

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

**CUSHİNG HASTALIĞI VE SENDROMU TANISI ALAN HASTALARIN TANISAL
TESTLERİ, SONUÇLARI VE CERRAHİ UYGULANAN HASTALARIN
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. DERYA SEMA YAMAN
İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

İZMİR-2016

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

CUSHİNG HASTALIĞI VE SENDROMU TANISI ALAN HASTALARIN TANISAL
TESTLERİ, SONUÇLARI VE CERRAHİ UYGULANAN HASTALARIN
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

DR. DERYA SEMA YAMAN
İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. FIRAT BAYRAKTAR

İZMİR-2016

İÇİNDEKİLER

TABLO VE FİGÜR LİSTESİ.....	IV
KISALTMALAR	VI
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	30
4. İSTATİSTİK.....	31
5. BULGULAR	32
6. TARTIŞMA.....	51
7. SONUÇ	56
8. KAYNAKLAR.....	57
EK-1 (ETİK KURUL ONAY BELGESİ)	61

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimim boyunca ilgi ve yardımlarını esirgemeyen İç Hastalıkları A.B.D. Başkanı Prof. Dr. Fatoş Önen'e,

Bu süreçte bilgilerinden yararlanma fırsatı bulduğum Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri, Prof. Dr. Sevinç Eraslan, Prof. Dr. Abdurrahman Çömlekçi, Doç. Dr. Tefik Demir, Doç. Dr. Serkan Yener'e,

Deneyimlerini benimle paylaşan ve bitmek bilmeyen sorularıma sabırla yanıt veren Uzm. Dr. Seçil Özışık, Uzm. Dr. Ümit Çavdar ve Uzm. Dr. Mehmet Çalan'a,

Ufkumu genişleten, idealistliği ile hayatıma ışık tutan ve bana Türkiye dışında da eğitim ve gözlem fırsatlarını sağlayan Doç. Dr. Barış Akıncı'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve deneyimlerini paylaşan, tez hazırlama sürecinde çalışmanın planlanması, uygulanması ve sonuçlandırılmasında sonsuz sabırla desteğini esirgemeyen, her zaman kendisini örnek alacağım, Prof. Dr. Fırat Bayraktar'a,

İlginç vakalar ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan, İspanya'da kendimi evimdeymişim gibi hissettiren Prof. Dr. David Aranjou Vilar'a (To Prof. David Aranjou Vilar, who contributed to my education with interesting cases we faced and experiments and made me feel like my home in Spain),

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim sırasında sevecenlikleri ve destekleriyle yanımda olan asistan arkadaşlarıma,

Yorulduğum, zorlandığım her anımda beni ayağa kaldıran canım arkadaşlarım Dr. Hatice Güzelküçük Akay ve Dr. Nihan Karaosman Işıklı'ya,

Manevi destekleriyle hayatıma anlam katan canım annem ve babama, çocukluğumdan beri örnek aldığım, araştırma ve öğrenme tutkusunu hayatıma aşıl原因ayan canım abim Yrd. Doç. Dr. Alper Yaman'a, sevgileriyle beni ayakta tutan canım ailem Ziya Yaman, Dilek Nuriye Şenol, Emine Yaman ve Özgür Şenol'a,

Sonsuz teşekkürler,

Dr. Derya Sema Yaman



TABLO, ŞEKİL ve FİGÜR LİSTESİ

Tablo 1: Cushing Etyolojisi ve Oranları.....	11
Tablo 2: Düşük Doz DST'de Yanlış Sonuçlanan Durumlar.....	21
Tablo 3: Düşük Doz DST'de Sensitivite Ve Spesifite Oranları	22
Tablo 4: Üriner Kortizol Sonucunu Değiştiren Durumlar	25
Tablo 5: NFA'lı Hastaların Tanısal İstatistikleri	33
Tablo 6: Subklinik Cushing Hastalarında Tanısal İstatistikler	34
Tablo 7: 1 Mg DST Sonrası ACTH Düzeyinin sCS İle İlişkisi.....	36
Tablo 8: 1 Mg DST Sonrası Kortizol Düzeyinin sCS İle İlişkisi.....	38
Tablo 9: Adrenal Cushing Hastalarında Tanısal İstatistikler	39
Tablo 10: Serum Bazal ACTH Düzeyi ve Adrenal Cushing İlişkisi.....	41
Tablo 11: Serum Bazal Kortizol Düzeyi ve Adrenal Cushing İlişkisi.....	42
Tablo 12: 1 Mg DST Sonrası Kortizol Düzeyi ve Adrenal Cushing İlişkisi.....	44
Tablo 13: Hipofizer Cushing Hastalarında Tanısal İstatistikler.....	45
Tablo 14: Serum Bazal ACTH Düzeyi ve Hipofizer Cushing İlişkisi	47

Tablo 15: Serum Bazal Kortizol Düzeyi ve Hipofizer Cushing İlişkisi.....	48
Tablo 16: 1 Mg DST Sonrası Serum Kortizol Düzeyi ve Hipofizer Cushing İlişkisi.....	50
Şekil 1: Araştırmada Kullanılan Hastalar ve Sıklıkları	32
Figür 1: Serum Bazal Kortizol Düzeyi ve sCS İlişkisi.....	35
Figür 2: 1 Mg DST Sonrası ACTH Düzeyi ve sCS İlişkisi	36
Figür 3: 1 Mg DST Sonrası Kortizol Düzeyi ve sCS İlişkisi.....	37
Figür 4: Serum Bazal ACTH Düzeyi ve Adrenal Cushing İlişkisi	40
Figür 5: Serum Bazal Kortizol Düzeyi Ve Adrenal Cushing İlişkisi.....	42
Figür 6: 1 Mg DST Sonrası Kortizol Düzeyi ve Adrenal Cushing İlişkisi	43
Figür 7: Serum Bazal ACTH Düzeyi ve Hipofizer Cushing İlişkisi.....	46
Figür 8: Serum Bazal Kortizol Düzeyi ve Hipofizer Cushing İlişkisi	48
Figür 9: 1 Mg DST Sonrası Serum Kortizol Düzeyi ve Hipofizer Cushing İlişkisi.....	49

KISALTMALAR

SCS: Subklinik Cushing Sendromu

CS: Cushing Sendromu

CH: Cushing Hastalığı

NFA: Nonfonksiyonel Adenom

DHEAS: Dehidroepiandrostenadion

DST: Deksametazon Supresyon Testi

Aİ: Adrenal İnsidentaloma

HHA: Hipotalamo-Hipofiz-Adrenal

ACTH: Adrenokortikotrop Hormon

GR: Glukokortikoid Reseptör

GK: Glukokortikoid

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

DM: Diabetes Mellitus

HDL: High Density Lipoprotein

LDL: Low Density Lipoprotein

SKB: Sistolik Kan Basıncı

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

MSH: Melanosit Stimüle Edici Hormon

CLIP: Kortikotropin Like Intermediate Lobe Protein

CRH: Kortikotropin Releasing Hormon

AVP: Arjinin Vazopressin

MC2R: Melanokortin Tip-2 Reseptör

CBG: Kortizol Bağlayıcı Globulin

BIPSS: Bilateral İnferior Petrozal Sinüs Sampling

HPLC: High Performance Liquid Chromatography

UAI: Unilateral Adrenal İnsidenteloma

BAI: Bilateral Adrenal İnsidenteloma

CUSHİNG HASTALIĞI VE SENDROMU TANISI ALAN HASTALARIN TANISAL TESTLERİ, SONUÇLARI VE CERRAHİ UYGULANAN HASTALARIN SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Cushing Sendromu (CS), adrenal korteksten aşırı miktarda üretilen glukokortikoide kronik olarak vücudun maruz kalması sonucu ortaya çıkar. Cushing Sendromu biyokimyasal parametrelerdeki patern değişkenlikleri ve klinik bulgularının nonspesifik olabilmesi nedeniyle tanı koymada klinisyenler için ciddi sorun yaratabilmektedir.

Dexametazon supresyon testi, hipotalamus ve hipofiz bezinin kortizole cevabını ölçen laboratuvar testidir. Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks normal ise, dexametazonun herhangi bir suprafizyolojik dozu, hipofizer ACTH sekresyonunu baskılamak için yeterlidir. Bu durum, serum, tükürük ve 24 saatlik idrarda kortizol sekresyonunun azalmasına yol açar. Düşük doz dexametazon supresyon testleri (DST), hiperkortizolemi varlığını göstermek için kullanılır. Yüksek doz dexametazon supresyon testi, Cushing Hastalığı olan hastaları ektopik ACTH sendromu olan hastalardan ayırt etmek için kullanılır.

Klinik olarak CS şüphesi olan ancak başlangıç tarama testleri normal olan vakalar mutlaka daha sonraki bir tarihte yeniden tetkik edilmeli ve başlangıçta invaziv işlemler mutlaka ertelenmelidir. Cushing Sendromu veya Cushing Hastalığı olan hastalarda, tanı aşamasında DST, 24 saatlik idrar kortizolü ve midnight kortizol seviyeleri önemli bir yer tutmakla birlikte, tanısal olarak net bir cut off değeri bulunmamaktadır.

Biz de bu çalışmada Cushing Sendromu ve Cushing Hastalığı olan hastalarda yapılan tanı testlerinin sonuçlarını, sensitivite ve spesifitelerini karşılaştırmayı amaçladık. 2005-2016 yılları arasında polikliniğimize başvuran Cushing olguları

incelendiğinde, adrenal Cushing hasta sayısının (%17), hipofizer Cushing hasta sayısından (%14) daha fazla olduğunu saptadık. Serum bazal kortizol düzeyi, sCS hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p=0,965$), adrenal ve hipofizer Cushing gruplarında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). İlk basamak tarama testleri arasında 1 mg DST için 1,8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ cut off değerinden daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip cut off değerleri bulundu. SCS için 2,14 $\mu\text{g}/\text{dl}$, CS için 2,30 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ve Cushing hastalığı için 2,33 $\mu\text{g}/\text{dl}$ cut off değerleri, hem yüksek sensitivite hem de spesifiteye sahiptir. Tanı karmaşasında yeni cut off değerleri daha faydalı olacaktır. Ancak yine de ilk basamak taramada, 1 mg DST, mid-night kortizol ve üriner kortizolün birlikte değerlendirilmesi tanıyı doğrulamak için daha uygundur.

EVALUATION OF DIAGNOSTIC TESTS AND RESULTS OF PATIENTS WITH CUSHING SYNDROME AND COMPARISON WITH THE RESULTS OF PATIENTS WHO HAVE SURGERY

SUMMARY

Cushing's syndrome (CS) occurs as a result of chronic exposure to excessive amount of glucocorticoid produced in adrenal cortex. Diagnosing Cushing's Syndrome is challenging for clinicians because of pattern variability in biochemical parameters and nonspecific clinical findings.

Dexamethasone suppression test is the lab test that measures the response of hypothalamus and hypophysis. If hypothalamic- pituitary- adrenal axis is normal, any supraphysiological dose of dexamethasone is sufficient to suppress the pituitary ACTH secretion. This causes the reduction of the serum, saliva and 24-hour urine cortisol secretion. Low dose dexamethasone suppression test (DST) is used to demonstrate the existence of hypercortisolism. High dose DST is used to differentiate patients with Cushing's disease and those with ectopic ACTH syndrome.

Cases must be revisited which are suspected clinically as CS, but initial screening tests are normal, and initially invasive procedures must be postponed. In patients with Cushing's syndrome or disease, DST, 24-hour urine cortisol and mid-night cortisol levels are important in diagnosis stage but there is no clear cut off value.

In this study, our aim is to compare diagnostic tests' results, sensitivity and specificity in Cushing's syndrome and disease. When we evaluate Cushing's syndrome cases applied to our endocrinology policlinic between 2005 and 2016, we found out that the number of patients of adrenal Cushing's syndrome (%17) is more than that of pituitary Cushing's disease (%14). Basal serum cortisol level was not statistically significant in SCS patients ($p=0.965$) whereas it was statistically

significant in the adrenal and pituitary Cushing groups ($p < 0.001$). In the first step screening tests, there were some cut off values which had higher sensitivity and specificity than 1.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ for 1 mg DST. Cut off values which are 2.14 $\mu\text{g}/\text{dl}$ for SCS, 2,30 $\mu\text{g}/\text{dl}$ for CS, and 2.33 $\mu\text{g}/\text{dl}$ for Cushing's disease have both high sensitivity and high specificity. New cut-off values will be more useful to clarify diagnostic confusions. However, in the first step screening tests, evaluating 1 mg DST, mid-night cortisol and urinary cortisol together are more suitable to confirm the diagnosis.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aşırı glukokortikoid üretimine kronik olarak maruz kalmak, morbidite ve mortalite artışını içeren Cushing Sendromu'nun (CS) çeşitli klinik tabloları ile sonuçlanır. Cushing Sendromunun tahmini insidansı her yıl bir milyonda 0,2-5 kişi, prevalansı ise çeşitli popülasyonlarda milyonda 39-79 kişidir. Tanı medyan yaşı 41,4 ve kadın/erkek oranı 4:1dir. Endojen Cushing Sendromu (CS) ACTH bağımlı (%80) ve ACTH bağımsız (%20) olarak ayrılır [1, 2].

Klinik olarak CS şüphelenilen hastalarda laboratuvar araştırmaları iki faza ayrılır. Birinci evre: Hiperkortizolizm varlığını kanıtlamak; İkinci evre ise hiperkortizolizm nedenini değerlendirmektir [2-4]. Cushing tanısının dışlanması ya da doğrulanması için en çok kullanılan değerlendirme prosedürü 24 saatlik idrar kortizolü ve düşük doz dexametazon (1mg) testidir. Bu metotların yüksek prediktif değerlerine rağmen, belirsiz sonuçlu vakalar hala devam etmektedir. Belirsiz sonuçlar, bu hastalığın başlangıç evrelerinde veya CS periyodik formlarında olan hastalarda görülebilir. Bazen tanı ancak uzun dönem takip ya da uzamış prosedürlerden sonra konabilir ve hastanın hastanede yatarak takibini gerektirebilir [3]. İnsidental adrenal kitlesi olan hastalarda test sonuçlarıyla tanı veya operasyon kararı vermek zordur [5]. CS ile ortak özellikler gösterebilen bazı durumlar da (obezite, diyabetes mellitus, depresyon) fizyolojik hiperkortizolizme yol açabilir ve yanlış pozitif dexametazon supresyon testi (DST) sonuçlarına yol açabilir [6].

CS'de genellikle bozulan çeşitli değişik testler kortizol sekresyonunun diurnal ritmine ilişkin ek testler olarak tanımlanır. Oysa sabahları pik gösteren plazma kortizolü sağlıklı bireyler ve CS'li hastalar arasında geniş bir ayırım gösterir. CS'li ve sağlıklı insanlardaki kortizol sekresyonunun varyasyonları nedeniyle, tek başına plazma kortizolü ölçümünün tanısal değeri tartışmalıdır. Bugüne kadar bu parametrelerin tanısal değerleri değişik cut off'lara dayanarak incelendi. Mid-night plazma kortizolünün sensitivite ve spesifite olarak, 24 saat idrar kortizolüne benzer

olduğu ve düşük doz DST'den daha iyi olduğu gösterilmiştir. O yüzden mid-night plazma kortizol ölümü de etkili ek bir tanısal prosedür olarak önerilmektedir. Geniş CS ve kontrol gruplarında geçerli istatıksel sonuçlara izin veren, mid-night plazma kortizolü, 24 saatlik idrar kortizolü ve düşük doz (1mg) DST hakkında eř zamanlı tespit edilen veriler nadirdir. Ayrıca tanısal değerlendirmelerle Cushing Sendromunun farklı etyolojileri de ayırt edilebilir (pitüiter, adrenal ve ektopik form)[3].

Tanı ve etyolojiyi saptamak için yapılan testlerde sonuçlar farklılık gösterebilmekte, sensitivite ve spesifite oranları değişebilmektedir. Birçok merkezde yapılan çalışmalarda farklı cut off değerler bulunmuştur. Yine birçok merkezde yapılan çalışmalar gösteriyor ki bu parametrelerdeki ortalama değerler değişkenlik göstermektedir. Biz de kendi merkezimizde tanı ve etyolojiyi saptamada kolaylık olması amacıyla tanı aşamasında yapılan testlerin sonuçlarını karşılaştırdık. Bu çalışmada hem tanı testleri (1 mg DST, 2 mg DST, 8 mg DST, mid-night kortizol, 24 saatlik idrar kortizolü) arasındaki sensitivite ve spesifiteyi karşılaştırdık hem de merkezimizde tanı alan hastalardaki cut off değerlerini yeniden değerlendirdik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Aks ve Glukokortikoid Sentezi

Hipotalamus, beyin tabanında 3. ventrikülün altında ve optik kiazma ile hipofiz bezinin hemen üzerinde yer alır. Hipotalamik salgılatıcı hormonları içeren küçük nöronların hücre gövdelerinin çoğu hipotalamusun ön yüzündeki tuberal alanda bulunur [7]. Hipofiz bezi, diyafragma sellanın ventralinde sella turcica üzerinde yer alır ve hem anatomik hem de fonksiyonel olarak farklı, anterior ve posterior olarak iki loba ayrılır. Hipotalamik nöral hücreler spesifik salgılatıcı ve inhibe edici hormonlar sentezlerler, bu hormonlar direkt olarak hipofiz sapının portal damarlarına salgılanır.

