

T.C
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Doç. Dr. Sayid Shafi ZUHUR

**OBEZİTESİ OLAN HASTALARDA CUSHİNG HASTALIĞI,
ACTH'DAN BAĞIMSIZ CUSHİNG SENDROMU VE OTONOM
KORTİZOL SEKRESYONUNUN SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Reşit Volkan ATAR

TEKİRDAĞ - 2018

TEŞEKKÜR

Öncelikle tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimim süresince bana yardımını ve katkılarını esirgemeyen ve her zaman yanımda olan tez danışmanım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Sayid Shafi ZUHUR'a,

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, tecrübe, sevgi ve şefkatlerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Burhan TURGUT, Doç. Dr. Gülsüm ÖZKAN, Doç. Dr. Rafet METE, Doç. Dr. Tarkan YETİŞYİĞİT, Doç. Dr. Mustafa ORAN, Doç. Dr. Gülşah ELBÜKEN, Dr. Öğr. Üyesi Sonat Pınar KARA, Dr. Öğr. Üyesi Bülent BİLİR, Dr. Öğr. Üyesi Erdoğan Selçuk ŞEBER ve Dr. Öğr. Üyesi Rıdvan MERCAN'a

Eğitimim süresince beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum hepsi birbirinden değerli iyi kötü günlerimizi beraber geçirdiğimiz tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma, sekreterlerimize ve personel arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen annem, babam ve kardeşlerime,

Bu süreç boyunca en büyük moral ve motivasyon kaynağım olup bana katlanan gülüşüne dünyaları değiştireceğim sevgili eşim Asuman FIRAT ATAR'a

En içten duygularıyla sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	iii
KISALTMALAR	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.OBEZİTE	3
2.1.1. Obezitenin Epidemiyolojisi.....	5
2.1.2. Obezite Etiyolojisi.....	5
2.1.3. Obezitenin Komplikasyonları.....	8
2.1.4. Obezite Tedavisi.....	9
2.2. CUSHİNG SENDROMU (CS).....	11
3. MATERYAL VE METODLAR	19
3.1. HASTALAR	19
3.2. ÇALIŞMAYA ALINMAMA KRİTERLERİ	19
3.3 LABORATUVAR TESTLERİ	21
3.4 HİPOFİZ VE ÜST ABDOMEN GÖRÜNTÜLEMESİ.....	21
3.5.İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	21
4.BULGULAR.....	23
5.TARTIŞMA	28
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	37
ÖZET.....	38
SUMMARY	40
KAYNAKLAR	42

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

TABLÖLAR

Tablo 1- DSÖ'nün VKİ değerlerine göre obezite sınıflandırması	4
Tablo 2- İştahi arttıran ve inhibe eden hipotalamik peptidler	6
Tablo 3- Obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar	10
Tablo 4- CS tedavisinde kullanılan ilaçlar	15
Tablo 5- Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların sonuçları	23
Tablo 6- CH, CS veya OKS tespit edilen hastaların sonuçları	23
Tablo 7- Fizik muayene bulgularının CH, CS ve OKS ile karşılaştırılması	25
Tablo 8- Cinsiyet, yaş, VKİ evresinin CH, CS ve OKS ile karşılaştırılması	25
Tablo 9- Komorbid hastalıkların CH, CS ve OKS ile karşılaştırılması.....	26

KISALTMALAR

11 β -HSD1 : 11- β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1

ACTH : Adrenokortikotropik hormon

APG : Açlık plazma glukozu

CH : Cushing Hastalığı

CRH : Kortikotrop salgılatıcı hormon

CS : Cushing sendromu

DM : Diabetes Mellitus

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

GABA : Gama aminobütirik asit

GFR : Glomerüler filtrasyon hızı

GLP-1 : Glukogan like peptid-1

HDL : High density lipoprotein

HL : Hiperlipidemi

HPA : Hipotalamo-pituiter-adrenal aks

HT : Hipertansiyon

IPSS : İnférieur petrozal sinüs örnekleme

KVH : Kardiyovasküler hastalık

KVS : Kardiyovasküler sistem

LDL : Low density lipoprotein

NA : Noradrenalin

OGTT : Oral glukoz tolerans testi

OKS : Otonom kortizol sekresyonu

PCS : PsödoCushing Sendromu

SSRI : Seçici serotonin geri alım inhibitörü

VLDL : Very low density lipoprotein

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite hem ülkemizde hem de dünyada prevalansı giderek artan metabolik bir hastalıktır. Gelişen teknoloji ile beraber sedanter yaşam, fiziksel inaktivite ve diyetle bozulma nedeniyle sıklığı giderek artmaktadır. KVS hastalıkları, DM, HT, CS gibi ciddi komorbid hastalıklara neden olması nedeniyle ciddi bir halk sağlığı problemidir.

Obeziteye neden olan başlıca endokrin hastalıklar: polikistik over sendromu (PKOS), leptin ilişkili hastalıklar, CS ve hipotiroididir.

İlk defa 1932 yılında Harvey Cushing tarafından abdominal obezitesi, aydede yüzü, buffalo hörgücü, proksimal kas güçsüzlüğü, karında pembe-mor renkli striaları, yüzde telenjektazileri, diffüz ekimozları, hipertansiyonu, hiperglisemisi, osteoporozu ve depresyonu olan bir grup hastada tanımlanmıştır.

Kadınlarda 3 kat daha siktir ve her yaşta görülebmesine rağmen 4. ve 6. dekatlarda daha sık görülür. Vakaların %70'i adrenal bezlerden aşırı kortizol salgımasına neden olan aşırı ACTH salgılayan hipofizer tümöre bağlı gelişen ACTH bağımlı CS'dir. Vakaların %20'si bilateral yada unilateral adrenal hiperplazi ya da displazi ile seyreden ACTH bağımsız CS'dir. Vakaların %10'u ise hipofiz dışında ACTH salgılayan bir tümöre ya da çok nadiren CRH salgılayan bir tümöre bağlı gelişen ektopik CS'dir.

OKS ise göreceli olarak yeni bir tanım olup 2016 yılında literatüre girmiştir. Bu durum adrenal bezlerin ACTH'dan bağımsız olarak kortizol salgıladığı ancak morfolojik olarak daha önce belirtilen Cushing fenotipine sebep olmadığı olgulara verilen addır. OKS'de aşırı kortizol salgımasına bağlı olarak KVS hastalıkları, obezite, DM, HT, osteoporoz, koagülopati,

dislipidemi, metabolik sendrom ve enfeksiyon hastalıklarına yatkınlık geliştiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. OKS’de sağlıklı insanlara göre ölüm riski 4 kat artmıştır ve en sık ölüm nedeni KVS hastalıklarıdır.

Obez hastalarda kötü kontrollü DM ve HT, hızlı ilerleyen osteoporoz, hipokalemi gibi CS belirti ve bulguları yoksa genellikle bu hastaların CS açısından taranması tavsiye edilmemiştir. Bu durumda klinik bulguları olmayan ancak metabolik olarak CS komplikasyonlarının gelişmesine sebep olan OKS göz önünde bulundurulmamıştır.

Biz bu çalışmamızda obezite nedeniyle polikliniğimize başvuran hastalarda CS, CH, ve OKS sıklığını araştırmayı hedefledik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.OBEZİTE

Obezite; bedenın yağ kitlesinin yağsız kitleye oranının artması sonucu, boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının olması gereken düzeyin üzerine çıkması olarak tanımlanmaktadır. Obezite dünyadaki en önemli sağlık sorunlarından bir tanesidir (1).

Obezite sözcük olarak latince *obesus* kelimesinden gelir. Yemek yeme anlamı taşımaktadır. Eski çağlardan beri var olan obezite değişik dönem ve yörelerde gücün, kudretin, ihtişamın, zenginliğin ve hatta güzelliğin simgesi olmuştur. “Ani ölüm şişmanlarda zayıflara göre daha sık görülür” diyen Hipokrat obezitenin olumsuz etkilerini yüzyıllar öncesinde görebilmiştir (Hippocrates M.Ö. 410). Ancak son yıllarda yol açtığı kronik sağlık sorunlarının topluma maddi ve manevi külfeti daha çok fark edilmeye başlandığından, obezitenin bir hastalık olduğu ve tedavi edilmesi gerektiği kabul edilmiştir (2).

Obezite için birden fazla tanımlama şekli mevcuttur.

1. Obezite, vücut yağ oranının (VYO) ortalama olarak erkeklerde %25, kadınlarda ise %33’ün üzerine çıkması olarak tanımlanmaktadır (3). $VYO = 1.2(VKI) + 0.23(Yaş) - 10.8(Cinsiyet) - 5.4$ (cinsiyet erkekler için 1 kadınlar için 0) formülü ile hesaplanır.
2. İdeal kilonun %10 fazlası fazla kilolu, %20 fazlası ise obez olarak tanımlanmaktadır (4). İdeal kilo = $Boy - 100 - (boy-150/cinsiyet)$ (cinsiyet erkekler için 4, kadınlar için 2) formülü ile hesaplanır.

3. Vücut kitle indeksi (VKİ) en çok kullanılan ve vücut yağ dokusu miktarı ile iyi korele olan bir parametredir. İlk kez 1832 yılında Adolphe Qutelet tarafından tanımlanmıştır. 1970li yıllarda yayımlanan *seven countries* çalışması ile bugünkü kullandığımız halini almıştır. $VKİ = \text{Beden ağırlığı (kg)} / \text{boy (m}^2\text{)}$ formülü ile hesaplanır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) güncel sınıflaması tablo-1 'de verilmiştir (5).

Tablo 1- DSÖ'nün VKİ değerlerine göre obezite sınıflandırması

VKİ Değeri (kg/m²)	DSÖ Sınıflandırmasına göre tanım
<18.5	Zayıf
18.5 - 24.9	Normal (sağlıklı)
25.0 - 29.9	Fazla kilolu
30.0 - 34.9	1. derece obez
35.0 - 39.9	2. derece obez
≥ 40.0	3. derece obez (morbidobez)

Yapılan çalışmalar vücuttaki yağ dokusunun miktarı kadar dağılımının da önemli olduğunu göstermiştir. Yağın abdominal bölgede toplandığı obezite tipine android tip obezite (erkek tipi veya elma tipi obezite) adı verilir ve obezitenin yol açtığı tip 2 DM, insulin rezistansı (İR), HT, HL, KVS hastalıkları için yüksek risk sebebidir. Daha çok kadınlarda gözlenen ve yağın ekstremitelerde, gluteofemoral bölgede toplandığı jineoid tip obezitede (kadın tipi veya armut tipi obezite) ise bu hastalıklar için risk abdominal obeziteye göre daha düşüktür. Bu sebeplerden dolayı obeziteye bağlı riskin değerlendirilmesinde bel/kalça oranı önemlidir. Erkeklerde 0.95, kadınlarda 0.8 üzerindeki değerler abdominal obeziteye işaret eder (6).

Obezite ile mücadelenin yaygınlaştığı son yıllarda kolaylığı ve bel/kalça oranı ile olan yüksek korelasyonu nedeniyle bel çevresinin tek başına ölçülmesi ile risk belirlenmesi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. İliak kristaların üst seviyesinden yere paralel olarak mezura ile karın çevresi ölçümü hem çok kolay hem de visceral yağ dağılımını iyi yansıtan bir metottur (6). Erkeklerde 102, kadınlarda ise 88 cm üzerindeki bel çevresi ölçümleri tip 2 diyabet, HT, dislipidemi ve KVS hastalıkları için yüksek risk göstergesidir (6).

Vücut yağının miktarını ve dağılımını değerlendirmek için kullanılan çeşitli yöntemler vardır ve bu yöntemler uygulanabilirlikleri, maliyetleri ve doğruluk dereceleri yönünden

birbirlerinden farklıdırlar. Bunlar içerisinde antropometrik ölçümler (BKİ, deri kıvrımları ölçümü, belve kalça çevresi ölçümü) maliyetlerinin az olması ve kolay uygulanabilirlikleri yönünden en yaygın kullanılanlardır. Deri kıvrım kalınlığı triseps, biseps, subskapuler ve suprailiak bölgelerde cilt altı yağ dokusu hakkında bilgi verir, ancak farklı kimseler tarafından ölçüldüğünde farklı değerler bulunabilmesi dezavantajdır. Giderek yaygınlaşan biyoelektriksel impedans ölçümünde dokudan geçirilen düşük voltajlı alternatif elektrik akımı ile dokulardaki su miktarı ile ters orantılı olan impedans ölçülür. Yağ dokusunun %10'u su iken kas dokusunun %73'ü sudan oluşur. Bireyin hidrasyonundan etkilenebilirse de standardize edilmiş pozisyonda ölçülmesi halinde hata payı düşük olup kullanımı kolaydır (2).

2.1.1. Obezitenin Epidemiyolojisi

Obezite dünyada en sık görülen beslenme kaynaklı hastalıklardan biri olup, prevalansı her geçen gün artış göstermektedir. Dünya çapında obezite prevalansı 1980'den bu yana iki katından daha fazla artış göstermiştir. DSÖ verilerine göre 2016 yılında dünyadaki kadınların ve erkeklerin %39'u fazla kilolu ($VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$), erkeklerin %11'i, kadınların ise %15'i obezdir ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Yine DSÖ verilerine göre 2016 yılında Türkiye'deki insanların %66.8'i fazla kilolu (erkeklerin %64'ü, kadınların %69.3'ü), %31.2'si obezdir (erkeklerin %24.4'ü, kadınların %39.2'si) (7).

Obezite herhangi bir yaşta başlayabilir. Hayatın ilk yıllarındaki obezite ile hayatın ileri yaşlarında obez olma olasılığı arasında sıkı bir ilişki bulunamamıştır (8). Yapılan çalışmalarda erişkin çağda obez olan hastaların üçte birinden daha azının çocukluk çağında obez oldukları saptanmıştır. Çocukluk çağında başlayan obezitede genel olarak yağ hücrelerinin sayısında artma olduğu tespit edilmiştir. Erişkin çağda başlayan obezitede ise yağ hücrelerinde hipertrofi sonucu geliştiği tespit edilmiştir (9).

2.1.2. Obezite Etiyolojisi

Obezite pek çok değişik etiyolojik faktöre bağlı olarak gelişebilmektedir.

1. **Nöroendokrin Nedenler:** Endokrin nedenler obezite etiyolojileri içinde en az rastlanılan nedenlerdir. Hipotalamusta ventromedial bölgenin uyarılması tokluk hissi yaratırken, ventrolateral alan uyarısı açlık hissini uyarmaktadır. Arcuat nukleus, beslenmeyi düzenleyen birincil işlev gören doyum merkezidir. Hayvan çalışmalarında hipotalamusun ventromedial bölgesindeki lezyonların

hiperinsülinizm, hiperfaji ve obeziteye neden olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda bu bölgenin tümör, travma gibi lezyonlardan etkilenmesi obeziteye neden olmaktadır (10). Ayrıca hayvan çalışmalarında bazı hipotalamik peptidlerin iştahı arttırdığı, bazılarının ise iştahı azalttığı tespit edilmiştir. Bu peptidler tablo-2 de gösterilmiştir (5).

