T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANKARA ATATÜRK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEK MERKEZ CUSHİNG SENDROMU HASTALARINDA 2 GÜN 2 MG DEKSAMETAZON SÜPRESYON TESTİ KESİM NOKTASININ SAPTANMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Özlem ALTINSOY

Ankara

2019

T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANKARA ATATÜRK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEK MERKEZ CUSHİNG SENDROMU HASTALARINDA 2 GÜN 2 MG DEKSAMETAZON SÜPRESYON TESTİ KESİM NOKTASININ SAPTANMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Özlem ALTINSOY

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Oya TOPALOĞLU

Ankara

2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince büyük emekleri geçen, bilgi ve tecrübeleri ile eğitimimde büyük katkısı olan, değerli fikirleriyle bana yol gösteren, birlikte çalışmaktan onur duyduğum İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı, Gastroenteroloji Klinik Şefi ve Eğitim Koordinatörümüz Prof. Dr. Osman ERSOY'a ve kıymetli hocam Prof. Dr. Bülent YALÇIN'a, rotasyonunu yaptığım yan dallarda, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, eğitimimde katkısı olan çok değerli hocalarım Prof. Dr. İmdat DİLEK'e, Prof. Dr. Bekir ÇAKIR'a, Prof. Dr. Reyhan ERSOY'a, Prof. Dr. Şükran ERTEN'e, Prof. Dr. Mine Şebnem KARAKAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli fikirleriyle bana yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini paylaşan ve tez çalışmam sırasında katkı ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Oya TOPALOĞLU'na,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum klinik uzmanlarımız Uzm. Dr. Salih BAŞER ve Uzm. Dr. Nuray YILMAZ ÇAKMAK'a, istatistiksel değerlendirmemde katkısı olan Araş. Gör. Afra ALKAN'a, tezimi hazırlarken desteğini esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Dr. Samet YAMAN ve Dr. Mehmet Nezir RAMAZANOĞLU'na, beraber çalıştığım tüm değerli uzmanlarımıza ve asistanlığım süresince beraber çalıştığım şu an uzman olmuş ve halen çalışmakta olan asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve diğer klinik çalışanlarına,

Her konuda bana yol gösteren, her zaman ve her koşulda desteklerini hissettiğim, hekimliği sevmemde büyük katkısı olan, beni bu zorlu yolda yalnız bırakmayan canım babama, canım anneme, canım kardeşime, bu süreçte yanımda olan ve desteğini hissettiğim tüm aileme,

Her zaman yanımda olan, tüm zorlukları beraber atlattığımız gibi bu zorlu süreci de benimle birlikte paylaşan hayat arkadaşım, sevgili eşim Mehmet Feyiz'e, hayatımı değiştiren, hayatımın rengi, ışığı, anlamı olan minik kızım Azra'ya,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özlem ALTINSOY

Ankara,2019

ÖZET

Amaç: Cushing Sendromu (CS), tedavi edilmediği takdirde önemli morbidite ve mortaliteye neden olan nadir bir hastalıktır. Bu çalışmada CS hastalarımızın demografik, klinik ve laboratuar özelliklerinin değerlendirilmesi, tarama ve tanı amaçlı kullanılan deksametazon süpresyon test (DST)'lerinin farklı etyolojilerdeki değerlerinin karşılaştırılması amaçlandı. Ayrıca günlük pratikte CS tanı testi olarak kullanılan düşük doz DST'nin, etyolojinin belirlenmesine katkı sağlayacak farklı bir kesim değerine sahip olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

Materyal-Yöntem: 2015-2018 yılları arasında hastanemizde hospitalize edilerek takip edilen 46 CS'li hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Kontrol grubu benzer komorbid hastalıkları olan (diabetes mellitus (DM) ve/veya hipertansiyon (HT)), sürrenal ve hipofizer kitlesi olmayan 21 hastadan oluşturuldu. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar bulguları, CS tarama ve tanısında kullanılan test sonuçları, görüntüleme yöntemleri, cerrahi uygulanıp uygulanmadığı, cerrahi tedavi olan hastaların patoloji sonuçları ve etyolojileri kaydedildi.

Bulgular: 46 CS'li hastanın 35'i (%76.1), 21 kontrol grubu hastasının 16'sı (%76.2) kadın cinsiyete sahipti (p=1.000). Grupların yaş ve vücut kitle indeksleri benzerdi (p>0.05). Hastaların dinamik test sonuçlarında; 2 gün 2 mg DST (düşük doz) sonrası plazma kortizol düzeylerinin ortancası 2.70 µg/dl (min-maks:0.49-26.20 µg/dl), 8 mg DST (yüksek doz) sonrası plazma kortizol düzeylerinin ortancası 2.40 µg/dl (min-maks:0.40-25.00 µg/dl) tespit edildi. Deksametazon-CRH testi sonrası plazma kortizol düzeylerinin ortancası 3.24 µg/dl (min-maks:1.12-35.23 µg/dl), düşük doz DST sonrası 24 saatlik üriner serbest kortizol (UFC) ortancası 13.20 µg/24 saat (4.60-36.00 µg/24 saat) olarak hesaplandı. Gruplar arasında ACTH ve DHEA-SO4 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (p=0.285 ve p=0.078). Hasta grubunda saat 23:00 gece yarısı serum kortizol düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu (p=0.018), saat 06:00 sabah kortizol düzeyinin iki grupta benzer olduğu (p=0.091) gözlendi. 19 hastada (%51.4) hipofizde kitle, 35 hastada (%79.5) sürrenalde kitle tespit edildi. Operasyon yapılan hastaların 1 mg DST ve düşük doz DST sonrası plazma kortizol düzeyleri operasyon yapılmayan hastalarla benzerdi (p>0.05). 1 mg DST'nin hipofizde/sürrenalde kitlesi olan hastaları olmayanlardan ayırmada anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05). Düşük doz DST'nin hipofizde kitle için kesim noktası %62.5 duyarlılık (%95 GA:%38.6-%81.5) ve %87.5 seçicilikle

(%95 GA:%64.0-%96.5) ≥4 µg/dl, sürrenalde kitle için kesim noktası %81.2 duyarlılık (%95 GA:%64.7-%91.1) ve %85.7 seçicilikle (%95 GA:%48.7-%97.4) ≤4 µg/dl hesaplandı.

Sonuçlar: Düşük doz DST'nin hipofizer ve sürrenal CS'li hastaları ayırt etmede anlamlı olduğu görüldü. Ayrıca düşük doz DST sonrası kortizol değeri için kesim değeri hipofizer CS'li hastalar için ≥4 µg/dl, sürrenal CS'li hastaları için ≤4 µg/dl bulundu.

Anahtar kelimeler: adrenal kitle, cushing sendromu, deksametazon süpresyon testi, hipofizer kitle

ABSTRACT

Aim: Cushing Syndrome (CS) is a rare disease that causes significant morbidity and mortality if not treated. In this study, we aimed to evaluate the demographic, clinical and laboratory features of CS patients, and to compare the values of dexamethasone suppression tests (DST) used for screening and diagnosis in different etiologies. It was also aimed to determine whether low-dose DST, which is used as a diagnostic test for CS in daily practice, has different cut-off values that will contribute to the determination of the etiology.

Materials and Methods: A total of 46 patients with CS who were hospitalized in our hospital between 2015-2018 were evaluated retrospectively. The control group consisted of 21 patients with similar comorbid diseases (diabetes mellitus (DM) and / or hypertension (HT)) without adrenal and pituitary mass. Demographic and clinical characteristics of the patients, laboratory findings, test results used in screening and diagnosis for CS, imaging methods, whether or not surgery was performed, pathology results and etiology of patients who underwent surgical treatment were recorded.

Results: 35 (76.1%) out of the 46 patients with CS and 16 (76.2%) out of the 21 control group patients had female gender (p = 1,000). Age and body mass index of the groups were similar (p>0.05). In the dynamic test results of the patients; the median of plasma cortisol levels after 2 days of 2 mg (low dose) DST was 2.70 µg/dl (min-max: 0.49-26.20 µg/dl), the median of plasma cortisol levels after 8 mg (high dose) DST was 2.40 µg/dl (min- max: 0.40-25.00 µg/dl). The median of plasma cortisol levels after dexamethasone-CRH test was 3.24 µg/dl (min-max: 1.12-35.23 µg/dl), the median of 24-hour urinary free cortisol (UFC) after low dose DST was 13.20 µg/24 hours (4.60-36.00 µg/24 hours). There was no statistically significant difference between the groups in terms of ACTH and DHEA-SO4 levels (p = 0.285 and p = 0.078). It was observed that midnight serum cortisol levels at 23:00 pm was higher in the patient group than in the control group (p = 0.018), and it was observed that the cortisol level at 06:00 am was similar in the two groups (p = 0.091). It was detected that19 patients (51.4%) had a mass in the pituitary and 35 (79.5%) had a mass in the surrenal region. The plasma cortisol levels after 1 mg DST and low dose DST of the patients who underwent operation were similar to those who did not undergo surgery. (p> 0.05). It was found that 1 mg DST was not significant in

distinguishing patients with pituitary / adrenal masses from those without (p> 0.05). The cut-off value for low-dose DST was ≥4 μg/dl for the pituitary mass with 62.5% sensitivity (95% GA:38.6%-81.5%) and with 87.5% specificity (95% GA: 64.0% - 96.5%), cut-off value were calculated as ≤4 μg/dl for adrenal mass with 81.2% sensitivity (95% GA: 64.7%-91.1%) and 85.7% specificity (95% GA: 48.7% - 97.4%).

Conclusion: It was seen that low-dose DST was significant in differentiating patients with pituitary and adrenal CS. In addition, the cut-off value for plasma cortisol level after low-dose DST was found to be ≥4 μg/dl for pituitary CS patients and ≤4 μg/dl for patients with adrenal CS.

Key words: adrenal mass, cushing's syndrome, dexamethasone suppression test, pituitary mass

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER……..…i

KISALTMALAR DİZİNİ…….....iv

ŞEKİLLER DİZİNİ…….….vi

TABLOLAR DİZİNİ…….……vii

1.GİRİŞ VE AMAÇ……..……1

2. GENEL BİLGİLER……..……3

2.1. Cushing Sendromu Tanım…..…….……..…….……..…….. 3

2.2. Epidemiyoloji……..…..….3

2.3. Fizyopatogenez……...…….……..…..3

2.4. Etyoloji……..……..5

2.4.1. Ekzojen Cushing Sendromu…….……5

2.4.2. Endojen Cushing Sendromu ……...…..6

2.5. Klinik……...8

2.6. Psödocushing….……...……..12

2.7. Subklinik Cushing Sendromu……...…….……14

2.8. Tarama, Tanı ve Ayırıcı Tanı……...……..15

2.8.1. Başlangıç Testleri……...……..16

2.8.1.1. İdrar Serbest Kortizolü…….……....17

2.8.1.2. Gece yarısı Tükrük ve Serum Kortizolü…….17

2.8.1.3. 1 mg Deksametazon Süpresyon Testi……. 18

Sayfa No

2.8.1.4. Düşük Doz Deksametazon Süpresyon Testi ve Deksametazon-CRH Testi……...19

2.8.1.5. Desmopressin Stimülasyon Testi…….20

2.8.2. Ayırıcı Tanı……....20

2.8.2.1. ACTH Bağımsız Cushing Sendromu……..…….....20

2.8.2.2. ACTH Bağımlı Cushing Sendromu…….21

2.9. Tedavi……...23

2.9.1. Cerrahi Tedavi……....23

2.9.2. Radyoterapi…….25

2.9.3. Bilateral adrenalektomi…….…..25

2.9.3.1. Nelson Sendromu……..……... 26

2.9.4. Medikal Tedavi…….…….……26

2.9.4.1. Steroidogenez İnhibitörleri……..…… 27

2.9.4.2. ACTH Salgısını Azaltan İlaçlar…….…….28

2.9.4.3. Glukokortikoid Reseptör Antagonisti……..…29

2.9.4.4.Diğer ajanlar…….…….30

2.9.4.4.1. Temozolamid……..…..…….…...30

2.9.4.4.2. Retinoik asit …….…….....30

2.9.4.4.3. Osilodrostat(LCI699)……..……30

2.10. Prognoz…….30

Sayfa No

3. HASTALAR VE YÖNTEM ……...32

3.1. Hastalar……..….32

3.2. Yöntem ……..32

3.3. Laboratuar Ölçümleri …….…...…33

3.4. Cushing Sendromu Tanısı …….……..…..33

3.5 Etik Kurul Onayı…….....34

3.6. İstatistiksel Analiz …….…….34

4. BULGULAR …….……...36

5. TARTIŞMA ……..…49

6. SONUÇ VE ÖNERİLER …….……..…58

7. KAYNAKLAR ……..……..…….59

8. ÖZGEÇMİŞ……..…….80

KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH : Adrenokortikotropik hormon

AML : Akut miyeloid lösemi

BIPSS : Bilateral inferior petrosal sinüs örneklemesi

BT : Bilgisayarlı tomografi

CBG : Kortikotropin bağlayıcı globülin

CH : Cushing Hastalığı

CRH : Kortikotropin releasing faktör

CS : Cushing Sendromu

D : Dopamin reseptörleri

DHEA : Dehidroepiandrosteron

DHEA-S : Dehidroepiandrosteron sülfat

DM : Diabetes Mellitus

DST : Deksametazon süpresyon testi

EAS : Ektopik ACTH sendromu

EDTA : Etilendiamintetraasetik asit

FIPA : Ailesel izole hipofiz adenomları

HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein

HPA : Hipotalamo-pitüiter-adrenal

HT : Hipertansiyon

HU : Hounsfield ünitesi

IPSS : İnferior petrosal sinüs örneklemesi

GFR : Glomerüler filtrasyon hızı

GH : Büyüme hormonu

GK : Glukokortikoid

GnRH : Gonadotropin salgılatıcı hormon

KAH : Koroner arter hastalığı

KBH : Kronik böbrek hastalığı

KHAK : Küçük hücreli akciğer karsinomları

KMY : Kemik mineral yoğunluğu

KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KV : Kardiyovasküler

LC-MS/MS : Likit kromatografi tandem kütle spektrofotometri

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

LH : Luteinize edici hormon

MEN1 : Multiple endokrin neoplazi tip 1

MEN4 : Multiple endokrin neoplazi tip 4

MK : Mineralokortikoid

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

PCOS : Polikistik over sendromu

PPAR- γ : Peroksizomal proliferatör aktive reseptör gama

RCC : Renal hücreli karsinom

SH : Subklinik hiperkortizolizm

SLE : Sistemik lupus eritematozus

SST : Somatostatin reseptör

TSS : Transsfenoidal cerrahi

UFC : Üriner serbest kortizol

VTE : Venöz tromboemboli

VKI : Vücut kitle indeksi

VLDL : Çok düşük dansiteli lipoprotein

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

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1: Steroid hormonların adrenal korteksteki sentez basamakları……4
Şekil 2: Diğer ek hastalıkların gruplarda dağılımı……..37
Şekil 3: Tümör yerlerinin gruplarda dağılımı…….38
Şekil 4: 1 mg DST ve düşük doz DST'ye ait ROC eğrileri……47

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması…...36

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubunun komorbid hastalıklarının karşılaştırılması…... 37

Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun fizik muayene bulgularının ve semptomlarının karşılaştırılması……... 39

Tablo 4: Hasta ve kontrol grubunda lipit düzeylerinin karşılaştırılması…….40

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunda adrenokortikotropik hormon, dehidroepiandrosteron sülfat ve kortizol düzeylerinin karşılaştırılması..... 40

Tablo 6: Hasta grubunun etyolojik ve klinik özelliklerinin dağılımı…… 41

Tablo 7: Hasta grubunun dinamik test sonuçları……..… 42

Tablo 8: Operasyon yapılan ve yapılmayan hastaların deksametazon supresyon testi sonuçlarının karşılaştırılması……..... 43

Tablo 9: Hipofizde kitlesi olan ve olmayan hastaların deksametazon supresyon testi sonuçlarının karşılaştırılması……. 43

Tablo 10: Sürrenalde kitlesi olan ve olmayan hastaların deksametazon supresyon testi sonuçlarının karşılaştırılması……. 44

Tablo 11: Cushing tipine göre düşük doz DST, yüksek doz DST ve deksametazon CRH testi sonuçlarının karşılaştırılması……..... 45

Tablo 12: 1 mg DST ve düşük doz DST'ye ilişkin ROC Eğrisi Analizi sonuçları…46

Tablo 13: Gruplarda verisi olan kişi sayıları……. 48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Cushing Sendromu (CS), yüksek seviyelerde glukokortikoide (GK) kronik maruziyet sonucu ortaya çıkan nadir bir hastalıktır (1). GK'lere aşırı kronik maruziyet, artan morbidite ve mortaliteye neden olabilir (2). Kronik hiperkortizolizmin erken teşhisi ve tedavisi, artan ciddi komplikasyonlar ve bunlarla ilişkili uzun hastalık süresi nedeniyle çok önemlidir (3).

Çalışmalara göre, CS, semptomların ortaya çıkışından yaklaşık 2 yıl sonra tanı alabilmektedir (4,5). Bunun nedeni ise hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aksın sekonder olarak aktive olduğu kontrolsüz diyabet, ciddi obezite, alkol bağımlılığı, depresyon, psikoz gibi hastalıkların varlığında CS tanısının zorlaşması ve bu hastaların endokrinolojiden önce aile hekimliği, psikiyatri, dahiliye ve jinekoloji gibi başka branşlara gitmeleridir (5,6).

Bununla birlikte, CS'nin tanısı klinik endokrinolojide de sorun olmaya devam etmektedir (7). Çünkü Cushing Hastalığı (CH)'nda tanı sıklıkla zordur ve sıkı bir algoritma gerektirir (8,9). Klinik belirtiler ve semptomlar genellikle spesifik değildir. Tek bir biyolojik test, hiperkortizolizm tanısı ve etiyolojisinin belirlenmesi için optimal duyarlılıkta ve özgüllükte değildir (10).

İlk olarak, CS ile aynı klinik özellikleri gösteren ve hiperkortizolemi taramasının kullanılmasını etkileyen ekzojen GK'lere maruz kalma dışlanmalıdır. Daha sonra nedenini belirlemek için birkaç adım gereklidir (11). Endojen kortizol fazlalığının taranması ve tanısı için birçok test yaygın olarak kullanılmaktadır. Aslında günümüzde, CS tanısı için kullanılabilir olan biyokimyasal tarama testleri de sınırlıdır (7). Testlerin hiçbirinin %100 duyarlı veya spesifik olmadığını bilmek önemlidir ve bu nedenle yanlış tanıdan kaçınmak için büyük dikkat gösterilmelidir (12). Ayrıca, hipofiz ve adrenal görüntüleme de kafa karıştırıcı olabilir (9). CS ile ilişkili olmayan adrenal kitleler ve hipofiz adenomlarının yüksek insidansı göz önüne alındığında, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemleri sadece biyokimyasal tarama ile hiperkortizolemi tanısını doğrulandıktan sonra kullanılmalıdır (12). Diğer

taraftan, adrenal insidentalomalı hastaların %5-30'unda, aşırı kortizol hipersekresyonunun belirtileri ve semptomları olmasa da HPA aksının anormallikleri sonucunda gelişen subklinik hiperkortizolizm (SH) durumu da olabilir (13).

Birinci basamak tedavi, adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılayan mikroadenomların % 80'ini tedavi eden transsfenoidal cerrahi (TSS)'dir. Makroadenomlarda remisyon oranı daha düşüktür. Dolayısıyla, tıbbi ilaçlar, radyasyon teknikleri veya bilateral adrenalektomi gibi diğer tedavi modaliteleri, hiperkortizolizmin uzun vadeli risklerini (metabolik sendrom, osteoporoz, kardiyovasküler (KV) hastalık) önlemek için gereklidir (9).

Günümüzde, kortikotrop veya ektopik tümörlerden ACTH sekresyonu sonucunda aşırı kortizol sekresyonundan ve primer adrenal lezyonlardan aşırı kortizol sekresyonundan sorumlu genetik ve moleküler mekanizmalar da tanımlanmaya başlanmıştır. Sonuç olarak, biyokimyasal ve görüntüleme yöntemleri ile yeni tanı yaklaşımları, cerrahi ve radyoterapi tekniklerindeki ilerlemeler hastaların yönetimini geliştirmiştir. Terapötik amaç, artan morbidite ve mortaliteyi tersine çevirmek için dokudaki kortizole maruz kalmayı azaltmak ve normale getirmektir. Yeni ilaçların geliştirilmesi klinisyenlere rezidüel kortizol fazlalığı olan hastaları tedavi etmek için çeşitli seçenekler sunmaktadır (2). Güncel veriler, efektif tedaviyle sağkalımın genel popülasyondan farklı olmadığını ancak persistan ya da rekürren hastalığın genel popülasyondaki riskten 2,8-16 kat daha fazla kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir (14,15).

Tedavi edilmediği takdirde önemli morbidite ve mortalite nedeni olan endojen kaynaklı CS'de semptomlar ile tanı arasında geçen süre yılları bulmaktadır. Tarama, tanı ve ayırıcı tanı aşamasında kılavuzlar yetersizdir. Tetkik aşamasında yaşanan zorluklar yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada birinci amaç, tarama ve tanı aşamasında kullanılan deksametazon süpresyon test (DST)'lerinin sonuçlarının değerlendirilmesi, kesim değerlerinin incelenmesi, etiyolojik, klinik özellikler ile bu değerlerin arasındaki ilişkinin ortaya konulması ve ikinci amaç da özellikle doğrulama için kullanılan düşük doz DST'de tek bir merkez verilerinden yola çıkılarak klinik pratikte fayda sağlayacak bizim merkezimizin kesim değerinin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Cushing Sendromu Tanım

Cushing sendromu (CS), yüksek seviyelerde glukokortikoidler (GK)'lere kronik maruziyet sonucu ortaya çıkan nadir bir hastalıktır (1). CS hastalarında vücut kompozisyonu, lipid, karbonhidrat ve protein metabolizması önemli ölçüde etkilenmekle birlikte psikiyatrik bozukluklar ve bilişsel işlev bozukluğuda sık görülür (16).

2.2. Epidemiyoloji

Cushing sendromunun yıllık insidansı 0.7-2.4/milyon, prevelansı 39.2/milyondur (17,18). Birleşik Devletler'de yapılan bir çalışmada insidans Avrupa çalışmalarına göre daha yüksek olup 6.2-7.6/milyon olarak bulunmuştur (19). Kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazla görülmektedir (20).

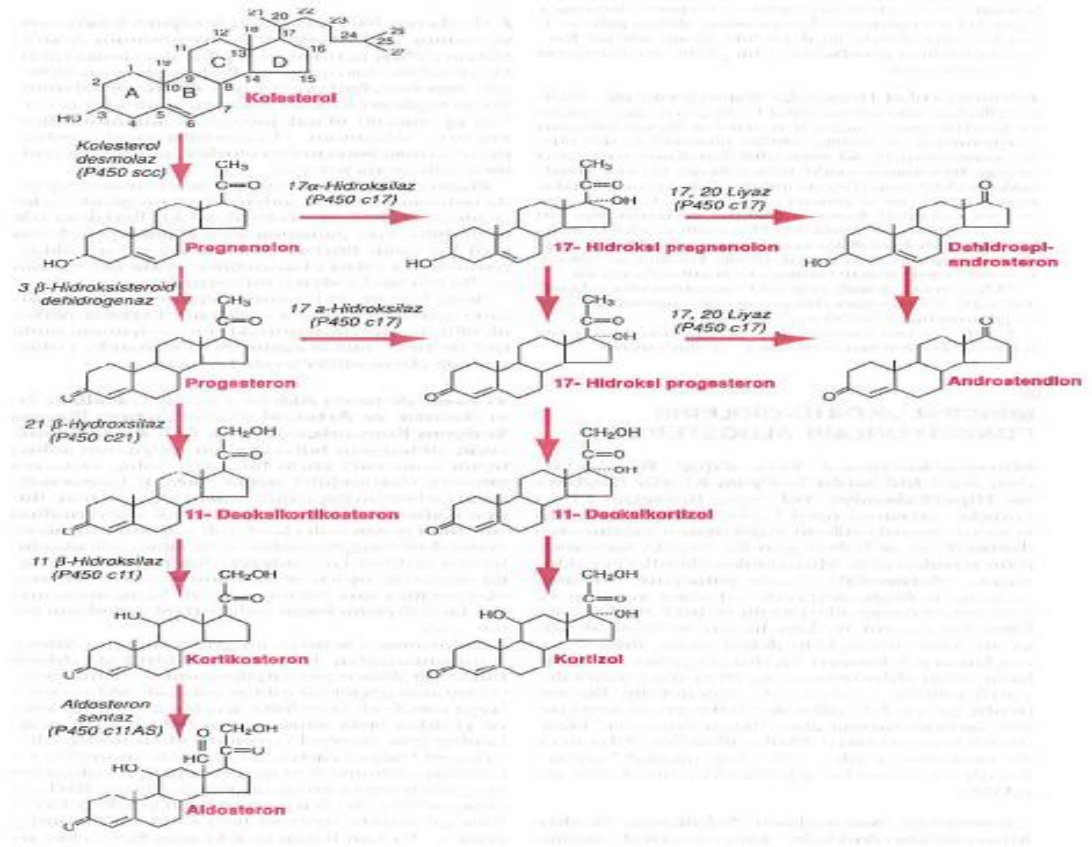
2.3. Fizyopatogenez

Adrenal bezler, adrenal korteks ve adrenal medulla olmak üzere 2 bölümden oluşur. Adrenal medulla sempatik sinir sistemi ile ilişkili olup katekolaminler salgılanır. Adrenal korteks ise 3 farklı tabakadan oluşur. Kapsülün hemen altında yer alan tabaka zona glomerülosadır. Aldosteron salgılanmasından sorumludur. Korteksin en derinde yer alan tabakası zona retikülaristir. Adrenal androjenler, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve androstenedion ile az miktarda östrojen ve bazı GK'ler salgılanır. Ortada yer alan ve bezin %75'lik kısmını oluşturan en geniş tabaka zona fasikülatadır. Bu tabakadan GK'ler ile az miktarda adrenal androjenler ve östrojen salgılanır (21).

