intensite kaybı yüzdesi oranlarında artış olduğu gözlenmiş, ancak bu farklılık gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmamıştır.

Çalışmamızda hipofizer CH olan hastaların perivasküler yağ düzeylerinin adrenal CS ve nonfonksiyone adenomu olan gruplara göre anlamlı olarak artmış

olduğu saptanmıştır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde kortizol fazlalığının perivasküler yağ dağılımına etkisi araştırılmamıştır. Perivasküler yağ dokusu kalp ve koroner arterlerin dışındaki damarları çevreleyen yağ dokusu olarak tanımlanmaktadır. Büyük damarların (torasik aorta, abdominal aorta), orta boy damarların (mesenterik arter) ve küçük arterlerin (gluteal arter) gibi çevresindeki yağ doku birikiminden oluşur (83). Çalışmamızda abdominal aorta çevresindeki yağ doku miktarı ölçülmüştür. Obez hastalarda yapılan bir çalışmada, perivasküler yağ miktarındaki artışın, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla (insülin direnci, inflamasyon, vasküler komplikasyon) obezite ile ilişkili aterosklerozun ilerlemesine neden olabileceği iddia edilmektedir (8). Perivasküler yağ miktarı artışının HT, DM, dislipidemi, obezite, ateroskleroz gibi kardiyometabolik olaylar açısından önemli olduğu düşünülmektedir (84). Çalışmamızda da HT tanısı konan çalışma hastalarının perivasküler yağlanma miktarlarının, HT olmayan hastalara göre artmış olduğu, ancak anlamlı farklılığa ulaşmadığı dikkati çekmiştir. İlave olarak perivasküler yağlanma düzeyleriyle hastaların vücut ağırlıkları ve trigliserid düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu saptanmıştır. Hastaların perivasküler yağlanma düzeylerindeki artış ile trigliserid düzeyi ve 1mg DST sonucu ölçülen serum kortizolünde artış olması ile ilişkili olduğu ve kadınlarda perivasküler yağlanma düzeyinin daha az olduğu regresyon analiziyle gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda trigliserid yüksekliğinin normalde az miktarda yağ içeren yağ doku olmayan dokularda birikerek, ektopik yağlanmayı arttırdığı iddia edilmektedir (114, 115). Çalışmamızdaki Hipofizer CH olan hasta grubu incelendiğinde obezite, DM sıklığının fazla olduğu, hatta DM sıklığının literatüre göre de (CS’unda DM sıklığı %21-47) yüksek olduğu dikkati çekmiştir.

Bu hastalarda trigliserid ölçümlerinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu ve dolayısıyla metabolik bozuklukların daha kötü izlendiği hasta grubu olduğu düşünülmüştür. Ancak, ilginç olarak, adrenal CS olan hasta grubumuzdaki DM sıklığının çalışmamızdaki diğer hasta gruplarına ve literatüre göre belirtilen alt sınırdaki olduğu, trigliserid düzeyinin ise hipofizer CH olan hastalara göre düşük saptanırken, diğer hasta grupları ile benzer olduğu dikkatimizi çekmiştir. Bununla birlikte aşikar CS (hipofizer CH, adrenal CS) hastalarının MACE ve nonfonksiyone adenomu olan hastalara göre daha genç yaşta oldukları saptanmıştır. Çalışmadaki hastaların kortizol yüksekliğine maruz kalma sürelerinin bilinmediğini de belirtmek gerekir. Bununla birlikte, çalışmamızda 1 mg DST testi sonucu ölçülen serum kortizolü yüksek olan hastalarda perivasküler yağlanma düzeyinin yükseldiğinin regresyon analizinde saptanmış olması, kortizol düzeyindeki artışın perivasküler yağlanma artışı ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. CS'nun HT, DM, dislipidemi, obezite gibi metabolik değişikliklere yol açmasının yanı sıra, endotel disfonksiyonuna ve protrombotik duruma yol açması sonucu damar yapısında değişiklik yaparak ateroskleroza neden olur. Bu nedenle CS olan hastaların kardivasküler morbitide ve mortaliteye riskinin arttığı iddia edilmektedir (116). Aterosklerotik hastalıklar açısından önemli olan perivasküler yağ miktarının, bu riskin yüksek olması beklenen, kötü metabolik parametrelere sahip CH'da artmış olması nedeniyle, bu ilişkinin ve mekanizmasının daha ileri çalışmalarda araştırılması gerektiği düşünülmüştür.

Hipofizer CH ve adrenal CS olan hastalarda, renal sinüs yağ düzeyinin artmış olduğu dikkati çekmekle birlikte, hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla, literatürde kortizol

fazlalığının renal sinüs yağ miktarına etkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır. Renal sinüs yağ dokusu, renal arter ve venin majör dalları, toplayıcı sistem ve üreterlerin majör ve minör kaliksleri, lenfatik damarlar ile yakın temas halinde bulunan renal hilusu çevreleyen ektopik perivasküler yağ dokusudur (85). Literatüre bakıldığında yapılan çalışmalarda renal sinüs yağ miktarındaki artışın HT ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkisi olduğunu saptanmıştır (87, 88). Çalışmamızda böbrek hasarına bakılmamış, HT ile renal sinüs yağ miktarı arasında ilişki saptanmamıştır. Diğer yandan, DM hastalarında renal sinüs yağ miktarı da bazı çalışmalarda araştırılmıştır (85). Notohamiprodjo ve arkadaşlarının (89) yaptığı bir çalışmada, normoglisemik, prediyabet ve DM olan hastaların MRI ile renal sinüs yağ miktarı ölçülmüştür. Çalışma sonucunda diyabeti ve prediyabeti olan hastalarda renal sinüs yağ miktarının kontrol grubuna göre belirgin arttığı görülmüştür. Lin ve arkadaşlarının (85) yaptığı başka bir çalışmada, DM olan hastalar ile kontrol grubunun MRI ile renal sinüs yağ miktarı ölçülmüştür. Çalışma sonucunda DM olan hastaların renal sinüs yağ miktarları, kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda da renal sinüs yağ miktarının DM olan hastalarda, DM olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. İlave olarak, renal sinüs yağlanma miktarı ile AKŞ düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, DM varlığında renal sinüs yağ miktarında artış olduğunu desteklemektedir. Renal sinüs yağ miktarının DM gelişimi ile ilgili potansiyel öneme sahip olması nedeni ile kortizol fazlalığı olan hastalarda ölçümünün önemli olabileceği düşündürmektedir.

Çalışmamızda, ilginç olarak, perivasküler yağlanma ile diğer bir lokal etkili ektopik yağlanma alanı olan renal sinüs yağı ve sistemik etkili ektopik

yağlanmayı gösteren karaciğer sinyal intensite kaybı yüzdesi arasında pozitif yönde ilişki olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda renal sinüs yağ dokusunun, yukarıda da belirtildiği gibi özellikle DM, HT, renal hastalık patolojisinde önemli olduğu gösterilmiştir (85, 87). Schlett ve arkadaşları (117) periaortik yağ dokusunun CT ile ölçümünü yaparak, obez hastaların antropometrik ölçümleri (VKİ, bel çevresi vb.) ve karın içi yağlanma miktarı ile kıyaslamıştır. Çalışmalarının sonucunda, abdominal periaortik yağ dokusu ile abdominal cilt altı ve visseral yağ kütlesinin pozitif yönde korele olduğu gösterilmiştir. Cushing hastalarında yağ dağılımını araştıran çalışmalarda genellikle visseral ve cilt altı yağ dokusunun değişikliği araştırılmış, genellikle visseral yağ kütlesinin veya visseral yağın cilt altı yağ oranının artmış olduğu gösterilmiştir (12, 16, 104). Ancak, çalışmamızda karın içi visseral yağ ve cilt altı yağ dokusu ölçümü yapılmamıştır.