Hipofiz bezi yaklaşık olarak 600 mg ağırlığındadır, kanlanması superior ve inferior hipofizeal arterler ile sağlanır. Hipotalamopitüiter portal plexus, önemli sistemik dilüsyon olmadan hipotalamik peptid uyarılarının güvenilir iletimine izin veren, anterior hipofiz bezinin ana kanlanma kaynağını oluşturur. Sonuç olarak pitüiter hücreler salgılatıcı veya inhibe edici faktörleri ortaya çıkarır ve onların sistemik dolaşımında ayrı uyarılar yapan hormonlar salgılamasını sağlar [8].

Arka hipofiz, inferior hipofizeal arterden kanlanır. Anterior hipofize zıt olarak, posterior lob direkt olarak hipofiz sapı üzerinden, hipotalamik nöronlar (supraoptikohipofizeal ve tuberohipofizeal) tarafından innerve edilir [8].

ACTH sekrete eden kortikotrop hücreler hipofizer hücre popülasyonunun yaklaşık %20 sini oluşturur. ACTH (39 amino asit), POMC prekürsör proteininden (266 amino asit) üretilir. POMC, aynı zamanda diğer peptidleri de (β lipoprotein, β endorfin, met-enkefalin, α -MSH, CLIP) oluşturur. POMC geni, potent olarak glukokortikoidlerle suprese olurken, CRH, AVP ve IL-6, lösemi inhibitör faktör de dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklenir [8].

CRH, paraventricüler nükleuslarda sentezlenen 41 amino asitten oluşan bir hipotalamik peptiddir. ACTH sentez ve salınımının predominant uyarıcısıdır [8]. CRH, pitüiter kortikotrop hücrelerdeki reseptörlerine bağlanarak, sistemik dolaşıma ACTH salınımını uyarır. Dolaşımdaki ACTH'ın birincil hedefi, zona fasikülatadan glukokortikoid sentez ve sekresyonunu uyarılmasını sağladığı, adrenal kortekstir. ACTH, adrenokortikal zona fasikülata parankimal hücrelerindeki melanokortin tip-2 reseptörlere (MC2R) bağlanır. MC2Rnin aktivasyonu, steroidogenezi ve glukokortikoid, mineralokortikoid, androjenik steroid sekresyonunu uyaran CAMP yolağını stimüle eder. Spesifik olarak, ACTH glukokortikoid biyosentezinin ilk basamağı sırasında, kolesterolün δ -5 pregnanolona dönüşümünü destekler. Glukokortikoidler, HPA aksı için negatif uyarılardır ve dağılmış intrasellüler reseptörler aracılığıyla fizyolojik değişimleri düzenler [9].

Kortizol, uyku ve uyanıklık ritimlerini ile sabahları en yüksek düzeye ve gece yarısı en düşük kortizol düzeylerini izleyen geniş bir sirkadiyan ritme sahiptir. Kortizol, spesifik bağlayıcı protein, kortizol bağlayıcı protein (CBG) ve albümine bağlanarak taşınır. Biyolojik olarak aktif serbest fraksiyon, toplam hormon konsantrasyonunun sadece %2-5'ini oluşturmaktadır. Kortizolün çoğunluğu glukronid ve sülfat ile bağlanmış tetrahidrokortizol metabolitleri halinde idrarla atılır ve sadece yaklaşık %3'ü nativ hormonu oluşturur. Üriner atılım, kortizol üretimiyle ve kısmen serum kortizol konsantrasyonu ile koreledir [10].

2.2. Cushing Sendromu

Cushing Sendromu, kortikotrop adenomun yol açtığı ACTH salgılanmasının saptanmasıyla birlikte, ilk kez Harvey Cushing tarafından 1932'de tanımlandı. CS'nin tanısı ve tedavisinin ilerlemesi, CS'nin tanımlanmasının ilk yıllarında yavaş ilerlemiştir. Yıllar boyunca, tanı ve tedavisindeki gelişmelerle, orphan hastalık olarak görülmüştür [11].

Kronik olarak aşırı glukokortikoide maruz kalmak, morbidite ve mortalite artışını içeren Cushing Sendromunun çeşitli bulguları ile sonuçlanır. Genetik ve moleküler mekanizmalar, primer adrenal lezyonlar, ACTH sekrete eden kortikotrop veya ektopik tümörler tarafından aşırı kortizol sekresyonundan sorumludur. Bulgu aralığı subklinik, sıklık veya ılımlıdan hızlı başlangıçlı varyasyonlara kadar değişkenlik gösterir [1].

CS, genellikle, ay dede yüzü, santral obezite, mor stria, dorsoservikal yağlanma (buffalo hump), deride incelme, kolay yaralanma, proximal myopati gibi semptomlarla karakterize cushingoid görünümle tanınır. Ayrıca hastalar genellikle artmış kortizolün tetiklediği hipertansiyon, hirsutizm, menstrüel anormallikler, akne, periferik ödem, bozulmuş glikoz toleransı, osteoporoz, diyabet gibi tipik olmayan özellikler de gösterebilir [12]. Semptomların yavaş yavaş gelişmesi ve metabolik sendromun özellikleriyle çakışması nedeniyle tanı koymak zordur. Özellikle ılımlı hiperkortizolizm yada fizyolojik olarak HPA aks'ının aşırı çalışmasından dolayı gelişen psödocushing vakalarında tanı koymak zordur. Psödocushing sendromu, genellikle kronik alkol kullanımı, psikiyatrik hastalıklar, obezite, kötü kontrollü diyabet, stres ile ilişkilidir ve CS'ye benzer klinik fenotiple kendini gösterir. Altta yatan nedenlerin tedavisi, cushing semptomlarının düzelmesini sağlar [13]. Eğer çelişkili sonuçlar var ve klinik CS şüphesi yüksekse, hiç birinin %100 doğruluğu olmamasına rağmen ikinci sıra doğrulama testleri olarak DST-CRH testi veya CRH stimülasyon testi yapılabilir. Ya da alternatif olarak hastaların psödocushing sendromu yapabilecek altta yatan nedenlerin tedavisinden 3-6 ay sonra testler tekrarlanabilir [14].

CS, morbid obez ve tip-2 DM'li hastalarda tarama yapmayı destekleyecek kadar sık değildir. Hipertansiyon hastalarının sadece %1'i CS'ye bağlı sekonder hipertansiyona sahiptir. Bununla beraber, dirençli DM ve hipertansiyonu olan genç hastalarda CS açısından tarama testi yapılması önerilir. Osteoporoz ve vertebral fraktürlü hastalar arasında %5'e kadar subklinik hiperkortizolizm tanısı konulmuş ve

bunların çoğunun adrenal adenoma sahip olduğu bulunmuştur. Esas olarak, CS taraması, adrenal insidentelomalı hastalarda çok önemlidir. Birçok çalışma, bu hastalarda CS veya sCS'nin yüksek prevalansda (~%10) görüldüğünü göstermiştir [15].

CS tanısı iki aşamadan oluşur: birincisi, hiperkortizolizm varlığını kanıtlamak, ikincisi ise hiperkortizolizmin etyolojisini ortaya koymaktır [2, 4]. Endojen Cushing Sendromu, ACTH bağımlı (%80) ve ACTH bağımsız (%20) olarak iki forma ayrılır [1, 2, 4]



Tablo 1: Cushing Etyolojisi ve Oranları

	ORAN	CİNSİYET K:E
ACTH BAĞIMLI	70-80	...
CUSHING HASTALIĞI	60-70	...
KORTİKOTROP ADENOM	60-70	3-5:1
KORTİKOTROP HİPERPLAZİ	ÇOK NADİR	...
EKTOPIK ACTH	5-10	...
MALİGN NÖROENDOKRİN NEOPLAZİ	4	0,6-1:1
BENİGN NÖROENDOKRİN NEOPLAZİ	6	...
OKKÜLT NÖROENDOKRİN NEOPLAZİ	2	...
EKTOPIK CRH	ÇOK NADİR	...
ACTH BAĞIMSIZ	20-30	...
UNİLATERAL ADRENAL		...
ADENOM	10-22	4-8:1
KARSİNOM	5-7	1.5-3:1
BİLATERAL ADRENAL	1-2	...
BİLATERAL MAKRONODÜLER ADRENAL HİPERPLAZİ	<2	2-3:1
ANORMAL G-PROTEİN BAĞLI RESEPTÖR
OTOKRİN ACTH ÜRETİMİ
SPORADİK VEYA FAMILİYAL (ARMC5)
BİLATERAL MİKRONODÜLER ADRENAL HİPERPLAZİ	<2	...
PRİMER PİGMENTE NODÜLER ADRENOKORTİKAL HASTALIK	NADİR	0.5:1 <12 YAŞ 2:1 >12 YAŞ
İZOLE VEYA CARNEY KOMPLEKSİ İLE BİRLİKTE FAMILİYAL	NADİR	...
İZOLE MİKRONODÜLER ADRENOKORTİKAL HASTALIK	ÇOK NADİR	...
PRİMER BİMORFİK ADRENOKORTİKAL HASTALIK	ÇOK NADİR	...
Mc-CUNE ALBRIGHT SENDROM	NADİR	1:1
BİLATERAL ADENOM VEYA KARSİNOM	NADİR	2-4:1

2.2.1. ACTH Bağımlı Cushing Sendromu

Cushing Hastalığı (CH), ACTH sekrete eden hipofizer adenomu veya hipofiz dışı nöroendokrin tümör nedeniyle adrenal bezlerde kortizol aşırı üretimine yol açması nedeniyle oluşur [13, 14]. Bu olgularda, plazma ACTH düzeyleri yüksek olarak beklenir [14]. Yüksek doz DST, CRH testi ve BIPSS tanıyı teyit etmek için kullanılabilir. Herhangi bir teste net yanıtlar oluşması olası tanıyı teyit etmemize izin verirken, sınırda veya uyumsuz cevaplar daha tamamlayıcı değerlendirmeler gerektirir. Hipofizer görüntülemelerde hipofiz adenomun görülmesi, testlere hipofizer etyolojiyi gösteren net cevapları olan hastalarda tanıyı daha da güçlendirir. Ancak, görüntüleme tek başına etyolojiyi belirlemek için kullanılmamalıdır. Ektopik ACTH sekresyonu olan hastalarda insidental hipofizer adenom olabileceği bildirilmiştir ve Cushing Hastalarının %40'ının hipofizer görüntülemeleri normal olabilir [14].

Hem yüksek doz DST hem de CRH testiyle hipofizer hastalığı kanıtlanmış olan ve hipofiz MR'ında 6 mm veya daha büyük izole bir lezyon gösterilen bir hasta olduğunda, CH tanısı kabul edilmelidir; ancak en önemli problem, CH kanıtlanmış hastaların %40'ının hipofiz MRlarının normal olmasıdır [4]. CH olan hastalarda, BT'nin sensitivitesi %40-50 arasındayken, MR'ın sensitivitesi %50-60 aralığındadır. Bu düşük sensitivite, kortikotrop adenomların ortalama boyutunun 5-6 mm olmasına bağlıdır. Bu tümörlerin bazıları 1-3 mm'dir. Ektopik hipofizer kortikotrop adenomlar, MR için yanlış negatif sebeplerinden biridir. 30-40 yaş arası kişilerde, insidental hipofizer adenomlar %10 civarında görülmektedir. Yani, hiçbir görüntüleme sonucu, biyokimyasal sonuçlar olmadan yorumlanmamalıdır [2]. CRH testi, yüksek doz DST ve hipofiz MR birlikte değerlendirilmeli ve BIPSS ile tanı doğrulanmalıdır [4]. Bu testler arasındaki seçim, her bir merkezin deneyim ve teste ulaşılabilirliğine de bağlıdır [14]. Genelde bazal ACTH değerleri, CH'de, ektopik ACTH sendromuna göre daha düşük olmasına rağmen mutlak değerlerle güvenli bir şekilde gruplara ayrılamamaktadır [4].

2.2.1.1. Kortikotrof Adenomlar

Bu tümörler, yaklaşık olarak tüm hipofizer adenomların %10-12'sini oluşturur. Kadınlarda daha yüksek oranda görülen bu tümörlerin K:E oranı 8:1dir. Pk insidans yaşı yaşamın 3. ve 4. dekatlarıdır. Bu tümörlerin çoğu benign olmasına rağmen, bazıları diğer hipofizer adenomlardan daha invaziv de olabilir. Çoğu, MR'da görünemeyecek kadar küçük olmasına rağmen, bazıları invaziv makroadenom şeklinde de görülebilir. Bu hastalarda hiperkortizolemi kliniği dışında, makroadenoma bağlı mekanik etkiler de (baş ağrısı, görme problemleri, normal hipofizer fonksiyonun bozulması) görülebilir. CH, hiperkortizolemiye bağlı artmış morbidite ve mortalite oranlarıyla birliktedir. Bu yüzden mutlaka optimum tanı ve tedavi yönetimi yapılmalıdır [16].

CH hastalarında test yaklaşımı için tek bir en iyi yöntem yoktur. Çünkü bilateral inferior petrozal sinüs örnekleme (BIPSS), invaziv bir yöntemdir. Bazı hekimler, eğer diğer testler (yüksek doz DST, CRH veya desmopressin test gibi) CH lehine ise ve MR da hiçbir hipofizer adenom görülüyorsa, BIPSS planlamayı tercih ederler. Genellikle, MR da 6 mm'den küçük hipofiz lezyonu olanlara veya non-invaziv testlerle diskordans bulunan her hastaya, ACTH bağımlı Cushing Hastalığını doğrulamak için BIPSS yapılmasını öneren görüşler vardır [1].

2.2.1.2. Ektopik ACTH ve CRH Salınımı

ACTH bağımlı vakaların yaklaşık %20'si ektopik ACTH sendromudur. Ektopik ACTH sekresyonu en yaygın olarak akciğerin küçük hücreli karsinomu ve bronşiyal karsinoid tümörlerde görülür [2, 4], ancak aynı zamanda birçok farklı organdan gelişen endokrin tümörlerden de ektopik ACTH sekresyonu olabilir (feokromasitoma, pankreatik nöroendokrin tümör..). Ektopik ACTH sendromu, küçük hücreli karsinom'a bağlı geliştiğinde, klasik cushing sendromu fenotipi olmaksızın hızlı başlangıçlı, şiddetli bir kas güçsüzlüğü ile kendini gösterebilir. Tam tersine karsinoid

sendromunun klinik fenotipi CH kliniğine benzer olabilir [4]. Toraks ve abdomenin ince kesitli BT veya MR görüntülemesi ve sintigrafik çalışmalar, ektopik ACTH olgularının %70-90'ında tümörü lokalize eder [1]. Küçük nöroendokrin tümörler, sıklıkla somatostatin reseptörleri eksprese ederler ve somatostatin reseptör sintigrafisi ile ortaya çıkarılabilirler [2, 4]. Somatostatin reseptör sintigrafisi, daima konvensiyonel görüntüleme yöntemleriyle korele olarak değerlendirilmelidir, çünkü granümatöz lezyonlar, otoimmün lezyonlar, inflamasyon, foliküler tiroid adenomları, radyasyon fibrozisi, lenfoma ve aksesuar dalak gibi durumlarda yanlış pozitif sonuç verebilir [2].

Ektopik ACTH sendromunda, ACTH kaynağı basit görüntülemeyle kolay anlaşılırsa, bu "overt" ektopik ACTH sendromu olarak adlandırılır ve hızlı progresif küçük hücreli akciğer kanseri veya daha yavaş seyirli bir kaynağa bağlı olabilir. Eğer ektopik ACTH kaynağı, sadece geniş görüntülemeler sonrasında bulunursa, bu "covert" ektopik ACTH sendromu olarak adlandırılırken, geniş görüntülemelere rağmen kaynak bulunamazsa, "okkült" ektopik ACTH sendromu olarak isimlendirilir [4]. Nöroendokrin tümör ve gastroenterohepatik tümörlerden ektopik ACTH sekresyonuna yol açan moleküler defektler tam olarak bilinmemektedir. ACTH üreten feokromasitoma ve medüller tiroid karsinoma, RET mutasyonuna bağlı MEN-2 sendromunun bir parçası olabilir, ama genelde sporadik olarak görülürler [1].

2.2.2. ACTH Bağımsız Cushing Sendromu

ACTH bağımsız Cushing Sendromu, overt endojen hiperkortizoleminin yaklaşık %15-25'ini oluşturur [17]. Adrenal CS'de, (malign veya benign sebepler), otonom kortizol hipersekresyonu oluşur ve hipofizer kortikotrop sentezini yani ACTH salınımını baskılar [14, 17]. Genelde ana sebep, unilateral adrenal adenom veya karsinomdur [17]. Unilateral adrenal adenom veya karsinomun yol açtığı CS vakalarında, uzun süre plazma ACTH'ın baskılı olması nedeniyle, kontralateral adrenal gland atrofiye gider [4]. Tanıda, BT görüntüleme, adrenal gland anatomisi için en iyisidir [2, 4]. Adrenal adenomlar, genellikle küçük (< 3cm), homojen, oval

veya yuvarlak, düzgün yüzeyli, atenüasyon değeri < 10 Hounsfield üniteden düşük lezyonlardır. Adrenokortikal karsinomlar ise genellikle geniş, yoğun, düzensiz, heterojen, diğer yapıları invaze eden lezyonlardır. Kalsifikasyon ve nekroz yaygındır. Adrenal karsinomlar, genelde tanı anında > 6 cm'den büyüktür [2].