Tablo 2- İştahı arttıran ve inhibe eden hipotalamik peptidler

Uyarıcı Peptidler	Baskılayıcı Peptidler
Nöropeptid Y (NPY)	Leptin
Ghrelin	Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)
Galanin	Urokortin
Melaninkonsantr edici hormon (MCH)	Cyclo- (His-Pro)
Agouti benzeri peptid (AGRP)	Glukagon benzeri peptid-1
Glukokortikoidler	POMC
Norepinefrin	Somatostatin
Oreksin/Hipokretinler	Kolesistokinin
11β-HSD1	Alfa melanositstimulan hormon
	İnsülin, Amilin, Glukagon
	Kokain ve amfetamin benzeri transkript

2. **Genetik Nedenler:** Bazı genler ve kromozomal anormallikler obezite gelişiminde primer faktörken, bazı genlerin de çevresel faktörlerden etkilenmesi obeziteye neden olabilmektedir. Yapılan değişik çalışmalarda obezitenin %20-80 oranında genetik nedenlerle ortaya çıktığı gösterilmiştir (11). Birçok genin obezite ile birlikteliği görülmüş ve obezitenin poligenik olduğu sonucuna varılmıştır. Nadir olarak tek gen mutasyonuna bağlı obezite saptanmıştır. Bu genler; Leptin geni, leptin reseptör geni, melanokortin-4 reseptör geni, pro-opiomelanokortin geni, prohormon konvertaz1 geni, SIM-1 geni, PPAR-γ reseptör geni ve TNF-α geni olarak sayılabilir. Özellikle erken yaşlarda başlayan obezitede genetik defektler düşünülmelidir. Erken yaşlarda başlayan genetik obezitenin en sık nedeni Prader-Willi sendromudur (11).
3. **Cevresel Faktörler:** Fiziksel inaktivite, obezite gelişmesinin en önemli nedenini oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada obezitenin başlamasında fiziksel inaktivitenin sorumluluk payının %67.5 gibi çok önemli bir oran olduğu saptanmıştır (9). Epidemiyolojik çalışmalara göre erkekler arasında kilo

fazlalığının en sık nedeninin sedanter yaşam tarzı olduğu gösterilmiştir (9,13). Diğer bir çevresel faktör olarak virüs enfeksiyonları suçlanmaktadır. 2009 yılında Nikhil Dhurandhar tarafından tavuklar üzerinde yapılan bir çalışmada adenovirus 36 enfeksiyonunun obezite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (14).

4. **İlaçlar:** Yapılan bir meta-analizde 257 randomize çalışma (54 farklı ilaç, 84696 hasta) değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre amitriptilin (1.8 kg), mirtazapin(1.5 kg),olanzapin (2.4 kg), ketiapin (1.1 kg), risperidon (0.8 kg), gabapentin (2.2 kg), tolbutamid(2.8 kg), pioglitazon (2.6 kg), glimepirid (2.1 kg), gliklazid (1.8 kg), glibenklamid (2.6 kg), glipizid (2.2 kg), sitagliptin (0.55 kg), ve nateglinid (0.3 kg) kilo artışına neden olmuştur. Metformin (1.1 kg), akarboz (0.4 kg), miglitol (0.7 kg), pramlintid (2.3 kg), liraglutid (1.7 kg), exenatid (1.2 kg), zonisamid (7.7 kg), topiramet (3.8 kg), bupropion (1.3 kg), fluoksetin (1.3 kg), canagliflozin (2.66 kg), empagliflozin (1.81 kg) kilo azalmasına neden olmuştur (12, 15).
5. **Barsak Florası:** Yetişkin insanların barsak florasında en az 9 tür bakteri ve 1 tür arkea bulunur. Bakterilerin %90'dan fazlasını 3 tür [Firmicutes (gram pozitif), Bacteroides (gram negatif) ve Actinobacteria (gram pozitif)] oluşturur. Arkea grubunda en baskın tür Methanobrevibacter smithii'dir (20). Metanojen olan bu tür metan üretiminde hidrojene gereksinim duymakta ve enerji döngüsüne katılacak olan kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini sağlamaktadır (21). Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda normal beslenen farelerin, steril ortamda beslenen farelere (germ free) göre toplam vücut yağının %42, gonadal yağının %47 daha fazla olduğu tespit edilmiştir (20). Obez farelerin barsak florasının obez olmayan farelere transplantasyonu ile metabolik sendrom ile ilişkili özelliklerin alıcılara da geçtiği görülmüştür. Bunun nedeni olarak diyetteki liflerin kısa zincirli yağ asitlerine dönüştürülmesi, barsak bakterilerinin angiopoietin-like 4 peptidinin ekspresyonunu baskılayarak lipoprotein lipaz enzimini inhibe etmeleri, sindirilemeyen polisakkaritleri parçalayarak emilebilen monosakkarit formlarına dönüştürmeleri, artmış barsak geçirgenliği ve artmış sistemik lipopolisakkarit düzeyleri gösterilmiştir (16, 21).

2.1.3. Obezitenin Komplikasyonları

Obezite hem toplumda giderek yaygınlaşması hem de multisistemik etkileri nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Obezitenin komplikasyonları (17):

1. **KVS**: Obez hastalarda KVS hastalık riskinde artışı gösteren açık kanıtlar mevcuttur. Asian Pasifik Cohort Colloboration çalışmasında 300.000 kişi izlenmiş ve VKİ'de 1 birimlik artışın KVS hastalık riskini %9 arttırdığı tespit edilmiştir (22). Ayrıca Framingham ve Nurse Health Studies çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Framingham çalışmasında obez hastalarda kalp yetmezliği riskinde 2 kat artış tespit edilmiştir (23).
2. **HT**: Tercih edilen tedavi yan etkilerinin daha az olması ve günde bir defa kullanılmaları nedeniyle tiazid diüretikleri ve/veya anjiotensin reseptör blokerleri veya anjiotensin konverting enzim inhibitörleridir (17).
3. **İnsülin direnci, DM, prediyabet**: Her üç durumda da asıl tedavi hayat tarzı değişikliğidir. Metformin ilk basamak tedavide tercih edilebilir (17).
4. **Benign intrakranial hipertansiyon**: Görme defekti olmayan hastalarda asetazolamid tedavisi verilebilir. (17).
5. **Gastrointestinal Hastalıklar**: Birçok epidemiyolojik çalışmada obez hastalarda gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH) sıklığında artış tespit edilmiştir. 10.537 hastanın yer aldığı bir çalışmada obez hastalarda haftada en az bir kez regürjitasyon ve pirozis sıklığının, diğer kişilerden 2.91 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. 1966-2004 yılları arasında yapılan 46 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde obez hastalarda GÖRH, özefagus kanseri ve eroziv özefajit sıklığının arttığı ve bu artışın kilo artışı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (25).
6. **Osteoartrit (OA)**: Obez hastalarda OA sıklığının %50'den fazla olduğu tespit edilmiştir. OA sıklığının obezitede artmasının tek nedeni eklemlerin üzerine binen yükün artması değildir. Mekanik nedenler dışında adipokinlerin disregülasyonu (adiponektin, visfatin, resistin gibi) gibi non-mekanik nedenlerin de obez hastalarda OA sıklığını arttırdığı gösterilmiştir (24).
7. **Deri**: Akrokordonlar cerrahi olarak çıkartılabilir. Pişik için bölgenin kuru tutulması ve antifungal kremler kullanılabilir. Akantozis nigrikans için metformin kullanılabilir (17).

8. **Hepatosteatoz:** Kanıtlanmış tek tedavisi kilo vermektir. İnsülin duyarlaştırıcılar ve vitamin E kullanılabilir (17).
9. **Polikistik over sendromu (PKOS):** Metformin menstrual siklusu düzenler ve ovulasyonu indükler. Diğer standart tedaviler: kilo verme, epilasyon ve overyan androjen sekresyonunu inhibe etmek için oral kontraseptif kullanımıdır (17).
10. **Yumuşak doku yaralanmaları:** Güçlendirici denge egzersizleri yararlı olabilir.
11. **Duygudurum bozuklukları (Depresyon ve anksiyete):** Fluoksetin kilo alımı ile en az ilişkili olan antidepresandır (17).
12. **Obtrüktif uyku apnesi (OSAS):** Adenotonsillektomi yapılamayan ya da yapılmasına rağmen OSAS semptom ve bulguları devam eden hastalarda CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) ile tedaviye başlanmalıdır. Adjuvan tedavide intranasal glukokortikoidler kullanılabilir (17).
13. **Femur başı epifiz kayması:** Ağrı ve/veya topallayarak yürüme olduğunda akla gelmelidir. Tedavisi ortopedik müdahaledir (17).
14. **Pes planus:** Destekleyici ortopedik ayakkabılar kullanılabilir (17).
15. **Malign Hastalıklar:** Obezite kolon, rektum, endometrium, meme, pankreas, safra yolu kanserleri ve non-hodgkin lenfoma etyolojisinde yer almaktadır (17).

2.1.4. Obezite Tedavisi

Obezite, tedavisi var olan, ancak bugüne kadar tedavide başarının düşük kaldığı kronik bir hastalıktır. Hayat boyu multidisipliner tedavi gereklidir. Kısa dönemde çözümü yoktur. Tedavi hastalığı kontrol altında tutar, ancak tedavi bırakılırsa obezite tekrarlar (18). Tedavideki başarısızlığın en önemli sebebi, hastaların yaşam tarzlarını kalıcı olarak değiştirmemeleridir (18).

Obezite tedavisinin temelini yaşam tarzı değişikliği, diyet ve egzersiz oluşturur ($VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$). Diyet ile besin alımının azaltılması ve fiziksel aktivitenin artırılmasına ilave olarak farmakoterapi (komorbiditesi olanlarda $VKİ \geq 27 \text{ kg/m}^2$, komorbiditesi olmayanlarda $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ve bariatik cerrahi (komorbiditesi olanlarda $VKİ \geq 35 \text{ kg/m}^2$, komorbiditesi olmayanlarda $VKİ > 40 \text{ kg/m}^2$) tedaviye eklenebilir (19).

1. **Diyet:** Erkekler için günlük 1200-1600 kcal, kadınlar için günlük 1000-1200 kcal içeren diyetler önerilmektedir. Total kalorinin %50-60'ı karbonhidrat, %30'u yağ, %15-20'si proteinden karşılanmalıdır (19).

2. **Egzersiz:** Kilo kaybı için her gün 3 km veya 30 dk veya 300 kcal olacak şekilde egzersiz yapılması önerilmektedir. İzometrik egzersiz programları kilo kaybı sağlamaktan çok yağ dışı doku kitlesini arttırdığı için tercih edilmemelidir (19).
3. **İlaç Tedavisi:** Çoğu ilacın kilo kaybına etkisi çok az olduğu için diyet ve egzersiz ile desteklenmesi gerekmektedir. İlaç tedavisinde amaç 1 yılda en az %10 kilo kaybı sağlamaktır. İlaç tedavisine başlama endikasyonu VKİ > 30 kg/m² olması veya VKİ'nin 27-30 kg/m² olması ve obezite ilişkili KVS hastalığı, DM, HT, HL, OSAS gibi bir risk faktörlerinin eşlik etmesi olarak belirlenmiştir. İlacın gereksiz kullanımını önlemek için hastanın tedaviye cevabı değerlendirilmeli, ilk 4 haftada 2 kg'dan az kilo verenlerde ilaç tedavisine devam edilmemesi önerilmektedir (6). Obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar tablo-3'te gösterilmiştir.

Tablo 3- Obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar

İlaç	Etkisi	Avantajları	Dezavantajları
Fentermin	Hipotalamik NA salınımını artırır.	Pahalı değildir. % 3-5 kilo kaybı sağlar.	Uzun dönem verisi yoktur. Yan etki profili geniştir.
Topiramet / Fentermin	Hipotalamusta GABA reseptör modülasyonu ve NA salınımını sağlar.	Uzun dönem verisi mevcuttur. %5'ten fazla kilo kaybı sağlar.	Teratojendir. Pahalıdır.
Lorcaserin	Selektif serotonin 2C reseptör agonistidir.	Uzun dönem verisi mevcuttur. Yan etki profili dardır.	Pahalıdır. SSRI ile kullanıldığında serotonin sendromu yapar.
Orlistat	Gastrik, pankreatik ve karboksilester lipaz inhibitörüdür.	Sistemik etkisi yoktur. Uzun dönem verisi mevcuttur. Pahalı değildir.	%2-3 kilo kaybı sağlar. Yan etki profili geniştir.
Bupropion / Naltrexon	Hipotalamik dopamin ve NA geri alım inhibitörü ve opioid antagonistidir.	İştahı keser. %3-5 kilo kaybı sağlar. Uzun dönem verileri mevcuttur.	Yan etki profili geniştir. Orta düzeyde pahalıdır.
Liraglutid	GLP-1 reseptör agonistidir	Yan etkisi azdır. Uzun dönem verileri mevcuttur.	Pahalıdır. Enjektabledir.

4. **Cerrahi Tedavi:** Obezite tedavisinde yaşam tarzı değişikliği ve egzersizin sürdürülebilirliğindeki zorluk, ilaç tedavilerindeki başarısızlık ve yan etki

profillerinin morbidite ve mortaliteyi arttırıcı özellik göstermesi, ilaçların bırakılmasından sonra aşırı kilo alımı nedeniyle 2000'li yıllarda bariatrik cerrahi yöntemleri dünyada yaygınlaşmaya başlamıştır. En sık uygulanan cerrahi yöntemler Roux en Y gastrik bypass ve laparoskopik sleeve gastrektomidir (19).

2.2. CUSHİNG SENDROMU (CS)

CS, endojen ya da ekzojen kronik glukokortikoid fazlalığına maruziyet sonucu gelişen nadir bir hastalıktır (31). Endojen CS, ACTH bağımlı (pitüiter veya ektopik tümör) veya ACTH bağımsız (adrenal hiperkortizolemi) olarak sınıflandırılmaktadır. CS tanısı hiperkortizoleminin biyokimyasal olarak doğrulanmasına dayanmaktadır. İnsidansı yılda milyonda 2-3'tür. CS'nun en sık nedeni ekzojen glukokortikoid kullanımudur (26).

Endojen hiperkortizoleminin nedenleri ACTH bağımlı ve ACTH bağımsız olarak ikiye ayrılmaktadır. ACTH bağımlı CS'nin en sık nedeni ACTH salgılayan hipofiz adenomuna bağlı gelişen CH'dir. ACTH bağımlı CS'nin diğer nedenlerini ise ektopik ACTH (EAS) ve kortikotrop salgılatıcı hormon (CRH) salgılanması oluşturmaktadır. ACTH'ya bağımlı olmayan CS ise ekzojen glukokortikoid kullanımı, adrenal adenom ya da karsinomlar tarafından otonomik kortizol hipersekresyonu (OKS) seyrinde görülebilmektedir (2).