Bu hücrelerin salgıları büyük ölçüde adrenokortikotropik hormon (ACTH) aracılığıyla hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aks tarafından kontrol edilir. ACTH ön hipofiz bezinden salgılanır. Hipofizden salgılanan serbestleştirici faktörlerle kontrol edilen diğer hipofiz hormonları gibi ACTH salgısı da serbestleştirici bir faktörle kontrol edilir. Buna kortikotropin releasing hormon (CRH) denir. CRH

salgılayan nöronların gövdeleri başlıca hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinde yerleşmiştir. Bu çekirdek limbik sistem ve beyin sapının daha aşağısından birçok bağlantılar alır. Hipotalamusun median eminensinden hipofizin portal sisteminin primer kapiller pleksusuna salgılanır ve sonra ön hipofiz bezine taşınarak ACTH salgılanmasına neden olur. CRH yokluğunda ön hipofiz bezi çok az miktarda ACTH salgılayabilir (21).

Adrenokortikal hücreler üzerine ACTH'nin başlıca etkisi hücre zarında adenilat siklazı aktive etmektir. Bu hücrelerin sitoplazmasında ikinci haberci sinyal sistemi olan cAMP oluşumunu uyarır ve adrenokortikal hormonların yapımına neden olan hücre içi enzimleri aktive eder. ACTH ile adrenokortikal salgıyı kontrol eden aşamalardan en önemlisi protein kinaz A enziminin aktivasyonudur. Bu enzim ilk aşama olan kolesterolün pregnenolona dönüşümüne neden olur (21).



Şekil 1. Steroid hormonların adrenal korteksteki sentez basamakları (21)

Adrenal korteksten salgılananlar dahil insandaki steroid hormonların tümü kolesterolden sentezlenir. Steroid sentezinde kullanılan kolesterolün yaklaşık %80'i

dolaşımda bulunan düşük dansiteli lipoproteinler (LDL)'den sağlanır. Kolesterolün adrenal hücreye taşınmasını düzenleyen geri bildirim mekanizmaları mevcuttur. ACTH, adrenokortikal hücrelerdeki LDL resptör sayısını ve LDL'den kolesterol serbestleşmesini sağlayan enzimlerin aktivitesini artırır. Adrenal korteksin ACTH tarafından uzun süreli uyarılması, salgılamayı artırmanın yanı sıra, kortikal hücrelerde, özellikle de kortizol ve androjenlerin salgılandığı zona fasikülata ve zona retikülariste hipertrofi ve proliferasyona neden olur (21).

Steroid hormonların sentez basamaklarında yer alan tek bir enzimin değişikliği bile çok farklı tiplerde ve oranlarda hormon yapımına neden olabilir. Örneğin, bu enzimlerden sadece birinin aktivitesindeki değişiklik, androjenlerin aşırı miktarda üretilmesine neden olabilir (21).

2.4. Etyoloji

2.4.1. Ekzojen Cushing Sendromu

Cushing sendromunun en sık nedeni aşırı ekzojen GK kullanımıdır. Ekzojen CS'de görülen semptomlar endojen CS'li hastalardaki semptomlara benzerdir. Farklı olarak, ekzojen CS daha hızlı gelişir ve belirtiler yüksek doz GK başlanmasından kısa bir süre sonra ortaya çıkar (11).

Eksojen CS'yi dışlamak için iyi bir öykü almak gereklidir. Kullanılan steroid oral, parenteral, inhaler, rektal, topikal yoldan uygulanmış olabilir. Hidrokortizon kullananlar dışında diğer GK'leri kullananlarda serum kortizol düzeyi ve plazma ACTH düzeyi baskılanmış olarak saptanır. Kortizol ölçümü ideal olarak, likit kromatografi tandem kütle spektrofotometri (LC-MS/MS) yöntemi ile yapılmaktadır. Çünkü bu yöntemle diğer sentetik steroidler ile çapraz reaksiyon önlenmiş olur. Bu yöntem ekzojen olarak kullanılan diğer faktisiyöz GK'lerin belirlenmesine de imkân verir (22).

Romatoid artrit gibi kronik inflamasyonu bulunan hastalar sıklıkla GK'ler ile tedavi edilirler. Uzun süreli yüksek doz GK kullanımı sonucunda bu hastalarda CS gelişebilir (21).

Bazı ilaçlar kortizolün metabolizmasını değiştirerek CS'ye neden olabilir. Örneğin, yapılan bir çalışmada, antiretroviral bir ilaç olan ritonavirin inhale edilen veya intranazal kullanılan kortikosteroidlerle birlikte uygulanması sonucunda

ritonavir tarafından güçlü CYP3A4 inhibisyonuna bağlı olarak plazma kortikosteroid düzeylerinde artışa neden olduğu görülmüş ve CS gelişmiştir (23).

2.4.2. Endojen Cushing Sendromu

Endojen CS ise adrenal korteks tarafından üretilen GK'lere kronik ve aşırı miktarda maruz kalma sonucu gelişir (24). Endojen CS'li olguların %85'i ACTH bağımlı olgulardır. Bu grup ACTH salgılayan hipofiz adenomuna bağlı CH (%70), hipofiz dışı tümöre bağlı ektopik ACTH sekresyonu yapan tümörler (%10), çok nadiren CRH salgılayan ektopik bir tümör veya ACTH kaynağı belirlenemeyen grup (%5) olarak sınıflandırılır. CS'li olguların %15'i ACTH bağımsız adrenal kaynaklı olgulardır. Bu grup içinde adrenal adenom %10, adrenal karsinom %5 oranındadır. Çok nadiren makronodüler adrenal hiperplazi, McCune-Albright sendromu ve primer pigmente nodüler adrenal hastalık görülür (18,24).

Adrenal adenomların insidansı yaklaşık 0.6/milyon/yıl oranındadır. Kadınlarda daha sık görülmekle birlikte en sık 35 yaş civarında görülür. Adrenal kanser insidansı ise yaklaşık 0.2/milyon/yıl 'dır (25).

ACTH bağımsız grup içinde bazı durumlarda genetik yatkınlık söz konusudur. Kortikotropin bağımsız makronodüler adrenal hiperplazide, adrenal tümörlerin bilateral doğası nedeniyle, germline genetik yatkınlık hipotezi ortaya atılmıştır. Ailesel multiple tümör sendromlu hastaların küçük bir alt grubunda da kortikotropin bağımsız makronodüler adrenal hiperplazi bildirilmiştir. Kortikotropinden bağımsız makronodüler adrenal hiperplazi olan hastaların önemli bir kısmında ARMC5 mutasyonları saptanmıştır (26).

Aşırı kortizol sekresyonu sonucunda CS'nin geliştiği makronodüler adrenal hiperplazide, adrenokortikal nodüllerin çapı 10 mm'den büyük, sıklıkla 30-40 mm çapındadır ve nodüllerin 40-60 yaşında, kortikotropin düzeyi baskılanmış olan CS'li hastalarda teşhis edilmesi tipiktir (26,27). Çünkü bu vakalarda tümör büyümesi ve kortizol disregülasyonu yavaş seyreder (28).

Genetik özelliğin görüldüğü diğer bir durum olan McCune-Albright sendromunda, bilateral adrenokortikal nodülü olan küçük çocuklarda G-protein subunit α_s (GNAS) kodlayan genin mozaik mutasyonları gözlenmiştir (29). Sporadik adrenal adenomlar ve karsinomlar, TP53 geninde disfonksiyon gösterebilirler.

Cushing hastalığında da kalıtsal bir durum olabilir. Multiple endokrin neoplazi tip 1 (MEN1) ve ailesel izole hipofiz adenomları (FIPA), hipofiz adenomlarının %5'ini oluşturmaktadır. Bugüne kadar sadece 2 CH vakası, AIP geninde mutasyonlarla ilişkili olarak tanımlanmıştır. CH ile genetik ilişkinin bir örneği de, CDKN1B genindeki mutasyona bağlı MEN1 benzeri bir sendrom olan MEN4'ün bir parçası olarak bildirilmiştir (30). Ubikuitine özgü proteaz 8 (USP8) genindeki somatik mutasyonlar da CH'ye neden olan kortikotrof tümörlerde sık görülür (31).

PRKAR1A mutasyonlarına bağlı Carney kompleksi, özellikle bilateral adrenal hiperplazi nedeni olarak CS ile ilişkilidir. Son zamanlarda PDE11A, PDE8B gibi genlerin de katılımı CS'nin genetik patofizyolojisi spektrumunu genişletmiştir (30).

ACTH bağımlı CS grubunda, kortikotrof adenomdan ACTH hipersekresyonu CH'ye neden olur (18,32). İlk olarak 1932'de Harvey Cushing tarafından tanımlanan CH, CS'nin en sık görülen nedenidir (32). Tipik olarak üçüncü ve dördüncü dekatta teşhis edilir ve kadınlarda erkeklerden sekiz kat daha sık görülür (33).

HPA aksının normal kortizol geri bildirim mekanizmasının bozulması, sirkadiyen ritmin kaybı, aşırı kortizol üretimi ve hiperkortizolizm ile sonuçlanır (34). CH'de, HPA aks ve kortizol sirkadiyen ritminde bozulma, serum ve idrar kortizol düzeylerinde artış ile karakterizedir. CH'ye neden olan hipofiz tümörü genellikle bir adenomdur, çok nadiren hipofiz karsinomu görülür. Hipofiz adenomu vakalarının %90'ından fazlasında mikroadenom, %10'undan daha azında makroadenom saptanır (18,35). Mikroadenomların maksimum çapı 1 cm'den daha azdır ve lokalize edilmesi zor olabilir (36). Radyolojik muayenede mikroadenomlu olguların %40 kadarı görülemez. Makroadenomlar ise hızlı büyümesi ve çevredeki yapılara invaze olması ile karakterize agresif davranış gösterebilirler (18,35). Makroadenomlu olgularda hiperkortizolizmin bulgu ve semptomlarına ek olarak, baş ağrısı, görsel semptomlar ve hipofizin normal fonksiyonunun bozukluğunu içeren çevre yapılar üzerindeki mekanik etkinin belirtileri de görülür (37).

Hipofiz dışı bir tümörden ektopik ACTH salınımı CS'li olguların yaklaşık %10'unu oluşturur (38,39). Ektopik ACTH sendromu (EAS), erkeklerde sıktır ve genellikle pik insidans yaşı 40-60'dır (40). EAS, sıklıkla malign olan çeşitli ekstrapitüiter tümörlerden kaynaklanır. Ektopik CS ile ilişkili en sık görülen tümörler; küçük hücreli akciğer karsinomları (KHAK), bronşiyal karsinoidler, timik

karsinoidler, pankreatik nöroendokrin tümörler, medüller tiroid karsinomları ve feokromositomalar dahil olmak üzere nöroendokrin tümörlerdir. KHAK'ler hızlı teşhis edilebilmesine rağmen, diğer tümörlerin lokalizasyonu zor olabilir (41).

Ektopik CS'nin tedavi seçimi, tümörün tanımlanmasına, lokalizasyonuna ve sınıflandırmasına bağlıdır. En etkili tedavi seçeneği cerrahi rezeksiyondur ancak metastatik hastalıkta veya okült tümörler varlığında bu tedavi her zaman mümkün olmayabilir. Primer cerrahi tedavi başarısız olan EAS'li hastalarda, kortizol üretimini azaltmak, bilateral adrenalektomiye gidişi önlemek için medikal tedavi yapılabilir (42).

2.5. Klinik

Hastaların tümü her özelliği taşımaz. Özelliklerin ağırlığı ve sayısı hiperkortizolizm süresi ve ağırlığıyla ilişkilidir. Çoğu belirti ve bulgunun nonspesifik olması ve genel popülasyonda yaygın olarak görülmesi nedeniyle tanı; psikiyatrik hastalıklar, polikistik over sendromu (PCOS), metabolik sendrom, obezite, fibromiyalji, akut hastalık tablolarıyla karışabilir. Hiperkortizolizmin ağırlaşması, hipertansiyon (HT), glukoz intoleransı, enfeksiyonlar, psikiyatrik rahatsızlıklar, bilinç bozuklukları ve hiperkoagülabiliteye neden olabildiği için bu tedavi edilebilir bozukluğun doğru tanısı morbidite ve mortaliteyi azaltmak açısından önemlidir (43).

Hiperkortizolizmin tipik özellikleri arasında kilo alımı, şiddetli yorgunluk, kas güçsüzlüğü, yüksek tansiyon, depresyon, kognitif bozukluk, morumsu cilt striaları, kolay morarma, hiperpigmentasyon, libido kaybı, diyabet, hirsutizm, akne ve adet bozuklukları sayılabilir (24,34,44,45,46).

GK'ler, hepatik glukoneogenezi artırır, periferal hücrelerde glikoz kullanımı azaltır, buna bağlı kan glikoz konsantrasyonunu artırır. Böylece insülin salınımı artar ancak patogenezi net anlaşılamamakla birlikte yağ dokusundan mobilize olan yüksek miktardaki yağ asitlerinin insülinin dokulardaki etkisini bozması üzerine, periferik dokularda insülin direnci gelişir (21). Subklinik CS ve tip 2 Diabetes Mellitus (DM)'lu hastalar; santral obezite, HT, insülin direnci ve dislipidemi gibi ortak özelliklere sahiptirler. Hiperkortizolizm ve tip 2 DM arasındaki bu yakın ilişkiye rağmen, diyabetik hastalarda CS'nin prevalansı ile ilgili veriler sınırlıdır (47). Çalışmalara göre, CS'de tip 2 DM prevalansı %30-60 ve bozulmuş glikoz toleransı %20-50'dir (48,49).

Hiperkortizolizme bağlı başlıca tipik özelliklerden ince deri, kolay yaralanma ve proksimal kas güçsüzlüğü protein katabolizması ile ilgilidir (6). GK'lerin etkisi ile karaciğer ve plazma proteinleri hariç vücuttaki doku proteinlerinde belirgin azalma meydana gelir. Kaslardan protein kaybı ağır güçsüzlüğe neden olur (21). GK artışı ile fibroblastlar inhibe olur, kollajen ve konnektif doku kaybı gelişir, bu durum deri incelmesi, kolay morarma, stria oluşumu ve kötü yara iyileşmesi ile sonuçlanır (40). CS'de erişkinlerde özellikle kas atrofisi ve mor strialar önemli bulgu olarak karşımıza çıkarken, çocuklarda büyüme geriliği önemli bir bulgu olup sıklıkla mevcuttur (24). Çocuklarda aşırı kilo alımı hastaların %90'ında görülürken, büyüme geriliği hastaların %83'ünde görülür (50). CH geçici bir immün yetmezlik durumu ile karakterizedir (51). Lenf dokularındaki protein sentezinin azalması ve lökosit fonksiyonlarının bozulması sonucunda immün sistem baskılanarak enfeksiyonlara yatkınlık olur (21). Enfeksiyöz hastalıklar CH'nin önemli bir komplikasyonudur ve sepsis CH'de en yaygın ve en ağır ölüm nedenlerinden biridir (52).Kortizol fazlalığına bağlı mantar enfeksiyonu riski artmıştır. Fırsatçı enfeksiyonlar, özellikle de invaziv fungal enfeksiyonlar, CS'nin korkunç bir komplikasyonudur, bu enfeksiyolar ölüm riskinin artmasıyla ilişkili olan sepsisin de sıklıkla nedenidir (53,54,55).

CS'de, trigliserit ve total kolesterol düzeylerinde artış ile birlikte çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) dolaşımında artış olurken yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) değişken düzeylerde olabilir (56).

Kortizol kemik yapımını azaltır, kemik rezorbsiyonunu uyarır. Kalsiyum metabolizması üzerine de etkilidir, barsaktan kalsiyum emilimini azatır. Bu durum sekonder hiperparatiroidizme yol açar. GK'ler ayrıca idrar kalsiyum atılımını artırarak kalsiüriye, tübüler fosfor emilimini azaltarak fosfatüriye neden olur (40). Endojen CS, kemik kaybı ve artmış kırık riski ile ilişkilidir (57). Remisyonda CS'li hastalarda ise hem uzun süreli postoperatif GK replasman tedavisi hem de aktif hastalık süresi düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile ilişkili bulunmuştur (58). GK'lere bağlı osteoporoz, sekonder osteoporozun en sık nedenidir (59). CH olan olgularda osteoporoz prevelansı yüksektir. Kadınların %32'sinde erkeklerin %47'sinde rastlanır (60). Klinik ya da subklinik her türlü hiperkortizolizm kemik metabolizmasını etkiler ve fraktürlere neden olabilir (61). Fraktürler genellikle vertebrada görülür ve endojen CS'li hastaların %30-50'sinde görülebilir. Bu durum hastalık süresiyle de yakından ilişkilidir (62).

GK'ler, kardiyak outputu, periferik damar tonusunu, adrenerjik reseptörlerin çalışmasını artırırlar. Mineralokortikoid (MK) reseptörler üzerinden sodyum retansiyonu, hipokalemi ve HT'ye neden olurken, GK reseptörler üzerinden kardiyak outputun artışı ile ya da tuz ve sıvı tutulumuna bağlı doğrudan renal etki ile glomerüler filtrasyon hızını (GFR) artırırlar (40).

CS'de gözlenen yüksek ölüm oranının nedeni, temel olarak kardiyovasküler (KV) komplikasyonlardan kaynaklanmaktadır (24). CS'li hastalar, HT, glukoz ve lipid anormallikleri ile visseral obezitenin görüldüğü metabolik sendromun tipik özelliklerine sahiptir ve bu durumlar artmış KV riske yol açmaktadır (63,64). Hastalık remisyonundan yıllar sonra bile KV morbiditenin devam ettiği gösterilmiştir (65,68). CH için tedavi edilen hastaların %27'sinde 5 yıllık takipte aterosklerotik plaklar görüldüğü tespit edilmiştir (65). Bunların dışında, CH'de sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyon da görülebilir (67).

Yakın zamanda yayınlanmış bir başka popülasyona dayalı kohort çalışmasında, CS nedeniyle tedaviden sonraki ilk yılda, akut miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, inme ve venöz tromboemboli (VTE) açısından risk artışı normal popülasyona göre daha fazla görülmüştür. Aynı çalışmada, uzun dönem takipte akut miyokard infarktüsü riski, CS için tedavi edilen hastalarda yaklaşık dört kat daha fazla bulunmuştur (66).

CH olan bireyler, hemostatik parametrelerde çeşitli anormallikler gösterirler ve aktif hastalığı olanlarda tromboza eğilim artmıştır (69). Kortizol seviyelerinin artışı, karaciğer tarafından fibrinojenin ve endotelyal hücreler tarafından von Willebrand faktörü gibi çeşitli pıhtılaşma faktörlerinin sentezini uyarır. GK'ler ayrıca fibrinolitik sistemin ana inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1'in sentezini de upregüle eder (70).

van Zaane ve arkadaşları, endojen hiperkortizolizmin pıhtılaşma ve fibrinolizis üzerindeki etkileri ile ilgili literatürü incelemişler ve VTE'nin, CS hastalarının %0–1.9'unda ölüm nedeni olduğunu bildirmişlerdir (71). VTE'nin genel nüfustaki insidansı yılda 1000 kişide 1.0–2.0 iken, CH olan vakalarda insidansı yılda 1000 kişide 2.5-3.1 olarak bildirilmiştir (71,72). Ekzojen GK'ler, prokoagülan ve antikoagülan yolları etkileyebileceğinden, suprafizyolojik GK dozu ile kronik olarak tedavi edilen hastalarda da VTE riski değerlendirilmelidir (73).

Endojen CS'de HT oluşumundan, GK'lerin MK etkileri, renin anjiotensin sisteminin aktivasyonu, endotelin-1 ve eritropoetin düzeylerinin artışı gibi

vazokonstriksiyonu artıran, nitrik oksit sentetaz aktivitesinin ve prostasiklin üretiminin azalması gibi vazodilatasyonu azaltan durumlar sorumludur (74). Endojen CS'li erişkin hastalarda HT prevalansı yaklaşık %80'dir, EAS'li hastalarda %95'e yükselir, çocuklarda ve ergenlerde ise yaklaşık %47'dir (60,75).

Fasyal pletore artmış olan ortalama kan hacminin göstergesidir. Aktif hastalığın bir işaretidir bu nedenle CS için yapılan bir cerrahinin başarısını gösteren bir işaret olarak fasyal pletorede azalma izlenir (1).

Trunkal obezite, yanaklarda yağ birikimi ve ay dede yüzü, dorsoservikal bölge (buffalo hump) ve supraklaviküler bölgelerde yağ yastıkçıkları, visseral adipozite artışı şeklinde yağ dağılımı görülür (76,77). Nadiren epidural boşlukta yağ birikimi olabilir, bu durum nörolojik defisitlere neden olabilir (78). Retrorbital yağ birikimi ise ekzoftalmi olarak kendini gösterir (79).

Kortizol, gonadotropinleri ve gonadal fonksiyonları da etkiler. Erkeklerde gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) azalır, libido azalması olur. Kadınlarda GnRH'ye luteinize edici hormon (LH) yanıtı baskılanmıştır, bu nedenle GK'ler ovulasyonu engeller ve amenoreye neden olur (40). Hormonların bir kısmının androjenik etkinliği nedeniyle akne ve hirsutism gelişir (21). Şiddetli hirsutizm ve virilizasyon, adrenal karsinomu kuvvetle düşündürmelidir (80).

Erkeklerde yüksek sistolik kan basıncına eğilim, yüksek hemoglobin değerleri, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk ve yağlı karaciğer ile daha yüksek sıklıkta karşılaşılabilir (81).

Aktif CS'li hastalarda önemli psikiyatrik problemler görülür (82). GK artışı ile başlangıçta öfori olurken, kronik maruziyet durumunda irritabilite, emosyonel labilite, depresyon, psikoz gibi çeşitli psikolojik bozukluklar görülür. Hafıza ve konsantrasyon gibi bilişsel fonksiyonlarda bozukluk ile birlikte iştah artışı, libido azalması ve uyku bozuklukları da görülebilir (40). Hastaların % 80'inde kaygı vardır ve %70'inde majör depresyon görülür (83). Yaygın olmamakla birlikte, manik veya hipomanik belirtiler ortaya çıkabilir ve hastalığın erken belirtisi olabilir (84).

Hiperkortizolizm ile kognitif bozukluğun derecesi ve azalmış hipokampal volüm arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (85). Beyinde hipokampus öğrenme ve hafıza ile ilgili bölümdür ve GK reseptörleri bu bölgede oldukça fazladır (86). Yapılan bir çalışmada, CS'li hastalarda görsel ve işitsel hafızanın kontrol grubuna göre daha kötü olduğu ve ciddi hafıza problemi olan hastalarda hipokampal volümde azalma olduğu tespit edilmiştir (87).

Frontal kortekste GK reseptörleri açısından zengindir ve karar verme, duygusal stres yanıtı gibi bilişsel fonksiyonlardan sorumludur (88,89). Yapılan başka bir çalışmada, kortizol düzeyinin artmasının, hastanın tercihlerini değiştirebileceği ve mantıklı seçimler yapmasını zorlaştırabileceği gösterilmiştir (90). Hiperkortizolizmi aktif olanlar ve düzelenler karşılaştırıldığında ise bu bölgedeki değişikliklerin düzelmediği görülmüştür (91).

Klinik fenotip her zaman net değildir. Özellikle aşırı kilolu, bozulmuş glukoz toleransı ve HT mevcut olan bireylerde şüphe oluşmalı ancak metabolik sendromlu bu hastalarda, özellikle genç ve konvansiyonel tedaviye dirençliyse CS için tarama yapılması gereklidir (24). Örneğin, 201 hastanın incelendiği bir çalışmada, Hba1c >%7, vücut kitle indeksi (VKI) >25, HT hikayesi veya tansiyon arteryel >140/90 mmHg kriterlerinden en az 2 tanesine sahip hastalar hiperkortizolizm açısından taranmış ve hiçbirinde CS saptanmamıştır (92). Bunun için tip 2 DM'li hastalarda CS prevelansının düşük olması ve hiperinsülinemik bireylerde muhtemelen hiperaktif bir HPA aksının varlığı nedeniyle rutin CS taraması önerilmez (93). Bir diğer örnekte, toplam 369 obez ve aşırı kilolu hastayı içeren bir çalışmada, obezite dışında CS'de görülen belirti ve bulgular göz önünde bulundurulmadığında yanlış pozitiflik oranı yüksek bulunmuştur (94). Bu durum obez hastalarda olağan dışı veya CS için progresif özellikler olmadan CS açısından taranma yapılmaması gerektiğini vurgulamaktadır (6).

2.6. Psödocushing

HPA aksının sekonder olarak aktive olduğu kontrolsüz diyabet, ciddi obezite, alkol bağımlılığı, depresyon, psikoz gibi hastalıkların varlığında CS tanısı zorlaşır (6). Yapılmış bazı çalışmalara göre, CS'nin tanısı semptomların ortaya çıkışından yaklaşık 2 yıl sonra konulabilmektedir (4,5). Bu hastalar endokrinolojiden önce aile hekimliği, psikiyatri, dahiliye ve jinekoloji gibi başka branşlara gitmektedirler (5).

Anormal kortizol sekresyonunun bu hastalarda HPA aks hiperaktivitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (95). Ayrıca kronik egzersiz, malnütrisyon ve fiziksel stresin de fizyolojik hiperkortizolizm nedeni olduğu unutulmamalıdır (6).