Diğer yandan, ACTH bağımlı Cushing Sendromunda da, nodül görülebilir ve ACTH bağımlı Cushing Sendromunda görülen adrenal hiperplazi her zaman simetrik olmaz. İyi bir biyokimyasal analiz yapılmazsa, bu durum kafa karışıklığı yaratabilir [4].

2.2.2.1. Adrenal Adenomlar

ACTH bağımsız Cushing Sendromunun en sık sebebi, adrenal adenomdur. Bu vakaların %60'ı adrenal adenom iken, %40'ı da adrenokortikal karsinomdur [4]. Adrenal adenomlar, adrenal bezin benign (non-kanseröz) tümörleridir. Genellikle küçüktürler, nadiren boyutları 4 cm'i geçebilir. Adrenal adenomlar, bezin korteks adı verilen dış tabakasından kaynaklanırlar ve epitelyum hücrelerinden köken alırlar. Adrenal korteks steroid yapılı hormonları üreten kısımdır. Eğer adrenal adenom hormon üretiyorsa fonksiyonel adenom olarak adlandırılır. Adrenal adenomların nasıl oluştuğu tam bilinmemesine rağmen, bazı mutasyonlar sonucu oluştuğu kabul edilmektedir [18]. Overt CS, unilateral adrenal adenomların %35-65'inde, katalitik subunit protein kinaz A (PRKACA) mutasyonları sonucunda gelişir [17]. Eğer ACTH düşükse, adrenal glandların BT görüntülemesiyle, genellikle bir unilateral adenom olan sebebi açıklayacaktır. Fakat kortizol sekresyonu ılımlı veya sıklık olduğunda, ACTH supresyonu inkomplet olabilir. CRH stimülasyon testi, ACTH yanıtının gerçek değerini ortaya çıkarabilir [1, 4].

2.2.2.2. Adrenokortikal Karsinomlar

Adrenokortikal karsinom genellikle tek başına klinik hiperkortizolizm (%45) olarak veya aşırı androjen üretimiyle (%25) birlikte ortaya çıkar. Ancak adrenokortikal karsinomda steroidogenez regülasyon mekanizması hala bilinmiyor [1]. Sporadik ya da familyal olmasına bağlı olarak herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Daha yaygın olan sporadik vakalar, hayatın 4 veya 5. dekadında, kadınlarda daha fazla olmak üzere agresif bir hiperkortizolizm ve virilizasyon kliniğiyle ortaya çıkar. BT görüntülemesinde genellikle 4 cm'den büyük, düzensiz sınırlı, heterojen içerikli, nekroz, hemorajik ve kalsifikasyonlu alanlar içeren kitleler olarak görülür [19]. BT görüntülemesinde, yukarıda bahsedilen özelliklerden şüphelenilen lezyon (morfoloji veya büyük boyut) veya artmış DHEAS konsantrasyonları adrenal karsinoma olasılığını artırır [1].

2.2.2.3. Bilateral Makronodüler Adrenal Hiperplazi

Bilateral adrenal hiperplaziler, farklı epidemiyoloji, histopatoloji ve moleküler genetiği olan hastalıklardır. Bilateral adrenal hiperplaziler, nodül çapı 1 cm'den büyük (makronodüler) veya 1 cm'den küçük (mikronodüler) olarak karakterizedir [1]. Bu hasta grubu ACTH bağımsız CS olgularının yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır [19]. Genelde sporadik, familyal formları olmasına rağmen otozomal dominant geçişli bilateral makronodüler adrenal hiperplazi de rapor edilmiştir [1].

Plazma 17-OH-progesteron veya üriner 17-OH-kortikosteroidleri, birçok steroidogenik enzimin anormal aktivitesinin bir sonucu olarak, üriner kortizol konsantrasyonlarına göre nispeten daha fazla yükselir. Hastaların erişkin aile üyelerinde hiperkortizolemi taraması amacıyla yapılan 1 mg DST'de kortizol cevabı 50 nmol/L (1.8 µg/dL)'den fazla olursa, mutlaka adrenal görüntüleme yapılmalıdır. Genetik testler, yakın gelecekte daha uygun olabilir [1].

2.2.2.4. Bilateral Mikronodüler Adrenal Hiperplazi

Bilateral mikronodüler hiperplazide, adrenal glandlar büyümez, ama HRCT'de birden fazla boncuk tanesi gibi nodüller yer alır. Primer pigmente nodüler adrenal hastalıkta, adrenal glandlar normal gözükebilir. Normal adrenal gland görünümü ACTH bağımsız CS'de Carney kompleksinin diğer özelliklerinin araştırılması (miksoma, çil..) ve genetik testler yapılması (PRKAR1A) tanı için faydalı olabilir [4]. Primer pigmente nodüler adrenal hastalıkta, kortizol genellikle eksojen ACTH tarafından zayıf olarak stimüle olur. Paradoksal olarak, idrar kortizolü ardışık olarak yapılan düşük ve yüksek doz DST sırasında ortak olarak artar [1].

2.3. Non-fonksiyonel Adrenal Adenomlar

Adrenal insidentalomaların, popülasyonun yaklaşık %7'sinde bulunduğu tahmin edilmektedir [20]. Abdominal görüntülemelerin artmasıyla birlikte, raporlanan prevalans yükselmekte ve ilerleyen yaşla birlikte insidansı artmaktadır [20, 21]. Bu durum, adrenal tümörlerin adrenal bezin yaşlanmasından dolayı olduğu hipotezini doğurmuştur [22]. Prevalansın, otopsi ve klinik serilerde yaşamın 8. dekatında pik yaptığı gösterilmiş ve yaşla birlikte arttığı gözlenmiştir [21]. 20-29 yaşları arasındaki hastalarda, Aİ saptama olasılığı yaklaşık olarak, %0,2 iken, buna karşılık olarak 70 yaşından daha büyük hastalarda bu olasılık yaklaşık olarak %7'dir. Bilateral Aİ'ler, tüm hastaların %7.8-15'inde belirlenmiş olup, rastlantısal olarak her iki adrenal bezde tahmin edilen %0.09-1,11 tek adenom olma olasılığından daha yüksek prevalanstadır.

Aİ tanımı yapmak için öncelikle malign lezyonlar dışlanmalıdır. Bu lezyonların büyük çoğunluğu benign ve non-fonksiyonel kortikal adenomlardır. Ancak bu vakaların bir kısmının esas olarak glukokortikoid olmak üzere, ılımlı bir hormonal aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir [21]. Daha önceleri, Aİ'li hastaların %4-5'inde Cushing sendromu olduğu tahmin ediliyordu. Ancak, ılımlı hiperkortizolizmi olan

hastalarla yapılan çalışmalarda bu insidansın %30'a yaklaştığı raporlandı [20]. 2014 yılında 298 Aİ'li (224 kişi UAI, 74 kişi BAI) hasta ile yapılan bir çalışmada, 66 hastada (%22.1) sCS saptandı. Unilateral Aİ'ler (%17,9) karşılaştırıldığında, bilateral Aİ'li hastaların (%35.1) sayısal olarak daha fazla olduğu görüldü (p= 0.003) [21]. Bu çalışmadaki gibi Vassiliadi [23] ve Olsen [24] ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda da her iki grupta, sCS açısından anlamlı fark bulundu. Ancak, Androulakis [25] ve Morelli [26] ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda iki grupta sCS açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

2.4. Subklinik Cushing Sendromu

Kavramsallaştırmadan beri, ılımlı hiperkortizolizm, subklinik Cushing sendromu olarak anılmaktadır; çünkü ay dede yüzü, dorsoservikal ve supraklavikular yağ dokusunda artma, mor stria, proximal kas güçsüzlüğü gibi CS'nin klasik semptomları yoktur. Geleneksel düşünce, bu derece düşük kortizol değerlerinin herhangi bir komorbidite ile ilişkili olmadığıdır; ancak sCS'nin, kadınlarda insülin direnci artışı ve vücut yapısında değişikliklerle ilişkili olduğu gösterildi. Çok yakında yapılan 3 çalışmada, sCS'li hastalarda kardiyovasküler hastalık ve mortalitenin arttığı bulundu [20]. Japonya'da yapılan bir çalışmada, hipofizer adenomu olan ancak cushingoid özellikleri olmayan hastalar arasında yapılan prospektif çalışmada, %4.8 oranında subklinik Cushing Hastalığı prevalansı saptandı ve bu hastalara yapılan transsfenoidal operasyon sonrası kan basıncı ve glukoz metabolizmasında iyileşme görüldü. Bu da özellikle metabolik sendromlu hastalar başta olmak üzere, hipofizer adenomlu hastalarda subklinik Cushing Hastalığı tarama testlerinin ne kadar önemli olduğunu gösterdi [27].

2.5. Hiperkortizolizmin Değerlendirilmesi

Kortizol düzeyi belirlemenin ana klinik kullanımı, CS'deki fazla üretimi veya Addison hastalığındaki hipokortizolizmi değerlendirmektir. Ancak yüksek serum

düzeyleri, aynı zamanda CS'li hastalarda tanısal problemlere yol açabilen bazı durumlarda, yani stres cevaplarında, psikiyatrik hastalıklarda, obezite, diyabet, alkolizm, gebelikte de görülebilir [10]. Tanı aşamasında psödocushing ve eksojen steroid kullanımı mutlaka ekarte edilmelidir [1] [2].

Random serum kortizol düzeyi bakılması, ölçüm sırasındaki HPA fonksiyonunu yansıtır. Herhangi bir zamandaki HPA aktivitesi, aksı etkileyen tüm stimüle ve inhibe edici faktörlerin bir bileşimidir. Mesela, stresli bir bireyde, stres olayı süresince serum kortizol düzeylerinde geçici bir yükselik olur. Bu yüzden olası bir hiperkortizolizm değerlendirmesi, kişi stres altındayken yapılmamalıdır [16].

Yanlış örnekleme, sonuçları etkileyebileceği için serum ve idrar için geçerli, doğru bir örnekleme protokolü çok önemlidir. Kortizol sekresyonunun sirkadiyan ritminden dolayı, sabit günlük örnekleme prosedüründen sapmak, sonuçların varyasyonunu arttırabilir. Bazı vakalarda klinik yorumlama, örnek toplama zamanının bilgisi olmadan mümkün olmayabilir [10]. Tanısal amaçlar için kullanılan başlangıç testleri; total ve serbest serum kortizolü, 24 saatlik idrar kortizolü, gece yarısı serum veya tükürük kortizolü, DST'dir [2, 10, 12, 16]. Ancak bu testlerin hiç biri mükemmel değildir ve her birinin farklı sensitivite ve spesifitesi vardır [2].

Serum kortizol düzeyini etkileyen önemli faktörlerden biri de transkörtin düzeyindeki değişikliklerdir. Dolaşımdaki kortizolün %90'dan fazlası proteine bağlanır. Bağlayıcı proteinlerdeki (%75 transkörtin ve %15-18 albumin) herhangi bir değişiklik, serum kortizol düzeylerini etkiler ve supresyon-stimülasyon testlerinde yanlış yorumlara sebep olabilir. Yüksek östrojen durumları (gebelik, OKS kullanımı), transkörtin düzeylerinin artmasına ve sonrasında serum kortizol düzeyi ölçümlerinin yüksek çıkmasına neden olur. Benzer transkörtin artışı, özellikle hepatit C olmak üzere, hepatitli hastalarda da görülür. Tam tersi durum, bağlayıcı protein düzeylerinin (transkörtin ve albumin) düşük olması proteinürili hastalarda gözlenir. Bu durumda, gerçekten CS olan kişilerde DST'ye normal cevap görülebilir [16].

Hangi laboratuvar cut off değerinin kullanılması gerektiğiyle ilgili bir tartışma söz konusudur. Klasik CS'de basit laboratuvar testleriyle dinamik testlerin kombinasyonu faydalıdır [20]. En sık kullanılan hiperkortizolizm tarama testleri; düşük doz DST, geceyarısı tükürük veya plazma kortizolü, 24 saatlik idrar kortizolüdür.

2.5.1. Düşük Doz Dexametazon Supresyon Testi

Yaygın olarak kullanılan düşük doz DST'ler: 1 mg gece yarısı testi ve 48 saat DST'dir. 1 mg geceyarısı testinde, gece 23:00'de hastaya 1 mg dexametazon verilir ve ertesi sabah 08:00-09:00'da serum kortizol konsantrasyonuna bakılır. 48 saat dexametazon testinde, hastaya 2 gün boyunca her 6 saatte bir 0,5 mg dexametazon verilir, testin başında ve sonunda sabah 08:00-09:00 saatleri arasında serum kortizol konsantrasyonu ölçülür [2]. Bu test, Liddle testi olarak bilinir [16]. Basit olmasından dolayı, Cushing Hastalığını dışlamak için en sık kullanılan tarama yöntemi 1 mg DSTdir. 48 saat DST de tarama testi olmakla birlikte genelde doğrulama testi olarak kullanılır [2].

Her iki testte de eğer dexametazon malabsorbsiyonu veya dexametazonun hepatik klirensini arttıracak ilaç kullanımı varsa dikkatli olunmalıdır. Östrojen tedavisi alan ya da gebe olan hastalarda kortizol bağlayıcı globulin (CBG) seviyeleri artabilir. Dolayısıyla, DST'de yanlış pozitif sonuca yol açabilir. CBG'nin normal değerlere gelmesi için, oral östrojen tedavisinin 4-6 hafta önceden kesilmesi gerekmektedir. Her iki testte de psödocushing durumlarında baskılanma olmamaktadır. Son olarak, obez hastalarda da 1 mg DST ile baskılanma olmamaktadır. Bu özel durumların da test aşamasında göz önünde bulundurulması gerekmektedir [2, 16].

Tablo 2: Düşük Doz DST’de Yanlış Sonuçlanan Durumlar

YANLIŞ POZİTİF TEST (SUPRESE OLMAMASI)
<u>NON-CUSHİNG HİPERKORTİZOLEMİ</u>
Obezite
Stres
Alkolizm
Psikiyatrik hastalıklar (anoreksiya nevroza, depresyon, mani)
CBG'nin yükselmesi (östrojen kullanımı, gebelik, hipertiroidizm)
Glukokortikoid direnci
<u>TEST BAĞIMLI HATALAR</u>
Laboratuvar hatası, test etkileşimi
<u>DOLAŞIMDA YETERSİZ DEXAMETAZON DAĞILIMI</u>
Kompliyans olmaması
Azalmış absorpsiyon
Artmış metabolizma (ilaçlar)
YANLIŞ NEGATİF TEST
Kronik böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 15 mL/dk)
Dexametazonun hipometabolizması (karaciğer yetmezliği)

Vilar ve arkadaşlarının 73 Cushing Hastasıyla yaptığı bir çalışmada, 1 mg DST sonrası kortizol değerleri 3-21 µg/dL (83,1-581,7 nmol/L) ve 48 saat DST sonrası 5.6-23,3 µg/dL (155,1-645,4 nmol/L) bulundu [2]. Onların bulunduğu sonuçlar, Wood ve arkadaşlarının her iki testin de %98-100 sensitiviteye sahip olduğunu gösteren raporlarla uyumluydu [28].

Vilar ve arkadaşlarının, 140 obez hasta arasında yaptığı çalışmada, hastaların %80'inin, 1 mg DST sonrası ve %100'ünün 48 saat DST sonrası, kortizol supresyonu < 1.8 µg/dL (50 nmol/L)'nin altındaydı. Tam tersine, CS'li 15 hastanın hiç birinde her iki testte de baskılanma olmadı. Bu deneyimde, 48 saat DST'nin CS ve obezitenin ayırımında ne kadar kullanışlı olduğu gösterildi [2].

Eskiden, sensitive olarak klasik CS'yi vermeyen, 1 mg DST sonrası sabah serum kortizolü 5 µg/dl (> 138 nmol/L)'den fazla olmasının tanısız olduğu

bildirilirken, řu anda 1 mg DST sonrası, sabah serum kortizolünün 1.8 µg/dL (> 50nmol/L)'den fazla olması tanısal kabul ediliyor [20]. Ancak, CS'li hastaların %5-8'inde, post dexametazon kortizol düzeylerinin 1.8 µg/dL'nin altına baskılanmaktadır ve ek testler gerekmektedir [16]. řu anda literatürde, ılımlı hiperkortizolizmi doğrulamak için tanımlanan pozitif 1 mg DST değeri, tutarlı değil. Birçok araştırmacı, 1 mg DST sonrası olan sabah serum kortizol değeri için, düşük sensitivite (%44-%58) ama yüksek spesifitesi (%83-%100) olan 5 µg/dl cut off'unu kullanıyor. Tam tersine, bazı çalışma raporlarında 1 mg DST sonrası daha düşük sabah kortizol cut off'u (> 1.8 µg/dl) kullanılmıştır. Bu tanım, yüksek sensitivite (%75-100), ama düşük spesifite (%67-72) olarak sonuçlanır. Cut off olarak 1.8 µg/dl kullanıldığında yanlış pozitif değerlerin ortaya çıkma riski oluşur. Tanıda çelişkiler oluşmaktadır, çünkü semptomatik CS vakalarında, klinisyenin şüphne oranı yüksek ve yüksek miktarda test öncesi hastalık olasılığı mevcut, bu yüzden testin yanlış pozitif olma ihtimali azalır. Tam tersine, ılımlı hiperkortizolizmi olan vakalarda, semptomlar güç algılanır ve bu yüzden klinisyenin şüphesi düşüktür. Bu nedenle, düşük sensitivitesine rağmen, daha yüksek spesifitesi olan bir test tercih edilebilir [20].