CS birçok organı etkileyen multisistemik bir hastalıktır. CS'li hastalarda en sık ölüm nedeni KVS hastalıklarına bağlı komplikasyonlardır (35). CS'ye bağlı komplikasyonlar aşağıda tanımlanmışlardır (34,35):

1. **KVS:** En sık ölüm nedenidir. Yapılan çalışmalarda CS hastalarında miyokard infarktüsü ve kalp yetmezliği görülme riskinin iki kat arttığı tespit edilmiştir (35).
2. **HT:** CS hastalarının %70-85 kadarında görülür (36). Bazen CS'nin ilk bulgusu olabilir. HT ilişkili organ hasarı (özellikle kardiyak hipertrofi) sık görülür. Hastalar konvansiyonel antihipertansif tedaviden fayda görürler. Kortizol düşürücü tedavilerle HT'nin geçebileceği gibi kalıcı da olabileceği belirtilmektedir (35).
3. **DM ve bozulmuş glukoz toleransı:** Hiperkortizolizm glukoz üretimini arttırarak, periferik dokularda glukoz alımını ve kullanımını azaltarak hiperglisemi yapar. Yapılan çalışmalarda hastaların %7-64'ünde bozulmuş glukoz toleransı, %11-47'sinde DM görüldüğü tespit edilmiştir (35).
4. **Obezite:** Santral obezite CS'nin en erken bulgularından biri olabilir. Yapılan çalışmalarda hastaların %57-100'ünde obezite olduğu gösterilmiştir (35).

5. **Dislipidemi:** Hiperkortizolizmde VLDL ve LDL düzeyleri artarken HDL ve trigliserit düzeyleri değişmez (36). Bunun nedeninin kortizolün VLDL sentezi, serbest yağ asiti üretimi ve hepatik endotelial lipaz üzerindeki etkisi olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda hastaların %12-72'sinde dislipidemi saptanmıştır.(34).
6. **Koagülopati:** Hem hiperkoagülabilitate hem de bozulmuş fibrinolizis CS hastalarında görülen trombofiliden sorumludur. CS olan hastalarda venöz tromboemboli riskinin normal popülasyona göre 10 kat arttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda CS hastalarında koagülopati sıklığının %6-20 arasında olduğu belirtilmektedir (35).
7. **Enfeksiyöz Hastalıklar:** CS hastalarında başta fırsatçı enfeksiyonlar olmak üzere enfeksiyöz hastalıklara eğilim artmıştır. Yapılan çalışmalarda CS tanısından önce bile hastalarda enfeksiyon hastalığı prevalansı artmıştır. En sık etkenler gram pozitif (Stafilokok, Streptokok, Listeria ve Nocardia), gram negatif (Enterobakteri, Legionella) bakterilerdir. En sık fungal patojenler Candida, Aspergillus ve Criptococcus'tur. En sık viral etkenler herpes simplex, herpes zoster ve sitomegalovirus'tur. Ayrıca bu hastalarda adenovirus, influenza virüs ve Epstein-Barr virüs enfeksiyonlarının normal insanlara göre daha ciddi seyrettiği gösterilmiştir (35).
8. **Metabolik sendrom:** Bazı CS hastaları metabolik sendrom şeklinde prezente olabilir.
9. **Osteoporoz:** Dual energy x-ray absorptiometry (DEXA), ile yapılan çalışmalarda CS hastalarında osteoporoz prevalansı %22-57 olarak bulunmuştur. Osteopeni sıklığı %63-100, kemik kırıkları %11-76 olarak bulunmuştur. CS olan erkek hastalarda testosteron eksikliği geliştiği için kadınlara göre osteoporoz (%47 - %32) ve vertebra kırıklarının (%52 - %18) daha sık olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalarda hiperkortizolizm tedavi edilse bile kırık riski devam ettiği için antirezoptif tedavinin klinik izlem ve DEXA ölçümlerine göre yapılması önerilmektedir (34,35).
10. **Psikolojik ve kognitif bozukluklar:** En sık görülen psikiyatrik hastalıklar: Majör depresyon (%50-81), anksiyete (%66) ve bipolar bozukluktur (%30). Depresif semptomlar hastalığın ciddiyeti ile koreledir. Ayrıca tedavi ile hiperkortizolizm düzeltilse bile psikiyatrik hastalıkların tam olarak düzelmeyebileceği belirtilmektedir (34).

Otonom Kortizol Sekresyonu (OKS): Klinik olarak fonksiyonel olmayan adrenal adenom olgularında, hipofiz tarafından kontrol altına alınamayan otonom kortizol hipersekresyonu olarak tanımlanmaktadır. OKS tanısı için belirgin Cushingoid fenotipin olmaması, endokrin testlerde ACTH'dan bağımsız otonom kortizol hipersekresyonunun var olduğunun gösterilmesi gerekmektedir (27).

OKS'de CS gibi KVS hastalığı risk faktörlerinde (HT, obezite, bozulmuş glukoz toleransı gibi) artış olduğu yapılan çalışmalarla saptanmıştır. OKS de diğer tüm nedenlerden bağımsız olarak kardiyak ve vasküler remodeling oranının belirgin olarak arttığı saptanmıştır (37).

OKS tespiti için en yaygın olarak kullanılan ve sensitivitesi yüksek olan testin düşük doz deksametazon supresyon testi (DST) olduğu belirtilmiştir (30). Klasik olarak önerilen deksametazon dozu 1 mg olsa da bazı merkezler yanlış pozitiflik oranını azaltmak için 2 ve 3 mg DST de yapabilmektedirler. Ancak 2016 yılında yayımlanan Avrupa Endokrinoloji Derneği'nin klavuzuna göre yalancı negatif sonuçların önüne geçebilmek için 1 mg DST sonrası bakılan kortizolün en uygun cut-off değerinin 1.8 µg/dl olduğu belirtilmiştir ve günümüzde hemen hemen tüm endokrinoloji kliniklerinde bu değer kullanılmaktadır (30). Bununla birlikte nadir de olsa bazı durumlarda yalancı pozitif ve negatif sonuçlar ile karşılaşabilmektedir. Karaciğer ve böbrek yetmezliği, bazı psikiyatrik hastalıklar (depresyon, anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk), morbid obezite, kronik alkolizm, oral kontraseptif kullanımı ve kontrolsüz DM gibi durumlarda yalancı pozitif sonuçlar saptanırken, karaciğer CYP 3A4 enzim sisteminin aktivasyonuna neden olan fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, rifampisin ve pioglitazon gibi ilaçların deksametazon klirensini artırarak yalancı negatif sonuçlara neden olduğu saptanmıştır (30).

İdrar serbest kortizolünün sensitivitesi oldukça düşük olduğundan tarama için önerilmemektedir. Sensitivitesini arttırmak için en az 2 defa yapılması önerilmektedir. Bu testin avantajı yalancı negatifliğe neden olan ilaç kullanımından (oral kontraseptif vs.) etkilenmemesidir. GFR < 60 ml/dk ise yalancı negatif sonuç, günde 5 litreden fazla sıvı alımı olan hastalarda ise yalancı pozitif sonuca neden olabilmektedir (26).

Stabil uyuma-uyanma siklusu olan sağlıklı bireylerde serum kortizol düzeyi saat 03:00 - 04:00 arasında yükselmeye başlar ve saat 07:00 - 09:00 arasında maksimum değerine ulaşır. Günün ilerleyen saatlerinde düşmeye başlar ve gece yarısı minimum değerine iner (26). Tükrük kortizolü, serbest kortizolü en iyi yansıtan parametrelerden biridir ve günümüzde CS tanısı için

yaygın olarak kullanılmaktadır. Tükürükteki kortizol düzeyi daha önce de belirtildiği gibi gün içinde değişiklik göstermekte olup gece saatlerinde en düşük düzeyine ulaşmaktadır (32). Ancak OKS’de tükürük kortizolünün kullanılabilirliğini araştıran çalışmalarda bu testin yalancı negatif sonuçlara neden olabileceği saptanmış olup OKS tespiti için kullanımı önerilmemektedir (32).

2 gün 2 mg DST’nin, 1 mg DST’ne göre özgüllüğünün daha yüksek olduğu belirtilmiştir (26). Hastaya sabah saat 09:00’dan itibaren 6 saat ara (09:00 - 15:00 - 21:00 - 03:00) ile 2 gün boyunca toplam 8 doz 0.5 mg deksametazon verilir. 48 saatin sonunda sabah 09:00’da kortizol düzeyine bakılır. Kortizol düzeyi $< 1.8 \mu\text{g/dl}$ olduğu takdirde baskılanma var olarak kabul edilmektedir. Ancak testin uzun sürmesi ve OKS olan hastalarda literatürde bu test ile ilgili yeterli çalışma bulunmadığından pek kullanılmamaktadır.

OKS’de kesin tanı için hastalarda 1 mg DST sonrası bakılan kortizol düzeyinin $\geq 1.8 \mu\text{g/dl}$ olması ve plazma ACTH düzeyinin $< 10 \text{ pg/ml}$ olması önerilmektedir (26,28).

3 tarama testinden (1 mg DST, idrar serbest kortizolü ve tükürük kortizolü) 2 tanesi pozitif olan olgularda ACTH düzeyine bakılması, ACTH düzeyinin baskılı olduğu durumlarda ise ($< 10 \text{ pg/ml}$) adrenal bezlerin görüntülenmesi için batin görüntülenmesinin yapılması önerilmektedir. Adrenal bezlerin görüntülenmesi için en uygun yöntem Bilgisayarlı Tomografi (BT) ya da Manyetik Rezonans görüntülemesidir (MR). ACTH düzeyi yüksek olan hastalarda 8 mg DST yapılabilir ancak sensitivitesi yüksek değildir. 8 mg DST daha çok CH ile EAS’nin ayrıcı tanısında kullanılmaktadır. Yapılan testler CH lehine ise hipofiz bezinin görüntülenmesi önerilmektedir ve bu amaçla en uygun görüntüleme yöntemi yumuşak doku görüntüleme kapasitesinin oldukça iyi olması nedeniyle MR’dır (27,33).

Tedavi: CH, EAS ve CS’de tedavi hedefleri; kortizol düzeyinin normal sınırlara getirilmesi, semptom ve bulguların kontrol altında alınması, hiperkortizolemi ile ilişkili komorbiditelerin tedavi edilmesi şeklinde özetlenebilir (26). CH ve EAS’nin en uygun tedavisi tümörün cerrahi rezeksiyonudur. Cerrahiye uygun olmayan veya tümörün tamamı cerrahi ile rezeke edilemeyen hastalarda ise medikal tedavi ve/veya radyoterapi uygulanabilmektedir (26). CS tedavisinde kullanılan medikal tedaviler tablo-4’te ve CS’nin tanı ve tedavi algoritması şekil-1’de sunulmuştur (29).

OKS olan hastalarda ise tedavi hastaların görüntüleme özellikleri, hiperkortizolizmin düzeyi, komorbiditelerin durumu ve takip eden zaman diliminde adrenal kitlelerin büyüüp

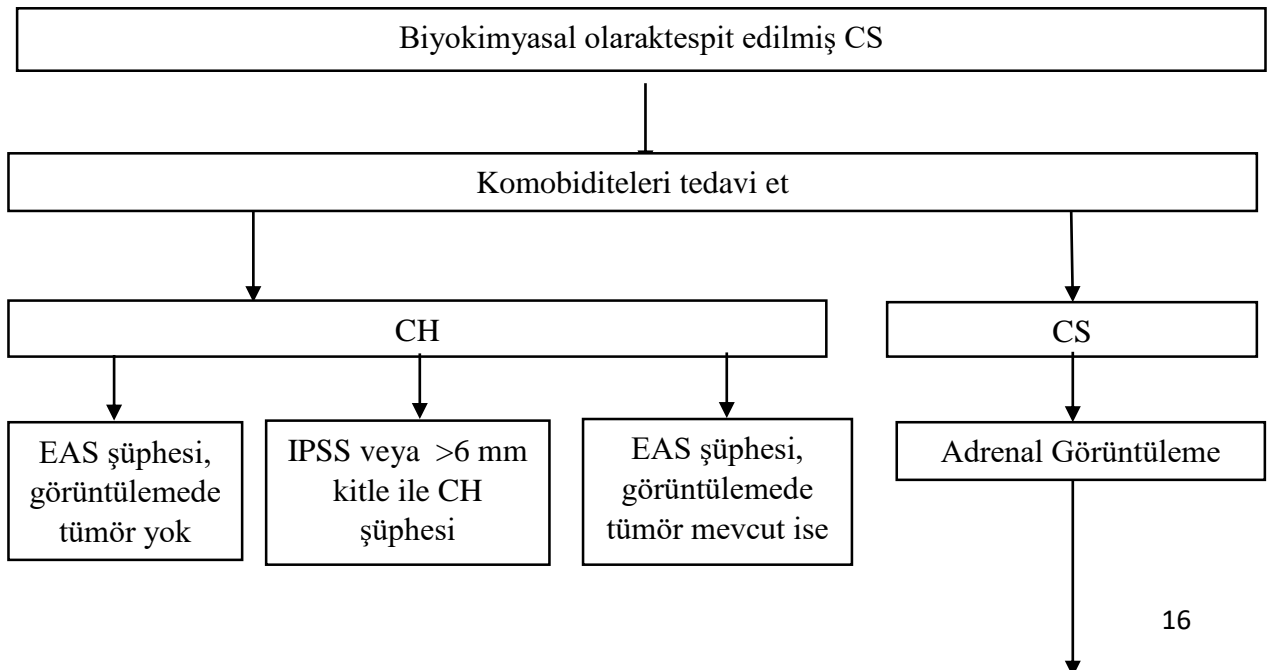
büyümemesine göre değişiklik göstermektedir (30). Hafif OKS durumlarında herhangi bir tedaviye gereksinim olmadığı Avrupa Endokrinoloji Derneği'nin son kılavuzunda belirtilmiştir. Ancak takip eden zamanlarda adrenal kitle çapında büyüme olması, 1 mg DST sonrası bakılan kortizol düzeyinin $> 5 \mu\text{g/dl}$ olması ve OKS ile ilgili komorbiditelerin ortaya çıkması veya tedaviye rağmen ilerlemesi durumunda adrenalectomi ameliyatı yapılabileceği önerilmektedir (30).

