

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

OPERE OLMUŞ CUSHİNG HASTALIĞI, ADRENAL CUSHİNG
SENDROMU VEYA SUBKLİNİK CUSHİNG SENDROMU TANISI OLAN
HASTALARDA OPERASYON SONRASI SEBAT EDEN METABOLİK
KOMPLİKASYONLARIN ARAŞTIRILMASI

DR. ÜNZİLE ARİFOGLU
İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. SERKAN YENER

İZMİR - 2019

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama süresince çalışmanın planlanması, uygulanması ve sonuçlandırılmasında her konuda bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Serkan Yener'e, İç Hastalıkları eğitimim boyunca ilgi, yardım ve desteğini hep hissettiğim saygıdeğer hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fatoő Önen'e ve üzerimde emeği olan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, hayatımın her aşamasında yanımda olan, dostluğunu esirgemeyen, değerli insan Gülay Şahmaran'a tüm kalbimle teşekkür ederim.

Desteğini her daim hissettiğim annem Dyt. Sözen Arifoğlu'na ve yoluma hep aydınlık olan, kendisini hep örnek aldığım ve alacağım, hekimlik mesleğini bana sevdiiren babam Dt. Ahmet Arifoğlu'na bu tezi ve sonrasında alacağım uzmanlığımı hediye ederim.

Dr. Ünzile Arifoğlu
İzmir, Ocak 2019

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	3
TABLO VE FİĞÜR LİSTESİ	5
ÖZET	6
SUMMARY	8
1. GİRİŞ	10
2. GEREÇ VE YÖNTEMLER	32
3. BULGULAR	35
4. TARTIŞMA	42
SONUÇ	47
KAYNAKLAR	48

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotrofik Hormon
OAD	: Oral Antidiyabetik
PTKA	: Perkütan Translüminal Koroner Anjioplasti
DM	: Diabetes Mellitus
HT	: Hipertansiyon
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
DST	: Deksametazon Süpresyon Testi
HPA	: Hipopituiter Aks
11-β HSDH	: 11-β Hidroksisteroid Dehidrogenaz
UFC	: İdrar Serbest Kortizol Düzeyi
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
KBG	: Kortizol Bağlayıcı Globulin
DHEAS	: Dehidroepiandrostenadion
ACC	: Adrenokortikal Kanser
RIA	: Radioimmunoassay
HPLC	: Yüksek Performanslı Likit Kromatografi
PBHAH	: Primer Bilateral Makronoduler Adrenal Hiperplazi
BİPSS	: Bilateral İnferior Petrosal Sinus Örneklemesi
TSS	: Transsphenoidal Cerrahi
CS	: Cushing Sendromu
SCS	: Subklinik Cushing Sendromu
VKİ	: Vucut Kitle İndeksi
MR	: Manyetik Rezonans
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı

HDL	: High Density Lipoprotein
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein
LDL	: Low Density Lipoprotein
RAAS	: Renin Anjiotensin-Aldosteron Sistemi
ET-1	: Endotelin-1
ANP	: Atrial Natriüretik Peptid
GFR	: Glomeruler Filtrasyon Hızı
Mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
µg	: Microgram

TABLULAR

Tablo 1. Cushing Sendromunda etyoloji	11
Tablo 2. Ektopik ACTH Sendromu'na neden olan tümörlerin insidans ve tipleri	11
Tablo 3. Cushing Sendromu bulgu ve semptomları	12
Tablo 4. Cushing Sendromu ile ayırıcı tanıya giren durumlar	16
Tablo 5. Subklinik Cushing ve İlimli Cushing Sendromu özelliklerinin karşılaştırılması...	17
Tablo 6. Cushing Sendromu'nda gelişen hipertansiyonun patofizyolojisi	20
Tablo 7. Cushing Sendromu hastalarında bozulmuş glukoz toleransı patofizyolojisi	24
Tablo 8. Cushing Sendromu hastalarında kortizol fazlalığına bağlı gelişen kardiyometabolik komplikasyonların özeti	30
Tablo 9. Çalışmaya dâhil edilen hastaların operasyon öncesi demografik verileri	34
Tablo 10. Tüm alt gruplarda operasyon öncesi tanı anındaki hormonal veriler ve metabolik hastalık tedavisine ilişkin veriler	35
Tablo 11. Tüm alt gruplarda metabolik durumun takip sonrası gösterdiği değişiklik.....	36
Tablo 12. Tüm hasta grubunda takipte diyabetin kötüleşmesini etkileyebileceği düşülen faktörler	38
Tablo 13. Tüm hasta grubunda takipte hipertansif hastalığın kötüleşmesini etkileyebileceği düşülen faktörler	38
Tablo 14. Tüm hasta grubunda takipte metabolik komorbiditelerin (diyabetik hastalık veya hipertansif hastalıktan en az birinin) kötüleşmesini etkileyebileceği düşülen faktörler	39
Tablo 15. Remisyondaki hasta grubu takip süresince diyabetes mellitus açısından metabolik bozulmayı etkileyebilecek faktörler	39
Figür 1. Subklinik Cushing Sendromu'nda tedavi yaklaşımı.....	18

ÖZET

Amaç

Endojen Cushing Sendromu nadir görülen bir hastalıktır ve yıllık insidansı milyonda 0,7-2,4 olarak bilinmektedir. Bu sendromda klinik bulguların spesifik olmaması nedeni ile tanı koymak klinisyenler için sorun olabilmektedir ve bu süreçte hiperkortizolemiye maruz kalan hastalarda metabolik sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Cushing Sendromu tedavi edilmediği takdirde önemli oranda mortalite ve morbiditeye neden olabilmektedir.

Gerek aşikâr Cushing Sendromu gerekse Subklinik Cushing Sendromu seyri esnasında ortaya çıkan metabolik problemler birçok çalışmada ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Ancak bu hastalarda cerrahi sonrası dönemde hiperkortizolemi gerilediği için metabolik komplikasyonların takibi sıkı yapılmamakta ve bu da zaten risk altında olan hastaların olası metabolik komplikasyonların gelişmesinin veya kötüleşmesinin saptanmasını geciktirmektedir. Glukokortikoidler etkilerini özellikle nükleer reseptörler üzerinden gösterdiği için neden oldukları komplikasyonlar kortizol maruziyeti ortadan kalksa da sebat etmektedir.

Bu çalışmanın amacı da aşikâr Adrenal Cushing Sendromu, Hipofizer Cushing Hastalığı ve Subklinik Cushing Sendromu hastalarında cerrahi sonrası kortikotropik aksın düzelmesine rağmen glukokortikoid fazlalığına bağlı olduğu düşülen komorbiditelerin düzelip düzelmediğinin araştırılması olmuştur.

Gereç ve Yöntem

Adrenal Cushing Sendromu, Hipofizer Cushing Hastalığı ve Subklinik Cushing Sendromu tanıları ile opere olmuş ve klinikte izlemleri devam eden hastalara metabolik ve hormonal değerlendirme amaçlı bazal kortizol, bazal ACTH, aktif hastalık süreci tanısı amaçlı Hipofizer Cushing hastalarına düşük doz deksametazon supresyon testleri planlandı.

Hastalar metabolik komorbidite açısından sorgulandı, oral antidiyabetik (OAD) / insülin kullanımı olan hastalar diyabetik hasta grubuna dâhil edilerek operasyon sonrası takip sürecinde medikasyon ihtiyacında artış/azalma sorgulandı ve kayıt edildi. Operasyon öncesi antihipertansif kullanımı olan hastalar hipertansif hasta grubuna dâhil edildi, operasyon sonrası takip sürecinde medikasyon ihtiyacında artış/azalma sorgulandı ve kayıt edildi. Koroner arter

hastalığı tanısı açısından medikasyon alımı/perkütan translüminal koroner anjioplasti (PTKA) işlemleri/ cerrahi geçirip geçirmediği sorgulandı ve kayıt edildi.

Bulgular

Çalışmamıza 17 Adrenal Cushing Sendromu, 24 Hipofizer Cushing Hastalığı ve 22 Subklinik Cushing Sendromu olmak üzere toplam 63 hasta dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen hastaların tanı anında %39,7'sinde Diyabetes Mellitus (DM), %57'sinde hipertansiyon (HT) ve %6,3'ünde kardiyovasküler hastalık mevcut idi.

Operasyon sonrası diyabetik ve/veya hipertansif hastalarda hastalık seyri açısından kötüleşmeye tek etkili faktörün hastalığın remisyon durumu olduğu saptandı. Tanı anındaki yaş, VKİ ve takip süresinin, Cushing Sendrom'lu hastalarda diyabetik ve/veya hipertansif hastalık gelişmesi/mevcut hastalığın kötüleşmesi açısından anlamlı bir katkısı olmadığı sonucuna varıldı.

Sonuç

Çalışmamız sonucu hiperkortizolemiye maruz kalmış olan kişilerde hiperkortizolemi ortadan kalkmış olsa bile takiplerde en erken 12 ay sonrasında halen DM ve HT gibi metabolik komorbiditelerin sebat ettiği görülmüştür. Literatürde bu konu ile yeterli çalışma bulunmamaktadır, kortizol yüksekliğinin ortadan kaldırılması sonrası devam eden morbiditeler açısından yüksek vaka sayıları içeren uzun dönem klinik çalışmalara gereksinim vardır.

SUMMARY

Objective

Endogenous Cushing Syndrome is a rare disease, with an estimated incidence of 0.7-2.4 million per year. The clinical presentation is highly variable. While the diagnosis can be straightforward in florid cases, establishing the diagnosis can be challenging in cases with mild hypercortisolism and subtle clinical features. Cortisol excess can cause irreversible damage of organs and system and Cushing's Syndrome can lead to significant metabolic morbidity and mortality if not treated.

Metabolic problems during the course of Cushing's Syndrome and Subclinical Cushing Syndrome have been evaluated in many studies. However, since the hypercortisolemia of these patients has decreased in the post-surgical period, the follow-up of patients who have metabolic complications is not tight and this delay the detection of the development or worsening of possible metabolic complications in patients with risk.

The aim of this study was to determine whether the comorbidities associated with glucocorticoid excess resolved after corticotropic axis improvement in patients with Adrenal Cushing Syndrome, Hypophyseal Cushing Disease And Subclinical Cushing Syndrome. In our study, although hypercortisolemia was resolved in people who had been exposed to excess cortisol, metabolic comorbidities such as DM and HT persisted in the early and late follow-up period.

Materials and Methods

The patients were included in the study who follow in the outpatient clinic with diagnosis of Cushing's Syndrome or Subclinical Cushing Syndrome. For metabolic and hormonal evaluation, basal ACTH, basal cortisol and overnight 1 mg DST performed.

Patients were questioned in terms of metabolic comorbidity. Patients with using oral antidiabetic / insulin were included in the diabetic group, and the need for medication in the postoperative follow-up period was questioned and recorded.

Patients with pre-operative antihypertensive usage were included in the hypertensive patient group, and the need for medication during the postoperative follow-up period was questioned and recorded. For the diagnosis of coronary artery disease, the patient was questioned about whether the medication intake / PTCA procedure / surgery was performed or not.

Results

A total of 63 patients were included in our study, 17 of them were Adrenal Cushing's Syndrome, 24 with Pituitary Cushing's Disease and 22 with Subclinical Cushing Syndrome. 39.7% of the patients had DM, 57% had HT and 6.3 % had Cardiovascular disease.

The only effective factor for the worsening of the disease course in diabetic and hypertensive patients after the operation was remission. It was concluded that the age, BMI and follow-up period at the time of diagnosis did not significantly contribute to the development or worsening of diabetic disease in patients with Cushing Syndrome.

Conclusions

In our study, although hypercortisolemia was eliminated in people who had been exposed to hypercortisolemia, metabolic comorbidities such as DM and HT were found to persist at the earliest 12 months follow-up. In the literature, there is no sufficient study with this issue so long-term clinical studies with high number of cases needed for more reliable data.

1. GİRİŞ

1.1 Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal aks

Hipofiz bezi beyin tabanında bulunan kemik yapının içindeki sella turcica olarak isimlendirilen bir kovuğa yerleşmiş ve hipofizer sap ile hipotalamusa bağlanmış, yaklaşık 1 cm çapında ve 0,5–1 gram ağırlığındadır. Fizyolojik olarak 2 bölüme ayrılır: ön hipofiz ve nörohipofiz (arka hipofiz). Ön hipofizden peptid yapıda 6 adet hormon salgılanır: büyüme hormonu, adrenokortikotropin (ACTH), tiroid uyarıcı hormon, prolaktin, folikül uyarıcı hormon ve lüteinleştirici hormon. Hipofiz salgılarının hemen hemen tamamı hipotalamustan kaynaklanan hormonal veya sinirsel iletiler ile kontrol edilir (1).

Pitüiter bez hormon salınımının düzenlenmesi sağlayan pozitif ve negatif sinyallerin etkilerini bir araya toplar. Geribildirim düzenleyici sistemler çevreye uyum için kullanılan hormonal ritimler üzerine eklenirler. Birçok hormon pulsatil bir şekilde ve ritmik olarak salgılanır. Bu nedenle serum ölçümlerini normal değerlerle ilişkilendirilirken bu salınım özellikleri dikkate alınmalıdır (2).

Mevsimsel değişiklikler, aydınlık karanlık siklusların günlük oluşumu, stres, pitüiter hormon salınımına büyük ölçüde etki etmektedir (2). Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal aksı (HPA) olarak adlandırılan bu sistemin başlıca görevleri: fetal dönemde majör organ sistemlerinin gelişmesi, metabolik fonksiyonların düzenlenmesi, immün sistem fonksiyonlarının düzenlenmesidir (3).

