



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**CUSHİNG HASTALARININ KLİNİK SEMPTOM VE BULGULARININ REMİSYON  
VE NÜKS İLE İLİŞKİSİ**

**DR. AYLİN BEKİROĞLU**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**UZMANLIK TEZİ**  
**KOCAELİ, 2022**

**TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. BERRİN ÇETİNARSLAN ARSLAN**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**CUSHİNG HASTALARININ KLİNİK SEMPTOM VE BULGULARININ REMİSYON  
VE NÜKS İLE İLİŞKİSİ**

**DR. AYLİN BEKİROĞLU**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ  
KOCAELİ, 2022**

**TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. BERRİN ÇETİNARSLAN ARSLAN  
İÇ HASTALIKLARI A.B.D. BAŞKANI: PROF. DR. SADETTİN HÜLAGÜ**

**KÜ GOKAEK 2020/03.26 2021/43**

**2022**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	3
TEŞEKKÜR .....	5
KISALTMALAR .....	6
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	9
TABLolar DİZİNİ .....	10
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	11
2. GENEL BİLGİLER.....	12
2.1. Cushing Sendromu .....	12
2.2. Cushing Sendromunun Epidemiyolojisi ve Prognozu.....	12
2.3. Normal Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aksı ve Glukokortikoidler.....	13
2.3.1. Kortizol Sentezi ve Metabolizması.....	14
2.3.2. Glukokortikoidlerin ve Kortizolün Etki Mekanizması .....	17
2.4. Cushing Sendromunun Etiyolojisi.....	22
2.4.1. İyatrojenik Cushing Sendromu (Ekzojen Cushing Sendromu).....	22
2.4.2. Endojen Cushing Sendromu.....	23
2.4.2.1. ACTH Bağımlı Cushing Sendromu .....	23
2.4.2.2. ACTH Bağımsız Cushing Sendromu .....	26
2.5. Cushing Sendromunda Klinik Semptom ve Bulgular .....	27
2.6. Cushing Sendromu Tanısı .....	34
2.6.1. Tanıda Kullanılan Tarama Testleri .....	35
2.6.1.1. 24 Saatlik İdrarda Serbest Kortizol Ölçümü (UFC).....	35
2.6.1.2. Düşük Doz Deksametazon Supresyon Testi (DST) .....	36
2.6.1.3. Gece Tükrük Kortizolü (LNSC) ve Gece Plazma Kortizol Düzey Ölçümü ....	36
2.7. Cushing Sendromunda Tedavi.....	42
2.7.1. Cerrahi Tedavi .....	42
2.7.2. Radyoterapi .....	43
2.7.3. Medikal Tedavi .....	43
2.7.3.1. Santral Etkili İlaçlar .....	44
2.7.3.2. Adrenal Etkili İlaçlar .....	44
2.7.3.3. Glukokortikoid Reseptör Antagonisti .....	45
2.8. Cushing Sendromunda Takip .....	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	47

3.1. İstatistiksel Yöntem .....	48
4. BULGULAR .....	49
5. TARTIŞMA .....	65
6. SONUÇ .....	73
7. ÖZET .....	74
8. ABSTRACT .....	76
9. KAYNAKÇA .....	78



## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bana her zaman yardımcı olan, ilgi ve desteğini her zaman hissettiğim, değerli görüş ve önerileriyle bana ışık tutan, tecrübe ve bilgi birikimiyle destek olan değerli hocam ve tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Berrin ÇETİNARSLAN'a,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitim sürecimde, bizlere eğitim ve çalışma koşullarımız anlamında en iyiyi sağlamak için çalışan rektörümüz, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Sadettin HÜLAGÜ'ye

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma,

Bilgi ve tecrübeleriyle her türlü yardım ve ilgilerini eksik etmeyen yandal uzmanlık asistanlığı yapan abi ve ablalarım, özveriyle çalışan hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman bana destek olan; Dr. Elif İlhan, Dr. İpek Şahin, Dr. Meryem Özoğlu, Dr. Anıl Demirpehlivan, Dr. Fazlı Fatih Doğrusöz ve Dr. Zerrin Düzgören başta olmak üzere tüm mesai arkadaşlarıma,

Sevgili arkadaşlarım Oya Yazgan ve Büşra Ökten'e,

Tüm öğrenim hayatımda bilgimi, tecrübemi veya motivasyonumu artırarak yaşamıma katkı sağlamış olan, ismini saymadığım tüm öğretmenlerime,

Beni yetiştiren anne ve babama, şefkatini ve sevgisini her zaman hissettiğim babaannem ve dedeme, sevgili kardeşim Aysu Bekiroğlu ve tüm aileme,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi iletiyorum.

Dr. Aylin Bekiroğlu

Kocaeli, 2022

## **KISALTMALAR**

**3 $\alpha$ -HSD:** 3 $\alpha$ -hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi

**11 $\beta$ -HSD1:** 11beta-hidroksisteroid dehidrogenaz 1 enzimi

**11 $\beta$ -HSD2:** 11beta-hidroksisteroid dehidrogenaz 2 enzimi

**ACTH:** Adrenokortikotropik hormon

**AIDS:** Kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromu

**AIMAH:** ACTH bağımsız makronodüler adrenal hiperplazi

**AIP:** Aryl hydrocarbon receptor interacting protein

**aPTT:** Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

**AVP:** Arjinin vazopressin

**BİPSS:** Bilateral inferior petrozal sinüs örnekleme

**BT:** Bilgisayarlı tomografi görüntüleme

**CBG:** Kortikosteroid bağlayıcı globülin

**CDKN1B:** Cyclin dependent kinase inhibitör 1B

**CRH:** Kortikotropin releasing hormon

**CS:** Cushing Sendromu

**CYP11A1:** Sitokrom P450 enzim üst ailesi, aile 11, alt aile A, polipeptit 1

**CYP11B1:** Sitokrom P450 enzim üst ailesi, aile 11, alt aile B, polipeptit 1

**CYP11B2:** Sitokrom P450 enzim üst ailesi, aile 11, alt aile B, polipeptit 2

**DHEA-S:** Dehidroepiandrosteron sülfat

**DM:** Diyabetes mellitüs

**DNA:** Deoksiribonükleik asit

**DST:** Deksametazon supresyon testi

**FDG:** 18-flurodeoksiglukoz

**FIPA:** Ailesel izole hipofiz adenom

**FSH:** Folikül stimülan hormon

**GC:** Glukokortikoidler

**GNAS1:** Guanine nucleotide binding protein alfa subunit 1

**GnRH:** Gonadotropin releasing hormon

**GR:** Glukokortikoid reseptörleri

**GR $\alpha$** : Glukokortikoid reseptör alfa  
**GR $\beta$** : Glukokortikoid reseptör beta  
**GREs**: Glukokortikoid yanıt elementleri  
**GTK**: Gece tükürük kortizolu  
**HDL**: Yüksek yoğunluklu lipoprotein  
**HPA**: Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı  
**HPLC**: High performans likit kromatografi  
**IL-6**: İnterlökin 6  
**LDL**: Düşük yoğunluklu lipoprotein  
**LH**: Lüteinizan hormon  
**L-OCT**: 6-mCi oktreatid görüntüleme  
**MEN2a**: Multiple endokrin neoplazi tip 2a  
**MEN2b**: Multiple endokrin neoplazi tip 2b  
**MEN4**: Multiple endokrin neoplazi tip 4  
**MR**: Mineralokortikoid reseptörleri  
**MRG**: Manyetik rezonans görüntüleme  
**MSH**: Melanosit stimüle edici hormon  
**MTC**: Medüller tiroit kanseri  
**NO**: Nitrik oksit  
**OGTT**: Oral glukoz tolerans testi  
**OPG**: Osteoprotegerin  
**PET**: Pozitron emisyon tomografi  
**PIT**: Hipofizer  
**PRKAR1A**: Protein kinase CAMP-dependent type 1 regulatory subunit alpha  
**PPNAD**: Primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık  
**PVN**: Hipotalamik paraventriküler nukleus  
**RANKL**: Receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand  
**REM**: Rapid eye movements  
**SCN**: Suprakiazmatik nukleus  
**SMO**: Standartize mortalite oranı

**TSC1:** Tübero skleroz kompleks subunit 1

**USK:** 24 saatlik idrarda serbest kortizol ölçümü

**USP8:** Ubikütin spesifik proteaz 8 gen

**VLDL:** Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

**WNT:** Wingless sinyali

**YDDST:** Yüksek doz deksametazon supresyon testi





## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1:</b> Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının ultradian ritmi ile glukokortikoidlerin ritmi ...	14
<b>Şekil 2:</b> Adrenal steroidogenez yolağı .....	15
<b>Şekil 3:</b> Kortizol ve kortizon dönüşümü .....	16
<b>Şekil 4:</b> Kortizol metabolizması .....	17
<b>Şekil 5:</b> Glukokortikoidlerin lipid metabolizması üzerine etkileri .....	20
<b>Şekil 6:</b> Glukokortikoidlerin sağlıklı insandaki etkileri .....	21
<b>Şekil 7:</b> Cushing sendromundaki klinik bulgular .....	27
<b>Şekil 8:</b> Supraklaviküler dolgunluk, aydede yüzü .....	29
<b>Şekil 9:</b> Cushing sendromu taramasında gece tükürük kortizolü kullanımı .....	37
<b>Şekil 10:</b> Cushing sendromunda tanı algoritması .....	40
<b>Şekil 11:</b> Cushing sendromunun ayırıcı tanısında algoritma .....	41

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> Endojen Cushing sendromunun etiyolojik sınıflandırılması.....	23
<b>Tablo 2:</b> Cushing hastalığı ile görülebilen genetik sendromlar.....	25
<b>Tablo 3:</b> Cushing sendromunda belirti ve bulgular.....	33
<b>Tablo 4:</b> Endocrine Society kılavuzlarına göre riskli hastalara göre tercih edilmesi önerilen tarama testleri.....	38
<b>Tablo 5:</b> Cushing sendromu tedavisinde kullanılan ilaçlar.....	46
<b>Tablo 6:</b> Hastaların takip ve remisyon süreleri ile ilgili tablo.....	50
<b>Tablo 7:</b> Remisyona giren hasta grubu ile remisyona girmeyen hasta grubunun tanı yaşı ve cinsiyete göre dağılımı (hipofizer CS hastaları).....	50
<b>Tablo 8:</b> Semptom ve bulguların sınıflandırılması ve görülme sıklıkları.....	51
<b>Tablo 9:</b> Adipoz doku dağılımındaki değişikliklerin gruplara göre dağılımı.....	52
<b>Tablo 10:</b> Metabolik bulguların gruplara göre dağılımı.....	53
<b>Tablo 11:</b> Dermatolojik bulguların gruplara göre dağılımı.....	54
<b>Tablo 12:</b> Kardiyovasküler bulguların gruplara göre dağılımı.....	55
<b>Tablo 13:</b> Reprodüktif sistem bulgularının gruplara göre dağılımı.....	56
<b>Tablo 14:</b> Kas-iskelet sistemi bulgularının gruplara göre dağılımı.....	57
<b>Tablo 15:</b> Nörokognitif bulguların gruplara göre dağılımı.....	58
<b>Tablo 16:</b> Remisyona giren grupta sık görülen semptom ve bulguların remisyona girmeyen grup ile karşılaştırılması.....	59
<b>Tablo 17:</b> Remisyona giren grupta nadir görülen semptom ve bulguların remisyona girmeyen grup ile karşılaştırılması.....	60
<b>Tablo 18:</b> Hipofizer ve sürrenal Cushing sendromlu hastaların semptom ve bulguları.....	61
<b>Tablo 19:</b> Hipofizer Cushing sendromlu hastaların adenom boyutları ile postoperatif remisyon durumlarının karşılaştırılması.....	62
<b>Tablo 20:</b> Hipofizer makroadenom ve mikroadenomlu hastalar arasında farklılık gösteren bulgular.....	63
<b>Tablo 21:</b> Nüks eden ve nüks etmeyen hastalar arasında farklılık gösteren bulgular.....	64

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Cushing Sendromu (CS), ekzojen veya endojen yolla yüksek kortizol seviyelerine kronik maruziyet olmasıyla meydana gelen klinik bulgu ve semptomlar topluluğudur<sup>1</sup>. Yıllık insidansı milyonda 1,8 ile 3,2 arasında değişmektedir<sup>2</sup>. Hastalardaki mortalite genel popülasyona göre artmıştır ve başarılı tedavi sonrasında bile sağkalımın düşük olabileceği gösterilmiştir<sup>3</sup>. Tedavide ilk seçenek kortizol sekresyon odağına cerrahi yolla müdahale etmektir. Literatürde cerrahi sonrası remisyon oranları %70-80 arasında olup nüks oranları %5-21 arasında değişmektedir. Nükslerin yaklaşık yarısı cerrahiyi takip eden ilk 15. ile 50 .ay arasında olmaktadır<sup>4</sup>.

Literatürde cerrahi sonrası remisyonun başarısını ön görebilecek belirteçler ile ilgili kesin bir görüş yoktur. Remisyonu tahmin edebilmek için daha önce yapılan çalışmalarda yaş, cinsiyet, tümör boyutu, postoperatif adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol seviyeleri, tümörün invazyon durumu, tümörün histolojik olarak ACTH ile pozitif boyanması gibi faktörler<sup>5</sup>, nüksü ön görmek için ise tanı sırasındaki yaş, cinsiyet, postoperatif kortizol seviyelerinin kullanılması önerilmiştir.<sup>6,7</sup>

Cushing sendromunun klinik semptom ve bulguları ile remisyonun ilişkisini ortaya koyan yeterli sayıda araştırma yoktur. Çalışmamızda, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Hipofiz polikliniğinde ve Kocaeli Üniversitesi Hipofiz Araştırma Merkezi'nde tanı alıp tedavi ve takipleri yapılan Cushing sendromu hastalarının demografik ve klinik özellikleri incelenerek, hastaların klinik bulgu ve semptomlarının postoperatif remisyonla ilişkisi ve nüks eden hastalarda ise nüks ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Cushing Sendromu

Cushing sendromunun tarihçesinde, Harvey Cushing 20. Yüzyılın başında hızlı gelişen santral obezite, arteryel hipertansiyon, proksimal kas güçsüzlüğü, diyabetes mellitus, oligomenore, hirsutizm, ciltte incelme ve ekimoz ile karakterize bir hastalık olan poliglandüler sendrom terimini ortaya sürmüştür. Cushing, bu sendromun adrenal kanser ilişkili olduğunu düşünmekle birlikte hipofiz bezi ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür. Araştırma yıllarında hastalarından birine kranyotomi yapıp hipofizde bir tümör saptamıştır<sup>8</sup>. Zamanla elde edilen bulgular doğrultusunda hastalığa hipofiz bezinin küçük bazofilik adenomlarının sebep olabileceğinin görülmesi üzerine poliglandüler sendrom, Cushing hastalığı olarak anılmaya başlanmıştır<sup>9</sup>.

Cushing hastalığı hipofiz adenomu kaynaklı yüksek kortizol seviyelerini tanımlamaktadır<sup>10,11,12</sup>. Cushing sendromu ise bundan farklı olarak çeşitli nedenlere bağlı hiperkortizolizmi ifade etmektedir.

### 2.2. Cushing Sendromunun Epidemiyolojisi ve Prognozu

Cushing sendromunun yıllık insidansı 0,2-5/1000000 iken, prevalansı çeşitli popülasyonlarda yaklaşık 39-79/1000000'dur. Kadın: erkek oranı 3:1 ve medyan tanı yaşı 41'dir<sup>13</sup>.

Hastalığın tarihsel seyri ve prevalansı yeterli geniş çapta çalışmaların olmaması sebebiyle tam olarak bilinmemektedir. Popülasyonun genelindeki insidansı ve prevalansı ile ilişkili veriler azdır<sup>14</sup>. Klinik bulgularının bir kısmı tip 2 diyabetes mellitus, metabolik sendrom ve polikistik over sendromu gibi durumlarla benzerlik göstermektedir. Bu sendromların insidansında son yıllarda hızlı bir artış olması hem insidanda gerçek bir artışın hem de farkındalıkta artış olmasının bir sonucudur. Bu sebeple de önümüzdeki yıllarda Cushing sendromunun daha erken fark edilip, tanı konulmasında da artış beklenmektedir<sup>15</sup>.

Modern tedavi çağından önce tedavisiz kalan Cushing sendromu hastalarının %50'si tanıdan sonraki 5 yıl içinde hayatını kaybetmekteydi<sup>16</sup>. Günümüze kadar çeşitli etkili tedaviler tanımlanmıştır. Buna rağmen tedavi edilmiş Cushing sendromu hastalarında mortalite oranları özellikle de remisyona girmeyen vakalarda halen yüksektir<sup>17</sup>.

Aktif Cushing sendromundaki devamlı hiperkortizolizm, standardize mortalite oranında (SMO) 2,8-16 kat artışla ilişkilidir. Tedavi sonrası kortizol seviyesinin normalleştirilmesi ile SMO'da düşüş sağlanmaktadır. Bu hastalarda kardiyovasküler hastalık

riski popülasyon geneline göre 5 kat artmıştır ve bu durum artmış mortalitedeki ana faktördür. Yine Cushing hastalarında %85'e varan oranlarda hipertansiyon gözlenmesi kalp hastalığı, inme ve diğer vasküler hastalıklar için risk artışına neden olmaktadır<sup>18</sup>. Ölümün sık sebepleri arasında iskemik kalp hastalığı, pulmoner emboli, septik komplikasyonlar yer almaktadır<sup>19</sup>.

Cushing sendromu yüksek mortalite ve morbidite oranları ile ilişkilidir<sup>19</sup>. Kontrolsüz diyabetes mellitus ve hipertansiyonu olan, yaşa göre beklenmeyen osteoporozu olan hastalar risk taşımakta olup, bu grupların CS açısından taranması önerilmektedir<sup>20</sup>.

### **2.3. Normal Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aksı ve Glukokortikoidler**

Glukokortikoidler homeostaz, metabolizma, büyüme ve gelişme, bilişsel işlevler, inflamatuvar süreçler gibi farklı hücrel görevlerin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bunun dışında çevresel değişimlere adaptasyonda, stres cevabında ve immün modülasyonda da önemli rolleri vardır<sup>21</sup>.

Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı (HPA) hipotalamus, hipofiz bezi ve adrenal bezden meydana gelir. HPA aksı kortikotropin releasing hormon (CRH), adrenokortikotropik hormon (ACTH), glukokortikoidler (GC) gibi hormonların salınımını düzenler<sup>22</sup>.

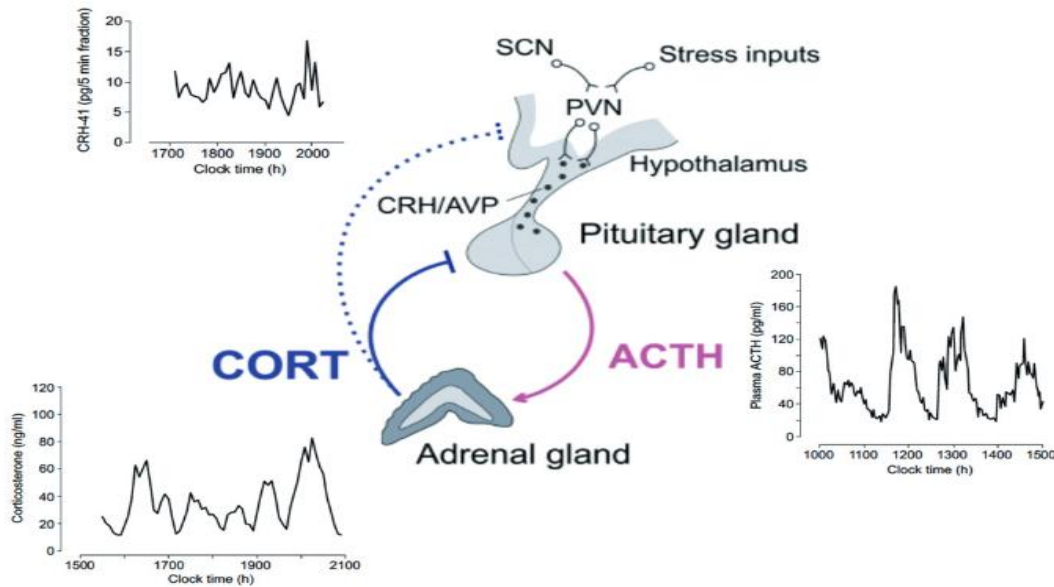
Hipotalamusun paraventricüler nükleusu CRH ile arjinin vazopressin (AVP) sekrete eden nöronları içerir ve bu aksın ana bileşenidir. CRH ve AVP hipofiz bezini, ilişkili G protein aracılı reseptörleri ile uyararak ACTH salınımını sağlar. ACTH adrenal korteksi uyarır ve zona fasikulatadan glukokortikoidlerin sentez ve salınımı sağlanır. İnsanlardaki ana glukokortikoid kortizoldür. Glukokortikoidler, glukokortikoid reseptörleri (GR) ve mineralokortikoid reseptörleri (MR) aracılığı ile metabolik, fizyolojik ve davranışsal yanıtları başlatır. HPA aksı negatif feedback mekanizmasıyla düzenlenmektedir<sup>22</sup>.