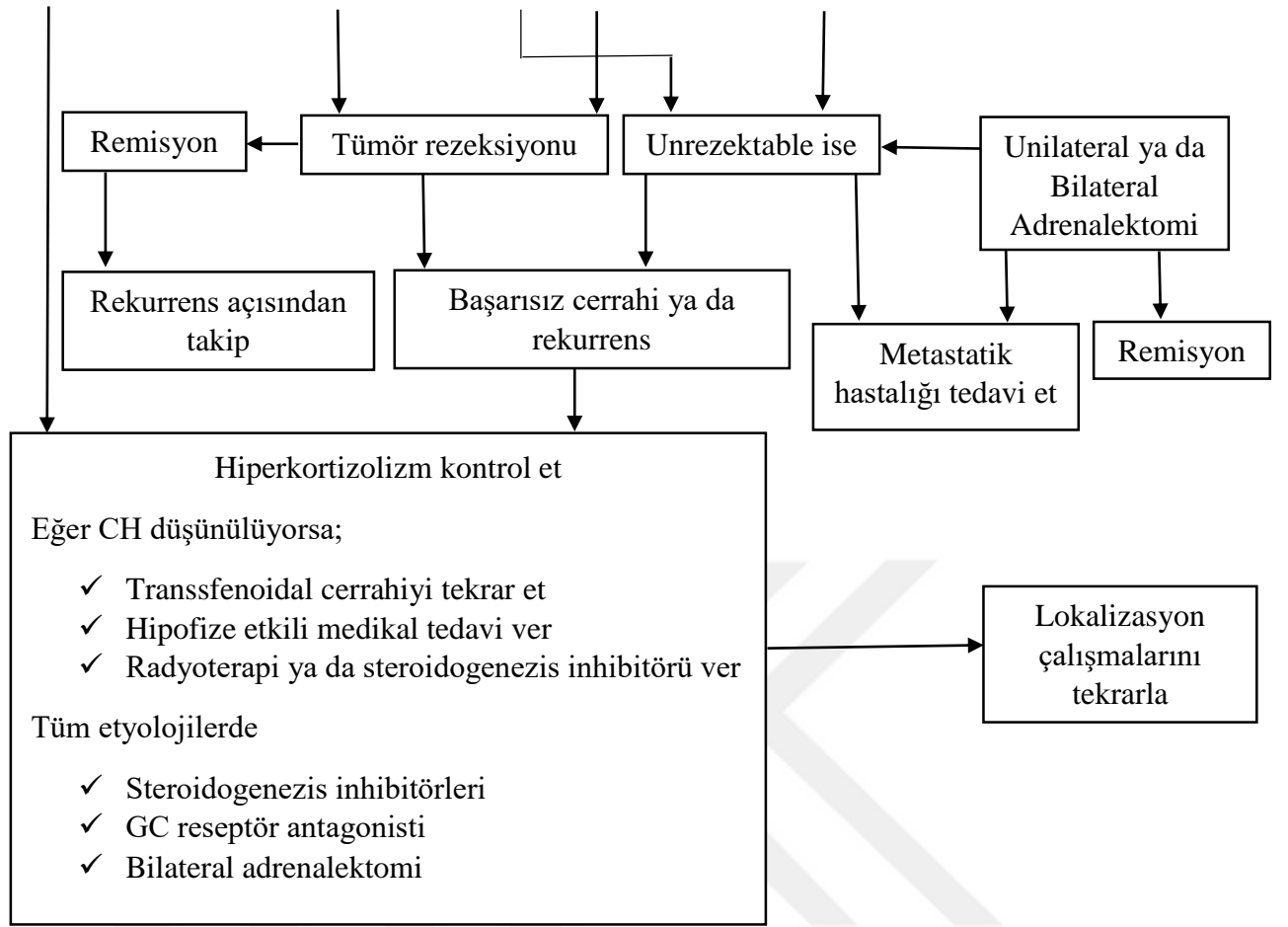
Tablo 4- CS tedavisinde kullanılan ilaçlar

Steroidogenezis İnhibitörleri	
Ketokonazol	Antifungal aktiviteye sahip olan imidazol derivesi olup, adrenal bezde 11- β hidroksilaz, 17-20 liyaz ve 18 hidroksilaz enzimlerini inhibe ederek adrenal kortizol ve androjen üretimini baskılar. En önemli yan etkisi hepatotoksisitedir.
Metirapon	11 deoksikortizolün kortizole dönüşümünü katalize eden 11- β hidroksilaz enzimini inhibe eder. Başlıca yan etkileri akne, hirsutizm ve gastrointestinal rahatsızlıktır.
Mitotane	CYP11A1 ve 11- β hidroksilaz enzimi üzerinden etki göstererek kortizol üretimini baskılar, adrenal kortekse direkt sitotoksik etki göstermektedir. Çoğunlukla adrenal karsinomların tedavisinde kullanılır. Mitotan teratojen olup ilacın plazma seviyesi kesildikten aylar sonra bile saptanabildiği için, ilacın kesilmesinden 1 yıl sonrasına kadar gebelikten kaçınılmalıdır.
Etomidat	11- β hidroksilaz ve 17- α hidroksilaz yollarını inhibe eder, Ciddi hastalığı olan, şiddetli hiperkortizolemisi olan ve hızlıca hiperkortizoleminin tedavi edilmesi gereken hastalarda verilebilecek tek medikal tedavi ajanıdır.
Glukokortikoid (GC) Reseptör Antagonisti	
Mifepriston	Glukokortikoid reseptör antagonisti ve antiprogestindir. Mifepriston altında kortizol, ACTH, tümör boyut artışı olabilmektedir.
Hipofize yönelik tedaviler	
Kabergolin	Çoğu kortikotrop adenomda eksprese edilen Dopamin Reseptör Subtip 2'ye karşı yüksek afiniteli dopamin agonistidir.
Pasireotid	Somatostatin reseptör (SST) agonisti olup, SST nin 5 alt tipinden 4'üne bağlanır. SST 1 ve SST 5'e oktreotid ve lanreotid'e göre daha yüksek afinite ile bağlanmaktadır. Genel olarak yan etkileri hiperglisemi, biliyer çamur ve safra kesesi taşıdır.

Diğer İlaçlar

Bromokriptin, siproheptadin, sodyum valproat, retinoik asid
deriveleri ve glitazonlar.





Şekil 1 – CS tanı ve tedavi algoritması

Obezite CS'nin sık görülen bulgularından birisidir. CS tipik olarak santral obeziteye neden olur. Periferik yağ dokusu azalırken abdominal yağ dokusu artmaktadır. Visceral adipoz dokuda yüksek aktiviteye sahip 11 β -HSD1 lokal olarak inaktif glukokortikoid olan kortizonun aktif glukokortikoid olan kortizole dönüşmesine sebep olmakta ve bu şekilde kortizolün lokal etkisini arttırmaktadır. Visceral obezite ise insülin direnci, DM, HL, HT ve ateroskleroz riskini arttırmaktadır (33).

CH, CS ve OKS olan hastalarda obezite oranı %70-85 olmasına rağmen günümüzde yeni kılavuzlarda obezitesi olan hastaların CH, CS veya OKS açısından taramaları önerilmemiştir. En son Endokrin Derneği'nin yayımladığı CS tanı ve tedavisi kılavuzunda taraması önerilen hastalar aşağıda verilmiştir (26):

1. Yaş ile uyumsuz komorbid hastalığı olanlar (Osteoporoz, HT gibi),
2. CS için prediktif olan semptomlara sahip hastalar [yüzde pleatöre, proksimal miyopati, kolay morarma, stria (özellikle kırmızı-mor renkli ve 1 cm'den geniş)],
3. Çocuklarda kilo artışına rağmen büyüme persentilinde geri kalma,
4. Adrenal insidentaloması olan hastalar.

Obezitesi olan hastalarda kötü kontrollü DM ve HT, hızlı ilerleyen osteoporoz, hipokalemi gibi CS bulguları yoksa genellikle hastaların CS açısından taranmaları önerilmemektedir. Bu durumda klinik bulguları olmayan ancak metabolik olarak CS komplikasyonlarının gelişmesine sebep olan OKS göz önünde bulundurulmamıştır.

Bizim merkezimizde ise belirtilen sebeplerden dolayı obezite nedeniyle başvuran tüm hastalarda 1 mg DST yapılmaktadır. Bu nedenle biz bu çalışmamızda obezitesi olan hastalarda CS, CH ve OKS sıklığını araştırmayı planladık.

3. MATERYAL VE METODLAR

3.1. HASTALAR

01 Ocak 2010 - 31 Aralık 2015 tarihleri arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine obezite nedeniyle ardışık olarak başvuran 813 olgu bilgisayar arşiv kayıtları retrospektif olarak taranarak çalışmaya dahil edildi. Merkezimizde obezite nedeniyle başvuran tüm hastalara rutin olarak 1 mg DST testi yapılmaktadır.

Çalışmamız 2015/91/08/04 protokolü ile Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı.

3.2. ÇALIŞMAYA ALINMAMA KRİTERLERİ

Daha önce CS, CH veya OKS tanısı alan ya da bu hastalıklar nedeniyle tedavi edilen olgular, 18 yaşından küçük olanlar, gebeler, karaciğerde CYP 3A4 enzim sisteminin indüklenmesine sebep olup deksametazon yıkımını arttıran ilaçları kullanan olgular, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan olgular (GFR <60 ml/dk), ekzojen olarak oral, parenteral veya topikal glukokortikoid kullanan olgular, majör depresyon gibi psikiyatrik hastalık anamnezi olan veya bu nedenle tedavi alan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Obezite tanısı VKİ'ye göre konuldu ($VKİ = \text{Beden ağırlığı (kg)} / \text{boy (m}^2\text{)}$ formülü ile hesaplandı). $VKİ = 30-34.9 \text{ kg/m}^2$ olanlar evre 1, $VKİ = 35-39.9 \text{ kg/m}^2$ olanlar evre 2 ve $VKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$ olanlar evre 3 obezite olarak sınıflandırıldı (5).

DM anamnezi olan hastalar, herhangi bir oral antidiyabetik, insülin veya GLP-1 analogu kullanan hastalar, APG > 126 mg/dl ve HbA1c \geq %6.5 veya 75 gr OGTT'de 2. saat plazma glukozu \geq 200 mg/dl olan hastalar diyabetik olarak tanımlandı.

HL anamnezi olan hastalar, LDL kolesterol düzeyi > 130 mg/dl olan hastalar, trigliserid düzeyi > 150 mg/dl olan hastalar ve statin veya fibrat kullanımı olan hastalar hiperlipidemik olarak tanımlandı.

HT anamnezi olan hastalar, antihipertansif ilaç kullanımı olan hastalar ve sistolik kan basıncı \geq 140 ve/veya diyastolik kan basıncı \geq 90 mmHg olan hastalar hipertansif olarak tanımlandı.

CS tanısı bazal kortizol düzeyi saptanmasından sonra aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin varlığının tespiti ile konuldu:

1. Saat 23:00'te oral olarak verilen 1 mg deksametazon sonrasında sabah aç olarak 08:00-09:00 saatleri arasında bakılan serum kortizol düzeyinin $\geq 1.8 \mu\text{g/dl}$ olması.
2. Yirmi dört saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin $> 208 \text{ nmol/gün}$ olması (en az iki kez).
3. Saat 23:00-00:00 arasında laboratuvar tarafından temin edilen silendirik pamuk çubukların 2-3 dakika çiğnedikten sonra oda ısısında saklanıp ertesi gün laboratuvara teslim edilmesi (en az iki kez).

Yukarıda belirtilen tarama testleri ile CS tanısı konan hastalarda 2 gün 2 mg DST (ilk dozu saat 06:00'da ve son dozu saat 00:00'da olmak üzere 6 saat ara ile 0.5 mg deksametazon 2 günde toplam 8 defa verilip, 08:00-09:00 saatleri arasında aç olarak bakılan serum kortizol düzeyinin saptanması), plazma ACTH düzeyi ve 8 mg DST uygulandı (saat 23:00'da 8 mg deksametazon tabletlerinin oral olarak verilmesi ve 08:00-09:00 saatleri arasında serum kortizol düzeyinin saptanması).

OKS tanısı ise 1 mg DST sonrası 08:00-09:00 saatleri arasında bakılan serum kortizol düzeyinin $>1.8 \mu\text{g/dl}$ olması ve uygun koşullarda bakılan ACTH düzeyinin $< 10 \text{ pg/ml}$ olması ile konuldu.

PCS'den şüphelenilen hastalarda CRH-DST testi yapıldı. İlk dozu saat 06:00'da ve son dozu saat 00:00'da olmak üzere 6 saat ara ile 0.5 mg deksametazon 2 günde toplam 8 defa verildi ve son doz deksametazondan 2 saat sonra $1 \mu\text{g/kg}$ dozunda intravenöz olarak CRH verildi. CRH verildikten 15 dakika sonra kortizol düzeyine bakıldı. Kortizol düzeyi $< 1.4 \mu\text{g/dl}$ olan hastalar PCS olarak kabul edildi (26).

En az 3 ay süre ile insulin kullanan (tek başına veya oral antidiyabetik ile kombine) ancak buna rağmen HbA1c $> \% 7$ olan hastalar kontrolsüz DM olarak tanımlandı.

Yukarıda verilen yöntemler ile CH, CS veya OKS tanısı konan olgularda hipofiz MR'ı veya üst batin MR'ı veya BT'si çekildi.

3.3 LABORATUVAR TESTLERİ

Tüm olguların kan örnekleri bir gece açlık sonrası antekübital venden katkı maddesi içermeyen kuru tüpte toplandı.

Serum kortizol ve plazma ACTH düzeyleri elektrokemilüminesans immünoassay metodu (ECLIA) ile bakıldı (Elecsys ve Cobas Modular analytics E 710, Cobas e 601, Mannheim, Almanya). Tükrük kortizolü saat 23:00'da laboratuvar tarafından temin edilen silendirik pamuk (Salivette, Sarstedt, Nümbrecht, Germany) 2-3 dakika çiğnedikten sonra ertesi gün ECLIA yöntemi ile bakıldı (Roche Cobas 8000, Tokyo Japan).

İdrar serbest kortizolu sıvı kromatografi-kütle spektrometri sistemi ile bakıldı (Thermo Scientific TSQ Endura Triple-Stage Quadrupole Mass Spectrometer).

Serum kolestrol ve trigliserid düzeyi enzimatik, kolorimetrik yöntem ile bakıldı (Cobas c 501, Mannheim, Almanya). Serum HDL düzeyi, homojen kolorimetrik enzim testi ile bakıldı (Cobas c 501, Mannheim, Almanya). Serum LDL düzeyi ($LDL = Total\ Kolesterol - Triglycerit/5 - HDL$) formülü ile hesaplandı (Cobas c 501, Mannheim, Almanya).

Serum glukoz düzeyi heksokinaz ile enzimatik referans yöntem ile çalışıldı (Cobas c 501, Mannheim, Almanya).

HbA1C düzeyi ise yüksek performanslı likid kromatografisi ve kütle spektroskopisi yöntemiyle bakıldı (Adams A1C HA-8160, Koka, Japonya).

3.4 HIPOFİZ VE ÜST ABDOMEN GÖRÜNTÜLEMESİ

Hipofiz görüntülemesi için MR ve üst abdomen görüntülemeleri için MR veya BT kullanıldı.