CRH (Kortikotropin Salgılatıcı Hormon)

Paraventricular nukleusta sentezlenen 41 amino asitten oluşan bir peptiddir. ACTH sentez ve salınımının uyarıcısıdır. HPA aksının majör uyarıcısıdır (3).

ACTH

Ön hipofiz tarafından salgılanır ve hedef organ olan adrenal kortekste etkisini gösterir (4). ACTH etkisi ile adrenal korteksten kortizol ve androjenler salgılanır (4).

KORTİZOL

Kortizol adrenal korteksten salgılanan glukokortikoid hormondur. Vücutta glukokortikoid salınımı hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezler arasındaki hormonal denge ile

sağlanır. Hipotalamustan salgılanan CRH, hipofizer kortikotrop hücrelerden ACTH salgılatır, ACTH ise adrenal bez zona fasikulata tabakasından kortizol salınımına neden olur (5).

Kortizol, adrenal bezden salgılanır ve vücuttaki diğer birçok fizyolojik süreç gibi sirkadien ritme sahiptir. Bu sirkadien ritim hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdeklerin kontrolü altındadır. HPA aksı sağlam olan bireylerde gece yarısı kortizol seviyeleri en düşük düzeydedir ve sabahın ilk saatlerinde ise pik düzeylere ulaşır (6).

Kortikosteroid bağlayan globülin, kortizol için başlıca transport proteindir. Kortizol %95 civarında KBG ve albümine bağlıdır. %5 kadarı dolaşımda serbest formda bulunur. Proteine bağlı halde bulunan kortizolun biyolojik olarak inaktif olduğu bilinmektedir. Östrojen fazlalığı (gebelik ve oral kontraseptif) KBG düzeylerini artırır. KBG düzeyindeki azalma, biyolojik olarak aktif olan serbest kortizol fraksiyonunda artışa sebep olur (7).

Kortizol 5α ya da 5β redüktaz enzimi ile geri dönüşüz olarak, 11 Beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz (11BHS) enzimi ile geri dönüşümlü olarak metabolize edilir. Enzimin kortizolü kortizona, kortizonu da kortizole dönüştüren iki yönlü fonksiyonu vardır (8).

1.2 Cushing Sendromu

Kronik olarak dolaşımdaki kortizol fazlalığına maruz kalınması Cushing Sendromu olarak adlandırılmaktadır. Genel popülasyona oranla mortalitede artışa ve komorbiditeler sebebi ile yaşam kalitesinde düşmeye sebep olmaktadır (9). Endojen Cushing Sendromu nadir görülen bir hastalıktır ve yıllık insidansı milyonda 0,7-2,4 olarak bilinmektedir (10).

Etyolojik olarak ACTH bağımlı veya ACTH bağımsız olmak üzere ikiye ayrılır. Endojen Cushing Sendromu hipofiz bezi adenomlarının (Cushing Hastalığı) veya daha nadir olarak hipofiz dışı tümörlerin ACTH sekrete etmesi sonucu kaynaklanabilir (%85). Cushing Sendromu ACTH'dan bağımsız da gelişebilmektedir. (%15-20) Bening ya da malign adrenal tümörlere bağlı veya bilateral adrenal hiperplazi, ACTH bağımsız Cushing Sendromuna sebep olabilir (11). Fakat şu unutulmamalıdır ki, Cushing Sendromunun en sık sebebi suprafizyolojik dozlarda ekzojen (topikal veya inhaler) kortikosteroid kullanımınıdır (11).

Tablo 1. Cushing Sendromunda etyoloji (12)

	Oran
ACTH Bağımlı	%80-85
- Cushing Hastalığı	%80
- Ektopik ACTH Sendromu	%10
- Nedeni Bilinmeyen	%5-10
ACTH Bağımsız	%15-20
- Adrenal Adenom	%10
- Adrenal Karsinom	%5
- Makronoduler Hiperplazi	<%2
- Mc Cune Albright Sendromu	<%2
- Primer Pigmente Noduler Adrenal Hastalık	<%2

ACTH Bağımlı Cushing Sendromu

Vakaların %80-%85'i ACTH bağımlı Cushing Sendromu'dur. Bunların da %75-%80'i Cushing Hastalığı olarak adlandırılan, ACTH üreten hipofiz adenomlarıdır. Vakaların %15-20 ise hipofiz dışı ACTH salgılayan tümörlerdir. %1'inden azı ise CRH salgılayan tumorlerdir. Pitüiter bezin tümörleri genellikle sporadik olmakla birlikte nadiren genetik bir sendromun komponenti olabilmektedir.

Ektopik ACTH salınımı ise genellikle küçük hücreli akciğer kanseri veya pulmoner karsinoid tümörlerden kaynaklıdır. Diğer nadir sebebler arasında pankreatik nöroendokrin tümörler, timik nöroendokrin tümörler, medüller tiroid kanseri ve feokromasitoma vardır (10).

Tablo 2. Ektopik ACTH Sendromuna neden olan tümörlerin insidans ve tipleri (13)

Tumor tipi	Oran
Akciğer kanseri	% 19-50
Bronş karsinoidi	% 2-37
Timüs karsinoidi	% 8-12
Pankreas tümörleri	% 4-12
Feokromasitoma, noroblastoma, ganglioma	% 5-12
Medüller tiroid kanseri	% 0-5

ACTH Bağımsız Cushing Sendromu

Adrenokortikal tümörler kortizol üreterek Cushing Sendromu'na neden olabilirler. Bu tümörlerin yaklaşık %75-90'ını benign, tek taraflı adenomlar oluşturur. Adrenokortikal kanserler (ACC) nadirdir, tüm adrenokortikal tümörlerin %5-7'sini oluştururlar. Geri kalan kısmını ise bilateral hiperplaziler oluşturur. Adrenal adenomlar daha çok 4-5. dekadlarda görülürken karsinomlar çocuklarda ve 5-6.dekadlarda ortaya çıkar.

Adenomlar genelde sadece kortizol sekrete ederler. ACTH baskılandığından serum dehidroepiandrosterone sülfat (DHEAS) düzeyleri genelde düşük ya da normal bulunur.

Bilateral adrenal hiperplaziler, epidemiyolojik, histopatolojik ve moleküler genetik bakımından adrenal adenomlardan farklı oluşumlardır. Bilateral adrenal hiperplaziler başlıca ikiye ayrılır; nodüllerin boyutu 1 cm'den büyük ise adrenal hiperplazi (PBMAH), nodüllerin boyutu 1 cm'den küçük ise mikronodüler adrenal hiperplazi olarak adlandırılır. Cushing vakalarının %2'sinden daha az kısmının sebebidir (14).

Klinik Tablo

Cushing Sendromu'nda klinik tablo kortizol maruziyetine, şiddet ve süresine göre değişiklik göstermektedir (9).

Tablo 3. Cushing Sendromu bulgu ve semptomları (9)

Daha sık görülen	Daha nadir görülen
Aydede yüz	Elektrokardiyografide anormallikleri ve ateroskleroz
Kilo alma / obezite	Ödem
Libido kaybı	Glukoz intoleransı
Adet düzensizlikleri	Osteopeni
Hipertansiyon	Baş ağrısı
Hirsutizm	Rekurren enfeksiyonlar
Ekimozlar	Karın ağrısı
Striae	Akne gelişimi
Proksimal kas zayıflığı	Sırt ağrısı
Letarji, depresyon	
Plethore	

Endojen hiperkortizolizm kimlerde araştırılmalıdır (17)?

- yaşına göre osteoporoz ve hipertansiyon gibi beklenmeyen bulguları olan hastalar
- hiperkortizolemiye işaret eden bulguları olan hastalar
- gelişiminin durduğu veya yavaşladığı çocuklar
- adrenal insidentaloma saptanan hastalar

Cushing Sendromu'nda Tanısal Yöntemler (15)

Cushing Sendromu tanısında temel olarak kullanılan 4 tanısal test:

- idrar serbest kortizolu
- gece tükürük kortizolu
- gece serum kortizolu
- 1 mg deksametazon supresyon testi

İdrar Serbest Kortizol Düzeyi Ölçümü

24 saatlik idrar serbest kortizol ölçümü, dolaşımında bulunan serbest kortizolün doğrudan göstergesidir. Total (kortizol bağlayıcı proteine bağlı ve bağlı olmayan) kortizol seviyesini ölçen plazma kortizol ölçümünün aksine, kortizol bağlayıcı globulini etkileyen faktörlerden etkilenmez (16).

Gfr 60 ml/dk altında olduğu zaman, hiperkortizolizm olmasına rağmen normal veya yanlış düşük ölçülebilir. Fazla sıvı alımı (5 litre) idrar serbest kortizol atılımını (UFC) artırabilir. Siklik hastalığı olanlarda hastalık inaktifken toplanan idrarda UFC sonucu normal olabilir (17).

24 saatlik idrar kortizolünün normalin 4 katı kadar yükselmesi kuvvetle Cushing Sendromu'nu düşündürür. Kullanılan ölçüm yöntemlerine (RIA, HPLC) göre idrar serbest kortizolu için belirlenen normal aralıklar farklılık gösterebilir. RIA yöntemi kullanılarak ölçülen idrar serbest kortizol normal aralığı < 80 – 120 mg /24 saattir (11).

Gece Tükürük Kortizolu

Plazma serbest kortizolu ile korele bir testtir. Testin tanı koymadaki sensitivitesi % 92-100 ve spesifitesinin % 93-100 olması nedeni ile son zamanlarda kullanımı artmıştır (17). Tükürük salgılanma düzeyinden etkilenmemesi ve oda ısısında bir hafta stabil kalabilmesi ve invaziv olmayan bir yöntemle kolayca ve günde birden fazla toplanabilmesi avantajdır (18). Gece kortizol >145 ng/dl olması Cushing Sendromu'na işaret eder (19).

Gece Serum Kortizolu

Fizyolojik kortizol salınımı diurnal ritimle olmaktadır. Serum kortizol düzeyleri sabah en yüksek seviyelerde iken, akşam en düşük seviyelere ulaşır. Cushing Sendrom'lu hastalarda kortizolün sirkadian ritimle salgılanması bozuktur ve gece kortizol seviyeleri yüksek bulunur (11). Uykuda serum kortizol değerinin 1,8 µg/dl den yüksek olması Cushing Sendromu tanısı için %100 sensitiftir. Klinik olarak yüksek şüpheli fakat UFC ve supresyon testi normal olarak saptanan hastalarda uykuda gece yarısı kortizolünün 1,8 µg/dL yüksek olması, uyanıklık halinde ise 7,5 µg/dl'den yüksek olması Cushing Sendromu tanısını düşündürür (20).

1 mg Deksametazon Supresyon Testi

Suprafizyolojik dozlarda glukokortikoide maruz kalındığında ACTH supresyonu meydana gelir ve kortizol salınımı azalır (21). 1 mg deksametazon supresyon testi ile glukokortikoid geribildirim aksının normal olup olmadığı yorumlanır (9). Endojen Cushing Sendromu'nda düşük doz sentetik glukokortikoid (deksametazon) verildiğinde bu supresyon meydana gelmez (21). Yaygın olarak kullanılan 1 mg deksametazon saat 23:00 ve gece yarısı arasında verilir, ertesi sabah 08:00 ile 09:00 arasında kortizol ölçümü yapılır (22).

Yaygın olarak kabul edilen normal serum kortizol yanıt değeri 5 µg/dL dir. Fakat ılımlı hiperkortizolemi durumlarında testin yanlış yorumlanmaması ve sensitivitesinin artırılması amaçlı cut off değeri 1,8 µg/dL olarak kabul edilmiştir (11).

Cushing Sendromu Ayırıcı Tanısında Kullanılan Testler:

Plazma ACTH düzeyi

Yüksek Doz Deksametazon Supresyon Testi

Metirapon testi

CRH testi

İnferior Petrosal Sinus Örnekleme (İPSS)

Görüntüleme yöntemleri

Bazal ACTH düzeyi ölçümü

Endojen hiperkortizolizm durumu saptandıktan sonra, ikinci basamak Cushing Sendromu formlarının ayırıcı tanısını yapmaktır. Sabah ACTH değerinin 5 pg/ml altında olması ACTH Bağımsız Cushing Sendromunu düşündürmelidir. Bu hastalarda adrenal görüntüleme yapılmalıdır. Yükselmiş ACTH seviyeleri > 15 pg/ml ACTH Bağımlı Cushing Sendromunu düşündürmelidir. ACTH değeri 5-15 pg/ml arasında olan vakalar belirsizdir, CRH stimülasyon testi ile ayırım sağlanabilir. CRH stimülasyon testi sonrası plazma pik ACTH seviyesi < 30 pg/ml ise ACTH bağımlı hiperkortizolizm dışlanır (23).

Yüksek Doz Dekametazon Supresyon Testi

Yüksek doz deksametazon supresyon testi 2 gün boyunca her 6 saatte bir 2 mg deksametazon verilerek veya 8 mg tek doz gece verilerek uygulanabilir. Bu testin temelinde Cushing Hastalığına neden olan hipofiz tümörünün kortikotrof hücrelerden oluşması ve glukokortikoid negatif geribildirim mekanizmasına sensitivitesinin olması fakat ektopik ACTH salgılayan tümörlerin bu geribildirim mekanizmasına dirençli olması yatmaktadır. Bu test sonrası kortizol seviyelerinin baskılanması hipofizer kaynaklı Cushing Hastalığını düşündürmektedir (24).

CRH Testi

CRH stimülasyon testinde insan veya koyun kaynaklı CRH, maksimal doz 100 µg olacak şekilde intravenöz uygulanır. Cushing Hastalığı'nda bazal değerlere göre ACTH'ta %34 veya kortizolde % 20 seviyelerinin üzerinde artış olmaktadır (24).