Çalışmamızda endojen kortizol fazlalığı değişik düzeylerde olan hastalardaki karaciğer sinyal intensite kaybı yüzdesi bakıldığında, hipofizer CS olan hastalarda belirgin artış gözlenmesine rağmen, farklılık gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmamıştır. Karaciğer yağlanması hepatositler içerisinde yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (90). En sık nedeni non-alkolik karaciğer hastalığı olmakla beraber; alkolizm, kronik viral hepatitler, obezite gibi birçok neden ile ilişkili bulunmuştur. Karaciğer yağlanması hem insülin direnci, hem sistemik inflamasyona yol açması nedeni ile kardiyometabolik risk açısından oldukça önemlidir. CS hastalarında kortizol fazlalığının etkisi ile karaciğerde lipogenezin artması, yağ oksidasyonunun azalması, dolaşımda serbest yağ asidi miktarının artması, adipokinlerin regülasyonunda bozulma ve visseral yağ

birikimi sonucu karaciğer yağlanma oranlarında artışa neden olduğu iddia edilmiştir (118). CS metabolik sendromun komponentleri olan DM, HT, hiperlipidemi, santral obeziteyle ilişkili olarak karaciğer, omental dokular gibi vücudun farklı yerlerinde yağ birikimine yol açtığı, bunun sonucunda da insülin direncine neden olabileceği düşünülmüştür (119). Fakat karaciğer yağlanmasında kortizolün rolü tam olarak açıklanamamıştır. Geçmişte yapılan çalışmalarda, obezite ve kortizol fazlalığının 11 β -HSD1 enzim aktivitesini arttırarak visseral ve karaciğer yağlanmasının arttırabileceği iddia edilmiştir (61). Daha önce yapılan bir çalışmada abdomen BT kullanılarak, aktif CS olan hastaların %20'sinde karaciğer yağlanması saptanmıştır. Hastaların karaciğer yağlanma oranı ile TAT, VAT ve VAT/SAT oranı arasında korelasyon olduğu bulunmuştur (15). Çalışmamızda, yukarıda da bahsedildiği gibi total visseral (karın içi) ve total abdominal yağ miktarı bakılmamıştır. Fakat ilginç olarak karaciğer sinyal intensite kaybı yüzdesi ile pankreas sinyal intensite kaybı yüzdesi ve perivasküler yağlanma miktarları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Gelecekte yapılacak çalışmalarda kortizol fazlalığı olan hastaların, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak, yağlanmanın gösterilmesinde daha gelişmiş bir yöntem olup, son zamanda yapılan çalışmalarda biopsi ile eş değer görülen prospektif PDFF 'Proton dansite yağ fraksiyonu' MRI yöntemi ile değerlendirilmesi kortizol fazlalığının karaciğer üzerindeki etkisinin anlaşılmasına katkıda bulunabilir (120, 121).

Çalışmamızda hipofizer CH olan hasta grubundaki pankreas sinyal intensite kaybı yüzdesinde belirgin olarak artış dikkati çekmekle beraber, gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır. Bildiğimiz kadarı ile literatürde CS olan hastaların pankreas yağlama miktarını gösteren bir çalışma yoktur. Son

zamanlarda yapılan çalışmalarda obezitenin neden olduğu ektopik yağlanmanın sonucunda karaciğer yağlanması ile birlikte pankreasta da yağlanma olduğu izlenmiştir. Pankreasta yağ birikiminde iki mekanizmanın rol oynadığı öne sürülmektedir. İlk mekanizma asiner hücrelerin ölümü sonucu asiner hücrelerin yerini adipositlerin alması, ikinci olarak da obezite ve diyabet ilişkili yağ infiltrasyonu olarak açıklanmaktadır. Pankreatik yağ birikiminin insülin direnci ve ektopik yağlanmanın erken göstergelerinden biri olması nedeni ile erken saptanmasının klinik olarak önemli olduğu vurgulanmaktadır (93). Yapılan çalışmalarda pankreatik yağlanmanın pankreasın endokrin ve ekzokrin işlevlerini bozarak, düşük dereceli inflamasyona ve insülin direncine neden olarak DM gelişimine katkı sağladığı iddia edilmiştir (94-96). Ancak çalışmamızda DM olan ile olmayan hastaların pankreas yağlanma oranları arasında fark saptanmamıştır. Metabolik sendromu olan hastaların CT ile karaciğer, pankreas yağlanma oranları bakılmış olup, karaciğerde yağlanma saptanan hastaların %97'sinde beraberinde pankreas yağlanması saptanmıştır (122). Pankreas retroperitoneal bir organ olması nedeni ile görüntülenmesi zor bir organdır. Pankreas görüntülenmesinde genelde BT, MRI yöntemleri kullanılmaktadır. Çalışmamızda hastaların retrospektif MRI görüntüleri incelenmiş olup, hasta gruplarının pankreas sinyal intensite kaybı yüzdesi ile karaciğer sinyal intensite kaybı yüzdesi arasında literatüre benzer şekilde pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (123, 124).

Çalışmamızda, endojen kortizol fazlalığı olan gruplarda sürrenal beze yönelik MRI ile intramusküler yağ miktarları değerlendirilmiş ve Grade 0, 1, 2 olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmamızda endojen kortizol fazlalığı ile intramusküler yağ dağılımı arasında ilişki saptanmamıştır. Yukarıda da tartışılan

diğer ektopik yağlanma alanlarına benzer şekilde, kaslarda yağ birikiminin metabolik sendromu ve diyabeti olan hastalarda periferik insülin direncine ve glukoz alımında azalmaya neden olduğu daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (82). Delivanis ve arkadaşlarının (12) yaptığı çalışmada hastaların abdominal kas kitlesi hesaplanmış olup, aşikar CS olan hastalarda nonfonksiyone adenomu olan hastalara göre azalmış bulunmuştur. CS olan hastaların intramusküler yağ miktarının ölçüldüğü sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (14, 125, 126). Geer ve arkadaşları (14, 126) aktif CS olan hastalar ve kontrol grubunun total vücut MRI görüntülemesinde intramusküler yağ dağılımını araştırmışlardır. Çalışmamıza benzer şekilde, hasta grubu ve kontrol grubu arasında intramusküler yağ doku miktarı arasında farklılık saptanmamış, ayrıca adrenalektomi sonrası remisyonda olan CS hastalarının 20 ay süreyle takiplerinde intramusküler yağ dağılımında anlamlı bir değişim gözlemlenmemiştir. Martel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (125) Dixon (su ve yağ ayırma metodu) MRI yöntemi ile CS tanısı olup kür sağlanan hastalar ile yaş ve VKİ uyumlu eşleşen kontrol grubunun intramusküler yağ miktarı araştırılmıştır. Daha önce kortizol fazlalığına maruz kalmış CS olan hastaların uyluk bölgesinin ön arka kompartmanlarındaki intramusküler yağ miktarı, kontrol grubuna göre daha yüksek saptanırken, kas fonksiyonlarının daha zayıf olduğu görülmüştür. Kortizol yüksekliğinin süresi ile intramusküler yağ infiltrasyonu arasında ilişki gösterilmemiştir (125). Çalışmamızda intramusküler yağ ölçüm yönteminde kullanılan metod ile MRI görüntülerinin değerlendirilirken göreceli olarak subjektif bir yöntem ile olması ve total vücut kaslarının volümü hakkında bilgi vermemesi nedeniyle çalışmada kısıtlılık oluşturabilir.