GK reseptörleri üzerinden GK'ler, preadipositlerin farklılaşmasına yardımcı olarak lipolizi stimüle ederler. Bu reseptörler visseral dokuda subkutan

dokuya göre daha fazla bulunurlar (96). Bu nedenle, HPA aks parametrelerinin değişiminde en sık sonuçlardan biri de trunkal obezitedir (97). Santral obezitesi olan bireylerde saptanan ilk değişikliklerden biri hepatik 5-α redüktaz enzimi etkisiyle kortizol klirensinin artışıdır. Kortizolün metabolik yıkımındaki artış, kortizol üretiminin artışına neden olarak, artmış HPA aks aktivitesi ve artmış CRH ile ACTH stimülasyonuyla sonuçlanır. Bu nedenle kortizolün farmakokinetik parametreleri ve üriner konsatrasyonu intraabdominal yağ miktarıyla ilişkilidir (97,98). Hücre içi kortizol konsantrasyonları sadece plazma seviyeleriyle belirlenmez. Özellikle karaciğer ve adipoz dokuda, inaktif kortizonun aktif kortizole dönüşmesini katalize eden 11beta-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 (11β-HSD1) aktivitesi de hücre içi kortizol düzeyi için önemlidir. GK'lerin yağ doku üzerindeki etkileri ile kortizol fazlalığının visseral yağ depolanmasına sebep olduğu düşünüldüğünde, günümüzde 11β-HSD1 inhibitörleri obezite ile ilişkili hastalıkların tedavisinde test edilmektedir (99). Obez hastalarda raporlanan en kesin değişiklikler artmış üriner serbest kortizol (UFC) atılımıdır (98). Obez hastaların %2-13'ünde 1mg DST'de yanlış negatif yanıt görülür. Bu bireylerde sirkadiyen ritimde kaybolmuştur (94,100).

PCOS'da temel özelliklerinden olan menstrüel anormallikler, visseral obezite, insülin direnci, hiperandrojenizmin klinik ve biyokimyasal bulguları, CS'li kadınların büyük çoğunda görülmektedir (101). PCOS'da da 5-α redüktaz veya 11β-HSD1 gibi enzimlerin etkisiyle tüm adrenokortikal prekürsörler artar. Bu durum kortizol ve metabolitlerinin artışına yol açarak HPA aksın bozulmasına neden olur (102). ACTH ile korelasyon kaybolur (103). PCOS'lu kadınlarda artmış UFC, 1mg DST'ye anormal yanıt ve sirkadiyen ritmin bozulduğu gözlenmiştir (101).

Aşırı alkol alımında ya da akut alkol çekilmesinde HPA aksı aktive olur, CRH ve arginin vazopressin hormon artarak ACTH'nin yükselmesine ve buna bağlı olarak kortizol düzeylerinin artmasına yol açar (104). Uzun süreli alkolizmde, alkol alımı ve çekilme arasındaki sikluslarda, kronik hiperkortizolizme bağlı negatif feedback mekanizma devreye girer, azalmış hipotalamik CRH ve CRH'ye karşı azalmış hipofizer yanıt görülebilir (105). Alkol tüketim aralıklarında, ACTH normal aralığın altına düşebilir (106). Alkol kullanan hastalarda çoğunlukla düşük doz DST'de yetersiz baskılanma olur. Kortizolün sirkadiyen ritmi aktif alkol alanlarda korunmakla birlikte az alkol alanlarda kaybolmuş olabilir. UFC, alkol kullanımı olan bireylerde 2 kat kadar yüksek olabilirken, yoksunluk döneminde kademeli olarak azalır (107).

Sonuç olarak, psödocushing tanısında, CS'de ilk aşama testler olan UFC, gece yarısı kortizolü, düşük doz DST, psödocushingli bireylerde yanlış pozitif cevaplara yol açabilir. Tarama testlerinin kesim noktaları spesifiteyi artırmak amacıyla değişken olabilir fakat bu kaçınılmaz olarak sensiviteyi azaltacaktır. Endişe verici nokta, endojen CS'de tanı uzun zaman almaktadır. Bu durumda 2. basamak testlerin kullanımı gündeme gelir. Psödocushing için deksametazon-CRH testi ve desmopressin testi gibi hangi testin kullanılacağı merkezin deneyimine bağlı olmakla birlikte, her ikisi de %100'e yakın tanısal doğruluk sağlar (108).

2.7. Subklinik Cushing Sendromu

Subklinik CS, etkilenen bireylerde, klinik olarak CS'nin klasik belirti ve bulguları olmadan, HPA aksının aşırı çalışması sonucu biyokimyasal olarak kortizol fazlalığı olması durumudur (109,110). İlk defa 1992 yılında tanımlanmıştır ve genellikle adrenal insidentaloma tanısı alan hastalarda tespit edilir (111). Erişkinlerde adrenal insidentaloma prevelansı %4-7 olduğu düşünülürse, subklinik CS için tüm prevelansın %0.2-2 civarında olduğu tahmin edilmektedir (112). Adrenal insidentalomalı hastaların ise %5-30'unda subklinik CS mevcuttur (110).

Bu hastalarda fazla kortizol sekresyonunun aşikar hale gelecek şekilde progresyonu nadir olduğundan, bu durumu tanımlamak için subklinik hiperkortizolizm (SH) teriminin kullanılması tercih edilmiştir. Tipik klinik semptom ve bulguların yokluğu, mevcut hormonal ölçüm yöntemlerinin güvenirliğinin düşük olması, kortizol sekresyonundaki değişkenlikler nedeniyle SH tanısını koymak oldukça zordur. Ayrıca bireylerin kortizol sensivitesi, GK reseptör polimorfizminin varlığı, 11β-HSD1 enziminin aktivitesi, doku düzeyindeki kortizol varlığına bağlı olarakta tanı zorlaşmaktadır (13). Genetik olarak, artmış GK reseptör duyarlılığı ise BCL1 ve N363S ile ilişkilendirilmiştir (113).

Son yıllarda SH ile ilgili yapılan çalışmalar daha çok ACTH bağımsız grupta özellikle adrenal insidentalomada yapılmaktadır, çünkü ACTH bağımlı grupta SH'nin nadir görüldüğü düşünülmektedir (114). SH'nin adrenal orjinli olduğunu destekleyen bulgu olan bazal ACTH seviyeleri bu hastalarda genellikle düşük olup CRH stimülasyonuna ACTH yanıtı körelmiştir (112). Buna rağmen, ACTH bağımsız olan hastalarda normal ACTH seviyelerinin de olabildiği akılda tutulmalıdır. Bu durum, ACTH'nin tanısal kullanılabilirliğini kısıtlamaktadır. Üstelik, bu durumda

bazal ACTH seviyelerinin değerlendirilmesinde CRH stimülasyonunun da herhangi bir ek avantajı yoktur. Diğer taraftan ACTH seviyeleri süprese olmaksızın olan SH varlığında, CRH testi ACTH bağımlı hiperkortizolizmi dışlamak için faydalı olabilir. UFC ise belirlemede kullanılan teknik yöntemlere bağlı problemlerin olması ve hafif kortizol yüksekliğinde güvenilirliğinin düşük olması nedeniyle SH'de kullanımı sınırlıdır (13,115). Bu nedenle, UFC, SH için yeterli bir tarama testi olarak kabul edilmemeli ve diğer testlerle birlikte kullanılmalıdır (110).

Son dönemlerde, CS'nin tanısında gece yarısı serum kortizolü yerine duyarlı ve kullanımı kolay bir belirteç olması nedeniyle gece yarısı tükrük kortizolünün kullanılması önerilmektedir. Ancak SH'nin tanısı için gece yarısı tükrük kortizolünün sensivitesinin düşük olduğu gösterilmiş olup tarama testi olarak kullanılmamalıdır (116).

Subklinik CS'yi öngörmek için dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S)'ın tanısal doğruluğunu araştırmak amacıyla adrenal insidentaloma tanısı alan 249 kişinin verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, DHEA-S'ın subklinik CS'yi saptamak için kesim değerinin <40 μg/dl alınması durumunda sensivite %68, spesifite %75 bulunmuştur. DHEA-S seviyeleri, kortizol fazlalığı ile ters ilişkili olduğu ve laboratuvar bulguları arada kalınan bireylerde, düşük DHEA-S saptanması subklinik CS'yi ayırt etmek için avantajlı olabileceği belirtilmiştir (117).

SH hastalarının yönetimi ile ilgili klavuzlar yetersizdir. SH olan adrenal insidentaloma hastalarında, metabolik bozukluk ve KV olay açısından artmış risk varlığına hastalığın tedavisinde dikkat edilmesi gereklidir. SH olmayan adrenal insidentaloma hastalarında rutin hormonal takipin önemi bilinmemektedir. Hormon fazlalığına ait klinik bulgular geliştiğinde ya da optimal medikal tedaviye rağmen metabolik durumları ve KV risk profilleri kötüleştiğinde 1 mg DST tekrar edilmelidir. Cerrahi için aday olmayan hastalarda KV risk faktörleri klinik olarak takip edilmelidir. SH olan hastalarda medikal tedavi başarısız olduğunda veya klinik bulgularda progresyon olduğunda cerrahi tedavi düşünülmelidir (118).

2.8. Tarama, Tanı ve Ayırıcı Tanı

Birinci basamak tıp hekimleri CS'den şüphelenebilir ve ilk biyokimyasal tarama testlerini yapabilirler. Hastalığın potansiyel karmaşıklığı nedeniyle, bu

sendromun ileri değerlendirme ve tedavisi uzmanlaşmış endokrinoloji merkezlerinde yapılmalıdır.

Endojen CS tanısı için ilk önce oral, parenteral, inhaler veya topikal kortikosteroidlerin ekzojen alımı dışlanmalıdır. Sendroma özgü tipik özelliklerin arandığı dikkatli bir öykü ve kapsamlı bir fizik muayene ile araştırma başlamalıdır. Laboratuvar incelemelerin kapsamı, şüphenin klinik durumuna bağlıdır. Biyokimyasal tarama sırasında, bazı hastalarda kortizol sekresyonunda epizodik veya periyodik artışlar olduğu unutulmamalıdır. Ayırıcı tanıyla ilgili daha spesifik testler sadece hiperkortizolizm doğrulandıktan sonra yapılmalıdır. CS tanısının klinik olarak şüphelenildiği ancak ilk tarama testlerinin normal olduğu durumlarda, hasta daha sonraki bir tarihte tekrar değerlendirilmeli ve invaziv işlemler ertelenmelidir (24).

Kolay zedelenme, pletore, proksimal miyopati, stria gibi CS için önemli belirleyici bulguları olanlar, yaşla uyumsuz klinik özellikleri olan bireyler (HT, osteoporoz gibi), adrenal insidentaloma tespit edilenler ve kilo artışıyla birlikte büyüme hızında yavaşlama olan çocuklarda tarama yapılmalıdır (6).

2.8.1. Başlangıç Testleri

Cushing sendromu düşünülen bir hastada başlangıç testleri; 24 saatlik UFC (en az iki ölçüm), gece yarısı tükrük kortizolü (iki ölçüm), 1 mg DST, 2 gün 2 mg (düşük doz) DST'dir (6).

Hiperkortizolizm taraması için hem UFC hem de 1 mg DST önerilmektedir. 2 gün 2 mg DST ise hipersekresyonu doğrulamak için kullanılır (119).

Diurnal ritim değerlendirmesi ve gece yarısı serum kortizol konsantrasyonlarının ölçümü hastaneye yatmayı gerektirir (6,24,120).

UFC ölçümü, 24 saatlik süre boyunca kortizol sekresyonunun değerlendirmesini sağlamakla birlikte, yanlış toplama tekniği nedeniyle idrar ölçümleri yanlış olabilir (6).

Tükrük kortizolü, bağlanmamış, biyolojik olarak aktif serum kortizolü formunu temsil eden total serum kortizolünün serbest fraksiyonunu yansıtır ve bağlayıcı proteindeki değişikliklerden etkilenmez. Bu nedenle, güvenli ve pratik bir alternatif olabilir, invaziv olmayan bir prosedür olmakla birlikte evde bile kolay toplanır, hastanede yatış masraflarını azaltır, ancak doğruluğu hala tartışılır (7).

2.8.1.1. İdrar Serbest Kortizolü

24 saatlik UFC ölçümü CS tanısı için yaygın olarak kullanılır ancak DST ve tükrük kortizolüne göre duyarlılığı düşüktür (120). UFC testinde, antikor bazlı veya yüksek performanslı sıvı kromatografi yöntemleri kullanılarak 24 saatlik bir süre boyunca hastanın idrarda serbest kortizolü ölçülür (12). Normalin üst sınırının 4 katından büyük UFC değerleri CS için tanısaldır (12,24). Normalin üst sınırı ile normalin 2-3 katı arasındaki değerler hafif hiperkortizolizm olarak değerlendirilir. Fazla kortizol düzeyleri, stres, depresyon ya da alkol kötüye kullanımı (yani psödocushing sendromu) sonrasında da ortaya çıkabilir. Diğer yandan, subklinik CS'li hastalarda UFC normal de olabilir (12).

Kortizol sekresyonunun günlük değişkenliği ve hatalı idrar toplanma olasılığı nedeniyle genellikle 3 veya daha fazla tespit gereklidir (119). Kreatinin klerensi <60 ml/dk olan hastalarda UFC testi güvenilmez olduğundan, doğru sonuç elde edebilmek ve 24 saatlik idrar toplamanın yeterliliğini değerlendirebilmek için kreatinin klirensi de ölçülmelidir (12,119). Ayrıca UFC günde 5 L'den fazla idrar çıkışı olan hastalarda yanlış yüksek olarak ölçülür (12).

Yaneva ve arkadaşları, doğru bir şekilde idrar toplama sağlanırsa, özgüllük %100 olarak ayarlandığında UFC ölçümünün duyarlılığını %45-71 olarak bildirmiştir (121). ERCUSYN çalışmasında ise, UFC'nin adrenal ve ektopik CS'de %86, hipofizer CS'de %95 duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir (122).

Digoksin, karbamazepin ve sentetik GK'ler gibi bazı ilaçlar, kortizol metabolizması üzerinde doğrudan veya dolaylı bir etkiye sahip olabildiğinden hastanın UFC test sonuçları değerlendirilirken bu ilaçların kullanımı dikkate alınmalıdır (18).

2.8.1.2. Gece yarısı Tükrük ve Serum Kortizolü

Vücuttaki kortizol seviyesi, sabahın erken saatlerinde en yüksek seviyelerde kaydedilirken yatmadan önce en düşük seviyelere inerek sirkadiyen bir patern izler (12). CS'li hastalarda kortizol sekresyonunun sirkadiyen ritmi bozulmuştur (6). Bu nedenle, gece yarısı serum kortizolünün 7.5 µg/dl üzerinde olması CS tanısında %95 diagnostik doğruluk sağlar (43). Ancak gece yarısı uykuda ölçülen serum

kortizolünün özgüllüğü düşüktür. Fiziksel olarak hasta olan olgularda da yüksek saptanır (22).

Katater takılı 263 hastanın incelendiği bir çalışmada, saat 23:00-01:00 arası multiple kan örnekleri alınarak, uyanıkken kortizol ölçümü yapıldığında eşik değerin >207 nmol/L olması durumunda duyarlılık %96, özgüllük %100 saptanmıştır. Çalışmada psödocushingli tüm olgularda UFC'ye göre daha doğru sonuçlar elde edilmiştir (123).

Tükrük kortizolü, dolaşımdaki serbest kortizolü yansıtan bir ölçümdür (22). Tükrük kortizol ölçümünü, CS için ilk basamak tanı testi olarak kullanılan birçok merkez vardır (124). Tükrük kortizol ölçümü için LC-MS/MS ölçüm yöntemlerinin kullanılması steroid ile çapraz reaksiyon problemini önleyerek ve özgüllüğü artırarak immünoassay yöntemlerin önüne geçmiştir (94).

Tükrük kortizolü değerlendirilmesinde düşük eşik değerlerin kullanılması, özellikle yaşlılarda ve tip 2 DM'li hastalarda yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceği akılda tutulmalıdır(6). Genel olarak, CS için gece tükrük kortizol ölçümü %92-100 duyarlılık ve %93-100 özgüllüğe sahiptir (6).

CS tanısında tükrük kortizolünün kullanıldığı çalışmaları içeren bir metaanalizde, 339'u CS olan toplam 947 hastanın verileri değerlendirilmiş ve tükrük kortizolünün duyarlılığı %92, özgüllüğü ise %96 bulunmuştur (124).

Yapılan başka bir çalışmada, gece yarısı tükrük kortizolü, CS tanısında UFC'den daha üstün bulunmuş olup idrar kortizolü normal olan CS'li hastalarda tanıyı teyit etmek için kullanışlı olduğu belirtilmiştir (93).

2.8.1.3. 1 mg Deksametazon Süpresyon Testi

GK'lerin ACTH'nin serum kortizolü üzerine olan negatif feedback etkisini kullanan basit bir tarama testidir (43). Yapılan çalışmalara göre, 23:00'da 1 mg deksametazon oral olarak verildikten sonra sabah 08:00'da bakılan plazma kortizolünün <1.8 μg/dl (<50 nmol /L) olması CS'yi etkin bir şekilde dışlamaktadır. Diğer yandan, CH tanılı hastaların yaklaşık %5'inde serum kortizolü, test sonrası <1.8 μg/dl olarak saptanabilir (125).

Negatif feedback mekanizmanın bozulduğu obezite gibi durumlarda yanlış pozitif sonuç oranı yüksektir. Yanlış pozitif sonuçlardan kaçınmak için, bu testi

seçici olarak kullanmak gerekir. Tip 2 DM, psikiyatrik bozukluğu olan ya da alkol kullanımı olan hastalarda 1 mg DST yerine 2 gün 2 mg DST tercih edilmelidir (13).

2.8.1.4. Düşük Doz Deksametazon Süpresyon Testi ve Deksametazon-CRH Testi

Düşük doz DST'de, 48 saat boyunca her 6 saatte bir 0.5 mg oral deksametazon verilir, deksametazon uygulamasının ikinci gününde UFC için idrar toplanır veya alternatif olarak serum kortizolü ilk dozdan 48 saat sonra 09:00'da ölçülür. UFC'nin deksametazon uygulamasından sonraki ikinci günde 10 µg/24 saat (27 nmol/24 saat) veya son doz deksametazondan sonraki sabah 09:00'da ölçülen serum kortizolü 1.8 µg/dl (50 nmol/L)'den daha az olması normal yanıt olarak değerlendirilir. Bu test doğrulama için kullanılır (24,119). Serum kortizol için bu kesim noktasının kullanımı, % 95'ten fazla duyarlılık ve özgüllük ile sonuçlanır (45).

Deksametazon-CRH testi, CS'yi psödocushingden ayırt etmede oldukça hassastır. Psödocushingli hastalar, kronik CRH stimülasyonu altında olduklarından dolayı deksametazon uygulandıktan sonra eksojen uygulanan CRH'ye künt cevap verirler. Saat 12:00'da teste başlanır, 48 saat boyunca her 6 saatte bir 0.5 mg deksametazon oral yoldan verilir. Son deksametazon dozundan 2 saat sonra 08:00'da 1 µg/kg CRH iv olarak uygulanır. CS'li hastalarda, CRH'den 15 dk sonra plazma kortizol değeri 1.4 µg/dl (38 nmol/L)'den daha yüksektir, ancak normal bireylerde ve psödocushingli hastalarda baskılanmış olarak saptanır (126).

200 CS'li hastanın ve eşit sayıda psöducushing hastasının alındığı bir çalışmada, CS olan hastaların çoğunun CRH uygulaması öncesi 1.4 µg/dl değerini aştığı ve dolayısıyla CRH'ye gerek kalmadığı görülmüştür (126,127).

Spesifiteyi artırmak için 3.9 µg/dl (110nmol/L) ve 5 µg/dl (138nmol/L) gibi değişik kesim değerleri önerilen çalışmalarda sensivitenin azaldığı görülmüştür (128,129).

Deksametazon emiliminde azalma, deksametazonun hepatik metabolizmasını hızlandıran ilaçların kullanımı (barbitüratlar, fenitoin, karbamazepin, rifampisin, meprobamat, aminoglutetimid, metakualon), östrojen tedavisi ve gebelik gibi kortikotropin bağlayıcı globülin (CBG) konsantrasyonlarını artıran durumların olması ya da psödocushing olması tüm DST'lerde süpresyonu engeller (24).

2.8.1.5. Desmopressin Stimülasyon Testi

Malerbi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, uzun süreli vazopressin analoğu olan desmopressinin CH olan kişilerde deksametazon-CRH testi gibi ACTH ve kortizol sekresyonunu sitimüle ettiği raporlanmıştır (130). CH olanlarda desmopressin belirgin ACTH salınımını artırır fakat fonksiyonel hiperkortizolizm olan hastalarda belirgin ACTH ya da kortizol cevabına yol açmaz (108).

İlerleyen dönemlerde, desmopressinin 10 μg iv uygulanması (tercihen bir V2 ve V3 vazopressin reseptörü agonisti) sonucunda, ACTH salgılanmasını CH'li hastaların %80-90'ında, nadiren normal bireylerde veya psödocushingli hastalarda artırdığı gösterilmiştir. Desmopressin kolay temin edilir, ucuzdur ve önemli yan etkilere neden olmaz. Ancak ektopik ACTH salgılayan tümörlerin %20-50'si desmopressine yanıt verir, bundan dolayı fazla ACTH'nin kaynağını ayırmada yararlılığı kısıtlıdır (23).

2.8.2. Ayırıcı Tanı

Kortikotropin ölçümü, ACTH bağımlı ve ACTH bağımsız hiperkortizolizmi ayırt etmede ilk adımı temsil eder (119). CS tanısı doğrulandıktan sonra ilk basamak plazma ACTH düzeyini 2 kez ölçmektir (22). ACTH, plazma proteazları tarafından hızla bozunduğu için, plazma ACTH seviyelerinin belirlenmesine yönelik analizler yapılırken, önceden soğutulmuş bir etilendiamintetraasetik asit (EDTA) tüpüne kan toplanmalı, buzlu su banyosuna yerleştirilmeli ve soğutulmuş santrifüjleme için laboratuvara hızlı bir şekilde verilmelidir (24).

Genellikle plazma ACTH seviyesinin <5 pg/ml olması ACTH bağımsız CS ile plazma ACTH seviyesi >15 pg/ml olması ACTH bağımlı CS ile ilşkilidir (22).

2.8.2.1. ACTH Bağımsız Cushing Sendromu

ACTH, 2-site immunoradyometrik test yöntemi kullanılarak 09:00'da ölçüldüğünde eşik değerin altındaysa adrenal tümör düşünülmelidir. Görüntüleme teknikleri tümörün lokalize edilmesi için gereklidir. Adrenal tümör şüphesi olan olgularda BT veya MRG kitleyi kolayca lokalize edebilir (119).

BT'de intrasitoplazmik lipidin varlığı, benign ve malign adrenal tümörler arasında kritik bir özelliktir. Adrenal insidentalomaların çoğunluğunu oluşturan adrenal adenomlarda düşük Hounsfield ünitesi (HU) ölçümüne sahip yüksek bir intrasitoplazmik lipid seviyesi gözlenmiştir. BT'de 10 HU'dan daha az bir yoğunluk, %71 duyarlılık ve %98 özgüllük ile bir adenomu teşhis edebilir (131).

Adrenal CS'de, CRH'ye kortizol veya ACTH cevabı genellikle çok azdır ya da cevap yoktur (24). Özellikle CRH stimülasyonundan sonra ACTH seviyelerinin düşük olduğu hastalarda, ACTH dışındaki uyaranlara bağlı makronodüler adrenal hiperplazi veya adrenal hiperplazi gibi diğer adrenal hastalıkların da olabileceği akılda tutulmalıdır (119).

ACTH bağımsız makronodüler adrenal hiperplazi mevcutsa vazopressin, gastrik inhibitör peptit, serotonin, β agonist ve LH/HCG için aberrant (normal yerleşimin dışında) reseptör mevcudiyeti olabilir. Bu reseptörlerin uyarılması aşırı kortizol sekresyonuna neden olur. Görüntülemede bir anormallik saptanmazsa primer pigmente nodüler adrenal hastalık olabileceği gibi, hidrokortizon veya kortizon asetat gibi çapraz reaksiyona neden olabilecek sentetik GK'lerin uygunsuz aşırı kullanımı da unutulmamalıdır (22).

DHEA-S kanda en çok bulunan adrenal androjendir. Serum DHEA-S seviyeleri genellikle CH'li hastalarda yüksek ya da normal aralıktadır, ancak düşük plazma ACTH nedeniyle adrenal CS'li hastalarda düşük saptanır (132,133). Bununla birlikte, serum DHEA-S' nin normal aralığının geniş olması nedeniyle CS'nin ayırıcı tanısı için birinci basamak test olarak kullanımı uygunsuz görünmektedir (133).

2.8.2.2. ACTH Bağımlı Cushing Sendromu

ACTH seviyeleri normal veya yüksekse, büyük olasılıkla neden anterior hipofiz kortikotrof adenomudur (119). CH'de ACTH değerleri genellikle normal eşik değerin üst sınırına yakın veya hemen üstünde saptanır (22). Ancak ACTH normal veya yüksek ise ektopik ACTH (veya CRH) üretimi dışlanamaz. Bu yüzden, hipofizer ve ektopik ACTH üretimi arasındaki ayırıcı tanıda yüksek doz DST (48 saatte, her 6 saatte bir 2 mg deksametazon oral yolla verilir) ve CRH stimülasyon testi kullanılan ana testlerdir (119).

Yüksek doz deksametazon, hipofiz adenomundan ACTH sekresyonunu inhibe eder ancak ektopik ACTH kaynaklarını inhibe edemez. Bununla birlikte,

duyarlılık ve özgüllük %60-80'dir (24). Yüksek doz DST ile CH'li hastaların %90'ında idrar kortizol düzeyinde %50'den fazla azalma görülürken, EAS olan hastalarda kortizol düzeyinde azalma %50'den daha azdır. Üriner kortizolün %90'dan fazla bastırılması CH tanısında %100 özgüllüğe sahiptir (20). Eğer adrenal CS'de, yüksek doz DST yapılırsa, kortizol supresyonu olmaz, çünkü kortizol sekresyonu otonomdur ve ACTH sekresyonu zaten çok düşüktür ve daha fazla azaltılamaz (24).

CRH, hipofizer ACTH için güçlü bir uyarıcıdır çünkü hipofizer fakat ektopik olmayan ACTH salgılayan tümörler genellikle CRH reseptörlerine sahiptir ve CRH uygulamasına abartılı ACTH kortizol cevabı olur, ancak ektopik ACTH üretimi olanlarda abartılı yanıt olmaz (119,134). CRH stimülasyon testinde, CH'de %50'den fazla akut ACTH artışı veya %20'den fazla kortizol artışı olması pozitif yanıt olarak değerlendirilir. ACTH için %86 hassasiyet ve %95 özgüllük, kortizol için %91 duyarlılık ve %95 özgüllük elde edilmiştir (135).