İnferior Petrozal Sinüs Örneklemesi

Pituiter ve ektopik kaynaklı ACTH Bağımlı Cushing tablosu ayırımında İPSS altın standard yöntem olarak kabul edilir fakat invaziv olması nedeni ile tecrübe gerektirmektedir (24). Her iki petrozal sinusun kateterizasyonu sonrasında hastaya intravenöz yolla CRH 100 µg dozunda uygulanır. CRH verilmeden önce ve verildikten sonra 2. 5. ve 10. dakikalarda ACTH ölçümü amaçlı kan alınır. Santral / periferik ACTH oranı bazal ölçümde >2 CRH uygulaması sonrası > 3 ise Cushing Hastalığı lehine yorumlanır. (25)

Tablo 4. Cushing Sendromu ile ayırıcı tanıya girebilecek durumlar (25)

Gebelik (kortizol bağlayıcı globülin fazlalığı) Depresyon ve diğer psikolojik durumlar Alkol bağımlılığı Glukokortikoid rezistansı Morbid obezite Kötü kontrollü diyabetes mellitus Malnütrisyon Ağır egzersiz Hipotalamik amenore
--

1.3 Subklinik Cushing Sendromu

İnsidental olarak saptanan adrenal kitle ile başvuran bir hastada, hipofiz tarafından kontrol altına alınamayan otonom kortizol hipersekresyonu durumudur (26).

Hastayı Subklinik Cushing Sendromu olarak tanımlamak için hastada adrenal bir hastalıktan şüphe edilmeden başka bir nedenle yapılan görüntülemelerde insidental olarak ortaya çıkan adrenal adenom olması, klasik hiperkortizolemi klinik bulgularının olmaması veya silik belirtiler mevcut olması, yapılan tetkikler sonucu ACTH bağımsız ılımlı hiperkortizolemi olması gereklidir (27).

Tesadüfen saptanan adrenal kitlelerin çoğunluğu benign ve non-fonksiyonel olmakla birlikte, göz ardı edilmeyecek kadar önemli bir kısmı hormon salgılamakta ve bunların da büyük bir kısmı kortizol salgılayan adrenal kitlelerden oluşmaktadır. Adrenal insidentaloma olgularını %5 - %20'sinde Subklinik Cushing Sendromu (SCS) mevcuttur (28).

Tipik Cushing fenotipinin olmayışı bu sendromun tanısını tamamen laboratuvar sonuçlarına bağımlı bir hale getirmektedir. SCS'nin tanı ve tedavi yaklaşımı ile ilgili optimal bir yöntem söz konusu değildir. HPA aksının bütünlüğünü değerlendiren DST, SCS tanısı için en güvenilir test olarak kabul edilmektedir.

SCS'nda, ACTH bağımsız bir kortizol yüksekliği tablosu mevcut olduğu için, baskılı ACTH ve baskılı DHEAS düzeyleri SCS tanısının doğrulanmasında önem taşır (29).

SCS, Cushing Sendromu'nun semptom ve bulgularına yol açmadığından dolayı, tanısı biyokimyasal değerlendirmelere dayanır. SCS tanısı için başlangıç taraması olarak 1 mg DST'ye ilaveten HPA aksını değerlendiren en az bir testin daha kombine olarak kullanılması çoğu araştırmacı tarafından önerilen tanısal yaklaşım şeklindedir. Gecelik 1 mg DST sonrası ölçülen serum kortizol düzeyleri için belirlenen eşik değerleri araştırmacılar arasında değişiklik göstermekte olup 1.8 µg/dL ya da 5 µg / dL olarak belirtilmiştir. (30)

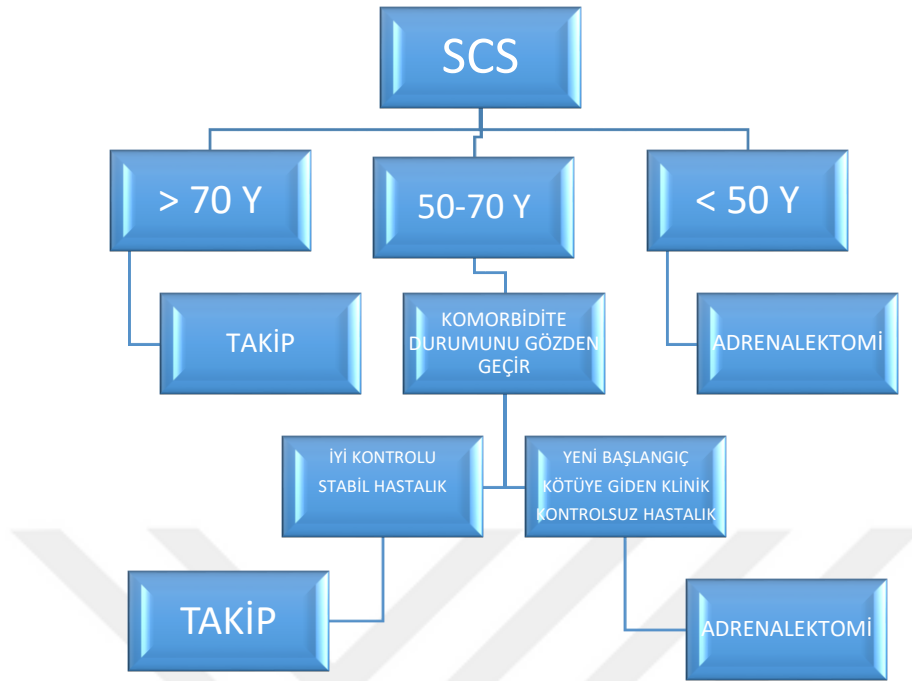
Diabetes Mellitus (Tip 2 DM), hipertansiyon (HT), metabolik sendrom (MS) ve obezitesi olan bazı hastalarda da ılımlı bir kortizol hipersekresyonu ve HPA aks fonksiyon bozukluğu olabileceği gösterilmiştir. Kortizol düzeylerinin uzun süre normalin üzerinde seyretmesi obezite, insülin direnci, dislipidemi, vertebral fraktür ve hipertansiyon gibi kortizol fazlalığı ile ilişkili bir takım metabolik sorunlar oluşturmakta ve kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak görülmektedir (30).

Japonyada yapılan, hipofizer adenom saptanan fakat tipik cushingoid özellik göstermeyen hastalar arasında yapılan çalışmada, % 4,8 oranında SCS saptanmış ve bu hastalarda hipofiz cerrahisi sonrası kan basıncı ve glukoz metabolizmalarında iyileşme görülmüştür (31).

Tablo 5. Subklinik Cushing ve ılımlı Cushing Sendromu özelliklerinin karşılaştırılması (32)

	Subklinik Cushing Sendromu	İlmlı Cushing Sendromu
Cinsiyet	Kadınlarda daha sık	Kadınlarda daha sık
Yaş	Genellikle > 50 yaş	Genelde < 50 yaş
Tanısal modalite	İnsidental tanı	Klinik şüphe ile tetkik
Etyoloji	Genellikle adrenal adenom	Genelde hipofizer adenom
Klinik prezentasyon	Cushingoid bulgu yok	Cushingoid bulgular var
Biyokimyasal prezentasyon	UFC genelde normal	UFC normal veya artmış
Hastalık seyri	Genelde aşikâr Cushing tablosuna ilerlemez	Genelde daha ciddi Cushing tablosuna ilerler

Figür 1. Subklinik Cushing Sendromunda Tedavi Yaklaşımı (32)



1.4 Cushing Sendromu'nda Kardiyometabolik Komplikasyonlar

Dolaşımda endojen glukokortikoid yüksekliği Metabolik Sendrom, kardiyovasküler olaylar, kan şekeri yüksekliği, kemik kırıkları, nörovasküler bozukluklar ve psikiyatrik bozukluklar gibi morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. Hiperkortizolemi durumunun ortadan kalkması her zaman bu klinik bozukluklarda remisyon sağlamayabilir (33).

Cushing Sendrom'lu vakalarda mortalite üzerine yapılan bir çalışmada mortalite sebepleri arasında kardiyovasküler hastalıklar %23,4, malignite %19, enfeksiyonlar %17, SVO %12,8 olarak bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda görüldüğü üzere kardiyovasküler hastalıklar, Cushing Sendromu'nda mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir (34).

Cerrahiden 5 yıl sonrasında sebat eden kardiyovasküler risklerindeki artış bel-kalça oranının artışı, diyastolik HT, total/HDL oranının artışı ve plazma fibrinojen artışı gibi nedenlere bağlıdır.

Lipid profili üzerine etki:

Dislipidemi, Cushing Sendromu ve Subklinik Cushing Sendromu tanılı hastalarda kardiyovasküler riskler açısından önemlidir (35). Cushing Sendromu tanılı hastalarda prevalansı % 20-71 olarak bulunmuştur (36). Cushing Sendromu tanılı hastalarda trigliserit ve total kolesterol seviyeleri artmış bulunur, bunun yanında HDL düzeylerinin değişkenlik gösterdiği görülmüştür. Patogenezde, kortizolün lipoliz, serbest yağ asidi üretimi, VLDL üretimi ve karaciğerde yağ birikimi üzerine direk ve indirek etkileri sorumludur.

Glukokortikoidler adipoz dokunun diferansiyasyon, fonksiyon ve dağılımda görev alırlar. Glukokortikoidlerin lipid metabolizması üzerine etkisi hem lipoliz yönünde hem de lipogenez yönünde olabilecek şekilde kontrollü olarak düzenlenir. Buna ek olarak glukokortikoidlerin yağ metabolizması üzerine olan etkileri akut veya kronik hiperkortizolizm tablosuna göre de değişkenlik gösterebilmektedir.

Kortizol in vitro olarak adipoz dokusunda lipoprotein lipaz aktivitesini ve visceral yağ dokusunda lipolizi aktive eder böylece dolaşımda serbest yağ asidi artar. Serbest yağ asidi artışı hepatik yağ birikimini artırır, bu duruma bağlı olarak karaciğere glukoz alımı azalır ve insülin sinyal seviyelerinde azalmaya neden olacak şekilde serin kinazlar aktive olur. Glukokortikoidlerin kendi etkilerine bağlı insülin rezistansı yanında, bu patofizyolojik mekanizma ile de insülin rezistans durumuna katkı sağladığı görülmüştür. Fare karaciğer modellerinde yapılan çalışmalarda karaciğere özel glukokortikoid reseptörler bloke edildiğinde steatozun gerilediği ve hepatik trigliserit seviyelerinin normalize olduğu görülmüştür. Cushing Sendromu tanılı hastalarda %20 civarında hepatik yağlanma rapor edilmiştir. Cushing Sendromu tanılı hastalarda VLDL, LDL, trigliserit ve kolesterol seviyeleri yüksek bulunurken HDL seviyelerinde benzer yükseklik görülmemiştir (35).

Sistemik hipertansiyon üzerine etki:

Hipertansiyon Cushing Sendromu'nun sık görülen bir bulgusudur, prevalansı %70-85 civarında olduğu gösterilmiştir. Patogenezde kortizolün mineralokortikoid etkisi, RAAS aktivasyonu, vazoregulator sistemlerdeki değişiklikler (vazokonstriksiyonda artış, vazodilatasyonda azalma olması) gibi faktörler sorumlu tutulmuştur. Bu mekanizmalar göz

önüne alındığında kortizolün mineralokortikoid etkisinin hiperkortizolizm durumunda gelişen hipertansiyonda majör sorumlu olduğu düşünülmektedir (36).

Sağlıklı bireylerde kan basıncının diurnal ritmi vardır, uyku ile ilişkili olarak geceleyin kan basıncının daha düşük olması beklenir (37). Kan basıncının geceleyin %20-25 kadar düşüşü 'Dipping Fenomeni' olarak adlandırılır. Birçok hipertansif hastada bu mekanizmanın korunduğu görülmüştür.

Endojen Cushing Sendromu'nda görülen hipertansiyonda kan basıncının gece daha düşük olması beklenen sirkadien ritminin kaybolduğu görülmektedir. Kan basıncının bu diurnal ritminin bozulması inme, artmış hedef organ hasarı, albuminüriye gidişin daha hızlı olması, sol ventrikül hipertrofisi gibi birçok istenmeyen ve kardiyovasküler mortalite riskini artırıcı etki ile ilişkilendirilmiştir (38). İyatrojenik Cushing vakalarında hipertansiyon prevalansının doz bağımlı olarak çok daha düşük seviyelerde olduğu görülmüştür (39).

Tablo 6. Cushing Sendromu'nda gelişen hipertansiyonun patofizyolojisi (39)

Kortizolün mineralokortikoid etkisi
Vazodilatör sistemlerin inhibisyonu
RAA sisteminin aktivasyonu
Kardiyak output artışı
Periferik sistem direncinin artışı
Kortizolün mineralokortikoid reseptörlere bağlanmasının artışı
İnsülin rezistansı ve uyku apne sendromu
Katekolaminlere karşı beta reseptör duyarlılığı artışı

Kortizolün mineralokortikoid etkisi: kortizolün mineralokortikoid etkisinin hiperkortizolizm durumunda gelişen hipertansiyonda majör sorumlu olduğu düşünülmektedir. Renal mineralokortikoid reseptörlere hem aldosteron hem de kortizol bağlanabilmektedir. Renal kortekste bulunan 11 beta hidroksisteroid 2 enzimi kortizolün kortizona dönüşümünü katalize eder. Cushing Sendromu durumunda kortizol fazlalığına bağlı olarak 11 beta hidroksisteroid 2 enzimi aktivite kapasitesi aşılar ve fazla kortizol mineralokortikoid reseptörlere bağlanarak sodyum tutulumu, potasyum atılımına sebep olur. Bu patolojik mekanizma Cushing Sendromu vakalarında hipertansiyon gelişmesini kısmen açıklar (40).