HPA aksı, gece yarısı aktive olur ve gün içinde aktivite azalarak akşam saatlerinde homeostatik denge sağlanır<sup>23</sup>. HPA aksının sekretuar aktivitesi 24 saatlik sürekli uyanıklık sırasında korunan güçlü bir sirkadian ritme bağlıdır. Ancak normal fizyolojik şartlarda, insanlardaki ACTH/kortizol sekresyon zamanının uyku ritmine ve uyanıklığa göre düzenlenmiş olması uykunun HPA aksının aktivitesinde bağımsız bir sirkadian faktör olduğunu göstermektedir. Tipik olarak, ACTH/kortizol konsantrasyonu uykunun ilk saatlerinde minimum diurnal seviyesine gelirken (kortizol nadir), bu hormonların konsantrasyonu uykunun ikinci yarısından başlayarak uyanma sırasında maksimum diurnal seviyesine ulaşmaktadır<sup>24</sup>. Plazma kortizol seviyesi gece (saat :01:00'de) en düşük seviyesine

ulaşmaktadır<sup>24</sup>. HPA aksı ayrı olarak nonREM-REM (non rapid eye movements- rapid eye movements) uyku döngüsünden de etkilenmektedir. Bu döngü uyku sırasında nonREM ve REM periyotlarından oluşan farklı uyku süreçlerini tanımlamaktadır ve her biri yaklaşık 90 dakika sürmektedir. ACTH ve kortizol özellikle nonREM dönemlerinde salgılanmakta iken REM uykusunda hipofiz hormon sentezi inaktive olur ve bu da ACTH ve kortizolün plazma seviyesinde azalmaya neden olur. Salgılamamın az olduğu periyot sonrası ilk noktürnal artış üçüncü nonREM periyoduna denk gelir. Daha sonrasında hormon salınımı dördüncü ve beşinci nonREM uykusunda artış gösterir<sup>24</sup>.

HPA aksında CRH, saatte 1 ile 3 sıklığında pulsatil olarak sekrete edilmektedir ve bu da genellikle ultradian ritim olarak adlandırılmaktadır. Bu ultradian ritmin sıklığı stres ile ilişkili olup stres sırasında artmaktadır<sup>25</sup>. HPA aksı stres dışında hipotalamus, hipofiz, adrenal bezin hastalıkları, uyku bozuklukları gibi faktörlerden etkilenebilmektedir.

**Şekil 1: Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının ultradian ritmi ile glukokortikoidlerin ritmi<sup>26</sup>**



SCN: Suprakiazmatik nukleus, PVN: Hipotalamik paraventriküler nukleus

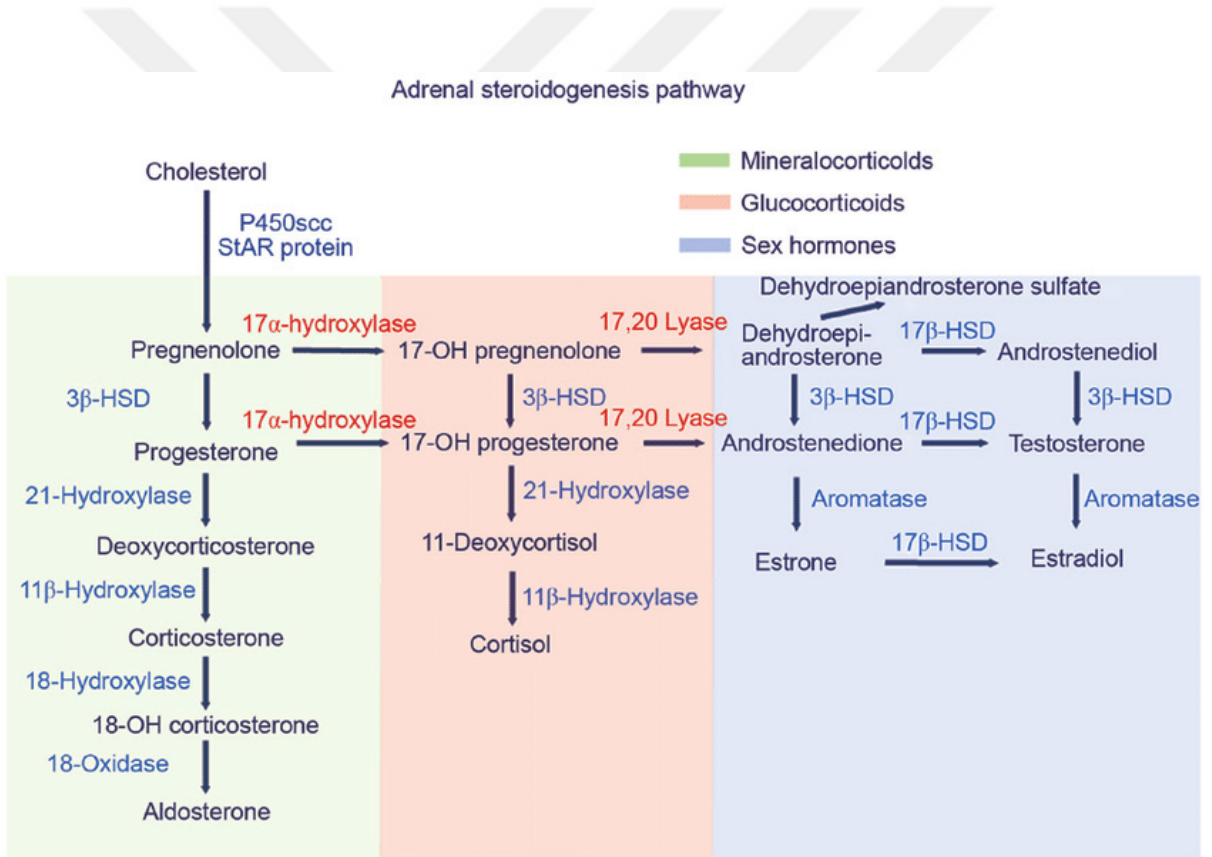
### 2.3.1. Kortizol Sentezi ve Metabolizması

Steroid hormonlar adrenal korteks, gonadlar ve plasentada de novo steroidogenez sonucu üretilmektedir. Steroidojenik dokular, kolesterolü başlangıç materyali olarak kullanarak mitokondriyal biyosentez ile pregnenolon oluşturma kabiliyetine sahiptir. Bu basamak ACTH kontrolü altındadır. Adrenal bezin korteksi 3 bölüme ayrılmaktadır. Dış kısma zona glomerulosa, orta kısma zona fasciculata, iç kısma ise zona retikularis

denilmektedir. Her bir zon farklı hormon üretimiyle görevlidir. Zona fasikulata glikokortikoid sentezinin yapıldığı kısımdır<sup>27</sup>.

Kortizol, endojen glikokortikoidler arasında en önemli yeri oluşturmaktadır. Kortizol depo edilmeden ACTH'nin kontrolü altında sekrete edilir. Enzimatik basamaklar sonucunda, pregnenolondan son ürün olarak aldosteron, dehidroepiandrostenodion ve kortizol oluşur. Adrenal bezdeki bu steroid sentez basamaklarında ilk kısıtlayıcı basamak kolesterolden pregnenolon oluşumudur<sup>28</sup>.

Şekil 2: Adrenal steroidogenez yolağı<sup>29</sup>

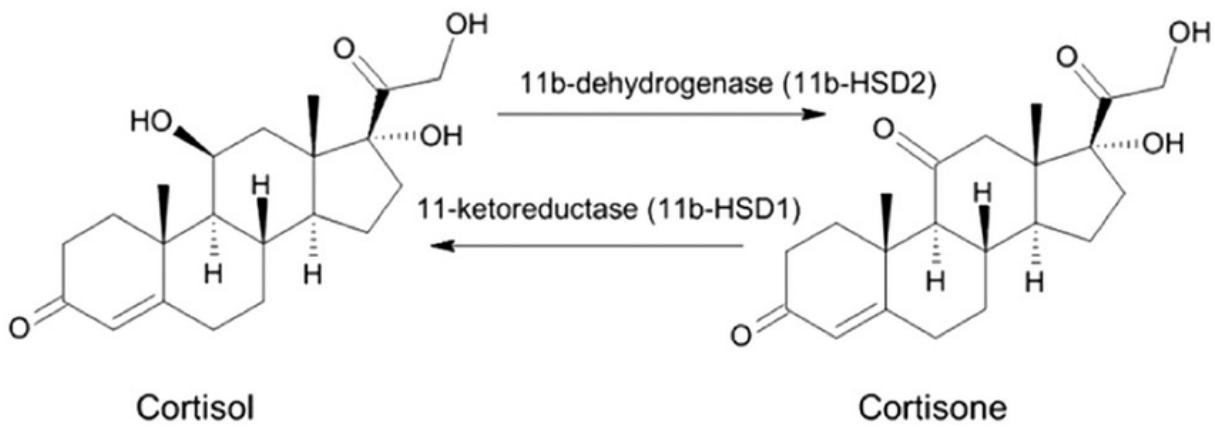


Dolaşımdaki kortizolün %90'dan fazlası kortikosteroid bağlayıcı globülin (CBG) ile bağlıdır, %10'dan azı serbest olarak dolaşır ve biyolojik olarak aktif formudur. CBG başlıca bağlayıcı protein olmakla birlikte az bir kısım ise albümine bağlanır. CBG kortizölü bağlamakta daha az kapasiteye ve daha yüksek afiniteye sahipken albümin yüksek kapasite ve düşük afiniteye sahiptir. Albumine bağlı kortizol fizyolojik olarak serbest ve aktif olarak

değerlendirilmektedir<sup>28</sup>. CBG bir alfa-1 glikoproteindir ve başlıca karaciğerde sentezlenmektedir. Yarı ömrü yaklaşık 5-6 gündür. Kortizole olan aviditesi özellikle düşük sıcaklıkta artar. İn vitro çalışmalarda sıcaklığın artmasıyla plazmadaki serbest kortizol seviyesinde artış olduğu gösterilmiştir. Yaş ve cinsiyete göre farklılık göstermemekle birlikte diurnal ritme sahip olduğunu gösteren çalışmalar vardır<sup>30</sup>. Herhangi bir inflamasyon sırasında nötrofilden salınan nötrofil elastaz kortizol bağlama aktivitesinde düşüşe neden olur ve bu sebeple inflamasyon bölgesindeki dokuya kortizol ulaştırılması sağlanır. CBG negatif akut faz reaktanı olarak davranır. İnterlökin-6 (IL-6) karaciğer hücrelerinden CBG transkripsiyonunu inhibe eder. Azalmış hepatik sentez ve artmış elastaz plazma CBG seviyesinde düşüşe sebep olarak sistemik inflamasyonlar, sepsis, ciddi yanıklar, miyokardiyal enfarktüs gibi durumlarda inflamasyonun kontrol altına alınmasını, glukoneogenez ve stres kontrolünü sağlamak için organlara yeterli kortizolün ulaştırılmasını sağlar<sup>28</sup>.

Biyolojik olarak aktif kortizol ve inaktif kortizon dönüşümü, 11beta-hidroksisteroid dehidrogenaz (11 $\beta$ -HSD) 1 ve 2 enzimleri ile reversible olarak yapılmaktadır. 11 $\beta$ -HSD1 çeşitli dokularda (büyük oranda karaciğer) inaktif kortizonu aktif kortizole çevirmektedir<sup>31</sup>. 11 $\beta$ -HSD2 ise renal korteks, kolon, tükürük bezi ve plasentada aktif kortizolü inaktif kortizona dönüştürmektedir. 11 $\beta$ -HSD2 aynı zamanda mineralokortikoid reseptörlerini kortizolden korur, çünkü kortizol aynı zamanda bu reseptörlere de mineralokortikoid hormonlar ile aynı affinite de bağlanabilmektedir<sup>32</sup>.

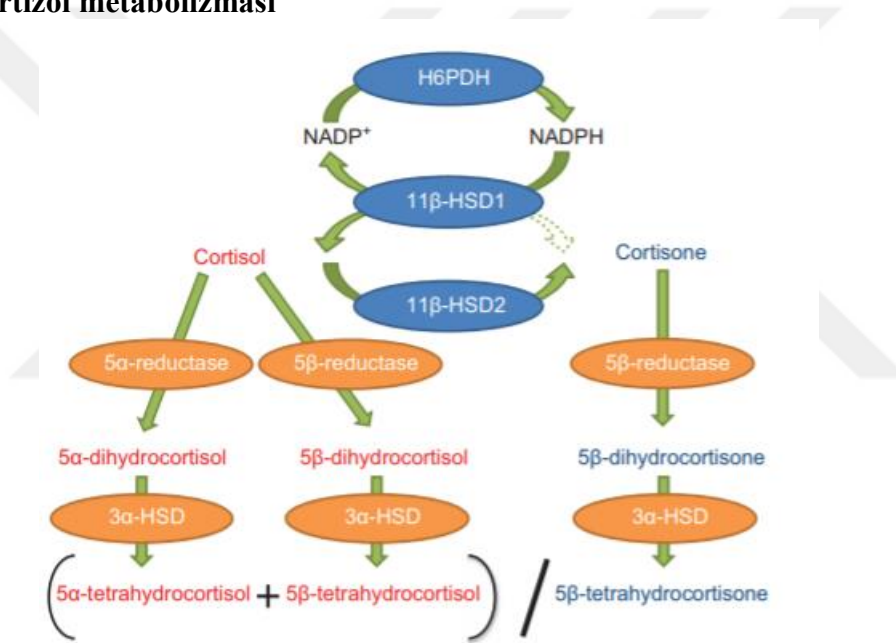
**Şekil 3: Kortizol ve kortizon dönüşümü**<sup>33</sup>





Kortizolün irreversible metabolizması karaciğerde gerçekleşir. A-ring redüktaz enzimleri ile geri dönüşümsüz metabolize olur. Bu enzimlerden, 5 $\alpha$ -redüktaz tip 1 enzimi non-genital deride, karaciğerde, beyinde, kas dokusunda ve adipoz dokunun stromal hücrelerinde bulunmaktadır. 5 $\alpha$ -redüktaz tip 2 ise baskın olarak prostat, epididimis, seminal veziküller ve genital deride bulunur. 5 $\beta$ -redüktaz çoğunlukla karaciğerde, az miktarda da testis ve kolonda bulunur<sup>34</sup>. Enzimatik reaksiyonların sonucunda açığa çıkan redükte kortizol metabolitleri 3 $\alpha$ -hidroksisteroid dehidrogenaz (3 $\alpha$ -HSD) enzimi ile metabolize edilerek idrarla atılır<sup>35</sup>.

**Şekil 4: Kortizol metabolizması**<sup>35</sup>



### 2.3.2. Glukokortikoidlerin ve Kortizolün Etki Mekanizması

Glukokortikoidler, glukokortikoid reseptörü (GR) üzerinden etki gösterirler. Bu reseptör 777 aminoasitli olup ligand aracılı nükleer reseptör ailesindedir. Bu ailedeki diğer üyeler gibi GR transaktivasyon, DNA'ya bağlanan ve liganda bağlanan fonksiyonlara sahip olan bir yapıdadır. GR $\alpha$  ve GR $\beta$  olmak üzere iki izoformu vardır. GR $\beta$  steroid bağlama özelliğine sahip değildir ve GR $\alpha$  için dominant negatif inhibitör olarak davranmaktadır. Ancak bu inhibisyonun olabilmesi için GR $\beta$  ekspresyonunun GR $\alpha$ 'ya göre artması gerekmektedir ve net fonksiyonu tam olarak aydınlatılamamıştır. GR, ligandının yokluğunda başlıca sitoplazmada inaktive multi-protein kompleksi olarak bulunmaktadır. Hücre içine glukokortikoidlerin girip ligand bağlama bölgesine bağlanmasıyla GR yapısal değişikliğe

uğrar. Multi-protein kompleksi ayrılarak GR'ünün nükleer translokasyonu gerçekleşir. Nükleus içinde GR, glukokortikoid yanıt elementleri (GREs) denilen DNA sekansına bağlanır ve karşılığında gen aktivasyonu sağlanır<sup>36</sup>.

GR isoformları neredeyse tüm dokularda bulunmaktadır<sup>37</sup>. Glukokortikoidler, embriyonik gelişim sırasında akciğer gelişiminde ve timositlerin apoptozisinde rol oynar. Gelişme sırasında her iki cinsiyette gonadların oluşumunda etkilidir. Aynı zamanda GR sinyallerinin uterin epiteli etkileyerek östrojen sinyal yolağı ile birlikte pro ve anti-inflamatuar etki ile implantasyonda da görevli olduğu gösterilmiştir<sup>38</sup>.

Santral sinir sisteminde stres aracılı sinyaller GR ile iletilmektedir. şizofreni, ilaç bağımlılığı, posttravmatik stres bozukluğu ve duygu durum bozukluklarında glukokortikoid seviyelerinde artış görülmüştür<sup>39</sup>. Reseptör sayısı beyindeki anksiyete davranışlarıyla pozitif yönde koreledir. n beyindeki GR, HPA aksının regülasyonunda ve stres altındaki davranışlarda grevliken, amigdaladaki reseptörlerin hafıza edinimi ile korku koşullanmasında rol oynadığı gösterilmiştir<sup>38</sup>.

Kardiyovasküler sistemde, miyositler üzerine anti-apoptotik ve anti-inflamatuar etkileri bulunmaktadır<sup>40</sup>.

İmmün sistemde antijen sunucu hücrelerin maturasyonu ve toleran hale gelmelerinde etkilidirler. Antijen sunucu hücrelerin migrasyonu ve apoptozunu kontrol ederler<sup>41</sup>. Makrofajların nötrofil fagositozunu arttırlar<sup>42</sup>. Aynı zamanda hücre adezyon molekül ekspresyonunu azaltarak nötrofillerin inflamasyon dokusuna migrasyonunu azaltırlar<sup>43</sup>. T hücreleri üzerine etkilerine bakıldığında, proinflamatuar T hücrelerinin apoptozisini uyarırken düzenleyici T hücrelerine pozitif yönde etkilerler<sup>44</sup>. Aynı zamanda B hücrelerinden antikor üretimini baskılayarak çeşitli otoimmün hastalıklar ve B hücre ilişkili malignitelere immün düzenleyici etki gösterirler<sup>45</sup>.

Solunum sisteminde havayolu epitelinde inflamasyona neden olan transkripsiyon faktörlerinin aktivitesini inhibe ederler<sup>38</sup>.