ACTH bağımlı CS olan hastalarda kontrastlı sella MRG çekilmelidir (136). Adenomlar normal hipofiz bezi ile karşılaştırıldığında tipik olarak, kontrast sonrası T1 görüntülemede hipointens, T2 görüntülemede hiperintensdir. MRG, hipofiz ACTH mikroadenomu varlığına rağmen CH olan vakaların %40'ında negatif olabilir, bu nedenle tanı koymak için ek yöntemler gerekebilir (136). Ektopik ACTH üreten küçük kitleleri tanımlamak için BT ve MRG'ye ek olarak, somatostatin reseptör sintigrafisi gibi görüntüleme teknikleri de kullanılabilir (119).

CH şüphesi yüksek, dinamik testler belirsiz, MRG negatif ise CH'nin ektopik ACTH sekresyonundan ayırt edilmesini sağlamak için inferior petrosal sinüs örneklemesi (IPSS) yapılabilir (136). Bilateral inferior petrosal sinüs örneklemesi (BIPSS) duyarlı ve spesifiktir ve bu nedenle CH'nin tanısı için altın standart testtir (137). ACTH mikroadenomu tanısında %92-100 duyarlılık ve özgüllük sağlar (137). BIPSS testi sırasında, CRH uygulanmasını takiben inferior petrosal ve kavernöz sinüsler ile periferik venöz kandan, ACTH ölçümü için seri endovasküler venöz kan örneklemesi yapılır. Geniş interkavernöz ağa rağmen, hipofiz venöz drenaj sıklıkla tek taraflıdır ve yanlış negatifliklerden kaçınmak için bilateral venöz örnekleme gerektirir (136,137)

1999 yılında yapılan bir çalışmada, bir tarafın kontralateral tarafa göre 1.4 kat daha yüksek bir ACTH seviyesi göstermesi durumunda, hastaların %60-84'ünde mikroadenomun lateralitesini doğru bir şekilde tahmin ettiği bildirilmiştir (138).

Günümüzde ise, bazal santral/perifer ACTH oranı >2 ve CRH sonrası santral/perifer oranı >3 ise hipofizer ACTH bağımlı CS lehine olduğu kabul edilmektedir (139).

BIPSS'de kateterizasyon ile ilgili problem, venöz drenaj anomalisi veya yetersiz tekniktir. CH olan olguların %5'inde doğru kateterizasyon yapılsa bile yanlış negatif gradiyent olabilir. EAS düşünüldüğünde yanlış pozitif gradiyent çok nadir bir durumdur (22). Toplanan venöz numunedeki prolaktin seviyelerinin, numunenin hipofiz venöz kanaldan olduğunu doğru bir şekilde gösterdiği düşünülmektedir. Bazı çalışmalar, prolaktinin doğru kateter konumlandırmasını göstermek ve ölçülen ACTH seviyelerini normalize etmek için kullanılabileceğini bildirmiştir (140). Oranın <0.7 olması EAS lehine, oranın >3 olması CH lehine değerlendirilir (22).

En sık görülen komplikasyon femoral girişte kasık hematomu olup hastaların %5'inden azında görülür, diğer komplikasyonlar femoral venöz giriş gerektiren diğer işlemlerdeki komplikasyonlarla benzerdir. Beyin sapı kanaması veya nonhemorajik beyin sapı enfarktüsleri de dahil olmak üzere ciddi komplikasyonlar çok nadiren de olsa bildirilmiştir (139,141).

Bazı araştırmacılar, CRH her zaman bulunamadığı için, BIPSS sırasında hipofizi uyarmak için desmopressin 10 µg dozda iv olarak kullanmışlar, bu alternatifin güvenli ve etkili olabileceğini bildirmişlerdir (139). 18 hastadan oluşan bir çalışmada, desmopressin ile BIPSS uygulaması, CRH stimülasyonu ile örneklemeyle karşılaştırıldığında benzer laboratuvar bulguları saptanmış ve duyarlılık %95 olarak tespit edilmiştir (142).

2.9. Tedavi

CH'nin primer tedavi şekli transsfenoidal hipofiz cerrahisi (TSS)'dir. Tekrarlayan CH'si olan vakalarda, TSS tekrarı, geçici olarak medikal tedavi, bilateral adrenalektomi, hipofizer radyoterapi gibi tedaviler uygulanır. İlk hipofiz cerrahisi sonrası başarısızlık ya da remisyon sonrası nüks durumunda, bu ikinci seçenek tedaviler hastanın uygunluğuna göre tercih edilir (42).

2.9.1. Cerrahi Tedavi

Mikroskobik ve endoskopik teknikler direkt olarak karşılaştırılamasada özellikle mikroadenomlar için cerrahi sonuçları benzerdir (143). Cerrahi başarı

oranlarına bakıldığında, makroadenomlu hastalarda ve durayı işgal eden tümörlü olgularda daha düşüktür (42). Deneyimli bir hipofiz cerrahı tarafından yapılan hipofiz cerrahisi genel olarak hastaların %70-90'ında remisyon ile sonuçlanır ve bu oran tümör boyutuna, çevredeki bölgelere invazyon derecesine bağlıdır (136). Adenom çapına göre değerlendirilecek olursa, remisyon oranları noninvazif mikroadenomlu hastalarda %70-90, invaziv makroadenomlu hastalarda yaklaşık %25–50 oranında bildirilmiştir (136,144). Bu hastalarda nüks oranı 5 yıl içinde %5-10 ve 10 yıl içinde%10-20'dir.

Çalışmalar, postoperatif sabah serum kortizol düzeylerinin 2 μg/dl (yaklaşık 50 nmol/L)'den az olmasının remisyonla ve 10 yılda %10 gibi düşük oranda nüks ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Tekrarlayan ölçümlerde sabah serum kortizol düzeyi 6 haftaya kadar 5 μg/dl (yaklaşık 140 nmol/L) üzerinde seyretmesi ileri değerlendirme gerektirir. Kalıcı hiperkortizolizm dışlandığında, bu hastalarda nüks oranı daha yüksek saptanmıştır. Serum kortizol düzeyleri 2-5 μg/dl arasında olduğunda hasta remisyonda kabul edilebilir ve CH açısından ek tedavi verilmeksizin takip edilebilir, çünkü serum kortizol düzeyleri 2 μg/dl'den daha düşük olanlarda görülen nüks oranından daha fazla olduğu düşünülmemektedir. UFC ölçümünde 55 nmol/24 saat altındaki değerler remisyonu gösterir. Normal aralığın üzerindeki değerler ise kalıcı tümöre işaret etmektedir (42).

Tümör rezeksiyonu sonrası kalan normal kortikotrof hücreleri uzun süreli kortizol fazlalığı nedeniyle baskılandığı için kortikosteroid eksikliği meydana gelir. Bu yüzden, bir ACTH adenomunun cerrahi rezeksiyonunu takiben ilk birkaç gün boyunca, her 6 saatte bir kortizol seviyeleri, optimal kortizol seviyesine ulaşılana kadar ölçülür. Bu sırada, hastada baş ağrısı, bulantı, kusma, yorgunluk gibi kortizol yoksunluğunu düşündüren klinik semptomlar ortaya çıkarsa replasman tedavisi başlanabilir (42).

. Deneyimli bir cerrah tarafından selektif adenomektomi yapılan mikroadenomlu hastalarda hipopituitarizm riski en düşüktür. Bununla birlikte, hipopituitarizmin gelişimi için belirleyici faktörler; tümörün boyutu (mikroadenom ya da makroadenom), cerrahi yaklaşım (adenomektomi ya da hipofizektomi) ve cerrahın tecrübesi olarak sıralanabilir (145).

Gonadal aks disfonksiyonu ve büyüme hormonu (GH) eksikliği sık gözlenirken, santral hipotiroidizm ve diyabetes insipidus daha az görülür (145,146).

3000’den fazla hastayı kapsayan 18 retrospektif seriyi içeren bir çalışmada serilerin çoğunda anterior hipofiz hasar prevelansı <%20 olarak saptanmış ve hipofizektominin genişliği ile ilgili olarak hipopitüitarizm riskiyle birlikte kalıcı diabetes insipidus %3-9 olarak bulunmuş. Diğer daha az görülen cerrahi komplikasyonlar ise serebrospinal sıvı kaçışı (%0-8), menenjit (%0-3), nörolojik defisitler (%0-2), hematomlar (< %1), tromboembolik olaylar (%0-4) ile yara ve nazoseptal komplikasyonlar (%0-4) olarak tespit edilmiştir (144).

2.9.2. Radyoterapi

Hastalığın devam etmesi veya nüks etmesi durumunda radyoterapi kullanılabilir (146). Bu modalite, özellikle cerrahi olarak erişilebilir olmayan kavernöz sinüs hastalığı olan tümörler için yararlıdır (136). Radyoterapinin hiçbir şekli, kortizol üretiminin hemen kontrol edilmesine yol açmaz. Bu nedenle, radyoterapi etkili hale gelene kadar, kortizol üretimini düşürmek için medikal tedaviler kullanılır (148).

Fraksiyone radyoterapi veya stereotaktik radyocerrahi 3-5 yıl içinde hastaların yaklaşık %50-60'ında hiperkortizolizmin kontrolünü sağlar (149). Radyasyon tedavisi, nonsekrete adenomu olan hastalar için %80-98'inde ve endokrin olarak aktif hipofiz tümörleri için %67-89'unda tümör büyümesini kontrol eder. Hipopituitarizm tedavinin en sık görülen yan etkisidir ve %13-56 oranında bildirilmiştir (150).

Radyasyon tedavisi ile remisyon süresi tahmin edilemez, radyasyon tedavisine yanıtı değerlendirmek için her 6 ayda bir medikal tedavi kesilerek, normal 24 saatlik UFC sonucunu görmek optimal değerlendirmedir (148).

2.9.3. Bilateral Adrenalektomi

Bilateral adrenalektomi, cerrahi, medikal tedavi ve radyoterapi seçeneklerinden sonra refrakter CH olan hastalar için son seçenek olarak kullanılmaktadır (136). Adrenalektomi, transsfenoidal cerrahi veya radyasyon tedavisinden genellikle daha morbid bir işlem olup Nelson Sendromu riskini taşır ve kalıcı bir hipoadrenalizm tablosu geliştiğinden yaşam boyu GK ve MK replasman tedavisi gerektirir (42). Yapılan çalışmalar doğrultusunda, Nelson Sendromu’nun,

hastaların yaklaşık %8-30'unda geliştiği ve ACTH düzeylerinin seri laboratuvar izlemesini ve görüntüleme takibini gerektiren agresif, invaziv lezyonlarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (147,151).

1320 hastayı içeren bir derlemeye göre, cerrahi morbidite %18 ve median mortalite %3 saptanmıştır. Özellikle CH olan hastalarda cerrahi mortalite <%1 tespit edilmiş, adrenal kriz 9.3 vaka/100 hasta/yıl olarak gözlenmiştir. 41 aylık takipte tüm mortalite %17 olup vakaların %46'sında cerrahiden sonraki ilk 1 yıl içinde keydedilmiş ve bu durum da morbiditelerin dikkatli yönetiminin önemine dikkat çekmiştir (152).

2.9.3.1. Nelson Sendromu

Nelson Sendromu, bilateral adrenalektomi sonrası hipofiz kortikotrof adenomunun büyümesi sonucu gelişir. Nörolojik yapıların fiziksel kompresyonuna ve artmış ACTH sekresyonuna bağlı semptomlarla ilişkilidir (42). Negatif feedback inhibisyon kaybı nedeniyle rezidü hipofiz adenomunun büyümesi, yüksek serum ACTH seviyeleri ve genellikle ekstansör yüzeyler, eklemler, diş etleri, yara izleri ve areolada hiperpigmentasyon görülür (151).

Ameliyat öncesi Nelson Sendromu gelişimi açısından bir öngörü faktörü yoktur. Ancak bilateral adrenalektomi sonrası yüksek plazma ACTH seviyesi (>1000 ng/L) kortikotrof tümör progresyonu için belirleyici bir faktör olabilir (153). Kortikotrof tümör progresyonunun erken saptanması, özellikle mikroadenomlar için cerrahi ile tedavi olanağı açısından önemlidir (42).

2.9.4. Medikal Tedavi

Bahsedilen yaklaşımlardan her birinin, kalıcı hormon eksikliği veya mortaliteye yol açabilecek önemli dezavantajları vardır. Bu nedenle, hiperkortizolizmin altta yatan nedenine yönelik yeni tedavilerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Cerrahi yapılamayan ya da ilk ameliyattan sonra remisyona girmeyen CS'li hastalarda medikal tedavi için çeşitli seçenekler bulunmaktadır (12).

Cerrahinin başarısız olduğu durumlarda medikal tedavi, aşırı kortizol üretimini geçici olarak baskılayabilir ve daha kesin sonuç verecek başka bir tedavi etkili olana kadar klinik belirtilerini iyileştirebilir. Kortizol sekresyonunu baskılamak

için kullanılan ilaçlar çoğunlukla steroidogenez inhibitörleridir. ACTH sekresyonunu baskılayan ilaçlar standart tedavi olarak daha az kullanılmaktadır. Üçüncü bir ilaç kategorisi, GK reseptör antagonistleridir (154).

2.9.4.1. Steroidogenez İnhibitörleri

Metirapon ve ketokonazol gibi steroidogenez inhibitörleri ile adrenale yönelik tedaviler, adrenal bez tarafından kortizol salgılanmasını doğrudan engellemek için kullanılır. Altta yatan nedeni tedavi etmezler. Bu yüzden palyatif tedavilerdir (18). Steroidogenez inhibitörleri ile ilgili çoğu deneyim, aminoglutetimidden daha etkili ve daha iyi tolere edilen metirapon ve ketokonazol ile edinilmiştir (42).

Metirapon, sürrenalde 11-deoksikortizolden kortizol üretimini bloke ederek 11β-hidroksilaz enzimini inhibe eder. Kortizolde ortaya çıkan kısmi düşüş, ACTH sekresyonunu uyararak diğer taraftan adrenal androjenlerin artmasına ve aldosteron biyosentezinin belirgin bir şekilde önlenmesi sonucunda zayıf MK aktivitesine sahip aldosteron öncüllerinin birikmesine yol açar (149,155). Bu nedenle, aldosteron inhibisyonu ve 11-deoksikortikosteron stimülasyonunun derecesine göre elektrolit dengesi ve kan basıncı seviyeleri bireysel olarak değişir. Artmış 11-deoksikortikosteron seviyeleri nedeniyle ortaya çıkan hipokalemi, ödem ve HT gibi yan etkiler nadir de olsa görülebilir (155).

Ketokonazol, oral antifungal ajan olarak geliştirilen bir imidazol türevidir. C17–20 liyaz ve 11β-hidroksilaz üzerindeki inhibitör etkisi ile sırasıyla seks steroidleri ve kortizol üretimini etkiler. Ayrıca 17-hidroksilaz ve 18-hidroksilaz aktivitelerini de inhibe eder (149). Gastrointestinal problemler, jinekomasti, libido azalması ve iktidarsızlık gibi önemli yan etkiler, bu ilaç ve diğer adrenal steroid sentez inhibitörlerinin ortak yan etkileridir (136). Karaciğer enzimlerinde 3 kata kadar olan geçici, hafif yükselmeler, ketokonazol ile medikal tedavide bir kontrendikasyon değildir, ancak karaciğer yetmezliğinin nadir bir sebebi olması nedeniyle karaciğer fonksiyonları ilaç kullanımı sırasında dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. Ketokonazol ile tedavi sırasında erkeklerde hipogonadizm gelişme olasılığı, bu popülasyonda metiraponun ilk tercih olarak kullanımını düşündürebilir. Aksine, kadınlarda hirsutizm ile metirapon tedavisinin ilişkisi, bu popülasyonda ketokonazolü daha iyi bir seçenek haline getirebilir (42).

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da artık bulunmayan Aminoglutethimide, günde iki kez 250 mg'lık bir dozda kullanıldığında kolesterolün pregnenolona dönüşmesini önleyerek kortizol üretiminin yanı sıra östrojen ve aldosteron üretimini de inhibe eder (149).

Mitotan, 11α-hidroksilaz, 18-hidroksilaz, 3α-hidroksilaz, hidroksisteroid dehidrogenaz ve çeşitli kolesterol yan zincir yarılma enzimlerini inhibe eder. 4 gr/gün'den fazla dozlarda toksik etkisi vardır; çünkü metaboliti, adrenal kortikal hücre mitokondrilerindeki makromolekülleri bağlar ve bunların yıkımına ve hücresel nekroza neden olur (149). Bu nedenle asıl kullanım alanı, adrenokortikal karsinomlu hastalardır (156). Mitotan, spesifik adrenolitik etkisi nedeniyle ACTH bağımlı CS olan hastaların çoğunda hiperkortizolizmin uzun süreli baskılanmasında oldukça etkildir (42).

Yaygın olarak kullanılan kısa etkili bir iv anestezik madde olan etomidat, 11α-hidroksilazın güçlü bir inhibitörü olup aynı zamanda 17α –hidroksilazın da inhibitörüdür (149). Kortizol düzeylerinin hızlı kontrolünün gerektiği ve oral tedavi verilemeyen olgularda, iv etomidat tedavisi düşünülebilir (157).

2.9.4.2. ACTH Salgısını Azaltan İlaçlar

Kortikotrof adenomlar, somatostatin reseptör (SST) tip 5 ifadesi baskın olmasına rağmen, somatostatin reseptör alt tipleri olan SST1, SST2'yi de SST5 ile birlikte eksprese ederler. Bu nedenle, moleküler çalışmalar, kortikotrof adenom tedavisi için somatostatin reseptör ligandlarının kullanımını desteklemektedir (158). Pasireotide, SST1,2,3 ve özellikle SST5 için yüksek afiniteye sahip çoklu reseptör ligand somatostatin analoğudur. CH olan hastalarda tümöre yönelik medikal tedavi olarak umut vermektedir (159).

Bir faz III klinik çalışmasında, CH vakalarında pasireotidin yüksek kortizol seviyelerini önemli ölçüde azalttığı ve 6.ayda hastaların %88'inde UFC'de bir miktar azalma olduğu gösterilmiştir (160). Yapılan başka bir çalışmada, pasireotide için SST5'e daha yüksek bir bağlanma afinitesine sahip olduğu ve bu reseptörün kortikotrof tümörlerde bol olduğu göz önüne alındığında, SST5 süpresyonunun SST2'den daha önemli bir rol oynadığı düşünüldüğü belirtilmiştir (158).

Diğer somatostatin analogları olan oktreotid ve lanreotid baskın olarak SST2 üzerinden etkilidir ve CH'nin tedavisinde çoğunlukla etkisizdir (149,161).

Dopamin reseptör (D)'leri, CS'ye neden olan nöroendokrin tümörlerde yaygın şekilde eksprese edilir. CH'de kortikotrof adenomlar temel olarak D2 eksprese eder (162). Dopamin agonisti olan bromokriptin, ACTH salgılayan adenomlar için denenmiş ancak sınırlı başarı oranına sahip olduğu gösterilmiştir (163).

Bir D2 agonisti olan kabergoline, CH'de UFC seviyelerini normalleştirebilir, ancak bu etki uzun süreli tedavi sırasında genellikle korunmaz. Pivonello ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, CH'de kronik kabergolin tedavisi sonucunu değerlendirmiş, cabergolin ile 1 aylık ve 7 mg/hafta dozlarında 24 aylık bir tedavinin %40 oranında kortizol sekresyonunun kontrolünü sağladığı veya sürdürdüğü ve CH'si olan 20 hastanın %20'sinde tümör büzülmesini indüklendiği bildirilmiştir (162).

Yapılan başka bir çalışmada ise pasireotide ve kabergolin ile kombinasyon tedavisinin, tek başına her iki ajandan daha büyük bir inhibitör etki sağlayabileceği gösterilmiştir (164).

Peroksisomal proliferatör aktive reseptör-gama (PPAR- γ), ACTH salgılayan hipofiz tümörlerinde bolca eksprese edilir. İnsan ve sıçan modellerinde kortikotrof tümörlerde in vivo çalışmalar, PPAR- γ agonistleri ile tedavinin, ACTH salgılayan hipofiz tümör büyümesini, proliferasyonunu ve ACTH salgısını inhibe ettiğini göstermektedir. PPAR- γ agonisti pioglitazon ile yapılan tedavinin, CH'de HPA aksı normalleştireceği hipotezi de öne sürülmüştür. Ancak pioglitazon ile kısa süreli tedavinin CH olan bireylerde HPA eksenini modüle etmesinin olası olmadığı gösterilmiş ve daha uzun süreli tedaviyle birlikte daha güçlü PPAR- γ agonistleri ile daha fazla çalışma yapılması gerekli olduğu bildirilmiştir (165).

2.9.4.3. Glukokortikoid Reseptör Antagonisti

Mifepriston (RU 486) klinik test için geliştirilmiş ilk GK reseptör antagonistidir. Bu özellikte insanlarda kullanılan tek ilaçtır. Mifepriston, ektopik ACTH üretimi veya tek başına cerrahi ile kontrol edilemeyen adrenokortikal karsinomun neden olduğu CS için bir tedavi seçeneğidir. Yan etkiler, adrenal yetmezlik ve antiprogestin etkinin sonucu olarak uzun süreli tedavide endometrial hiperplaziyi içerir. Hormonal parametreler reseptör blokajı sırasında ve ekzojen deksametazon kullanımı esnasında güvenilir değildir. Adrenal yetmezlik sadece

dikkatli klinik değerlendirme ile değerlendirilebilir (166). Uzun süreli mifepriston uygulaması, düşük serum potasyum seviyeleri, serum kreatinin düzeylerinde hafif bir artış veya hepatik enzimlerin orta derecede yükselmesi ile ilişkili bulunmuştur (167).

2.9.4.4.Diğer ajanlar

2.9.4.4.1. Temozolamid

Temozolomid, oral alkilleyici bir kemoterapötik ajandır. Bu kemoterapi ajanının, son çalışmalarda, kortikotrof hipofiz karsinomları dahil olmak üzere seçilmiş agresif hipofiz tümörlerinde de yararlı olabileceği gösterilmiştir (168).

2.9.4.4.2. Retinoik asit

Deneysel olarak oluşturulan CS'de, ACTH sekresyonunu ve hücre proliferasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur. Bununla birlikte, insandaki klinik deneyler sınırlıdır (169).

2.9.4.4.3. Osilodrostat (LCI699)

LCI699 yeni bir steroidogenez inhibitörüdür. Bu ilaç güçlü bir oral 11β-hidroksilaz inhibitörüdür. Kortizol ve aldosteron seviyelerinde azalmaya ve 11-deoksikortikosteron ve 11-deoksikortizol artışına neden olur. LCI699, primer hiperaldosteronizm ve esansiyel HT'si olan hastalarda potansiyel bir antihipertansif ajan olarak faz II çalışmasında değerlendirilmiştir (170).

2.10. Prognoz

Tedavi edilmeyen hastalarda olumsuz sonuçların ana nedenleri felç, miyokard enfarktüsü gibi makrovasküler hastalıklar, kontrol edilemeyen DM ve enfeksiyonlardır (14). Tahminen 5 yıllık sağkalım, tedavi edilmeyen hastalarda %50 oranındadır. Remisyon ameliyat, radyoterapi ve bazen de medikal tedavi ile sağlanabilir. Son veriler, CS'nin olumsuz metabolik sonuçlarının başarılı tedaviden

sonra bile yıllarca devam ettiğini göstermektedir. Son çalışmalar, uzun süreli remisyonda CS'li hastalarda yaşam kalitesinin ve bilişsel işlevlerin bozulduğunu göstermiştir. Bu nedenle, ilgili branşların hedefi, sadece tanısal çalışma ve postoperatif erken yönetim değil, aynı zamanda uzun süreli takipte olmalıdır (16). Ayrıca iyileşmeyen hastaların remisyondakilerden daha kötü prognoza sahip olması nedeniyle remisyonun başarılması temel öneme sahiptir (25).

CS'li 343 hastayla yapılan bir çalışmada, mortalite oranı normal popülasyona göre daha yüksek bulunmuş olup en büyük ölüm riski, tedaviden sonraki ilk yıl boyunca gözlenmiştir. Uzun dönem takipte mortalite riski anlamlı olarak artmış olup, risk oranı kontrol grubuna göre 2 kat daha yüksek saptanmıştır (66).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu çalışmada, Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde Ocak 2015 ve Ocak 2018 tarihleri arasında hospitalize edilerek tetkik edilen, sürrenal ve/veya hipofizer kitlesi olup 1 mg DST ≥1.8 µg/dl olan, 18 yaş ve üzeri 46 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Sürrenal ya da hipofizer kitlesi olmayan, sürrenal ya da hipofizer kitlesi olup 1 mg DST <1.8 µg/dl olan hastalar ile ekzojen GK, oral kontraseptif ve bitkisel ilaç kullanım öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubu, sürrenal ya da hipofizer kitlesi olmayan, kontrolsüz DM ve/veya kontrolsüz HT ve/veya cushingoid görünümü olup 1 mg DST <1.8 µg/dl olan 21 hastadan oluşturuldu.

3.2. Yöntem

Hasta ve kontrol grubunun yaşı, cinsiyeti, başvuru esnasındaki fizik muyene bulguları [VKİ (kg/m²), ay dede yüz, mor stria, akantozis nigrikans, ekimoz, buffalo hump], semptomları (karın ağrısı, adet düzensizliği ve diğer semptomlar) ve CS'ye eşlik edebilecek komorbid hastalıkları ve komplikasyonları [HT, tip 2 DM, insülin direnci, obezite, osteoporoz, malignite, diğer ek hastalıklar (kronik obstriktif akciğer hastalığı (KOAH), hipotiroidi, ülseratif kolit, paratiroid adenomu, koroner arter hastalığı (KAH), kronik böbrek hastalığı (KBH), epilepsi, sistemik lupus eritematozus (SLE))] dosyalarından kaydedildi. Hasta ve kontrol grubunun lipid profili (LDL kolesterol, HDL kolesterol, total kolesterol ve trigliserid), ayrıca 1 mg DST, 2 gün 2 mg DST, deksametazon-CRH testi, 8 mg DST sonuçları, 24 saatlik UFC, DST sonrası 24 saatlik UFC, saat 06:00 ve 23:00 serum kortizol düzeyleri ile DHEA-SO4 ve ACTH düzeylerinden mevcut olanlar kaydedildi. Hasta grubunda BIPSS yapılan hastalar ile yapılmayan hastalar belirlendi. Hasta grubunda hipofizer ve sürrenal kitlenin hangi görüntüleme yöntemi ile tespit edildiği (BT/MRG) ve hipofizer kitlenin boyutu (mikroadenom/ makroadenom) kaydedildi. CS tanısı alıp cerrahi tedavi olan ve olmayan hastalar belirlendi. Cerrahi tedavi olan hastaların patoloji sonuçları kaydedildi. CS tanısı alan hastalar, hipofizer CH, sürrenal CS ve subklinik CS olarak gruplandırıldı. Ayrıca takip verileri olmayan ve ayırıcı tanı

tetkikleri tamamlanmamış hastalar lokalizasyonu bilinmeyen grup olarak sınıflandırıldı.