RAA sisteminin aktivasyonu: glukokortikoidlerin anjiotensinogen seviyelerini artırdığı gösterilmiştir. Bunun yanında renin düzeyleri beklenen şekilde baskılanmış veya normal olarak görülür. Dolaşımda bulunan anjiotensin II seviyeleri normal olmasına karşın anjiotensin II reseptörlerinin arttığı rapor edilmiştir (41).

Vazodilatör sistemlerin inhibisyonu: glukokortikoidlerin, vazodilatator etkili olduğu bilinen Atrial Natriüretik Peptit (ANP) etkisi üzerine olumsuz etkisinin olduğu gösteren çalışmalar vardır buna bağlı olarak Cushing Sendrom'lu hastalarda ANP düzeyleri düşük bulunur. Bunun yanında nos ve I arjinin transport membranını inhibe ederek periferik vazodilatasyonu azaltır buna bağlı kan basıncı artar. Nitrik oksit biyoaktivitesinin kaybolması, hipertansiyon ve ateroskleroz patogenezinde önemli rol oynayan vasküler süperoksit üretim artışına neden olur. Buna benzer şekilde glukokortikoidler diğer prostasiklin, prostaglandin E2 ve kallikrein gibi vazodilatator etkili maddelerin üretimini de inhibe eder (39).

Katekolaminlere karşı beta adrenerjik reseptör duyarlılığı artışı: glukokortikoidler katekolamin etkisini artırarak sempatik sinir sistemini aktive ederler. Katekolamin seviyeleri ve reseptör düzeyleri normaldir buna karşın katekolaminlere karşı beta adrenerjik reseptör duyarlılığı artmıştır bu durum da vaskular tonus artışına neden olmaktadır (39).

Periferik sistem direncinin artışı: glukokortikoidler vazokonstriktör etkili ajan olan ET-1 seviyelerini artırır, Cushing Sendromu tanılı hastalarda ET-1 seviyeleri yüksek bulunmuştur. Glukokortikoidler vasküler düz kastaki Na-Ca pompasında down regülasyona neden olurlar buna bağlı sitemik Ca kontrasyonu artar ve vazokonstriksiyon oluşur. Buna ek olarak glukokortikoidler direk vazokonstriktör etkisi olduğu bilinen EPO seviyelerini artırır. Tüm bu mediyatörlerin kortizole bağlı hipertansiyonun patogenezinde rol oynadığı düşünülür (39).

İnsülin rezistansı ve uyku apne sendromu: kilo alımına bağlı baş, boyun ve bel çevresindeki kalınlaşma uyku apne sendromunda meydana gelen obstriksiyonu kısmen açıklamaktadır ve bu durum Cushing Sendrom'lu hastalarda gelişen hipertansiyonu, hipoksemik epizodlar sırasında sempatik aktivite artışına bağlı daha da kötüleştirilmektedir. Cushing hastalarındaki hiperinsülinemiye bağlı sempatoadrenal sistem aktivasyonu ve vasküler

hipertrofi, vasküler rezistans artışına ve buna bağlı kan basıncı yüksekliğine katkı sağlayan faktörlerdir (42).

Metabolik Sendrom ve abdominal obezite üzerine etki:

Metabolik Sendrom, insülin rezistansı ve hiperinsülinemi, obezite, dislipidemi hipertansiyon ve bozulmuş glukoz toleransı gibi risk faktörleri ile yakından ilişkilidir. Bu metabolik durumların bir arada olması 1988 yılında ilk kez Syndrome X olarak tanımlanmıştır. Günümüzde Metabolik Sendrom olarak adlandırılan bu durum kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörüdür (43).

Metabolik Sendrom patogenezi net değildir fakat obezite, insülin rezistansı, vasküler ve immünolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde Metabolik Sendrom prevalansı %20'lerden yüksek bulunmuştur. Bu durum kardiyovasküler hastalıklar ve artmış mortalite riski ile ilişkilidir (43).

Glukokortikoid fazlalığının Metabolik Sendrom ile ilişkili olduğu görülmüştür. Vücutta artan glukokortikoid düzeyinin santral obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi, glukoz intoleransı gibi Metabolik Sendrom komponenti olan metabolik bozukluklara yol açtığı görülmüştür. Bu klinik bulgular glukokortikoidlerin Metabolik Sendrom patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir (43).

Cushing Sendromu'nda görülen, obezite, hipertansiyon ve glukoz intoleransı gibi bulguların klinik bulguların Metabolik Sendrom tanı kriterleri içinde var olduğu görülmektedir. Cushing Sendromu hastalarının üçte ikisinin Metabolik Sendrom'un 5 tanı kriterinin hepsini karşıladığı görülmüştür (44).

Abdominal viseral obezite Cushing Sendromu tanımlı hastalarda sık görülen bir durumdur. Bel/kalça çevresi oranının yükselmesi ile karakterizedir ve kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet açısından bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilir. Cushing Sendromu'nda gelişen viseral obezitenin patogenezinde glukokortikoidlerin adiposit diferansiyasyonundaki rolleri ve lipoprotein lipaz aktivitesi üzerine olan etkilerinin viseral dokudaki adipositlerde, subkutan adipositlere göre daha etkin olması söz konusudur (44).

11 beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 enzimi inaktif kortizonu aktif kortizole çevirir ve bu enzim dokulardaki farklı miktarlarda eksprese edilir. Hayvan deneylerinde yapılan çalışmalarda 11 beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 enzimi over ekspresyonu viseral obezite, insülin rezistansı, hepatik steatoz ile ilişkili bulunmuştur (45).

Glukoz metabolizması üzerine etki:

Cushing Sendromu tanılı hastalarda bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve Diyabetes Mellitus sırası ile %64 ve %47 oranlarında bildirilmiştir. Remisyon sonrasında insülin seviyelerinin azaldığı görülse bile, insülin rezistansı hiperkortizolizm düzeldikten sonra bile devam ettiği görülmüştür.

Glukokortikoidlerin karbonhidrat - glukoz metabolizması üzerine olan fizyolojik etkileri:

Kortizol ve diğer glukokortikoidlerin en iyi bilinen etkisi karaciğerde glikoneojenezi uyarmasıdır. Kortizol karaciğer hücrelerinde amino asitleri glikoza çevirmek için gerekli tüm enzimleri artırır. Ayrıca kortizol, insülinin karaciğerde glikoneojenezi baskılama etkisini antagonize eder (46).

Glukokortikoidlerin glukoz metabolizması üzerine olan patolojik etkileri:

Glukokortikoid fazlalığı, özellikle karaciğer ve iskelet kası düzeyindeki etkileri ile glukoz yapımını artırır. Glukokortikoidler karaciğerde glikoneojenezi artırır ve insüline olan duyarlılığı inhibe ederler. Glukokortikoidlerin hem insülin sinyal yolağı üzerine direk etkileri hem de lipid ve protein metabolizması üzerindeki indirek etkileri nedeni ile insülin direnci ortaya çıkar.

Glukokortikoidlere bağlı gelişen insülin rezistansının mekanizması:

Glukokortikoidler karaciğerde hem direk olarak glikoneojenezi artırarak hem de indirekt olarak insülin duyarlılığını azaltarak glukoz üretimini artırır. Kas dokusunda ise insülin rezistansı ile birlikte glukoz alımı azalır, glukojen üretimi inhibe olur. Hücre serilerinde yapılan çalışmalarda iskelet kası içinde biriken trigliserit damlacıklarının insülin rezistansı ile

ilişkili olduğu düşünülmüştür, fakat insanlarda bu mekanizmanın varlığı henüz netlik kazanmamıştır. Bununla birlikte, intrahepatik yağlanmanın insülin rezistansı ve obezite üzerine etkili olduğu ve kardiyovasküler risk için önemli bir belirteç olabileceği gösterilmiştir. Glukokortikoidlerin hepatic lipogenenezi ve insülin rezistansını artırması ile ilgili birçok mekanizmadan bahsedilmektedir. Glukokortikoidlerin karaciğerde insülin aracılı lipogenezi artırması Asetil Coa Karboksilaz ve FA Sentaz enzimi üzerinden olmaktadır. Aynı zamanda karaciğerden VLDL üretimini artırmaktadır. Bu duruma katkı sağlayan, viseral adipöz dokuda lipoliz artışı, serbest yağ asitlerinin karaciğere taşınması, sistemik hiperinsulinemi gibi karaciğerde lipogenezi artıran birçok indirekt mekanizma da vardır.

Sonuç olarak karaciğerde fosfoenolpiruvat karboksikinaz ve glukoz 6 fosfataz enzimleri aracılığı ile hepatic glukoneogenez stimule olmaktadır ve bu da insülin rezistansı gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (45).

Tablo 7. Cushing Sendromu hastalarında bozulmuş glukoz toleransı patofizyolojisi (33)

Glikoneogenez artışı
İnsülin reseptör sinyallerinin bozulması
İskelet kası ve karaciğerde insülin sensitivitesinin azalması
Adipokine profil değişimi

1.5 Cushing Sendromu Tedavisi

Adrenokortikotropin Bağımlı Cushing ve Tedavisi

Transsfenoidal cerrahi önerilen ilk basamak müdahaledir. Tümörün net olarak görüldüğü durumlarda trans-sphenoidal selektif adenomektomi yapılabilir, ancak işlem hemi yada total hipofizektomiye kadar gidebilir (47).

Tedavi olarak sadece bir kez cerrahi geçirmiş olan hastalarda uzun dönemde yaşam süresi normal popülasyon ile benzer bulunmuştur (48). Trans-sphenoidal cerrahi (TSS) sonrası remisyon oranları farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda %59-%94 bulunmuştur. Remisyon sağlanamama nedenleri arasında büyük veya invaziv bir adenomun tam çıkarılmaması, küçük

bir adenomun eksplorasyon sırasında bulunamaması, insidental non-ACTH adenomun çıkarılması gibi nedenler yer almaktadır. Remisyon sağlanamaması genel olarak ikinci ve daha agresif (parsiyel veya total hipofizektomi) bir operasyonu gündeme getirir (49).

Cerrahi sonrası uzun dönem hiperkortizolizm tekrarlama oranları yapılan birçok çalışmada %8 ile %66 arasında bulunmuştur. Operasyon sonrası ilk 5 yılda tekrarlama riski daha fazla olsa da cerrahi sonrası on yıllar içinde görülebilmektedir. Rekürrens riski ve operasyon sonrası kortikoadrenal yetersizlik tablosu ile ters ilişki vardır (49). Hastalık rekürrensi olan hastalarda tekrar operasyon, radyasyon, medikal tedavi, bilateral adrenalectomi gibi tedavilere uygulanabilir.

Uzun süreli hiperkortizolizme bağlı olarak kalan normal kortikotrop hücrelerde supresyon olması nedeniyle tümör rezeksiyonu sonrası ACTH ve kortizol düzeyleri düşük seyredebilir (47).

Kür ve Remisyon Kriterleri

Kür tanımı: Cerrahi müdahaleyi takip eden ilk hafta, son kısa etkili glukokortikoid dozundan 12 saat sonra, sabah saat 09.00'da bakılan serum kortizol düzeyinin 1,8 mikrog/dl'nin altında olması hastalığın kür olduğunu göstermektedir.

Operasyon öncesi kortizolü hafif yüksek olan hastalarda, operasyon sonrası normal kortizol düzeyleri görülebilir ki, bu durumda rezidüel tümörü akla getirmek gerekir. Bu hastalar postoperatif uzun süreli hipokortizolizm gösteren hastalara göre rekürrense daha fazla eğilimlidirler.

Cushing Hastalığı'nda uzun dönem kürün en iyi belirleyicileri: Mikroadenom saptanması, dura ve kavernoöz sinus invazyonunun olmaması, histolojik olarak ACTH salgılandığının kanıtlanmış olması, postoperatif düşük kortizol düzeyleri saptanması ve HPA aksının cerrahiden sonra 3 yıl kadar düzelmemesidir.

Günlük ortalama serum kortizol ölçümü (aynı gün içinde 5 farklı zamanda serum kortizolü ölçülüp aritmetik ortalaması alınarak yapılır) remisyon ve ısrarlı hastalık ayırımında önemlidir.

Remisyon tanımı: Günlük ortalama serum kortizol düzeyinin 1,8-10,8 mg/dl arasında

olmasıdır.

Persistan hastalık tanımı: Günlük ortalama serum kortizol düzeyinin 10,8 mg/dl'in üzerinde olmasıdır.

Rekürrens: İlk remisyon sonrası mikroadenomlu hastaların %23'ünde, makroadenomlu hastaların %33'ünde rekürrens görülmüştür. Rekürrens oranı başarılı cerrahi sonrası değişkenlik göstermesine rağmen 5-10 yılda %15-66'dır. Cerrahin deneyimi ve yıllık yaptığı işlem sayısı, cerrahi başarıyı anlamlı olarak etkilemektedir (47).

Medikal Tedavi

Medikal tedavi kullanım alanları; hormonal aşırı aktivitenin cerrahi ile kontrol altına alınamadığı durumlarda, hormonal aşırı aktivite odağının gösterilemediği, bilateral adrenalectomi kararı verilemediği durumlarda, radyoterapi işlemi sonrası, etkinliğin ortaya çıkmasının beklendiği ara dönemde, ağır bulguları olan olgularda ciddi hiperkortizoleminin olumsuz etkilerini kontrol altına almak için preoperatif hazırlık dönemlerinde önerilmektedir. Medikal tedavide kullanılan adrenolitik ajanlar: ketakonazol, metirapon, mitotan, etomidat, glukokortikoid reseptör antagonisti mifepriston ve santral etkili tedaviler olan kabergolin ve somatostatin reseptör agonisti pasireotid (47).