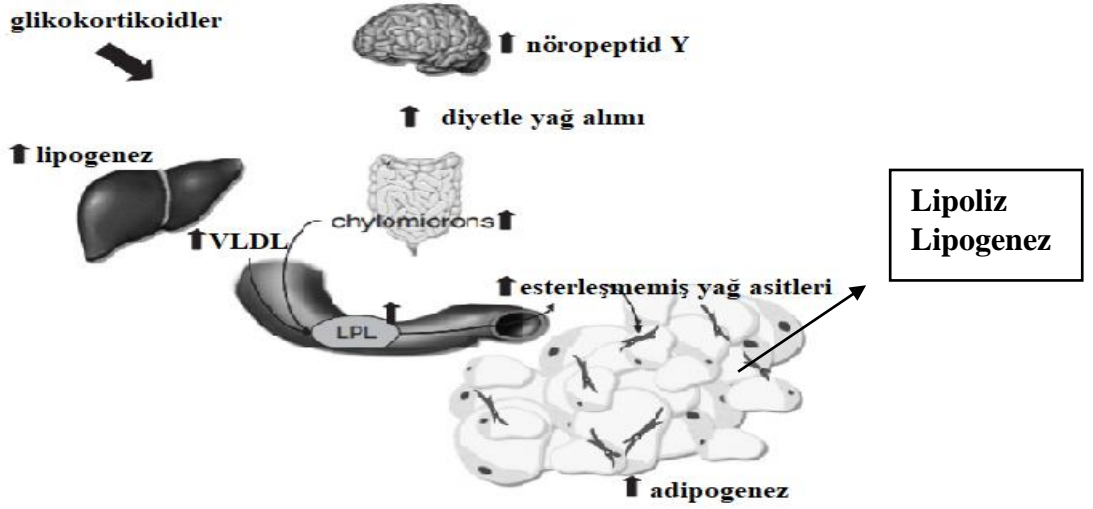
Metabolizma ve enerji homeostazını kontrol ederler. Glukokortikoid sinyali özellikle stres sırasında karaciğerli glikojenoliz ve glukoneogenez için uyararak glukoz artışı sağlar<sup>38</sup>. Karaciğerde protein sentezini arttırlar hipertrofik etki gösterirler. Glikojenoliz karaciğer dışında kas dokusunda da gözlenir. Dokulara glukoz ve aminoasit alımını azaltırlar, adipoz dokuda lipolizi uyarırlar. Kas dokusunda aminoasit alımını azaltıp protein yıkımını uyarırlar.

Net sonuç olarak hiperglisemi, negatif nitrogen dengesi ve yağ kaybı oluşur. Bununla birlikte hiperglisemi sebebiyle insülin salınımı uyarılır ve bu metabolik değişikliklerin bir kısmı geri çevrilir. Kortizolün az miktardaki mineralokortikoid etkisiyle bir miktar sodyum retansiyonu yapma etkisi de vardır<sup>46</sup>.

Fibroblast inhibisyonu yaparlar. Bu sebeple yara dokusunda hiperplazi ve kollagen formasyonunu azaltırlar<sup>47</sup>. Glukokortikoidlerin yara dokusunda olan katabolik etkileri vitamin A ile antagonize edilir<sup>48</sup>.

Glukokortikoidlerin adipoz dokuda lipolizi uyarmalarına karşın plazma seviyelerinde artış olması durumunda adipoz dokuda kütle artışına sebep oldukları gösterilmiştir. Bunun nedeni olarak başlıca adipokin ve bazı hormonların salınımıyla adipojenik etki oluştuğu görülmüştür. Glukokortikoidlerin etkisine bağlı 11 $\beta$ -HSD1 enziminin uyarılmasıyla visseral yağ akümüasyonu gerçekleşmektedir. Glukokortikoidler aynı zamanda nöropeptid Y gibi besin alımını uyarıcı nörotransmitterleri de artırır. Sonuç olarak artmış kalori alımıyla oluşan pozitif enerji dengesi ve yağ asit döngüsündeki artış adipoz doku akümüasyonuna katkıda bulunmaktadır. Glukoproteinlerin lipoprotein lipaz enziminin aktivitesini arttırdığı bilinmektedir. Bu enzim trigliserid hidrolizini sağlayarak dolaşımdaki şilomikron ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) miktarını artırır. Aynı zamanda kortizol, preadipositlerin olgun adipositlere dönüşümünü uyarır. Tüm bu etkiler sonucunda adiposit dokuda hiperplazi ve hipertrofi meydana gelmektedir<sup>49</sup>.

**Şekil 5: Glukokortikoidlerin lipid metabolizması üzerine etkileri** <sup>49</sup>

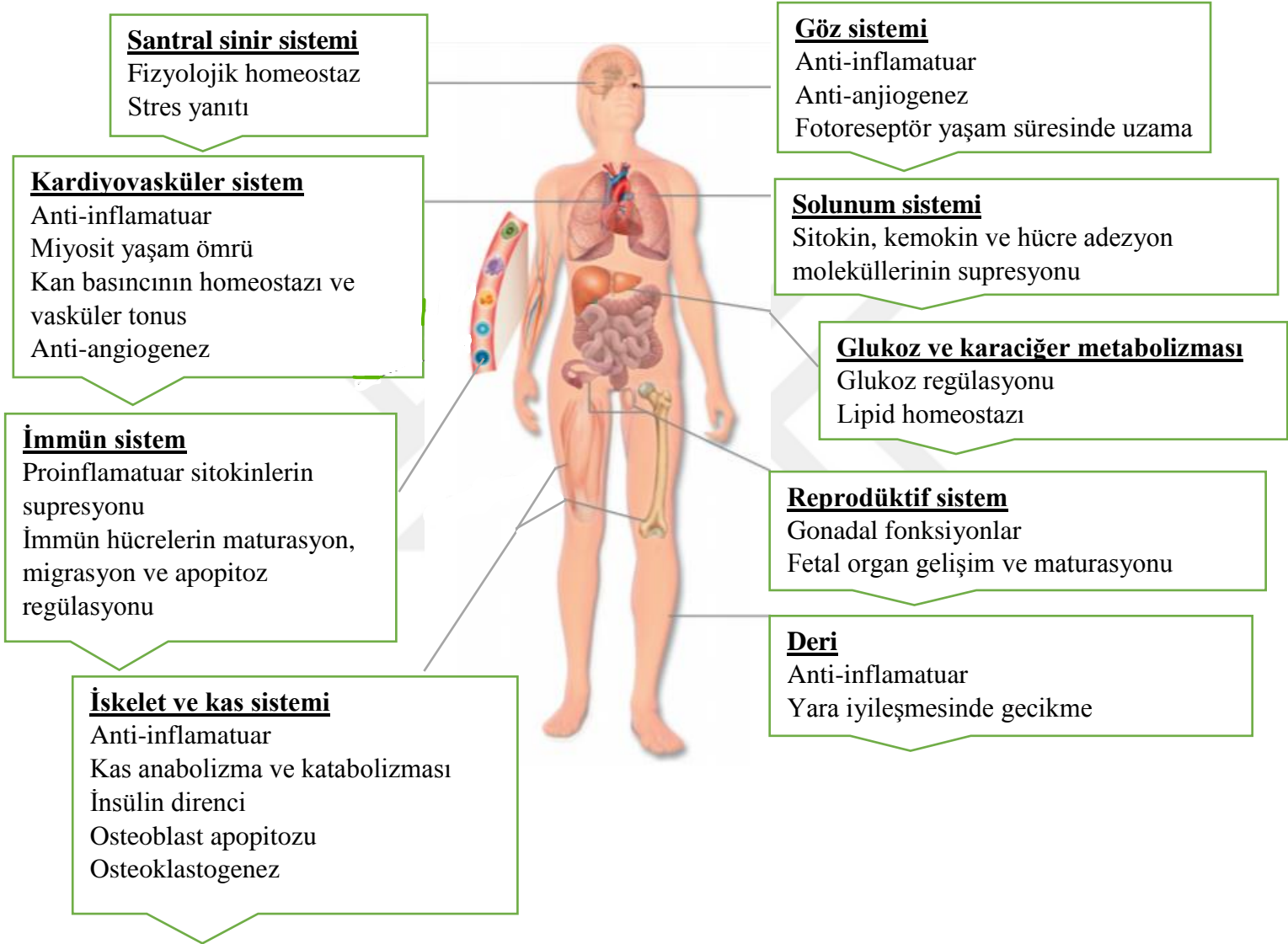


Kas ve iskelet sistemine bakıldığında, glukokortikoidler kemiklerde RANKL(receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand)/OPG (osteoprotegerin) ve Wnt sinyali (wingless sinyali) üzerinden rezorpsiyona yol açar<sup>50,51</sup>. Osteoklastlar üzerine direk etki ederek yaşam sürelerini uzatır<sup>52</sup>. Kemik üzerine genel etkileri osteblast ve osteositlerin apoptozisi, osteoklastogenezde artış, damarlanmada azalma ve azalmış besin alımı şeklinde açıklanabilir<sup>53</sup>. Kaslarda herhangi bir hasar sırasında immün sistem ve inflamatuvar sistem o bölgeyi tamir için uyarılmaktadır. Glukokortikoidler kaslardaki enerji homeostazını anabolizma ve katabolizmayı arttırarak, proteolizi uyarıp rejenerasyonu inhibe ederek etkiler. Miyojenik hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını engelleyerek iskelet ve kas rejenerasyonunu bozarlar<sup>54</sup>. Aynı zamanda glukokortikoidler insülin direnci ve kas atrofisi ile ilgili gen transkripsiyonunu aktive ederler<sup>55</sup>.

Kortizol, kan damarlarında katekolaminlerin vazokonstrüktör etkilerini arttırmaktadır. Yapılan bir çalışmada hastalara intravenöz yoldan norepinefrin, kortikosteroid uygulamasından önce ve 24 saat sonra verilmiştir. Sonucunda ise alınan vazopressör yanıtın steroid sonrası daha fazla olduğu görülmüştür. Buna benzer çeşitli insan ve hayvan çalışmalarında benzer etkiler raporlanmıştır. Vasküler düz kaslardaki 11 $\beta$ -HSD enzim aktivitesinin bu duruma katkı sağladığı görülmüştür. Böbrekteki kortizolden inaktif kortizon dönüşümü daha az miktardaki aldosteronun reseptörlerine bağlanma şansını arttırmaktadır. Kortizonun kortizole göre mineralokortikoid ve glukokortikoid reseptörlerine bağlanmada

daha az aktif olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda kortizol, anjiotensin II aktivitesini de arttırarak vasküler tonus üzerine etki etmektedir<sup>56</sup>.

**Şekil 6: Glukokortikoidlerin sağlıklı insandaki etkileri** <sup>38</sup>



## 2.4. Cushing Sendromunun Etiyolojisi

Cushing sendromu endojen veya ekzojen sebepli hiperkortizolizm kaynaklı ortaya çıkabilmektedir<sup>57</sup>.

### 2.4.1. İyatrojenik Cushing Sendromu (Ekzojen Cushing Sendromu)

Cushing sendromunun en sık sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. Çoğunlukla anti-inflamatuar etkileri sebebiyle tercih edilen uzun süreyle yapılan kortikosteroid tedavilerinin (tabletler, inhalerler, nazal spreyler, cilt kremleri dahil) kaçınılmaz yan etkilerinden biridir. Suprafizyolojik doz olan günlük 7,5 mg üzerindeki prednizon dozlarında risk artar. Bazı hastalık tedavilerinde terapötik etkinin sağlanması için gerekli olan glukokortikoid dozları çok yüksek kortizol sekresyonuna eş değerdir. Örnek olarak 80 kg ağırlığında bir hasta için gerekli olan 1 mg/kg/gün prednizon tedavi dozu 320 mg kortizole eşdeğer olup bu da fizyolojik değer 16 kat fazlasına denk gelmektedir. Bu ilaçlar lenfositler, deri, kaslar, kemikler ve karaciğerdeki reseptörleri etkileyip bir takım yan etkiler aracılığıyla iatrojenik Cushing sendromunun ortaya çıkmasına neden olur<sup>58</sup>.

Sentetik glukokortikoidler dışında AIDS (kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromu) kaşeksi tedavisi, meme, rahim ve prostat kanseri tedavisinde kullanılan bir progestasyonel ilaç olan megestrol asetatın glukokortikoid aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Birden fazla CS, adrenal yetmezlik ve hiperglisemi vakalarına sebep olduğu raporlanmıştır<sup>59,60</sup>. Literatürde karaciğerde P450 sistemini inhibe ederek kortizol metabolizmasını etkileyen itrakonazol, ritonavir gibi ilaçların birlikte kullanımının risk artışına sebep olduğu gösterilmiştir<sup>61,62</sup>.

Sentetik glukokortikoidlerin çoğu CBG ile belirgin bağlanma göstermez. Plazmada sıklıkla albümine bağlı ya da serbest halde dolaşırlar. Kortizole göre, GR'ne daha yüksek affiniteleri vardır. Bu ajanlarla yapılan tüm tedavilerde semptomların oluşması tedavi dozu ve süresine bağlıdır. Psikiyatrik etkiler, insomni ve iştah artışı ilk uygulama sonrası saatler içinde görülebilir. Cushingoid görünümün ortaya çıkması ve osteoporozun görülmesi haftalar ile aylar arasında olabilmektedir. Sendromun ortaya çıkması genellikle suprafizyolojik dozları gerektirse de renal transplant hastalarında yapılan bir çalışmada 5 mg/gün olan prednizon dozlarında bile görülebildiği raporlanmıştır<sup>63</sup>.

Tanı koymak kolay olmakla birlikte Münchhausen sendromunda olduğu gibi kortikosteroid alımı bilinmeyen kişilerde tanı zorlanabilir. Sentetik kortikosteroid alan kişilerde tetkikler sırasında ACTH ve kortizol seviyeleri düşük bulunur, eğer hidrokortizon kullanıyor ise kortizol seviyeleri yüksek, ACTH seviyesi düşük bulunacaktır. Yine uzun etkili

glukokortikoid kullananlarda tedavi kesiminden sonra da ACTH ve kortizol seviyeleri düşük çıkacaktır<sup>58</sup>.

## 2.4.2. Endojen Cushing Sendromu

Endojen Cushing sendromu ACTH bağımlı ve ACTH bağımsız olmak üzere ikiye ayrılabilir. ACTH bağımlı CS %80'lik kısmı oluştururken ACTH bağımsız CS ise vakaların %20'sini oluşturmaktadır<sup>64</sup>.

### 2.4.2.1. ACTH Bağımlı Cushing Sendromu

ACTH bağımlı Cushing sendromunun en sık sebebi %80 oranla hipofizer Cushing hastalığıdır<sup>65</sup>. Diğer sebepler arasında ise ektojik ACTH sendromu ve CRH üreten tümörler yer alır<sup>66</sup>. Ektojik ACTH sendromu çeşitli malignitelereki tümör dokularından veya farklı organların endokrin tümörlerinden ACTH salgılanmasıyla ortaya çıkar<sup>67</sup>. Bu olaya paraneoplastik Cushing sendromu da denilmektedir. Bazen de CRH sekresyonu yapan tümörler bu duruma sebep olmaktadır<sup>68</sup>.

**Tablo 1: Endojen Cushing sendromunun etiyolojik sınıflandırılması**<sup>69</sup>

<b>ACTH-bağımlı Cushing sendromu (%80-85)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Cushing hastalığı</li><li>• Ektojik ACTH sendromu</li><li>• Ektojik CRH sendromu</li></ul>
<b>ACTH-bağımsız Cushing sendromu (%15-20)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>Adrenal adenom</b></li><li>▪ <b>Adrenal hiperplazi sendromları</b><ul style="list-style-type: none"><li>I) <b>Makronodüler hiperplazi</b> (multipl nodül ve çap &gt;1cm)<ul style="list-style-type: none"><li>Bilateral makroadenomatöz hiperplazi (BMAH)</li><li>Çocuklukta bilateral makroadenomatöz hiperplazi (c-BMAH)</li><li>ACTH-Bağımsız makronodüler adrenokortikal hiperplazi (diffüz makronodüler adrenokortikal hastalık) (MMAD)(AIMAH/MMAD)</li></ul></li><li>II) <b>Mikronodüler hiperplazi</b> (multipl nodül ve çap&lt;1cm)<ul style="list-style-type: none"><li>İzole primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık (i-PPNAD)</li><li>Carney komplekse eşlik eden primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık (c-PPNAD)</li><li>İzole mikronodüler adrenokortikal hastalık (i-MAD)</li></ul></li></ul></li><li>▪ <b>Adrenal karsinom</b><ul style="list-style-type: none"><li>Sporadic (Her yaşta)</li><li>Sendromik</li><li>Brezil variant</li></ul></li></ul>

Cushing hastalığı benign monoklonal hipofizer kortikotrop adenomlardan kaynaklanır. Adenomdan fazla miktarda ACTH sekresyonu olur ve bunun sonucunda adrenal bezlerden suprafizyolojik düzeyde glukokortikoid salınımı gerçekleşir. Kortizoldeki anormal artış plazmadaki kortizolün fizyolojik diurnal seviyelerini bozup hipotalamustan CRH salınımını

negatif feedback etkiyle inhibe eder. Ancak adenomun kendisi endojen kortizole bağı inhibisyona rölatif direnç gösterir. Sonuç olarak Cushing hastalığında azalmış CRH sekresyonu ile artmış ACTH seviyeleri izlenir. Prevalansı milyonda 39,1 kişidir, insidansı ise yılda 1 milyon kişide 1,2-2,4 arasında değişmektedir. Erişkinlerdeki ortalama tanı yaşı 4. dekata denk gelmekteyken (kadınlarda ortalama yaş 30,5, erkeklerde 37,1) pediatrik popülasyonda ortalama yaş yaklaşık 13'tür. Puberte öncesi, kadın erkek oranı 1:1 iken erişkinlerde bu oran 3:1 veya 5:1 arasında değişmektedir<sup>70</sup>. Adenomlar, %90 oranında 1 cm altında yani mikroadenom özelliğindedir<sup>71</sup>. Adenomların büyük çoğunluğu benign olmakla birlikte agresif adenomlar ya da karsinomlar literatürde gösterilmiştir<sup>72</sup>.

Cushing hastalığındaki genetik predispozisyon incelendiğinde farklı genetik bozukluklarda görülebileceği gösterilmiştir. Bunlardan biri olan, otozomal dominant olarak geçen nadir görülen bir genetik sendrom multiple endokrin neoplazi tip 1'de hiperparatiroidi, endokrin tümörler ve hipofiz adenomları görülmektedir. Bu vakaların %5-10'unda Cushing hastalığına sebep olabilen hipofizer kortikotrop adenomlar görülmektedir. Nadir görülen ailesel izole hipofiz adenom (FIPA) vakalarında aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutasyonu ile birlikte raporlanmıştır. Kortikotropinomalara üzerine yapılan yeni çalışmalarda yaklaşık %50'sinde ubikülin spesifik proteaz 8 gen (USP8) mutasyonu gözlenmiştir. CDKN1B (cyclin-dependent kinase inhibitör 1B) gen mutasyonu görülen multiple endokrin neoplazi tip 4 (MEN4) ve MEN2a ile MEN2b sendromlarında da literatürde 2 adet vaka raporlanmıştır. GNAS1 (guanine nucleotide-binding protein alfa subunit 1) gen mutasyonu görülen McCune-Albright sendromunda birkaç vaka, PRKAR1A (protein kinase CAMP-dependent type 1 regulatory subunit alpha) gen mutasyonu olan Carney kompleksiyle 1 vaka, TSC1 (tüberoz skleroz kompleks subunit 1) ve TSC2 (tüberoz skleroz kompleks subunit 2) gen mutasyonunun sebep olduğu tüberoz skleroz kompleksiyle 2 vaka raporlanmıştır<sup>73</sup>.