Tablo 3: Düşük Doz DST'de Sensitivite Ve Spesifite Oranları

SABAH KORTİZOL DÜZEYİ	SENSİTİVİTE	SPESİFİTE
>1,8 µg/dl (50 nmol/L)	%75-100	%67-72
>5 µg /dl (135 nmol/L)	%44-58	%83-100

[20]

ılımlı hiperkortizolizmi non-fonksiyone adrenal adenomlardan ayırt etmek için en sensitive test, 1 mg düşük doz DST'dir [20]. Liddle test, sonrası cut off değeri 1.8 µg/dL (50 nmol/L) alındığında, sensitivite yaklaşık olarak %90, ancak spesifite yüksek değildir. Birçok raporda, bu testin 1 mg DST'ye benzer yada daha az olarak tanısal doğruluğu olduğu savunulmaktadır [16, 29].

2.5.2. Mid-Night Kortizol Düzeyi Ölçümü

ACTH ve kortizol, diurnal ritimle ve pulsatil tarzda salınır. Plazma ACTH ve kortizol düzeyleri, sabah uyanıklıkta en yüksek, öğleden sonra düşük ve akşam en düşük seviyeye ulaşır. Normal diurnal ritimin kaybı, sebebi ne olursa olsun CS'nin bir işareti olabilir [2]. Hem mid-night serum kortizol hem de mid-night tükürük kortizol ölçümü, kortizol'ün sirkadiyan ritmini değerlendirmeye dayanan ölçümler olup, Cushing Hastalarında sürekli olarak gün içinde yüksek seyrederken, psödocushing hastalarında bu sirkadiyan ritim korunmuş, ancak hafif yükselmiş ritimdedir [13]. Obez hastalar, normal diurnal ritmi korumaktadırlar. Bir tek gece yarısı plazma kortizol konsantrasyonunun 1.8 µg/dL (50 nmol/L)'den düşük olarak gelmesi ile CS dışlanabilir ve bu yöntem inkomplet baskılı DST'lere yardımcı bir test olabilir. Gece yarısı serum kortizol ölçümünün zorluğu ise hastanın hastanede en az 48 saat yatışının gerekmesidir. Stres, enfeksiyon, psödocushing, kalp yetmezliği gibi durumlar yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir [2].

Bu testin CS ve psödocushing Sendromu olan hastaları ayırmadaki spesifitesi iki çalışmada değerlendirilmiştir; cut off konsantrasyonu 1.8 µg/dL (50 nmol/L) veya daha fazla olduğunda spesifite %20-26 iken, cut off konsantrasyonu 7.5 µ/dL (207 nmol/L) veya daha fazla olduğunda spesifite %88-100'e yükselmektedir [30, 31]. Mid-night kortizol konsantrasyonunun 8.3 µg/dL (229 nmol/L) veya daha fazla olması halinde bu test CS'nin doğrulanması için %91.8 sensitivite ve %96.4 spesifiteye sahip olmaktadır [32]. Yine bir çalışmada da cut off değer 8.8 µg/dl (243 nmol/L) alındığında, bu değerden yüksek olması cushing hastalığını %98 sensitivite ve %95 spesifite ile yakalarken, daha düşük olması %95 spesifite ile psödocushing hastalığı tanısı koydurmuştur. Sonuç olarak, ilk basamak tarama testlerinde CS ve psödocushing ayırımında yüksek bir tanısal doğruluğa sahiptir [13].

2.5.3. Üriner Kortizol Düzeyi Ölçümü

İdrar serbest kortizol ölçümü, CS tanısında klinik olarak çok önemlidir [10, 16, 20]. İdrar kortizolü ölçümü, dolaşan serbest kortizol (biyolojik olarak aktif) ölçümünü direkt yansıtır [2, 16]. Kortizol atılımının diurnal ritminden dolayı, genellikle 24 saat olarak toplanır. Yaygın olarak kullanılan serum sonuçlarıyla karşılaştırıldığında, 24 saat idrar kortizolünün avantajı, diurnal varyasyondan veya serumdaki kortizol bağlayıcı proteinin yanıltıcı etkisinden etkilenmez [10, 16]. 24 saatlik idrar kortizolünün, normal değer 3-4 katı yükselmesi, yüksek oranda tek başına hiperkortizolemi tanısı koydururken, dramatik olarak daha az yükselmesi, ek bir testle hiperkortizoleminin değerlendirilmesini gerektirir [16].

Aslında, bazı çalışmalarda idrar kortizolü ölçümünün, CS'li hastaları obez hastalardan ayırmak için %95-100 sensitivite ve %98 spesifitesi olduğu belirtilmekteydi. Ancak, bu hastaların %11'inin 4 adet üriner kortizolden en az bir tanesi normal aralıktaydı [2]. Dahası, Lin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, cerrahi olarak CS olduğu kanıtlanmış olan 29 hastanın 7'si (%24'ü) normal idrar kortizol düzeyine sahiptir [33]. Vilar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise CS'li 52 hastanın 6'sında (%11,5) idrar kortizol düzeyleri normal olarak bulunmuştur [2]. İlimli hiperkortizolemili hastalarda idrar kortizol düzeyleri sıklıkla normaldir [20].

Üriner kortizol örnekleme yaş ve cinsiyete uygun (kadında 15-20 mg/kg, erkekte 20-25 mg/kg) yeterli idrar kreatinin klirensini gerektirir. Birçok klinisyen, verimli ve doğru sonuç için bu testi 2-3 kez tekrarlamaktadır [16]. İdrar kortizol düzeyleri, glomerüler filtrasyon hızı 30 mL/min'den düşük olanlarda veya eksik toplamada yanlış düşük ölçülebilir [2, 16]. Aynı örnekte, nispeten daha sabit olduğu için kreatinin klirensi bakılması güvenli olabilir. Üriner enfeksiyonlar da, bakteri metabolizmasının sonucu olarak, kortizol klirensini azaltarak yanlış düşük ölçümlere yol açabilir [16]. Yanlış pozitif sonuçlar, depresyon, polikistik over sendromu, alkolizm ve gebeliğin son dönemlerinde görülebilir. Benzer olarak, HPLC ile yapılan ölçümlerde, digoksin, fenofibrat veya karbamazepin kullanımında yalancı üriner

kortizol yüksekliği görülebilir. Bununla beraber, en yüksek limitten 4 kat fazla olan değerler, CS dışında nadirdir. Yani idrar kortizol ölçümü, yüksek sensitiviteye ancak düşük spesifiteye sahiptir [2].

Tablo 4: Üriner Kortizol Sonucunu Değiştiren Durumlar

ÜRİNER KORTİZOL KLİRENSİNİ ARTTIRAN DURUMLAR
Egzersiz / Stres
Proteinüri
Karbamazepin (eğer HPLC ile ölçülürse)
Fenofibrat (eğer HPLC ile ölçülürse)
Bazı sentetik glukokortikoidler (immunassay)
11 β -hidroksisterodidehidrogenaz tip-2 inhibe eden ilaçlar (likoris, karbenoksolon)
Poliüri
ÜRİNER KORTİZOL KLİRENSİNİ AZALTAN DURUMLAR
Tamamlanmamış toplama
Azalmış GFR hızı
Üriner enfeksiyon

2.5.4. Tükürük Kortizol Düzeyi Ölçümü

Son yıllardaki çalışmalarda, late-night tükürük kortizolü ölçümü, overt Cushing Hastalığını taramak için kullanıldı ve bu çalışmalarda Cushing Hastalığı tanısında yüksek sensitiviteye sahip bir test olduğu anlaşıldı. Bu test, stres faktörlerinden etkilenmemesi, hospitalizasyon gerektirmemesi, ekonomik olması gibi avantajlara sahiptir. Ayrıca, gebelerde, östrojen ve oral kontraseptif kullanan hastalarda da kullanışlıdır, çünkü late-night tükürük kortizolü, serbest kortizol düzeylerini gösterir ve CBG düzeylerinin değişiminden etkilenmez. Bir çalışmada sCS'li hastalarda, ortalama late-night tükürük kortizol düzeylerinin NFA'lı hastalara göre belirgin derecede yüksek olduğu gösterildi ($p < 0.001$). Cut off değeri 0.18 ug/dl olarak kullanıldığında sCS tanısı için late-night tükürük kortizolü sensitivitesi %82 ve spesifitesi %60 olarak tanımlandı. Late-night tükürük kortizolünün sCS'deki

sensitivitesinin sınırlı olması nedeniyle, tek başına sCS taramasında kullanılması yanlış negatif sonuçlara sebep olabilmektedir [34].

Ancak bazı çalışmalarda, late-night tükürük kortizolü ve 24 saatlik idrar kortizolünün tanısal doğruluğu karşılaştırılmıştır. Late-night tükürük kortizolü, 24 saatlik idrar kortizolünün normal olduğu hasta grubunda (%17.3) CS tanısını doğrulayabilmektedir. Hastanemizde late-night tükürük kortizolü bakılamaması nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir [35].

2.6. Hiperkortizolemi Etyolojisinin Belirlenmesi

2.6.1. Bazal ACTH Düzeyi Ölçümü

Endojen hiperkortizolizm saptandıktan sonra diğer basamak, etyolojinin bulunmasıdır. Bu adımda ilk basamakta mutlaka bazal ACTH düzeyi bakılmalıdır (en az 2 kez) [1, 2, 4, 12]. Sürekli aşırı kortizol yüksekliği, sağlıklı kortikotrop hücrelerde CRH ve ACTH'ın baskılanmasına yol açar [1]. Eskiden, adrenal CS'de, ACTH düzeyleri radyoimmünassay yöntemleri ile ölçülemezken; günümüzde, yüksek sensitif ve spesifik immunometrik ACTH tetkikleri geliştirildi. Hem radyoaktif hem kemoluminesan immunometrik ölçümler, oldukça düşük ACTH düzeylerini bile ölçmektedir [14].

Seri ölçümlerde ACTH düzeylerinin sürekli olarak < 5 pg/mL olarak sonuçlanması ACTH bağımsız CS'nin bir işareti olacaktır. Bu vakalarda sonraki basamak, BT veya MR ile adrenal glandların görüntülenmesi olmalıdır. ACTH düzeyleri persistan olarak > 15 pg/mL sonuçlanırsa ACTH bağımlı CS'yi gösterir ve mutlaka ileri araştırmalar yapmak gerekir. Eğer bazal ACTH düzeyleri 5-15 pg/mL arasında olursa, bu sonuç dikkatli yorumlanmalıdır, çünkü adrenal patolojiler ara değerlerde de olabilir [4]. İlimli hiperkortizolizmi olan bireylerde, aşırı kortizol üretim seviyesi HPA'yı baskılamak için yeterli olmayabilir ve düşük-normal ACTH seviyeleri görülebilir [14, 20].

Yetmiş üç kişilik CS'li hasta arasında yapılan bir çalışmada, plazma ACTH değerleri adrenal CS'li hastalarda 2.5-9.8 pg/mL, hipofizer Cushing Hastalığı olan hastalarda 18-380 pg/mL ve ektopik ACTH sendromlu hastalarda 175-1820 pg/mL aralığında saptanmıştır [2, 36]. Yine bu çalışmada ACTH düzeyleri, Cushing Hastalığında normal (%37) veya yükselmiş (%63) ve ektopik ACTH sendromunda da aynı şekilde yükselmiş olarak bulunmuştur. ACTH değerleri, anlamlı olarak ektopik ACTH sendromunda, Cushing Hastalığından daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$) [2, 36].

2.6.2. Yüksek Doz Dexametazon Supresyon Testi

Yüksek doz DST, glukokortikoidlerin etkilerine, hipofizer kortikotrop adenomların duyarlılığı ve hipofiz dışı tümörlerin direnç göstermesinin kıyaslanmasına dayanır [4]. Oral veya intravenöz yüksek doz DST ile yapılan çeşitli protokoller kullanılır [1]. Klasik veya standard protokoller test öncesi bazal kortizol düzeyi bakılması ve hastaya gece yarısı 23:00'de bir kez 8 mg dexametazon veya 48 saat boyunca her 6 saatte bir 2 mg dexametazon verilmesinin ardından sabah 08:00'de plazma serum kortizole bakılmasını içerir [2].

CH olan hastaların yaklaşık %80'i bazal kortizole göre %50 supresyon göstermektedir [4]. Bu cut off değer, %60-100 sensitivite ve %65-100 spesifite göstermektedir [2]. 8 mg geceyarısı testi veya oral 2 gün 8 mg (HDDST) için, kortizol konsantrasyonlarında %50'den fazla supresyon ile CH olduğunu ileri sürmek, hastaların %30'undan fazlasında yanlış sonuçlara neden olur. Hem CRH, hem de HDDST'e pozitif cevap, CH'yi göstermesine rağmen, uyumsuz sonuçlar hastaların %65'den fazlasında kaydedilmiştir [1].

Bir çalışmada, CH olan hastaların %48'inde ve ektopik ACTH sendrom'lu hastaların 1/3'ünde, yüksek doz DST ile serum kortizol düzeyleri %50'den fazla baskılanmıştır. Ancak, CH olan hastaların %48'inde serum kortizolü %80'den fazla

baskılanırken, ektopik ACTH sendrom'lu hastaların hiçbirinde bu kadar baskılanma olmamıştır [2, 36]. İtalya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada, kortizol supresyonunun > %80'den fazla olması CH için %100 spesifiktir [37]. Kortizol supresyon hızı, ACTH salgılayan hipofizer makroadenomlarda, mikroadenomlarla kıyaslandığında daha yavaş olmaktadır [2].

2.6.3. DHEAS Düzeyi Ölçümü

Tanı aşamasında DHEAS ölçümü, destekleyici bir laboratuvar testidir. Otonom adrenal kortizol sekresyonu sırasında sıklıkla düşük olmakla birlikte, yaşlı hastalarda DHEAS düzeylerinde nonspesifik düşüklükler de saptanmıştır [20]. Yüksek DHEAS değerleri benign tümörlere (%3) göre malign tümörlerde (%25) daha yüksek saptanmıştır. Benign adrenal kitleleri olan hastaların %97'sinde serum DHEA/DHEAS düzeyi, yaş ve cinsiyete göre düzenlenen normal aralığın içinde veya daha düşük olarak bulunmuş, benign adrenal kitlesi olan hastaların sadece %3'ünde yüksek serum DHEA/DHEAS düzeyi saptanmıştır. Tüm adrenokortikal kanserli hastaların serum DHEA/DHEAS oranı ya normal ya da yüksek iken tüm adrenal metastazlı hastalarda DHEA/DHEAS oranı normal aralığın altında bulunmuştur. Bu korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,01$) [38]. CS'li ve sCS'li hastaların hepsinde, serum dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) düzeyleri, yaşa uygun sağlıklı kişilerdeki düzeye göre düşüktür, ancak NFA'lı hastalarda DHEAS düzeyleri normal aralıkta bulunmuştur [39].

2.6.4. Bilateral Inferior Petrozal Sinüs Örnekleme (BIPSS)

BIPSS, kabaca %95 sensitivite ve spesifitesiyle, ektopik kökenli ACTH salınımına karşı hipofizer kaynağı göstermek için, altın standart yöntemdir [1, 2, 4]. Teknik, her iki petrozal sinüsün kateterizasyonunu, her bir sinüsten ve periferal venden gelen kandan ACTH ölçümü için örnek alınmasına dayanır. Santral ve periferal plazma ACTH konsantrasyonları için seri ölçümler, işlemden önce -1 ve 0.

dakika ve desmopressin veya CRH uygulanmasının ardından 3, 5 ve 10. dakikalarda yapılır [2].

Hipofizer kaynaklı sonuçlar için, CRH veya desmopressin verilmesinden önce santral/periferal > 2 ve sonrasında da > 3 olmalıdır [1, 2, 4, 16]. Dünya çapında BIPSS kullanımının artmasıyla birlikte, başlangıçta görülen yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar azalmıştır [2]. Birçok seride yapılan karşılaştırmalı araştırmalara göre %94 oranında sensitivite ve spesifite göstermektedir [2, 4].

CRH üreten tümörler ve sıklık veya sağlıklı kortikotropların supresyonu olmaksızın ılımlı hiperkortizolizmlili hastalarda yanlış pozitif sonuçlar olabilir [1, 2]. Anormal venöz drenaj veya kanüle edilemeyen venler yanlış negatif sonuçlar verebilir. Bu vakalarda gradient olmaksızın prolaktin ölçümü (ACTH değerlerini doğrulamak için), başarılı kateterizasyonu doğrulayabilir [1, 2]. Yapılan bir araştırmada, bunların 10 kişisi yanlış negatif sonuçlu olmakla birlikte (hiç biri yanlış pozitif değildi), 396 hasta içinde, pik petrozal sinüs ACTH değeri 400 pg/mL'den az bulunmuştur. BIPSS'nin, hipofizer hormon lokalizasyonunun tahmin edilmesinde değerleri sınırlandırılmıştır. Taraflar arasındaki gradient 1.4'den büyük olduğunda, vakaların sadece %69'unda tümör lokalizasyonun doğru olarak tanımlanmıştır [1]. BIPSS'nin iyi tolere edilmesine rağmen, nadiren beyin damar hasarı ve tromboembolik komplikasyonlar gibi olumsuz olaylar gelişebilmektedir [2].