Hastaların hipofiz ve üst batin MR görüntülemeleri (GE healthcare, Optima MR360 1.5 Tesla, Milwaukee, Wisconsin, ABD) cihazı kullanılarak yapıldı. Multifazik üst abdominal BT incelemesi 80 sıralı dedektör CT (160 slice) tarayıcı (Aquilion Prime, Toshiba Medical Systems, Nasu, Japonya) kullanılarak yapıldı.

3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS (statistical package for social sciences, for Windows, release 18.0.0 standard version) programı kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma frekans ve yüzde ile ifade edildi. Kategorik veriler Ki-kare (Chi-square) testi ile

değerlendirildi. Değişkenlerin karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklem t testi kullanıldı. Ayrıca değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesi analizinde Pearson Korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamıza obezite nedeniyle başvuran ve VKİ hesabı ile obezite tanısı konan 18 - 86 yaş arası toplam 813 hasta [683 kadın (%84), 130 erkek (%16)] dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların sonuçları Tablo-5 de verilmiştir.

Tablo 5- Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların sonuçları

	Minimum Değer N=813	Maksimum Değer N=813	Ortalama N=813	Standart Sapma N=813
Yaş (yıl)	18	86	46,47	14,63
Kilo (kg)	64	189	98,44	19,03
Boy (cm)	140	190	161,29	8,32
VKI (kg/m²)	30	68	37,31	6,50
Bazal Kortizol (mg/dL)	4,50	48,010	16,47	6,67

Hastalar obezite düzeyi bakımından sınıflandırıldığında 343'ünde (%42.2) evre 1 (VKİ= 30-34.9 kg/m²), 214'ünde (%26.3) evre 2 (VKİ = 35-39.9 kg/m²), 256'sında (%31.5) evre 3 (morbid) (VKİ ≥ 40 kg/m²) obezite vardı. Hastaların 9'unda (%1.1) mor renkli strialar, 8'inde (%1) aydede yüzü, 14'ünde (%1.7) buffalo hörgücü, 6'sında (%0.7) santral obezite, 3'ünde (%0.4) kolay morarma, 1'inde (%0.1) proksimal miyopati, 3'ünde (%0.4) akantozis nigrikans mevcuttu.

Hastalar komorbid hastalıkları bakımından değerlendirildiğinde ise çalışmaya dahil edilen hastaların 222'sinde (%27.3) DM, 264'ünde (%32.4) HT ve 555'inde (%68.2) HL mevcuttu. 222 DM'si olan hastanın 112'sinde (%50.45) kontrolsüz DM (HbA1c > %7) mevcuttu.

Hastaların 44'ünde (%5.4) 1 mg DST sonucunda baskılanma olmadığı tespit edildi (kortizol düzeyi ≥ 1.8 µg/dl). Yapılan 2 gün 2 mg DST, ACTH düzeyi, 24 saatlik idrarda serbest kortizol ve gece tükrük kortizolü gibi ileri tetkikler ile bu hastalarda CH, CS veya OKS saptandı. Hastaların 3'ünde (%0.3) PCS'den şüphelenildiğinden CRH-DST uygulandı ve PCS ekarte edildi. Bu 3 hastadan 1 tanesinde CH, 1 tanesinde CS, 1 tanesinde OKS tespit edildi. CH, CS veya OKS tespit edilen hastaların sonuçları tablo-6'da verilmiştir.

Tablo 6- CH, CS veya OKS tespit edilen hastaların sonuçları

	Minimum Değer N=44	Maksimum Değer N=44	Ortalama Değer N=44	Standart Sapma N=44
Yaş (yıl)	33	86	60,06	11,61
Kilo (kg)	68	148	87,26	14,02
Boy (cm)	140	175	158,01	6,37
VKI (kg/m²)	30	48	34,40	4,22
Bazal Kortizol (mg/dL)	8,09	37,69	17,97	7,50
1 mg DST (mg/dL)	1,82	23,95	5,66	5,76
2 gün 2 mg DST (mg/dL)	1,93	23,66	6,30	6,26
ACTH (pg/ml)	5	127	19,16	23,24
İdrar Kortizolu	9,30	2454	357,48	539,62

CH, CS veya OKS tespit edilen hastaların 35'i (%79.5) kadın, 9'u (%20.5) erkekti. Hastaların 18'inde (%40.9) DM, 23'ünde (%52.3) HT, 30'unda (%68.2) HL mevcuttu. DM'si olan 18 hastanın 12'sinde (%66.6) kontrolsüz DM mevcuttu.

CH, CS veya OKS tespit edilen hastaların fizik muayenelerinde hastaların 2'sinde (%4.5) mor renkli strialar, 2'sinde (%4.5) buffalo hörgücü, 1'inde (%2.3) santral obezite, 1'inde (%2.3) akantozis nigrikans mevcuttu. Hastaların hiçbirinde aydede yüz, kolay morarma ya da proksimal miyopati yoktu.

CH, CS veya OKS olan hastalar obezite düzeyi bakımından sınıflandırıldığında 27'sinde (%61.4) evre 1 (VKİ = 30-34.9 kg/m²), 12'sinde (%27.3) evre 2 (VKİ = 35-39.9 kg/m²), 5'inde (%11.5) evre 3 (morbid) (VKİ ≥ 40 kg/m²) obezite vardı.

CH, CS veya OKS olan hastalar ile sadece obezitesi olan hastalar karşılaştırıldığında cinsiyet, HL, mor renkli stria, aydede yüz, buffalo hörgücü, santral obezite, kolay morarma, akantozis nigrikans ve proksimal miyopati gibi klinik özellikler bakımından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (tüm değişkenler için p > 0.05). Yaş (özellikle 50 yaş üstünde), HT ve evre-1 obezite ise CH, CS veya OKS olan hastalarda sadece obezitesi olan hastalara göre istatistiksel olarak belirgin yüksek bulundu (tablo-7 ve tablo-9). DM ve kontrolsüz DM bakımından CH, CS veya OKS olan hastalar ile sadece obezitesi olan hastalar arasında istatistiksel olarak sınırlı ilişkili saptandı (sırasıyla p = 0.038 ve p = 0.025). CH, CS veya OKS olan hastalar ile sadece obezitesi olan hastaların klinik, laboratuvar ve komorbid hastalıklar bakımından karşılaştırma sonuçları tablo-7, tablo-8 ve tablo-9'te sunulmuştur.

Tablo 7- Fizik muayene bulgularının CH, CS ve OKS ile karşılaştırılması

Fizik Muayene		Tanı				P
		Obezite		Cushing		
		N	%	N	%	
Stria	Yok	762	99.1	42	95.5	0.081
	Var	7	0.9	2	4.5	
Aydede Yüz	Yok	761	99	44	100	0.846
	Var	8	1	0	0	
Buffalo Hörgücü	Yok	756	98.4	42	95.5	0.173
	Var	12	1.6	2	4.5	
Santral Obezite	Yok	764	99.3	43	97.7	0.285
	Var	5	0.7	1	2.3	
Kolay Morarma	Yok	766	99.6	44	100	0.154
	Var	3	0.4	0	0	
Proksimal Miyopati	Yok	768	99.9	44	100	0.946
	Var	1	0.1	0	0	
Akantozis Nigrikans	Yok	767	99.7	43	97.7	0.560
	Var	2	0.3	1	2.3	

Tablo 8- Cinsiyet, yaş, VKİ evresinin CH, CS ve OKS ile karşılaştırılması

Temel Ölçümler		Tanı				P
		Obezite		Cushing		
		N	%	N	%	

Cinsiyet	Erkek	121	15.7	9	20.5	0.406
	Kadın	648	84.3	35	79.5	
VKI	Evre 1	316	41.1	27	61.4	0.007
	Evre 2	202	26.3	12	27.3	
	Evre 3	251	32.6	5	11.4	
Yaş	18-20	28	3.6	0	0	0.001
	21-30	111	14.4	0	0	
	31-40	132	17.2	3	6.8	
	41-50	190	24.7	4	9.1	
	51-60	184	23.9	12	27.3	
	61-70	98	12.7	17	38.6	
	71-80	22	2.9	6	13.6	
	80 üstü	4	0.5	5	4.5	

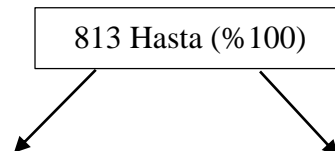
Tablo 9- Komorbid hastalıkların CH, CS ve OKS ile karşılaştırılması

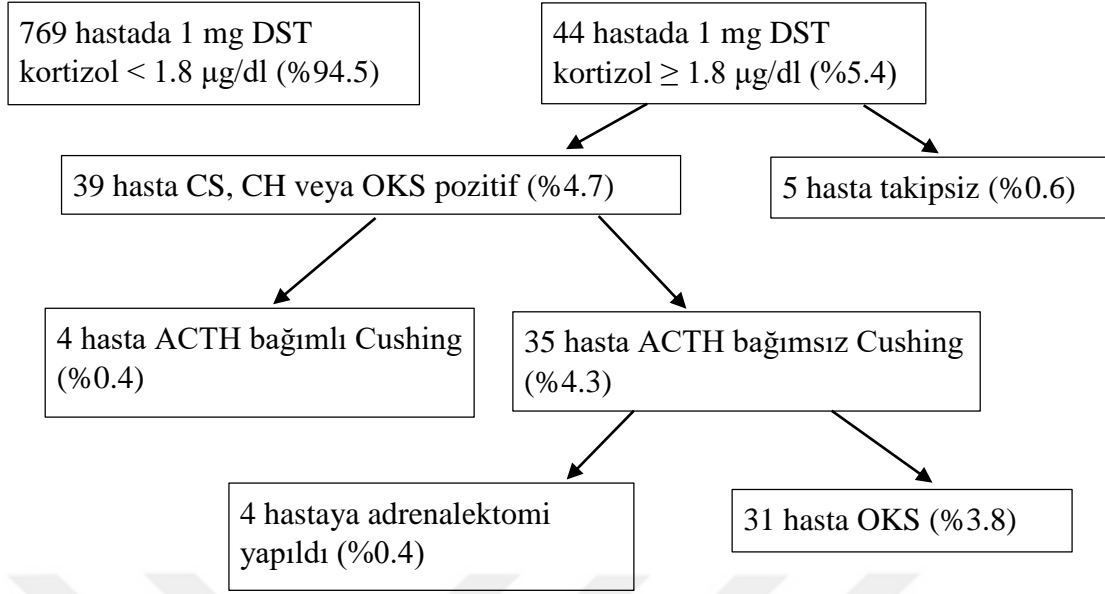
Komorbid Hastalık		Tanı				P
		Obezite		Cushing		
		N	%	N	%	
HL	Yok	208	28.4	11	26.8	0.831
	Var	525	71.6	30	73.2	
DM	Yok	563	73.4	26	59.1	0.038
	Var	204	26.6	18	40.9	
HT	Yok	526	68.6	21	47.7	0.004

	Var	241	31.4	23	52.3	
Kontrolsüz	Yok	383	79.3	20	62.5	0.026
DM	Var	100	20.7	12	37.5	

Çalışmamızda 1 mg DST, 2 gün 2 mg DST, gece tükürük kortizolu veya 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi testlerinden en az ikisinde yükseklik tespit edilen 44 hastanın 5 tanesi (%0.6) kontrollerine gelmediği için ileri tetkik ve görüntüleme yapılamadı. 39 hastanın 4'ünde (%0.4) ACTH yüksekliği (ACTH >10 pg/ml) ve hipofiz MR'ında adenom tespit edildi ve CH tanısı kondu. Hastaların tamamına endoskopik endonazal transsfenoidal cerrahi uygulandı. Bu hastalardan 1 tanesinin obezite dışında komorbid hastalık öyküsü yoktu.

Biyokimyasal testler ile ACTH düzeyleri baskılı saptanan (ACTH < 10 pg/ml) 35 hastada (%4.3) ise üst abdominal MR veya BT ile adrenal kitle tespit edildi. Bu 35 hastanın 12'sinde (%34.2) sağ adrenalde, 12'sinde (%34.2) sol adrenalde ve 11'inde ise (%31.4) bilateral adrenallerde kitle tespit edildi. Adrenal kitle tespit edilen 35 hastanın 2'sine CS ve geri kalan 33'üne (%4) OKS tanısı kondu. OKS'si olan hastaların 2'sinde OKS ile beraber primer hiperaldosteronizm saptandığından adrenalektomi ameliyatı yapıldı. Bir hastada CS ile beraber çok şiddetli depresyon (Hamilton depresyon skoru = 28) olduğu için hastaya adrenalektomi yapıldı. Hastanın semptomları operasyondan 1 yıl sonra tamamen düzeldi (post-op birinci yılında Hamilton depresyon skoru = 5). Bir hastaya sol adrenal kitlenin 6 aylık kontrolünde 2 eksende %25 büyümenin saptanması ve görüntüleme özellikleri nedeniyle adrenokortikal karsinom düşünülerek adrenalektomi ameliyatı yapıldı. Hastanın cerrahi materyalinin histopatoloji sonucu adrenokortikal karsinom ile uyumlu saptandı. Hastanın takibinde yapılan görüntülemelerde operasyon bölgesinde nüks düşünüldü ve onkoloji bilim dalı tarafından kemoterapi başlandı. Geriye kalan 31 hastada ise (%3.8) biyokimyasal ve radyolojik olarak OKS saptanmasına rağmen mevcut kılavuzlara göre adrenalektomi ameliyatı için endikasyon bulunmadı ve poliklinik takibine alındı. OKS tanısı konan 33 hastanın 9'unun ise obezite dışında komorbid hastalığı yoktu. Çalışmanın akış şeması şekil-2'de sunulmuştur.





Şekil 2- Akış şeması

5. TARTIŞMA

Obezite gelişmiş ülkelerdeki en sık metabolik problemdir. 2013 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde yaşayanların %57.6'sının obez veya aşırı kilolu olduğu tespit edilmiştir. Bu oranın 2020 yılından %75'lere kadar artacağı tahmin edilmektedir (59). DSÖ verilerine göre 2016 yılında Türkiye'deki insanların %66.8'inin fazla kilolu (erkeklerin %64'ü, kadınların

%69.3'ü), %31.2'sinin obez (erkeklerin %24.4'ü, kadınların %39.2'si) olduğu saptanmıştır (7). İnsidansı tüm dünyada giderek artan obezite birçok komorbid hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Obez hastalarda KVS hastalıkları, HT, DM, insülin direnci, OA, PKOS, duygudurum bozuklukları, OSAS gibi komorbid hastalıkların sıklığı artmıştır (25, 38, 39).