Genetik sendromlar	Genetik mutasyonlar	Fonksiyon	Klinik bulgular
Carney kompleksi	PRKAR1A	Tümör supresör gen	Miksomalar, noktasal deri pigmentasyonları, schwannomalar, endokrin tümörler
DICER1	DICER1	Tümör supresör gen	Hipofizer blastom, multinodüler guatr, kistik nefroma, sertoli-leydig hücre tümörleri ve diğer nadir sarkom ve displaziler
FIPA	AIP	Tümör supresör gen	2 veya daha fazla aile üyesinde herhangi bir sendromik özellik olmaksızın görülen hipofizer adenom
McCune-Albright	GNAS	Onkogen	Poliostatik fibröz displazi, ciltte cafe-au-lak lekeleri, endokrin bezlerin hiperfonksiyonu
MEN1	MEN1	Tümör supresör gen	Hiperparatiroidizm, hipofizer adenomlar, nöroendokrin tümörler
MEN2A	RET	Onkogen	Paratiroid adenomları, medüller tiroit karsinomları ve feokromasitomalar
MEN2B	RET	Onkogen	Medüller tiroit kanseri, feokromositoma, multiple mukozal nöromalar, intestinal ganglionöromalar ve marfanoid görünüm
MEN4	CDKN1B	Tümör supresör gen	MEN1 benzeri
Tübero skleroz kompleksi	TSC1/TSC2	Tümör supresör gen	Çeşitli organlarda multiple hamartomlar
X geçişli adrenal hipoplazi	NR0B1	Net bilinmiyor	Adrenal hipoplazi ve hipogonadotropik hipogonadizm

**Tablo 2: Cushing hastalığı ile görülebilen genetik sendromlar**<sup>73</sup>

Paraneoplastik Cushing sendromu, ektopik ACTH sekresyonu yapan çeşitli tümörlerden kaynaklanır. Büyük çoğunluğu sporadiktir ve erişkin dönemde gözlenir. MEN1 sendromunda görülebilen ACTH sekrete eden timik nöroendokrin tümörler gibi ailesel geçişli vakalar da tanımlanmıştır. Yine ailesel geçişli Von Hippel-Lindau sendromunda görülebilen pankreatik nöroendokrin tümörlerden kaynaklanabilir<sup>74</sup>. Ektopik ACTH sekresyonu en sık olarak toraks kaynaklı nöroendokrin tümörlerde görülür. Bunun dışında küçük hücreli akciğer karsinomu, özellikle akciğerin, timusun ve gastrointestinal sistemin karsinoid tümörleri,

adacık hücre tümörleri, feokromasitoma ve medüller tiroid karsinomları sebepler arasında yer almaktadır. Daha az sıklıkla paraganglioma, nöroblastoma, prostat, meme, böbrek, mide, over, melanomlar, kolon, lösemiler ve anorektal maligniteler ile görülebilmektedir. Yapılan bir çalışmada ektopik Cushing sendromuna %45 oranla en sık akciğer kaynaklı (>%25 bronşial karsinoid tümörler, %20 küçük hücreli akciğer kanseri ve adenokarsinomlar en sık olmak üzere) tümörlerin sebep olduğu gösterilmiştir. Akciğerden sonra timüs ve pankreas tümörleri diğer sık görülen nedenleri oluşturmaktadır. Bu hastalarda plazmadaki ACTH ve kortizol seviyeleri çok yüksek olup semptomların ortaya çıkma süresi kısadır. Klinik fenotip atipik olabilir<sup>75</sup>.

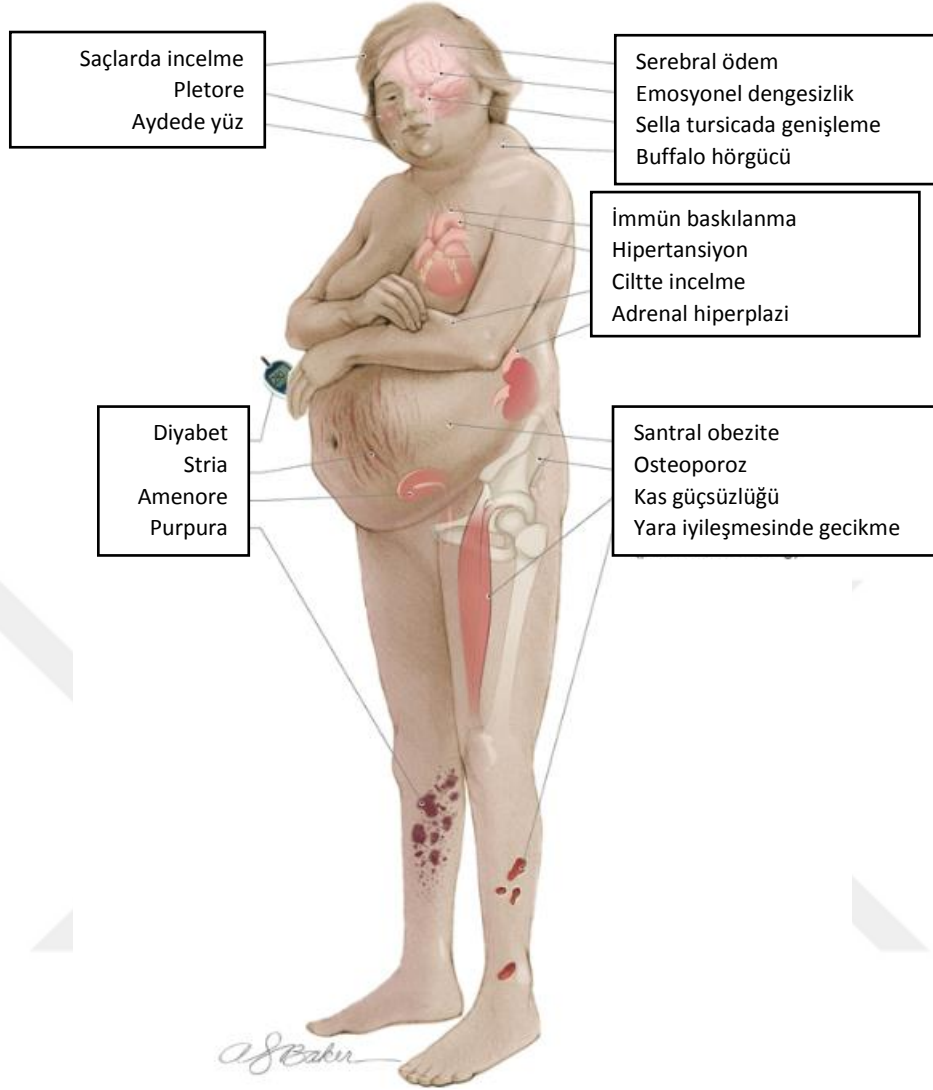
#### **2.4.2.2. ACTH Bağımsız Cushing Sendromu**

ACTH bağımsız Cushing sendromu endojen Cushing nedenlerinin % 15-20'lik kısmını oluşturur. Çoğunlukla unilateral adrenal tümörler, daha nadiren bilateral adrenal hiperplazi sebebiyle ortaya çıkar. Unilateral tümörlerin %60'ını adenom, %40'ını karsinom vakaları oluşturur. Adrenokortikal karsinom nadir görülür ve yıllık insidansı milyonda 0,5-2 vakadır. Karsinomların yaklaşık %60'ı sekretuardır ve bunların da yaklaşık %65'i kortizol sekrete eden tümörlerdir<sup>76</sup>. Primer adrenal Cushing sendromunun yaklaşık %10'u primer bilateral adrenokortikal hiperplaziden kaynaklanmaktadır<sup>77</sup>. Adrenal hiperplazinin önemli alt grupları arasında primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık (PPNAD) ile varyantları primer nonpigmente mikronodüler hiperplazi ve ACTH bağımsız makronodüler adrenal hiperplazi (AIMAH) sayılmaktadır. PPNAD, Carney kompleksinin bir çeşidi olarak görülebilmektedir. AIMAH ise sporadik görülebildiği gibi MEN1 ve McCune-Albright sendromuyla birlikte izlenebilmektedir. Karsinom vakalarından sporadik olanların %25'inde TP53 mutasyonu saptanmıştır. Karsinomlar ayrıca sporadik vakaların yanı sıra bazı ailesel sendromlarla birlikte görülebilmektedir. Yumuşak doku sarkomları, meme ve beyin kanserleri ile karakterize Li-Fraumeni sendromuyla, makroglossi, hemihipertrofi, Wilms tümörü, hematoblastom ile seyreden Beckwick-Wiedemann sendromuyla birliktelik gösterebilir. MEN1 ve adenomatozis polipozis coli sendromları ile adrenal adenom ve karsinomların birlikteliği raporlanmıştır<sup>78</sup>. Nadir sebepler arasında ektopik adrenal adenom ve karsinomlar, normal veya düşük kortizol seviyeleri ile seyreden glukokortikoid hipersensivite sendromu sayılabilir<sup>79</sup>. ACTH bağımsız Cushing sendromunda patolojik dokudan primer kortizol üretimi gerçekleşir. Üretilen kortizolün feedback inhibisyonuyla CRH üretimi ve dolayısıyla ACTH salınımı azalır<sup>80</sup>.

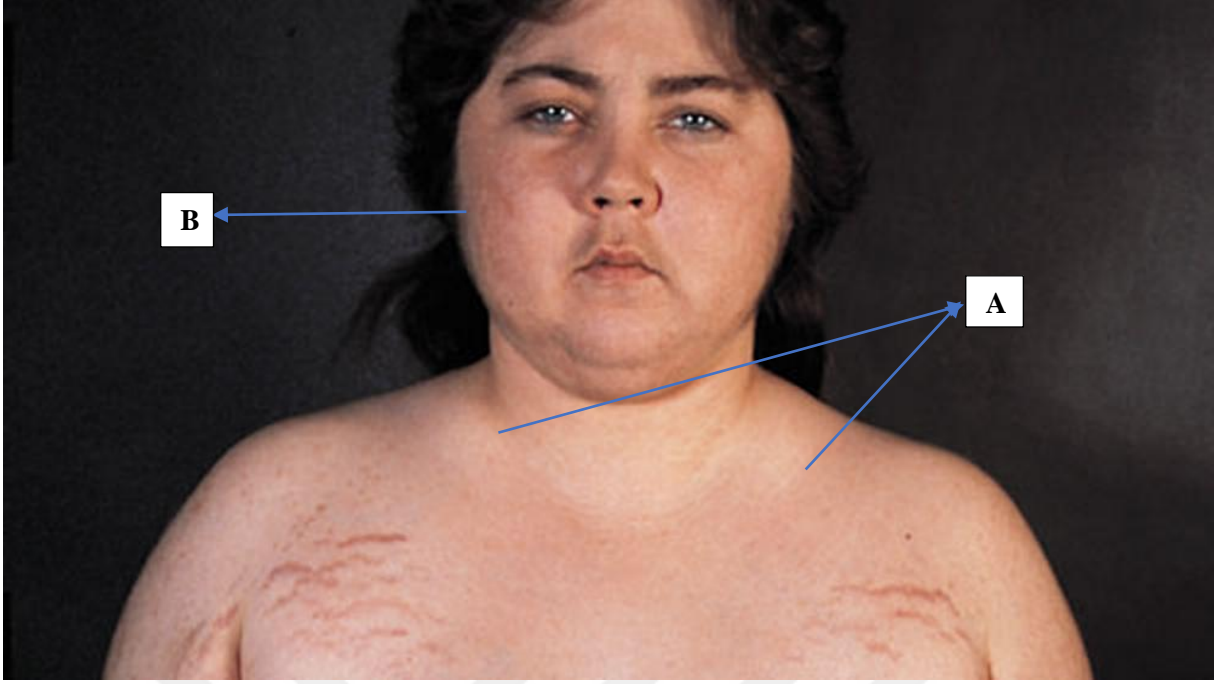
## 2.5. Cushing Sendromunda Klinik Semptom ve Bulgular

Cushing sendromundaki klinik belirtiler kortizol maruziyetinin süresi ve miktarına göre değişiklik gösterebilmektedir. Hiperkortizolizm aşırı miktarda olduğunda bulgu ve semptomlar aşikar haldedir. Genel popülasyonda yaygın olarak görülen semptomlar arasında proksimal kas güçsüzlüğü, ekstremitelerde incelme, abdomen bölgesinde, gövde ve yüzde yağlanma artışı, ciltte geniş mor renkte strialar sayılabilir. Cushing sendromunda belirtiler zamanla artış gösterebilmektedir ve tanıya birden fazla kontrol muayenesi sonucunda ulaşılabilir<sup>81</sup>. Ektopik Cushing sendromunda ciddi hiperkortizolizm olduğu için çoğunlukla tanı anında katabolik semptomlar ağırlıktadır. Bunlar arasında; ciltte mor strialar, bası yaraları, osteoporoz, hipokalemi, ödemle birlikte ciddi hipertansiyon sayılabilir. Kilo almanın aksine kilo kaybı ve yüzde incelme ile gelebilirler<sup>82</sup>.

**Şekil 7: Cushing sendromundaki klinik bulgular**<sup>70</sup>



Cushing sendromunda obezite ve ani kilo alımı en sık semptom olarak karşımıza çıkar<sup>83</sup>. Adipoz dokunun periferden santrale, özellikle de truncal ve visseral depolanma olacak şekilde yeniden dağılımı gözlenir<sup>84</sup>. Santral obezite olarak isimlendirilen bu durum CS dışında metabolik sendromun da bir komponentidir. Bu duruma kortizolün periferik metabolizması ve insülin direncinin yol açtığı düşünülmektedir<sup>85</sup>. Yüzdeki yağ dokunun artmasına bağlı aydede yüzü denilen görünüm oluşur ve yüzde aynı zamanda telenjektaziler vardır. Dorsoservikal yağ dokunun artmasıyla buffalo hörgücü oluşur. Supraklaviküler dolgunluk olarak adlandırılan ve supraklaviküler fossalarda artan yağ dokusuyla oluşan görünüm CS için spesifiktir<sup>83</sup>.



**Şekil 8: A : Supraklaviküler dolgunluk B: Aydede yüzü**  
**Kaynak : Biller B. In Atlas of Clinical Endocrinology: Neuroendocrinology and Pituitary Disease. Edited by SG Korenman (series editor) and ME Molitch. Philadelphia, Current Medicine, 2000**

Cushing sendromunda yaygın görülen belirtiler arasında cilt bulguları gelmektedir. Bu bulgular; mor renkli strialar, yüzde akneler, hirsutizm, akantozis nigrikans, mantar enfeksiyonları, hiperpigmentasyon ve kolay morarma olarak sayılabilir. Bulguların şiddeti yaş, cinsiyet, genetik ve cilt farklılıkları gibi nedenlere bağlı değişebilmektedir. Hiperkortizolizme bağlı gelişen strialar genellikle geniş (>0,5 cm) ve mor renktedir ve kilo alımına bağlı oluşabilen ince, soluk veya pembe strialardan farklıdır<sup>86</sup>. Strialar en sık olarak karın, kalça, sırtın alt tarafında, üst bacak arkasında, kolların üst kısmında ve göğüste görülmektedir. Kutanöz atrofiye bağlı olarak subkutan vaskülerize dokunun ortaya çıkması ve ciltte incelmeye görülmesiyle ekimoz, telenjektaziler ve purpuralar görülebilir. Yüzdeki akneler ve hirsutizm artmış kortizol sekresyonu ve adrenal androjen ile ilişkilidir. Püstüler akneler yüz dışında sırt ve göğüste de görülebilir. Kadınlar ve prepubertal çocuklarda saç dökülmesi görülebilmektedir<sup>87</sup>. Kadifemsi hiperpigmente kalın plaklar şeklinde görülen akantozis nigrikans sıklıkla boyun arkası, dirsekler, meme altı ve aksillada görülür ve insülin direnci ile ilgilidir. Glukoz intoleransı ve kortizol sebepli oluşan immün baskılanma sonucu yüzeysel mantar enfeksiyonları ortaya çıkmaktadır. Ek olarak ciltte oluşan yaraların iyileşmesinde gecikme ve bazen pigmentasyon artışı gözlenebilmektedir. Kortizolün büyüme faktörleri ve kollagen gen ekspresyonu üzerine yaptığı negatif etki ile yara

iyileşmesinde gecikmeyle birlikte aynı zamanda normal cilt büyüme ve yenilenmesi de aksamaktadır. Kortizoldeki artışın etkisiyle yüzde cilt altındaki perfüzyon artar ve bu da fasyal pletore denilen yüz görünümünün oluşmasına neden olur<sup>88</sup>. Hiperpigmentasyon, artmış ACTH sekresyonu sonucu ortaya çıkar. ACTH'nin, melanosit stimüle edici hormon (MSH) reseptörlerine bağlanabilmesi nedeniyle oluşur. Ektopik ACTH sendromunda görülürken adrenal cushing hastalarında izlenmez. Sıklıkla güneşe maruz kalan yüz, boyun ve el sırtında ya da basınca maruz kalabilen dirsek, diz, bel, omuzlarda izlenebilir<sup>89</sup>. Alt ekstremitelerde kapiller geçirgenlik artışına bağlı ödem görülebilmektedir.

Protein yıkımı, genel doku frajilitesiyle ilişkilidir. Çoğunlukla tendonlarda olmak üzere spontan doku rüptürleri izlenebilir. Kas yıkımı sık görülür ve karakteristik olarak proksimaldedir, özellikle alt ekstremitelerde kas atrofisi ve güçsüzlüğe neden olur. Güçsüzlük, hastanın tek başına sandalyeden kalkmasına engel olacak şiddette görülebilmektedir. Kemik yıkımı osteoporoz ile sonuçlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) kullanılarak yapılan ölçümlerde kemiklerde demineralizasyon tespit edilme oranı %40'tır. Bu durum özellikle vertebrada hassasiyete yol açmaktadır. Omurgadaki kompresyon kırıklarının direk grafide görülme yüzdeleri %20 ile %80 arasında değişmektedir ve vakaların yaklaşık yarısı sırt ağrısından yakınmaktadır. Kifoz ve boyda kısalma bu vakalarda sık görülür. Özellikle kaburgalar ve pelviste patolojik kırıklar izlenebilmektedir<sup>90</sup>.

Hastaların çoğu yüksek kan basıncına sahiptir. Erişkin hastaların yaklaşık %80'inde görülmektedir. Plazma volümü, periferik vasküler direnç ve kardiyak outputta artış olması sonucu ortaya çıkar. Kan basıncının sirkadian ritmi bozulur ve fizyolojik olarak gece olan düşüş kaybolur. Bunun yanı sıra kortizolün mineralokortikoid aktivitesi, renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonu, katekolaminler, vazopressin ve anjiyotensin II aracılığıyla olan kardiyovasküler inotropik ve pressör aktivite artışı, nitrik oksit (NO) sentezi, prostosiklin ve kinin gibi vazodilatör sistemlerin supresyonu hipertansiyonu tetiklemektedir. İnsülin direnci sebebiyle ortaya çıkan sodyum ve su retansiyonu, artmış sempato-adrenal sistem aktivasyonu sebepler arasında sayılmaktadır. Aynı zamanda baş-boyun bölgesindeki artmış yağlanma ve kilo alımı, ekstratorasik havayolundaki kaslardaki miyopati sonucu uyku apnesi görülebilmekte ve hipertansiyonu kötüleştirilmektedir<sup>91</sup>. Hipertansiyon bazen ciddi seviyede olup kardiyak hipertrofi ve konjestif kalp yetmezliğine sebep olmaktadır. Lipit metabolizması ve koagülasyon sistemindeki hasarlar arteriyel ve venöz tromboz görülme

riskinde artışa neden olmaktadır<sup>92</sup>. Kardiyovasküler komplikasyonlar bu hastalıktaki en önemli ve en sık morbidite ve mortalite nedenidir<sup>93</sup>.

Cushing hastalığında koagülasyon sistemindeki değişiklikler; artmış prokoagülan faktör üretimi ve sonuç olarak koagülasyon kaskadının aktivasyonu ile aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) azalma, fibrinolitik kapasitede bozulma ve pıhtı erime zamanında artış olarak sayılabilmektedir<sup>94</sup>.

Glukoz metabolizması Cushing sendromunda sıklıkla bozulmuştur. Periferik dokulardan glukozun alınması, lipolizin baskılanması ve endojen glukoz üretiminin azalmasını sağlayan insüline karşı direnç gelişir. Artmış kortizol; lipoliz, lipogenez ve proteolize sebep olur. Bozulmuş insülin sekresyonu ve hiperglisemi ortaya çıkar<sup>95</sup>. Hastaların yaklaşık %22'sinde tip 2 diyabetes mellitus (tip 2 DM) görülmektedir<sup>96</sup>. Dislipidemi, glukoz metabolizma bozukluğuna göre daha az görülmekle birlikte kardiyovasküler riski arttırdığı için önemlidir. Dolaşımdaki VLDL ve LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) seviyesinde artış sonucu trigliserid ve total kolesterol seviyelerinde artış gözlenir. HDL (Yüksek yoğunluklu lipoprotein) seviyeleri değişiklik gösterebilmektedir. Yapılan çalışmalarda Cushing sendromunda %20 oranında karaciğer yağlanması görülebildiği gösterilmiştir<sup>97</sup>.

Kortizol ve adrenokortikal androjen artışı gonadal fonksiyonları baskılamaktadır. Kadınların çoğunda oligomenore, amenore görülmektedir ve infertilite sıklıkla, testesteron seviyelerinde artış gözlenebilir. Erkek hastalarda azalmış gonadal fonksiyon sonucu testesteronda azalma izlenir. Bu da libido kaybı ve azalmış seksüel performansa yol açar. Her iki cinsiyette de kortizole bağlı azalmış gonadotropin releasing hormon (GnRH) sekresyonu sonucu lüteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormon (FSH) seviyelerinde düşüş görülebilir. Sonuç olarak hipogonadotropik hipogonadizm izlenebilir<sup>98</sup>. Aynı zamanda erkek hastalarda cinsel organlarda kılınmada azalma ve testis boyutlarında küçülme görülebilmektedir<sup>99</sup>.