3.3. Laboratuar Ölçümleri

Çalışmamızda, kortizol, DHEA-SO4 ve lipid paneli sarı kapaklı jelli tüpte toplandı, ACTH ise EDTA içeren tüpe alındı. Kortizol, ACTH, DHEA-SO4 ölçümü elektrokemiluminesans yöntemiyle Roche cobas 601 cihazı ile, 24 saatlik UFC LC-MS/MS yöntemiyle Thermo endura cihazı ile çalışıldı.

1 mg DST ve 2 gün 2 mg DST sonrası plazma kortizol düzeyleri için kesim değeri 1.8 µg/dl, deksametazon-CRH testi sonrası plazma kortizol düzeyi için kesim değeri 1.4 µg/dl olarak alındı. 24 saatlik UFC için referans aralık 3.5-45 µg/24 saat olup düşük doz DST sonrası 24 saatlik UFC için eşik değer 10 µg/24 saat olarak alındı. Yüksek doz DST sonrası değerlendirme yapılırken kortizolün baskılanması yüzde olarak hesaplandı. Referans aralıklar; ACTH için 0-60 pg/ml, DHEA-SO4 için 18.9-205 µg/dl olarak alındı.

Total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid ve HDL kolesterol spektrofotometrik yöntemle ve Roche firmasının klasik kiti kullanılarak ölçüldü. Normal değerler total kolesterol için 50-200 mg/dl, trigliserit için 0-200 mg/dl, LDL kolesterol için 0-130 mg/dl, HDL kolesterol için erkeklerde 35-55 mg/dl, kadınlarda 45-65 mg/dl idi. VLDL için ölçüm yapılmadı, trigliserit düzeyinin 5'e bölünmesi ile elde edildi. LDL kolesterol konsantrasyonu Friedewald formülüne göre hesaplandı.

Friedewald formülü: LDL kolesterol (mg/dl) = Total kolesterol (mg/dl) – [HDL kolesterol (mg/dl) + Trigliserid (mg/dl)/5]

3.4. Cushing Sendromu Tanısı

Kliniğimizde, CS açısından tarama için 1 mg DST, gece yarısı serum kortizolü ve 24 saatlik UFC tetkikleri uygulandı. Tarama testleri pozitif çıkan hastalara doğrulama için 2 gün 2 mg DST yapıldı. Psödocushinge neden olabilecek klinik özelliklerin olduğu vakalarda 2 gün 2 mg DST + CRH testi uygulandı.

CS tanısı doğrulandıktan sonra ACTH bağımsız ve ACTH bağımlı CS ayırıcı tanısı için plazma ACTH seviyesi ölçüldü. ACTH bağımsız CS tespit edilen

bireylerde sürrenal görüntüleme amacıyla BT veya MRG kullanıldı. ACTH bağımlı CS tespit edilen bireylerde hipofiz MRG çekildi. Hipofizer ve ektopik CS ayırıcı tanısı için görüntülemeye ek olarak yüksek doz DST, CRH stimülasyon testi uygulandı. Dinamik testlerde inkordans olanlarda, görüntülenemeyen ya da boyutu <6 mm olan mikroadenomlarda hipofiz insidentalomalar da sık görülebildiği için BIPSS uygulandı. BIPSS pozitif olanlar hipofizer CS, negatif tespit edilenler ektopik CS olarak değerlendirildi.

3.5. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Komitesi'nden etik kurul onayı (16.04.2018 Tarih ve 81 Sayılı Kurul Kararı, 26379996/104 sayısı ile kayıt numarasıyla) alınarak yapılmıştır.

3.6. İstatistiksel Analizler:

Çalışmada yer alan sürekli değişkenlerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ve normallik grafikleri ile incelendi. Tüm sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma (Ort±SS) ve ortanca (minimum-maksimumu: min-maks); kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) olarak belirtildi.

Hasta ve kontrol grubunda, VKİ bağımsız örneklem t testi; diğer sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Operasyon durumu, hipofiz ve sürrenalde kitle olması durumuna göre test sonuçları Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin gruplarda dağılımı Ki-kare testi ile incelendi. Hasta grubunda cushing tipleri, test sonuçları bakımından Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı ve sonrasında "stepwise step-down" seçeneği ile homojen gruplar belirlendi. 1 mg DST ve 2 gün 2 mg DST'nin opere olan hastaları olmayanlardan, hipofizer hastaları sürrenal hastalardan, hipofizde kitlesi olanları olmayanlardan ve sürrenalde kitlesi olanları olmayanlardan ayırma gücü ROC eğrisi analizi ile incelendi. Analiz sonucunda eğri altında kalan alan (EAA), standart hatası (SH) ile beraber verildi. Kesim noktası Youden indeksi ile belirlendi. Kesim noktasına ilişkin doğruluk ölçütleri için %95 Wilson güven aralığı (GA) hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı, grafik çizimi için Microsoft Office Excel 2013 kullanıldı.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun yaş ortancası sırasıyla 53 yıl (min-maks:20-75) ve 51 yıl (min-maks:18-83) olarak hesaplandı (p=0.127). Hasta grubunun %76.1'i (n=35), kontrol grubunun %76.2'si (n=16) kadın cinsiyete sahipti (p=1.000). VKİ, hasta grubunda 35.65±7.46 kg/m^2 iken kontrol grubunda 37.09±8.00 kg/m^2 idi (p=0.580) (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özelliklerin karşılaştırılması

	Hasta Grubu [n=46*]	**Kontrol Grubu [n=21*]**		
Özellikler	**Ort±SS** **Ortanca (min-maks)**	**Ort±SS** **Ortanca (min-maks)**	**Test İstatistiği**	**p**
Yaş [yıl]	53.41±12.96 53 (20-75)	46.38±18.23 51 (18-83)	Z=1.528	0.127
Cinsiyet [n (%)]			χ^2=0.000	1.000
Kadın	35 (76.1)	16 (76.2)		
Erkek	11 (23.9)	5 (23.8)		
VKİ [kg/m^2]	35.65±7.46 33.4 (25-51)	37.09±8.00 37 (22-55)	t=0.558	0.580

*VKİ için örneklem sayıları değişmektedir. Bkz: Tablo 13.

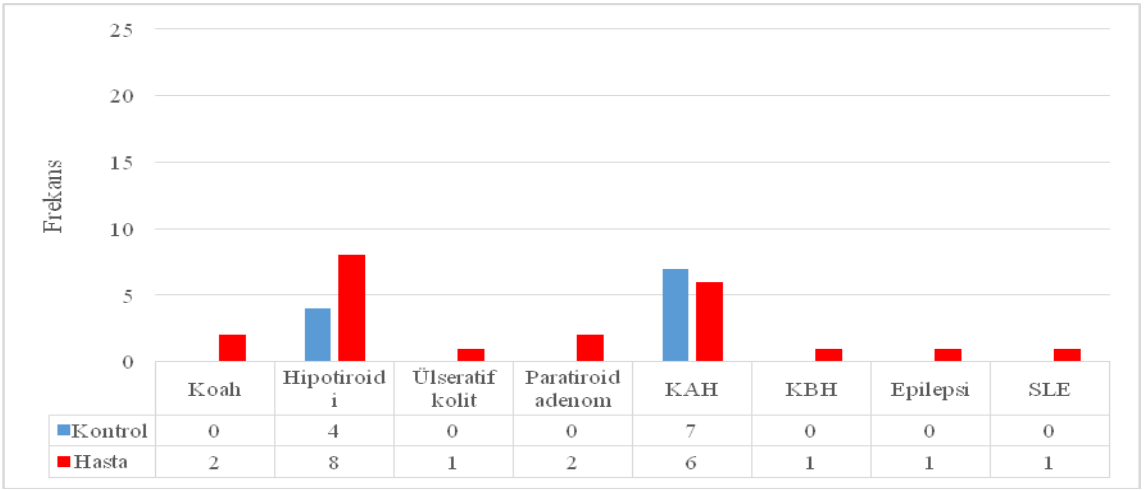
Hasta ve kontrol grubunda HT, DM, insülin direnci, obezite, osteoporoz, malignite ve diğer ek hastalıkların görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (tüm parametreler için p>0.05) (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun komorbid hastalıklarının karşılaştırılması

Komorbidler	Hasta Grubu [n=46*] n (%)	Kontrol Grubu [n=21*] n (%)	χ^2	p
Hipertansiyon	28 (60.9)	13 (61.9)	0.000	1.000
Diyabet	18 (41.9)	14 (66.7)	2.551	0.110
İnsülin direnci	29 (82.9)	16 (100.0)	–	0.159
Obezite	28 (80.0)	15 (88.2)	–	0.700
Osteoporoz	16 (48.5)	1 (33.3)	–	1.000
Diğer ek hastalık	22 (48.9)	11 (57.9)	0.148	0.700
Malignite	5 (11.4)	2 (18.2)	–	0.617

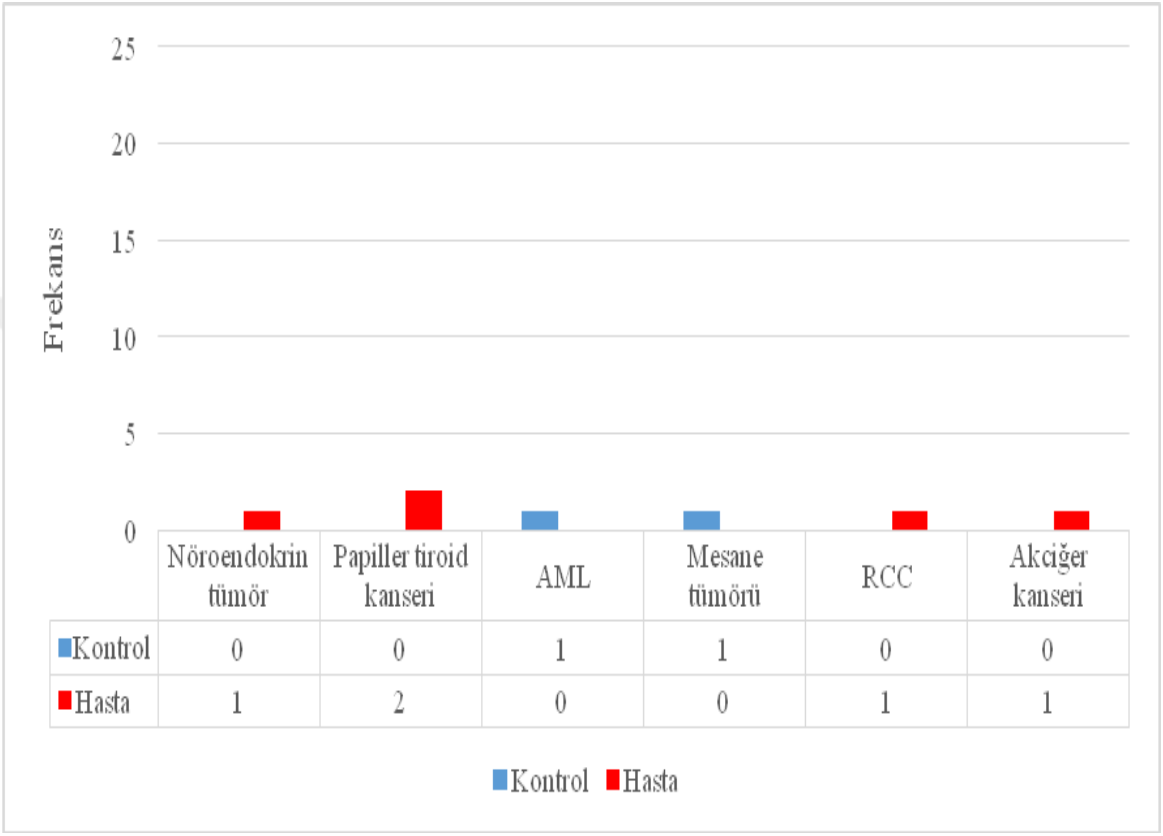
*Hipertansiyon hariç diğerleri için örneklem sayıları değişmektedir. Bkz: Tablo 13.

Gruplarda gözlenen diğer ek hastalıkların (KOAH, hipotiroidi, ülseratif kolit, paratiroid adenomu, KAH, KBH, epilepsi, SLE) dağılımı Şekil 2'de verildi ve kontrol grubunda 7 hastada, hasta grubunda 6 hastada koroner arter hastalığı (KAH); kontrol grubunda 4 hastada, hasta grubunda 8 hastada hipotiroidi olduğu görüldü.



Şekil 2. Diğer ek hastalıkların gruplarda dağılımı

Hasta ve kontrol gruplarında saptanan maligniteler Şekil 3'de verildi ve hasta grubunda 1 hastada nöroendokrin tümör, 2 hastada papiller tiroid kanseri, bir hastada renal hücreli karsinom ve 1 hastada akciğer kanseri izlendi. Kontrol grubunda ise 1 hastada akut myeloid lösemi ve 1 hastada mesane tümörü mevcuttu.



Şekil 3. Tümör yerlerinin gruplarda dağılımı

Hasta grubunun fizik muayene bulgularında; %23.9'unda aydede yüz, %10.9'unda mor stria, %28.3'ünde buffalo hump, %13'ünde akantozis nigrikans, %4.3'ünde ekimoz izlenirken, kontrol grubunun %9.5'inde aydede yüz, %4.8'inde mor stria, %9.5'inde buffalo hump, %14.3'ünde akantozis nigrikans ve %5'inde ekimoz izlendi (tüm parametreler için $p>0.05$). Karın ağrısı ve adet düzensizliği semptomlarının gruplarda benzer sıklıkta olduğu görüldü ($p=0.086$ ve $p=0.540$) (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun fizik muayene bulgularının ve semptomlarının karşılaştırılması

Bulgular/Semptomlar	Hasta Grubu [n=46*] n (%)	Kontrol Grubu [n=21*] n (%)	χ^2	p
Ay dede yüzü	11 (23.9)	2 (9.5)	–	0.203
Mor stria	5 (10.9)	1 (4.8)	–	0.657
Buffalo hump	13 (28.3)	2 (9.5)	–	0.119
Akantozis nigrikans	6 (13.0)	3 (14.3)	–	1.000
Ekimoz	2 (4.3)	1 (5.0)	–	1.000
Karın ağrısı	11 (23.9)	1 (4.8)	–	0.086
Adet düzensizliği	7 (30.4)	0 (0.0)	–	0.540
Ek semptom	16 (37.2)	19 (95.0)	18.464	<0.001

*Ekimoz, adet düzensizliği ve ek semptom ve bulgular için örneklem sayıları değişmektedir. Bkz: Tablo 13.

Hasta grubunda LDL ortancası 125.8 mg/dl (min-maks:55.6-194.4), HDL ortancası 47 mg/dl (min-maks:9-75), kontrol grubunda LDL ortancası 111.4 mg/dl (min-maks:61.8-270.3), HDL ortancası 44 mg/dl (min-maks: 14-68) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0.545 ve p=0.265). Total kolesterol ve trigliserid düzeyleri açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0.457 ve p=0.923) (Tablo 4).

Hasta ve kontrol grubunun ACTH düzeyi ortancası sırasıyla 16.74 pg/ml (min-maks:1.00-127.50) ve 20.62 pg/ml (min-maks:11.68-78.67); DHEASO4 ortancası 76.49 µg/dl (min-maks:8.95-621.00) ve 180.00 µg/dl (min-maks: 67.37-341.30) saptandı ve gruplar arasında ACTH ve DHEASO4 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (p=0.285 ve p=0.078). Hasta grubunda saat 23:00 gece yarısı serum kortizol düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu (p=0.018), saat 06:00 sabah kortizol düzeyinin iki grupta benzer olduğu (p=0.091) gözlendi (Tablo 5).

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunda lipit düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu [n=45]	Kontrol Grubu [n=21]	Z	p
	Ort±SS Ortanca (min-maks)	Ort±SS Ortanca (min-maks)		
LDL [mg/dl]	121.25±31.67 125.8 (55,6-194.4)	120.90±43.66 111.4 (61.8-270.3)	0.606	0.545
HDL [mg/dl]	49.06±13.89 47 (9-75)	44.74±11.87 44 (14-68)	1.116	0.265
Total kolesterol [mg/dl]	207.60±40.24 207 (125-303)	202.43±54.19 196 (123-370)	0.744	0.457
Trigliserid [mg/dl]	186.42±112,41 156 (64.6-701.0)	183.80±91.91 178 (87.0-423.3)	0.096	0.923

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunda adrenokortikotropik hormon, dehidroepiandrosteron sülfat ve kortizol düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu [n=46*]	Kontrol Grubu [n=10*]	Z	p
Testler	**Ort±SS** **Ortanca (min-maks)**	**Ort±SS** **Ortanca (min-maks)**		
ACTH [pg/ml]	26.36±26.50 16.74 (1.00-127.50)	30.96±23.94 20.62 (11.68-78.67)	1.070	0.285
DHEA-SO4 [µg/dl]	140.83±161.75 76.49 (8.95-621.00)	204.28±106.05 180.00 (67.37-341.30)	1.783	0.078
Kortizol saat 23:00 [µg/dl]	9.12±5.73 7.79 (2.38-26.94)	3.91±2.56 3.23 (0.88-7.91)	2.322	**0.018**
Kortizol saat 06:00 [µg/dl]	15.48±6.19 13.70 (4.30-28.00)	18.66±5.07 19.77 (8.47-23.80)	1.711	0.091
24 saalik UFC [µg/24saat]	190.79±272.52 90.71 (90-1397)	[1] –	–	–

*ACTH hariç diğer ölçümler için örneklem sayıları değişmektedir. Bkz: Tablo 13.

[1] Bir kontrol hastasına ait 24 saatlik UFC ölçümü 77 µg/24saat 'dir.

19 hastada (%51.4) hipofizde kitle, 35 hastada (%79.5) sürrenalde kitle olduğu, 7 hastaya sürrenalektomi, 5 hastaya adenomektomi, 1'ine her iki operasyonunda uygulandığı görüldü. Sürrenalektomi yapılan hastaların 7'sinde adenom, 1 hastada adrenal kortikal hiperplazi; adenomektomi yapılan hastaların 5'inde adenom (2'sinde immunohistokimyasal boyama yapılmış, kortikotrop hücreli adenom olduğu anlaşılmıştır), 1 hastada kazeifiye granülamatöz inflamasyon olduğu belirlenmiştir. 11 hastada (%23.9) sürrenal, 13 hastada (%28.3) hipofizer, 4 hastada (%8.7) subklinik cushing sendromu tespit edildi (Tablo 6). 10 hipofizer cushing hastasına tanı aşamasında BIPSS yapıldığı ve hepsinde sonucun hipofizer cushing lehine olduğu belirlenmiştir.

Tablo 6. Hasta grubunun* etyolojik ve klinik özelliklerinin dağılımı

Özellikler	**n (%)**
Hipofizde kitle	19 (51.4)
Sürrenal kitle	35 (79.5)
Operasyon	
Yapılmadı	14 (51.9)
Sürrenalektomi	7 (25.9)
Adenomektomi	5 (18.5)
Her ikisi	1 (3.7)
Sürrenal patoloji	
Adenom	7
Adrenal kortikal hiperplazi	1
Hipofiz patoloji	
Adenom	5
Kazeifiye granülamatöz inflamasyonu	1
Cushing tipi	
Sürrenal	11 (23.9)
Hipofizer	13 (28.3)
Subklinik	4 (8.7)
Bilinmeyen	18 (39.1)

*Her bir özellik için örneklem sayıları değişmektedir. Bkz: Tablo 13.

Hastaların dinamik test sonuçlarında; 2 gün 2 mg DST (düşük doz) sonrası plazma kortizol düzeylerinin ortancası 2.70 µg/dl (min-maks:0.49-26.20), 8 mg DST (yüksek doz) sonrası plazma kortizol düzeylerinin ortancası 2.40 µg/dl (min-maks:0.40-25.00) tespit edildi. Deksametazon-CRH testi sonrası plazma kortizol düzeylerinin ortancası 3.24 µg/dl (min-maks:1.12-35.23), düşük doz DST sonrası 24 saatlik UFC ortancası 13.20 µg/24 saat (4.60-36.00) olarak hesaplandı (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta grubunun* dinamik test sonuçları

Testler	Ort±SS Ortanca (min-maks)
Düşük doz DST sonrası plazma kortizol [µg/dl]	4.85±4.99 2.70 (0.49-26.20)
Yüksek doz DST sonrası plazma kortizol [µg/dl]	4.51±5.72 2.40 (0.40-25.00)
Deksametazon-CRH testi sonrası plazma kortizol [µg/dl]	6.38±6.14 3.24 (1.12-35.23)
Düşük doz DST sonrası UFC [µg/24 saat]	18.63±12.86 13.20 (4.60-36.00)

*Her bir test için örneklem sayıları değişmektedir. Bkz: Tablo 13.

Operasyon yapılan hastaların 1 mg DST ve düşük doz DST sonrası plazma kortizol düzeyleri operasyon yapılmayan hastalara göre daha yüksek olmasına karşılık bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 8).

Hipofizde kitlesi olan hastalarda 1 mg DST sonrası plazma kortizol düzeyi ortancası 4.40 µg/dl (min-maks: 2.00-25.90), 2 gün 2 mg DST (düşük doz) sonrası plazma kortizol düzeyleri ortancası 4.50 µg/dl (min-maks: 2.13-26.20), hipofizer kitlesi olmayanlarda ise sırasıyla 2.64 µg/dl (min-maks: 0.63-15.90) ve 2.69 µg/dl (min-maks: 0.68-13.30) olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlendi ($p<0.05$) (Tablo 9).

Tablo 8. Operasyon yapılan ve yapılmayan hastaların deksametazon süpresyon testi sonuçlarının karşılaştırılması

Testler	Operasyon Yapıldı (n=13)	Operasyon Yapılmadı(n=14)	Z	p
	Ort±SS Ortanca (min-maks)	Ort±SS Ortanca (min-maks)		
1 mg DST sonrası plazma kortizol [µg/dl]	8.65±8.34 4.40 (2.00-25.90)	4.79±3.60 2.78 (1.89-12.00)	0.704	0.488
Düşük doz DST sonrası plazma kortizol [µg/dl]	7.58±8.34 2.81 (2.13-26.20)	4.35±4.37 2.70 (0.49-15.90)	0.735	0.471

Tablo 9. Hipofizde kitlesi olan ve olmayan hastaların deksametazon süpresyon testi sonuçlarının karşılaştırılması

Testler	Hipofizde Kitle Var (n=19)	Hipofizde Kitle Yok (n=18)	Z	p
	Ort±SS Ortanca (min-maks)	Ort±SS Ortanca (min-maks)		
1 mg DST sonrası plazma kortizol [µg/dl]	8.55±7.55 4.40 (2.00-25.90)	4.13±3.81 2.64 (0.63-15.90)	2.279	**0.022**
Düşük doz DST sonrası plazma kortizol [µg/dl]	6.84±6.40 4.50 (2.13-26.20)	3.78±3.31 2.69 (0.68-13.30)	2.168	**0.029**

Sürrenalde kitlesi olan hastalardaki 1 mg DST sonrası plazma kortizol düzeyi ortancası sürrenalde kitlesi olmayan hastalardan istatistiksel anlamlı derecede daha yüksek iken ve düşük doz DST sonrası plazma kortizol düzeyi istatistiksel anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0.001$ ve $p=0.014$).

Tablo 10. Sürrenalde kitlesi olan ve olmayan hastaların deksametazon süpresyon testi sonuçlarının karşılaştırılması

Testler	Sürrenalde Kitle Var (n=35)	Sürrenalde Kitle Yok (n=9)	Z	p
	Ort±SS Ortanca (min-maks)	Ort±SS Ortanca (min-maks)		
1 mg DST sonrası plazma kortizol [µg/dl]	5.81±6.03 2.71 (1.89-25.90)	2.77±4.20 1.31 (0.63-20.70)	4.409	**<0.001**
Düşük doz DST sonrası plazma kortizol [µg/dl]	4.30±5.03 2.67 (0.49-26.20)	7.42±4.87 5.80 (2.40-15.90)	2.416	**0.014**

Hastaların cushing tipine göre düşük doz DST, yüksek doz DST ve deksametazon-CRH testi sonuçları Tablo 11'de verildi. Düşük doz DST sonrası plazma kortizol düzeylerinin gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösterdiği saptandı ($p=0.026$). Cushing tipi bilinmeyen hastaların düşük doz DST sonrası plazma kortizol düzeylerinin, sürrenal ve hipofizer cushing hastalarından daha düşük olduğu görüldü ($p<0.05$). Yüksek doz DST ve deksametazon-CRH testi sonrasındaki kortizol düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Cushing tipine göre düşük doz DST, yüksek doz DST ve deksametazon-CRH testi sonuçlarının karşılaştırılması

Testler / Cushing tipi	düşük doz DST sonrası plazma kortizol [µg/dl]	yüksek doz DST sonrası plazma kortizol [µg/dl]	deksametazon-CRH testi sonrası plazma kortizol [µg/dl]
	Ort±SS Ortanca (min-maks)	Ort±SS Ortanca (min-maks)	Ort±SS Ortanca (min-maks)
Sürrenal	7.55±7.60 3.20 (2.13-26.20)*	5.40±6.18 3.20 (0.70-14.50)	7.40±7.75 3.20 (2.20-25.23)
Hipofizer	4.33±1.72 4.00 (2.35-7.12)**	4.58±7.17 2.08 (0.40-25.00)	7.18±4.51 6.32 (2.70-15.00)
Subklinik	3.13±1.12 2.66 (2.32-4.40)	4.60±1.83 4.60 (3.30-5.89)	2.46±0.08 2.46 (2.40-2.52)
Bilinmeyen	3.72±4.15 2.40 (0.49-15.90)*,**	3.86±3.96 2.14 (0.46-11.53)	5.53±6.55 2.40 (1.12-18.70)
χ^2	9.243	1.803	5.955
p	**0.026**	0.614	0.114
p[1]	0.499	0.429	0.081

[1]Cushing tipi bilinmeyen hastalar çıkarıldığında elde edilen sonuç ;*,**p<0.05

1 mg DST ve düşük doz DST'lerin opere olan hastaları olmayanlardan, hipofizde/sürrenalde kitlesi olan hastaları olmayanlardan ve hipofizer cushing hastalarını sürrenal cushing hastalardan ayırma gücüne ilişkin bulgular Tablo 12'de belirtildi.