Endojen kortizol fazlalığı olan gruplarda yağ dağılımının araştırıldığı çalışmamızda; adrenal CS, MACE, nonfonksiyone adenomu olan hastaların adenom boyutları da ölçülmüş olup, adrenal CS ve MACE olan hastaların adenom boyutları, nonfonksiyone adenomu olan hastalara göre daha büyük olduğu saptanmıştır. Yener ve arkadaşlarının (104) yaptığı çalışmada da, MACE olan hastaların adenom boyutlarının nonfonksiyone adenomu olan hasta grubuna göre daha büyük olduğu saptanmıştır. Yapılan başka bir çalışmada, adenom boyutundaki artışın, daha az deksametazon supresyonu, daha şiddetli hiperkortizolizm semptomları ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir (127). Kong ve arkadaşlarının (128) yaptığı bir diğer çalışmada, adrenal CS, MACE ve nonfonksiyone adenomu olan hastalar alınmış, adenom boyutları değerlendirilmiştir. MACE olan hastaların adenom boyutu, adrenal CS olanlara göre küçük, nonfonksiyone adenomu olanlara göre yüksek olarak saptanmıştır. Ancak bu büyüklük farkının MACE ve nonfonksiyone adenom ayırıcı tanısında yardımcı olacak bir özellik olmadığı düşünülmüştür.

MACE ve nonfonksiyone adenomu olan hastalar sıklıkla, adenoma yönelik tedavi (cerrahi vb) uygulanmaksızın, klinik, laboratuvar ve MRI görüntüleri ile takip edilmektedirler. Hastanemizde MR görüntüleme ile takip edilen hastaların, takip süresi boyunca yağ dağılımları incelenmiştir. MACE tanısı ile takip edilen 21 hasta ve nonfonksiyone adenom tanısı ile takip edilen 21 hastanın başlangıç ve yaklaşık 2 (1-3) yıl takip sonrasındaki karaciğer sinyal intensite kaybı yüzdesi, pankreas sinyal intensite kaybı yüzdesi, perivasküler, renal sinüs ve intramusküler yağ miktarları incelenmiş, başlangıç ile takipteki son MRI görüntülerindeki yağ dağılımları arasında farklılık saptanmamıştır. Literatürde CS'nun yağ dağılımını

inceleyen çalışmalarda, bildiğimiz kadarıyla, sadece visseral (karın içi) yağ kütlesi ve cilt altı yağ dokuları değerlendirilmiştir. Bir çalışmada kortizol fazlalığı (1 mg DST sonrası serum kortizol $>1,8 \mu\text{g/dl}$) olan ve olmayan hastalarda, bazal VAT, VAT/SAT, VAT/TAT ölçümleri arasında fark saptanmazken, yaklaşık 3 yıl takip sonrası incelendiğinde, bu ölçümlerin kortizol fazlalığı olan hastalarda anlamlı olarak arttığı, cilt altı yağ miktarında ise takip süresinde farklılık olmadığı saptanmıştır (104). Çalışmamızdaki MACE olan hastaların kortizol yüksekliğine ne düzeyde ve ne kadar süre maruz kaldığı süre bilinmemektedir. 1-3 yıllık takip süresi böyle bir değişimi gözlemlemek için kısa olabilir. İlave olarak, çalışmamızda hastaların obezite, DM, HT, trigliserid yüksekliği vb eşlik eden komorbiditeleri için hangi tedavilerin uygulandığı bilinmemektedir. Hastaların kontrol MRI görüntüleme yapıldığı dönemdeki klinik ve laboratuvar olarak durumları çalışmamızda değerlendirilmemiştir.

CS'nun insülin direnci, dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon gibi metabolik sendrom komponentlerini arttırdığı bilinmektedir. DM insidansı CS hastalarında artmıştır. Yapılan çalışmalarda, tedavi edilmemiş hiperkortizolizmi olan hastalarda anormal glukoz metabolizması sıklığı %14-74 arasında saptanmıştır. Bu hastalarda bozulmuş glukoz toleransı sıklığının %21-64, DM görülme sıklığı ise %21-47 aralığında olduğu bildirilmiştir (59, 60). Çalışmamızda DM sıklığı hipofizer CH olan hasta grubunda literatürde bildirilen rakamlardan göreceli olarak daha yüksek saptanırken, adrenal CS olan hastalarda daha düşük olduğu dikkati çekmiştir. Metabolik sendromun diğer bir parametresi olan HT, CS olan hastalarda tanı anında sıklıkla mevcuttur. CS olan hastaların %37-82'sinde, MACE olan hastaların %58-64'ünde HT saptandığı bildirilmiştir

(58, 59). Çalışmamızda da HT sıklığı hem kortizol fazlalığı olan gruplarda, hem de nonfonksiyone adenomu olan hasta grubunda artmış olarak bulunmuştur. Metabolik sendromun diğer bir komponenti trigliserid (>150 mg/dl) yüksekliğidir. CS olan hastalarda dislipidemi sık izlenir. Yapılan çalışmalarda trigliserid yüksekliğinin ektopik yağlanmaya neden olarak kalp, karaciğer ve diğer organlarda yağ birikimine neden olduğu iddia edilmiştir (114, 115) . DM gibi diğer metabolik bozuklukların yüksek olduğu hipofizer CH olan hastalarda, trigliserid düzeyinin adrenal CS ve MACE grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır. Aşkar Cushing sendromu olan hipofiz ve adrenal CS'lu hastaların, metabolik durumlarının diğer gruplara göre çok daha erken yaşta kötüleştiği dikkati çekmiştir. Hastaların endojen kortizol fazlalığına maruz kaldıkları süre bilinmemektedir. Çalışmamızda ektopik yağ dağılımının artmış olduğu (perivasküler haricinde istatistiksel olarak anlamlı sınıra ulaşmasa da) Hipofizer CH olan grubun, diğer çalışma gruplarına göre, daha genç, ortalama VKİ daha yüksek, DM sıklığının daha fazla, trigliserid yüksekliğinin çok daha belirgin olduğu izlenmiştir. Ektopik yağlanmanın belki de direk kortizol artışı ile değil, kortizol yüksekliğinin neden olduğu komorbiditelerin (obezite, DM, HT, trigliserid yüksekliği vb) sıklığının artışı nedeniyle oluşabileceği akla gelmiştir.

İlginç olarak, çalışmaya alınan nonfonksiyone adenomu olan hastaların metabolik olarak sağlıklı olmadığı, DM, HT sıklığının normal popülasyona göre yüksek olduğu düşünülmüştür. DM ve HT sıklığı çalışmaya alınan endojen kortizol fazlalığı olan diğer hasta gruplarıyla benzerdir. Daha önce yapılan çalışmalarda da nonfonksiyone adenomu olan hastaların, metabolik olarak normal olmadığı, bu hastalarda metabolik sendrom sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir

(129, 130). Cavalari ve arkadaşlarının (131) yaptığı bir çalışmada nonfonksiyone adenomu olan hasta ve VKİ benzer sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, nonfonksiyone adenomu olan hastalarda artmış (nonfonksiyone adenom grubunda %69,2, kontrol grubunda %31) metabolik sendrom sıklığıyla beraber, santral obezite sıklığının da artmış olduğu saptanmıştır. Yapılan başka bir çalışmada ise nonfonksiyone adenomu olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış, nonfonksiyone adenomu olan hastaların diyabet ve bozulmuş açlık glukoz sıklığının sağlıklı hasta grubuna göre arttığı bulunmuştur (132). Çalışmamıza alınan nonfonksiyone adenomu olan hastaların VKİ olarak kilolu, DM ve HT gibi metabolik sendrom komponentlerinin sıklığının arttığı görülmüştür. Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle, sağlıklı kontrol grubu dahil edilememiştir. Çalışmaya sağlıklı kontrol hasta grubu dahil edilebilmiş olsaydı yağlanma oranlarında farklılık olabileceği hipotetik olarak düşünülebilir. Bu nedenle ileride yapılacak çalışmalarda yaş, cinsiyet ve VKİ benzer sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun dahil edilmesi konuyla ilgili bilgiyi arttırabilir.