Nefrolitiazis, Cushing hastalığının komplikasyonlarından birini oluşturur ve hastaların yaklaşık %15'inde görülmektedir. Patogenetik mekanizma net olarak bilinmese de hiperkortizolizme bağlı oluşan hiperkalsiüri ve bunun sonucunda oluşan renal taş formasyonu ile ortaya çıktığı öne sürülmektedir. Aynı zamanda bu hastalarda obezite, sistemik arteriyel hipertansiyon ve diyabetes mellitus görülebilmesi, riski arttırmaktadır.

Yine kortizol artışına bağlı olarak görülen hiperürükozüri ve hipersistinüri sebepler arasında sayılmaktadır<sup>100</sup>.

Cushing sendromunda hastalar hem aktif hastalık döneminde hem de iyileşme döneminde bağışıklık sistemindeki çeşitli değişimlerden etkilenmektedir. Kortizol etkisine bağlı oluşan immün sistemdeki baskılanma çeşitli sistemik ve fırsatçı enfeksiyonların görülme riskinde artışa sebep olur. Enfeksiyonlar, kardiyovasküler komplikasyonlar ile birlikte ölümlerin en sık nedenlerini oluşturur<sup>101</sup>. Fungal enfeksiyonlar en sık görülenlerdir ve bunun sebebi glukokortikoidlerin fungal proliferasyon üzerine ve gastrointestinal sistemden dolaşıma translokasyonda direkt etkilerinin olmasıdır<sup>102</sup>. Bu hastalar aynı zamanda ciddi, uzamış ve dissemine viral enfeksiyonlar için risk altındadır<sup>103</sup>. Bakteriyel ve fırsatçı enfeksiyonların görülmesi kortizol seviyeleri ile ilişkili olup ektopik Cushing sendromunda daha şiddetli görülmektedir. Tüberküloz özellikle latent tüberküloz reaktivasyonu nadiren görülmektedir<sup>104</sup>.

Psikolojik bozukluklar yaygın görülür ve kortizol seviyesinden bağımsızdır. Genellikle anksiyete, duygu durum bozukluğu, çabuk sinirlenme ve yersiz öfori gibi hafif formlarda görülmektedir. Uyku bozukluğu sıktır. Depresyon, manik bozukluklar, halüsinasyonlar ve intihar gibi şiddetli formlar da izlenebilmektedir. Kısa zamanlı hafıza ve bilişsel fonksiyonda azalma sık görülür ve bu durum geçici beyin atrofisi ile ilişkilidir<sup>10</sup>.

Hipofizer makroadenom sonucu gelişen Cushing sendromunda kortizol etkilerine ek olarak makroadenomun yapmış olduğu etkiler de gözlenir. Bunlar sıklıkla; baş ağrısı, görme bozukluğu, koku almada bozulma ve tümörün büyüklüğüne bağlı yapmış olduğu basıya göre halsizlik, kusma, infertilite gibi hipopituitarizm bulgularıdır<sup>105</sup>. Nadiren, hipofizer adenomdaki ani büyümeye bağlı oluşan hemoraji, enfarkt veya ikisinin bir arada olduğu hipofizer apopleksi durumu meydana gelir. Bilinç durumunda değişiklik, ani görme bozukluğu veya kaybı, ani baş ağrısı ve endokrin yetmezlik bulgular arasındadır<sup>106</sup>.

Kronik hiperkortizolizmin klinik bulguları çok çeşitli formlarda karşımıza gelebilmektedir. Obezite, yüksek kan basıncı ve psikolojik bozukluklar gibi sık görülenlerde sebep nadiren Cushing sendromudur. Anormal yağ dağılımı ve protein yıkımına bağlı belirtiler ise Cushing hastalığı için en spesifik bulgulardır. Bazı hastalarda tek bir semptom tüm tabloyu ele geçirebilmektedir. Hastaların romatoloji veya psikiyatriye yönlendirilmesi, aylar ya da yıllarca Cushing sendromuna sahip olduğunun anlaşılabilmesi nadir değildir<sup>107</sup>.



Adrenal steroid üretimi ve ACTH sekresyonunda ritmik dalgalanmalarla seyreden siklik Cushing sendromunda semptomların görülme şekli değişebilir. Bir veya birden fazla semptom ve bulgu ile ortaya çıkabilir. Siklik dalgalanmalar birkaç günden birkaç aya kadar değişiklik gösterebilir. Hastalarda rekürren ödem şikayeti görülebilir<sup>108</sup>.

Adrenal insidental adenomların yaklaşık %20'sinde subklinik Cushing sendromu görülebilir<sup>109</sup>. Subklinik Cushing sendromunda hastaların belirgin hiperkortizolizm kliniği olmaz, daha önceden herhangi bir adrenal hastalıktan şüphelenilmeksizin adenom insidental olarak bulunur ve yapılan tetkiklerde ACTH bağımsız hiperkortizolizm vardır<sup>110</sup>.

Kronik alkolizm gibi bazı durumlarda HPA aksında meydana gelen aktivasyona bağlı fizyolojik hiperkortizolizm görülebilmektedir. Bu fenomen pseudo CS olarak isimlendirilmektedir. Bu hastalar bazen klinik olarak Cushing sendromunun çoğu özelliğini gösterebilmektedir<sup>107</sup>. Kronik fizyolojik hiperkortizolizm nedenleri arasında alkolizm, alkol yoksuluk sendromu, kronik böbrek hastalığı, depresyon, nöropsikiyatrik bozukluklar, glukokortikoid direnci, kontrolsüz diyabetes mellitus, multiple skleroz, malnutrasyon, gebelik ve kronik ağır egzersiz sayılabilir. Malnutrasyon, gebelik ve kronik ağır egzersizde patolojik hiperkortizolizmin fenotipik özellikleri görülmez<sup>111</sup>.



**Tablo 3: Cushing sendromunda belirti ve bulgular** <sup>69</sup>

BELİRTİLER	Sıklığı (%)
Kilo artışı	91
Adet düzensizliği	84
Tüylenme	81
Psikiyatrik belirtiler	62
Sırt ağrısı	43
Kas güçsüzlüğü	29
Kırıklar	19
Saç dökülmesi	13
BULGULAR	
Obezite (özellikle santral obezite)	97
Pletora	94
Aydede yüzü	88
Hipertansiyon	70
Ekimoz (ciltte kolay morarma)	62
Stria (pembe - mor renkli çatlaklar;>1cm)	56
Ödem (ayak bileğinde)	50
Diabetes mellitus veya glukoz intoleransı	50
Osteoporoz	50
Böbrek taşı	15
Ciltte koyulaşma	4

## 2.6. Cushing Sendromu Tanısı

Son yıllarda endokrinologların artmış farkındalığı sayesinde hastalar klinik olarak şiddetlenmeden, daha erken dönemde tanı alabilmektedir. Ancak erken tanı klinik semptomların ortaya çıkış şekli ve baskın semptomu göre farklı uzmanlara (jinekolojik, dermatolojik, kardiyovasküler, psikiyatrik vb.) yönlendirilme yapılmasıyla gecikebilmektedir<sup>112</sup>. Özellikle hafif hiperkortizolizmi olan hastalarda nonspesifik klinik belirtiler görülebilmektedir. Kapsamlı bir anamnez ve fizik muayene sonrası ileri biyokimyasal ve radyolojik incelemeye geçilmelidir. Biyokimyasal olarak hiperkortizolizmin doğrulanması diğer tüm testlerden önceliklidir çünkü yapılacak tüm testler ancak hiperkortizolizm varlığında sensitif, spesifik ve tanı koydurucudur<sup>113</sup>. Klinik olarak CS açısından şüphe uyandıran ancak negatif tarama testleri olan kişiler 4-6 ay sonra tekrar değerlendirilmeli ve hiperkortizolizm gösterilene dek tüm invaziv işlemler ertelenmelidir. Ek hastalık varlığı, ilaç kullanımı, alkol ve madde alımı, nöropsikiyatrik durumlar biyokimyasal testlerin sonuçlarını etkileyebileceğinden ayrıntılı sorgulanmalıdır<sup>114</sup>. Klasik tarama testlerinin yanı sıra ACTH bağımlı Cushing sendromunun ayırıcı tanılarındaki serum potasyum ve bikarbonat seviyeleri kullanılabilir. Serum potasyum seviyeleri hiperkortizolizmin seviyesi ile ilişkilidir<sup>115</sup>. Serumdaki düşük potasyum

seviyeleri ektojik Cushing sendromu vakalarının yaklaşık %90'ında görülürken hipofizer Cushing hastalarında %10 oranında görülür<sup>116</sup>.

Cushing sendromu açısından taranması gereken durumlar arasında hiperkortizolemiye işaret eden tipik klinik bulguları (santral obezite, stria, ciltte atrofi ve kolay ekimoz oluşumu, proksimal kas güçsüzlüğü vb.) olanlar, adrenal insidentalomalar, travmasız kırık oluşan veya yaşla uyumsuz osteoporoz saptananlar, hipertansiyonu veya diyabeti kontrol altına alınamayanlar, metabolik sendrom, boyuna uzamanın geri kaldığı veya durduğu kilolu çocuklar sayılabilir<sup>69</sup>.

### **2.6.1. Tanıda Kullanılan Tarama Testleri**

Tanıda birinci basamakta kullanılan testler gece tükrük kortizolü veya gece serum kortizolü, 24 saatlik idrarda serbest kortizol ölçümü ve düşük doz deksametazon supresyon testidir. Testlerin yapılacağı sırada kortizolün sirkadien ritminin etkilenebileceği herhangi bir akut hastalık durumu olmamalıdır<sup>117</sup>. Rutin laboratuvar testlerinde ise nötrofili, lenfopeni, eozinopeni, hipokalemi, alkaloz, hipernatremi, hiperhomosisteinemi, düşük folat seviyeleri, düşük serum immünglobulin G, osteokalsin seviyeleri görülebilir<sup>10</sup>.

#### **2.6.1.1. 24 Saatlik İdrarda Serbest Kortizol Ölçümü (USK)**

İdrarda serbest kortizol ölçümü, dolaşımda biyolojik olarak aktif yani serbest kortizolün belirli bir süre içerisindeki direkt miktarını yansıtır. Total kortizol ölçümünde kullanılan plazma kortizol seviyesinden farklı olarak CBG miktarını etkileyen faktörlerden bağımsızdır ve hiperkortizolemi tespiti için önemli bir belirteçtir<sup>118</sup>. Ölçülen değerlerin normal aralığın 4 katından fazla çıktığı durumlar CS dışında çok nadirdir. Tek bir ölçümün düşük sensitivitesi olduğu için klinik şüphenin yüksek olduğu durumlarda 2 veya 3 ölçüm önerilmektedir<sup>99</sup>. High performans likit kromatografi (HPLC) ve tandem kütle spektrometri ölçüm yöntemleri tanısallık doğruluğu arttırdığı için önerilmekle birlikte digoksin ve karbamazepin HPLC ölçümünü etkileyip yanlış yüksek değerlerin çıkmasına sebep olabilir<sup>119</sup>. Aşırı sıvı alımının değerlerde yanlış yükseklik oluşturabileceği gözlenmiştir<sup>120</sup>. Glomerüler filtrasyon hızınının 60 ml/dk altına düştüğü renal hasar durumlarında veya az miktarda idrar toplandığında ölçümler yanlış düşük çıkabilir. İdrar volümünde kreatinin konsantrasyonuna göre düzeltme yapılmasıyla toplanan miktarın yeterli olup olmadığı hakkında fikir edinilebilir. Pseudo Cushing tablosuna yol açabilen kronik anksiyete, alkolizm, depresyon, gebelik gibi durumlarda ölçümde hafif yükseklik görülebilir. Subklinik ya da siklik Cushing sendromu gibi hiperkortizolizmin hafif olduğu veya

intermittan olduğu vakalarda tanıda fikir vermeyebilir. Bu sebeple evrensel tekli tarama testi olarak kullanılamaz<sup>121</sup>.

### **2.6.1.2. Düşük Doz Dekametazon Supresyon Testi (DST)**

Normal kişilerde suprafizyolojik dozlarda glukokortikoid alımı ACTH ve kortizol sekresyonunda negatif feedback etkiyle baskılanmaya sebep olur. Endojen Cushing sendromunda bu baskılanma olmaz. Düşük doz DST Cushing hastalığının olup olmadığı ayırımında kullanılmaktadır. Test için 1 gece öncesinde saat 23:00 ile 24:00 arasında hastaya düşük doz (1 mg) deksametazon oral tablet şeklinde verilir ve ertesi sabah saat 08:00 ile 09:00 arasında plazma kortizol seviyesi ölçülür. Test ilk kullanılmaya başlandığında sabah plazma kortizol sınırı 5 µg/dl iken son yıllarda sınırın 1,8 µg/dl olarak belirlenmesiyle testin sensitivite oranı %80 ve spesifite oranı %95'in üzerine çıkmıştır. Sınır değerin altındaki her sonuç o dönemdeki aktif Cushing hastalığını dışlamaktadır. Nadiren sağlıklı kişilerde de baskılanma olmayabilir<sup>122</sup>. Testin farklı bir yapılaş şekli ise 2 gün 2 mg şeklinde deksametazon (Liddle testi) verilmesidir. Tanı koydurma özellikleri benzerdir<sup>121</sup>. Her iki şekilde de testin spesifitesi azalmış deksametazon absorpsiyonu durumunda, hepatik deksametazon metabolizmasını arttıran alkol ve ilaçların kullanımında (barbitüratlar, fenitoin, karbamazepin, rifampisin, aminoglutetimid, methaqualon), artmış CBG varlığında (mitotan , östrojen tedavisi, gebelik) ve pseudo cushing varlığında azalır<sup>123</sup>. Karaciğer ve renal hasar varlığında deksametazon klirensi azalmış olabilir. Oral kontraseptif kullanan kadınlarda artmış CBG sebebiyle yanlış pozitiflik oranı %50 civarındadır<sup>124</sup>. Dekametazon metabolizmasını etkileyen ilaçlar ve oral kontraseptifler testlerden en az 6 hafta önce kesilmelidir<sup>69</sup>. Yeni yapılan analizlerde Cushing hastalığında %8 oranında testte yanlış negatiflik görülebildiği gösterilmiştir, bu yüzden DST testi de tamamen güvenilir değildir<sup>125</sup>.

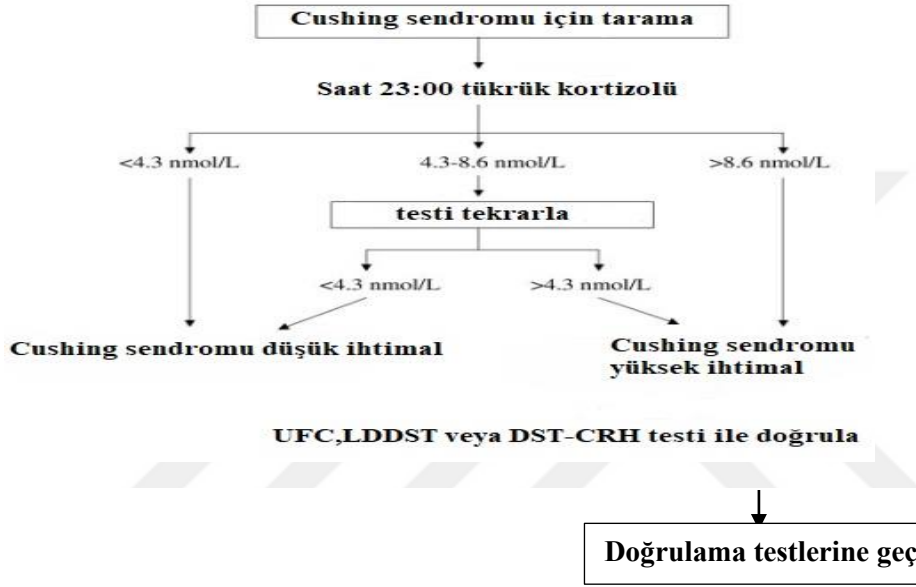
### **2.6.1.3. Gece Tükrük Kortizolü (GTK) ve Gece Plazma Kortizol Düzey Ölçümü**

Fizyolojik diurnal ritimde serum ve plazma kortizol seviyesi uyku başlangıcında en düşük seviyeye ulaşır<sup>126</sup>. Cushing sendromunda hastaların diurnal ritmi bozulmuştur<sup>127</sup>. Tükrükteki kortizol konsantrasyonu plazmadaki serbest kortizol ile yüksek oranda koreledir<sup>128</sup>.

Tükrükteki kortizol konsantrasyonu tükrük üretim miktarından bağımsızdır<sup>129</sup>. Tanıda yüksek sensitivite (%83-100) ve spesifitesi (%95-97) olduğu için son yıllarda önem kazanmıştır<sup>130</sup>. Siklik Cushing hastalarında dalgalanmalar için tekrarlayan ölçümler yapılmasına olanak sağlamasıyla kullanışlıdır. Test için kullanılan emici pamuk ağızda saat 23:00 ile 24:00 arasında en az 2-3 dk tutulmalı, işlem öncesi yemek, kan, sigara, meyan

kökü, ağız losyonu, diş macunu bulaşı olmamalı, örnek yemeklerden 2 saat sonra veya 30 dk önce alınmalıdır. Buzdolabında +4 derece korunabilir. Örnekler oda sıcaklığında 1 hafta kadar stabil kalabilir<sup>130</sup>. Normal değer aralığı her laboratuvarında değişkenlik gösterebilse de enzim immünoessay yöntemi ya da tandem kütle spektrometri yöntemi kullanıldığında sınır değer 4 nmol/L'dir. İleri yaş hastalar, diyabet ve hipertansiyonu olan hastalarda yanlış pozitiflik saptanabilir<sup>131</sup>.

**Şekil 9: Cushing sendromu taramasında gece tükürük kortizolü kullanımı**<sup>132</sup>



Cushing sendromunda kortizolün diurnal ritminin bozulması sonucu gece bakılan plazma kortizol seviyeleri normalin üzerinde saptanmaktadır. Gece hasta uyurken alınan plazma kortizolü için sınır değer 1,8 µg/dl'dir. Hasta kan alınırken uyanık ise sınır değer olarak 7,5 µg/dl'dir. Bu ölçümün %96-100 oranında sensitivitesi vardır<sup>133</sup>. Test için hastanın en az 48 saat önce interne edilmesi gerekmektedir. Cushing sendromunu dışlamak için en kullanışlı testtir<sup>134</sup>.

**Tablo 4: Endocrine Society kılavuzlarına göre riskli hastalara göre tercih edilmesi önerilen tarama testleri** <sup>135</sup>

	DST	GTK	USK
Hipertansiyon	✓	×	×
Diyabetes mellitüs	✓	×	×
Osteoporoz ve/veya kemik fraktürü	✓	×	×
Gebelik ve östro-progestinik ilaçlar	×	✓	✓
Anti epileptik ilaçlar	×	✓	✓
Renal yetmezlik (şiddetli)	✓	✓	×
Siklik cushing sendromu	×	✓	×
Subklinik CS (adrenal insidentaloma)	✓	×	×
Çocuklar ve adölesanlar	✓	✓	✓

DST: Deksametazon supresyon testi GTK: Gece tükrük kortizolü USK: 24 saatlik idrarda kortizol

Pseudo CS ile hafif hiperkortizolizmi olan hastaların ayırımında deksametazon/CRH testi ve desmopressin stimülasyon testleri kullanılabilir. Hipofizer kortikotrop adenomlar, vasopressin reseptörleri eksprese edebilirler bu sebeple desmopressin verilen Cushing hastalarında ACTH sekresyonu uyarılabilir. Ancak fizyolojik hiperkortizolizmi olan kişilerde böyle bir durum izlenmez. Testin uygulanmasında hastaya 10 uq desmopressin intravenöz yolla uygulanır. Uygulamadan önce ve uygulama sonrası 15., 30., ve 60. Dakika plazma ACTH ve kortizol seviyelerine bakılır. ACTH seviyelerinde 6 pmol/L'den fazla artış olması test için anlamlıdır. Sensivitesi %75-87, spesifitesi %90-91 arasındadır. Deksametazon-CRH testinde ise ilk gün saat 12:00'de başlanarak 6 saatte bir 0,5 mg deksametazon hastaya 2 gün boyunca verilir; son dozdan 2 saat sonra 1 µg/kg CRH verilir. CRH verilmesinden 15 dakika sonra bakılan plazma kortizol değeri 1,4 µg/dl ve üzerinde olması tanı koydurucudur<sup>111</sup>.