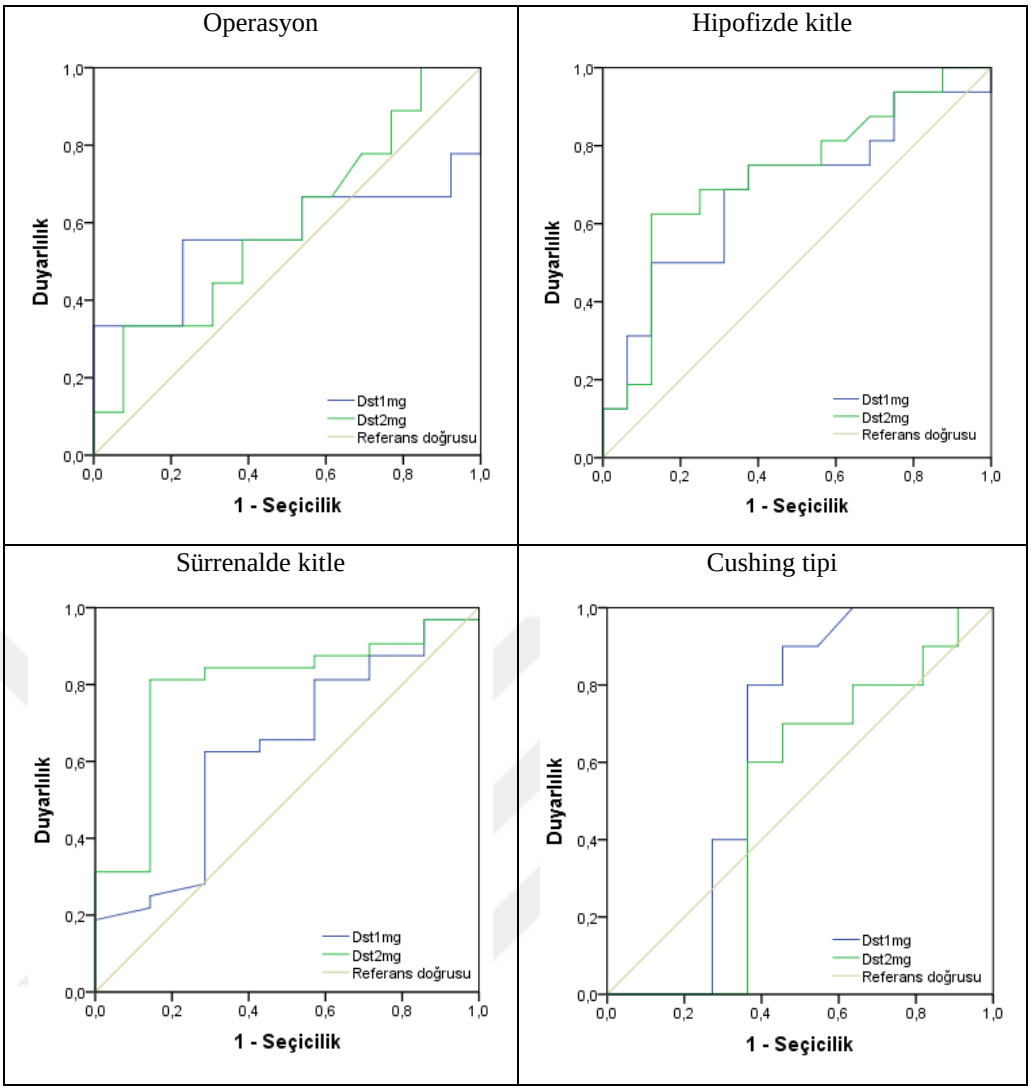
Bu iki testin operasyon ve cushing tipine göre hastaları ayırt etme güçlerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p>0.05). 1 mg DST'nin hipofizde/sürrenalde kitlesi olan hastaları olmayanlardan ayırmada anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05). Düşük doz DST'nin hipofizde kitlesi olan hastaları ayırt etmede gücü istatistiksel olarak anlamlı bulundu (EAA±SH:0.725±0.093, p=0.030). Düşük doz DST'nin hipofizde kitle için belirlenen kesim noktasının %62.5 duyarlılık (%95 GA:%38.6-%81.5) ve %87.5 seçicilikle (%95 GA:%64.0-%96.5) ≥4 olduğu

hesaplandı. Ayrıca düşük doz DST'nin sürrenalde kitlesi olan hastaları ayırt etme gücünün de istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü(EAA±SH:0.795±0.092, p=0.016). Düşük doz DST'nin sürrenalde kitle için belirlenen kesim noktası %81.2 duyarlılık (%95 GA:%64.7-%91.1) ve %85.7 seçicilikle (%95 GA:%48.7-%97.4) ≤4 olarak hesaplandı (Şekil 4).

Tablo 12. 1 mg DST ve düşük doz DST'ye ilişkin ROC Eğrisi Analizi sonuçları

Gruplar **Testler**	**EAA±SH**	**p**	**Kesim noktası**	**Duyarlılık (%95 GA)**	**Seçicilik (%95 GA)**
Operasyon (yapıldı/yapılmadı)					
1 mg DST	0.564±0.145	0.616	–	–	–
Düşük doz DST	0.594±0.127	0.463	–	–	–
Hipofizde kitle (var/yok)					
1 mg DST	0.684±0.097	0.076	–	–	–
Düşük doz DST	0.725±0.093	**0.030**	≥4	0.625 (0.386-0.815)	0.875 (0.640-0.965)
Sürrenalde kitle (var/yok)					
1 mg DST	0.629±0.117	0.289	–	–	–
Düşük doz DST	0.795±0.092	**0.016**	≤4	0.812 (0.647-0.911)	0.857 (0.487-0.974)
Cushing tipi (hipofizer/sürrenal)					
1 mg DST	0.641±0.133	0.275	–	–	–
Düşük doz DST	0.500±0.136	1.000	–	–	–

EAA: Eğri altında kalan alan, GA: Güven aralığı, SH:Standart hata



Şekil 4. 1 mg DST ve düşük doz DST'ye ait ROC eğrileri

Tablo 13. Gruplarda verisi olan kişi sayıları

	Hasta Grubu	**Kontrol Grubu**
Değişkenler	n	N
VKİ [kg/m^2]	20	16
Diyabet	43	21
İnsülin direnci	35	16
Obezite	35	17
Osteoporoz	33	3
Ek hastalık	45	19
Malignite	44	11
Ekimoz	46	20
Adet düzensizliği	23	3
Ek semptom	43	20
DHEASO4 [µg/dl]	30	6
Kortizol 23 [µg/dl]	32	6
Kortizol 06 [µg/dl]	33	8
İdrar kortizol [µg/24saat]	34	1
Hipofizde kitle	37	–
Sürrenal kitle	44	–
Operasyon	27	–
Sürrenal patoloji	8	–
Hipofiz patoloji	6	–
Düşük doz DST [µg/dl]	41	–
8mg DST [µg/dl]	25	–
Düşük doz DST+CRH [µg/dl]	28	–
Düşük doz DST sonrası idrar kortizolü [µg/24saat]	7	–

5. TARTIŞMA

Cushing sendromu, tedavi edilmediği takdirde önemli morbidite ve mortaliteye neden olan ve farklı etyolojilere [ekzojen ve endojen (hipozer/ sürrenal/ ektopik)] bağlı olarak gelişen bir hastalıktır. Bu çalışmada endojen kaynaklı CS'de tarama ve tanı amaçlı kullanılan DST'lerin CS etyolojisini belirlemek için farklı kesim değerlerine sahip olup olmadığı incelendi ve düşük doz DST'nin hipofizer ve sürrenal CS'li hastaları ayırt etmede anlamlı olduğu görüldü. Ayrıca düşük doz DST sonrası kortizol değeri için hipofizer CS olgularında kesim değeri ≥4 µg/dl, sürrenal CS hastalarında ise ≤4 µg/dl bulundu.

Cushing sendromu, patolojik düzeyde artmış serbest GK düzeyleri ile karakterize, KV morbidite ve mortalitede birkaç kat artışa yol açan ciddi bir kronik hastalıktır. Endojen hiperkortizolizm genellikle ACTH salgılayan hipofizer kortikotropik adenomlara bağlıdır ve daha az sıklıkla ektopik ACTH salgılayan nöroendokrin neoplazmlar veya ACTH bağımsız adrenal kaynaklı kortizol hipersekresyonu nedeniyle oluşur (30).

Semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süre literatürde farklılık göstermektedir. Flitsch ve arkadaşları, CH olan 48 hasta ile yaptıkları çalışmada semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süreyi 4.3 yıl (171), Martinez Ruiz ve arkadaşları sadece 4 pediyatrik CH vakası ile yaptıkları çalışmada, 2.5-5 yıl (172), Etxabe ve Vazquez, 49 CH hastasında ortalama tanı süresini 3.8 yıl (17), Bolland ve arkadaşları ise tanıya kadar geçen sürenin ortalama 2 yıl olduğunu bildirmişlerdir (173). CH'de dahil olmak üzere, hipofiz adenomları üzerine Belçika'da yapılan başka kesitsel bir çalışmada ise hastaların tanıdan ortalama 45 ay önce semptomları yaşadıkları belirtilmiştir (174). Avrupa'da elde edilen ERCUSYN verilerine dayanarak yapılan % 66'sını CH'nin oluşturduğu 481 hastanın dahil edildiği bir çalışmada tanıdaki medyan gecikme süresinin 2 yıl olduğu tespit edilmiştir (175).

Bu çalışmaların çoğunun güvenilirliği ve genellenebilirliği, vaka sayılarının azlığı ve çalışmaların retrospektif olması nedeniyle sınırlıdır. CS tanısının gecikmesinde temel nedenlerin başında, CS'de görülen klinik özelliklerin başka hastalıklarda da görülebilmesi ve bu hastaların başka branşlara gitmeleri gelmektedir.

Ayrıca laboratuar testlerinin uygulanması ve yorumlanmasındaki güçlükler de tanının gecikmesine neden olan diğer sebeplerdir.

Hastalıkla ilişkili komorbiditelerin ve komplikasyonların gelişmesini önlemek için hızlı ve etkili bir tedavi çok önemlidir (176). Bu nedenle erken ve hızlı tanının konulması, hastalığın olumsuz progresyonunu önlemek için önemli bir aşamadır. Çalışmamızda CS tanısında doğrulama testi olarak kullanılan düşük doz (2 gün 2 mg) DST'nin etkinliği ve etyolojiyi belirlemedeki güvenilirliği değerlendirildi.

İlk olarak Liddle tarafından 1960 yılında düşük doz DST tarif edilmiş ve 48 saat boyunca 6 saatte bir uygulanan 0.5 mg deksametazondan sonra idrar 17 OH-kortikosteroidler ölçülmüştür (177). Gecelik DST ise ilk olarak 1965'te Nugent ve arkadaşları tarafından önerilerek, gece yarısı alınan tek doz 1 mg deksametazondan sonra saat 09:00'da plazma kortizolü ölçümü uygulamıştır (178).

Gecelik DST için 0.5-2 mg arasında çeşitli dozlar önerilmiş ve çeşitli diagnostik kesim noktaları kullanılmıştır (179,180,181). Daha yüksek dozlar denenmiş ancak CS'li bazı hastalarda artmış baskılamanın, testin duyarlılığını önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir (182).

DST'lerin değerlendirildiği bir derlemede, hem orijinal 2 günlük test hem de gece protokolü için DST sonrası kortizol <1.8 mg/dl olması karşılaştırılmış duyarlılık ikisinde de %98-100 çıkarken, spesifite 2 günlük test için %95-100, gece testinde %88 saptanmıştır (183).

1993 yılında Ulusal Sağlık Enstitüleri grubunun yayınladığı çalışmada, hafif CS olan hastalarda klasik 2 gün 2 mg DST değerlendirilmiş ve psödocushingli hastalarla karşılaştırılmıştır. Düşük doz DST %79'luk bir duyarlılık, %74'lük bir özgüllük ve idrarda steroid ölçümleri kullanılarak %71'lik bir tanısal doğruluk sağlamıştır (126).

Newell-Price ve arkadaşları, 1995 yılında, her 6 saatte bir 0.5 mg deksametazon uygulamasından sonra 1.8 µg/dl'den (50 nmol/L) daha az bir serum kortizolünün %98'lik bir duyarlılık ile sonuçlandığını bildirmiştir (184).

Gorges ve arkadaşları, 247 CS şüphesi olan hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında 1.5 mg gecelik DST yapmışlar ve kesim değeri olarak 2.6 µg/dl (70 nmol/L) ve 5.2 µg/dl (140 nmol/L) kullanıldığında sırasıyla %98 ve %94 duyarlılık oranları bulmuşlardır (185).

Invitti ve arkadaşları, CS'li 426 hastadan oluşan çalışmalarında, 1 mg DST sonrası serum kortizolünün 5 µg/dl'den (135 nmol/L) daha azına kadar

baskılanmasının yanı sıra düşük doz DST sonrası idrar serbest kortizol ve 17 OH-kortikosteroidlerin sırasıyla 20 µg/24 saat (55 nmol/gün) ve 3.5 mg/24 saat (7 µmol/gün)'den daha az baskılanmasının kriter olarak kullanıldığı büyük bir seri bildirilmişlerdir. Bu çalışmada 1 mg DST testi için duyarlılık %95, 2 gün 2 mg DST için %93 olarak bulunmuştur (4).

Findling ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, CS olan 103 hasta ve CH olan 80 hastanın 14'ünde 1 mg DST sonrası serum kortizolünün <5 mg/dl'den (<135 nmol/L) baskılandığı gösterilmiştir. Ek olarak, 6 hasta, <2 µg/dl'den (<54 nmol/L) baskılanmıştır. UFC kullanıldığında hastaların %38'inde 2 gün 2 mg DST yanlış negatif sonuç vermiştir. Bu gözlemsel veriler, CH tanısında kesim noktası <2 µg/dl olduğunda 1 mg DST'nin duyarlılığının %93-96 arasında bir yerde olduğunu göstermiştir. Ayrıca 2 gün 2 mg DST'den sonra idrar steroidleri yerine serum kortizol ölçümünün, daha iyi duyarlılık ve özgüllük sağladığını göstermişlerdir (125).

Valassi ve arkadaşları, spesifiteyi artırmak için 2 gün 2 mg DST için serum kortizol kesim değerini 5 µg/dl (138 nmol/L) kullanmışlar, sonuçlar CRH enjeksiyonundan önce bile tüm yalancı pozitif bireylerin dışlanmasına izin vermiştir. Ancak, beklendiği gibi, bu eşik yanlış negatifleri artırmıştır. 34 CH olan bireyde düşük doz DST'den sonra 5 µg/dl'den daha düşük bir başlangıç değerine sahip oldukları için yanlış sınıflandırılmış olup bunlardan 9'u, CRH enjeksiyonundan sonra CH için doğru teşhis alırken, kombine testten sonra 25'i yanlış sınıflandırılmıştır. Aynı çalışmada 2 gün 2 mg DST ile kombine CRH içinde eşik değer olarak 5 µg/dl alınmış ve sensivite azalmıştır (128).

Gatta ve arkadaşları, 2 gün 2 mg DST ile kombine CRH testinde, spesifiteyi artırmak için eşik değer olarak 3.9 µg/dl kullanmışlar ancak bu durumda da sensivitenin azaldığı görülmüştür (129).

Manetti ve arkadaşları ise 2 gün 2 mg DST sonrası serum kortizolünün yanı sıra tükrük kortizolü de bakarak farklı bir açıdan değerlendirme yapmıştır. 27 CH ve 89 kontrol olgunun alındığı bu çalışmada, düşük doz DST sonrası serum kortizol için eşik değer 50 nmol/L olarak alındığında duyarlılık %100, özgüllük %97.7 saptanmıştır. Düşük doz DST sonrası tükrük kortizolü ölçülmüş eşik değer 3.4 nmol/L alındığında duyarlılık %96.3 özgüllük %97.7 bulunmuştur (7).

Uzmanların genel fikir birliği, güvenilirlik açısından, 2 gün 2 mg DST'de serum kortizol için kesim değerinin 1.8 µg/dl'den (<50 nmol/L) daha az olması gerektiğidir (24).

1341 kişinin alındığı en büyük veritabanlı çalışmalardan biri olan ERCUSYN çalışmasında, olguların %60'sında 1 mg DST kullanılmış ve tarama testleri arasında %98-99'luk duyarlılıkla en iyi performansa sahip olduğu belirtilmiştir (122).

Günümüzde SH'li hastalarda da farklı kesim noktaları kullanılarak yapılan çalışmalar mevcuttur. Rossi ve arkadaşları, 65 adrenal insidentalomalı hastanın subklinik CS açısından klinik ve hormonal özelliklerini araştırmak için yaptıkları çalışmada, SH tanısı için 2 gün 2 mg DST için eşik değeri 3 µg/dl olarak alırken, Hadjidakis ve arkadaşları, SH'nin KMY üzerindeki etkisini incelerken 2 gün 2 mg DST için kesim noktasını 2.5 µg/dl olarak kullanmıştır (186,187). SH ile ilgili yakın zamanlı büyük çalışmalarda ise 1 mg DST için 5 µg/dl, 3 µg/dl, 2.8 µg /dl gibi farklı kesim noktaları kullanılmıştır (188,189,190,191,192).

Bu çalışmalarda olduğu gibi DST'lerin diagnostik kesim değerlerini ve diğer değişkenlerle ilişkisini değerlendiren pek çok çalışma mevcuttur. Biz CS ön tanısı ile hastanemizde hospitalize edilerek tetkik edilen hastaların DST'lerini retrospektif olarak değerlendirdik. Çalışmamızda klavuzlarda önerilen düşük doz DST sonrası kortizol düzeyinin <1.8 µg/dl olmasını baskılanma olarak kabul ettik. Çalışmamızda hasta grubumuzun düşük doz DST sonrası plazma kortizol düzeylerinin ortancası 2.70 µg/dl (min-maks:0.49-26.20), yüksek doz DST sonrası plazma kortizol düzeylerinin ortancası 2.40 µg/dl (min-maks:0.40-25.00), deksametazon-CRH testi sonrası plazma kortizol düzeylerinin ortancası 3.24 µg/dl (min-maks:1.12-35.23) ve düşük doz DST sonrası 24 saatlik UFC ortancası 13.20 µg/dl (4.60-36.00) olarak hesaplandı.

Toplam 13 hastanın CS nedeniyle opere olduğu görüldü. Bu hastaların 7'sine sürrenalektomi, 5'ine adenomektomi, 1'ine her iki operasyonunda uygulandığı görüldü. Operasyon yapılan hastaların 1 mg DST ve düşük doz DST sonrası plazma kortizol düzeyleri operasyon yapılmayan hastalara göre daha yüksek olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Bizim çalışmamızda DST'lerin etyolojiye göre değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Isıdori ve arkadaşları CH ve ektopik CS ayırıcı tanısında 2 gün 2 mg DST'nin ve 8 mg DST (yüksek doz DST)'nin serum kortizol yanıtlarını ve CRH ile kombine kullanımda yanıtlarını ve düşük doz DST esnasında 24 ve 48. saatlerde serum kortizol cevabını değerlenmişlerdir. Bu çalışmada, bu testler ACTH'ye bağlı CS olan hastalarının %98'ini doğru olarak tanımlamış ve hipofizer nedenler ile ektopik nedenler arasında %82'lik duyarlılık ve %79'luk bir özgüllük ile ayırt edilme

sağlamıştır. CH ve ektopik CS arasındaki ayırıcı tanının, 2 gün 2 mg DST, CRH testi ile birleştirilerek yüksek doğrulukla gerçekleştirilebileceği belirtilmiştir (193). Bizim çalışmamızda ise hipofizde kitle olup olmamasına göre 1 mg DST ve düşük doz DST sonrası plazma kortizol düzeyleri değerlendirildi ve hipofizde kitlesi olan hastalarda olmayan hastalara göre daha yüksek kortizol düzeylerine sahip olduğu belirlendi ($p<0.05$). Sürrenalde kitle olup olmamasına göre 1 mg DST ve düşük doz DST sonuçları incelendiğinde sürrenalde kitlesi olan hastalarda 1 mg DST sonrası kortizol düzeylerinin daha yüksek, 2 gün 2 mg DST sonrası kortizol düzeylerinin daha düşük olduğu belirlendi ($p<0.05$). İki testin operasyon ve cushing tipine göre hastaları ayırt etme güçlerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$). Ancak sadece sürrenalde kitle ve hipofizde kitle olup olmamasına göre düşük doz DST'nin ayırt etmede gücü istatistiksel olarak anlamlı bulundu (EAA±SH:0.725±0.093, $p=0.030$). Düşük doz (2 gün 2 mg) DST sonrası plazma kortizolünün hipofizer ve sürrenal kitle için belirlenen kesim noktası 4 μg/dl olarak tespit edildi. Hipofizde kitle için belirlenen kesim noktasının (≥4 μg/dl) duyarlılığı %62.5, seçiciliği %87.5, sürrenal kitle için bu kesim noktasının (≤4 μg/dl) duyarlılığı %81.2, seçiciliği %85.7 olarak hesaplandı. Biz, literatürde sürrenal ve hipofizde kitle ayrımında düşük doz DST için kesim noktasının belirtildiği bir çalışmaya rastlamadık. Literatürde ilk defa çalışmamızda sürrenal kitle ve hipofizer kitle ayrımı için DST sonrası plazma kortizol düzeyleri için kesim değeri tespit edilmiş oldu.

Vücuttaki kortizol seviyesi, sabahın erken saatlerinde en yüksek, gece yatmadan önce en düşük seviyelerde izlenerek sirkadiyen bir ritim izlerken CS'li hastalarda bu ritim bozulmuştur (12,194). Gece yarısı plazma kortizol düzeyi <50 nmol/L (1.8 μg/dl) olması CS'yi etkin bir şekilde dışladığı 1995'te bildirilmiştir (184). Özellikle fiziksel stresin olduğu hastalarda, akut enfeksiyonda, kalp yetmezliğinde ve psödocushingde yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir (195). Papanicolaou ve arkadaşları CS'yi psödocushing durumlarından ayırt etmek amacıyla, 207 nmol/L'den (7 μg/dl) daha büyük olan eşik değer kullanmışlar ve gece yarısı kortizolü için %94 duyarlılık ve %100 özgüllük bulmuşlardır (123). ERCUSYN kohortunda ise, CS'li bireylerin %62'sinde bu testin %96-99'luk bir duyarlılık verdiği raporlanmıştır (126). Bizde çalışmamızda, hasta grubunun saat 23:00 serum kortizol düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı olarak kontrol grubundan daha yüksek olduğunu gözlemledik ($p=0.018$).

Hastalık, erişkinlerde 3. veya 4. dekatlarda pik yaparken, kadınlarda 3 kat daha fazla görülmektedir (9). Çalışmamızda hasta grubunun ortanca yaşı 53 yıl (min-maks:20-75) olup, hastaların %76.1'i kadın cinsiyete sahipti. Literatürle uyumlu olarak kliniğimizde takip edilen CS'li hastalarda kadın cinsiyet daha fazla görüldü.

Kronik kortizol hipersekresyonu ile ilişkili olan HT, ateroskleroz, hiperkoagülabilite, obezite, DM ve dislipidemi gibi komplikasyonlara bağlı olarak CH'de KV risk artmaktadır (24,70,196). Hiperkortizolizmin tüm sistemik sonuçları değerlendirildiğinde, KV komplikasyonlar, CH'si olan hastalarda önde gelen ölüm nedenleri arasında yer aldığından, en korkutucu olanlardır (3,17).

Albiger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, CS'li hastalar benzer KV risk faktörleri (80 yaş, sigara alışkanlığı, VKİ, kan basıncı, glikoz ve lipit metabolizması) açısından eşleştirilmiş bir popülasyona göre daha ciddi aterosklerotik hasara sahip olduğu, vasküler ve endotelyal bölgelerdeki uzun süreli kortizol etkileri ile ilgili olayların CS'li hastalarda KV hasar riskini artırabileceği belirtilmiştir (196). Neary ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise aktif veya önceden hiperkortizolizmi olan hastalarda artmış koroner kalsifikasyonlar ve kalsifiye olmamış koroner plak hacimleri olduğu tespit edilmiştir (197).

Bununla birlikte, genel popülasyondaki KV riski belirleyen çok sayıda çalışmaya rağmen, KV risk faktörlerini kapsamlı olarak değerlendiren ve CH'li hastalar için global riski değerlendiren az sayıda çalışma vardır. De Leo ve arkadaşları, global KV riski değerlendirmenin ve HT, obezite, glikoz intoleransı, insülin direnci, dislipidemi, endotel disfonksiyonu ve hiperkoagülabilite gibi KV hastalıklarla ilişkili riskin yönetilmesinin, CH için tedavide önemli bir hedef olması gerektiğini vurgulamıştır (198).

Morelli ve arkadaşları SH'li hastalarda yaptığı çalışmada, SH'nin zamanla gelişebilecek KV olaylar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (188). Di Dalmazi ve arkadaşları adrenal insidental kitleleri olan hastalarda mortalite hızını değerlendirmişler, hem stabil hastalarda hem de SH olan hastalarda surviyi düşük bulmuşlardır (199). Daha sonra Debono ve arkadaşları tarafından SH varlığında mortalitenin arttığı doğrulanmış ve 1 mg DST sonrası kortizol >1.8 μg/dl ise risk faktörü olduğu belirtilmiştir (199). Çalışmamızda ise hasta grubundaki 6 bireyde ve kontrol grubundaki 7 bireyde KAH tespit edilmiştir.