Adrenokortikotropin Bağımsız Cushing ve Tedavisi:

Adrenal adenom ve karsinomlar: Minimal invaziv, laparoskopik, tek taraflı adrenalectomi kortizol sekrete eden tek taraflı adenomlar için standart tedavidir. ACC'den şüpheleniliyorsa açık adrenalectomi tercih edilmelidir. ACC'de küratif olan tek tedavi yöntemi tümörün tamamen çıkarılmasıdır.

Primer Bilateral Makronodüler Adrenal Hiperplazi(PBMAH): Aşırı Cushing'i olan, idrar kortizolü normal değerini iki katı yüksek olan, aberan reseptör ekspresyonu olmayan ya da medikal tedaviye dirençli tüm vakalarda bilateral adrenalectomi önerilmektedir. İlmli kortizol yüksekliği (idrara kortizolünde iki kattan daha az yükseklik) olan fakat klinik olarak hiperkortizolemi bulguları olan vakalarda tek taraflı adrenalectomi önerilmektedir (14).

Primer Pigmente Nodüler Adrenal Hiperplazi (PPNAD), Carney Sendromu: Tedavide bilateral adrenalectomi önerilmektedir. Subtotal ya da tek taraflı adrenalectomi önerilmez. Bilateral adrenalectomiden sonra Nelson Sendromu gelişmesi beklenmez. PPNAD tedavisinde

medikal tedavi önerilmez, bununla birlikte ciddi hiperkortizolemisi olan hastalarda ameliyat öncesi semptomları azaltmak amacıyla ketokanozol veya metirapon kullanılabilir (14).

1.6 Remisyonadaki Cushing Sendromu Hastalarında Kardiyometabolik Komplikasyonlar ve Mortalite

Yapılan birçok kohort çalışması ve meta analizler persistan veya nüks olan Cushing Sendrom'lu hastalarda mortalite oranlarının sağlıklı popülasyona göre ciddi şekilde artış gösterdiği saptanmıştır fakat remisyonunda olan hastalar ile yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Yapılan bazı çalışmalarda remisyonadaki hastaların standardize mortalite oranları genel sağlıklı popülasyon ile benzer bulunmuşken, Cushing Hastalığı olup remisyonunda olan hastalarda standardize mortalite oranlarının genel popülasyona göre fazla olduğu rapor edilen çalışmalar da mevcuttur.

Van Haalen ve arkadaşlarının yaptığı, 8 kohort çalışmasından 766 hasta verisi olan bir meta analiz çalışmasında, standardize mortalite oranları uzun dönem kortikosteroid etkilerinin geri dönüşümsüz olduğunu destekler şekilde yüksek bulunmuştur. Bütün bu veriler ışığında Cushing Hastalığı olup remisyonunda girmiş vakalarda mortalitenin yüksek olmasına rağmen, yaşam sürelerinin persistan veya nüks olan Cushing Hastalığı vakalarına göre daha iyi olduğu gözlenmektedir. Tek başına TSS ile kür olmuş hastalarda beklenen yaşam süresi, sağlıklı popülasyon ile benzerdir (50).

Biyokimyasal remisyonunda rağmen mortalite oranlarının yüksek kalmasındaki patofizyoloji net olarak bilinmemektedir. Bu konudaki hipotez, tanı ve tedavideki zorluklar nedeni ile remisyon öncesi uzun süreli hiperkortizolizm durumunun geri dönüşümsüz veya uzun süren etkilerin, mortaliteye sebep olduğu yönündedir. Bu hipotezi destekler şekilde Dekkers ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Cushing Hastalığı tanılı hastaların non-fonksiyone makroadenomu olan hastalara göre standardize mortalite oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Artmış mortalite oranları hiperkortizolemi durumuna bağlanmıştır. Buna ek olarak Colao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Cushing Hastalığı olan hastalarda remisyon sonrası 5 yıllık sürede ateroskleroz ve kardiyovasküler risk faktörleri artmış olarak bulunmuştur. Benzer şekilde Hassan-Smith ve arkadaşlarının yaptığı çalışma remisyonunda Cushing Hastalığı tanısı olan hastalarda kilo kaybı olduğu ve kan basıncının düzeldiği

gösterilmiş olsa da, hastaların büyük kısmında geri dönüşümsüz uç organ hasarı (miyokardiyal iskemi ve sol kal hipertrofisi gibi) geliştiği gösterilmiştir (50).

Tedavi sonrası uzun dönem remisyon halinde hiperkortizolemiye bağlı gelişen fenotip düzelse bile hastaların yaşam kalitesi etkilenmiş olur. Hastalığın etyolojisi ve tedavi stratejilerinden etkilenmeksizin, yaşam kalitesi etkilenmesinin etyolojisi multifaktöriyeldir. Obez hastalarda yapılan çalışmalar fazla viseral yağ dokunun sistemik düşük grade inflamasyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Mikrohipoksi ve adipositlerin yırtılması sonucu makrofajların viseral yağ dokusunu infiltre etmesi bu olayı tetikler. Viseral yağ dokusunda değişimler sonucu salgılanan adipositokinler insülin rezistansına, endotel disfonksiyonuna ve bunların sonucunda makrovasküler hastalıklara sebep olur (51).

29 Cushing Sendromu vakası içeren bir çalışmada (14 tanesi Cushing Hastalığı, 15 tanesi Adrenal Cushing Sendromu) bel çevresi, açlık kan şekeri, lipid profilleri ve kan basınçlarının hastalığın aktif donemi ile remisyon sonrası bir yıl içindeki durumları ile kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Yapılan birçok çalışmada Cushing Sendromu hastalarının remisyon sonrası 5-11 yıllık süre içinde bile Metabolik Sendrom ve ateroskleroz durumunun normal kontrol gruplarına göre artmış olduğu gösterilmiştir. Cushing Hastalığı ile adrenal adenoma bağlı Cushing'i olan hastaların metabolik profillerinin ve kardiyovasküler riskinin karşılaştırıldığı çalışma ve veri sayısı çok az olmakla birlikte, hastalığın aktif donemi ve remisyon sonrası hastalar arasında anlamlı farklar görülmemiştir (52).

Pecori Giraldi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yaşları 19 ile 45 arasında değişen 12 Cushing Hastalığı tanımlı hasta (9 kadın, 3 erkek) aktif hastalık döneminde ve cerrahi kür sonrası 1 yıllık ve 2-3 yıllık olmak üzere takibe alınmış. Aktif hastalık süresinde hastaların %50'sinde beklenen kan basıncı diurnal ritminin olmadığı görülmüştür.

Operasyon sonrası 1. Yıl değerlendirilmesinde hastaların hepsinde, sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncında düşüş saptanmış. Uzun dönem değerlendirmesinde hastalarda kan basıncı diurnal ritminin normale döndüğü görülmüş. Bu bulgular ışığında geceleyin kan basıncında beklenen Dipping Fenomeni'nin hiperkortizolemi durumundan etkilendiği ve hiperkortizolemi ortadan kalktıktan sonra normal diurnal ritminin geri dönmesinin zaman aldığı saptanmıştır.

Aynı zamanda bu hastaların 3 tanesi obez (BMI 42,5-51,3 kg/m²) , 4 tanesi fazla kilolu, kalan 5 tanesi normal kiloda olduğu belirtilmiş ve ameliyat sonrası tüm hastalarda özellikle obez olan 3 hastada (son kontrolde BMI 33,7-38,9 kg/m²) belirgin kilo kaybı olduğu görülmüştür (38).

Cushing Sendromu hastalarında hipertansiyon yaygın görülen kardiyovasküler risk faktörleri arasındadır (%85). Efektif hiperkortizolizm tedavisinde rağmen hastaların %50'sinde hiperkortizolizm süresine, hastanın yaşına ve operasyon öncesi hipertansiyon olup olmaması durumuna bağlı olarak sebat ettiği görülmektedir.

Yaşları 16–57 arasında değişen 29 Cushing Hastası'nda (2 tane erkek, 27 tane kadın) yapılan başka bir çalışmada hastaların hipofiz cerrahisi sonrası 12 aylık ve 58 aylık sonuçları incelenmiş. Tanı öncesinde hastaların %89,7'si fazla kilolu veya obez iken, operasyon sonrası erken ve geç değerlendirmede bu oranın %82,7 olduğu saptanmış. Yine tanı anında hastaların 14 tanesinde (%48,3) Diyabetes Mellitus mevcut iken operasyon sonrası bu oranın %31'e düştüğü görülmüş. Geç değerlendirmede ise bu oran %34,4 olarak saptanmış. Bozulmuş açlık glukozu (BAG) veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olan 6 hastanın operasyon sonrası 2 tanesinde glukoz metabolizmasında tam olarak düzelmeye sağlandığı görülmüş. Geç değerlendirmede ise 7 hastada BGT veya BAG durumu saptanmış. Hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi sırası ile %79,3 ve 58,6 oranında bulunmuş, operasyon sonrası 1. Yıl değerlendirilmesinde kolesterolemi oranının %55,1'e düştüğü fakat geç değerlendirme oranının %65,5 yükseldiği görülmüş. Tanı anında hastalarda prevalansı çok yüksek olan diğer bir komorbidite olan hipertansiyonun %75,8'den % 24,1'e düştüğü görülmüş ve geç dönem değerlendirmesinde de hastaların benzer oranda kaldığı saptanmış.

Faggiano ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada, kardiyovasküler risk faktörlerinin tanı anında ve remisyondan 1 yıl sonraki karşılaştırmasında diyabet, hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi sırası ile %20, %52, %20 bulunmuş. Operasyon sonrası 1.Yıl değerlendirilmesinde %12, hiperkolesterolemi %40, hipertrigliseridemi %12 bulunmuş.

Giardino ve arkadaşlarının yaptığı, Hipofizer Cushing Hastalığı ve Adrenal Cushing Sendromu vakalarında operasyon öncesi ve sonrası metabolik durum karşılaştırıldığı çalışmada, hipofizer hastaların metabolik komplikasyon oranının ve operasyon sonrası sebat etme oranının adrenal adenomlu olgulara göre daha fazla olduğu görülmüş (53).

Pivonello ve arkadaşlarının Cushing Hastalarında kardiyovasküler risk çalışmasında da benzer şekilde hiperkortizolemi durumu ortadan kalksa bile uzun dönemde metabolik komorbiditeler sebat ettiği saptanmış.

Tablo 8. Cushing Sendromu hastalarında kortizol fazlalığına bağlı gelişen kardiyometabolik komplikasyonların özeti (33)

Kardiyovasküler özellikler	Metabolik özellikler
Sol ventrikul hipertrofisi	Total adipoz dokuda artış
Konsentrik remodelling	Gövdede subkutanöz yağ dokusunda artış
Diyastolik disfonksiyon	Total subkutanöz yağ dokusunda azalma
Miyokardiyal fibroz	Adipokin salgılanma paterninde değişim
Uzamış QT	İnsülin rezistans
Hipertansiyon	Bozulmuş glukoz toleransı
Ateroskleroz	Dislipidemi
Hiperkoagulabilite (venöz tromboembolizm riskinde artış)	

2. GERIC VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada 2000-2017 yılları arasında Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı'nda Adrenal Cushing Sendromu, Cushing Hastalığı ve Subklinik Cushing Sendromu nedeniyle cerrahi olan 18 yaş üzeri toplam 63 hasta verisi kullanıldı.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu çalışmayı onayladı (etik kurul karar numarası: 2018/05-33).

Hastaların cerrahi öncesi ve cerrahi sonrasında rutin takiplerindeki klinik, laboratuvar ve radyoloji verileri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi hasta kayıt sisteminden elde edildi. Takiplerini aksatan hastalara telefon ile ulaşıldı ve kontrole çağrıldı.

Çalışmamızda 17 Adrenal Cushing Sendromu, 24 Hipofizer Cushing Hastalığı ve 22 Subklinik Cushing Sendromu tanılı olmak üzere toplam 63 hasta değerlendirildi.

2.1 Anamnez ve Fizik Muayene

Hastaların kontrol başvuruları esnasında ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayene yapıldı. Kan basıncı ölçümü yapılarak, ağırlık, boy, vücut kitle indeksi, bel çevresi, menopoz durumu, sigara kullanıp / kullanmama durumu sorgulandı ve kaydedildi.

2.2 Metabolik ve Hormonal Değerlendirme

Tüm hastalara metabolik ve hormonal değerlendirme amaçlı bazal kortizol, bazal ACTH, tanı amaçlı yapılan düşük doz deksametazon supresyon testleri planlandı. Hastalara uygulanan tetkik ve izlem yöntemi:

1. Hastalar 10-12 saat açlığı takiben endokrinoloji polikliniğinde değerlendirildi. Bazal hormon değerlendirilmesi amaçlı kortizol, ACTH, DHEAS ve metabolik durum değerlendirilmesi amaçlı glukoz, A1c, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol tetkikleri planlandı.
2. İzleyen günlerde Hipofizer Cushing tanılı hastalara 1 mg DST uygulandı. 1 mg DST sonucunda sabah kortizolu 1,8 µg/dl üzerinde olan hastalara 2 mg 2 gün DST ve gereği halinde radyolojik görüntüleme planlandı.