Cushing sendromu hastalarında hiperkortizolizm değişken olabileceğinden kortizol ölçümü için yapılan gece tükrük kortizolü ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol testinin en az 2 kez yapılması önerilmektedir. Sirkadian ritmin bozuk olabildiği vardiyalı işçiler, depresyondaki kişilerde gece tükrük kortizol ölçümü güvenilir olmayabilir. Tüm testlerin hasta bazında limitasyonları göz önüne alınarak değerlendirilmesi yapılmalıdır. Birinci basamak tarama testlerinde en az 2 testin pozitif olması ileri basamak testlerin yapılmasını gerektirir.

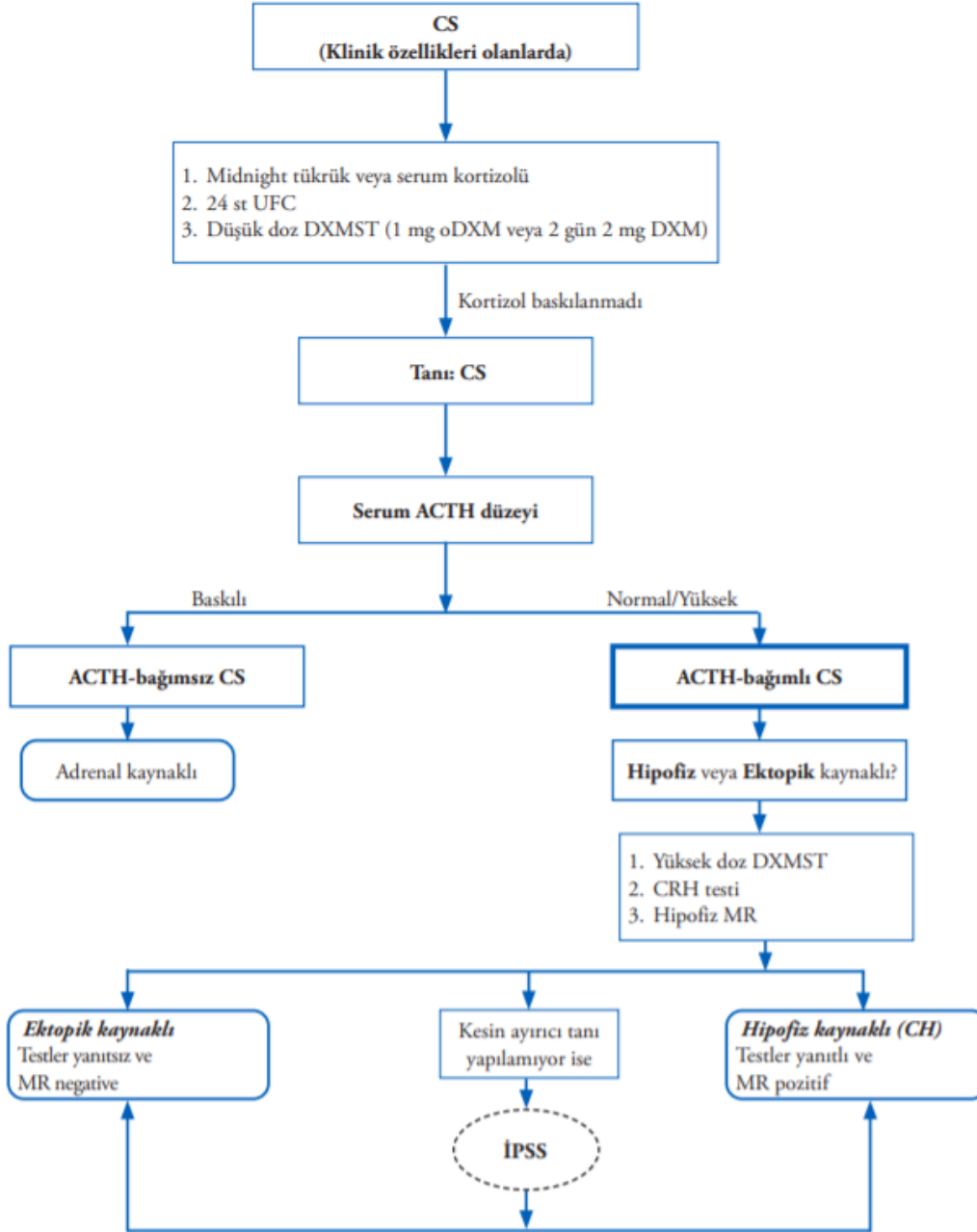
Cushing sendromu tanısına karar verildiğinde ileri basamak testlere geçilir. İlk olarak hormon üretiminin kaynağını belirlemek amacıyla ACTH ölçümü yapılır. Sabah bakılan plazma ACTH düzeyinin 15 pg/ml üzerinde olması ACTH bağımlı CS anlamına gelirken, <5 pg/ml altındaki değerler genellikle adrenal kaynaklı Cushing sendromunda görülür<sup>66</sup>. Bununla birlikte adrenal Cushing hastalarının yaklaşık %30'unda serum ACTH seviyeleri normal izlenebilir<sup>136</sup>. Özellikle 5 ve 15 pg/dl arası değerler "gri zon" olarak değerlendirilip CRH stimülasyon testi yapılması önerilir. CRH testinde hastaya 100 ug ya da kiloya göre 1 uq/kg sentetik CRH intravenöz olarak verilir ve uygulamadan 30 dakika sonra bakılan ACTH ve kortizol seviyelerinde bazale göre %50 ve üzeri artış olması ACTH bağımlı CS lehinedir<sup>137</sup>. Testin sensitivite oranları %70-90 arasında ve spesifitesi %100'e kadar ulaşabilmektedir<sup>138</sup>.

ACTH bağımlı CS tanısı konulduğunda, ACTH sekresyonunun kaynağını belirlemek için farklı yöntemler kullanılabilir. En yaygın ve sık kullanılan test yüksek doz deksametazon supresyon testidir (YDDST)<sup>139</sup>. Bu test hipofizer Cushing hastalığındaki kortikotrop tümör hücrelerinin, glukokortikoidlerin negatif feedback etkisine az miktarda duyarlı olduğunu baz alır<sup>111</sup>. Hastaya 24 saat içerisinde her 6 saatte bir 2 mg deksametazon oral yoldan verilir. Sonrasında 24 saatlik idrarda veya serum kortizol seviyesinde bazal ölçüme göre %50 ve üzerinde azalma olması testin pozitif olduğu anlamına gelir. Sensitivitesi %65-100 ve spesifitesi %60-100 arasında değişmektedir<sup>140</sup>. Diğer yöntemler arasında CRH testi, metirapon supresyon testi ve desmopressin testi yer almaktadır. CRH testi ve YDDST ile pozitif yanıt görülmesi hipofizer Cushing hastalığını desteklerken, CRH testine yanıtızlık ve az baskılı YDDST sonuçları ektopik Cushing sendromunu düşündürmektedir<sup>141</sup>.

Ektopik ve hipofizer CS ayırıcı tanısında invaziv bir yöntem olan bilateral inferior petrozal sinüs örnekleme (BİPSS) kullanılır. CRH ile birlikte yapılan BİPSS ayırıcı tanıda altın standarttır ve doğruluk oranı yaklaşık olarak %100'dür<sup>142</sup>. Her iki inferior petrosal sinüse kateter yerleştirildikten sonra CRH uygulanmasını takiben santralden alınan örnekteki ACTH ile periferik ACTH değeri oranlanır. Bazal değerlerde santral/perifer ACTH oranı >2:1 ise ya da CRH sonrası oran >3:1 ise hipofizer kaynaklı Cushing hastalığı lehinedir<sup>143</sup>. BİPSS hipofizer glandtaki lateralizasyonu %70 doğrulukta yapabilir<sup>12</sup>. BİPSS maliyetinin yüksek olması, derin ven trombozu ve pulmoner emboli gibi komplikasyon riskinin olması sebebiyle seçilmiş hastalarda tercih edilmesi ve deneyimli merkezlerde

uygulanmalıdır<sup>66</sup>.

Şekil 10: Cushing sendromunda tanı algoritması<sup>69</sup>

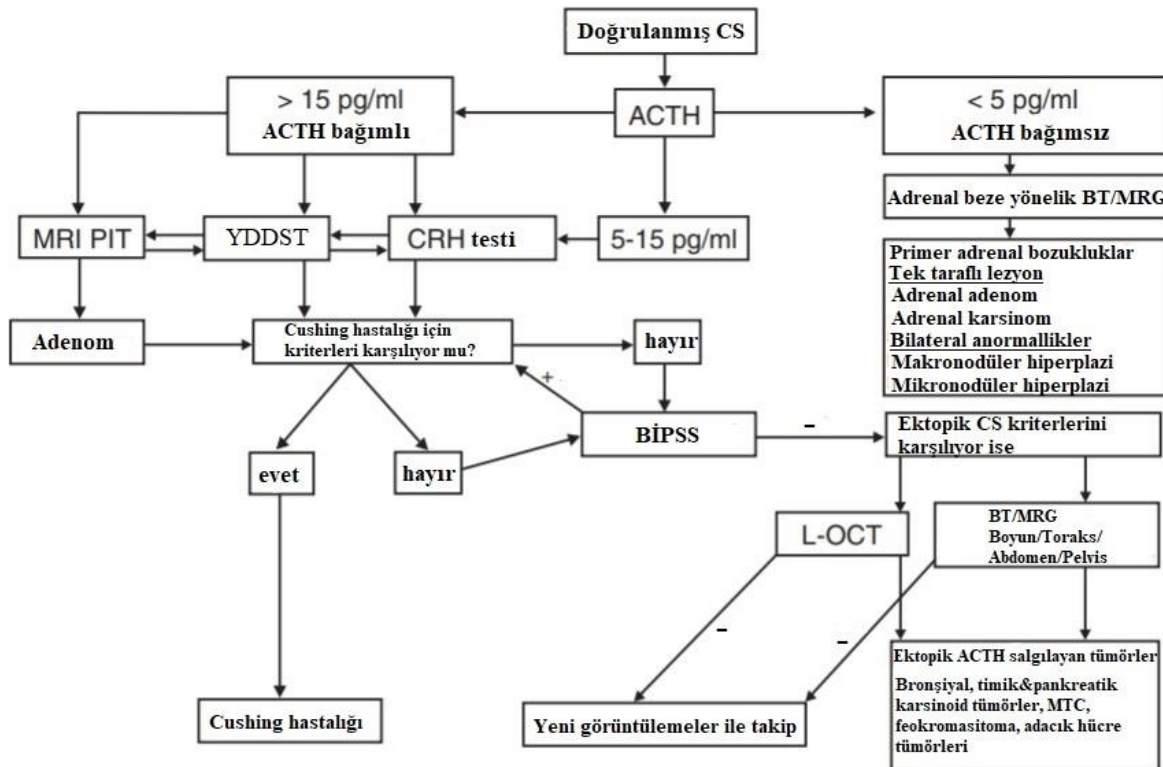


Cushing sendromunun ACTH bağımlı ve bağımsız ayırımı yapıldıktan sonra hormon üretiminin kaynağını belirlemeye yönelik hipofizer, ektopik ve adrenal tümörler için görüntüleme yapılır. Hipofizer hormon salgılayan tümörlerin küçük boyutta olması



sebebiyle yaklaşık %50'si preoperatif dönemde yapılan manyetik rezonans görüntülemelerde (MRG) görülemez<sup>144</sup>. Buna karşın genel popülasyonda yapılan MRG incelemelerinde insidental olarak sekretuar olmayan asemptomatik mikroadenom saptanma oranı yüksektir<sup>145</sup>. ACTH bağımlı CS hastalarının yapılan bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde (BT), çoğunda bilateral adrenal büyüme, %10-15'inde nodüler adrenal hiperplazi görülebilirken %30 kadarında adrenal bezler normal görünümündedir. Adrenal tümörden şüphelenilen kişilerde MRG ya da BT görüntüleme kitleyi lokalize edip malign ve benign ayrımını yapmada kullanışlıdır<sup>107</sup>. Ektopik hormon üretiminden şüphelenilen hastalarda toraks ve batına yönelik MRG ya da BT incelemesi yapılmalıdır. Bu tür tümörlerin büyük kısmı nöroendokrin orijinlidir ve somatostatin reseptörleri eksprese ederler<sup>146</sup>. İndium-111 işaretli pentreotid kullanılarak yapılan ileri sintigrafik yöntemlerle somatostatin reseptörleri bulunan tümörler saptanabilir<sup>147</sup>. Pozitron emisyon tomografi (PET) kullanılmasıyla malign ve benign adrenal kitlelerin ayrımı yapılabilir aynı zamanda ektopik hormon üretimi yapan metastatik lezyonlar tespit edilebilir<sup>148</sup>. PET yönteminde 18-fluorodeoksiglukoz (FDG), C-5-hidroksitriptofan, Ga-oktreotat kullanılabilir<sup>149,150</sup>.

**Şekil 11: Cushing sendromunun ayırıcı tanısında algoritma<sup>151</sup>**



L-OCT, 6-mCi oktreotid görüntüleme; MTC, medüller tiroit kanseri; PIT, hipofizer

## 2.7. Cushing Sendromunda Tedavi

Cushing sendromunda tedavinin hedefi klinik komplikasyonları düzeltmek, hiperkortizolizmi biyokimyasal olarak normalleştirmek ve rekürrens riskini en aza indirmektedir. Tedavi çeşitleri cerrahi tedavi, medikal tedavi ve radyoterapi olarak ayrılabilir.

### 2.7.1. Cerrahi Tedavi

Kortizol üretiminin tümöral sebebi bulunduğu ilk basamak tümörün cerrahi olarak çıkarılmasıdır.

Hipofizer Cushing hastalığında tercih edilen cerrahi yöntem hipofizin diğer fonksiyonlarını bozmayacak şekilde transsfenoidal yolla adenomun çıkarılmasıdır. Cerrahi sonrası tam remisyon oranları mikroadenomlarda %65-90 arasında, makroadenomlarda ise %65'in altındadır<sup>152</sup>. Mikroadenomun rahatlıkla görülemediği durumlarda parsiyel hipofizektomi yapılabilir ancak remisyon oranı düşük, hipopitüitarizm ve cerrahi komplikasyon oranı yüksektir. Kür için kriter postoperatif sabah bakılan kortizol seviyesinin tespit edilemeyecek kadar düşük olması ( $<1 \mu\text{g/ml}$ ) ve ACTH konsantrasyonunun  $<5 \text{ pg/ml}$  altında olmasıdır. Mikroadenomlarda cerrahi sonrası rekürrens oranı 5 yıldan sonra %5-10, 10 yıldan sonra %10-20'dir. Özellikle 25 yaş altı hastalarda rekürrens daha sıktır<sup>153</sup>. Makroadenomlardaki rekürrens oranı %12-45 arası olup daha yüksektir<sup>154</sup>. Cerrahi sonrası prognostik göstergeler arasında; mikroadenomun MR görüntüleme gözlenebilir olması, dura mater veya kavernoöz sinüs invazyonu olmaması, patoloji örneğinde ACTH sekrete eden adenomun gösterilmesi, cerrahi sonrası düşük kortizol seviyeleri ve uzun hipokortizolizm dönemi sayılabilir<sup>152</sup>. Hipofizer Cushing hastalarının çoğu, cerrahi sonrası hipokortizolizmi düzeltmek için glukokortikoid replasman tedavisine ihtiyaç duyar (optimal doz  $12-15 \text{ mg/m}^2$ ). Hipokortizolizm şiddetli olabirse de bir ay sonrasında dozu mümkün olduğunca düşürmek gerekir. Sabah serum kortizol seviyeleri ya da stimüle serum kortizol seviyeleri  $18 \mu\text{g/dl}$  üzeri olduğunda replasman tedavisi sonlandırılabilir<sup>152</sup>. Operasyon sonrası persistan veya rekürren cushing hastalığı olanlarda ikinci bir cerrahi düşünülebilir. Ancak remisyon oranının %55-70 arasında olduğu ve cerrahi komplikasyon riskinin daha yüksek olduğu unutulmamalıdır<sup>155</sup>.

Kortizol sekresyonu yapan adrenal adenomlar ve karsinomlarda en iyi yaklaşım laparoskopik olarak yapılan unilateral cerrahidir. Adenomlar için iyi prognoz gözlenirken karsinomlarda prognoz kötüdür<sup>67</sup>. Preoperatif dönemde kronik kortizol etkisiyle oluşan ACTH supresyonu ve dolayısıyla diğer adrenal bezde oluşan atrofi unutulmamalıdır. Bu

sebeple postoperatif dönemde ölümcül olabilecek ani sekonder adrenal yetmezliği önlemek için glukokortikoid replasmanı yapılmalıdır. Replasman tedavisi, baskılı adrenal bezin uyanmasına kadar devam eder ve aylar sürebilir. Bilateral mikronodüler ya da makronodüler adrenal hiperplazide bilateral total adrenaektomi tercih edilir. Ektopik ACTH üretiminde ise en iyi yaklaşım sebep olan tümörün çıkarılmasıdır. Bu tümörlerin çıkarılması da sekonder adrenal yetmezliğe sebep olabilmektedir. Ektopik Cushing sendromunda adrenal bezlerde atrofi yerine hipertrofi vardır ama kortizol fazlalığı hipotalamustan CRH salınımını ve direkt olarak ACTH sekresyonunu baskıladığı için cerrahi sonrası glukokortikoid replasman tedavisine gereksinim vardır<sup>156</sup>.

ACTH bağımlı Cushing sendromunda kortizol seviyeleri kontrol altına alınamadığında bilateral adrenaektomi tercih edilebilir. Bu hastalarda, refrakter hipofizer Cushing hastalığı olan Nelson sendromu gelişebilir. Nelson sendromunda yüksek miktarda ACTH sekrete eden lokal agresif bir hipofizer tümör mevcuttur, sonuç olarak hiperpigmentasyon gelişir. Tedavide ileri cerrahi ve radyoterapi gerekebilmektedir<sup>67</sup>.

### **2.7.2. Radyoterapi**

Transsfenoidal cerrahi sonrası devam eden veya nüks eden hiperkortizolemi durumunda hipofizer radyoterapi yöntemleri tercih edilebilir. Konvansiyonel radyoterapinin etkinliği uygulama sonrası 2 yıla kadar başlamayabilir ve etkinlik gösterme oranları 3 ile 5 yıl arasında %50-70 arasındadır. Hastaların yaklaşık %40'ında hipopitüitarizm gelişirken %1-2'sinde sekonder beyin tümörü görülebilir. Gama knife ile yapılan stereotaktik radyocerrahi tekniğinde etkinin ortaya çıkması uygulamadan 6 ay sonra başlar ve hastaların %70-95'inde remisyona görülür. Hipopitüitarizm %30 hastada görülebilir<sup>157,158</sup>. Gama knife sonrası relaps oranı konvansiyonel radyoterapiye göre daha yüksektir<sup>10</sup>. Etkinin çıkmasının beklenildiği sürede medikal tedavi verilmesi önerilmektedir. Radyoterapinin etkisini değerlendirmede 6-12 aylık aralıklarla plazma kortizolü veya 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi ölçümü yapılmalıdır. Biyokimyasal remisyona oranı tedaviyi takip eden 8 yılda %86'dır. Remisyona sağlanamayan kişilerde 5-10 yıl içerisinde ikinci bir ışınlama yapılabilir<sup>159</sup>.

### **2.7.3. Medikal Tedavi**

Medikal tedavi klinik olarak hipofizer cerrahi için kötü durumda olan hastalarda cerrahi öncesi, non-operabl hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak, cerrahinin başarısız olduğu veya rekürrens gelişen hastalarda ve hipofizer radyoterapinin etkisinin çıkmasının beklendiği periyotta kullanılmaktadır. Antikortizolik ilaçlar değerlendirildiğinde tümü

gebelikte kontraendikedir, aynı zamanda hiçbir tedavi %100 potent olmamakla birlikte adrenal yetmezliğe sebep olabilirler. İlaçlar, etkinliklerini arttırmak veya azaltmak için kombinasyon şeklinde kullanılabilir. Titrasyon ya da bloke ve replasman tedavi yöntemi tercih edilir. Titrasyon yönteminde UFC gibi hiperkortizolizmi biyokimyasal olarak gösteren yöntemlerle ilacın dozu titre edilir. Bloke ve replasman yönteminde ise ilaç yüksek dozda verilerek kortizol sekresyonu bloke edilir ve eş zamanlı olarak hidrokortizon replasmanı verilir. Her iki yöntemin etkinliği benzerdir<sup>160</sup>.