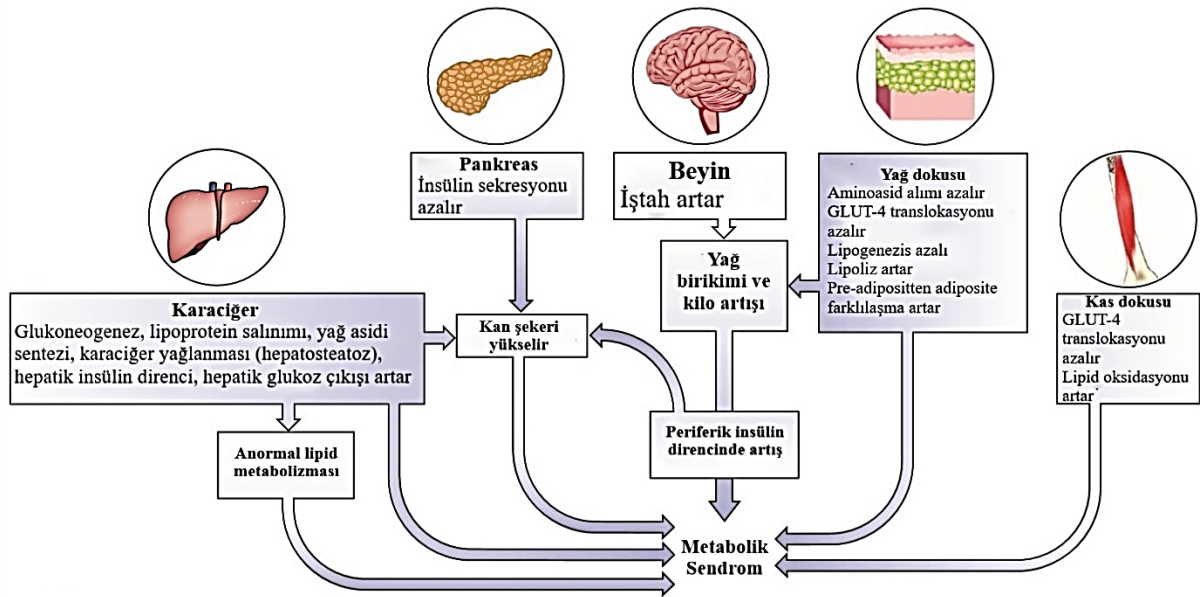
Obezite; hipotiroidi, PKOS, hipogonadizm, hipotalamik hastalıklar, GH eksikliği, leptin eksikliği ya da leptin reseptör defektleri, psödohipoparatiroidizm, CH, CS ve OKS gibi endokrinolojik hastalıklarla beraber görülebilmektedir.

CS adrenal bezlerden kronik, otonomik ve aşırı miktarda kortizol salınımı ile seyreden ciddi bir endokrin hastalıktır. Dünya çapında sıklığı tam olarak bilinmese de prevalansı milyonda 40, insidansı milyonda 0.7-2.4 vaka olarak tahmin edilmektedir. Kadınlarda 3 kat daha sıktır ve her yaşta görülebilmesine rağmen 4. ve 6. dekatlarda daha sık görülmektedir. Vakaların %70'i ACTH sekrete eden hipofiz adenomuna (CH) bağlı gelişmektedir. Vakaların %20'si bilateral veya unilateral adrenal adenom, karsinom ve ya hiperplazi nedeniyle oluşan CS'dir. Vakaların %10'u ise hipofiz dışında ACTH salgılayan bir tümöre ya da çok nadiren CRH salgılayan bir tümöre bağlı gelişen EAS'dir (31, 40-42).

İlk defa 1932 yılında Harvey Cushing tarafından, abdominal obezitesi, aydede yüzü, buffalo hörgücü, proksimal kas güçsüzlüğü, karında pembe-mor renkli striaları, yüzde telenjektazileri, diffüz ekimozları, hipertansiyonu, hiperglisemisi, osteoporozu, depresyonu olan bir grup hastada tanımlanmıştır (43).

OKS ise göreceli olarak yeni bir tanım olup 2016 yılında literatüre girmiş bir kavramdır. Bu durum adrenal bezlerin ACTH'dan bağımsız olarak kortizol salgıladığı ancak morfolojik olarak daha önce belirtilen Cushing fenotipine sebep olmadığı olgulara verilen addır. Son zamanlarda ilerleyen teknoloji ile birlikte görüntüleme metodlarının yaygın olarak kullanılması sonrası adrenal kitlelerin rastlantısal olarak saptanma oranı belirgin olarak artmış bulunmaktadır ve OKS tanımı da genellikle adrenal insidentaloma zemininde saptanan HPA'da görülen anormallikler için kullanılmıştır. OKS'de de aşırı kortizol salınımına bağlı olarak birçok komplikasyon gelişmektedir. OKS'de sağlıklı insanlara göre ölüm riskinin 4 kat arttığı tespit edilmiştir. En sık ölüm nedeninin KVS hastalıkları olduğu saptanmıştır. Ayrıca HT, DM, obezite, metabolik sendrom, dislipidemi, koagülopati, enfeksiyöz hastalıklar, osteoporoz ve psikiyatrik bozuklukların sıklığının OKS'de arttığı tespit edilmiştir (30).

OKS'de kortizol yüksekliği özel bir tür metabolik sendroma neden olur (44,45). Glukokortikoidler fosfoenolpiruvat karboksikinas enzimini aktive ederek karaciğerde glukoneogenezisi arttırmakta olup, karaciğerden glukoz çıkışını da arttırarak kan glukozu seviyesini yükseltmektedirler (46-47). OKS ayrıca dolaylı ve doğrudan mekanizmalar ile hepatik ve periferik insülin direncine neden olmaktadır (46). Ayrıca glukokortikoidler GLUT-4 ile etkileşime girerek hücrelere glukoz alımını azaltmaktadırlar (47). Adipoz dokuda ise adiposit diferansiyasyonunu artırıp lipogenezisin azalmasına sebep olmaktadır (48). Adipoz doku ve çizgili kaslarda aminoasid alımını azaltıp, lipid oksidasyonu ve lipolizi arttırırken, karaciğerde lipoprotein sekresyonunu arttırmakta ve yağ asidi sentezinde görev alan enzimleri stimüle etmektedirler. Bu durum karaciğer yağlanmasına (hepatosteatoz) ve insülin duyarlılığında bozulmaya neden olmaktadır (46). CS hastalarında metabolik sendrom gelişme mekanizması şekil-3'te anlatılmıştır.



Şekil 3- OKS'de metabolik sendrom gelişme mekanizması

Kronik hiperkortizolizm periferik yağ dokusunun abdominal bölgede birikmesi ile seyreden santral obezite ile karakterizedir. Bu mekanizma kısmen aydınlatılmıştır (48). 11 β -HSD-1 enzimi inaktif glukokortikoid olan kortizonun aktif glukokortikoid olan kortizole dönüşümünü sağlamaktadır. 11 β -HSD1 enzimi inhibe edilen farelerde obezite görülmezken, 11 β -HSD1 overekspresyonu yapan farelerde metabolik sendrom ve santral obezite görülmüştür. Yine 11 β -HSD1 ekspresyonunun periferik ve visceral yağ dokuda farklı olmasının da bu duruma neden olabileceği düşünülmektedir ancak bu konuda insanlar üzerinde yapılan çalışma sayısı çok azdır. Ayrıca sağlıklı kadınlar ile CS tanısı alan kadın hastalar karşılaştırıldığında visceral

adipoz dokunun yapı ve fonksiyonlarının farklı olduğu görülmüştür (48). CS olan kadınların abdominal yağ hücrelerinde genişleme, lipoprotein aktivitesinde artış, lipolitik kapasitede azalma gösterilmiştir (48).

OKS'de tüm hastalarda kullanılabilir altın standart bir test bulunmamaktadır (49,50). En son kılavuzlarda kesin tanı için hastalarda 1 mg DST sonrası bakılan kortizol düzeyinin $\geq 1.8 \mu\text{g/dl}$ olması ve plazma ACTH düzeyinin $< 10 \text{ pg/ml}$ olması önerilmiştir (26,28). Plazma ACTH düzeyinin baskılı olduğunun tespit edilmesi sonrası adrenal bezlerin görüntülenmesi amacıyla görüntüleme önerilmektedir (33).

CH, CS ve OKS olan hastalarda obezite oranı %70-85 olmasına rağmen günümüzde yeni kılavuzlarda obezitesi olan hastaların CH, CS veya OKS açısından taramaları önerilmemiştir. En son Endokrin Derneği'nin yayımladığı CS tanı ve tedavisi kılavuzunda taranması önerilen hastalar (26):

1. Yaş ile uyumsuz komorbid hastalığı olanlar (Osteoporoz, HT gibi),
2. CS için prediktif olan semptomlara sahip hastalar [yüzde pleatöre, proksimal miyopati, kolay morarma, stria (özellikle kırmızı-mor renkli ve 1 cm'den geniş)]
3. Çocuklarda kilo artışına rağmen büyüme percentilinde geri kalma,
4. Adrenal insidentaloması olan hastalardır.

Obez hastalarda kötü kontrollü DM ve HT, hızlı ilerleyen osteoporoz, hipokalemi gibi CS belirti ve bulguları yoksa genellikle bu hastaların CS açısından taranması tavsiye edilmemiştir. Bu durumda klinik bulguları olmayan ancak metabolik olarak CS komplikasyonlarının gelişmesine sebep olan OKS göz önünde bulundurulmamıştır.

CH, CS ve OKS olan hastalarda görülen artmış mortalitenin tek nedeni kardiyovasküler olaylar değildir (51,52). Aynı zamanda kortizol yüksekliğine maruz kalınan süre de mortalite ile ilişkili bulunmuştur (53). Bu nedenle hastaların kortizol maruziyetini en kısa süreye indirmek için şüphe halinde hastaların bu hastalıklar açısından taramaları gerekmektedir.

Biz bu çalışmamızda obezitesi olan hastalarda CH, CS ve OKS sıklığını değerlendirdik. Elde ettiğimiz verilere göre obezitesi olan hastaların %5.4'ünde CH, CS veya OKS tespit ettik. Ayrıca çalışmamızda evre 1 obezitesi olanlar, yaşı 50'nin üzerinde olanlar, HT olanlar ve kontrolsüz DM'si olan hastalarda, obezitesi olup yaşları daha genç, normotansif ve kontrol

altında DM'si olan hastalara göre CH, CS ve OKS sıklığının belirgin olarak artmış olduğunu tespit ettik.

Obez hastalarda CS prevalansı farklı çalışmalarda %0.6 ile %9.4 arasında bulunmuştur (54-57). Bu farklılığın sebebi 1 mg DST sonrasında kortizolün baskılandığı kabul edilen cut-off değerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır.

Biz çalışmamızda 1 mg DST kortizol cut-off değeri olarak Endokrin Derneği'nin (26) ve Avrupa Endokrinoloji Derneği'nin önerilerinin doğrultusunda (33) $< 1.8 \mu\text{g/dl}$ olarak planladık. 1 mg DST sonrası kortizol için cut-off değer olarak $1.8 \mu\text{g/dl}$ (50 nmol/L) değerinin alınmasının testin sensitivitesini belirgin biçimde arttırdığı gösterilmiştir (58). Ancak bu durum yalancı pozitiflik oranında da artışa ve spesifitede düşmeye neden olabilmektedir (59). Bununla birlikte, tarama stratejisi olarak temel kural maksimum sensitivitenin hedeflenmesidir. Cut-off değer olarak $5 \mu\text{g/dl}$ (138 nmol/L) değeri alındığında OKS'si olan hastaların tanısı atlanabilmektedir. Bizim çalışmamızda obezitesi olan hastalarda CH, CS ve OKS sıklığının daha fazla olmasının nedeninin cut-off olarak $1.8 \mu\text{g/dl}$ (50 nmol/L) değerini almamızdan kaynaklandığını düşündük.

Tiryakioğlu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada obezitesi olan hastaların %9.3'ünde CH ve OKS tespit edilmiştir. Ancak Tiryakioğlu ve ark. çalışmasındaki CH ve OKS olgularının etiyolojik nedenleri değerlendirildiğinde 9 hastada CH, 3 hastada OKS, bir hastada adrenal karsinom tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise olgularının sadece 4'ünde CH tespit edildi. Bu durum Tiryakioğlu ve ark. çalışmasının daha spesifik bir hasta grubunda yapılmış olduğundan kaynaklanmış olabilir (54).

Bizim çalışmamızda VKİ evresi ile CH, CS ve OKS arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Evre 1 obezitesi ($\text{VKİ} = 30-34.9 \text{ kg/m}^2$) olan hastalarda CH, CS ve OKS daha sık bulunmuştur. Evre 2 obezite ($\text{VKİ} = 35 - 39.9 \text{ kg/m}^2$) ve evre 3 (morbid) obezitenin ($\text{VKİ} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) CH, CS ve ya OKS ile ilişkisi bulunmadı. Bizim çalışmamızın sonucu diğer çalışmaların sonuçlarıyla benzer olmakla birlikte obezite sınıflandırılması sonrası ise anlamlı ilişki sadece evre-1 obezitesi olan hastalarda tespit edildi. OKS ile obezite arasında ilişkinin olmadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur. Akehi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada farklı nedenlerle hastanede yatan ancak yapılan tetkiklerle adrenal insidentaloma tespit edilen 119 hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışmada VKİ ile CS ve ya OKS arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bunun nedeni hem çalışmaya dahil edilme kriteri olarak obezitenin

seçilmemesi hem de çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama VKİ değerinin 25 kg/m² olması olabilir (60). Obezite sıklığındaki hızlı artış nedeniyle bariatrik girişim yaptırmak isteyen obez hasta sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Tanısı konmamış OKS'si olan hastalarda bariatrik cerrahi sonrası tromboembolik olay sıklığının artmış olduğu saptanmıştır (61). Fleseriu ve arkadaşları malabsortif cerrahi sonrası ciddi malnutrisiyona bağlı ölen ve tanı almamış OKS olgusu bildirmişlerdir (62,63). Başka bir çalışma da ise bariatrik cerrahi öncesi değerlendirilen 18- 65 yaş arası 783 obez hastada OKS sıklığı %0.8 olarak bulunmuştur (174 erkek – VKİ 46.8 ± 8.5 kg/m², 609 kadın - VKİ 45.2 ± 7.7 kg/m²) (64). Bu çalışmada obezite cerrahisi için başvuran hastalar değerlendirmeye alınmış ve hastaların VKİ ortalama değerleri yüksek olduğundan CH, CS ve OKS sıklığı düşük olarak tespit edilmiş olabilir. Kilo artışı ve santral obezite CH, CS için tipik olsa da birçok CS hastasında morbid obezite görülmez. European Register on Cushing's Syndrome (ERCUSYN) çalışma grubu tarafından yapılan bir çalışmada 23 Avrupa ülkesinde tüm Cushing alt tiplerinin tanısı olan hastaların ortalama VKİ düzeyi 31 ± 7 (17–56 aralığında) kg/m² olarak bulunmuştur (65). Morbid obezitesi olan hastalarda CH, CS ve OKS prevalansının çok düşük olmasının nedeni bu hastalarında KVS hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsü gibi kardiyovasküler komplikasyon riskinin 4 kat fazla olması ve tedavi edilmeyen CH, CS ve OKS hastaların komplikasyon gelişmeden VKİ'nin 60 kg/m² düzeylerine çıkma ihtimalinin düşük olmasından kaynaklandığı öne sürülmüştür (66). CS ve OKS ile takipli 50 hasta ile yapılan bir çalışmada adrenalektomi ameliyatı sonrası hastalar ortalama 134 ay takip edilmiş ve ameliyat sonrası obezitede klinik düzelme oranını %59.6 olarak saptamışlardır (67).