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, endojen kortizol fazlalığının karın içi organlardaki ektopik yağlanmaya etkisinin MRI görüntüleme ile araştırıldığı ilk çalışmadır. Daha önceki çalışmalarda visseral yağ kütlesi ve cilt altı yağ dokusunun miktarı incelenmiştir. Yukarıda da ayrıntılı olarak bahsedildiği gibi, yapılan çalışmaların çoğunda CS olan hastaların intrabdominal visseral yağ kütlesinin miktarı, visseral yağın cilt altı yağ doku miktarına oranının arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda retrospektif radyolojik görüntüleme olarak surrenal beze yönelik MRI görüntüleri kullanılmıştır. MRI, yağ dağılımının

gösterilmesinde hem noninvaziv olması, hem de doğruluk oranı ve özgüllüğü yüksek olması nedeni ile tercih edilen bir görüntüleme yöntemidir (133, 134). Yakın zamanda, bu amaçla yağlanmanın en doğru kantitatif görüntüleme biyobelirteci olan PDFF MRI yöntemi kullanılmaya başlanmıştır (135). Retrospektif dizayn nedeniyle daha gelişmiş yöntem olan örneğin PDFF yöntemi kullanmak mümkün olmamıştır. Diğer yandan belirtmek gerekir ki, çalışmaya alınan hasta sayısına, yaklaşık son 10 yılda merkezimize başvuran hastalar dahil edilerek ulaşılabilme mümkün olmuştur.

Bununla birlikte, çalışmanın retrospektif olması en önemli kısıtlılığdır. CS yıllık insidansı milyonda 0,7-2,4 olan nadir görülen bir hastalıktır (1). ACTH bağımlı (%80-85) ve ACTH bağımsız (%15-20) olmak üzere iki grupta incelenir. ACTH bağımlı olguların yaklaşık %75-80'ini oluşturan Cushing Hastalığı hipofizer mikroadenom kaynaklıdır. Olguların %10-15'in ise hipofiz dışı kaynaklardan salınan ACTH salgılayan tümörler ile %1'inden azını CRH salgılayan tümörlerin neden olduğu ektopik CS oluşturur (35). Hipofizer CH, adrenal CS'dan daha sık görülmesine rağmen, tanı konulan hastaların çoğunun sürrenal beze yönelik MRI görüntüleri kayıtlarımızda mevcut olmadığından, çalışmaya sınırlı sayıda hipofizer CH olan hasta dahil edilebilmiştir. CS nadir görülmesine rağmen, çalışmamızdaki vaka sayısının retrospektif özelliği nedeniyle diğer araştırmalara göre az olmadığını düşünmekteyiz. İlave olarak, vakaların tek merkezden olması diğer güçlü bir yanıdır.

Sonuç olarak; çalışmamızda endojen kortizol fazlalığının karın içi organlardaki ektopik yağlanmaya (perivasküler, renal sinüs, karaciğer, pankreas) etkisi MRI ile ilk defa araştırılmıştır. Çalışmamızın sonucunda DM sıklığı, obezite

sıklığı, trigliserid düzey yüksekliği gibi komorbiditeleri daha fazla olan, daha genç yaştaki hipofizer CS olan hastalarda perivasküler yağ miktarının yüksek olduğu saptanmıştır. Daha önceki araştırmalarda kardiyometabolik risk ile ilişkili olduğu bildirilen perivasküler yağlanmanın, 1 mg deksametazon supresyon düzeyinin yüksekliğinde, trigliserid artışında ve erkeklerde artabileceği saptanmıştır. Hipofizer CH olan hastalarda, renal sinüs yağ miktarı ve karaciğer yağlanma oranının daha yüksek olduğu gözlemlenmesine karşın, gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı sınıra ulaşmamıştır. DM olan çalışma hastalarının, renal sinüs yağ miktarı düzeylerinin DM olmayanlara göre artmış olduğu saptanmıştır. İlave olarak, HT olan çalışma hastalarının perivasküler yağlanma miktarının HT olmayan hastalara göre artmış olduğu, ancak anlamlı farklılığa ulaşmadığı dikkati çekmiştir. Hipofizer CH hasta grubunun metabolik bozukluğunun daha belirgin olması bu gruptaki ektopik yağlanmanın artışına yol açmış olabilir. Çalışmamızda bazı araştırmacılara göre lokal etkili ektopik yağlanma alanı olan perivasküler yağlanma ile diğer bir lokal etkili ektopik yağlanma alanı olan renal sinüs yağı ve sistemik etkili ektopik yağlanmayı gösteren karaciğer sinyal intensite kaybı yüzdesi arasında pozitif yönde ilişki olduğu saptanmıştır. Endojen kortizol fazlalığının, hastalığın yarattığı metabolik durumun derecesiyle ilişkili olabilecek şekilde ektopik yağlanmayı özellikle perivasküler dokuda arttırdığı düşünülmüştür. Bir başka deyişle kortizol fazlalığının neden olduğu obezite, DM, HT, trigliserid yüksekliği gibi metabolik bozuklukların varlığı daha erken yaşta hipofiz CH'da kardiyometabolik risk ile ilişkili olduğu iddia edilen perivasküler yağlanmaya yol açmış olabilir. Çalışmamızda adrenal adenom nedeniyle takip edilen MACE ve nonfonksiyone adenomu olan hastaların 1-2 yıllık takiplerinde

incelenen karın içi ektopik yağ bölgelerinin yağ dağılımlarında değişiklik olmadığı izlenmiştir. Endojen kortizol fazlalığının vücut yağ dağılımına etkisinin tam olarak anlaşılabilmesi için, sağlıklı vakalardan oluşan kontrol grubunun dahil edildiği, daha geniş vaka sayısı ile yapılacak prospektif çalışmalar faydalı olacaktır.



6. SONUÇLAR

1. Hipofizer CH hastaları daha genç, ortalama VKİ daha yüksek, DM sıklığının daha fazla, trigliserid yüksekliğinin daha belirgin olduğu izlenmiştir.
2. Hipofizer CH olan hastaların perivasküler yağ miktarı artmış olarak saptanmıştır.
3. Hipofizer CH olan hastaların karaciğer sinyal intensite kaybı yüzdesi ile renal sinüs yağ miktarı, çalışmaya alınan diğer hasta gruplarına göre belirgin yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı sınıra ulaşmamıştır.
4. Çalışmaya alınan tüm hasta grupları incelendiğinde, DM olan hastaların renal sinüs yağ miktarı, olmayanlara göre yüksek bulunmuştur.
5. Tüm çalışma grubuna bakıldığında, HT olan hastaların perivasküler yağ miktarı, olmayan gruba göre yüksek olarak saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı sınıra ulaşmamıştır.
6. Tüm çalışma grubunda yapılan korelasyon analizinde, perivasküler yağ miktarı ile hastaların vücut ağırlığı ve trigliserid düzeyi yüksekliği ile pozitif yönde ilişki olduğu görülmüştür.
7. Tüm çalışma grubunda yapılan korelasyon analizinde, perivasküler yağ miktarı ile renal sinüs yağ miktarı ve karaciğer sinyal intensite kaybı yüzdesi ile pozitif yönde ilişki saptanmıştır.
8. Tüm çalışma grubunda yapılan korelasyon analizinde, renal sinüs yağ miktarı ile açık kan şekeri arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır.