3. 1 mg deksametazon supresyon testi kılavuz önerilerine uygun olarak 0,5 mg deksametazon oral yol ile 23:00 de 2 adet alınarak, ertesi sabah 08:00 de aç olarak kan örneği verilmesi yolu ile gerçekleştirildi.
4. Çalışmadaki tanımlamalar
 - a. Subklinik Cushing Sendromu olarak tanımlanan hastalar: adrenal görüntüleme lezyon saptanmış olup; aşikâr hiperkortizolemi klinik bulguları olmayan ve yapılan laboratuvar tetkiklerinde 1 mg DST değeri $> 1,8 \mu\text{g/dl}$ saptanan hastalar,
 - b. Adrenal Cushing Sendromu olarak tanımlanan hastalar: aşikâr hiperkortizolemi klinik bulguları ile tetkik edilip, laboratuvar olarak ACTH bağımsız hiperkortizolemi bulguları olan ve batın MR/BT görüntülemelerinde lezyon olan hastalar
 - c. Hipofizer Cushing Hastalığı olarak tanımlanan hastalar: aşikâr hiperkortizolemi klinik bulguları ile tetkik edilip, laboratuvar olarak ACTH bağımlı hiperkortizolemi bulguları olan ve 8 mg DST ve IPSS testlerine göre Hipofizer Cushing Hastalığı olan hastalar
5. Hastalar metabolik komorbidite açısından sorgulandı, oral antidiyabetik/insülin kullanımı olan hastalar diyabetik grubuna dâhil edilerek operasyon sonrası takip sürecinde medikasyon ihtiyacında artış/azalma sorgulandı ve kayıt edildi. Operasyon öncesi antihipertansif kullanımı olan hastalar hipertansif hasta grubuna dâhil edildi, operasyon sonrası takip sürecinde medikasyon ihtiyacında artış/azalma sorgulandı ve kayıt edildi. Koroner arter hastalığı tanısı açısından medikasyon alımı/PTCA işlemi/ cerrahi geçirip geçirmediği sorgulandı ve kayıt edildi.
6. Yeni tanı Tip 2 Diyabet, Amerikan Diyabet Cemiyeti kriterlerine göre, yeni tanı arterial hipertansiyon JNC7 kılavuz kriterlerine göre belirlendi.
7. SCS ve Adrenal Cushing Sendromu tanıli opere olmuş hastaların takiplerinde hiperkortizolemi bulgusu saptanmamışsa remisyona kabul edildi. Cushing Hastalığı tanıli hastalar için operasyon sonrası kortizol kullanım gereksinimi devam

eden ve deksametazon testi baskılı olarak saptanan hastalar remisyon olarak kabul edildi.

2.3 Radyolojik Değerlendirme

Hastaların tanı anındaki radyolojik görüntülemeleri lezyonun tarafı ve boyutu açısından incelendi ve kaydedildi, takipte nüks hastalık olarak değerlendirilen hastalara gereği halinde güncel görüntüleme planı yapıldı.

2.4 İstatistik Analizler

Çalışmadaki sürekli değişkenler median (minimum - maksimum), nominal değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Cerrahi sonrası dönemde, tüm hasta grubunda DM, HT veya en az birinin gelişimi veya kötüleşmesini predikte eden faktörleri saptamak amacı ile logistik regresyon analizi kullanıldı. Yine aynı şekilde remisyonunda olan hastalarda DM ve HT gelişimi veya kötüleşmesini predikte eden faktörleri saptamak amacı ile logistik regresyon analizi kullanıldı. P değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS V22.0 (SPSS Inc. Chicago, ABD) ile yapıldı.

3.BULGULAR

Çalışmamızda 17 Adrenal Cushing Sendromu, 24 Hipofizer Cushing Hastalığı ve 22 Subklinik Cushing Sendromu tanılı olmak üzere toplam 63 hasta değerlendirildi.

Tablo 9: Çalışmaya dahil edilen hastaların operasyon öncesi demografik verileri

Adrenal Cushing Sendromu (n)	17
SCS (n)	22
Hipofizer Cushing hastalığı (n)	24
Cinsiyet (K/E)	53/10
DM n(%)	25(39,7)
HT n (%)	36 (57,1)
KVS hastalığı n (%)	4 (%6,3)
Yaş (Yıl)	43(18-77)
Aktif sigara kullanan (n, %)	31 (54,4)
Menopoz (n, %)	16 (28,1)
VKİ	33,2(21,8-54,4)
Takip süresi	49 (12-188)

Hastalar Adrenal Cushing Sendromu, Hipofizer Cushing Hastalığı ve Subklinik Cushing Sendromu olmak üzere üç alt gruba ayrılarak incelendi. İncelenen 63 hastanın alt grup dağılım sayıları benzer idi. Hastaların %84,12'si kadındı. Hastaların yaş dağılımları heterojen idi. Hastaların VKİ ortanca değeri 33,2 olarak saptandı.

Çalışmaya katılan hastaların tanı anında %39,7'sinde DM, %57,' inde HT ve %6,3'ünde kardiyovasküler hastalık mevcut idi. Çalışmaya dâhil edilen hastaların takip süresi 12 ile 188 ay arasında değişkenlik gösteriyordu.

Tablo 10: Tüm alt gruplarda operasyon öncesi tanı anındaki hormonal veriler ve metabolik hastalık tedavisine ilişkin veriler

	Adrenal CS	Adrenal SCS	Hipofizer CS
Hasta sayısı (n)	17	22	24
Cinsiyet (K/E)	15/2	17/5	21/3
Yaş (yıl)	43 (21-68)	46(35-77)	41(18-74)
VKİ (kg/m ²)	31 (21,8-49,6)	32 (24,2-51,9)	35,4(22,5-54,4)
Sigara n (%)	9 (52,9)	11(68,8)*	11 (45,8)
Menopoz n (%)	6 (35,3)	5(31,3) *	5 (20,8)
ACTH (pg/ml)	4 (0,9-16,4)	7 (2-25,2)	62,1(21,5-274)
DST (µg/dl)	18 (3,9-38)	4,5(2,2-17,6)	11,5(2,4-34,6)
Boyut (mm)	34(10-65)	36,5(22-65)	7(2-26)
Bilateral n (%)	1 (5,9)	4 (18,2)	-
DM n (%)	5 (29,4)	7(31,8)	13(54,2)
1 OAD	4 (23,5)	4 (18,2)	3 (12,5)
2 OAD	-	2 (9,1)	3 (12,5)
3 OAD	-	1 (4,5)	1 (4,2)
4 OAD	-	-	-
Bazal insulin + OAD	-	-	3 (12,5)
Intensif İnsülin + OAD	1 (5,9)	-	3 (12,5)
GLP1 + OAD	-	1 (4,5)	-
HT n (%) (mm/hg)	9 (52,9)	13 (59,1)	14 (58,3)
1 AntiHipertansif ilaç kullanımı	3 (17,6)	2 (9,1)	7 (29,2)
2 AntiHipertansif ilaç kullanımı	3 (17,6)	4 (18,2)	7 (25)
3 veya daha fazla AntiHipertansif ilaç kullanımı	3 (17,6)	5 (22,7)	1 (4,2)
KVSH n (%)	1 (5,9)	1 (4,6)	2(8,3)
Medikal	-	1 (4,6)	-
Cerrahi/PTKA	1 (5,9)	-	2(8,3)
Takip Süresi (ay)	77 (24-188)	24 (12-72)	56,5 (12-168)
Remisyon n (%)	17 (100)	21 (95,5)	19 (79,2)

*valid percent: eksik değerler ile alınmış yüzdeler

Tüm hasta alt gruplarında yaş dağılımının ve VKİ oranlarının benzer olduğu görüldü. Hastaların 1 mg DST ve ACTH sonuçlarının klinik ile uyumlu olduğu görüldü. Çalışmaya dâhil edilen hastalar arasında Adrenal Cushing Sendromu ve Adrenal SCS lezyon boyutları açısından anlamlı fark olmadığı görüldü. Hipofizer Cushing hastalarının 8 tanesi (%33,3) makroadenom vakası idi.

Adrenal Cushing Sendromu vakalarında tanı anında %29,4 oranında, Hipofizer Cushing Hastalığı vakalarında tanı anında %54,2 oranında diyabetik hastalık olduğu görüldü. Adrenal Subklinik Cushing vakalarında ise tanı anında Adrenal Aşikâr Cushing Sendromu hastalarından

daha fazla (%31,8) diyabetik hastalık olduğu dikkat çekti. Çalışmaya dâhil edilen diyabetik vakalar içinde Adrenal Cushing Sendromlu olan beş hastanın dördünde, Adrenal SCS içinde yedi hastada dördünde tek OAD ile tedavi sağlanırken, Hipofizer Cushing Hastalığı içinde onüç hastada sadece üçünde tek OAD ile hastalık kontrolü sağlanabildiği görüldü. Tedavi esnasında insülin kullanım gerekliliği en fazla olan grubun yine Hipofizer Cushing Hastalığı olduğu görüldü.

Adrenal Cushing Sendromu vakalarında tanı anında %52,9 oranında hipertansif hastalık, Hipofizer Cushing Hastalığı vakalarında tanı anında %58,3 oranında hipertansif hastalık olduğu görüldü. Adrenal Subklinik Cushing vakalarında tanı anında diğer alt gruplardakine çok benzer oranda (%59,1) hipertansif hastalık olduğu dikkat çekti.

Tablo 11: Tüm alt gruplarda metabolik durumun takip sonrası gösterdiği değişiklik

	AC (R)	CH (R)	CH (A)	SCS(R)	SCS(A)
n	17	19	5	21	1
Takip Süresi (ay)	77 (24-188)	50 (12-168)	66 (34-103)	24 (12-72)	
DM2					
Yeni tanı (OAD)	2 (11,8)	1 (5,3)	2 (40)	-	
Yeni tanı (insülin)	-			-	
Yeni BGT	-			-	
Stabil DM	2 (1,8)	1 (5,3)		6 (28,6)	
İlave tedavi	-	1 (5,3)		-	1 (100)
OAD sayısında azalma	-	3 (15,8)		-	
İnsülin OAD	1 (5,9)	1 (5,3)	2 (40)	-	
Kür	2 (11,8)	5 (26,3)	-	2 (9,5)	-
Stabil non-DM	10 (58,8)	7 (36,8)	1 (20)	13 (61,9)	
Diyabetiklerin kür oranı	2/7 (%29)	5/12 (%42)	0/4	2/8 (%25)	0/1
HT					
Yeni HT tanısı	3 (17,6)	-	-	-	
Stabil HT	1 (5,9)	2(10,5)	1 (20)	3 (14,3)	1 (100)
İlaç sayısında artma	1 (5,9)	1 (5,3)	1 (20)	-	
İlaç sayısında azalma	3 (17,6)	4 (21,1)	-	4 (19)	
Kür	3 (17,6)	5 (26,3)	-	5 (23,8)	
Stabil Normotansif	6 (35,3)	7 (36,8)	3 (60)	9 (42,9)	
Stabil veya Düzalma	13/17	18/19		21/21	
Hipertansiflerin kür oranı	3/11 (%27,2)	5/12 (%42)	0/2	5/12 (%42)	0/1
KVS					
Yeni KVS olay	-	-		-	-
Stabil yok	16	18	4	19 (90,5)	1 (100)
Stabil var	1	1	1	3 (9,5)	-

ACS: Adrenal Cushing Sendromu CH: Cushing Hastalığı SCS: Subklinik Cushing Sendromu
A:Aktif Hastalık R: Remisyon

Takiplerde Hipofizer Cushing Hastalığı tanılı hastaların 5 tanesinde, SCS tanılı hastaların 1 tanesinde aktif hastalık durumu olduğu saptandı. Adrenal Cushing Sendromu hastalarının tümü remisyonda idi.

Takip süreleri 12 ay ile 168 ay arasında değişen ve bu süreç içinde 5 tane hastada aktif hastalık bulgusu olduğu gözlemlenen 24 Hipofizer Cushing hastası incelendi. Remisyonda olan 19 tane hastanın 5 tanesinde operasyon sonrası DM kür olduğu gözlemlenirken 2 tane hastada takip sürecinde DM tanısı konuldu. Hastaların % 89,47'sinde DM stabil seyrettiği / düzelme olduğu saptandı. Yine aynı hasta grubunda operasyon sonrası 5 hastada hipertansif hastalığın kür olduğu gözlemlenirken, takiplerde yeni hipertansiyon tanısı konulan hasta olmadığı gözlemlendi. Hastaların % 94,7 sinde HT stabil seyrettiği/düzelme olduğu saptandı.

Takip süreleri 24 ay ile 188 ay arasında değişen ve bu süreç içinde tümünün remisyonda olduğu gözlemlenen 17 Adrenal Cushing Sendromu hastasının 2 tanesinde operasyon sonrası DM kür olduğu gözlemlenirken 2 tane hastada takip sürecinde DM tanısı konuldu. Hastaların % 88,2'sinde DM stabil seyrettiği / düzelme olduğu saptandı. Yine aynı hasta grubunda operasyon sonrası 3 hastada hipertansif hastalığın kür olduğu gözlemlenirken, 3 hastada takiplerde hipertansiyon geliştiği gözlemlendi. Hastaların % 76,4'ünde HT stabil seyrettiği / düzelme olduğu saptandı.