Bizim çalışmamızda CH, CS ve OKS hastalarında DM ve kontrolsüz DM (HbA1c > %7) sıklığının artmış olduğu saptandı (sırasıyla %40.9 ve %66.6) ancak istatistiksel analizlerde DM ile sınırlı ilişki saptanırken, kontrolsüz DM ile anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla p = 0.038 ve p = 0.025).

Literatürde CH, CS ve OKS olan hastalarda DM sıklığında artış olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızın verileri de literatür ile aynı doğrultuda olup CH, CS ve OKS olan hastaların %41'inde DM tespit edildi. EGIR' in (European Group for the Study of Insulin Resistance) çalışmasında çalışmaya dahil edilen obez hastaların yaklaşık % 25' inde insülin direnci olduğu bildirilmiştir (68). CH, CS ve OKS varlığında diyabet prevalansı oldukça yüksek olup prediyabetik durumlar (bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı) olaya dahil edildiğinde bu oran % 70'lere yaklaşmaktadır (69). Rossi ve ark. tarafından yapılan bir

çalışmada OKS tanılı hastalar arasında DM sıklığında anlamlı yükseklik tespit edilmiştir. Bu çalışmada 50 adrenal insidentalomalı hasta değerlendirilmiş ve 12 hastaya OKS tanısı konmuştur. Bu 12 hastanın 5 tanesinde (%41.8) tip 2 DM tespit edilmiştir (70). Yapılan başka bir çalışmaya toplam 294 tip 2 DM hastası ile 189 non-diyabetik kontrol hastası dahil edilmiş ve tarama testi olarak 1 mg DST kullanılmıştır (cut-off kortizol düzeyi 1.8 µg/dl). Diyabetik hasta popülasyonunda kontrol grubuna kıyasla OKS oranı daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla % 9.4 ve 2.1) (71). Terzolo ve arkadaşları poliklinik koşullarında tip 2 DM tanısı ile izlenen toplam 813 hastanın 5 tanesinde OKS saptamışlardır (%0.6) (72). Bu çalışmada hastaların çok az bir kısmında OKS saptanmasının sebebi tarama testi olarak 1 mg DST sonrası kortizol için cut-off değer olarak 5.0 µg/dl değerinin kullanılmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz (72). Karaman ve ark. yaptığı bir çalışmada 200 diyabeti olan obez hastanın 3'ünde (%1.5) CS tespit etmişlerdir. Ancak Karaman ve ark. çalışmasında OKS'si olan hastalar dahil tüm hastalara 2 gün 2 mg DST yapılmış. Ancak Avrupa Endokrinoloji Derneği'nin son kılavuzu OKS'si olan hastalarda bu testi önermiyor ve sadece 1 mg DST ile tarama öneriliyor. Dolayısıyla bizim çalışma verileri ile karşılaştırıldığında Karaman ve ark. çalışmasındaki düşük CS ve OKS sıklığının nedeninin farklı test protoklü uygulamalarından ve bazı OKS'si olan olguların atlanmış olabileceğinden kaynaklandığını düşünmekteyiz (73).

Bizim çalışmamızda obez hastalara göre CH, CS ve OKS hastalarında HT sıklığı artmış olarak bulundu (%52.3) ve HT açısından aralarında anlamlı ilişki tespit edildi ($p = 0.004$). Kan basıncı ile kilo arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiş olup 4.5 kg almakla sistolik kan basıncı erkeklerde 4.4, kadınlarda 4.2 mmHg artmaktadır. Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında da kan basıncı ile obezite arasında doğrusal bir ilişki olduğu saptanmıştır (74). Framingham çalışma verileri de hipertansif erkeklerin % 70, kadınların % 60'ından fazlasının obez olduğunu bildirmektedir. Aynı çalışma sonuçlarına göre ideal kilonun % 20 üstünde olan hastalarda HT gözlenme olasılığının 8 kat kadar arttığı saptanmıştır (75-78). NHANES II çalışmasında 20-75 yaşları arasında VKİ > 27 kg/m² olan Amerikalılarda HT 3 kat, 20-45 yaş arasında ise 6 kat daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (79). Rossi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 50 hastanın 12'si OKS olarak belirlenmiş ve bu hastaların 11'inde (%91) HT tespit edilmiştir (70). Tauchmanova ve ark. tarafından yapılan bir çalışmaya adrenal insidentalomalı 126 hasta dahil edilmiştir. Bu 126 hastadan 28 tanesine (%22.2) OKS tanısı konmuştur. Bu 28 hastada kontrol grubuna kıyasla kan basıncının artmış olduğunu tespit etmiştir. Kontrol grubunda sistolik kan basıncı ortalaması 128 mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması 82

mmHg olarak tespit edilmişken, OKS hastalarında sistolik kan basıncı ortalaması 158.6 mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması ise 90.8 mmHg olarak tespit edilmiştir (35). Chiodini ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada da buna benzer bir şekilde HT ile OKS arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir. Tip 2 DM tanısıyla takipli 289 hastanın değerlendirildiği bu çalışmada OKS tanısı alan 30 hastanın (%10.3) 22 tanesinde (%73.3) HT tespit edilmiştir (71).

CH, CS ve OKS genel popülasyonda nadir görülen hastalıklar olmalarına rağmen son çalışmalarda yüksek riskli topluluklarda daha yüksek prevalansa sahip olduğu tespit edilmiştir. Dirençli HT nedeniyle takipli 423 hastada %8 (80), tip 2 DM ile takipli 289 hastada %10.3 olarak saptanmıştır (71). Bazı yazarlar kontrolsüz DM ve HT, metabolik sendrom, PKOS, osteoporoz, depresyon ve adrenal insidentaloması olan hastaların CS ve OKS yönünden taranmasını önermektedirler (81). Son çalışmalar özellikle kötü kontrollü tip 2 DM hastalarının CS ve OKS açısından taranmasını önermektedirler (72,82).

Bizim çalışmamızda HL ile CH, CS ve OKS arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p = 0.831$). Tauchmanova ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada adrenal insidentalomalı 126 hastanın 28 tanesine (%22.2) OKS tanısı konmuştur ve bu hastaların 20'sinde (%71.4) HL tespit edilmiştir. Ayrıca OKS tanısı alan hastalarda LDL, total kolesterol ve trigliserit düzeylerinin ortalama değerleri daha yüksek olarak bulunmuş ve OKS ile kontrol grubu karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre HL sıklığını artmış olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmada OKS hastalarında HL sıklığının artmış olmasının nedeni kontrol grubunun normal popülasyondan sağlıklı insanların seçilmiş olması olabilir (35). Bizim çalışmamızda HL ile OKS arasında anlamlı fark bulunamamasının nedeni çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların hepsinde obezite anamnezinin olması ve tüm hastalar değerlendirildiğinde HL sıklığının yüksek olması (%68.2) olabilir.

Bizim çalışmamızda 50 yaş üstünde OKS sıklığının artmış olduğu tespit edildi ($p = 0.001$). Ancak cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı. Yapılan bir çalışmada CS'nin kadınlarda 3 kat daha sık görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca 4. ve 6. dekatlarda da daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (42). Diğer çalışmalarda cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmasının sebebi çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığı olabilir. Bizim çalışmamızda 813 [683 kadın (%84), 130'u erkek (%16)] obez hasta değerlendirilmiş olup cinsiyet açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p = 0.406$). Bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

PCS, sekonder nedenlere bağlı olarak HPA'daki aşırı aktivite nedeniyle gelişen hiperkortizolizm olarak tanımlanmaktadır. PCS'ye neden olan hastalıklar: Psikiyatrik hastalıklar (depresyon, yeme bozuklukları, anksiyete, panik bozukları vs.), obezite, yoğun stres, malnütrisyon, PKOS, kontrolsüz DM, OSAS ve kronik alkolizmdir (83). Tedavi edilmeyen CH ve CS yukarıda da belirtmiş olduğumuz gibi ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ancak yanlış tanı konmuş hastalarda gereksiz tedavi olumsuz yan etkilere neden olabileceği için CH ve CS ile PCS'nin ayırımının yapılması önemlidir (83). Güncel kılavuzlarda PCS ile CH ve CS ayırımı için en sensitif ve spesifik testin CRH-DST olduğu belirtilmektedir (26). Bizde çalışmamızda ciddi depresyonu, DM ve HT'si olan 3 hastaya PCS şüphesiyle CRH-DST uyguladık. Bu 3 hastadan 1 tanesinde CH, 1 tanesinde CS, 1 tanesinde OKS tespit edildi.

Bizim çalışmamızın en önemli kısıtlılığı çalışmanın retrospektif olmasıdır. Merkezimize obezite nedeniyle başvuran hastaların hepsine rutin olarak düşük doz DST yapıldığından bu kısıtlamanın çok önemli olmadığına kanaatindeyiz. Ancak yine de obezite nedeniyle başvuran bazı hastalara düşük DST yapılmamış olabileceğinden bir kısım hastalar atlanmış olabilir. Bir diğer kısıtlama ise OKS hastalarının az bir kısmına ameliyat uygulanmış olması ve dolayısıyla tedavinin obezite üzerindeki etkisini tespit edememiş olmamızdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzdeki kılavuzların çoğunda obezite nedeniyle başvuran hastalarda CH, CS ve ya OKS açısından tarama yapılması önerilmemektedir. Bizim yaptığımız bu çalışmada ise morbidite ve mortalitesi yüksek olan CH, CS ve OKS'nin obezitesi olan hastalarda belirgin olarak yüksek olduğu saptandı. Çalışmamızın sonuçlarına göre özellikle 50 yaşın üzerinde DM, HT gibi kronik hastalığı olan obezlerde CH, CS ve OKS açısından tarama yapılmasının uygun bir yaklaşım olduğu sonucuna varıldı. CH, CS ve OKS'nin obezitesi olan hastalarda sıklığının saptanması, tarama için hangi testin optimal sensitiviteye sahip olduğunun belirlenmesi ve bu hastalıkların cerrahi tedavisinin obezite üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla geniş katılımlı prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

ÖZET

GİRİŞ

Obezite hem ülkemizde hem de dünyada prevalansı giderek artan metabolik bir hastalıktır. Cushing hastalığı (CH), ACTH'dan bağımsız Cushing sendromu (CS) ve otonom kortizol sekresyonunun (OKS) ise obez hastalarda hangi sıklıkta görüldüğü tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalarda oldukça farklı sonuçlar elde edilmektedir. Bu çalışmada obezitesi olan hastalarda CH, CS ve OKS sıklığını tespit etmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda 2010-2015 yılları arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine obezite nedeniyle başvuran 813 hastanın (683 kadın, 130 erkek; ortalama yaş $46,47 \pm 14,23$ yıl; ortalama VKİ $37,3 \pm 6,5$ kg/m²) verileri retrospektif olarak tarandı. Obezite tanısı VKİ'ne göre kondu ve evre 1, 2 ve 3 olarak sınıflandırıldı. Tüm hastalara 1 mg DST uygulandı. 1 mg DST sonucunda serum kortizol düzeyi 44 hastada (%5.4) $1,8 \mu\text{g/dl}$ 'nin üzerinde saptandı. Bu hastalarda ACTH ölçümü, 2 gün 2 mg DST, 24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımı ve gece tükürük kortizolü gibi daha ileri tetkikler yapıldı. CH, CS ve OKS olan hastalar ile basit obezitesi olan hastalar cinsiyet, yaş, DM, HT ve HL bakımından karşılaştırıldı.

SONUÇLAR

Çalışmamızda 813 hastanın 44'üne (%5.4) CH, CS veya OKS tanısı kondu. Hastaların 5'ine (%0.6) ileri tetkik ve görüntüleme yapılamadı. Otuz dokuz hastanın 4'üne (%0.4) CH tanısı kondu. Bu hastalara hipofiz MR sonuçlarına göre transsfenoidal cerrahi uygulandı. Otuz beş hastanın 2'sinde (%0.2) CS tespit edildi. Bu hastaların her ikisinin batin görüntülemelerinde adrenal kitle tespit edildi ve unilateral adrenalectomi ameliyatı yapıldı. Otuz üç hastaya (%4) OKS tanısı kondu. Bu hastaların 2'sinde OKS ile beraber primer hiperaldosteronizm saptandığı için unilateral adrenalectomi yapıldı. CH, CS ve OKS'si olan hastalar ile basit obezitesi olan

hastalar karşılaştırıldığında yaşı >50 olanlar, evre -1 obezitesi olanlar, HT, DM ve kontrolsüz DM (HbA1c > %7) olan hastalarda CH, CS ve OKS anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla p=0.001, p=0.007, p=0.004, p = 0.038 ve p = 0.026).

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçlarına göre obezitesi olan hastalarda CH, CS ve OKS sıklığı artmış olduğundan obezite nedeniyle başvuran hastalara CH, CS ve OKS açısından tarama yapılmasının uygun bir yaklaşım olduğu sonucuna varıldı. CH, CS ve OKS'nin sıklığının obezitesi olan hastalarda saptanması, tarama için hangi testin optimal sensitiviteye sahip olduğunun belirlenmesi ve bu hastalıkların cerrahi tedavisinin obezite üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla geniş katılımlı prospektif çalışmalara gereksim vardır.

Anahtar kelimeler: Obezite, otonom kortizol sekresyonu, Cushing's sendromu



THE FREQUENCY OF CUSHING'S DISEASE (CD), ACTH INDEPENDENT CUSHING'S SYNDROME (CS) AND AUTONOMOUS CORTISOL SECRETION (ACS) IN OBESE PATIENTS

SUMMARY

OBJECTIVES

Obesity is a metabolic disease with increasing prevalence in around world. However, the frequency of Cushing's disease (CD), ACTH independent Cushing's syndrome (CS) and autonomous cortisol secretion (ACS) in patients with obesity is not well known and the results of the studies are heterogenous. Therefore, in the present study we aimed to assess the frequency of CD, CS and ACS among patients with obesity.