Tip 2 DM, santral obezite, HT ve dislipidemi gibi birçok klinik özellik, CS olan hastalarda yaygındır (200). Metabolik sendromun komponeneti olan bu özellikler de CS'de KV risk artışı ile ilgilidir (63,64).

HT, CH'li hastaların %55-85'inde bildirilmiş olup çoğu vaka hafif ve orta derecededir (17,65,201,202,203). Çalışmamızda hasta grubumuzun %60.9'unda HT olduğu belirlendi.

Abdominal lokalizasyonlu santral obezite ve aşırı kilo ile birlikte viseral yağ artışı ile karakterize olan obezite prevalansı, CH'li hastalarda %32-41 ve %21-48 arasındadır. Kortizol sekresyonu ve hastalık remisyonu normalleştikten sonra obezite azalır. Ancak 10 yıldan daha uzun bir süredir hiperkortizolizm kontrol edilen hastalarda sürekli olarak artan yağ kütlesi ve viseral obezitenin geri dönüşü kısıtlıdır. CH'li hastalar, hastalık remisyonundan sonra bile devam eden artmış inflamatuar belirteçler nedeniyle istenmeyen bir yağ metabolizması profili sergileyerek KAH riskinin artmasına neden olmaktadır ve bu durum da viseral obezite ile artmış KV risk arasındaki bağlantı olduğunu kuvvetle düşündürmektedir (176). İspanya'da yapılan geniş bir vaka-kontrol çalışmasında, endojen hiperkortizolizmi ortalama 11 yıl boyunca kontrol edilen hastalar, yaşa göre düzeltilmiş kontrollere göre daha yüksek toplam yağ kütlesi ve santral obezite sergilemiştir. Ek olarak, bu hastalar artmış KAH riskine neden olan istenmeyen bir adipositokin profili (artmış inflamatuar belirteçler ve azalmış adiponektin) ve adipozite ile artmış KV risk arasında bir bağlantı olduğu hipotezini de desteklemiştir (204). Çalışmamızda hasta grubunun %80'inde obezite olduğu görüldü.

Yapılan çalışmalar, CH'de glukoz metabolizmasının anormalliklerinin değişken prevalansını, hastaların %20-47'sinde aşikar DM, hastaların %21-64'ünde bozulmuş glukoz toleransı olarak göstermektedir (17,201,202,203). Ayrıca, bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı varlığında glukoz metabolizması bozukluğunun yaygınlığı %70'e yaklaşır (204). GK'lerin gelişiminde anahtar rol oynadığı insülin direnci ise bir başka önemli KV risk faktörüdür (65,201,205). İnsülin direnci, CH'nin iyi tanımlanmış bir komplikasyonudur ve biyokimyasal remisyondan sonra da devam ettiği gösterilmiştir (65,201). Adrenal insidentalomada olduğu gibi hafif bir kortizol fazlalığının bile insülin direnci ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (206). Barahona ve arkadaşları, remisyon elde edilen hastaların aktif hastalığı olan hastalara göre insülin düzeyleri düşük seviyede olmasına rağmen, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, her

iki grupta da insülin düzeylerinin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada, DM ve/veya HT ve/veya dislipidemi gibi komplikasyonları olan hastalar, bu komplikasyonları olmayan hastalara göre daha yüksek bir VKİ sergilemişlerdir (68). Çalışmamızda, hasta grubunun %41.9'unda DM, %82.9'unda insülin direnci olduğu belirlendi.

Newsome ve arkadaşlarının kliniklerinde takip ettikleri tip 2 DM hastalarında CS olup olmadığını değerlendirmek üzere yaptıkları çalışmada, klinik şüphe yokluğunda, CS için tip 2 DM'li bireylerin taranmasının çok az bir değer taşıdığını belirtmişlerdir (207). Bu nedenle, hiperkortizolizm muayenesinin sadece cushingoid görünüm, HT, trunkal obezite veya dislipidemi olan tip 2 DM hastalarında yapılması önerilmektedir (201).

CH'li hastalarda bildirilen dislipidemi sıklığı %38-71 arasında değişmektedir (202,203). Mancini ve arkadaşları, dislipideminin diğer metabolik komplikasyonlardan daha az sıklıkta görüldüğünü ve hiperkortizolizm veya hastalık süresi ile korele olmadığını göstermiştir (202). Dislipidemi, CS'li hastalarda en az sıklıkta görülen metabolik komorbidite olmakla birlikte, CS'li hastalarda KV riski belirlemede önemli bir rol oynar (56). Artmış KV riski yönetmek için dislipideminin CS'li hastalarda agresif tedavi edilmesi önerilmektedir (208). Bununla birlikte, dislipidemi için kortizol fazlalığının nedensel rolü literatürde kapsamlı bir şekilde tanımlanmamıştır ve bulgular tartışmalıdır. Bazı çalışma popülasyonlarında, hipertrigliseridemi prevelansı VKİ eşleştirilmiş kontrollerden daha düşük saptanmıştır (201). GK replasman tedavisi gören 1707 hipopituiter hastada, VKİ, trigliserit, total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri ile GK doz-yanıt ilişkisi bulunmuştur (209). Birçok çalışma uzun süreli GK tedavisinin dislipidemiye neden olabileceğini öne sürmüştür. Ancak 15004 hasta üzerinde yapılan bir araştırma, GK kullanımının, ters lipid profili ile ilişkili olmadığını, ancak 60 yaş ve üstü hastalarda HDL kolesterol ile ilişkili olduğunu göstermiştir (210). Genel fikir birliği, CS'de, trigliserit ve total kolesterol düzeylerinde artış ile birlikte VLDL ve LDL dolaşımında artış olurken HDL değişken düzeylerde olabilir (24,55). Bu değişiklikler hiperkortizolizmin düzeltilmesinden sonra normale döner veya iyileşir (202). Bizim çalışmamızda ise hasta ve kontrol grubu arasında LDL, HDL, total kolesterol ve trigliserid düzeylari açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Kontrol grubuna alınan kişilerin kontrolsüz DM ve/veya kontrolsüz HT ve/veya cushingoid görünümü olan hastalardan seçilmiş olması bu sonucu etkilemiş olabilir.

Osteoporoz, uzun süreli hiperkortizolizmin sık görülen, ciddi ve genellikle az tahmin edilen bir sonucudur ve fraktürler ile CH prezente olabilir (211,212). Hiperkortizolizmin düzeltilmesi GK kaynaklı osteoporozu tersine çevirebilmektedir (213,214,215). Bununla birlikte, birçok klinik gözlem, KMY'nin ve kemik kalitesinin iyileşmesinin çoğu zaman eksik olduğunu göstermektedir. Bir çalışmada, kortizol düzeylerinin normale döndürülmesinden 2 yıl sonra kemik bozukluğunun kısmen tersine çevrilebileceği gösterilmiştir (212). Başka bir vaka kontrol çalışmasında, kemik mineral içeriği, lomber KMY ve osteokalsin gibi kemik parametrelerinin, aktif hastalığı olanlara kıyasla remisyon elde edilen hastalarda biraz iyileştiği, ancak kontrollerle karşılaştırıldığında, hala bozulmuş olduğu bulunmuştur (58). Ohmori ve arkadaşları, 42 kadın hastada osteoporozun prevalansı ve risk faktörlerini incelemiş, osteoporoz ve kırık prevalansı sırasıyla %54.8 ve %21.4 olup, adrenal CS'de, hipofizer CS'li vakalardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Osteoporoz prevalansı %69.6'ya karşılık %37.8 ve atravmatik kemik kırığı %26.1'e karşılık %15.8 olarak saptanmıştır (216). ERCUSYN verilerinde, omurga osteopenisi ve osteoporoz sırasıyla 40/136 ve 22/136 hastada ve kalça osteopenisi ve osteoporoz sırasıyla 46/134 ve 12/134 hastada görülmüştür. Herhangi bir CS tipinde, erkeklerin vertebral ve kaburga kırığı prevalansı kadınlardan daha yüksek bulunmuştur (176). Endojen hiperkortizolizmin kemikleri etkileyerek, hastaların %70'ine kadar omurga kırıklarına neden olduğu bildirilmiştir (211). Çalışmamızda, hasta grubunun %48.5'inde osteoporoz olduğu tespit edildi.

CS'nin tanınması ve altta yatan nedenin belirlenmesi genellikle zordur. Tarama kriterleri için kanıta dayalı kılavuzlar eksiktir. Endokrin derneklerinin klinik uygulama kılavuzları, hastalığa yönelik çoklu belirti ve semptomları olan bireylerde CS için test yapılmasını önermektedirler (12). Bu hasta gruplarında testleri yorumlamak, tanıya ve etyolojiye ulaşmak zaman alıcı ve maliyet gerektiren bir süreçtir. Ayrıca CS tanısında kullanılan tek bir altın standart test yoktur. Literatürde ilk defa çalışmamızda CS tanısında kullanılan testlerden biri olan düşük doz DST'nin tanı dışında etyoloji belirlemede de faydalı olabileceği görülmüştür. Ancak bu konuda geniş çaplı, prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu bir gerçektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Cushing sendromu tedavi edilmediği takdirde önemli morbidite ve mortalite nedeni olan nadir görülen bir hastalıktır. Hastalığın tanı alması ve tedaviye başlanması ile hastalığın olumsuz progresyonunun önüne geçilebilir. Ancak hastalığın teşhisi, CS'de görülen klinik özelliklerin pek çok hastalıkta da görülebilmesi nedeniyle gecikmektedir. Bu hastalar ilk semptomlardan sonra başka branşlara yönelmekte ve tanı almaları gecikmektedir. Ayrıca hastalık aşamasında tarama, tanı ve ayırıcı tanı için kullanılan tetkiklerin de hem uygulanışı hem de hangi hastaya uygulanması gerektiği karmaşa yaratmaktadır. Bu durumda tanının gecikmesine olumsuz yönde katkıda bulunmaktadır.

Biz çalışmamızda doğrulama testi olan düşük doz (2 gün 2 mg) DST'nin kesim değeri 4 μg/dl alındığında, hipofizer ve sürrenal kitleleri ayırt etmede anlamlı sonuç verdiğini tespit ettik. Bu durum, CS tanısı doğrulandıktan sonra ayırıcı tanı için yol gösterici olabilir ve etyolojiyi belirlemede hız kazandırabilir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Birincisi, çalışmamızın retrospektif olması sonuçlarımızı etkileyebilir. İkincisi, endojen CS nadir görülen bir hastalık olduğu için çalışmamızdaki hasta sayısı azdır. Ayrıca hasta grubumuzda 18 hastanın takip verilerinin olmaması nedeniyle etyoloji bilinmemektedir ve bu nedenlerle bulgularımız tüm CS'li hastalarımızı yansıtmıyor olabilir. Bu konuda hasta sayısının daha fazla olduğu, prosfektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Afshari A, Ardeshirpour Y, Beth Lodish M, Gourgari E, Sinaii N, Keil M, Belyavskaya E, Lyssikatos C, Chowdhry FA, Chernomordik V, Anderson AA, Mazzuchi TA, Gandjbakhche A, Stratakis CA. Facial plethora: modern technology for quantifying an ancient clinical sign and its use in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab,* 2015, 100:3928-3933.
2. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet,* 2015, 386(9996):913.
3. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Roelfsema F, van Aken MO, Voormolen JH, Romijn JA. 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.
4. Invitti C, Pecori Giraldi F, De Martin M, Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiologyof the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *J Clin Encorinol Metab,* 1999, 84:440-448.
5. Kreitschmann-Andermahr I, Psaras T, Tsiogka M, Starz D, Kleist B, Siegel S, Milian M, Kohlmann J, Menzel C, Führer-Sakel D, Honegger J, Sure U, Müller O, Buchfelder M. From first symptoms to final diagnosis of Cushing's disease: experiencesof 176 patients. *Eur J Endocrinol,* 2015, 172:285-289.
6. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, MontoriVM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab,* 2008, 93:1526-1540.
7. Manetti L, Rossi G, Grasso L, Raffaelli V, Scattina I, Del Sarto S, Cosottini M, Iannelli A, Gasperi M, Bogazzi F, Martino E. Usefulness of salivary cortisol in the diagnosis of hypercortisolism: comparison with serum and urinary cortisol. *Eur J Endocrinol,* 2013, 168(3):315-21.
8. Nieman LK. Difficulty in the diagnosis of Cushing disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab,* 2006, 2:53-57.
9. Castinetti F, Morange I, Conte-Devolx B, Brue T. Cushing disease. *Orph J Rare Diseases,* 2012, 7:41

10. Tabarin A, Perez P. Pros and cons of screening for occult Cushing syndrome. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7(8):445-455.
11. Hopkins RL, Leinung MC. Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2005, 34:371-384.
12. Guaraldi F, Salvatori R. Cushing syndrome: maybe not so uncommon of an endocrine disease. *J Am Board Fam Med*, 2012, 25(2):199-208.
13. Chiodini I. Clinical review: Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96:1223–1236.
14. Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stroke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literatüre. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96:632-642.
15. van Haalen FM, Broersen LH, Jorgensen JO, Pereira AM, Dekkers OM. Management of endocrine disease: mortality remains increased in Cushing's disease despite biochemical remission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172:R143-149.
16. Ragnarsson O, Johansson G. Cushing's Syndrome: a structured short and long–term management plan for patients in remission. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169:139-152.
17. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1994, 40:479-484.
18. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet,*2006, 367:1605-1617.
19. Broder MS, Neary MP, Chang E, Cherepanov D, Ludlam WH. Incidence of Cushing's syndrome and Cushing's disease in commercially-insured patients <65 years old in the United States. *Pituitary*, 2015, 18:283.
20. Melmed S, Polonsky K, Reed Larsen P, Kronenberg H. *William's Textbook of Endocrinology*, 12th ed. Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2011
21. Doğan A. Böbreküstü Bezi Korteks Hormonları. İçinde: *Tıbbi Fizyoloji,* Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, (Çeviri editörleri). *Textbook of Medical Physiology*, Guyton AC, Hall JE. 11. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2007:944-959.
22. Debono M, Newell-Price JD. Cushing's syndrome: Where and How to Find It. In Arvat E, Falorni A(eds). *Cortisol Excess and Insufficiency*, Basel, Karger, 2016, 46:15-27.

23. Mahlab-Guri K, Asher I, Gradstein S, Zung A, Radian-Sade R, Elbirt D, Sthoeger Z. Inhaled fluticasone causes iatrogenic Cushing's syndrome in patients treated with Ritonavir. *J Asthma*, 2001, 48:860-863.

24. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, 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.

25. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, Hagen C, Jorgensen 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, 86:117-123.

26. Assie G, Libe R, Espiard S, Rizk-Rabin M, Guimier M, Luscap W, Barreau O, Lefevre L, Sibony M, Guignat L, Rodriguez S, Perlemoine K, Rene-Corail F, Letourneur F, Trabulsi B, Poussier A, Chabbert-Buffet N, Borson-Chazot F, Groussin L, Bertagna X, Stratakis CA, Ragazzon B, Bertherat J. ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome. *N Engl J Med*, 2013, 369:2105-2114.

27. Lacroix A. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23:245–59.

28. Swain JM, Grant CS, Schlinkert RT, Thompson GB, vanHeerden JA, Lloyd RV, Young WF. Corticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia: a clinicopathologic correlation. *Arch Surg*, 1998, 133:541–545.

29. Carney JA, Young WF, Stratakis CA. Primary bimorphic adrenocortical disease: cause of hypercortisolism in McCune-Albright syndrome. *Am J Surg Pathol*, 2011, 35:1311–1326.

30. Yaneva M, Vandeva S, Zacharieva S, Daly AF, Beckers A. Genetics of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinol*, 2010, 92(1):6-10.

31. Albani A, Pérez-Rivas LG, Dimopoulou C, Zopp S, Colón-Bolea P, Roeber S, Honegger J, Flitsch J, Rachinger W, Buchfelder M, Stalla GK, Herms J, Reincke M, Theodoropoulou M. The USP8 mutational status may predict long-term remission in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, 29 doi: 10.1111/cen.13802.

32. Bertagna X, Guignat L, Groussin L, Bertherat J. Cushing's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23:607-623.
33. Bansal V, El Asmar N, Selman WR, Arafah BM. Pitfalls in the diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Neurosurg Focus*, 2015, DOI:10.3171/2014.11.FOCUS14704
34. Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N. Cushing's syndrome. *Lancet*, 2001, 357:783-791.
35. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A. Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008, 37(1):135–149; ix.
36. Cannavo S, Almoto B, Dall'Asta C, Corsello S, Lovicu RM, De Menis E, Trimarchi F, Ambrosi B. Long term results of treatment in patients with ACTH-secreting pituitary macroadenoma. *Eur J Endocrinol*, 2003, 149: 194-200.
37. Arafah BM, Nasrallah MP. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocr Relat Cancer*, 2001, 8:287–305.
38. Wajchenberg BL, Mendonca BB, Liberman B, Albergaria Pereira MA, Campos Carneiro P, Wakamatsu A, Kirschner MA. Ectopic adrenocorticotropic hormone syndrome. *Endocr Rev*, 1994, 15:752-787.
39. Limper AH, Carpenter PC, Scheithauer B, Staats BA. The Cushing's syndrome induced by bronchial carcinoid tumors. *Ann Intern Med*, 1992, 117:209-214.
40. Yılmaz M. Glukokortikoidler ve Adrenal Androjenler. İçinde: *Greenspan Temel ve Klinik Endokrinoloji*, Başçıl Tütüncü N, (çeviri editörü). *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*, Shoback D, Gardner DG. 9. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2013: 285-327.
41. Isidori AM, Sbardella E, Zatelli MC, Boschetti M, Vitale G, Colao A, Pivonello R. Conventional and nuclear medicine imaging in ectopic Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100:3231–3244.
42. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, Buchfelder M, Colao A, Hermus AR, Hofland LJ, Klibanski A, Lacroix A, Lindsay JR, Newell-Price J, Nieman LK, Petersenn S, Sonino N, Stalla GK, Swearingen B, Vance ML, Wass JA, Boscaro M.Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(7):2454–2462.

43. Nieman LK. Adrenal korteks. İçinde: *Goldman's Cecil Medicine*. Ünal S(ed). *Goldman's Cecil Medicine,* Goldman L, Schafer AI. 24. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2015: 1463-1470.
44. Makras P, Toloumis G, Papadogias D, Kaltsas GA, Besser M. Diagnosis and differential diagnosis of endogenous Cushing syndrome. *Hormons (Atina),* 2006, 5: 231–250.
45. Newell-Price J, Eğitmen P, Besser M, Grossman A. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing status. *Endocr Rev*, 1998, 19: 647–672.
46. Findling JW, Raff H. Cushing's syndrome: important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab,* 2006, 91: 3746–3753.
47. Cansu GB, Atılgan S, Balcı MK, Sarı R, Özdem S, Altunbaş HA. Which type 2 diabetes mellitus patients should be screened for subclinical Cushing's syndrome? *Hormones (Athens)*, 2017, 16(1):22-32.
48. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab,* 2009, 94: 3121-3131.
49. Biering H, Knappe G, Gerl H, Lochs H. Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing's syndrome. *Acta Med Austriaca,* 2000, 27: 27-31.
50. Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, Gomez MT, Doppman JL, Cutler GB Jr, Nieman LK, Chrousos GP. Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation, diagnosis, and therapy. *N Engl J Med*, 1994, 331:629-636.
51. Würzburger MI, Prelević GM, Brkiæ SD, Vuckoviæ S, Pendiæ B. Cushing's syndrome–transitory immune deficiency state? *Postgrad Med J*, 1986, 62:657–659.
52. Clayton RN. Mortality in Cushing's disease. *Neuroendocrinol*, 2010, 92(1):71–76.
53. Graham BS, Tucker WS Jr. Opportunistic infections in endogenous Cushing's syndrome. *Ann Intern Med*, 1984, 101(3):334–338.
54. Bakker RC, Gallas PR, Romijn JA, Wiersinga WM. Cushing's syndrome complicated by multiple opportunistic infections. *J Endocrinol Invest*, 1998, 21(5):329–333.
55. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet*, 2003, 362(9398):1828–1838.
56. Arnaldi G, Scandali VM, Trementino L, Cardinaletti M, Appolloni G, Boscaro M. Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinol,* 2010, 1:86-90.

57. Kristo C, Jemtland Ueland T, Godang K, Bollerslev J. Restoration of the coupling process and normalization of bone mass following successful treatment of endogenous Cushing's syndrome: a prospective, long-term study. *Eur J Endocrinol*, 2006, 154:109–118.
58. Barahona MJ, Sucunza N, Resmini E, Fernandez-Real JM, Ricart W, Moreno-Navarrete JM, Puig T, Wagner AM, Rodriguez-Espinosa J, Farrerons J. Deleterious effects of glucocorticoid replacement on bone in women after long-term remission of Cushing's syndrome. *J Bone Miner Res*, 2009, 24:1841–1846.
59. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab*, 2006, 7:144-149.
60. Pecori Giraldi F, Moro M, Cavagnini F. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88:1554-1558.
61. Mancini T, Doga M, Mazziotti G, Giustina A. Cushing's syndrome and bone. *Pituitary*, 2005, 7:1-4.
62. Trementino L, Appolloni G, Ceccoli L, Marcelli G, Concettoni C, Boscaro M, Arnaldi G. Bone complications in patients with Cushing's syndrome: looking for clinical, biochemical, and genetic determinants. *Osteoporos Int*, 2014, 25:913-921.
63. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new World-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation, *Diabet Med*, 2006, 23:469-480.
64. 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(2):327–339.
65. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, Ferone D, Filippella M, Marzullo P, Cerbone G, Siciliani M, Lombardi G. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab*,1999, 84:2664–2672.
66. Dekkers OM, Horvath-Puho E, Jorgensen JO, Cannegieter SC, Ehrenstein V, Vandenbroucke JP, Pereira AM, Sorensen HT. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*,2013, 98:2277–2284.

67. Pereira AM, Delgado V, Romijn JA, Smit JW, Bax JJ, Feelders RA. Cardiac dysfunction is reversed upon successful treatment of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol,*2010, 162:331–340.

68. Barahona MJ, Sucunza N, Resmini E, Fernandez-Real JM, Ricart W, Moreno-Navarrete JM, Puig T, Farrerons J, Webb SM. Persistent body fat mass and inflammatory marker increases after long-term cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab,* 2009, 94:3365–3371.

69. Fatti LM, Bottasso B, Invitti C, Coppola R, Cavagnini F, Mannucci PM. Markers of activation of coagulation and fibrinolysis in patients with Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest,* 2000, 23:145–150.

70. Boscaro M, Sonino N, Scarda A, Barzon L, Fallo F, Sartori MT, Patrassi GM, GirolamiA. Anticoagulant prophylaxis markedly reduces thromboembolic complications in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab,*2002, 87:3662–3666.

71. van Zaane B, Nur E, Squizzato A, Dekkers OM, Twickler MT, Fliers E, Gerdes VE, Buller HR, Brandjes DP. Hypercoagulable state in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab,*2009, 94:2743–2750.

72. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med,*1998, 158:585–593.

73. van Zaane B, Nur E, Squizzato A, Gerdes VE, Buller HR, Dekkers OM, Brandjes DP. Systematic review on the effect of glucocorticoid use on procoagulant, anti-coagulant and fibrinolytic factors. *J Thromb Haemost,* 2010, 8:2483–2493.

74. Isidori AM, Graziadio C, Paragliola RM, Cozzolino A, Ambrogio AG, Colao A, Corsello SM, Pivonello R. The hypertension of Cushing’s syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. *J Hypertens,* 2015, 33:44-60.

75. Magiakou MA, Smyrnaki P, Chrousos GP. Hypertension in Cushing’s syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2006, 20:467-482.

76. Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome-killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet*, 1982, 2:646.

77. Wajchenberg BL, Bosco A, Marone MM, Levin S, Rocha M, Lerário AC, Nery M, Goldman J, Liberman B. Estimation of body fat and lean tissue distribution by

dual energy X-ray absorptiometry and abdominal body fat evaluation by computed tomography in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80:2791.

78. Koch CA, Doppman JL, Watson JC, et al. Spinal epidural lipomatosis in a patient with the ectopic corticotropin syndrome. *N Engl J Med*, 1999, 341:1399.
79. Panzer SW, Patrinely JR, Wilson HK. Exophthalmos and iatrogenic Cushing's syndrome. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 1994, 10:278.
80. Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med*, 1995, 332:791-803.
81. Liu X, Zhu X, Zeng M, Zhuang Y, Zhou Y, Zhang Z, Yang Y, Wang Y, Ye H, Li Y. Gender-specific differences in clinical profile and biochemical parameters in patients with Cushing's disease: a single center experience. *Int J Endocrinol*, 2015, 2015:949620.
82. Sonino N, Fava GA. Psychosomatic aspects of Cushing's disease. *Psychother Psychosom,*1998, 67:140–146.
83. Loosen PT, Chambliss B, De Bold CR, Shelton R, Orth DN. Psychiatric phenomenology in Cushing's disease. *Pharmacopsychiatry*, 1992, 25:192–198.
84. Fava GA, Morphy MA, Sonino N. Affective prodromes of medical illness. *Psychother Psychosom*, 1994, 62:141–145.
85. Starkman MN, Gebarski SS, Berent S, Schteingart DE. Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biol Psychiatry,*1992, 32:756–765.
86. Joels M, Karst H, Krugers HJ, Lucassen PJ. Chronic stress: implications for neuronal morphology, function and neurogenesis. *Front Neuroendocrinol*, 2007, 28:72-96.
87. Resmini E, Santos A, Gomez-Anson B, Vives Y, Pires P, Crespo I, Portella MJ, de Juan-Delago M, Barahona MJ, Webb SM. Verbal and visual memory performance and hippocampal volumes, measured by 3-Tesla magnetic resonance imaging, in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97:663-671.
88. Sanchez MM, Young LJ, Plotsky PM, Insel TR. Distribution of glucocorticoid receptors in the rhesus brain: relative absences of Glucocorticoid receptors in the hippocampal formation. *J Neurosci*, 2000, 20:4657-4668.
89. Miller EK, Freedman DJ, Wallis JD. The prefrontal cortex: categories, concepts and cognition. *Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2002, 357:1123-1136.