Takip süreleri 12 ay ile 72 ay arasında değişen ve bu süreç içinde 1 tane hastada aktif hastalık bulgusu olduğu gözlemlenen 22 Adrenal Sublinik Cushing Sendromu hastasının 2 tanesinde operasyon sonrası DM kür olduğu gözlemlendi. Takip süresince remisyonda olan hiçbir hastada DM gelişmedi. Hastaların % 100'ünde DM stabil seyrettiği / düzelme olduğu saptandı. Aktif hastalık bulgusu olan 1 hastada DM tedavisi süresince ek ilaç gereksinimi olduğu görüldü. Yine aynı hasta grubunda operasyon sonrası 5 hastada hipertansif hastalığın kür olduğu gözlemlenirken, takiplerde yeni hipertansiyon tanısı konulan hasta olmadığı gözlemlendi. Hastaların % 100'ünde HT stabil seyrettiği / düzelme olduğu saptandı.

Tüm hasta grubunda takipte diyabetin kötüleşmesini etkileyebileceği düşünülen faktörler istatistiksel olarak incelendi. Takip süresince DM tedavisi stabil olarak saptanan hastalar diyabetik hasta grubunda hastalık seyir açısından iyi seyir olarak kategorize edildi.

Tablo 12. Tüm hasta grubunda takipte diyabetin kötüleşmesini etkileyebileceği düşünülen faktörler

	Beta	P	OR	%95 CI
Tanı anında yaş (yıl)	.009	.829	1.009	.933-1,09
Takip süresi (ay)	-,008	,457	,992	,970 -1,014
Tani VKİ(kg/m2)	-,036	,572	,964	,850 - 1,094
Aktif Hastalık	3,018	,009	20,4	2.159-200
Hiperkortizolemi alt tipi	-,795	,557	,451	,032-6,431

Operasyon sonrası diyabetik hastalarda hastalık seyri açısından kötüleşmeye tek etkili faktörün hastanın remisyon durumu olduğu saptandı. Tanı anındaki yaş, VKİ ve takip süresinin Cushing Sendrom'lu hastalarda diyabetik hastalık gelişmesi / mevcut hastalığın kötüleşmesi açısından anlamlı bir katkısı olmadığı sonucuna varıldı.

Tüm hasta grubunda takipte hipertansif hastalığın kötüleşmesini etkileyebileceği düşünülen faktörler istatistiksel olarak incelendi. Takip süresince HT tedavisi stabil olarak saptanan hastalar hipertansif hasta grubunda hastalık seyir açısından kötü seyir olarak kategorize edildi.(Hasta sayısı istatistiksel analiz için yeterli olmadığından bu şekile kategorize edildi.)

Tablo 13. Tüm hasta grubunda takipte hipertansif hastalığın kötüleşmesini etkileyebileceği düşünülen faktörler

	Beta	P	OR	%95 CI
Tanı anında yaş (yıl)	-,106	,006	,900	,834-,971
Takip süresi (ay)	-,032	,019	,968	,943-,995
Tani VKİ (kg/m2)	-,090	,118	,914	,816-1,023
Aktif Hastalık	3,511	,006	33.33	2.739-500
Hiperkortizolemi alt tipi	,672	,526	1,959	,245-15,657

Tüm hasta grubunda takipte metabolik komorbiditelerin (DM veya HT en az birinin) kötüleşmesini etkileyebileceği düşünülen faktörler istatistiksel olarak incelendi. Takip süresince DM ve HT tedavisi stabil olarak saptanan hastalar hasta gruplarında hastalık seyri açısından iyi seyir olarak kategorize edildi.

Tablo 14. Tüm hasta grubunda takipte metabolik komorbiditelerin (DM veya HT en az birinin) kötüleşmesini etkileyebileceği düşünülen faktörler

	Beta	P	OR	%95CI
Tanı anında yaş (yıl)	,036	,330	1,036	,965-1,113
Takip süresi (ay)	,030	,022	1,030	1,004-1,056
Tani VKİ(kg/m ²)	-,005	,936	,995	,880-1,125
Aktif Hastalık	4,368	,004	78,880	4,170-1492,244
Hiperkortizolemi alt tipi	1,084	,443	2,956	,185-47,120

Takipler esnasında aktif hastalık sürecinde olan hastalarda DM veya HT komorbiditeleri açısından en az 1 grupta kötüleşme olduğu saptandı. Yine aynı hasta gruplarında operasyon sonrası takip süresinin anlamlı etkisi olabileceği saptandı.

Tablo 15. Remisyondaki hasta grubu takip süresince diyabetes mellitus açısından metabolik bozulmayı etkileyebilecek faktörler

	Beta	P	OR	%95 CI
Tanı anında yaş (yıl)	,004	,923	1,004	,918-1,100
Takip süresi (ay)	-,014	,221	,987	,965-1,008
Tani VKİ	-,050	,489	,951	,826-1,096
1 mg DST	-,104	,088	1.10	0.985-1.250

Remisyondaki hasta grubu takip süresince Diyabetes Mellitus açısından metabolik bozulmayı etkileyebilecek faktörler istatistiksel olarak incelendi.

Remisyonda olup DM açısından kötüleşen (stabil DM de iyi seyir grubunda kategorize edildi) hastaların dördünde başlangıçta aşikar CS olduğu görüldü.

Remisyonda olup da diyabeti kötüleşen kişilerde bu durumu sadece başlangıçtaki 1 mg DST'nin çok silik olarak predikte ettiği görüldü.

Hipertansif hastalık açısından bakıldığında sonuçların DM ile benzer olduğu görülmüş; remisyonda olup HT kötüleşen hastaların tamamında başlangıçta aşikar Cushing Sendromu olduğu saptanmıştır.



4. TARTIŞMA

Cushing Sendromu insidansı 0.7-2.4 milyon/popülasyon/yıldır. Özellikle 25-40 yaşları arasındaki kadınlarda daha sıktır (54). Çalışmamıza dahil edilen 63 hastaların %84,12'sinin literatür verileri ile uyumlu şekilde kadın cinsiyette olduğu görülmüştür.

Cushing Sendromu, klinik olarak CS'na ait belirti ve bulgu olmadan biyokimyasal hiperkortizolemi ile karakterize hafif veya subklinik formdan ciddi klinik belirti ve bulguların olduğu hiperkortizolemiye kadar değişkenlik gösteren, tanı konulma süreci ve tedavi süreci zorlu olan, beraberinde birçok komorbiditenin görüldüğü bir endokrinopatidir (24). Bu durum Cushing Sendromu tanısının erken ve doğru şekilde konularak tedavi edilmesini önemli kılar. Özellikle Hipofizer Cushing Hastalığı'nda vakalarda diyabetes mellitus komorbiditesi bulunması mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür. Bununla birlikte DM ve HT birlikte bulunması mortalite oranlarını anlamlı derecede artırmaktadır.

Çalışmamızda Cushing Sendromu, SCS ve Hipofizer Cushing Hastalığı olan hastalarda operasyon öncesi ve operasyon sonrası takiplerde DM, HT gibi metabolik komorbiditelerin hiperkortizolemi ile ilişkisi ve hastaların operasyon sonrası takiplerindeki komorbiditelerin devam edip etmediği incelenmiştir.

Dünyada diyabet prevalansı %7 olarak saptanmış, ülkemizde yapılan TURDEP II çalışması sonucu Türkiye'de diyabet prevalansı %13,7 olduğu görülmüştür.

Cushing Sendromu olanlarda ise diyabet prevalansı literatüre göre %20-50 arasındadır (55). Bizim çalışmamıza dâhil edilen 63 hastanın % 39,7'sinde Diyabetes Mellitus komorbiditesi olduğu görülmüştür. Bu vakalarda tanı anında toplumdaki DM prevalansına göre DM sıklığının yaklaşık 3 kat kadar fazla olduğu görülmüştür. Glukokortikoidlerin bozulmuş glukoz toleransı altında yatan patofizyolojinin glukoneogenezde artış, insülin reseptör sinyallerinin bozulması, iskelet kası ve karaciğerde insülin sensitivitesinin azalması ve adipokin profil değişimi olduğu bilinmektedir (33).

Çalışmamızda Hipozifer Cushing Sendromlu hastalarda tanı anında diğer alt gruplara oranla (%54,2 oranında) daha fazla sıklıkta diyabetik hastalık olduğu görülmüştür. Hipofizer Cushing Hastlığında tanı konulma süreci diğer alt gruplara göre daha uzun ve zor olduğundan

(laboratuvarında aşamalı tanı testleri, görüntüleme yöntemleri, invaziv tanısal işlemler) ve diğer alt gruplardan farklı olarak henüz kliniğe yansımada, başka nedenler ile rastlantısal olarak görüntüleme ile saptanma durumu son derece az olduğundan, ayrıca operasyon sonrası nüks etme ihtimali olduğundan hastaların hiperkortizolemiye maruz kalma süreleri diğer alt gruplara göre daha fazladır. Buna bağlı olarak hastalarda metabolik komorbiditeler diğer alt gruplara göre sık görülmekte ve daha şiddetli seyretmekte, tedavi ile kontrol altına alınması daha güç olmaktadır.

Çalışmamıza dâhil olan Hipofizer Cushing Hastaları içerisinde 13 hastada sadece 3 tanesinde hastalık kontrolünün 1 OAD ile sağlanabildiği görülmüştür. Tedavi esnasında insülin kullanım gerekliliği en fazla olan grubun yine Hipofizer Cushing Hastalığı olduğu saptanmıştır. Yine bu durumu destekler şekilde operasyon sonrası hastaların % 42 sinde DM kür olduğu % 21,1'inde ilaç tedavisi sayısında azalma olduğu saptanmıştır.

Lambert ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Cushing Hastalığı olan 346 vakada 31 yıllık takip sonucu mortalite oranlarına bakılmış ve uzun süre hiperkortizolemiye maruz kalan hastalarda (semptomların başlaması süresinden remisyona kadar olan süre) ölüm oranının daha fazla olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada mortaliteyi artıran faktörler arasında tanı anındaki yaşın ileri olması ve preoperatif ACTH değerinin yüksek olması olduğu görülmüştür (50).

Çalışmamızda, Adrenal Cushing Sendromu vakalarında Diyabetes Mellitus oranı %29,4 bulunurken, Adrenal SCS vakalarında %31,8 ile sıklığın biraz daha fazla olması dikkati çekti. Çalışmaya dahil edilen diyabetik vakalar içinde Adrenal Cushing Sendromlu 5 hastada 4'ünde, Adrenal SCS içinde 7 hastada 4'ünde 1 OAD ile tedavi sağlandığı, tablonun Hipofizer Cushing Hastalığı kadar agresif tedavi gerektirmediği görüldü. Bununla birlikte operasyon sonrası % 100 remisyonda olan Adrenal Cushing Sendromu hastaları içinde diyabetik olan 7 hastadan sadece 2'si kür olurken (%29) 1 tanesinde ilaç tedavisi sayısında azalma olduğu saptandı. Bu hastalarda hiperkortizolemi tamamen ortadan kalkmasına rağmen kür oranlarının az olması hastanın DM komorbidite durumuna hiperkortizolemiden daha fazla katkıda bulunabilecek aile öyküsü, çevresel faktörler, glukokortikoid reseptör duyarlılıklarında farklılıklar gibi faktörler olabileceğini düşündürmektedir.

Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği tarafından 2012’de yapılan Patent 2 çalışmasında ülkemizde hipertansiyon prevalansı %30,3 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda yer alan vakalarda hipertansiyon sıklığı %57,1 olarak toplumdaki sıklığa göre 2 kat artmış oranda bulunmuştur. Glukokortikoidlerin, kortizolun mineralokortikoid etkisi, vazodilatör sistemlerin inhibisyonu, RAA sisteminin aktivasyonu, kardiyak output artışı periferik sistem direncinin artışı, kortizolun mineralokortikoid reseptörlere bağlanmasının artışı, insülin rezistansı ve uyku apne sendromu ve katekolaminlere karşı beta receptor duyarlılığı artışı gibi mekanizmalar ile hipertansif hastalığa yol açtığı bilinmektedir (33).

Çalışmamıza dâhil edilen tüm alt grup vakalarındaki hipertansiyon sıklığı benzer idi. Adrenal Cushing Sendromu vakalarında tanı anında %52,9 oranında hipertansif hastalık, Hipofizer Cushing Hastalığı vakalarında tanı anında %58,3 oranında hipertansif hastalık olduğu görüldü. Adrenal Subklinik Cushing Sendromu vakalarında tanı anında diğer alt gruplardakine çok benzer oranda (%59,1) hipertansif hastalık olduğu görüldü. Bu hastalardan Adrenal SCS olan vakaların hipertansiyon kontrol altına almak için hastaların %40,9 unda (diğer alt gruplara oranla daha yüksek) 2 veya daha fazla antihipertansif gerekliliği dikkati çekti. Adrenal SCS vakaları rastlantısal olarak saptanıp belirgin klinik yansıması olmasa da, aldosteron ve metabolitlerinin fazlalığı durumuna bağlı olarak aşikâr Cushing Sendromu hastalarına benzer oranda hipertansiyon görülebildiği ve kontrol altına almanın daha güç olabileceği dikkat çekmektedir.

Operasyon sonrası Hipofizer Cushing Hastalığı ve Adrenal SCS vakalarında hipertansif hastalığın %42 oranında kür olduğu gözlemlendi. Adrenal CS vakalarında ise hipertansif hastalık kür oranı %27,2 olarak saptandı.

Van Haalen ve arkadaşlarının yaptığı, 8 kohort çalışmasının verilerinin kullanıldığı toplam 766 hasta içeren bir çalışmada, Hipofizer Cushing Hastalığı’nın remisyonda olsa dahi standard ölüm oranının 2,5 kat arttığı gösterilmiş (56). Literatüre bakıldığında benzer çalışmalar mevcuttur; bu da bize hiperkortizoleminin biyokimyasal olarak düzelse bile geri dönüşümsüz etkileri olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte özellikle Hipofizer Cushing Hastalığı’nda remisyon kriterleri çalışma grupları ve klinikler arası farklılık gösterdiğinden remisyon grubu hastaları ile ilgili yorum yapılması karmaşık olabilmektedir (24).