9. Çalışma grubunda bakılan korelasyon analizinde, karaciğer sinyal intensite kaybı yüzdesi ile pankreas sinyal intensite kaybı yüzdesi arasında pozitif ilişki saptanmıştır.
10. Tüm çalışma grubunda perivasküler yağ miktarı ilişkili faktörler, çoklu adımsal regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, perivasküler yağ miktarını etkileyen faktörlerin 1mg DST sonucu ölçülen serum kortizolü, kadın cinsiyet ve trigliserid düzeyi olduğu saptanmıştır.
11. Adrenal CS, MACE, nonfonksiyone adenomu olan hastaların adenom boyutları ölçülmüş olup, adrenal CS ve MACE olan hastaların adenom boyutları, nonfonksiyone adenomu olan hastalara göre daha büyük olduğu saptanmıştır.
12. MACE ve nonfonksiyone adenomu olan hastalar, ortalama 2 yıl (1-3) takip edilmiş olup, hastaların başlangıç MRI görüntüleri ile takiplerindeki görüntüleri incelenmiştir. Değerlendirilen perivasküler, renal sinüs, karaciğer, pankreas ve intramusküler yağ dağılımlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clinical epidemiology*. 2015;7:281-93.
2. TEMD Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu. Adrenal Ve Gonadal Hastalıklar Klavuzu 2020. 17-35 p.
3. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European journal of endocrinology*. 2016;175(2):G1-g34.
4. Ferraù F, Korbonits M. Metabolic Syndrome in Cushing's Syndrome Patients. *Front Horm Res*. 2018;49:85-103.
5. Chanson P, Salenave S. Metabolic syndrome in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:96-101.
6. Lettner A, Roden M. Ectopic fat and insulin resistance. *Current diabetes reports*. 2008;8(3):185-91.
7. Montani JP, Carroll JF, Dwyer TM, Antic V, Yang Z, Dulloo AG. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2004;28 Suppl 4:S58-65.
8. Lim S, Meigs JB. Ectopic fat and cardiometabolic and vascular risk. *Int J Cardiol*. 2013;169(3):166-76.
9. Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):75-102.
10. Hauner H, Entenmann G, Wabitsch M, Gaillard D, Ailhaud G, Negrel R, et al. Promoting effect of glucocorticoids on the differentiation of human adipocyte precursor cells cultured in a chemically defined medium. *J Clin Invest*. 1989;84(5):1663-70.
11. Dichtel LE, Schorr M, Gill CM, Economopoulos KP, Gerweck AV, Swearingen B, et al. Body composition in pituitary, adrenal and iatrogenic Cushing's syndrome and effects of DHEAS levels. *Clinical endocrinology*. 2017;86(1):160-2.
12. Delivanis D, Iñiguez-Ariza N, Zeb M, Moynagh M, Takahashi N, McKenzie T, et al. Impact of hypercortisolism on skeletal muscle mass and adipose tissue mass in patients with adrenal adenomas. *Clinical endocrinology*. 2017;88.
13. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BM, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2016;4(7):611-29.

14. Geer EB, Shen W, Gallagher D, Punyanitya M, Looker HC, Post KD, et al. MRI assessment of lean and adipose tissue distribution in female patients with Cushing's disease. *Clinical endocrinology*. 2010;73(4):469-75.
15. Rockall AG, Sohaib SA, Evans D, Kaltsas G, Isidori AM, Monson JP, et al. Hepatic steatosis in Cushing's syndrome: a radiological assessment using computed tomography. *European journal of endocrinology*. 2003;149(6):543-8.
16. Debono M, Prema A, Hughes TJB, Bull M, Ross RJ, Newell-Price J. Visceral Fat Accumulation and Postdexamethasone Serum Cortisol Levels in Patients With Adrenal Incidentaloma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(6):2383-91.
17. Kenneth S Polonsky M, P Reed Larsen, M.D., Shlomo Melmed, Henry Kronenberg. Adrenal Cortex. *Williams Textbook of Endocrinology*. 14 ed2020. p. 594-667
18. Malespin M, Nassri A. Endocrine Diseases and the Liver: An Update. *Clin Liver Dis*. 2019;23(2):233-46.
19. Daniel PM, Treip CS. The pathology of the hypothalamus. *Clin Endocrinol Metab*. 1977;6(1):3-19.
20. Kim e. Barrett SMB, Scott Boitano, Heddwen L. Brooks. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 23 ed2009. 273-87 p.
21. Guyton AC, Hall JE. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 13 ed2017. 939 p.
22. Lee Goldman AIS. *Goldman's Cecil Medicine*. 26 ed2020.
23. Rege J, Turcu AF, Else T, Auchus RJ, Rainey WE. Steroid biomarkers in human adrenal disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;190:273-80.
24. Fauci AK DL, D. Braunwald, E. Hauser, S. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 20th ed. p. 2719-39.
25. Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Front Immunol*. 2019;10:1545.
26. Miller WL. Androgen synthesis in adrenarche. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2009;10(1):3-17.
27. Hammond GL. Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. *J Endocrinol*. 2016;230(1):R13-25.
28. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):233-47.

29. Cruz-Topete D, Cidlowski JA. One hormone, two actions: anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(1-2):20-32.
30. Peckett AJ, Wright DC, Riddell MC. The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism: clinical and experimental*. 2011;60(11):1500-10.
31. TEMD Hipofiz Çalışma Grubu. Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu 2020. 15-28 p.
32. Barbot M, Zilio M, Scaroni C. Cushing's syndrome: Overview of clinical presentation, diagnostic tools and complications. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;34(2):101380.
33. Maxine A. Papadakis SJM, Michael W. Rabow. *Current Medical Diagnosis & Treatment* 2021. 2021.
34. Nieman LK. Diagnosis of Cushing's Syndrome in the Modern Era. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(2):259-73.
35. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2006;367(9522):1605-17.
36. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(8):4955-62.
37. Newell-Price J. Cushing's syndrome. *Clin Med (Lond)*. 2008;8(2):204-8.
38. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA*. 2017;317(5):516-24.
39. Colao A, Boscaro M, Ferone D, Casanueva FF. Managing Cushing's disease: the state of the art. *Endocrine*. 2014;47(1):9-20.
40. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(1):117-23.
41. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A. Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(1):135-49, ix.
42. Chiodini I. Diagnosis and Treatment of Subclinical Hypercortisolism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(5):1223-36.
43. Elhassan YS, Alahdab F, Prete A, Delivanis DA, Khanna A, Prokop L, et al. Natural History of Adrenal Incidentalomas With and Without Mild Autonomous Cortisol Excess: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2019;171(2):107-16.
44. Young WF, Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med*. 2007;356(6):601-10.

45. Shen J, Sun M, Zhou B, Yan J. Nonconformity in the clinical practice guidelines for subclinical Cushing's syndrome: which guidelines are trustworthy? *European journal of endocrinology*. 2014;171(4):421-31.
46. Delivanis DA, Athimulam S, Bancos I. Modern Management of Mild Autonomous Cortisol Secretion. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(6):1209-21.
47. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, Chabre O, Baudin E, Tabarin A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *European journal of endocrinology*. 2020;182(4):R29-r58.
48. Aniszewski JP, Young WF, Jr., Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World J Surg*. 2001;25(7):934-40.
49. Reimondo G, Muller A, Ingargiola E, Puglisi S, Terzolo M. Is Follow-up of Adrenal Incidentalomas Always Mandatory? *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*. 2020;35(1):26-35.
50. Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(9):4106-13.
51. Young WF, Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29(1):159-85, x.
52. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *European journal of endocrinology*. 2003;149(4):273-85.
53. Corwin MT, Navarro SM, Malik DG, Loehfelm TW, Fananapazir G, Wilson M, et al. Differences in Growth Rate on CT of Adrenal Adenomas and Malignant Adrenal Nodules. *AJR American journal of roentgenology*. 2019;213(3):632-6.
54. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *European journal of endocrinology*. 2015;173(4):M33-8.
55. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(12):5593-602.
56. Guaraldi F, Salvatori R. Cushing syndrome: maybe not so uncommon of an endocrine disease. *J Am Board Fam Med*. 2012;25(2):199-208.
57. Ceccato F, Boscaro M. Cushing's Syndrome: Screening and Diagnosis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016;23(3):209-15.
58. Debono M, Bradburn M, Bull M, Harrison B, Ross RJ, Newell-Price J. Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(12):4462-70.