### **2.7.3.1. Santral Etkili İlaçlar**

Santral etkili ilaçlar kortikotrop adenomatöz hücrelerin eksprese ettiği reseptörleri hedef alır. ACTH sekresyonunun inhibisyonunu sağlayan bu gruptaki ilaçların etkinliği steroidogenez inhibitörlerine göre daha düşüktür<sup>160</sup>.

Bir somatostatin analogu olan pasitretid, kortizol sekrete eden adenomlardaki somatostatin reseptör subtip 5 üzerinden etki ederek ACTH sekresyonunu baskılar. Diğer bir analog olan oktreotide göre 40 kat daha etkilidir<sup>161</sup>. Yapılan bir çalışmada pasitretid sonrası %15-26 hastada idrar kortizol seviyesinde normale gelme, %50-76 hastada kortizol seviyesinde belirgin azalma görülmüş olup 12 ay sonrasında hipofizer adenom boyutunda küçülme izlenmiştir<sup>162</sup>. Başlıca yan etki hastaların yaklaşık %75'inde ilk uygulama sonrası 15 gün içinde ortaya çıkan hiperglisemidir, yakın takip edilip gerekiyorsa tedavi verilmelidir<sup>160</sup>.

Kabergolin, kortikotrop adenomların %70'inde eksprese edilen tip 2 dopamin reseptörleri üzerinden etki eden bir dopamin agonistidir.

Temozolomid DNA alkilleyici bir ajan olup metil-triazenoimidazol-karboksamit derivativesidir. Yapılan çalışmalarda, ki-67 indeksini azalttığı ve invaziv hipofizer Cushing hastalığında etkili olduğu gösterilmiştir<sup>163</sup>.

### **2.7.3.2. Adrenal Etkili İlaçlar**

Mitotan (o,p'-DDD) adrenal bezde mitokondriyal enzim olan CYP11A1, 11β-hidroksilasyon enzimi (CYP11B1) ve 18-hidroksilasyon enzim (CYP11B2) inhibisyonu yaparak kortizol sentezini baskılar<sup>164</sup>. Tedavinin ilk 3 ayında %72-83 remisyon oranı yakalanır. Belirgin hipokortizolizm yaptığı için steroid replasman tedavisi gerekebilir. Metaboliti, adrenal korteks hücrelerinin mitokondrilerindeki makromolekülleri bağlayarak hücrel nekroza neden olur. Yaygın kullanım alanı adrenokortikal karsinomlardır<sup>165</sup>.

Adipoz dokuda depo edilen mitotanın yan etkileri arasında gastrointestinal, hepatik, genitouriner, hematolojik, metabolik, dermal, oftalmik ve nörolojik toksisite yer almaktadır.

Ketakonazol adrenal steroidogeneizde yer alan enzimleri inhibe eden imidazol türevi bir antifungal ajandır. Remisyon oranları %49-75 arasında değişmektedir. Yan etkiler arasında dispepsi, karaciğer toksisitesi, baş ağrısı, pruritus ve cilt döküntüsü yer alır. Testesteron biyosentezinin inhibisyonu sonucu hipogonadizm ve erkeklerde jinekomasti görülebilir. Gebelikte kullanılmamalıdır. Hastaların %18'inde karaciğer toksisitesi görülebilir ve doz azaltımıyla genellikle düzelmekle birlikte tedavinin sonlandırılması da gerekebilir. Nadiren fulminant hepatit gelişebilir<sup>166</sup>.

Metirapon, primer olarak 11 beta hidroksilaz enzimini inhibe ederek kortizol sentezini inhibe etmektedir. Oral uygulanma sonrası hızlı etki eder. Steroid prekürsörlerinde artışa sebep olduğu için mineralokortikoid ya da androjenik etkilere sebep olabilir. Hipertansiyon, ödem, hipokalemi, hirsutizm ve akne yan etkiler arasındadır. Gebelikte de kullanılabilir. Remisyon oranları %75 civarındadır<sup>155</sup>

Etomidat, paranteral uygulanan bir anestezi ajanı olup suphipnotik dozlarda bile 11 beta hidroksilaz enzimini inhibe ederek kortizol sentezini inhibe etmektedir. Özellikle hayatı tehdit edici hiperkortizolizmi hızlıca kontrol altına almada ve diğer tedavilere kadar olan süreçte köprü tedavisi olarak kullanılmaktadır<sup>167</sup>.

### **2.7.3.3. Glukokortikoid Reseptör Antagonisti**

Glukokortikoid reseptör antagonisti olan mifepriston endojen Cushing hastalarında hiperkortizolizme bağlı hipergliseminin kontrol altına alınmasında kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada %60 hastada glukoz intoleransında düzelme, %43 hastada diastolik kan basıncında azalma sağlamıştır<sup>168</sup>. Kortizol seviyeleri üzerine etkinliği yoktur. Yan etkileri arasında adrenal yetmezlik, endometrial hiperplazi, düşük potasyum seviyeleri, kreatinin düzeylerinde artış, hepatik enzimlerde orta derecede artış yer almaktadır<sup>169</sup>.

**Tablo 5: Cushing sendromu tedavisinde kullanılan ilaçlar** <sup>69</sup>

<p><b>A. Hipofize yönelik ACTH salınımını azaltanlar</b> Somatostatin analogu (Pasireotid 0.3, 0.6 ve 0.9 mg/ml ampul) Dopamin agonisti (Kabergolin 0.5 mg tbl)</p> <p><b>B. Adrenale yönelik steroidogenez inhibitörleri(enzim blokerleri)</b> Ketokanozol (200 mg tbl) Mitotan (500 mg tbl) Metirapon (250 mg tbl)</p> <p><b>C. Glukokortikoid Reseptör Antagonisti (GRA)</b> Mifepristone (300 mg tbl)</p>
---

## 2.8. Cushing Sendromunda Takip

Tedaviler ile ulaşılmak istenen, HPA aksının normale dönmesiyle birlikte klinik bulgularda gerilemeye eşlik eden biyokimyasal ve klinik remisyonudur. HPA aksı düzelene kadar aylık periyotlarla daha sonrasında ise nüks açısından yıllık tarama testleri ile hastalar takip edilmelidir.

Cushing sendromu hastalarının çoğunda metabolik sendromun özellikleri görülür ve remisyon sonrasında da devam edebilir. Bu durum kardiyovasküler riski de artırır. Hastalar standart yaklaşımlara göre tedavi edilmelidir. Cushing hastalarında sık görülen osteoporoz için hastalar taranmalı, gereklilik halinde tedavisi verilmelidir. Cerrahi remisyon sonrası psikososyal ve kognitif bozukluklar devam edebilmektedir ve hastalar ile aileleri bilgilendirilmelidir. Somatotropik, gonadal ve tiroid fonksiyonlarda bozulmalar hiperkortizolizm düzeldikten sonra devam ediyorsa eksik hormonlara yönelik replasman tedavileri verilmelidir. Santral hipotiroidi gelişen hastalarda tedavi ve takipte serbest T4 seviyeleri baz alınarak levotiroksin tedavisi başlanmalıdır<sup>66</sup>. Sonuç olarak kür sağlanan hastalarda çeşitli komplikasyonlar devam edebilmektedir. Hastaların ayrıntılı muayene ve klinik takipleriyle komplikasyonlara gerektiğinde müdahale edilmelidir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, Cushing sendromu tanısı konulup tedavi edilen hastaların, tanı sırasındaki semptom ve klinik bulgularını ve bunların sıklığını, bu bulguların tedavi sonrası remisyon oranları ile ilişkisini ve remisyonu öngörmedeki katkısını, remisyona girip nüks eden hastaların oranını ve nüksü öngörmedeki katkısını belirlemek amaçlanmıştır.

Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 04/02/2021 tarih, KÜ GOKAEK 2020/03.26 sayılı ve 2021/43 proje numaralı onay alınmıştır.

Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Hipofiz polikliniğinde ve Kocaeli Üniversitesi Hipofiz Araştırma Merkezi'nde tanı alıp tedavi ve takipleri yapılan kayıtlı Cushing sendromu tanısı olan 336 hastanın verileri taranmıştır. İlk başvuru ve tedavi sonrası takibe gelmeyen, verileri eksik olan ve tanı sonrası operasyonu kabul etmeyip takibe gelmeyen toplamda 37 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. İki hastanın tanısı otonom kortizol sekresyonu ile uyumlu olup bu hastalar çalışmaya alınmamıştır. Dört hasta ise postoperatif erken dönemde kaybedildiği ve postoperatif remisyon durumu değerlendirilemediği için çalışmadan çıkarılmıştır. Ek olarak, 39 sürrenal ve 1 ektopik Cushing sendromuna sahip hastaların da verileri çıkarıldıktan sonra çalışma, 253 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Hastaların verilerine retrospektif olarak kayıt sisteminden ve bazı hastalar telefonla aranarak elde edilen hasta dosyalarından ulaşılmıştır.

Hastalar postoperatif remisyona giren ve remisyona girmeyen olarak iki gruba ayrılmıştır ve tüm hastaların tanı sırasındaki semptom ve klinik bulguları adipoz doku dağılımında değişiklikler, metabolik bulgular, dermatolojik bulgular, reproduktif sistem bulguları, kardiyovasküler sistem bulguları, kas-iskelet sistemi bulguları, nörokognitif bulgular ve enfeksiyon bulguları olmak üzere sistematik bir şekilde gruplandırılarak kaydedilmiştir (Tablo 8). Her iki grubun verileri karşılaştırılmıştır. Ayrıca remisyona giren grupta sistematik gruplandırmadan ayrı olarak tüm semptom ve bulgular en sık görülenlerden başlayarak sıklık sırasına göre kaydedilip remisyona girmeyen grubun verileri ile de karşılaştırılmıştır. Takip sırasında nüks eden olgular belirlenerek bu olguların takip süreleri ve remisyonunda kalış süreleri kaydedilmiştir.

### 3.1. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapılmıştır. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler Ortalama +/- standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (min-max), kategorik değişkenler ise frekans (yüzelikler) olarak verilmiştir. Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için Student t testi, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler de Pearson Ki-Kare ve Fischer Exact testi ile belirlenmiştir.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edilmiştir.





#### 4. BULGULAR

Çalışmaya, 2000-2021 yılı arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim dalı polikliniği ve KOÜ Hipofiz Araştırma Merkezi'nde tanı alıp tedavi ve takibi yapılan 293 hasta [241 kadın (%82,3), 52 erkek (%17,7), kadın:erkek 4,6:1] dahil edilmiştir. Hastalar postoperatif remisyona giren ve remisyona girmeyen olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Verilerine ulaşılan hastaların 253'ünün hipofizer, 39'unun sürrenal, 1'inin ise ektopik Cushing sendromuna sahip olduğu görülmüştür. Sürrenal Cushing sendromuna sahip 39 hastanın tamamının ve ektopik Cushing sendromuna sahip 1 hastanın postoperatif remisyona girdiği izlenmiştir. Postoperatif remisyona giren ve girmeyen grupların karşılaştırmaları hipofizer Cushing sendromlu hastalar üzerinden yapılmıştır. Hipofizer Cushing sendromuna sahip hastalardaki kadın:erkek oranı 4,75:1 [209 kadın (%82,6), 44 erkek (%17,4)] ve sürrenal Cushing sendromuna sahip hastalardaki kadın:erkek oranı 3,8:1 [31 kadın (%79,5), 8 erkek (%20,5)] bulunmuştur. Hipofizer Cushing sendromuna sahip 253 hastada postoperatif remisyon sağlanan hasta sayısının 215 (%84,9), remisyon sağlanmayan hasta sayısının 38 (%15,1) olduğu görülmüştür (Tablo 7).

Çalışmadaki ortalama takip süresi  $52,6 \pm 44,0$  ay (minimum:1 ay ve maksimum: 252 ay) olarak saptanmıştır. Remisyondaki hasta grubunun ortalama takip süresi  $48,6 \pm 45,3$  ay olup bu grupta nüks oranı %18,1 (kadınlardaki nüks oranı %17,7, erkeklerdeki nüks oranı %13,6,  $p>0,05$ ) olarak saptanmıştır. Nüks eden toplam 39 hasta arasında, en erken nüksün postoperatif 8. ayda ve en geç nüksün postoperatif 132. ayda olduğu görülmüştür. Remisyonda kalma süresi ortalama  $42,7 \pm 40,5$  ay olarak saptanmıştır.

Remisyona giren grubun tanıdaki yaş ortalaması  $39,2 \pm 12,3$  yaş (minimum:11, maksimum:73 yaş, kadınlarda  $39,5 \pm 12,5$  yaş, erkeklerde  $38,1 \pm 11,2$  yaş  $p>0,05$ ) iken remisyona girmeyen grubun tanıdaki yaş ortalaması  $40,3 \pm 12,5$  yaş (minimum:17 yaş, maksimum:66 yaş, kadınlarda  $42,9 \pm 11,2$  yaş, erkeklerde  $30,8 \pm 12,9$  yaş  $p<0,05$ ) olarak saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Tanı için yaş ortalamasının tüm hastalar için  $40,0 \pm 12,3$  yaş (minimum:11 yaş, maksimum:73 yaş, kadınlarda  $40,2 \pm 12,2$  yaş, erkeklerde  $39,1 \pm 12,6$  yaş) olduğu görülmüştür. (Tablo 8). Remisyona giren grupta 179 hastanın (%83,3) kadın, 36 hastanın (%16,7) erkek olduğu ve remisyona girmeyen grupta 30 hastanın (%78,9) kadın, 8 hastanın (%21,1) erkek olduğu saptanmıştır. Cinsiyet ile remisyona girme arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 6: Hastaların takip ve remisyon süreleri ile ilgili tablo**

	Remisyona giren grup	Remisyona girmeyen grup
Ortalama takip süresi	48,6 ± 45,3 ay	54,6 ± 37,8 ay
Remisyonda kalma süresi	42,7 ± 40,5 ay	

**Tablo 7: Remisyona giren hasta grubu ile remisyon girmeyen hasta grubunun tanı yaşı ve cinsiyete göre dağılımı (hipofizer CS hastaları)**

	Remisyonda	Remisyonda değil	p değeri
Hasta sayısı	215 (%84,9)	38 (%15,1)	p>0,05
Tanı yaşı	39,2 ± 12,3 yaş (Ort.±s.s./n-%)	40,3 ± 12,5 yaş (Ort.±s.s./n-%)	p>0,05
Cinsiyet;			p>0,05
Kadın	179 (%85,6)	30 (%14,4)	
Erkek	36 (%81,8)	8 (%18,2)	

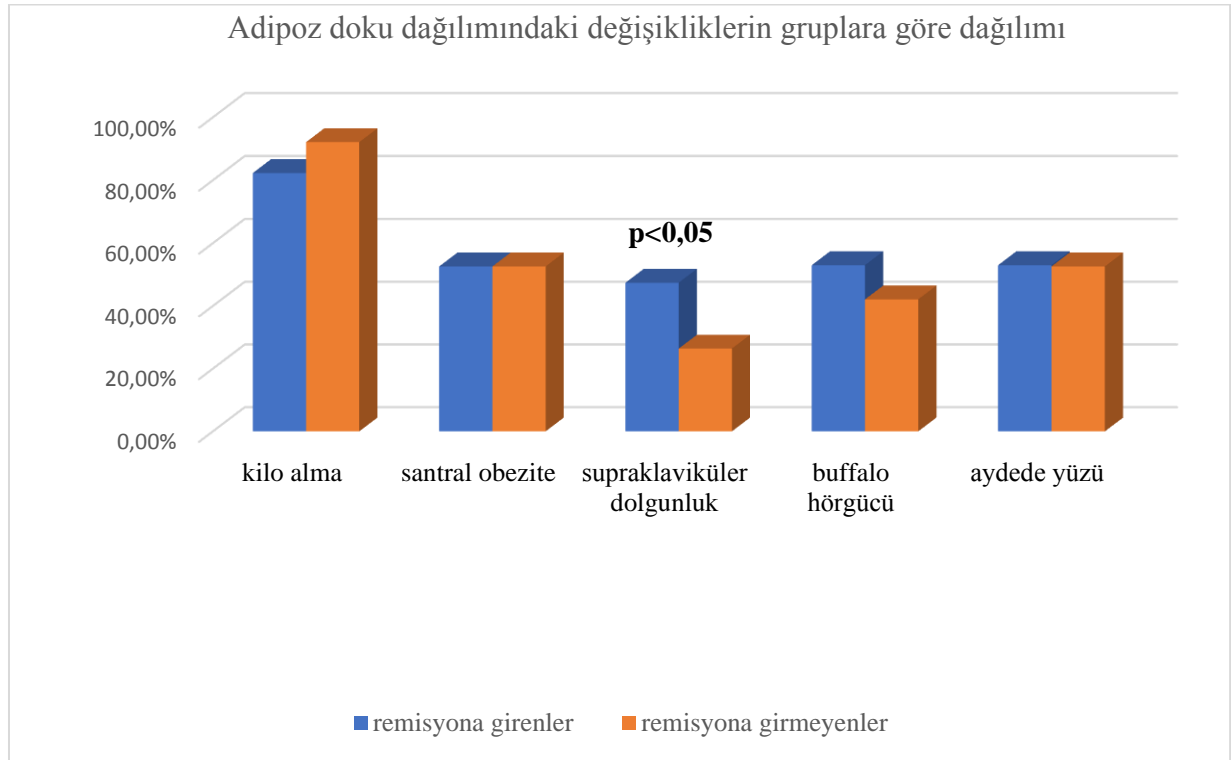
Semptom ve klinik bulgular; adipoz doku dağılımında değişiklikler, metabolik bulgular, dermatolojik bulgular, reproduktif sistem bulguları, kardiyovasküler sistem bulguları, kas-iskelet sistemi bulguları, nörokognitif bulgular ve enfeksiyon bulguları olacak şekilde sınıflandırılarak değerlendirilmiştir (tablo 8). Her iki hasta grubunda en sık olarak metabolik sistemle ilgili bulgular izlenirken en az sıklıkta enfeksiyon bulgularının gözlemlendiği saptanmıştır. Metabolik bulgular remisyon giren hasta grubunda %96,7 oranında, remisyon girmeyen hasta grubunda %97,4 oranında gözlemlenmiştir. Remisyon girmeyen hasta grubunda kardiyovasküler sistem bulgularının, remisyon giren hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır (p<0,05). Remisyon giren grupta tüm bulguların görülme sıklıkları sırasıyla %93, %96,7, %82,3, %72,1, %69,8, %57,2, %44,7 ve %7,9 olarak izlenmiştir. Remisyon girmeyen grupta ise bu oranlar sırasıyla %94,7, %97,4, %84,2, %73,7, %89,5, %60,5, %39,5 ve %2,6 olarak görülmüştür. Çalışmadaki tüm hastalarda görülen klinik semptom ve bulgular arasındaki en sık bulgu olarak kilo artışı saptanmıştır (%84,0).