BIPSS, hipofiz bezindeki mikroadenomların lokalizasyonunu bulmakta faydalı olabilir [2]. Bazı merkezlerde BIPSS, CH hastalarında rutin olarak uygulanmaktadır. Bununla beraber, birçok endokrinolog BIPSS'yi non invaziv dinamik testler ve hipofiz MR ile kesin tanı alamayan hastalarda kullanmayı tercih etmektedirler [2].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, 2005-2016 yılları arasında, hastanemiz Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniğine, CS kliniği ve AI nedeniyle başvurmuş, 18 yaş üzeri olan toplam 237 hastanın verileri kullanıldı. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 2015/23-18 karar numaralı onayıyla çalışma başlatıldı. Tanı testlerinin güvenilirliği, retrospektif olarak değerlendirildi. Tanı almış ve izlenen hastaların geriye yönelik bazal kortizol, bazal ACTH, düşük doz DST (1 ve 2 mg), yüksek doz DST (8 mg), midnight kortizol, 24 saatlik idrar kortizolü, DHEAS ve rutin biyokimya testleri incelenmiştir. Hastanemizde tükürük kortizolü bakılamaması nedeniyle değerlendirilmeye alınamamıştır. Araştırmamızda 104 non-fonksiyonel adrenal adenom, 58 subklinik Cushing, 41 adrenal Cushing ve 34 hipofizer Cushing hastası olmak üzere toplam 237 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmada iyatrojenik cushing ve psödocushing hastaları dışlanmıştır.

4. İSTATİSTİK

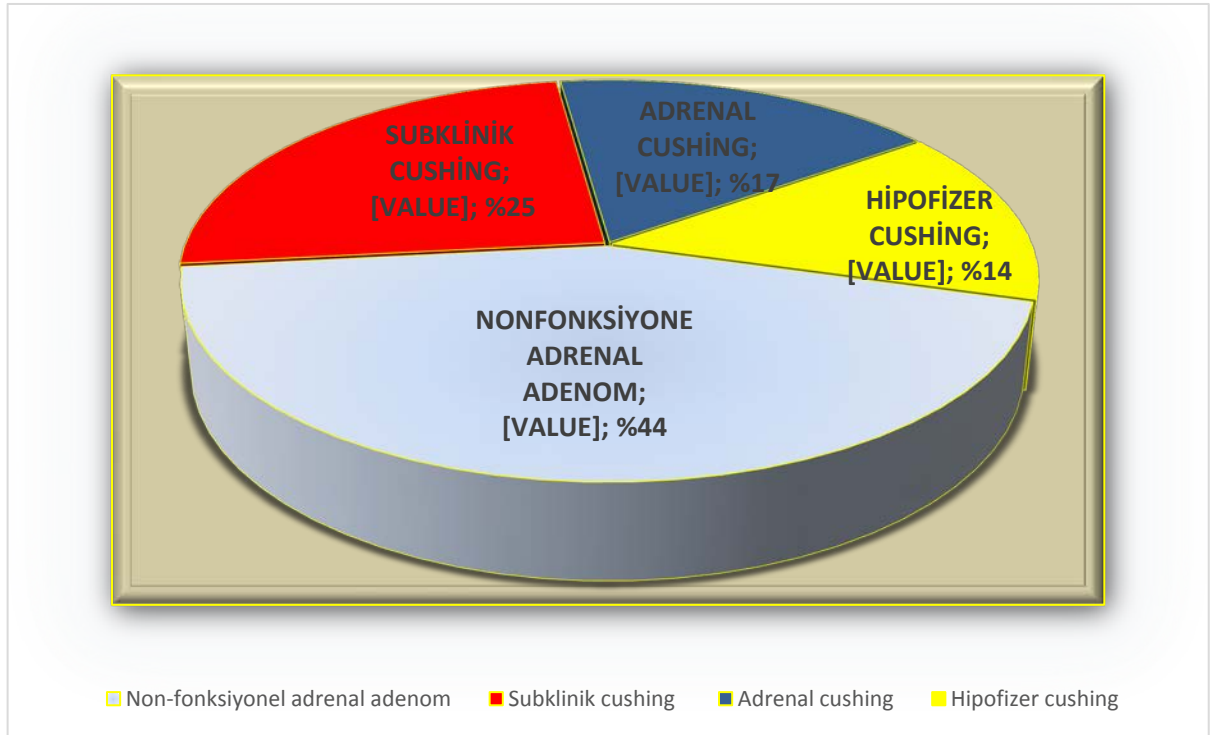
Analizler SPSS 18 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Normal dağılan verilerin sonuçlar ortalama \pm Standard sapma olarak, normal dağılmayan verilerin sonuçları ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. Subklinik cushing, adrenal cushing ve hipofizer cushing tanısının da bazal ACTH, kortizol, 1 mg DST sonrası kortizol ve ACTH düzeylerinin sensitivite ve spesifitesi ROC eğrisi kullanılarak değerlendirildi. %95 güven aralığında istatistiksel veriler analiz edildi. P değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



5. BULGULAR

2005-2016 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Tıp Fakültesi Endokrin polikliniğinde bakılan hastalar değerlendirilmiştir.

Şekil 1: Araştırmada Kullanılan Hastalar Ve Sıklıkları



Cushing hastalığı ve sendromu sıklıkları karşılaştırıldığında; merkezimizde, literatürün aksine adrenal Cushing hastalarının, hipofizer Cushing hastalarından daha sık görüldüğü tespit edilmiştir [1, 2, 4, 16]. Araştırmamızda 104 non-fonksiyonel adrenal adenom, 58 subklinik Cushing, 41 adrenal Cushing ve 34 hipofizer Cushing hastası olmak üzere toplam 237 hasta değerlendirilmiştir (Şekil 1).

Tablo 5: NFA'lı Hastaların Tanısal İstatistikleri**Non-fonksiyonel Adrenal Adenom**

Değişkenler	Non-fonksiyonel adrenal adenom n=104
Yaş, yıl	55.24 ± 10.46
Kadın / Erkek	71 / 33
AKŞ	102.20 ± 42.83
Kreatinin	0.77 ± 0.22
ALT	19.50 ± 13.17
Total kolesterol, mg/dl	203.70 ± 36.50
LDL-C, mg/dl	126.62 ± 34.13
HDL-C, mg/dl	45.50 ± 9.61
Triglycerides, mg/dl	162.26 ± 69.48
Bazal ACTH	20.88 ± 7.81
Bazal kortizol	13.83 ± 6.05
1 mg DST sonrası ACTH	4.91 ± 4.98
1 mg DST sonrası kortizol	1.37 ± 1.23
2 mg DST sonrası ACTH (n=5)	3.40 ± 2.19
2 mg DST sonrası kortizol (n=10)	1.77 ± 1.02
Mid-night kortizol (n=74)	2.77 (1.04-12.90)
24 saatlik idrarda kortizol düzeyi (n=67)	153.17 (2.25-354.73)
DHEA-SO ₄ , µg/dl	89.89 ± 61.57

Non-fonksiyonel adrenal adenomu olan ve cushingoid görünümü ve semptomları olmayan 104 (71 kadın, 33 erkek) hastaya, CS açısından tarama testleri yapıldı (Tablo 5). Hastaların yaş ortalaması 55.24 ± 10.46 yıl idi. NFA'lı hastalarda bakılan ortalama mid-night kortizol değeri 3.86 ± 2.62 µg/dL saptanmış olup, kortizolün sirkadiyan ritminin korunduğu görülmüştür. Hastanemizde üriner kortizolün normal aralığı 58-403 µg/24saat olup, NFA grubunda ortalama idrar kortizol değeri 156.31 ± 79.63 µg/24saat, min-max idrar kortizol değeri 2.25-354.73 µg/24saat, yani

normal aralıkta bulunmuştur. Yukarıdaki tabloda görüldüğü gibi hem 1 mg, hem de 2 mg DST'de birçok literatür ile uyumlu olarak 1.8 µg/dL'in altına baskılanmıştır [40].

Tablo 6: Subklinik Cushing Hastalarında Tanısal İstatistikler

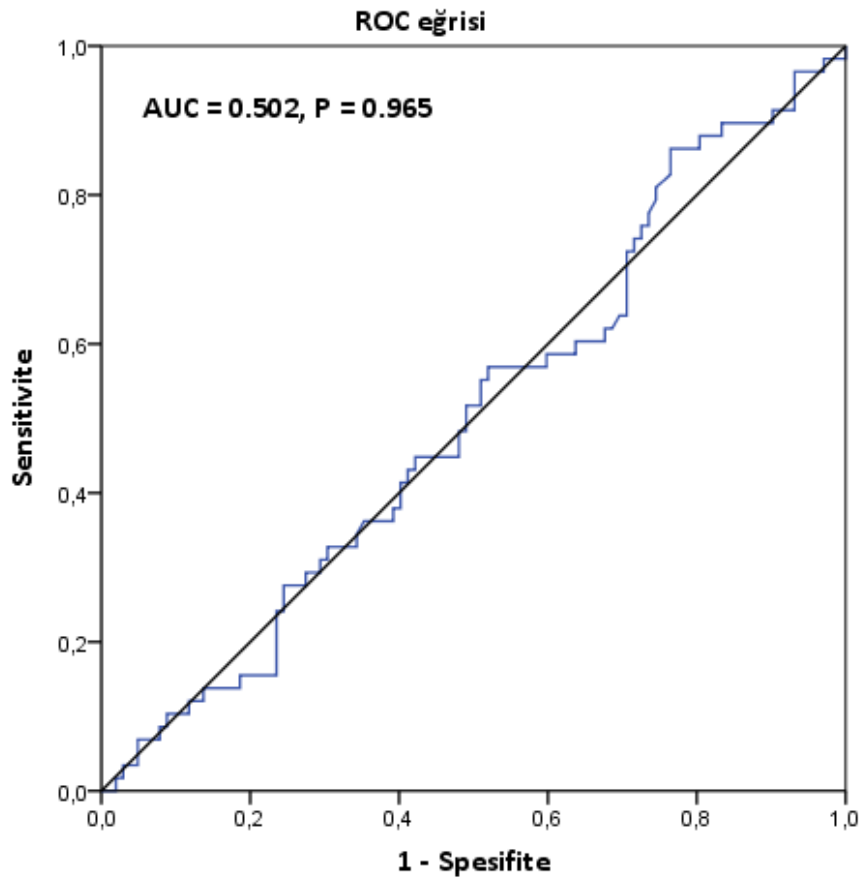
Subklinik Cushing

Değişkenler	Subklinik cushing n=58
Yaş, yıl	57.18 ± 12.53
Kadın / Erkek	46 / 12
AKŞ	108.34 ± 34.75
Kreatinin	0.80 ± 0.34
ALT	20.31 ± 13.34
Total kolesterol, mg/dl	206.42 ± 48.99
LDL-C, mg/dl	126.94 ± 41.25
HDL-C, mg/dl	48.23 ± 15.05
Triglycerides, mg/dl	156.51 ± 70.31
Bazal ACTH	10.71 ± 7.02
Bazal kortizol	13.61 ± 4.48
1 mg DST sonrası ACTH (n=9)	6.64 ± 6.64
1 mg DST sonrası kortizol	4.65 ± 4.26
2 mg DST sonrası ACTH (n=11)	7.98 ± 10.35
2 mg DST sonrası kortizol	4.29 ± 3.48
Mid-night kortizol (n=48)	5.54 (2.65-19.00)
24 saatlik idrarda kortizol düzeyi (n=49)	159.84 (15.00-1035.00)
DHEA-SO₄, µg/dl	51.73 ± 46.54

Elli sekiz sCS hastasında (46 kadın, 12 erkek) tanı aşamasında yapılan testler incelendi (Tablo 6). NFA grubundaki hastalara benzer olarak bu grupta ortalama yaş değeri 57.18 ± 12.53 yıldır. Bu grupta bakılan üriner kortizol ortalama değeri 181.88 ± 159.28 µg/24saat, yani hastanemiz için normal referans değerler arasında bulundu. Üriner kortizol min-max değerleri 15.00-1035.00 µg/24saat idi. Bu grupta 1 mg DST

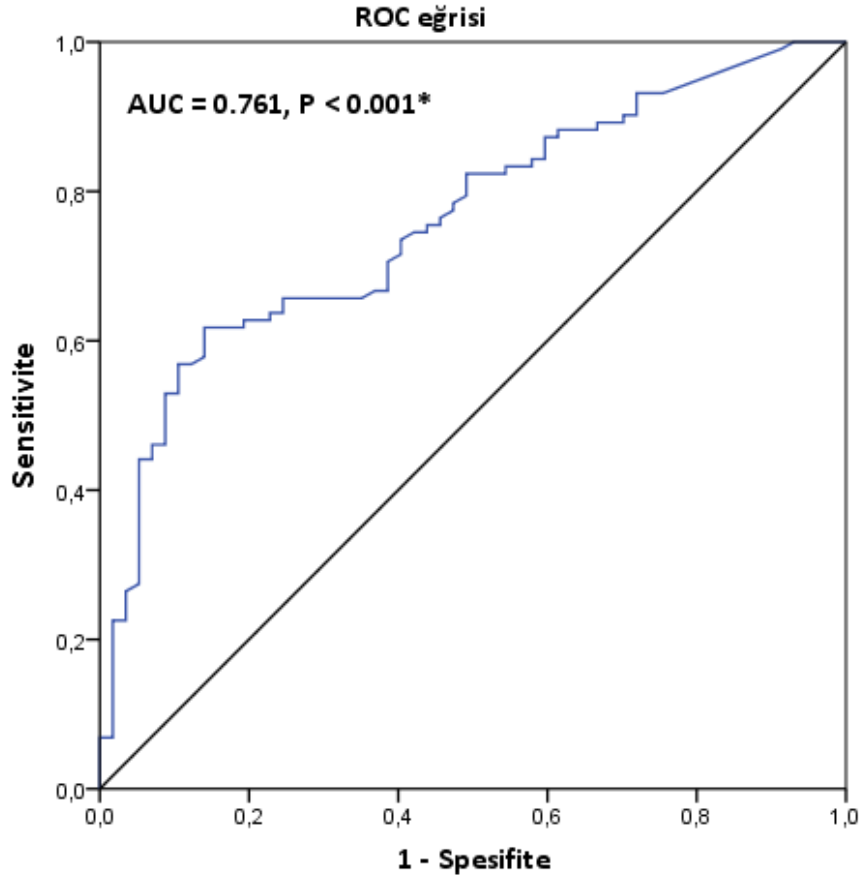
sonrasında ortalama ACTH değeri 6.64 ± 6.64 pg/mL, ortalama kortizol değeri 4.65 ± 4.26 µg/dL, 2 mg DST sonrasında ortalama ACTH değeri 7.98 ± 10.35 pg/mL, ortalama kortizol değeri 4.29 ± 3.48 µg/dL olarak bulundu. Cut off değeri olarak 1.8 µg/dL alındığında baskılanmamış olduğu görüldü.

Figür 1: Serum Bazal Kortizol Düzeyi ve sCS İlişkisi



Subklinik Cushing Sendromu tanısında serum bazal kortizol düzeyinin kullanılmasının istatistiksel olarak önemi yoktur ($p=0.965$) (Figür 1).

Figür 2: 1 Mg DST Sonrası ACTH Düzeyi ve sCS İlişkisi



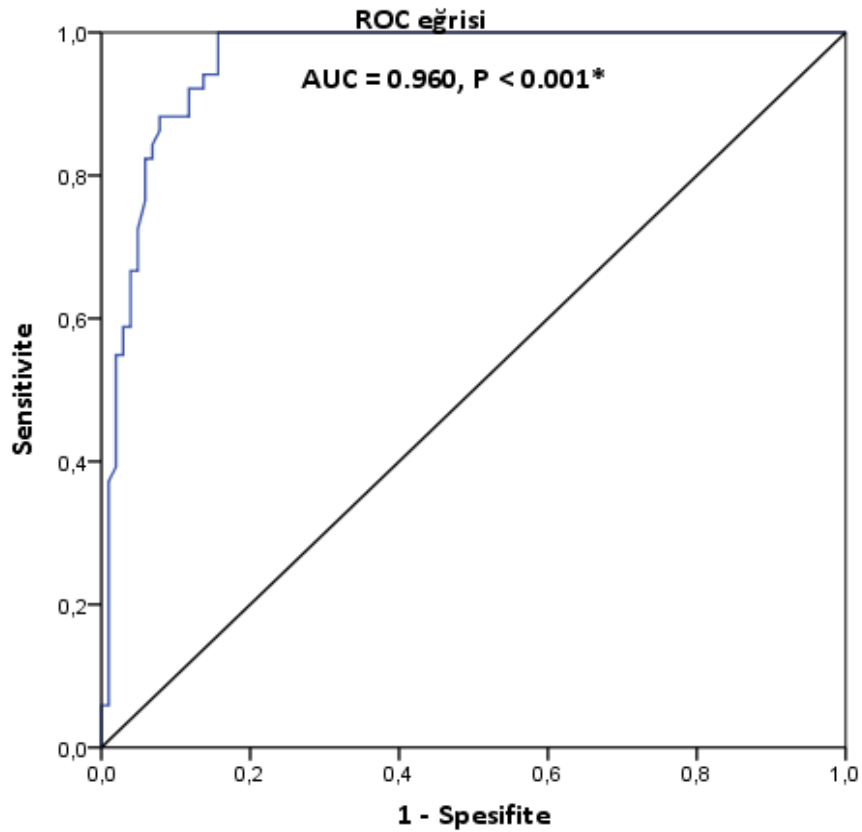
Bir mg DST sonrası, sabah serum ACTH düzeyinin NFA ve sCS ayırıcı tanısında istatistiksel olarak belirgin şekilde anlamlı bulundu ($p < 0.001$) (Figür 2).