59. Clayton RN, Raskauskienė D, Reulen RC, Jones PW. 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 and metabolism*. 2011;96(3):632-42.
60. Li D, El Kawkgi OM, Henriquez AF, Bancos I. Cardiovascular risk and mortality in patients with active and treated hypercortisolism. *Gland Surg*. 2020;9(1):43-58.
61. Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"? *Lancet*. 1997;349(9060):1210-3.
62. Lambert JK, Goldberg L, Fayngold S, Kostadinov J, Post KD, Geer EB. Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(3):1022-30.
63. Bolland MJ, Holdaway IM, Berkeley JE, Lim S, Dransfield WJ, Conaglen JV, et al. Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand. *Clinical endocrinology*. 2011;75(4):436-42.
64. Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, Hardies J, Miyazaki Y, Berria R, et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology*. 2007;133(2):496-506.
65. Brilla CG, Weber KT. Mineralocorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis. *J Lab Clin Med*. 1992;120(6):893-901.
66. Ainscough JF, Drinkhill MJ, Sedo A, Turner NA, Brooke DA, Balmforth AJ, et al. Angiotensin II type-1 receptor activation in the adult heart causes blood pressure-independent hypertrophy and cardiac dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2009;81(3):592-600.
67. Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S, et al. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(5):1553-62.
68. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(5):1526-40.
69. Ceccato F, Barbot M, Zilio M, Ferasin S, Occhi G, Daniele A, et al. Performance of salivary cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome, adrenal incidentaloma, and adrenal insufficiency. *European journal of endocrinology*. 2013;169(1):31-6.
70. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(8):2807-31.
71. Debono M, Newell-Price JD. Cushing's Syndrome: Where and How to Find It. *Front Horm Res*. 2016;46:15-27.
72. Dichek HL, Nieman LK, Oldfield EH, Pass HI, Malley JD, Cutler GB, Jr. A comparison of the standard high dose dexamethasone suppression test and the overnight 8-mg

- dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1994;78(2):418-22.
73. Nieman LK, Oldfield EH, Wesley R, Chrousos GP, Loriaux DL, Cutler GB, Jr. A simplified morning ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1993;77(5):1308-12.
 74. Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Miller DL, Katz DA, et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 1991;325(13):897-905.
 75. Deipolyi AR, Hirsch JA, Oklu R. Bilateral inferior petrosal sinus sampling. *J Neurointerv Surg*. 2012;4(3):215-8.
 76. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Annals of internal medicine*. 1994;120(10):817-20.
 77. Macfarlane DP, Forbes S, Walker BR. Glucocorticoids and fatty acid metabolism in humans: fuelling fat redistribution in the metabolic syndrome. *J Endocrinol*. 2008;197(2):189-204.
 78. Britton KA, Fox CS. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;124(24):e837-41.
 79. Neeland IJ, Ayers CR, Rohatgi AK, Turer AT, Berry JD, Das SR, et al. Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2013;21(9):E439-47.
 80. Siegel-Axel DI, Häring HU. Perivascular adipose tissue: An unique fat compartment relevant for the cardiometabolic syndrome. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2016;17(1):51-60.
 81. Shimabukuro M, Kozuka C, Taira S, Yabiku K, Dagvasumberel M, Ishida M, et al. Ectopic fat deposition and global cardiometabolic risk: new paradigm in cardiovascular medicine. *J Med Invest*. 2013;60(1-2):1-14.
 82. Meng K, Lee CH, Saremi F. Metabolic syndrome and ectopic fat deposition: what can CT and MR provide? *Academic radiology*. 2010;17(10):1302-12.
 83. Ferrara D, Montecucco F, Dallegrì F, Carbone F. Impact of different ectopic fat depots on cardiovascular and metabolic diseases. *Journal of cellular physiology*. 2019;234(12):21630-41.
 84. Saxton SN, Clark BJ, Withers SB, Eringa EC, Heagerty AM. Mechanistic Links Between Obesity, Diabetes, and Blood Pressure: Role of Perivascular Adipose Tissue. *Physiological reviews*. 2019;99(4):1701-63.

85. Lin L, Dekkers IA, Huang L, Tao Q, Paiman EHM, Bizino MB, et al. Renal sinus fat volume in type 2 diabetes mellitus is associated with glycated hemoglobin and metabolic risk factors. *Journal of diabetes and its complications*. 2021;35(9):107973.
86. Burnett JC, Jr., Knox FG. Renal interstitial pressure and sodium excretion during renal vein constriction. *The American journal of physiology*. 1980;238(4):F279-82.
87. Foster MC, Hwang SJ, Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2011;58(5):784-90.
88. Chughtai HL, Morgan TM, Rocco M, Stacey B, Brinkley TE, Ding J, et al. Renal sinus fat and poor blood pressure control in middle-aged and elderly individuals at risk for cardiovascular events. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2010;56(5):901-6.
89. Notohamiprodjo M, Goepfert M, Will S, Lorbeer R, Schick F, Rathmann W, et al. Renal and renal sinus fat volumes as quantified by magnetic resonance imaging in subjects with prediabetes, diabetes, and normal glucose tolerance. *PloS one*. 2020;15(2):e0216635.
90. Mazhar SM, Shiehmorteza M, Sirlin CB. Noninvasive assessment of hepatic steatosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7(2):135-40.
91. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):113-21.
92. Kotronen A, Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(1):27-38.
93. Catanzaro R, Cuffari B, Italia A, Marotta F. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(34):7660-75.
94. Alempijevic T, Dragasevic S, Zec S, Popovic D, Milosavljevic T. Non-alcoholic fatty pancreas disease. *Postgraduate medical journal*. 2017;93(1098):226-30.
95. Rossi AP, Fantin F, Zamboni GA, Mazzali G, Rinaldi CA, Del Giglio M, et al. Predictors of ectopic fat accumulation in liver and pancreas in obese men and women. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2011;19(9):1747-54.
96. Ou HY, Wang CY, Yang YC, Chen MF, Chang CJ. The association between nonalcoholic fatty pancreas disease and diabetes. *PloS one*. 2013;8(5):e62561.
97. Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *J Clin Invest*. 2015;125(5):1790-2.
98. Rockall AG, Sohaib SA, Evans D, Kaltsas G, Isidori AM, Monson JP, et al. Computed tomography assessment of fat distribution in male and female patients with Cushing's syndrome. *European journal of endocrinology*. 2003;149(6):561-7.