90. Coates JM, Herbert J. Endogenous steroids and financial risk taking on a London trading floor. *Proc Natl Acad Sci*, 2008, 105:6167-6172.
91. Crespo I, Granell E, Santos A, Valassi E, Vives-Gilabert Y, de Juan-Delago M, Webb SM, Gomez-Anson B, Resmini E. Impaired decision-making and selective cortical frontal thinning in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 81:826-833.
92. Mullan K, Black N, Thiraviaraj N, Bell PM, Burgess C, Hunter SJ, McCance DR, Leslie H, Sheridan B, Atkinson AB. Is there value in routine screening for Cushing's syndrome in patients with diabetes? *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95:2262-2265.
93. Elias PC, Martinez EZ, Barone BF, Mermejo LM, Castro M, Moreira AC. Late-night salivary cortisol has a better performance than urinary free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99:2045-2051.
94. Baid R, Rubino D, Sinaii N, Ramsey S, Frank A, Nieman LK. Specificity of screening tests for Cushing's syndrome in an overweight and obese population. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94:3857-3864.
95. Pfohl B, Sherman B, Schlechte J, Stone R. Pituitary-adrenal axis rhythm disturbances in psychiatric depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1985, 42(9):897.
96. Vicennati V, Garelli S, Rinaldi E, Di Dalmazi G, Pagotto U, Pasquali R. Cross-talk between adipose tissue and the HPA axis in obesity and overt hypercostsolemic states. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2014, 17:63-77.
97. Björntop P, Rosmond R. Obesity and costisol. *Nutrition*, 2000, 16:924-936.
98. Pasquali R, Cantorelli S, Casimirri F, Capelli M, Bortoluzzi L, Flamira R, Morselli Labate AM, Barbara L. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obese women with different patterns of body fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 77:341-346.
99. Anagnostis P, Katsiki N, Adamidou F, Athyros VG, Karagiannis A, Kita M, Mikhailidis DP. 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors: novel agents for the treatment of metabolic syndrome and obesity-related disorders? *Metabolism*, 2013, 62:21-33.
100. Pecori Giraldi F, Ambrogio AG, De Martin M, Fatti LM, Scacchi M, Cavagnini F. Specificityof first-line tests for the diagnosis of Cushing's syndrome: assessment in a large series. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92:4123-4129.

101.Putignano P, Bertolini M, Losa M, Cavagnini F. Screening for Cushing's syndrome in obese women with and without polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*, 2003, 26:539-544.

102.Invitti C, Pecori Giraldi F, Dubini A, De Martin M, Cavagnini F. Increased urinary free cortisol and decreased serum corticosteroid-binding globülin in polycystic ovary syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1991, 125:28-32.

103.Invitti C, De Martin M, Delitala G, Veldhuis JD, Cavagnini F. Altered morning and nighttime pulsatile corticotropin and cortisol release in polycystic ovary syndrome. *Metabolism*, 1998, 47:143-148.

104.Rivier C. Alcohol stimulates ACTH secretion in the rat: machanisms of action and interactions with other stimuli. *Alcohol Clin Exp Res*, 1996, 20:240-254.

105.Costa A, Bono G, Martignoni E, Merlo P, Sances G, Nappi G. An assessment of hypothalamo-pituitary-adrenal axis functioning in non-depressed, early abstinent alcoholics. *Psychoneuroendocrinology*, 1996, 21:263-275.

106.Esel E, Sofuoglu S, Aslan SS, Kula M, Yabanoglu I, Turan MT. Plasma levels of beta-endorphin, adrenocorticotropic hormone and cortisol during early and late alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol*, 2001, 36:572-576.

107.Groote Veldman R, Meinders AE. On the mechanism of alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. *Endocr Rev*, 1996, 17:262-268.

108.Pecori Giraldi F, Ambrogio AA. Pseudo-Cushing - A Clinical Challenge? In Arvat E, Falorni A(eds). *Cortisol Excess and Insufficiency*, Basel, Karger, 2016, 46:1-14.

109.Chiodini I, Morelli V, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Torlontano M, Coletti F, Iorio L, Cuttitta A, Ambrosio A, Vicentini L, Pellegrini F, Copetti M, Beck-Peccoz P, Arosio M, Ambrosi B, Trischitta V, Scillitani A. Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95:2736-2745.

110.Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, Pia A, Osella G, Borretta G, Angeli A. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2005, 34:423-439.

111.Reincke M, Nieke J, Krestin GP, Saeger W, Allolio B, Winkelmann W. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal 'incidentalomas': comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 75:826-832.

112.Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2000, 29:43-56.

113.Tzanela M, Mantzou E, Saltiki K, Tampourlou M, Kalogeris N, Hadjidakis D, Tsagarakis S, Alevizaki M. Clinical and biochemical impact of BCL1 polymorphic genotype of the glucocorticoid receptor gene in patients with adrenal incidentalomas. *J Endocrinol Invest*, 2012, 35: 395-400.

114.Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S, Battista C, Minisola S, Arosio M, Santini SA, Guglielmi G, Carnevale V, Scillitani A. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. *Ann Intern Med,* 2007, 147:541-548.

115.Tsagarakis S, Vassiliadi D,Thalassinos N. Endogenous subclinical hypercortisolism: diagnostic uncertainties and clinical implications. *J Endocrinol Invest,* 2006, 29:471-482.

116.Palmieri S, Morelli V, Polledri E, Fustinoni S, Mercadante R, Olgiati L, Eller Vainicher C, Chiodini I. The role of salivary cortisol measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the diagnosis of subclinical hypercortisolism. *Eur J Endocrinol*, 2013, 168:286-296.

117.Yener S, Yilmaz H, Demir T, Secil M, Comlekci A. DHEAS for the prediction of subclinical Cushing's syndrome: perplexing or advantageous? *Endocrine*, 2015, 48(2):669-676.

118.Chiodini I, Morelli V. Subclinical Hypercortisolism: How to Deal with It? In Arvat E, Falorni A(eds). *Cortisol Excess and Insufficiency*, Basel, Karger, 2016, 46:28-38

119.Boscaro M, Barzon L, Sonino N. The diagnosis of Cushing's syndrome: atypical presentations and laboratory shortcomings. *Arch Intern Med,* 2000, 160:3045-3053.

120.Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S, Ennis R, Erwin PJ, Montori VM. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab,* 2008, 93:1553–1562.

121.Yaneva M, Mosnier-Pudar H, Dugué MA, Grabar S, Fulla Y, BertagnaX. Midnight salivary cortisol for the initial diagnosis of Cushing's syndrome of various causes. *J Clin Endocrinol Metab,* 2004, 89:3345–3351

122.Valassi E, Franz H, Brue T, Feelders RA, Netea-Maier R, Tsagarakis S, Webb SM, Yaneva M, Reincke M, Droste M, Komerdus I, Maiter D, Kastelan D, Chanson P, Pfeifer M, Strasburger CJ, Tóth M, Chabre O, Tabarin A, Krsek

M, Fajardo C, Bolanowski M, Santos A, Wass JA, Trainer PJ; ERCUSYN Study Group. ERCUSYN Study Group. Diagnostic tests for Cushing's syndrome differ from published guidelines: data from ERCUSYN. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176(5):613-624.

123. Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Nieman LK. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83:1163-1167.

124. Carroll T, Raff H, Findling JW. Late-night salivary cortisol for the diagnosis of Cushing's syndrome: a meta-analysis. *Endocr Pract,* 2009, 15:335–342.

125. Findling JW, Raff H, Aron DC. The low-dose dexamethasone suppression test: a reevaluation in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab,*2004, 89:1222-1226.

126. Yanovski JA, Cutler Jr GB, Chrousos GP, Nieman LK. Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. A new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *JAMA,* 1993, 269:2232-2238.

127. Pecori Giraldi F, Pivonello R, Ambrogio AG, De Martino MC, De Martin M, Scacchi M, Colao A, Toja PM, Lombardi G, Cavagnini F. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *Clin Endocrinol(Oxf),* 2007, 66:251-257.

128. Valassi E, Swearingen B, Lee H, Nachtigall LB, Donoho DA, Klibanski A, Biller BM. Concomitant medications can confound interpretation of the combined dexamethasone-corticotropin releasing hormone test in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94:4851-4859.

129. Gatta B, Chabre O, Cortet C, Martinie M, Corcuff JB, Roger P, Tabarin A. Reevaluation of the combined dexamethasone suppression-corticotropin-releasing hormone test for differentiation of mild Cushing's disease from pseudo-Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92:4290-4293.

130. Malerbi DA, Bilharinho de Mendonça B, Liberman B, Toledo SPA, Corradini MC, Cunha-Neto MB, Villares Fragoso MCB, Wajchenberg BL. The desmopressin stimulation test in the differnetial diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1993, 38:463-472.

131.Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev*, 2004 25:309–340.

132.Barbetta L, Dall'Asta C, Re T, Colombo P, Travaglini P, Ambrosi B. Androgen secretion in ectopic ACTH syndrome and in Cushing's disease: modifications before and after surgery. *Horm Metab Res*, 2001, 33:596–601.

133.Hong AR, Kim JH, Hong ES, Kim IK, Park KS, Ahn CH, Kim SW, Shin CS, Kim SY. Limited diagnostic utility of plasma adrenocorticotropic hormone for differentiation between adrenal Cushing syndrome and Cushing disease. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2015, 30(3):297-304.

134.Chrousos GP, Schuermeyer TH, Doppman J, Oldfield EH, Schulte HM, Gold PW, Loriaux DL. Clinical applications of corticotropin-releasing-factor. *Ann Intern Med*, 1985, 102:344- 358.

135.Kaye TB, Crapo L. The Cushing's syndrome: an update on diagnostic tests. *Ann Intern Med*, 1990, 112:434- 444.

136.Zada G. Diagnosis and multimodality management of Cushing's disease: a practical review. *Intern J Endocrinol*, 2013, http//dx.doi.org/10.1155/2013/893781.

137.Lad SP, Patil CG, Laws ER Jr, Katznelson L. The role of inferior petrosal sinus sampling in the diagnostic localization of Cushing's disease. *Neurosurg Focus*, 2007, 23(3):E2.

138.Kaltsas GA, Giannulis MG, Newell-Price JD, Dacie JE, Thakkar C, Afshar F, Monson JP, Grossman AB, Besser GM, Trainer PJ. A critical analysis of the value of simultaneous inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease and the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(2):487–492.

139.Javorsky BR, Findling JW. Inferior petrosal sampling for the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. In: Bronstein MD (ed). *Cushing's Syndrome*: *Pathophysiology, Diagnosis and Treatment*, 1st edition, New York, Humana Press, 2010, 105.

140.Sharma ST, Nieman LK. Is prolactin measurement of value during inferior petrosal sinus sampling in patients with adrenocorticotropic hormone-dependent Cushing's syndrome? *J Endocrinol Invest*, 2013, 36(11):1112–1116.

141.Gandhi CD, Meyer SA, Patel AB, Johnson DM, Post KD. Neurologic complications of inferior petrosal sinus sampling. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29(4):760–765.

142.Deipolyi AR, Alexander B, Rho J, Hirsch JA, Oklu R. Bilateral inferior petrosal sinus sampling using desmopressin or corticotropic-releasing hormone: a single-center experience. *J Neurointerv Surg*, Epub 2014.

143.Wagenmakers MA, Boogaarts HD, Roerink SH, Timmers HJ, Stikkelbroeck NM, Smith JW, van Lindert EJ, Netea-Maier RT, Grotenhuis JA, Hermus AR. Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: a good and safe primary treatment option for Cushing's disease, even in case of macroadenomas or invasive adenomas. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169:329-337.

144.Kelly DF.Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a review of success rates, remission predictors, management of failed surgery, and Nelson's Syndrome. *Neurosurg Focus*, 2007, 23(3):5.

145.Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, Applebury CB, Hannegan ET, Bell S, Rahl R, Lu A, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. *J Clin EndocrinolMetab,*2004, 89:6348–6357.

146.Pecori Giraldi F, Andrioli M, De Marinis L, Bianchi A Giampietro A, De Martin M, Sacco E, Scacchi M, Pontecorvi A, Cavagnini F. Significant GH deficiency after long-term cure by surgery in adult patients with Cushing's disease. *Eur J Endocrinol,*2007, 156:233–239.

147.Gil-Cardenas A, Herrera MF, Dıaz-Polanco A, Rios JM, Pantoja JP. Nelson's syndrome after bilateral adrenalectomy for Cushing's disease. *Surgery,* 2007, 141(2):147–152.

148.Vance ML. Cushing's disease: radiation therapy. *Pituitary,* 2009, 12(1):11-4.

149.Mancini T, Porcelli T, Giustina A.Treatment of Cushing disease: overview and recent findings. *Ther Clin Risk Manag,* 2010, 6:505–516.

150.Becker G, Kocher M, Kortmann RD, Paulsen F, Jeremic B, Muller RP, Bamberg M. Radiation therapy in the multimodal treatment approach of pituitary adenoma. *Strahlenther Onkolog,* 2002, 178:173–186.

151.Kelly PA, Samandouras G, Grossman AB, Afshar F, Besser GM, Jenkins PJ. Neurosurgical treatment of Nelson's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(12):5465–5469.

152.Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, Osswald A, Schneider HJ, Schopohl J, Reincke M. Clinical review: outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98:3939-3948.

153.Assie G, Bahurel H, Coste J, Silvera S, Kujas M, Dugue MA, Karray F, Dousset B, Bertherat J, Legmann P, Bertagna X. Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing's disease: a reappraisal of Nelson's syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92:172–179.

154.Schteingart DE. Drugs in the medical treatment of Cushing's syndrome. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2009, 14(4):661-71.

155.Sonino N, Boscaro M. Medical therapy for Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1999, 28:211–222.

156.Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, Rossetto R, Buci L, Sperone P, Grossrubatscher E, Reimondo G, Bollito E, Papotti M, Saeger W, Hahner S, Koschker AC, Arvat E, Ambrosi B, Loli P, Lombardi G, Mannelli M, Bruzzi P, Mantero F, Allolio B, Dogliotti L, Berruti A. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*, 2007, 356(23):2372–2380.

157.Johnson TN, Canada TW. Etomidate use for Cushing's syndrome caused by an ectopic adrenocorticotropic hormone-producing tumor. *Ann Pharmacother*, 2007, 41:350–353.

158.Batista DL, Zhang X, Gejman R, Ansell PJ, Zhou Y, Johnson SA, Swearingen B, Hedley-Whyte ET, Stratakis CA, Klibanski A. The effects of SOM230 on cell proliferation and adrenocorticotropin secretion in human corticotroph pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91:4482–4488.

159.Schmid HA. Pasireotide (SOM230): development, mechanism of action and potential applications. *Mol Cell Endocrinol*, 2007, 286:69–74.

160.Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Schoenherr U, Mills D, Salgado LR, Biller BMK. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med*, 2012, 366:914–924.

161.Ambrosi B, Bochicchio D, Fadin C, Colombo P, Faglia G. Failure of somatostatin and octreotide to acutely affect the hypothalamic-pituitary-adrenal function in patients with corticotropin hypersecretion. *J Endocrinol Invest*, 1990, 13:257–261.

162.Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, De Leo M, Faggiano A, Lombardi G, Hofland LJ, Lamberts SW, Colao A. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94:223-230.

163.Gross BA, Mindea SA, Pick AJ, Chandler JP, Batjer HH. Medical management of Cushing disease. *Neurosurg Focus*, 2007, 23(3):E10.

164.Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM, Romijn JA, Netea-Maier RT, Hermus AR, Zelissen PM, van Heerebeek R, de Jong FH, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ, Lamberts SW. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. *N Engl J Med*, 2010, 362:1846–1848.

165.Suri D, Weiss RE. Effect of pioglitazone on adrenocorticotropic hormone and cortisol secretion in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90:1340–1346.

166.Johanssen S, Allolio B. Mifepristone (RU 486) in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*, 2007, 157:561–569.

167.Spitz IM. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview. *Steroids*, 2003, 689: 81–993.

168.Curto L, Torre ML, Ferrau F, Pitini V, Altavilla G, Granata F, Longo M, Hofland LJ, Trimarchi F, Cannavo S. Temozolomide-induced shrinkage of a pituitary carcinoma causing Cushing's disease--report of a case and literature review. *ScientificWorldJournal*, 2010, 10:2132-2138.

169.Paez-Pereda M, Kovalovsky D, Hopfner U, Theodoropoulou M, Pagotto U, Uhl E, Losa M, Stalla J, Grubler Y, Missale C, Arzt E, Stalla GK. Retinoic acid prevents experimental Cushing syndrome. *J Clin Invest*, 2001, 108:1123-1131.

170.Fleseriu M, Pivonello R, Young J, Hamrahian AH, Molitch ME, Shimizu C, Tanaka T, Shimatsu A, White T, Hilliard A, Tian C, Sauter N, Biller BM, Bertagna X. Osilodrostat, a potent oral 11β-hydroxylase inhibitor: 22-week, prospective, Phase II study in Cushing's disease. *Pituitary*, 2016, 19(2):138-148.

171.Flitsch J, Spitzner S, Ludecke DK. Emotional disorders in patients with different types of pituitary adenomas and factors affecting the diagnostic process. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2000, 108:480–485.

172.Martinez Ruiz M, Gomez Bueno O, Molina Rodriguez MA, Gonzalez Casado I, Gracia Bouthelier R. Diagnosis, treatment and long-term outcome in Cushing's disease. *Anales de Pediatría*, 2003, 59:183–186.

173.Bolland MJ, Holdaway IM, Berkeley JE, Lim S, Dransfield WJ, Conaglen JV, Croxson MS, Gamble GD, Hunt PJ, Toomath RJ. Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand. *Clin Endocrinol*, 2011, 75:436–442.

174.Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, BeckersA. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2006, 91:4769–4775.

175.Valassi E, Santos A, Yaneva M, Toth 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. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol*, 2011, 165:383–392.

176.Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A, Pereira AM. The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. *Eur J Endocrinol*, 2012, 167(3):311–326.

177.Liddle GW. Tests of pituitary-adrenal suppressability in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1960, 20:1539-1560

178.Nugent CA, Nichols T, Tyler FH. Diagnosis of Cushing's syndrome-single dose dexamethasone suppression test. *Arch Intern Med*, 1965, 116:172-176.

179.Shimizu N, Yoshida H. Studies on the "low dose" suppressible Cushing's disease. *Endocrinol Jpn*, 1976, 23:479-484.

180.McHardy-Young S, Harris PW, Lessof MH, Lyne C. Singledose dexamethasone suppression test for Cushing's syndrome. *Br Med J*, 1967, 2:740-744.

181.Seidensticker JF, Folk RL, Wieland RG, Hamwi GJ. Screening test for Cushing's syndrome with plasma 11- hydroxycorticosteroids. *JAMA*, 1967, 202:87-90.

182.Odagiri E, Demura R, Demura H, Suda T, Ishiwatari N, Abe Y, Jibiki K, Shizume K. The changes in plasma cortisol and urinary free cortisol by an overnight dexamethasone suppression test in patients with Cushing's disease. *Endocrinol Jpn*, 1988, 35:795-802.

183.Wood PJ, Barth JH, Freedman DB, Perry L, Sheridan B. Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome--

recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. *Ann Clin Biochem*, 1997, 34(3):222-229.

184.Newell-Price J, Trainer P, Perra L, Wass J, Grossman A, Besser M. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf),* 1995, 43:545–550.

185.Gorges R, Knappe G, Gerl H, Ventz M, Stahl F. Diagnosis of Cushing's syndrome: re-evaluation of midnight plasma cortisol vs urinary free cortisol and low-dose dexamethasone suppression test in a large patient group. *J Endocrinol Invest,* 1999, 22:241–249.

186.Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, Di Martino M, Battista C, Del Viscovo L, Nuzzo V, Lombardi G. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(4):1440-1448.

187.Hadjidakis D, Tsagarakis S, Roboti C, Sfakianakis M, Iconomidou V, Raptis SA, Thalassinos N. Does subclinical hypercortisolism adversely affect the bone mineral density of patients with adrenal incidentalomas? *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003, 58(1):72-77.

188.Morelli V, Reimondo G, Giordano R, Della Casa S, Policola C, Palmieri S, Salcuni AS, Dolci A, Mendola M, Arosio M, Ambrosi B, Scillitani A, Ghigo E, Beck-Peccoz P, Terzolo M, Chiodini I Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Mar;99(3):827-34.

189.Babinska A, Siekierska-Hellmann M, Blaut K, Lewczuk A, Wisniewski P, Gnacinska M, Obolonczyk L, Swiątkowska-Stodulska R, Sworczak K. Hormonal activity in clinically silent adrenal incidentalomas. *Arch Med Sci*, 2012, 8(1):97–103.

190.Di Dalmazi G, Vicennati V, Rinaldi E, Morselli-Labate PM, Giampalma E, Mosconi C, Pagotto U, Pasquali R. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict majör metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study. *Eur J Endocrinol,* 2012, 166 (4):669-677.

191.Comlekci A, Yener S, Ertilav S, Secil M, Akinci B, Demir T, Kebapcilar L, Bayraktar F, Yesil S, Eraslan S. Adrenal incidentaloma, clinical, metabolic, follow-up aspects: single centre experience. *Endocrine*, 2010, 37(1):40-46.

192.Chiodini I, Morelli V, Masserini B, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Viti R, Coletti F, Guglielmi G, Battista C, Carnevale V, Iorio L, Beck-Peccoz P, Arosio M, Ambrosi B, Scillitani A. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(9):3207-3214.

193.Isidori AM, Kaltsas GA, Mohammed S, Morris DG, Jenkins P, Chew SL, Monson JP, Besser GM, Grossman AB. Discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(11):5299-5306.

194.Boyar RM, Witkin M, Carruth A, Ramsey J. Circadian cortisol secretory rhythms in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1979, 48:760-765.

195.Trainer PJ, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1991, 34:317-330.

196.Albiger N, Testa RM, Almoto B, Ferrari M, Bilora F, Petrobelli F, Pagnan A, Mantero F, Scaroni C. Patients with Cushing's syndrome have increased intimal media thickness at different vascular levels: comparison with a population matched for similar cardiovascular risk factors. *Horm Metab Res*, 2006, 38(6):405-410.

197.Neary NM, Booker OJ, Abel BS, Matta JR, Muldoon N, Sinaii N, Pettigrew RI, Nieman LK, Gharib AM. Hypercortisolism is associated with increased coronary arterial atherosclerosis: analysis of noninvasive coronary angiography using multidetector computerized tomography. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(5):2045-2052.

198.De Leo M, Pivonello R, Auriemma RS, Cozzolino A, Vitale P, Simeoli C, De Martino MC, Lombardi G, Colao A. Cardiovascular disease in Cushing's syndrome: heart versus vasculature. *Neuroendocrinol*, 2010, 92:50–54.

199.Debono M, Bradburn M, Bull M, Harrison B, Ross RJ, Newell-Price J: Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99:4462-4470.

200.Krarup T, Hagen C. Do patients with type 2 diabetes mellitus have an increased prevalence of Cushing's syndrome? *Diabetes Metab Res Rev*, 2012, 28(3):219-227.

201.Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, De Martino MC, Filippella M, di Somma C, Lombardi G, Colao A. Cardiovascular risk factors and common carotid artery

caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab,* 2003 88:2527–2533.

202.Mancini T, Kola B, Mantero F, Boscaro M, Arnaldi G. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clin Endocrinol,* 2004, 61:768–777.

203.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.

204.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.

205.Andrew R, Gale CR, Walker BR, Seckl JR, Martyn CN. Glucocorticoid metabolism and the metabolic syndrome: associations in an elderly cohort. *Exp Clin Endocrinol Diabetes,* 2002, 110:284–290.

206.Terzolo M, Pia A, Ali A Osella G, Reimondo G, Bovio S, Daffara F, Procopio M, Paccotti P, Borretta G, Angeli A. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J ClinEndocrinol Metab,* 2002, 87:998–1003.

207.Newsome S, Chen K, Hoang J, Wilson JD, Potter JM, Hickman PE. Cushing's syndrome in a clinic population with diabetes. Intern Med J, 2008, 38(3):178-182.

208.Greenman Y. Management of dyslipidemia in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinol,* 2010, 92:91–95.

209.Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Häggström M, Mattsson A, Johannsson G. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91:3954–3961.

210.Choi HK, Seeger JD. Glucocorticoid use and serum lipid levels in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*, 2005, 53:528–535.

211.Kaltsas G, Manetti L, Grossman AB. Osteoporosis in Cushing's syndrome. *Front Horm Res,* 2002, 30:60–72.

212.di Somma C, Pivonello R, Loche S, Faggiano A, Klain M, Salvatore M, Lombardi G, Colao A. Effect of 2 years of cortisol normalization on the impaired bone mass and turnover in adolescent and adult patients with Cushing's disease: a prospective study. *Clin Endocrinol*, 2003, 58:302–308.

213.Hermus AR, Smals AG, Swinkels LM, Huysmans DA, Pieters GF, Sweep CF, Corstens FH, Kloppenborg PW. Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab,* 1995, 80:2859–2865.

214.Gennari L, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: hope on the HORIZON. *Lancet,* 2009, 373:1225–1226.

215.di Somma C, Colao A, Pivonello R, Klain M, Faggiano A, Tripodi FS, Merola B, Salvatore M, Lombardi G. Effectiveness of chronic treatment with alendronate in the osteoporosis of Cushing's disease. *Clin Endocrinol,* 1998, 48:655–662.

216.Ohmori N, Nomura K, Ohmori K, Kato Y, Itoh T, Takano K. Osteoporosis is more prevalent in adrenal than in pituitary Cushing's syndrome. *Endocr J,* 2003, 50:1–7.

8. ÖZGEÇMİŞ

Özlem ALTINSOY, 1988 yılında Seben'de doğdu. İlk öğretimini Kırıkkale Tınaz İlköğretim Okulu'nda tamamladı. Orta öğretimini Kırıkkale Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 2007 yılında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladı. 2013 yılında mezun oldu. 2014 yılında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde başladığı tıpta uzmanlık eğitimi/asistan doktor görevine devam etmektedir.