Tablo 7: 1 Mg DST Sonrası ACTH Düzeyinin sCS İle İlişkisi

ACTH düzeyi	Sensitivite	Spesifite
	%	%
5.07	93	25
10.10	78	53
12.05	70	62
13.10	65	71

SCS olan hasta grubunda 1 mg DST sonrası bakılan ACTH değerleri karşılaştırıldı (Tablo 7). Cut off değeri olarak 5.07 pg/mL alındığında sensitivite en yüksek %93 olarak bulunurken, spesifite %25 olarak çok düşük bulundu. En yüksek spesifite oranı ise, cut off değeri 13.10 pg/mL olarak alındığında %71 olarak bulundu, ancak sensitivite %65'e düştü. Ortalama olarak en iyi sensitivite ve spesifite oranları değerlendirildiğinde, sCS'li hastalarda 1 mg DST sonrası en iyi ACTH cut off değeri 12.05 pg/mL olarak bulundu. 1 mg DST sonrası bu ACTH cut off değeri kullanıldığında, %70 sensitivite ve %62 spesifite ile sCS hastalarını yakalamaktadır

Figür 3: 1 Mg DST Sonrası Kortizol Düzeyi ve sCS İlişkisi



Bir mg DST sonrası sabah serum kortizol düzeyi bakılması, NFA ve sCS ayırıcı tanısında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$) (Figür 3).

Tablo 8: 1 Mg DST Sonrası Kortizol Düzeyinin sCS İle İlişkisi

Kortizol düzeyi	Sensitivite	Spesifite
	%	%
1.80	100	85
2.14	92	89
2.54	78	100

Bir mg DST sonrası, 58 sCS hastasında sabah serum kortizol düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 8). Cut off değeri birçok çalışmadaki gibi 1.80 µg/dL alındığında sCS hastalarına %100 sensitivite ile tanı konulurken, spesifite %85'e düşmektedir. Cut off değeri 2.54 µg/dL alındığında ise spesifite %100'e yükselirken, hastalara ancak %78 oranında sensitivite ile tanı konulabilmektedir. Hem sensitivite hem de spesifite açısından sCS hastaları için en iyi ortalama cut off değeri 2.14 µg/dL alınır, %92 sensitivite ve %89 spesifite ile tanı konulabilmektedir.

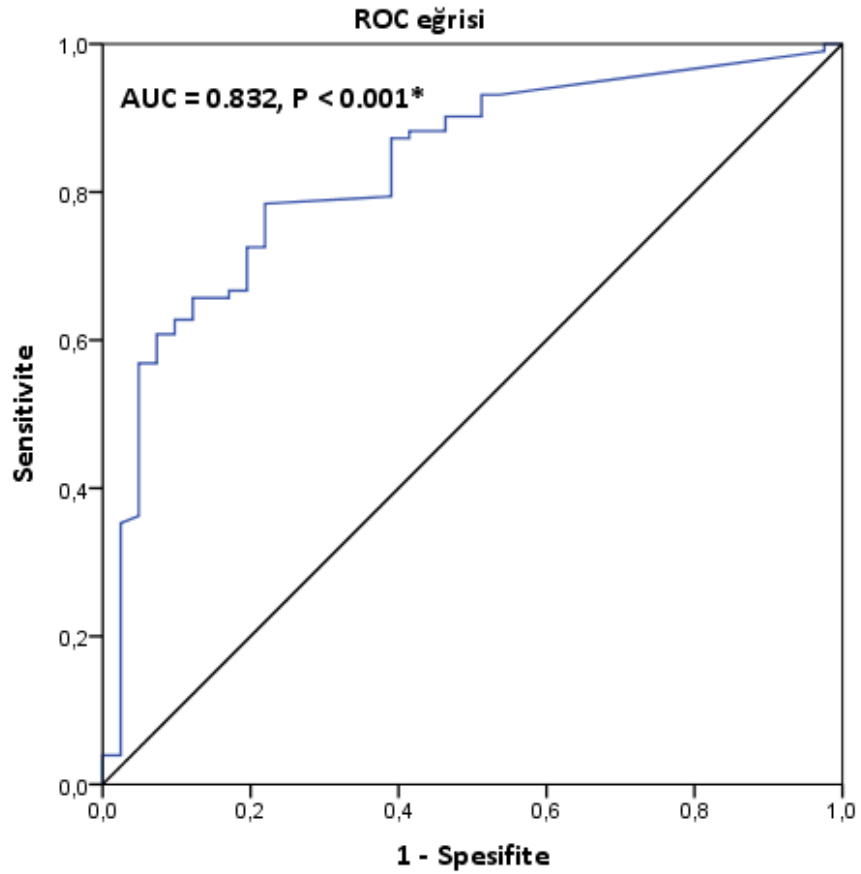
Tablo 9: Adrenal Cushing Hastalarında Tanısal İstatistikler**Adrenal Cushing**

Değişkenler	Adrenal cushing n=41
Yaş, yıl	47.75 ± 13.83
Kadın / Erkek	32 / 9
AKŞ	113.57 ± 42.81
Kreatinin	0.82 ± 0.22
ALT	31.42 ± 19.80
Total kolesterol, mg/dl	222.69 ± 43.90
LDL-C, mg/dl	141.46 ± 41.11
HDL-C, mg/dl	51.71 ± 12.16
Triglycerides, mg/dl	159.97 ± 72.95
Bazal ACTH	9.09 ± 8.58
Bazal kortizol	20.64 ± 7.81
1 mg DST sonrası ACTH (n=13)	6.71 ± 3.39
1 mg DST sonrası kortizol	13.29 ± 8.42
2 mg DST sonrası ACTH (n=14)	6.59 ± 2.74
2 mg DST sonrası kortizol	14.90 ± 10.69
Mid-night kortizol (n=15)	15.24 (7.05-31.50)
24 saatlik idrarda kortizol düzeyi (n=23)	332.00 (13.00-1039.00)
DHEA-SO₄, µg/dl	50.22 ± 41.80

Merkezimizde adrenal Cushing Sendromu tanısı almış 41 hasta (32 kadın, 9 erkek) incelendi (Tablo 9). Diğer gruplarda da olduğu gibi hastalar arasında kadın cinsiyetin ağırlıkta olduğu görüldü. Hastaların ortalama yaş değeri 47.75 ± 13.83 yıl idi. Negatif feedback etkisiyle adrenal CS'de baskılanması beklenen bazal ACTH ortalama değeri 9.09 ± 8.58 pg/mL idi. 24 saatlik idrar kortizolü (n=23) ortalama değeri 313.88 ± 298.71 µg/24saat, min-max değerleri 13.00-1039.00 µg/24saat idi. 1 mg DST yapılan hastalarda, DST sonrası serum ACTH değeri 6.71 ± 3.39 pg/mL (n=13), serum kortizol değeri 13.29 ± 8.42 µg/dL idi. 2 mg DST yapılan hastalarda,

DST sonrası serum ACTH değeri 6.59 ± 2.74 pg/mL (n=14), serum kortizol değeri 14.90 ± 10.69 µg/dL idi. Hem 1 mg hem de 2 mg DST sonrası, serum kortizol değerleri birçok literatür ile uyumlu olarak baskılanmamıştı.

Figür 4: Serum Bazal ACTH Düzeyi ve Adrenal Cushing İlişkisi



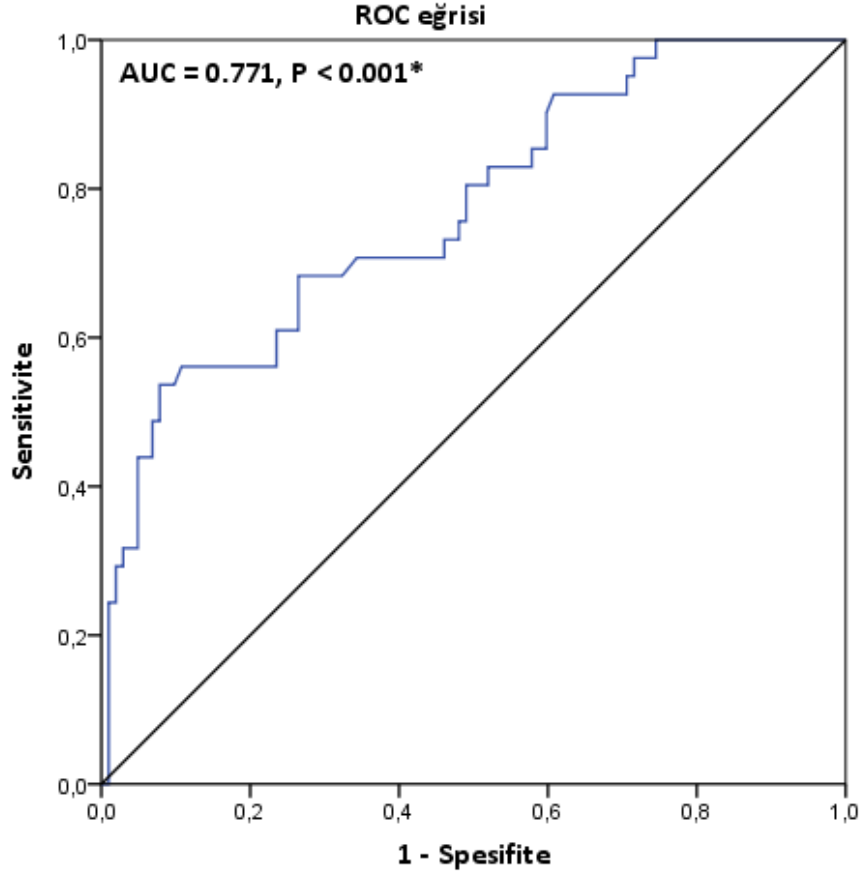
Adrenal CS'li hastalarının ayırıcı tanısında, serum bazal ACTH düzeyinin kullanılması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$) (Figür 4).

Tablo 10: Serum Bazal ACTH Düzeyi Ve Adrenal Cushing İlişkisi

ACTH düzeyi	Sensitivite	Spesifite
	%	%
4.96	99	3
10.10	78	78
12.05	70	88
15.05	60	99

Adrenal Cushing Sendromunda negatif feedback etkisiyle kortikotrop hücrelerinden ACTH salgılanması baskılanmaktadır. Tanı için hangi cut off değerlerinin yararlı olabileceği yukarıdaki tabloda (Tablo 10) karşılaştırılmıştır. Cut off değeri olarak 4.96 pg/mL alındığında en yüksek sensitivite ile %99 adrenal CS hastaları yakalanabilmektedir. Ancak bu cut off değerinde spesifite %3'e kadar düşmektedir. Cut off değeri 15.05 pg/mL alındığında ise spesifite %99 olurken, ancak %60 sensitivite ile adrenal CS'li hastalar yakalanabilmektedir. Hem sensitivite hem de spesifite olarak ortalama en iyi cut off değer 10.10 pg/mL'dir. Bu cut off değeri kullanıldığında hem sensitivite hem de spesifite %78 olmaktadır.

Figür 5: Serum Bazal Kortizol Düzeyi ve Adrenal Cushing İlişkisi



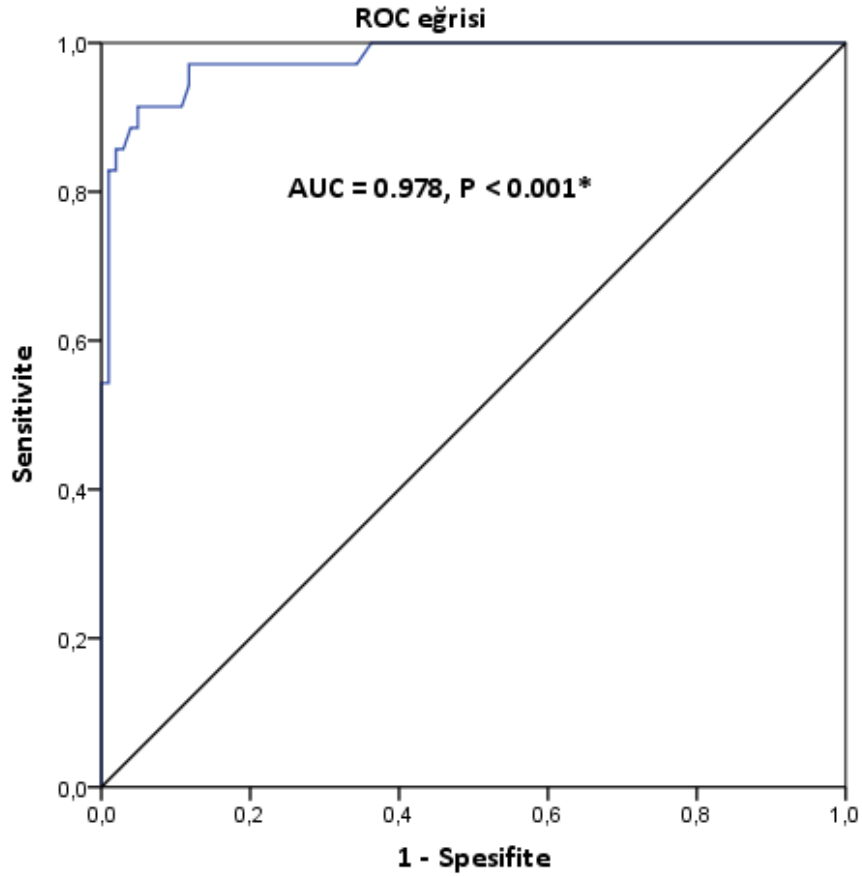
Adrenal CS'li hastaların ayırıcı tanısında, serum bazal kortizol düzeyi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0.001$) (Figür 5)

Tablo 11: Serum Bazal Kortizol Düzeyi Ve Adrenal Cushing İlişkisi

Kortizol düzeyi	Sensitivite	Spesifite
	%	%
10.05	100	26
15.10	70	66

Serum bazal kortizol düzeyi, adrenal CS için değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) bulunmuştur (Tablo 11). Serum bazal kortizol düzeyi cut off değeri $10.05 \mu\text{g/dL}$ olarak alındığında %100 sensitivite ile adrenal CS hastalarını yakalamaktadır, ancak bu durumda spesifite %26'ya düşmektedir. Hem spesifite hem sensitivite olarak en iyi serum bazal kortizol cut off değeri $15.10 \mu\text{g/dL}$ 'dir, çünkü bu durumda %70 sensitivite ve %66 spesifite ile doğru tanı koyulabilmektedir.

Figür 6: 1 Mg DST Sonrası Kortizol Düzeyi ve Adrenal Cushing İlişkisi



Adrenal CS'li hastalarda, 1 mg DST sonrası sabah serum kortizol düzeyi bakılması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$) (Figür 6).

Tablo 12: 1 Mg DST Sonrası Kortizol Düzeyi ve Adrenal Cushing İlişkisi

Kortizol düzeyi	Sensitivite	Spesifite
	%	%
1.80	97	85
2.30	91	90
5.29	74	99

Adrenal CS'li hastalar içerisinde, 1 mg DST sonrası sabah serum kortizolünün baskılanma düzeylerine göre en uygun cut off değerlerini karşılaştırdık (Tablo 12). Birçok çalışmadaki gibi 1.80 µg/dL cut off değerini aldığımızda, %97 sensitivite oranı ile adrenal CS hastaları yakalanmaktadır, ancak bu durumda spesifite %85'e düşmektedir. Cut off değeri 5.29 µg/dL alındığında ise spesifite %99 olurken, sensitivite %74'e düşmektedir. Hem sensitivite hem de spesifite açısından en iyi cut off değeri 2.30 µg/dL olarak bulunmuştur. Bu durumda sensitivite %91, spesifite ise %90 olmaktadır. Merkezimizde, adrenal CS tanısı alan hastalarda uygun tanı konulması için en iyi cut off değeri 2.30 µg/dL'dir.