99. Rebuff -Scrive M, Lundholm K, Bj rntorp P. Glucocorticoid hormone binding to human adipose tissue. *Eur J Clin Invest*. 1985;15(5):267-71.
100. Bj rntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care*. 1991;14(12):1132-43.
101. Hazlehurst JM, Gathercole LL, Nasiri M, Armstrong MJ, Borrow S, Yu J, et al. Glucocorticoids fail to cause insulin resistance in human subcutaneous adipose tissue in vivo. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(4):1631-40.
102. Lee MJ, Pramyothin P, Karastergiou K, Fried SK. Deconstructing the roles of glucocorticoids in adipose tissue biology and the development of central obesity. *Biochimica et biophysica acta*. 2014;1842(3):473-81.
103. Peeke PM, Chrousos GP. Hypercortisolism and obesity. *Ann N Y Acad Sci*. 1995;771:665-76.
104. Yener S, Bar ş M, Peker A, Demir O, Ozgen B, Secil M. Autonomous cortisol secretion in adrenal incidentalomas and increased visceral fat accumulation during follow-up. *Clinical endocrinology*. 2017;87.
105. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, et al. Visceral adipose tissue: relations between single-slice areas and total volume. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(2):271-8.
106. Diabetes Mellitus  alışma Ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus Ve Komplasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Klavuzu 2020. 15-32 p.
107. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20.
108. TEMD Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon  alışma Grubu. Dislipidemi Tanı ve Tedavi Klavuzu 2020. 15-9 p.
109. Fox CS, Massaro JM, Schlett CL, Lehman SJ, Meigs JB, O'Donnell CJ, et al. Periaortic fat deposition is associated with peripheral arterial disease: the Framingham heart study. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2010;3(5):515-9.
110. Qayyum A, Goh JS, Kakar S, Yeh BM, Merriman RB, Coakley FV. Accuracy of liver fat quantification at MR imaging: comparison of out-of-phase gradient-echo and fat-saturated fast spin-echo techniques--initial experience. *Radiology*. 2005;237(2):507-11.
111. Bahl M, Qayyum A, Westphalen AC, Noworolski SM, Chu PW, Ferrell L, et al. Liver steatosis: investigation of opposed-phase T1-weighted liver MR signal intensity loss and visceral fat measurement as biomarkers. *Radiology*. 2008;249(1):160-6.

112. Kjaer P, Bendix T, Sorensen JS, Korsholm L, Leboeuf-Yde C. Are MRI-defined fat infiltrations in the multifidus muscles associated with low back pain? *BMC medicine*. 2007;5:2.
113. Chung JJ, Semelka RC, Martin DR. Adrenal adenomas: characteristic postgadolinium capillary blush on dynamic MR imaging. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2001;13(2):242-8.
114. Zou Y, Sheng G, Yu M, Xie G. The association between triglycerides and ectopic fat obesity: An inverted U-shaped curve. *PloS one*. 2020;15(11):e0243068.
115. Granér M, Siren R, Nyman K, Lundbom J, Hakkarainen A, Pentikäinen MO, et al. Cardiac steatosis associates with visceral obesity in nondiabetic obese men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(3):1189-97.
116. De Leo M, Pivonello R, Auriemma RS, Cozzolino A, Vitale P, Simeoli C, et al. Cardiovascular disease in Cushing's syndrome: heart versus vasculature. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:50-4.
117. Schlett CL, Massaro JM, Lehman SJ, Bamberg F, O'Donnell CJ, Fox CS, et al. Novel measurements of periaortic adipose tissue in comparison to anthropometric measures of obesity, and abdominal adipose tissue. *International journal of obesity (2005)*. 2009;33(2):226-32.
118. Ferraù F, Korbonits M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. *European journal of endocrinology*. 2015;173(4):M133-57.
119. Maheshwari A, Thuluvath PJ. Endocrine Diseases and the Liver. *Clinics in Liver Disease*. 2011;15(1):55-67.
120. Idilman IS, Aniktar H, Idilman R, Kabacam G, Savas B, Elhan A, et al. Hepatic steatosis: quantification by proton density fat fraction with MR imaging versus liver biopsy. *Radiology*. 2013;267(3):767-75.
121. Yoneda M, Imajo K, Nakajima A. Will the magnetic resonance imaging proton density fat fraction replace liver biopsy as the gold standard for detecting steatosis? *Hepatobiliary surgery and nutrition*. 2018;7(4):292-3.
122. Lee JS, Kim SH, Jun DW, Han JH, Jang EC, Park JY, et al. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World journal of gastroenterology*. 2009;15(15):1869-75.
123. Uygun A, Kadayifci A, Demirci H, Saglam M, Sakin YS, Ozturk K, et al. The effect of fatty pancreas on serum glucose parameters in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *European journal of internal medicine*. 2015;26(1):37-41.
124. van Geenen EJ, Smits MM, Schreuder TC, van der Peet DL, Bloemena E, Mulder CJ. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease. *Pancreas*. 2010;39(8):1185-90.

125. Martel-Duguech L, Alonso-Jiménez A, Bascuñana H, Díaz-Manera J, Llauger J, Nuñez-Peralta C, et al. Thigh Muscle Fat Infiltration Is Associated With Impaired Physical Performance Despite Remission in Cushing's Syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020;105(5).
126. Geer EB, Shen W, Strohmayr E, Post KD, Freda PU. Body composition and cardiovascular risk markers after remission of Cushing's disease: a prospective study using whole-body MRI. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(5):1702-11.
127. Huayllas MKP, Sirineni GK, Smith LM, Gallagher JC, Singh RJ, Netzel BC, et al. Correlation Between Size and Function of Unilateral and Bilateral Adrenocortical Nodules: An Observational Study. *AJR American journal of roentgenology*. 2020;214(4):800-7.
128. Kong SH, Kim JH, Shin CS. Contralateral adrenal thinning as a distinctive feature of mild autonomous cortisol excess of the adrenal tumors. *European journal of endocrinology*. 2020;183(3):325-33.
129. Muscogiuri G, Sorice GP, Priolella A, Mezza T, Cipolla C, Salomone E, et al. The size of adrenal incidentalomas correlates with insulin resistance. Is there a cause-effect relationship? *Clinical endocrinology*. 2011;74(3):300-5.
130. Lopez D, Luque-Fernandez MA, Steele A, Adler GK, Turchin A, Vaidya A. "Nonfunctional" Adrenal Tumors and the Risk for Incident Diabetes and Cardiovascular Outcomes: A Cohort Study. *Annals of internal medicine*. 2016;165(8):533-42.
131. Ribeiro Cavallari EM, de Paula MP, Arruda M, Carraro N, Martins A, de Souza K, et al. Nonfunctioning adrenal incidentaloma: A novel predictive factor for metabolic syndrome. *Clinical endocrinology*. 2018;89(5):586-95.
132. Krzyżewska K, Niemczuk E, Myśliwiec BJ, Junik R. Glucose metabolism disorders in patients with non-functioning adrenal adenomas - single-centre experience. *Endokrynologia Polska*. 2017;68(4):416-21.
133. Starekova J, Reeder SB. Liver fat quantification: where do we stand? *Abdominal radiology (New York)*. 2020;45(11):3386-99.
134. Artz NS, Hines CD, Brunner ST, Agni RM, Kühn JP, Roldan-Alzate A, et al. Quantification of hepatic steatosis with dual-energy computed tomography: comparison with tissue reference standards and quantitative magnetic resonance imaging in the ob/ob mouse. *Investigative radiology*. 2012;47(10):603-10.
135. Zhang YN, Fowler KJ, Hamilton G, Cui JY, Sy EZ, Balanay M, et al. Liver fat imaging-a clinical overview of ultrasound, CT, and MR imaging. *The British journal of radiology*. 2018;91(1089):20170959.