MATERIAL AND METHOD

This was a retrospective study of 813 patients (683 female, 130 male; mean age $46,47 \pm 14,23$ yr; mean body mass index 37.31 ± 6.50 kg/m²) who were admitted due to obesity between 2010-2015 to endocrinology and metabolism outpatient clinic of the Namik Kemal University Faculty of medicine. The diagnosis of obesity was made according to BMI and the obesity were classified further to grade 1, 2 and 3, according to the BMI. Serum cortisol levels failed to suppress to < 1.8 µg /dL in 44 (5.4%) patients. These patients were evaluated further by 2 days 2 mg DST, 24 hours urinary free cortisol excretion (UFC), late-night salivary cortisol and plasma ACTH levels. The patients with CD, CS and ACS and those with simple obesity were compared in terms of gender, age, DM, HT and HL.

RESULTS

Forty four (% 5.4) out of 813 patients were diagnosed as CD, CS or ACS. Five (0.6%) of the patients were lost to follow-up. CD was diagnosed in 4 (0.4%) of 39 patients, according to the laboratory and pituitary MRI results. CS were diagnosed in 2 (%0.2) of 35 patients. Adrenal tumors were found on abdominal imaging studies in both of these patients. All of these patients underwent transsphenoidal and unilateral adrenalectomy. ACS was diagnosed in 33

patients (4%). Among them, two patients underwent unilateral adrenalectomy due to the simultaneous ACS and primary hyperaldosteronism. When patients with CD, CS, and ACS were compared to those with simple obesity, older age at diagnosis, and the presence of stage-1 obesity, HT, DM and uncontrolled DM were significantly higher in patients with CD, CS and ACS ($p = 0.001$, $p = 0.007$, $p = 0.004$, $p = 0.038$ and $p = 0.026$ respectively).

CONCLUSION

According to the results of the present study, the frequency of CD, CS and ACS is increased among patients with obesity. Therefore, all patients admitted due to obesity should be evaluated in terms of CD, CS and ACS. Further prospective studies with large number of patients are required to assess the frequency of CD, CS and ACS in patients with obesity, to determine the optimal test for diagnosis of these conditions and also to assess the effect of surgery on obesity in these patients.

Keywords: Obesity, autonomous cortisol secretion, Cushing's syndrome

KAYNAKLAR

1. Epidemic Report of a WHO Consultation on Obesity Geneva, 3-5 June 1997, (Publication No. WHO/NUT/NCD/98.1, 276 p, 1998).
2. Serter R. Obezite Atlası. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği. 136s, Ankara 2003.
3. Vega GL. Obesity, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2001;142:1108–1116.
4. Heiat A. Impact of age on definition of standards for ideal weight. *Prev Cardiol.* 2003;6:104–107.
5. Çetinkalp S. Endokrinoloji. Türkiye Klinikleri. 641s, Ankara 2017.
6. The Practical Guide Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. National Institutes of Health Publication Number 00-4084 October 2000:8-13.
7. Anonim (2018). Global Health Observatory (GHO) data. http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight/en/ (erişim tarihi, 02.10.2018).
8. Whitaker R, Wright J, Pepe M. Predicting adult obesity from childhood and parent obesity. *N Engl J Med.* 1997;337:869-873.
9. Bray GA. Classification and evaluation of the obesities. *MedClin North Am.* 1989;73:161-184.
10. Hellerstein MK, Parks EJ. Obesity and Overweight. In: Gardner DG, Shoback D; eds. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 8th ed. New York; McGraw Hill; 2007:796-816.
11. Herrera BM, Lindgren CM. The genetics of obesity. *Curr. Diab. Rep.* 2010;10: 498–505.
12. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, Sonbol MB, Altayar O, Undavalli C, Wang Z, Elraiyyah T, Brito JP, Mauck KF, Lababidi MH, Prokop LJ, Asi N, Wei J, Fidahusseini S, Montori VM, Murad MH; Drugs Commonly Associated With Weight Change: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2015;100(2):363–370.
13. Racette SB, Deusinger SS, Deusinger RH. Obesity: Overview of Prevalence, Etiology and Treatment *Physical Therapy.* 2003;83(3):276- 288.
14. Dhurandhar NV, Kulkarni P, Ajinkya SM, Sherikar A. Effect of adenovirus infection on adiposity in chicken. *Vet. Microbiol.* 1992;31:101–107.
15. Cornell A, Bushman B, Womack K. Analysis of journals that did not meet selection criteria for inclusion in the National Library of Medicine collection but have manuscripts in PubMed Central. *J Med Libr Assoc.* 2011;99(2):168–170.
16. Harakeh SM, Khan I, Kumosani T, Barbour E, Almasaudi SB, Bahijri SM, Alfadul SM, Ajabnoor GM, Azhar EI. Gut Microbiota: A Contributing Factor to Obesity. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016;6:95.

17. Steinbeck KS, Lister NB, Gow ML, Baur LA. Treatment of adolescent obesity. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018;14:331–344.
18. Bray GA. Use and abuse of appetite-suppressant drugs in the treatment of obesity. *Ann Intern Med.* 1993;119:707–713.
19. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, Ryan DH, Still CD, Pharmacological management of obesity: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:342–362.
20. Gérard, P. Gut microbiota and obesity. *Cell. Mol. Life Sci.* 2016;73:147–162.
21. Zhang H, Dibaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *PNAS.* 2009;106(7):2365-2370.
22. Segula D. Complications of obesity in adults: a short review of the literature. *Malawi Med J.* 2014;26(1):20-24.
23. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:305–313.
24. Aspeden RM, Scheven BA, Hutchison JD. Osteoarthritis as a systemic disorder including stromal cell differentiation and lipid metabolism. *Lancet.* 2001;357(9262):1118–1120.
25. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med.* 2005;143:199–211.
26. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing’s syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1526–1540.
27. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G. Subclinical Cushing’s syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2005;34:423-439.
28. TEMD Adrenal ve gonad hastalıkları çalışma grubu. Subklinik Cushing sendromu. Adrenal ve gonad hastalıklar klavuzu. 2011;43-45.
29. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A. Treatment of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):2807–2831.
30. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2):1–34.
31. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing’s syndrome. *Lancet.* 2006;367:1605–1617.
32. Kuzu I, Zuhur SS, Demir N, Aktas G, Yener Ozturk F, Altuntas Y. The diagnostic value of late-night salivary cortisol for diagnosis of subclinical Cushing's syndrome. *Endokrynol Pol.* 2016 Feb 17.

33. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson A.B, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos G.P, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB, Kola B, Lacroix A, Mancini T, Mantero F, Newell-Price J, Nieman LK, Sonino N, Vance ML, Giustina A, Boscaro M. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement, *J. Clin, Endocrinol. Metab.* 2003;88:5593–5602.
34. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BM, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:611–629.
35. Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri EA, Fazio S, Lombardi G. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4872–4878.
36. Qin L, Zhu X, Liu X, Zeng M, Tao R, Zhuang Y, Zhou Y, Zhang Z, Yang Y, Li Y, Wang Y, Ye H. Evaluation of lipid profile and its relationship with blood pressure in patients with Cushing's disease. *Endocr Connect.* 2018;7(5):637-644.
37. Sbardella E, Minnetti M, D'Aluisio D, Rizza L, Di Giorgio MR, Vinci F, Pofi R, Giannetta E, Venneri MA, Vestri A, Morelli S, Lenzi A, Isidori AM. Cardiovascular features of possible autonomous cortisol secretion in patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(5):501-511.
38. Steinbeck, KS, Lister NB, Gow ML, Baur LA. Treatment of adolescent obesity. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018;14:331–344.
39. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB1. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk; the Framingham experience. *Arch Intern Med.* 2002;162:1867–1872
40. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A. Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37:135–149.
41. Steffensen C, Bak AM, Rubeck KZ, Jørgensen JO. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010;92(1):1–5.
42. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The treatment of Cushing's disease. *Endocr Rev.* 2015;36:385–486.
43. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1932;50:137–195.
44. Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Jørgensen JO, et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:2277–2284.
45. Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Colao A. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34:327–339.
46. Wang M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the metabolic syndrome. *Nutr Metab (Lond).* 2005;2:3.
47. Pivonello R, De Leo M, Vitale P. Pathophysiology of diabetes mellitus in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010;92(1):77–81.

48. Lee MJ, Pramyothin P, Karastergiou K, Fried SK. Deconstructing the roles of glucocorticoids in adipose tissue biology and the development of central obesity. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842:473–481.
49. Chidiac RM, Aron DC. Incidentalomas: a disease of modern technology. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1997;26(1):233-253.
50. 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):421–431.
51. Mantero F, Boscaro M. Glucocorticoid-dependent hypertension. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1992;43(5):409-413.
52. Arnaldi G, Masini AM, Giacchetti G, Taccaliti A, Faloi E, Mantero F. Adrenal incidentaloma. *Braz J Med Biol Res*. 2000;33(10):1177–1189.
53. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Roelfsema F, van Aken MO, Voormolen JHC. Mortality in patients treated for Cushing's disease is increased, compared with patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:976–981.
54. Tiryakioglu O, Ugurlu S, Yalin S. Screening for Cushing's syndrome in obese patients. *Clinics Sao Paulo*. 2010;65:9–13.
55. Sahin M, Kebapcilar L, Taslipinar A. Comparison of 1 mg and 2 mg overnight dexamethasone suppression tests for the screening of Cushing's syndrome in obese patients. *Internal Medicine*. 2009;48(1):33-39.
56. Jankovic D, Wolf P, Anderwald CH. Prevalence of endocrine disorders in morbidly obese patients and the effects of bariatric surgery on endocrine and metabolic parameters. *Obesity Surgery*. 2012;22(1):62-69.
57. Ness-Abramof R, Nabriski D, Apovianetal CM. Overnight dexamethasone suppression test: a reliable screen for cushing's syndrome in the obese. *Obesity Research*. 2002;10(12):1217-1221.
58. Di Somma C, Pivonello R, Loche S. Severe impairment of bone mass and turnover in Cushing's disease: comparison between childhood-onset and adulthood-onset disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56:153–158.
59. Boscaro M, Barzon L, Sonino N. The diagnosis of Cushing's syndrome: atypical presentations and laboratory shortcomings. *Arch Intern Med*. 2000;160:3045–3053.
60. Akehi Y, Kawate H, Murase K, Nagaishi R, Nomiya T, Nomura M, Yanase T. Proposed diagnostic criteria for subclinical Cushing's syndrome associated with adrenal incidentaloma. *Endocrine journal*. 2012;60(7):903-912.
61. Boscaro M, Sonino N, Scarda A, Barzon L, Fallo F, Sartori MT, Patrassi GM, Girolami A. Anticoagulant prophylaxis markedly reduces thromboembolic complications in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;8(7):3662–3666
62. Fleseriu M, Ludlam WH, Teh SH, Yedinak CG, Deveney C, Sheppard BC. Cushing's syndrome might be underappreciated in patients seeking bariatric surgery: a plea for screening. *Surg Obes Relat Dis*. 2009;5:116–119.

63. Savastano S, Pivonello R, Colao A. Bariatric surgery for obesity and hidden Cushing syndrome. *Surgery Obes Relat Dis.* 2009;5:121–122.
64. Fierabracci P, Pinchera A, Martinelli S, Scartabelli G, Salvetti G, Giannetti M, Pucci A, Galli G, Ricco I, Querci G, Rago T, Di Salvo C, Anselmino M, Vitti P, Santini F. Prevalence of endocrine diseases in morbidly obese patients scheduled for bariatric surgery: beyond diabetes. *Obes Surg.* 2011;2(1):54–60.
65. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Tóth M, Strasburger CJ, Chanson P, Wass JA, Chabre O, Pfeifer M, Feelders RA, Tsagarakis S, Trainer PJ, Franz H, Zopf K, Zacharieva S, Lamberts SW, Tabarin A, Webb SM. ERCUSYN Study Group: The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol.* 2011;1(65):383–392.
66. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, Hagen C, Jørgensen J, Kosteljanetz M, Kristensen L, Laurberg P, Schmidt K, Weeke J. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;8(6):117–123.
67. Iacobone M, Mantero F, Basso SM, Lumachi F, Favia G. Results and long-term follow-up after unilateral adrenalectomy for ACTH-independent hypercortisolism in a series of fifty patients. *J Endocrinol Invest.* 2005;2:8.
68. Ferrannini E, Natali A, Bell P. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest.* 1997;100:1166–1173.
69. Resmini E, Minuto F, Colao A, Ferone D: Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities. *Acta Diabetol.* 2009;46:85–95.
70. Rossi, R. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 200;85(4):1440-1448.
71. Chiodini I, Torlontano M, Scillitani A, Arosio M, Bacci S, Di Lembo S, Epaminonda P, Augello G, Enrini R, Ambrosi B, Adda G, Trischitta V. Association of subclinical hypercortisolism with type 2 diabetes mellitus: a case-control study in hospitalized patients. *Eur J Endocrinol.* 2005;153(6):837-844.
72. Terzolo M, Reimondo G, Chiodini I, Castello R, Giordano R, Ciccarelli E, Limone P, Crivellaro C, Martinelli I, Montini M, Disoteo O, Ambrosi B, Lanzi R, Arosio M, Senni S, Balestrieri A, Solaroli E, Madeo B, De Giovanni R, Strollo F, Battista R, Scorsone A, Giagulli VA, Collura D, Scillitani A, Cozzi R, Screening of Cushing's syndrome in outpatients with type 2 diabetes: results of a prospective multicentric study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3467-3475.
73. Karaman O, Zuhur SS, Cil E, Ozderya A, Ozturk FY, Ilhan M, Altuntas Y. Cushing's syndrome in obese patients with type 2 diabetes: A single center screening study. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2017;37:63.
74. Onat A, Avcı GŞ, Soydan İ, Koylan N, Sansoy V, Tokgözoğlu L. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığının Dünü ve Bugünü-TEKHARF Çalışmasının Sağladığı Üç Boyutlu Harita, Eylül 1996.

75. Swales JD. Manual of Hypertension. Blackwell Science, Oxford, 1995: 1-3, 119-123, 153-160.
76. Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity Hypertension: Role of leptin and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens*. 2001;14:103-115.
77. Narkiewicz K. Obesity-related hypertension: relevance of vascular responses to mental stress. *J Hypertens*. 2002;20(7):1277-1278.
78. Sharma AM, Engeli S. Managing big issues on lean evidence: treating obesity hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:353-355.
79. Van Itallie TB. Health implications of overweight and obesity in the United States. *Ann Intern Med*. 1985;103:983-988.
80. Martins LC, Conceição FL, Muxfeldt ES, Salles GF: Prevalence and associated factors of subclinical hypercortisolism in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*. 2012;30:967–973.
81. Bruno OD, Juárez-Allen L, Rossi MA, Longobardi V. In what clinical settings should Cushing’s syndrome be suspected? *Medicina (B Aires)*. 2009;6(9):674–680.
82. Caetano MS, Silva RC, Kater CE. Increased diagnostic probability of subclinical Cushing’s syndrome in a population sample of overweight adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51:1118-1127.
83. Tirabassi G, Boscaro M, Arnaldi G. Harmful effects of functional hypercortisolism: a working hypothesis. *Endocrine*. 2014;46(3):370–386.