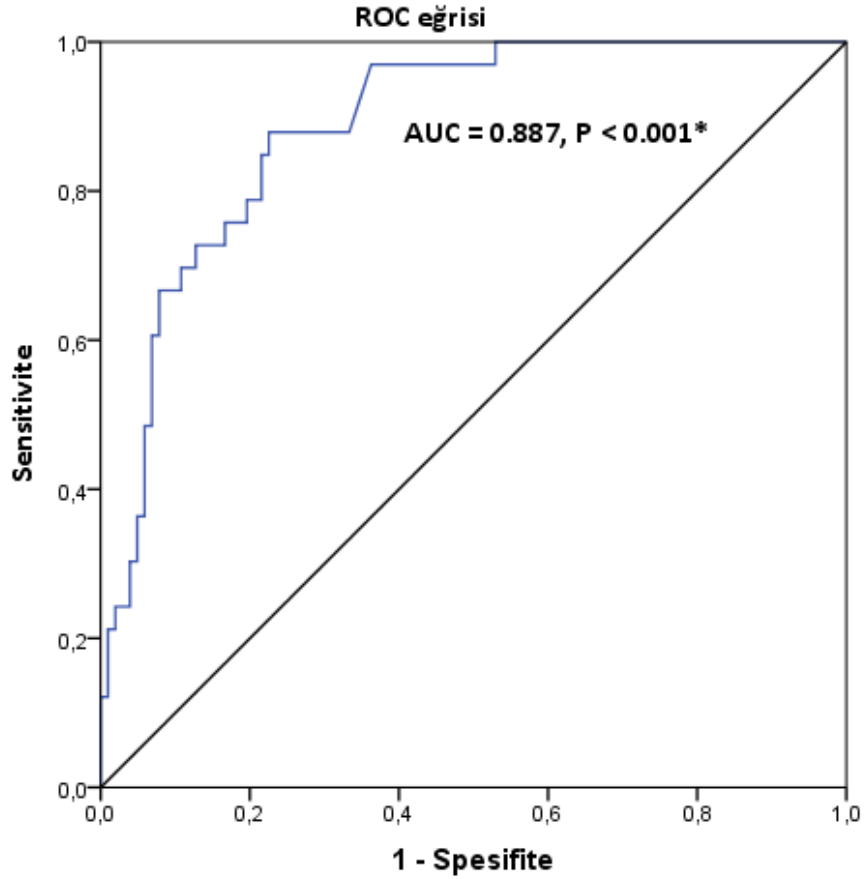
Tablo 13: Hipofizer Cushing Hastalarında Tanısal İstatistikler**Hipofizer Cushing**

Değişkenler	Hipofizer Cushing n=34
Yaş, yıl	39.41 ± 13.05
Kadın / Erkek	31 / 3
AKŞ	107.00 ± 27.74
Kreatinin	0.75 ± 0.11
ALT	34.35 ± 21.53
Total kolesterol, mg/dl	222.74 ± 49.28
LDL-C, mg/dl	133.19 ± 40.80
HDL-C, mg/dl	49.70 ± 13.89
Triglycerides, mg/dl	200 ± 153.22
Bazal ACTH	51.02 ± 27.48
Bazal kortizol	19.49 ± 7.47
1 mg DST sonrası ACTH (n=7)	27.87 ± 11.61
1 mg DST sonrası kortizol	12.47 ± 5.69
2 mg DST sonrası ACTH (n=10)	32.07 ± 17.45
2 mg DST sonrası kortizol	12.30 ± 7.32
8 mg DST sonrası ACTH (n=13)	23.49 ± 20.58
8 mg DST sonrası kortizol	4.49 ± 4.77
Mid-night kortizol (n=24)	17.43 (6.86-26.80)
24 saatlik idrarda kortizol düzeyi (n=23)	325.45 (43.00-645.00)
DHEA-SO ₄ , µg/dl	237.15 ± 201.42

Merkezimizde hipofizer Cushing Hastalığı tanısı almış 34 hasta (31 kadın, 3 erkek) incelendi (Tablo 13). Diğer gruplarda da olduğu gibi hastalar arasında kadın cinsiyet ağırlıktaydı. Hastaların ortalama yaşı 39.41 ± 13.05 yıl idi. Hipofizer kaynaklı olması nedeniyle serum bazal ACTH ortalama değerleri 51.02 ± 27.48 pg/mL olarak, diğer gruplara göre daha yüksek saptandı. 24 saatlik idrar kortizolü ortalama değeri 288.14 ± 176.30 µg/24saat, min-max değeri 43.00-645.00 µg/24saat idi. Hastalarda 1

mg DST sonrası ortalama sabah serum kortizol değeri 12.47 ± 5.69 $\mu\text{g/dL}$ olarak baskılanmadı. 1 mg DST sonrası ortalama serum ACTH değeri 27.87 ± 11.61 pg/mL idi. Bir sonraki basamak olan 2 mg DST sonrası, ortalama serum kortizol değeri 12.30 ± 7.32 $\mu\text{g/dL}$, ortalama serum ACTH değeri 32.07 ± 17.45 pg/mL olarak sonuçlandı. Her iki testte de (1 mg ve 2 mg DST) baskılanma olmadı. ACTH bağımlı CH şüphesi olan bu gruptaki hastalara 8 mg DST ile testlere devam edildi. 8 mg DST sonrası, sabah serum kortizolü ortalama değeri 4.49 ± 4.77 $\mu\text{g/dL}$ idi ve bazal serum kortizol değerlerine göre %50'den fazla baskılanma oldu.

Figür 7: Serum Bazal ACTH Düzeyi ve Hipofizer Cushing İlişkisi



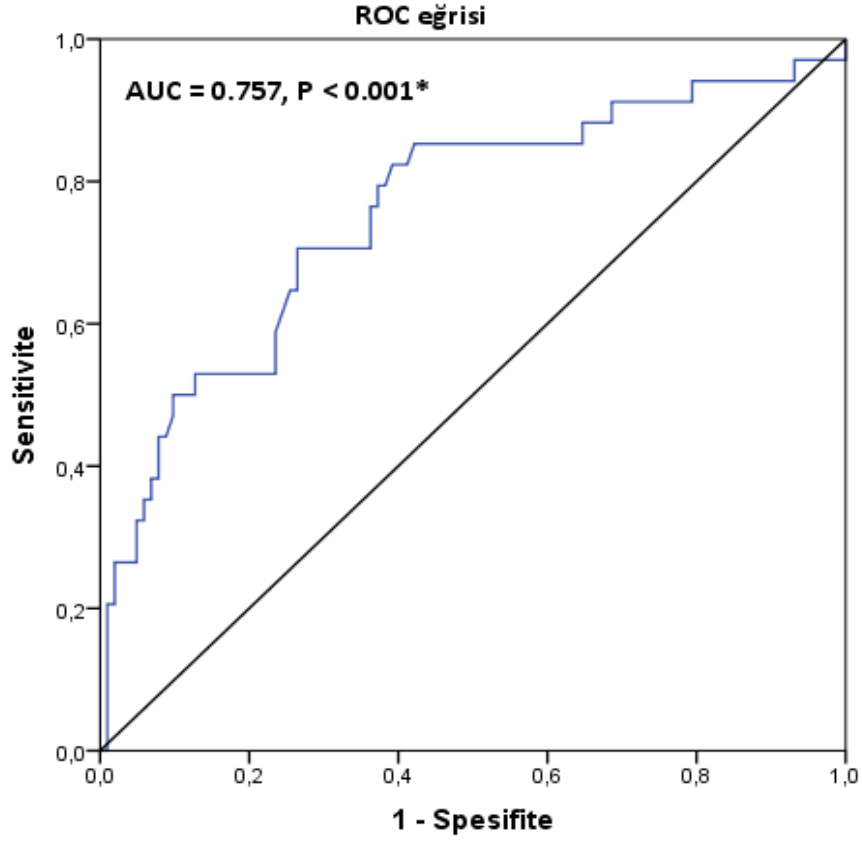
Hipofizer Cushingli hastaların ayırıcı tanısında, bazal serum ACTH düzeyi bakılması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p < 0.001$) (Figür 7).

Tablo 14: Serum Bazal ACTH Düzeyi ve Hipofizer Cushing İlişkisi

ACTH düzeyi	Sensitivite	Spesifite
	%	%
15.10	100	40
20.05	97	60
25.25	87	74
30.00	84	79

Hipofizer Cushing Hastalığı tanısı alan hastaların bazal ACTH düzeyi ile ilişkilerini değerlendirdik (Tablo 14). Serum bazal ACTH düzeyi 15.10 pg/mL, %100 sensitivite ile hipofizer Cushing hastaları yakalanmaktadır, ancak bu düzeyde spesifite %40 olmaktadır. Serum bazal ACTH cut off seviyesi yükseldikçe, aynı oranda sensitivite de düşmekteyken, spesifite oranı yükselmektedir. Hem sensitivite hem de spesifite için en iyi oranlar, serum bazal ACTH düzeyi 30.00 pg/mL olduğunda sağlanmaktadır (%84 sensitivite, %79 spesifite).

Figür 8: Serum Bazal Kortizol Düzeyi ve Hipofizer Cushing İlişkisi



Hipofizer Cushingli hastaların tanısında, serum bazal kortizol düzeyi bakılması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$) (Figür 8).

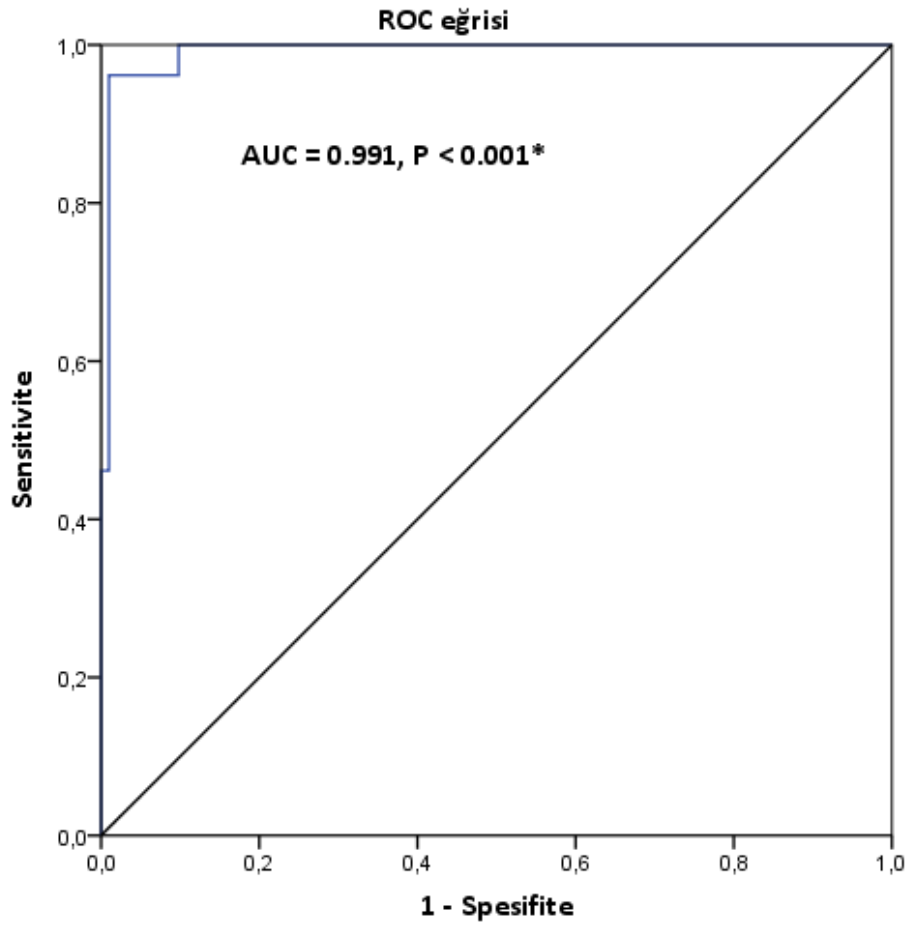
Tablo 15: Serum Bazal Kortizol Düzeyi Ve Hipofizer Cushing İlişkisi

Kortizol düzeyi	Sensitivite	Spesifite
	%	%
10.09	91	26
14.99	70	65
16.05	67	74

Hipofizer Cushing Hastalığı tanısı alan hastaların, sabah serum bazal kortizol düzeylerini karşılaştırdık (Tablo 15). Adrenal CS hastalarına benzer şekilde, sabah

bazal serum kortizol cut off değeri 10.09 µg/dL üzerinde olduğunda %91 sensitivite ancak %26 spesifite ile hipofizer Cushing hastaları yakalanmaktaydı. Hem sensitivite hem de spesifite olarak en iyi oran sabah bazal serum kortizol düzeyi 14.99 µg/dL'un üzerinde olduğunda sağlanmaktaydı. Bu durumda %70 sensitivite ve %65 spesifite ile hipofizer Cushing hastalığı tanısı konulabilmektedir.

Figür 9: 1 Mg DST Sonrası Serum Kortizol Düzeyi ve Hipofizer Cushing İlişkisi



Hipofizer Cushing Hastalarının ayırıcı tanısında, 1 mg DST sonrası sabah serum kortizol düzeyi bakılması istatikselsel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$) (Figür 9).

Tablo 16: 1 Mg DST Sonrası Serum Kortizol Düzeyi ve Hipofizer Cushing İlişkisi

Kortizol düzeyi	Sensitivite	Spesifite
	%	%
1.80	100	85
2.33	100	99
5.49	92	99

Merkezimizde hipofizer Cushing Hastalığı tanısı almış hastaların, 1 mg DST testi sonrası sabah serum kortizol düzeyi ile ilişkilerini karşılaştırdık (Tablo 16). Cut off değeri olarak hem 1.80 µg/dL hem de 2.33 µg/dL alındığında %100 sensitivite ile hipofizer Cushing hastası yakalanmaktadır. Cut off değeri olarak 2.33 µg/dL alındığında ise sensitivite %100 olarak kalmakta ve spesifite de %99'a yükselmektedir. Bu durumda 1 mg DST sonrası sabah serum kortizol düzeyi cut off değeri 2.33 µg/dL olarak alındığında tanı koymada yüksek oranda başarılı olmaktadır.

6. TARTIŞMA

Endokrin bozukluklar arasında, Cushing Sendromu, genellikle araştırma sırasında çıkan zorluklardan dolayı kesinlikle endokrinologlar için en zorlu vakalardır. Ayırıcı tanı için herhangi bir girişim yapmadan önce, hiperkortizolemik durumun biyokimyasal olarak doğrulanması gerekmektedir. Aksi takdirde, hata, yanlış tanı, uygunsuz tedavi ve zayıf yönetime yol açacaktır [2]. Harvey Cushing'in bu hastalığı ilk tanımlamasından beri yaklaşık 100 yıl geçmesine rağmen, bu durum hala tamamen anlaşılammıştır. ACTH tetkiklerini ve ileri düzey görüntüleme yöntemlerini de içeren teknolojiye de değişimler, tanısal senaryoyu da yeniden şekillendirmiştir. Klinisyen için ek bir zorluk da çelişkili sonuçların yorumlanmasıdır [14].

Araştırmamızda, son 10 yılda hastanemizde adrenal ve hipofizer Cushing sendromu, sCS ve NFA tanısı alan hastalar değerlendirilmiştir. Literatürdeki bilgilerin aksine merkezimizde adrenal Cushing Sendromu olan hastalar (%17) hipofizer Cushing Hastalığı olan hastalardan (%14) daha sık bulundu [1, 2, 4, 16, 41]. Bu durum, kliniğimizde tetkik edilen rastlantısal adrenal kitlelerin sık olmasından kaynaklanabilir. Tüm gruplarda, literatüre benzer şekilde kadın hastalar çoğunlukta idi [1].

Düşük doz DST, Cushing sendromundan şüphelenilen hastalarda ilk basamak testlerin en önemli aşamasını oluşturmaktadır. Sensitivite ve spesifitesi yüksek olan bir test olmasına rağmen, farklı çalışmalarda, farklı cut off değerlerinin önerilmesi kafa karışıklığı yaratmaktadır. Bu sonuçların çalışma kriterlerini seçen ve çalışmayı gerçekleştiren ülkelere göre etkilendiği ileri sürülmektedir. Çünkü çalışmalarda yaş, cinsiyet, etnik köken, semptomların şiddeti, adrenal adenomların büyüklüğü, bilateral oluşu gibi kriterler farklılık göstermektedir [15]. Bizim çalışmamızda, 1 mg DST sonrası literatürdeki birçok çalışma gibi 1.8 µg/dL alındığında, tüm hasta grubunda yüksek sensitivite sağlanmışken, spesifiteleri değişkenlik göstermiştir. Bu yüzden spesifitesi daha yüksek olan cut off değerlere ihtiyaç vardır [2, 16, 40]. Merkezimizde,

DST sonrası sabah serum kortizolü için 1,8 µg/dL cut off değeri alındığında, sCS hastalarında %100 sensitivite, %85 spesifite; adrenal Cushing hastalarında %97 sensitivite, %85 spesifite; hipofizer Cushing hastalarında %100 sensitive, %85 spesifite sağlandı. Hem sensitivitesi hem de spesifitesi daha yüksek olabilecek en iyi cut off değerlerini araştırdığımızda, farklı cut off değerlerin de olduğunu tespit ettik. Subklinik Cushing hastalarında, klasik Cushing semptomları olmaması nedeniyle tanı koymak daha da zor olmaktadır. Bu grupta 1.8 µg/dL cut off değeri iyi bir sensitiviteye sahipken, spesifitesi sadece %85dir. Eğer bu grupta cut off değeri 2.14 µg/dL alınırsa %92 sensitivite ve %89 spesifite ile daha doğru tanı koyulabilmektedir. Adrenal Cushing hastalarında ise yine olarak 1.8 µg/dL cut off değeri alındığında %97 sensitivite ve %85 spesifite ile tanı koyulabilirken, eğer cut off değeri 2.30 µg/dL alınırsa %91 sensitivite ve %90 spesifite ile daha doğru tanı koyulabilmektedir. Hipofizer Cushing hastalarında ise 1.8 µg/dL cut off değeri alındığında %100 sensitivite ve %85 spesifite ile tanı koyulabilirken, eğer 2.33 µg/dL cut off'u alınırsa %100 sensitivite ve %99 spesifite sağlanmaktadır. Bir çalışmada hipofizer Cushing hastaları için 1 mg DST sonrası kortizol cut off değeri 2 µg/dL alındığında %93-96 sensitivite görülmekte iken bizim çalışmamızda 2.33 µg/dL cut off'unu kullanarak daha yüksek sensitivite oranı elde ettik. Bazı çalışmalarda 1.8 µg/dL cut off değerinin çoğu zaman Cushing olmayan hastaları dışlamak için yeterli olduğu, hiçbir cut off değerinin %100 sensitivitede olamayacağı savunuluyor. Çünkü cut off değeri düştükçe, sensitivite yükselirken yanlış pozitiflik oranı da artmaktadır. Bu da testin tanısız yararlılığını azaltmaktadır [40]. Merkezlerdeki çalışmaya alınan hasta sayısı, hasta gruplarının prevalansının değişkenlik göstermesi, cinsiyet, yaş, komorbiditeler gibi etkenler cut off sonuçlarını etkileyebilir. Bizim çalışmamızda, birçok çalışmaların aksine hipofizer Cushing hastaları ağırlıktaydı. Nadir bir hastalık olması nedeniyle, çok merkezli çalışmalar yapılması cut off değerlerini karşılaştırmak için yararlı olabilir.