8. ÖZET

Bilger N, Endojen Kortizol Fazlalığının Perivasküler, Renal Sinüs, İntramusküler, Karaciğer Ve Pankreatik Yağ Miktarına Etkisi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara 2021

Endojen kortizol fazlalığının vücut yağ dağılımını etkilediği bilinmektedir. Ektopik yağlanma; trigliseridin normalde az miktarda yağ içeren, adipoz doku olmayan bölgelerde birikimidir. Çalışmamızın amacı endojen kortizol fazlalığı olan hastaların karın içi organ ve dokularındaki ektopik yağ miktarını ve bunun kortizol fazlalığının laboratuvar bulguları ve birlikte görüldüğü komorbiditeleri ile ilişkisini araştırmaktır. Çalışmaya; endojen kortizol fazlalığı olan 16 hipofizer Cushing Hastalığı (CH), 21 adrenal Cushing Sendromu, 34 hafif otonom kortizol fazlalığı ve 48 nonfonksiyone adrenal adenomu olan hasta dahil edilmiştir. Hastaların retrospektif olarak manyetik rezonans görüntülerindeki (MRI) perivasküler, renal sinüs yağ miktarları, karaciğer, pankreas ve intramusküler yağ dağılım düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışmamızın sonucunda CH olan hastalarda perivasküler yağ miktarının artmış olduğu saptanmıştır ($p=0,01$). Tüm grupta, perivasküler yağ miktarı ile trigliserid düzeyi, 1 mg deksametazon supresyon testi sonrası kortizol düzeyi, erkek cinsiyet arasında pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). CH olan hastalarda yağlanma daha yüksek olmasına rağmen, renal sinüs, karaciğer, pankreas ve intramusküler yağ miktarları arasında gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Diabetes Mellitus'u olan hastaların; renal sinüs yağ miktarının artmış olduğu saptanmıştır ($p=0,008$).

Perivasküler yağlanma ile renal sinüs yağı ve karaciğer sinyal intensite kaybı yüzdesi arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). Sonuç olarak, endojen kortizol fazlalığının, belki de hastalığın yol açtığı metabolik bozukluğun derecesiyle ilişkili olabilecek şekilde, ektopik yağlanmayı, özellikle perivasküler dokuda arttırabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelime: Endojen kortizol fazlalığı, Cushing, ektopik yağ, perivasküler yağ, MRI

9. SUMMARY

Bilger N, The Effect of Endogenous Cortisol Excess on Perivascular, Renal Sinus, Intramuscular, Liver and Pancreatic Fat Quantity, Gazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Ankara 2021.

Endogenous cortisol excess is known to affect body fat distribution. Ectopic fat is the accumulation of triglycerides in non-adipose tissue regions that normally contain little fat. The aim of study is to investigate the amount of ectopic fat in intra-abdominal organs and tissues of patients with endogenous cortisol excess and its relationship with their comorbidities and laboratory findings. Our study included 16 patients with pituitary Cushing's Disease (CD), 21 patients with adrenal Cushing's Syndrome, 34 patients with mild autonomous cortisol excess, 48 patients with non-functioning adrenal adenomas. Perivascular, renal sinus fat, liver, pancreas, intramuscular fat distributions in MRI of the patients were evaluated retrospectively. It was determined that the amount of perivascular fat was increased in patients with CD ($p=0,01$). In whole group, there was a positive relationship between the amount of perivascular fat and triglyceride levels, cortisol levels after 1 mg dexamethasone suppression test, male gender ($p<0,05$). Although the amount of adiposity was higher in CD, there were no differences between the groups in amounts of renal sinus, liver, pancreas and intramuscular fat ($p>0,05$). Patients with Diabetes Mellitus had a increased amount of renal sinus fat ($p=0,008$). Perivascular fat was positively correlated with renal sinus fat and percentage of liver signal intensity loss ($p<0,05$). In conclusion, the excess of

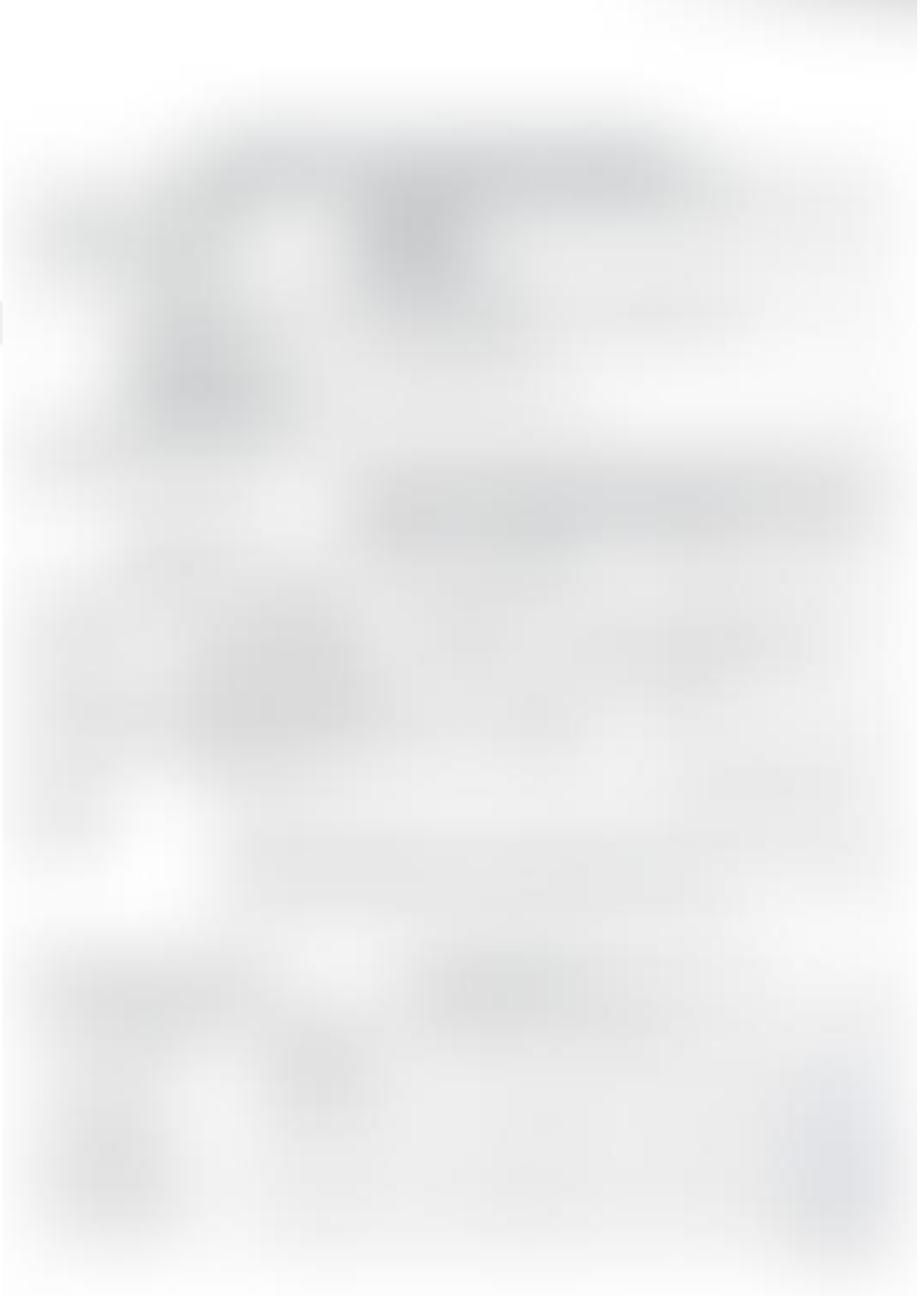
endogenous cortisol might be increasing the amount of ectopic fat especially in the perivascular tissue, which might related with the degree of metabolic disorder caused by the disease.

Key words: Endogenous cortisol excess, Cushing, ectopic fat, perivascular fat, MRI



10. EKLER

Etik kurul Onayı









11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Nirgöl

Soyadı: BİLGER

Eğitim Durumu:

2017- 2021 Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi, İç Hastalıkları ABD

2009-2016 Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi (İngilizce)

2003-2007 Gazi Çiftlik Lisesi

Yabancı Dili: İngilizce