Adrenal adenoma bağlı Cushing Sendromu operasyon sonrası biyokimyasal olarak %100 kr oranına ulaşır. Bu hasta grubunda mortalitenin normal popülasyon ile benzer olduğu grlmştir. Tanı anındaki yaş, cinsiyet ve takip süresinin mortaliteye anlamlı katkısı olmadığı grlmştir.

Bizim alışmamızda mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak görülen Diyabetes Mellitus komorbiditesinin operasyon sonrası süreçte hastanın remisyonda olup olmaması ile ilişkili bulunmuş ve yaş, VKİ ve takip süresinden etkilenmediği saptanmıştır.

Tüm hasta grubunda takipte diyabetin kötüleşmesini etkileyebileceği düşülen faktörler istatistiksel olarak incelendiğinde (takip süresince DM tedavisi stabil olarak saptanan hastalar diyabetik hasta grubunda hastalık seyir açısından iyi seyir olarak kategorize edildi) operasyon sonrası diyabetik hastalarda hastalık seyri açısından kötüleşmeye tek etkili faktörün hastanın remisyon durumu olduğu saptandı. Tanı anındaki yaş, VKİ ve takip süresinin Cushing Sendrom'lu hastalarda diyabetik hastalık gelişmesi / mevcut hastalığın kötüleşmesi açısından anlamlı bir katkısı olmadığı sonucuna varıldı.

Çalışmamızda operasyon sonrası hipertansif hastaların hastalık seyrinin kötüleşmesinde veya stabil seyretmesinde (takipler esnasında HT açısından stabil olan hasta grubu burada kötü seyir olarak kategorize edildi) istatistiksel olarak tek anlamlı sonuç elde edilen faktörün hastanın remisyon durumu olduğu saptandı. Tanı anındaki yaş, VKİ ve takip süresinin Cushing Sendrom'lu hastalarda hipertansif hastalık gelişmesi / mevcut hastalığın kötüleşmesi açısından anlamlı bir katkısı olmadığı sonucuna varıldı.

Remisyonda olup DM veya HT komorbiditelerinden en az birinde kötüleşme saptanan hastalardaki kötüleşmeyi etkileyen faktörün hastanın remisyonda olup olmaması durumu olduğu saptandı ve bu hasta grubunda 1 mg DST sonuçlarının da bu durumu predikte ettiği saptandı.

Radyolojinin ve ileri inceleme yöntemlerinin kullanımının artmaya başlaması ile adrenal insidentaloma tanısı sıklığında artış saptanmıştır. Bu hastaların %30 kadarında otonom kortizol üretimi görülmektedir. Bu hastalarda klasik hiperkortizolemi bulguları olmadığından Subklinik Cushing Sendromu şeklinde tanımlanmakta fakat kortizol fazlalığı diğer alt gruplara göre düşük seviyelerde olsa da mortalite riskini yükseltecek HT, DM, dislipidemi,

kardiyovaskuler olay ve metabolik kemik hastalığı görülmektedir (57). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre Adrenal Subklinik Cushing Sendromu vakalarında DM ve HT gibi komorbiditelerin sıklığının aşikâr Cushing tablosu olan hastalar benzer olduğu ve bu nedenle insidental olarak saptanan hastaların takibinin, tedavisinin ve tedavi sonrası takibinin de son derece önem taşıdığı göz ardı edilmemesi yaşam kalitesi ve sağkalım açısından önem taşımaktadır.

Hiperkortizolemiye maruz kalmış olan kişilerde hiperkortizolemi ortadan kalkmış olsa bile takiplerde en erken 12 ay sonrasında halen DM ve HT gibi metabolik komorbiditelerin sebat ettiği görülmüştür. Bu duruma hastalık ilişkili ve hastalıktan bağımsız birçok faktörün katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.



SONUC

Bu çalışmada elde edilen bulgular ışığında Cushing Sendromu, Cushing Hastalığı ve Subklinik Cushing Sendromu hasta popülasyonunda DM ve HT gibi metabolik komorbiditelerin daha sık olduğu saptanmıştır. Operasyon sonrası biyokimyasal olarak hiperkortizolizm ortadan kalksa bile metabolik komorbiditeler sebat etmektedir. Özellikle klinik seyir açısından daha ılımlı olan Subklinik Cushing Sendromu vakalarında DM ve HT gibi komorbiditelerin sık görülmektedir ve operasyon sonrası bu komorbiditelerin kür oranları düşüktür, bu açıdan hastalar Cushing Sendromu ve hiperkortizolemi açısından etkin şekilde tedavi edilse de bu hasta gruplarında metabolik komorbiditeler açısından dikkatli olunmalı, sıkı takip edilmelidir. Literatürde bu konu ile yeterli çalışma bulunmamaktadır. Kortizol yüksekliğinin ortadan kaldırılması sonucu devam eden morbiditeler açısından yüksek vaka sayıları içeren uzun dönem klinik çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Hall, John E. *Guyton and Hall textbook of medical physiology* 2017, S: 939
2. Goldman's Cecil Medicine, Lee Goldmann, 24. Baskı, S:1432
3. Majzoub, Joseph A. "Corticotropin-releasing hormone physiology." *European Journal of Endocrinology* 155.suppl 1 (2006): S71-S76.
4. Mary J. Allen; Sandeep Sharma. "Physiology, Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH)"Baptist Regional Medical Center (2018)
5. Up To Date, Adrenal Steroid Biosynthesis
6. Chan, Sharon, and Miguel Debono. "Replication of cortisol circadian rhythm: new advances in hydrocortisone replacement therapy." *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism* 1.3 (2010): 129-138.
7. T. G. Human corticosteroid binding globulin. *Clinical endocrinology*, 1981, 14.2: 193-212.
8. TOMLINSON, Jeremy W., et al. 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. *Endocrine reviews*, 2004, 25.5: 831-866.
9. Nieman, Lynnette K. "Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening." *European journal of endocrinology* 173.4 (2015): M33-M38.
10. Sharma, Susmeeta T., Lynnette K. Nieman, and Richard A. Feelders. "Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management." *Clinical epidemiology* 7 (2015): 281.
11. Castro, Margaret de, and Ayrton C. Moreira. "Screening and diagnosis of Cushing's syndrome." *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 51.8 (2007): 1191-1198.
12. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK: Cushing's syndrome. *Lancet* 2006;367:1605-1617.
13. Goldman's Cecil Medicine, Lee Goldmann, 24. Baskı, S:1465
14. Anaforoğlu İ. "Adrenokortikotropin Bağımsız Cushing ve Tedavisi" *Türkiye Klinikleri Endokrin Cushing Sendromu Özel Sayısı* 2017:10(3)
15. Arnaldi, G., et al. "Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88.12 (2003): 5593-5602.
16. 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
17. Nieman, Lynnette K., et al. "The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93.5 (2008): 1526-1540.
 18. Luciano B.; JORGE, Salim M.; MOREIRA, Ayrton C. Longitudinal evaluation of the development of salivary cortisol circadian rhythm in infancy. *Clinical endocrinology*, 1996, 44.2: 157-161.
 19. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği, Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2018
 20. John, et al. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clinical endocrinology*, 1995, 43.5: 545-550.
 21. John, et al. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocrine reviews*, 1998, 19.5: 647-672.
 22. Lawrence. Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests. *Metabolism*, 1979, 28.9: 955-977.
 23. Anurag R. Lila, Vijaya Sarathi, Varsha S. Jagtap, Tushar Bandgar, Padmavathy Menon, and Nalini S. Shah Cushing's syndrome: Stepwise approach to diagnosis , *Indian J Endocrinol Metab*. 2011 Oct; 15(Suppl4): S317–S321.
 24. Sharma, Susmeeta T., Lynnette K. Nieman, and Richard A. Felders. "Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management." *Clinical epidemiology* 7 (2015): 281.
 25. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği, Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu, 2018
 26. Zografos, George N.; Perysınakis, Iraklis; Vassılatou, Evangeline. Subclinical Cushing's syndrome: current concepts and trends. *Hormones*, 2014, 13.3: 323-337.
 27. Terzolo, Massimo, A. Pia, and G. Reimondo. "Subclinical Cushing's syndrome: definition and management." *Clinical endocrinology* 76.1 (2012): 12-
 28. Reincke, Martin. "Subclinical Cushing's syndrome." *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 29.1 (2000): 43-56.
 29. Terzolo, Massimo, et al. "AME position statement on adrenal incidentaloma." *European Journal of Endocrinology* (2011): EJE-10.
 30. Algün E., Mercantepe F. "Subklinik Cushing Sendromu" *Türkiye Klinikleri Endokrin Cushing Sendromu Özel Sayısı* 2017:10(3)
 31. Tamada, Daisuke, et al. "Clinical significance of screening for subclinical Cushing's disease in patients with pituitary tumors." *Endocrine journal* 63.1 (2016): 47-52.

32. Terzolo, Massimo, A. Pia, and G. Reimondo. "Subclinical Cushing's syndrome: definition and management." *Clinical endocrinology* 76.1 (2012): 12-18.
33. Morbidity of Cushing's Syndrome and Impact of Treatment , Susan M. Webb MD, PhD and Elena Valassi MD, PhD Endocrinology and Metabolism Clinics, 2018-06-01, Volume 47, Issue 2, Pages 299-311
34. Arnaldi, G., et al. "Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88.12 (2003): 5593-5602.
35. Arnaldi G, Scandali VM, Trementino L, Cardinaletti M, Appolloni G, Boscaro M: Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010;92(suppl 1):86-90.
36. Pivonello R. · De Martino M.C. · IacuanIELLO D. · Simeoli C. · Muscogiuri G. · Carlomagno F. · De Leo M. · Cozzolino A. · Colao A. Metabolic Alterations and Cardiovascular Outcomes of Cortisol Excess , *Front Horm Res. Basel, Karger*, 2016, vol 46, pp 54-65
37. Singh, Yashpal, Narendra Kotwal, and A. S. Menon. "Endocrine hypertension—Cushing's syndrome." *Indian journal of endocrinology and metabolism* 15.Suppl4 (2011): S313.
38. Pecori Giraldi F, Toja PM, De Martin M, Maronati A, Scacchi M, Omboni S, Cavagnini F, Parati G: Circadian blood pressure profile in patients with active Cushing's disease and after long-term cure. *Horm Metab Res* 2007;39:908-914.
39. Magiakou, Maria Alexandra, Penelope Smyrnaki, and George P. Chrousos. "Hypertension in Cushing's syndrome." *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* 20.3 (2006): 467-482.
40. Isidori, Andrea M., et al. "The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications." *Journal of hypertension* 33.1 (2015): 44.
41. Isidori AM, Graziadio C, Paragliola RM, Cozzolino A, Ambrogio AG, Colao A, Corsello SM, Pivonello R; ABC Study Group: The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. *J Hypertens* 2015;33:44 -60.
42. Cicala, Maria Verena, and Franco Mantero. "Hypertension in Cushing's syndrome: from pathogenesis to treatment." *Neuroendocrinology* 92.Suppl. 1 (2010): 44-49.
43. Wang, Minghan. "The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the metabolic syndrome." *Nutrition & metabolism* 2.1 (2005): 3.
44. Chanson, Philippe, and Sylvie Salenave. "Metabolic syndrome in Cushing's syndrome." *Neuroendocrinology* 92.Suppl. 1 (2010): 96-101.

45. Geer, Eliza B., Julie Islam, and Christoph Buettner. "Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism." *Endocrinology and Metabolism Clinics* 43.1 (2014): 75-102.
46. Hall, John E. *Guyton and Hall textbook of medical physiology* 2017, S: 972
47. Sancak S. "Adrenokortikotropin Bağımlı Cushing ve Tedavisi" *Türkiye Klinikleri Endokrin Cushing Sendromu Özel Sayısı* 2017:10(3)
48. Clayton, Richard N., et al. "Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: a multicentre, multinational, retrospective cohort study." *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 4.7 (2016): 569-576.
49. Adriana G. Prognostic Factors of Long-Term Remission After Surgical Treatment of Cushing Disease. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 2018.
50. Javanmard, Pedram, Daisy Duan, and Eliza B. Geer. "Mortality in Patients with Endogenous Cushing's Syndrome." *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 47.2 (2018): 313-333.
51. Wagenmakers, Margreet, et al. "Persistent centripetal fat distribution and metabolic abnormalities in patients in long-term remission of Cushing's syndrome." *Clinical endocrinology* 82.2 (2015): 180-187.
52. Giordano, Roberta, et al. "Metabolic and cardiovascular outcomes in patients with Cushing's syndrome of different aetiologies during active disease and 1 year after remission." *Clinical endocrinology* 75.3 (2011): 354-360.
53. Espinosa-de-los-Monteros, Ana, et al. "Persistence of Cushing's disease symptoms and comorbidities after surgical cure: a long-term, integral evaluation." *Endocrine Practice* 19.2 (2013): 252-258.
54. Guaraldi, Federica, and Roberto Salvatori. "Cushing syndrome: maybe not so uncommon of an endocrine disease." *The Journal of the American Board of Family Medicine* 25.2 (2012): 199-208.
55. Resmini, Eugenia, et al. "Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities." *Acta diabetologica* 46.2 (2009): 85-95.
56. Van Haalen, Femke M., et al. "Management of endocrine disease: mortality remains increased in Cushing's disease despite biochemical remission: a systematic review and meta-analysis." *European journal of endocrinology* 172.4 (2015): R143-R149.
57. Tauchmanová, Libuse, et al. "Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87.11 (2002): 4872-4878.