Hipofizer ve adrenal Cushing hastaları arasında geniş varyasyonlar olması nedeniyle mutlaka bazal serum ACTH değerleri de yorumlanmalıdır [42]. Bazal ACTH cut off değerleri ise tartışmalıdır. Merkezimizde tanı alan adrenal Cushing

hastalarında, serum bazal ACTH için en iyi sensitivite (%99) 4.96 pg/mL cut off değerinde görülmekteyken, spesifite %3 olduğu için tanıda faydası sınırlıdır. Ancak bu cut off değeri 10.10 pg/mL olarak alınırsa %78 sensitivite ve spesifite ile daha doğru tanı konulabilmektedir. Kore’de yapılan bir çalışmada, bizim çalışmamızdakine benzer hasta popülasyonu değerlendirilmiştir (57 adrenal Cushing sendromu, 35 hipofizer Cushing hastası). Adrenal Cushing hastalarında, en iyi serum bazal ACTH cut off değeri olarak 24.09 pg/mL alınmış ve %84 sensitivite, %94 spesifite ile tanı koyulabilmiştir [42]. Yine bu çalışmada adrenal Cushing sendromlu hastalarda, serum bazal ACTH değerlerinin 15.9-70.9 pg/mL olduğu görülmüş ve tek başına tanıda yararsız olacağı öne sürülmüştür. [42] Merkezimizde, hipofizer Cushing hastalarında ise serum bazal ACTH değeri 15.10 pg/mL’nin üstündeki hastalarda %100 sensitivite ve %40 spesifite ile tanı koyulabilmektedir. Bu cut off değeri alındığında spesifite düşük olması nedeniyle yanlış pozitif tanı oranı artmaktadır. Hipofizer Cushing hastalarında, en iyi serum bazal ACTH cut off değeri 30 pg/mL olarak alındığında saptanabilmektedir (%84 sensitivite, %79 spesifite). Yapılan çalışmalar gösteriyor ki, serum bazal ACTH düzeyi adrenal ve hipofizer Cushing hastalığı ayırımında önemli olmakla birlikte tek başına tanı için yetersizdir. Diğer testlerle birlikte değerlendirmek yol gösterici olacaktır.

Hastalarımızda serum bazal kortizol düzeyi ölçümü, sCS hasta grubunda istatistiksel olarak önemsiz ($p=0,965$) iken, adrenal Cushing ve hipofizer Cushing hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$) bulunmuştur. Serum bazal kortizol düzeyi birçok değişkene (transkörtin) bağlı olmasından dolayı tanı için tek başına yol gösterici olmamaktadır [16].

Hiperkortizolemiye yönelik yapılan ilk basamak testlerde, 24 saatlik idrar kortizolü, mid-night serum kortizolü ve 1 mg DST kullanıldı. Hastanemizde late-night tükürük kortizolü bakılamaması nedeniyle araştırmamızda değerlendirilemedi. Adrenal Cushing Sendromu olan hasta grubunda hastaların 24 saatlik idrar kortizolü ortalama değeri ($313.88 \pm 298.71 \mu\text{g}/24\text{saat}$) diğer gruplara göre daha yüksekti.

Hastanemizde 24 saatlik idrar kortizolünün normal aralığı 58-403 µg/24saat olup, bu aşamada 24 saatlik idrar kortizolü her zaman yardımcı olmamıştır. 192 CS'li hasta ile yapılan bir çalışmada da, yüksek idrar kortizol düzeylerinin CS'ye bağlı fenotip ve komplikasyonlarla korelasyon göstermediğini ve idrar kortizol düzeylerinin tek başına CS'nin şiddetini belirleyemediği ortaya çıkmıştır [43]. Normal üriner kortizol düzeyi CS'yi dışlamamaktadır. Çok aşırı yüksek idrar kortizol düzeyleri ve aşikar Cushing semptomları varlığında bazı ek tanısal prosedürleri ortadan kaldırırsa da, üriner kortizol düzeyi, ilk basamak Cushing hastalığı taramasında tek başına kullanılmamalıdır. Mid-night serum kortizolü veya 1 mg DST ile birlikte değerlendirilmesi tanısal doğruluğu artırabilir [44].

Mid-night serum kortizolü, adrenal (16.16 ± 6.70 µg/dL) ve hipofizer (17.05 ± 5.16 µg/dL) Cushing hastalarında belirgin yüksek olarak bulundu. Literatürde bakılan tüm cut off değerlerine göre değerlendirildiğinde sirkadiyan ritmin bozulduğu görüldü. Ancak subklinik Cushing hastalarında mid-night serum kortizol değeri (6.43 ± 3.36 µg/dL) 1.8 µg/dL cut off'a göre değerlendirildiğinde bozulmuş sirkadiyan ritim olarak değerlendirilse de daha iyi sensitivite oranlarına sahip olan 7.2 ve 8.3 µg/dL cut off'larına göre değerlendirildiğinde sirkadiyan ritmin korunduğu görülmüştür [32]. Bizim merkezimizde bakılan hastalarda, aşikar Cushing hastalarında mid-night serum kortizolü, tüm cut off değerlerinde tanıda yardımcı olabilirken, subklinik Cushing hastalarında değişkenlik göstermektedir. İtalya'da yapılan bir çalışmada, mid-night serum kortizolü cut off değeri 1,5 µg/dL alındığında sensitivite %100 olarak görülürken, spesifitesi sadece %68.2 olmaktadır. Yine bu çalışmada ROC analizlerinde en iyi cut off değeri 4.0 µg/dL olarak bulunmuştur [32]. Birçok çalışmada mid-night serum kortizolü cut off değeri değişkenlik gösterebilmekte olup, aşikar Cushing hastalarında genellikle tanıda yardımcı olurken, sCS'de, mid-night serum kortizolünün tanıda daha etkin olabilmesi için yeni çalışmalar yapmak gerekmektedir.

Tanısal olarak bu kadar çok test olmasına rağmen, her testin avantajı ve dezavantajı mevcuttur. Hiç bir test tek başına tanı koyduracak kadar yüksek

sensitivite ve spesifiteye sahip değildir. Bu hastalığın yönetimi, detaylara dikkat etmeyi ve tüm klinik, biyokimyasal ve görüntüleme bilgilerinin birleştirilmesini gerektirir [16].



7. SONUÇ

Tedavi edilmemiş Cushing sendromu, kardiyovasküler, tromboembolik, hipertansif komplikasyonlar, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar nedeni ile sıklıkla fatal seyretmektedir. Yıllar önce, semptomların ortaya çıkmasından 5 yıl sonra %50 mortalite ile seyrederken, günümüzde prognozu daha iyi seyretmektedir. Ancak, ektojik ACTH sendromu ve adrenokortikal karsinom, altta yatan tümör nedeniyle daha mortal seyretmektedir. Bu yüzden hiperkortizolemi tanısı koyulduktan sonra mutlaka sebebe yönelik testler yapılmalı ve farklı testlerle doğrulanmalıdır. Çünkü testlerde laboratuvar veya hasta kaynaklı hatalar olabilmektedir. Tanıya yönelik birçok test olmasına rağmen, en faydalı cut off değeri tartışmalıdır. Birçok merkezin kabul ettiği cut off değerlerinin sensitivitesi yüksek olmasına rağmen spesifiteleri düşüktür. Biz de kendi merkezimizde tanı almış hastalarda, en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip cut off değeri bulmayı amaçladık. Özellikle hiperkortizolemi ayırıcı tanısında önemli bir yeri olan 1 mg DST'nin 1.8 µg/dL'den daha optimal bir cut off değeri olduğunu belirledik. Diğer merkezlerde yapılan çalışmalar ile arasındaki farklı sonuçlar, laboratuvar hataları, hasta kaynaklı hatalar, gruplar arasındaki farklılıklar, yaş, cinsiyet gibi faktörlere bağlı olabilir. Çok merkezli yapılacak çalışmalar faydalı olacaktır.

8. KAYNAKLAR

1. Lacroix, A., et al., *Cushing's syndrome*. Lancet, 2015. **386**(9996): p. 913-27.
2. Vilar, L., et al., *Pitfalls in the diagnosis of Cushing's syndrome*. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2007. **51**(8): p. 1207-16.
3. Gorges, R., et al., *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**(4): p. 241-9.
4. Newell-Price, J. and A.B. Grossman, *Differential diagnosis of Cushing's syndrome*. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2007. **51**(8): p. 1199-206.
5. Holleman, F., et al., *Evaluation of endocrine tests. B: screening for hypercortisolism*. Neth J Med, 2005. **63**(9): p. 348-53.
6. Asvold, B.O., et al., *Association between posttest dexamethasone and cortisol concentrations in the 1 mg overnight dexamethasone suppression test*. Endocr Connect, 2012. **1**(2): p. 62-7.
7. Braak, H. and E. Braak, *Anatomy of the human hypothalamus (chiasmatic and tuberal region)*. Prog Brain Res, 1992. **93**: p. 3-14; discussion 14-6.
8. Dennis L. Kasper MD, S.L.H.M., J. Larry Jameson, MD PhD, Joseph Loscalzo MD PhD, Dan L. Longo MD, Anthony S. Fauci MD, ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 2015.
9. Smith, S.M. and W.W. Vale, *The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress*. Dialogues Clin Neurosci, 2006. **8**(4): p. 383-95.
10. Turpeinen, U. and E. Hamalainen, *Determination of cortisol in serum, saliva and urine*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2013. **27**(6): p. 795-801.
11. Reincke, M., *Improving outcome in Cushing's syndrome*. Eur J Endocrinol, 2015. **173**(4): p. E3-5.
12. Kageyama, K., et al., *Evaluation of the diagnostic criteria for Cushing's disease in Japan*. Endocr J, 2013. **60**(2): p. 127-35.
13. Alwani, R.A., et al., *Differentiating between Cushing's disease and pseudo-Cushing's syndrome: comparison of four tests*. Eur J Endocrinol, 2014. **170**(4): p. 477-86.

14. Pecori Giraldi, F., *Recent challenges in the diagnosis of Cushing's syndrome*. Horm Res, 2009. **71 Suppl 1**: p. 123-7.
15. Shimon, I., *Screening for Cushing's syndrome: is it worthwhile?* Pituitary, 2015. **18**(2): p. 201-5.
16. Bansal, V., et al., *Pitfalls in the diagnosis and management of Cushing's syndrome*. Neurosurg Focus, 2015. **38**(2): p. E4.
17. El Ghorayeb, N., I. Bourdeau, and A. Lacroix, *Multiple aberrant hormone receptors in Cushing's syndrome*. Eur J Endocrinol, 2015. **173**(4): p. M45-60.
18. *Adrenal Ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu*. 2015.
19. Duan, K., K.G. Hernandez, and O. Mete, *Clinicopathological correlates of adrenal Cushing's syndrome*. Postgrad Med J, 2015. **91**(1076): p. 331-42.
20. Goddard, G.M., A. Ravikumar, and A.C. Levine, *Adrenal mild hypercortisolism*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2015. **44**(2): p. 371-9.
21. Vassilatou, E., et al., *Bilateral adrenal incidentalomas differ from unilateral adrenal incidentalomas in subclinical cortisol hypersecretion but not in potential clinical implications*. Eur J Endocrinol, 2014. **171**(1): p. 37-45.
22. Reincke, M., et al., *Adrenal incidentalomas: a manifestation of the metabolic syndrome?* Endocr Res, 1996. **22**(4): p. 757-61.
23. Vassiliadi, D.A., et al., *High prevalence of subclinical hypercortisolism in patients with bilateral adrenal incidentalomas: a challenge to management*. Clin Endocrinol (Oxf), 2011. **74**(4): p. 438-44.
24. Olsen, H., et al., *Subclinical hypercortisolism and CT appearance in adrenal incidentalomas: a multicenter study from Southern Sweden*. Endocrine, 2012. **42**(1): p. 164-73.
25. Androulakis, II, et al., *The functional status of incidentally discovered bilateral adrenal lesions*. Clin Endocrinol (Oxf), 2011. **75**(1): p. 44-9.
26. Morelli, V., et al., *Bilateral and unilateral adrenal incidentalomas: biochemical and clinical characteristics*. Eur J Endocrinol, 2013. **168**(2): p. 235-41.
27. Tamada, D., et al., *Clinical significance of screening for subclinical Cushing's disease in patients with pituitary tumors*. Endocr J, 2016. **63**(1): p. 47-52.

28. Wood, P.J., et al., *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** (Pt 3): p. 222-9.
29. Elamin, M.B., et al., *Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(5): p. 1553-62.
30. Papanicolaou, D.A., et al., *A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(4): p. 1163-7.
31. Pecori Giraldi, F., et al., *Specificity of first-line tests for the diagnosis of Cushing's syndrome: assessment in a large series*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(11): p. 4123-9.
32. Reimondo, G., et al., *Evaluation of the effectiveness of midnight serum cortisol in the diagnostic procedures for Cushing's syndrome*. Eur J Endocrinol, 2005. **153**(6): p. 803-9.
33. Lin, C.L., et al., *Urinary free cortisol and cortisone determined by high performance liquid chromatography in the diagnosis of Cushing's syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**(1): p. 151-5.
34. Kuzu, I., et al., *The diagnostic value of late-night salivary cortisol for diagnosis of subclinical Cushing's syndrome*. Endokrynol Pol, 2016.
35. Elias, P.C., et al., *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**(6): p. 2045-51.
36. Vilar, L., et al., *[Endogenous Cushing's syndrome: clinical and laboratorial features in 73 cases]*. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2007. **51**(4): p. 566-74.
37. Invitti, C., et al., *Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(2): p. 440-8.

38. Babinska, A., et al., *Hormonal activity in clinically silent adrenal incidentalomas*. Arch Med Sci, 2012. **8**(1): p. 97-103.
39. Morio, H., et al., *Serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate in patients with asymptomatic cortisol producing adrenal adenoma: comparison with adrenal Cushing's syndrome and non-functional adrenal tumor*. Endocr J, 1996. **43**(4): p. 387-96.
40. Findling, J.W., H. Raff, and D.C. Aron, *The low-dose dexamethasone suppression test: a reevaluation in patients with Cushing's syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(3): p. 1222-6.
41. Sippel, R.S. and H. Chen, *Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas*. Surg Clin North Am, 2004. **84**(3): p. 875-85.
42. Hong, A.R., et al., *Limited Diagnostic Utility of Plasma Adrenocorticotrophic Hormone for Differentiation between Adrenal Cushing Syndrome and Cushing Disease*. Endocrinol Metab (Seoul), 2015. **30**(3): p. 297-304.
43. Guarnotta, V., et al., *The degree of urinary hypercortisolism is not correlated with the severity of cushing's syndrome*. Endocrine, 2016.
44. Odeniyi, I.A. and O.A. Fasanmade, *Urinary free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome: how useful?* Niger J Clin Pract, 2013. **16**(3): p. 269-72.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

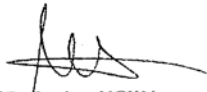
Konu: Karar hk.
Sayı: 772

16.10.2015

Sayın Prof.Dr.Fırat BAYRAKTAR,

Kurulumuz tarafından 15.10.2015 tarih ve 2320-GOA protokol numaralı 2015/23-18 karar numarası ile görüşülen " Cushing Hastalığı ve Sendromu Tanısı Alan Hastaların Tanısal Testleri, Sonuçları ve Cerrahi Uygulanan Hastaların Sonuçlarının Karşılaştırılması " konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Reyhan UÇKU
Başkan Yard.

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	2320-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/> AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Cushing Hastalığı ve Sendromu Tanısı Alan Hastaların Tanısal Testleri, Sonuçları ve Cerrahi Uygulanan Hastaların Sonuçlarının Karşılaştırılması
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Fırat BAYRAKTAR İç Hastalıkları A.D.
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2015/23-18	Tarih: 15.10.2015
	Prof.Dr.Fırat BAYRAKTAR'ın sorumlusu olduğu "Cushing Hastalığı ve Sendromu Tanısı Alan Hastaların Tanısal Testleri, Sonuçları ve Cerrahi Uygulanan Hastaların Sonuçlarının Karşılaştırılması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	katılmadı
Prof.Dr.Ş.Keçhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	katılmadı
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	katılmadı
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	katılmadı
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	katılmadı
Prof.Dr.Seviç ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	katılmadı
Prof.Dr.Mukaddes GEMİŞTEKİN	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	katılmadı
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	katılmadı
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	katılmadı
Doç.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	katılmadı
Doç.Dr.Şeyda Seren İNTEPELİER	Hemşirelik Yönetimi	DEU Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	katılmadı
Doç.Dr.Sefa KILIBDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	katılmadı
Prof.Dr.Sevdi ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	katılmadı
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	katılmadı
Melmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	DEU Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	katılmadı