**Tablo 8: Semptom ve bulguların sınıflandırılması ve görülme sıklıkları**

<b>Semptom ve bulgular</b>	<b>Remisyona giren grup</b>	<b>Remisyona girmeyen grup</b>	<b>p değeri</b>
<b>Adipoz doku dağılımında değişiklikler</b>	%93	%94,7	p>0,05
<b>Metabolik bulgular</b>	%96,7	%97,4	p>0,05
<b>Dermatolojik bulgular</b>	%82,3	%84,2	p>0,05
<b>Reprodüktif sistem bulguları</b>	%72,1	%73,7	p>0,05
<b>Kardiyovasküler bulgular</b>	%69,8	%89,5	<b>p&lt;0,05</b>
<b>Kas-iskelet sistemi bulguları</b>	%57,2	%60,5	p>0,05
<b>Nörokognitif bulgular</b>	%44,7	%39,5	p>0,05
<b>Enfeksiyon bulguları</b>	%7,9	%2,6	p>0,05

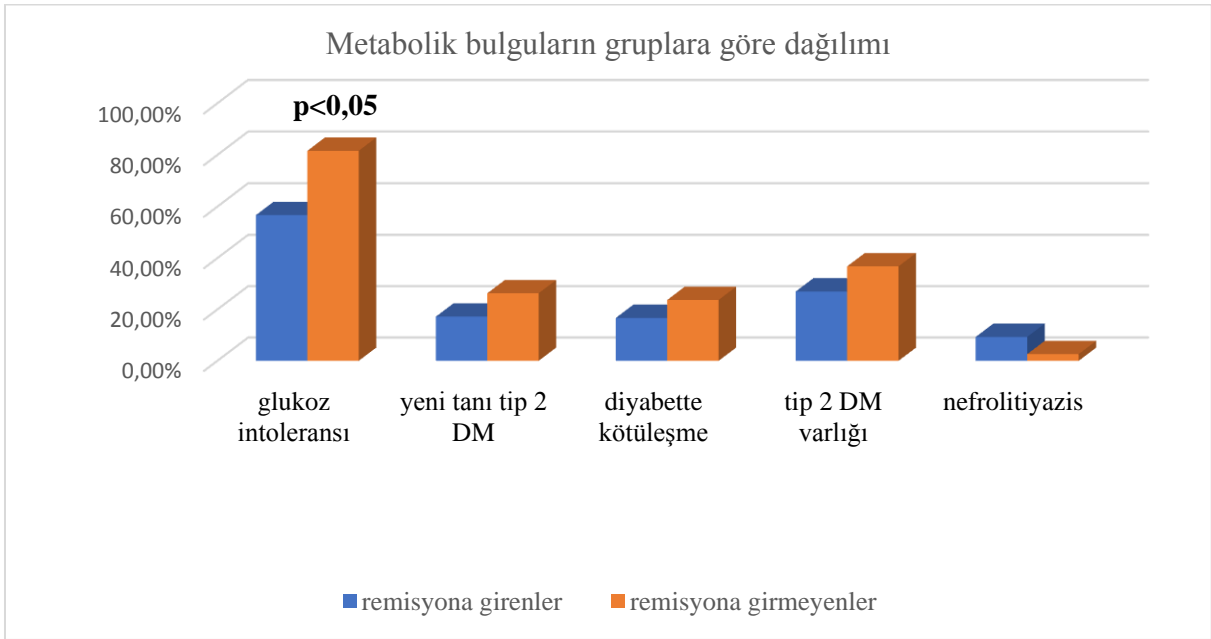
Adipoz doku dağılımdaki değişiklikler tüm hastaların %93,8'inde görülmüştür. Remisyona giren hasta grubunda bu oran %93, remisyona girmeyen grupta %94,7 olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p>0,05). Remisyona giren grupta en sık görülen adipoz doku değişikliği %82,3 oranında kilo artışı (kadınlarda %85,7, erkeklerde %72,2, p<0,05) olup ikinci sıklıkta ise %53 oranında buffalo hörgücü ve %53 oranında aydede yüzü izlenmiştir. Diğer bulgular arasında santral obezite %52,6 ve supraklaviküler dolgunluk %47,4 oranında saptanmıştır. Remisyona girmeyen grupta en sık görülen adipoz doku değişikliği %92,1 oranında kilo artışı (kadınlarda %85,7, erkeklerde %72,2, p<0,05) olup ikinci sıklıkta ise %52,6 oranında santral obezite ve aydede yüzü izlenmiştir. Diğer bulgular arasında buffalo hörgücü %42,1 ve supraklaviküler dolgunluk %26,3 oranında görülmüştür. Supraklaviküler dolgunluk izlenen hastaların remisyona girme oranları, izlenmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla; %91,0, %81,3 p<0,05). (Tablo 9)

**Tablo 9: Adipoz doku dağılımındaki değişikliklerin gruplara göre dağılımı**



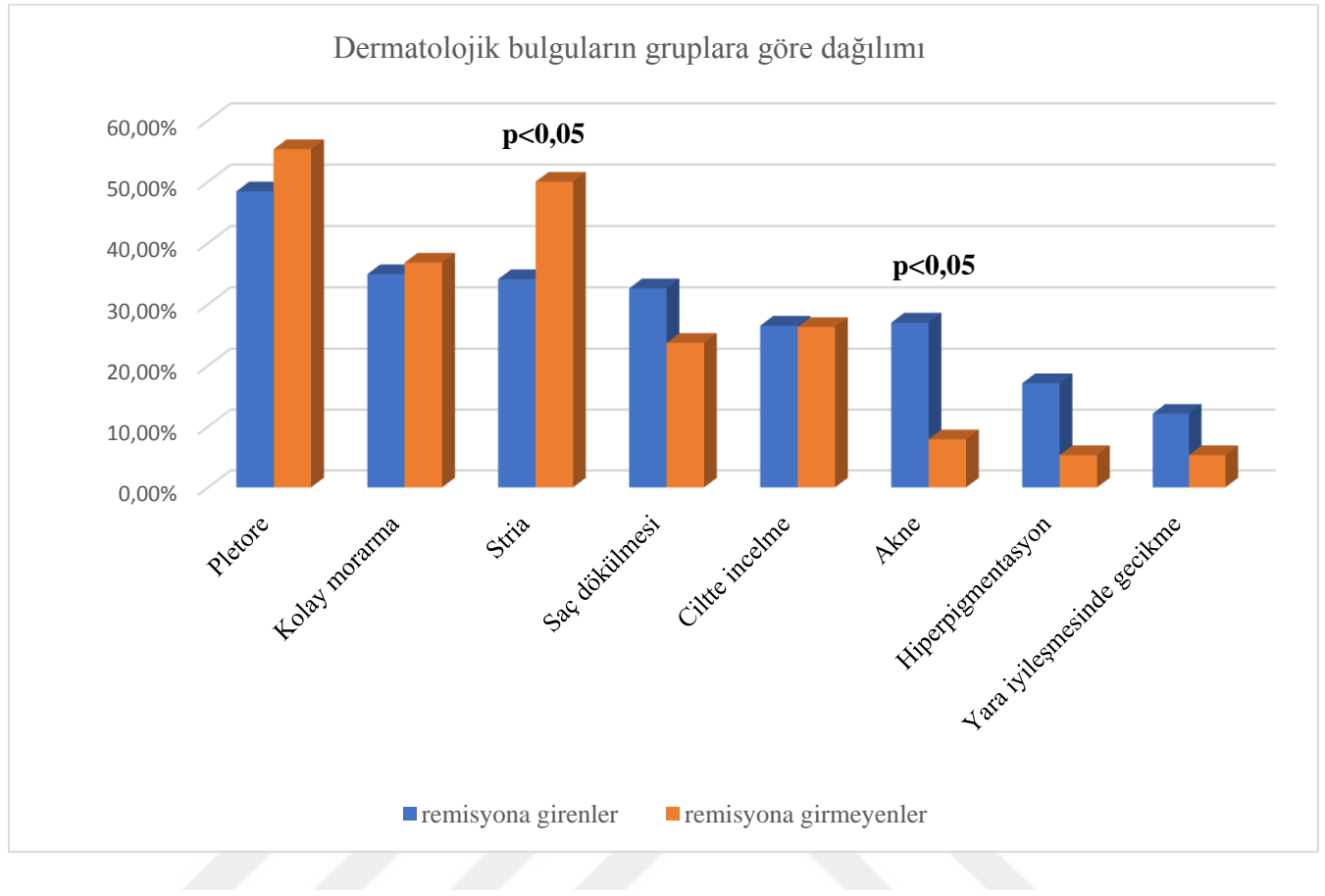
Metabolik bulgular tüm hastaların %97,3'ünde izlenmiştir. Remisyona giren grupta bu oran %96,7, remisyona girmeyen grupta %97,4 olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ( $p>0,05$ ). Remisyona giren grupta en sık görülen metabolik bulgu %56,7 oranında glukoz intoleransı olup ikinci sıklıkta ise %17,2 oranında yeni gelişen tip 2 DM izlenmiştir. Diğer bulgular arasında, diyabet regülasyonunda kötüleşme %16,7 ve nefrolitiazis %9,3 (erkeklerde %23,3, kadınlarda %8,4,  $p<0,05$ ) oranında gözlenmiştir. Yeni ortaya çıkan tip 2 DM hastaları dahil remisyon grubunda tip 2 DM görülme sıklığı %27 olarak saptanmıştır. Remisyona girmeyen grupta en sık metabolik bulgu olarak %81,6 oranında glukoz intoleransı izlenmiştir. Diğer bulgular arasında; yeni gelişen diyabetes mellitüs %26,3, diyabet regülasyonunda kötüleşme %23,7, nefrolitiazis %2,6 oranında saptanmıştır. Remisyona girmeyen grupta tip 2 DM görülme sıklığı %36,8 olarak izlenmiştir. Glukoz intoleransı, remisyona giren grupta remisyona girmeyen gruba göre anlamlı olarak daha düşük oranda saptanmıştır (glukoz intoleransı görülen hastaların görülmeyenlere göre remisyon oranları sırasıyla; %79,7 ve %93,5,  $p<0,05$ ). Remisyona giren gruptaki üç hastaya, remisyona girmeyen gruptaki bir hastaya dış merkez hastanelerde obstrüktif uyku apne sendromu tanısı konulmuştur. Tip 2 DM varlığı ile remisyon arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 10: Metabolik bulguların gruplara göre dağılımı**



Dermatolojik bulgular, tüm hastaların %82,6'sında izlenmiştir. Remisyona giren grupta bu oran %82,3, remisyona girmeyen grupta %84,2 olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında dermatolojik bulguların görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ( $p>0,05$ ). Remisyona giren grupta en sık görülen dermatolojik bulgu %48,4 oranında pletore olup ikinci en sık %34,9 oranında kolay morarma izlenmiştir. Diğer bulgular arasında; stria %34,1, saç dökülmesi %32,6 (kadınlarda %35, erkeklerde %14,2,  $p<0,05$ ), akne %27, ciltte incelme %26,5, hiperpigmentasyon %17,1 ve yara iyileşmesinde gecikme %12,1 oranında görülmüştür. Remisyona girmeyen grupta en sık görülen dermatolojik bulgu %55,3 oranında izlenen pletore olmuştur. Diğer bulgular arasında; stria %50, kolay morarma %36,8, cilt inceliği %26,3, saç dökülmesi %23,7, akne %7,9, hiperpigmentasyon %5,3 ve yara iyileşmesinde gecikme %5,3 oranında görülmüştür. Akne izlenen hastaların remisyona girme oranları, izlenmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla; %95,0, %82,7  $p<0,05$ ). Stria izlenen hastaların remisyona girme oranları, izlenmeyenlere göre anlamlı olarak daha düşük görülmüştür (sırasıyla; %79,7, %89,4,  $p<0,05$ ).

**Tablo 11: Dermatolojik bulguların gruplara göre dağılımı**

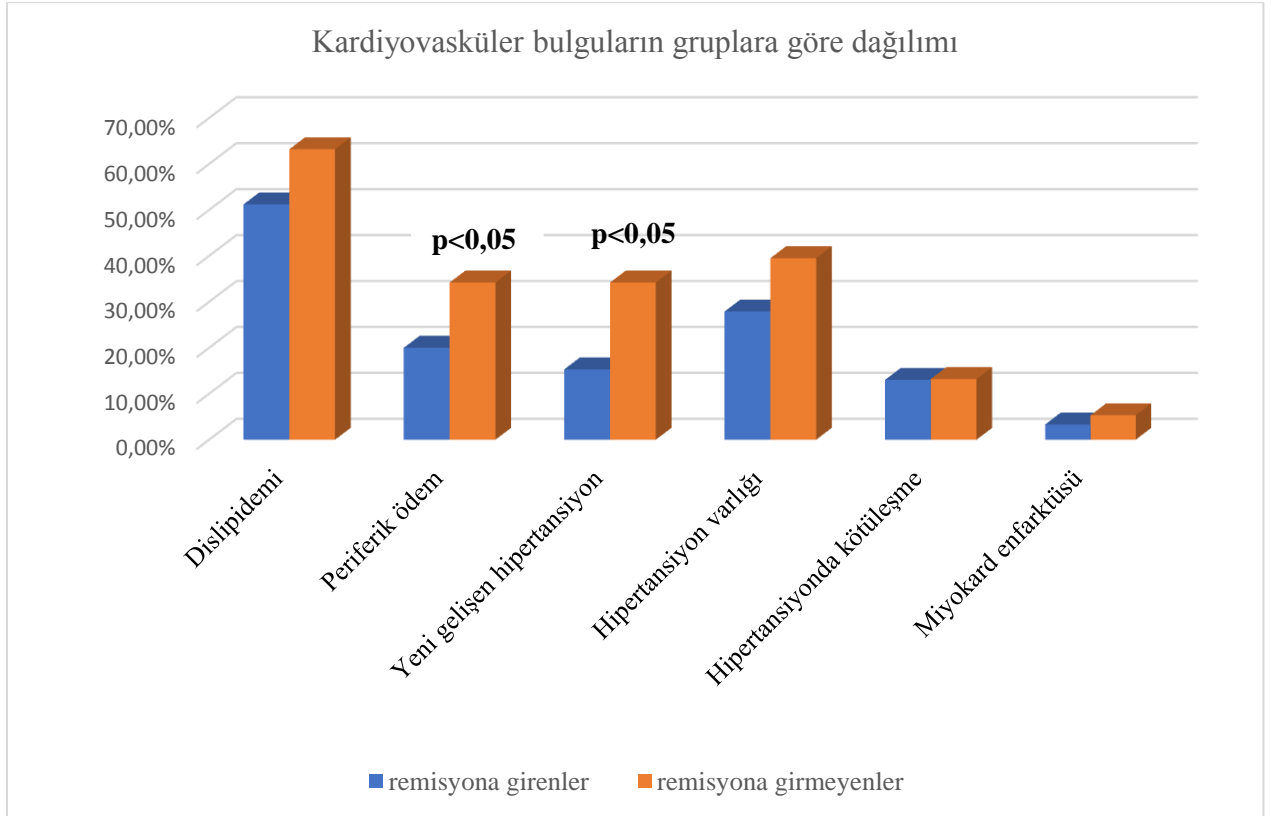


Kardiyovasküler bulgular tüm hastaların %74,1'inde izlenmiştir. Remisyona giren grupta bu oran %69,8, remisyona girmeyen grupta %89,5 olarak gözlenmiştir.

Kardiyovasküler bulgular remisyona girmeyen grupta anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Remisyona giren grupta en sık kardiyovasküler bulgu %51,2 oranında dislipidemi olup ikinci sıklıkta ise %20 oranında periferik ödem görülmüştür. Diğer bulgular arasında yeni gelişen hipertansiyon %15,3 ve var olan hipertansiyonda kötüleşme %13,0 oranında saptanmıştır. Yeni başlangıçlı hipertansiyon hastaları dahil remisyon grubunda hipertansiyon görülme sıklığı %27,9 olarak görülmüştür. Remisyon grubunda miyokard enfarktüsü %3,3 [ $n=7$ , (kadınlarda %1,6, erkeklerde %11,1,  $p<0,05$ )] oranında görülürken 1 hastada serebrovasküler olay, 2 hastada pulmoner tromboemboli, 3 hastada vasküler tromboz izlenmiştir. Remisyona girmeyen grupta en sık kardiyovasküler bulgu olarak %63,2 oranında dislipidemi görülmüştür. Diğer bulgular arasında; periferik ödem %34,2, yeni gelişen hipertansiyon %34,2, var olan hipertansiyonda kötüleşme %13,2 oranında görülmüştür. Remisyona girmeyen grupta hipertansiyon sıklığı %39,5 olarak saptanmıştır. Remisyona girmeyen grupta miyokard enfarktüsü %5,3 ( $n=2$ ) oranında görülürken 1 hastada

serebrovasküler olay ve pulmoner tromboemboli birlikte saptanmıştır. Periferik ödem bulgusu, remisyona girmeyen grupta anlamlı olarak daha yüksek oranda gözlenmiştir (periferik ödem izlenen hastaların remisyona girmeyen hastalara göre sırasıyla %76,7 ve %88,4,  $p<0,05$ ). Yeni ortaya çıkan hipertansiyon remisyona girmeyen hasta grubunda, remisyona giren hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek oranda izlenmiştir ( $p<0,05$ ).

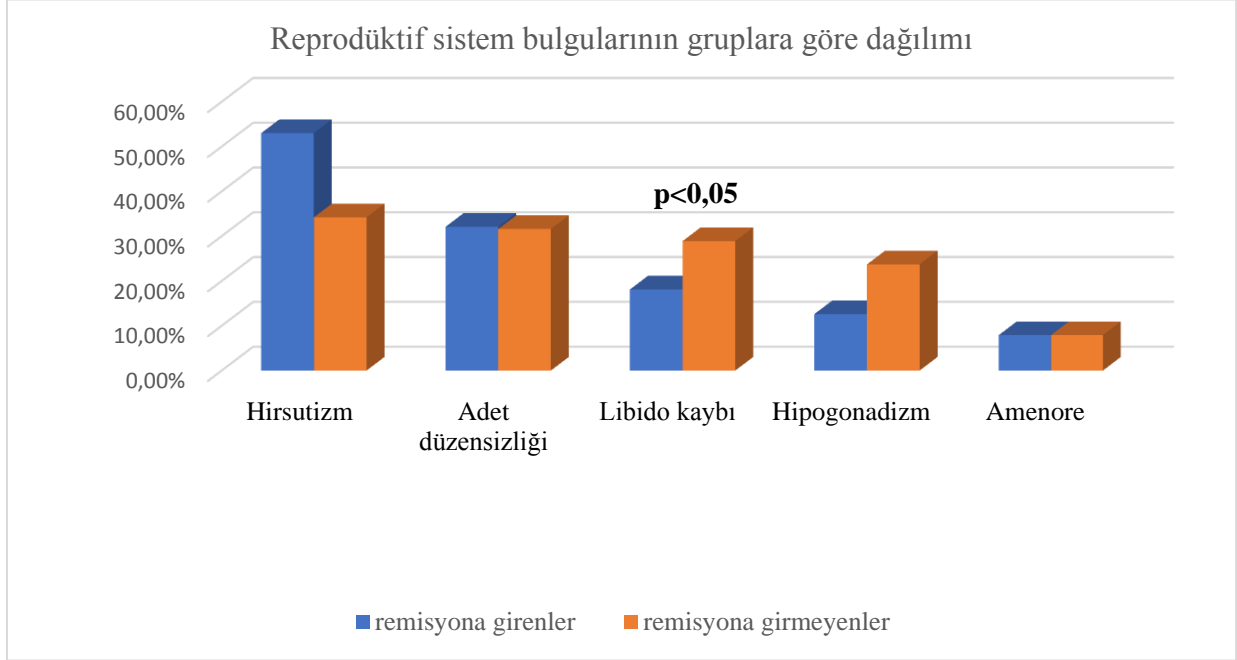
**Tablo 12: Kardiyovasküler bulguların gruplara göre dağılımı**



Reproduktif sistem bulguları tüm hastaların %70'inde izlenmiştir. Remisyona giren grupta bu oran %72,1, remisyona girmeyen grupta %73,7 olarak görülmüştür. Her iki grup arasında görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Remisyona giren grupta en sık reproduktif bulgu olarak %53 oranında hirsutizm izlenmiştir. Diğer bulgular arasında; adet düzensizliği %32,1, libido kaybı %18,1 (erkeklerde %50, kadınlarda %13,  $p<0,05$ ), hipogonadizm %12,6 (erkeklerde %55,5, kadınlarda %4,1,  $p<0,05$ ), amenore %7,9 ve infertilite %6,5 oranında saptanmıştır. Remisyona girmeyen grupta en sık izlenen reproduktif bulgu %34,2 oranında izlenen hirsutizm olmuştur. Diğer bulgular arasında; adet düzensizliği %31,6, libido kaybı %28,9, hipogonadizm %23,7 (erkeklerde %75,

kadınlarda %12,  $p<0,05$ ), amenore %7,9 ve infertilite %2,6 oranında izlenmiştir. Libido kaybı izlenen hastalarda postoperatif remisyona girme oranı, izlenmeyen hastalara göre anlamlı olarak daha düşük görülmüştür (sırasıyla %78 ve %89,7,  $p<0,05$ ).

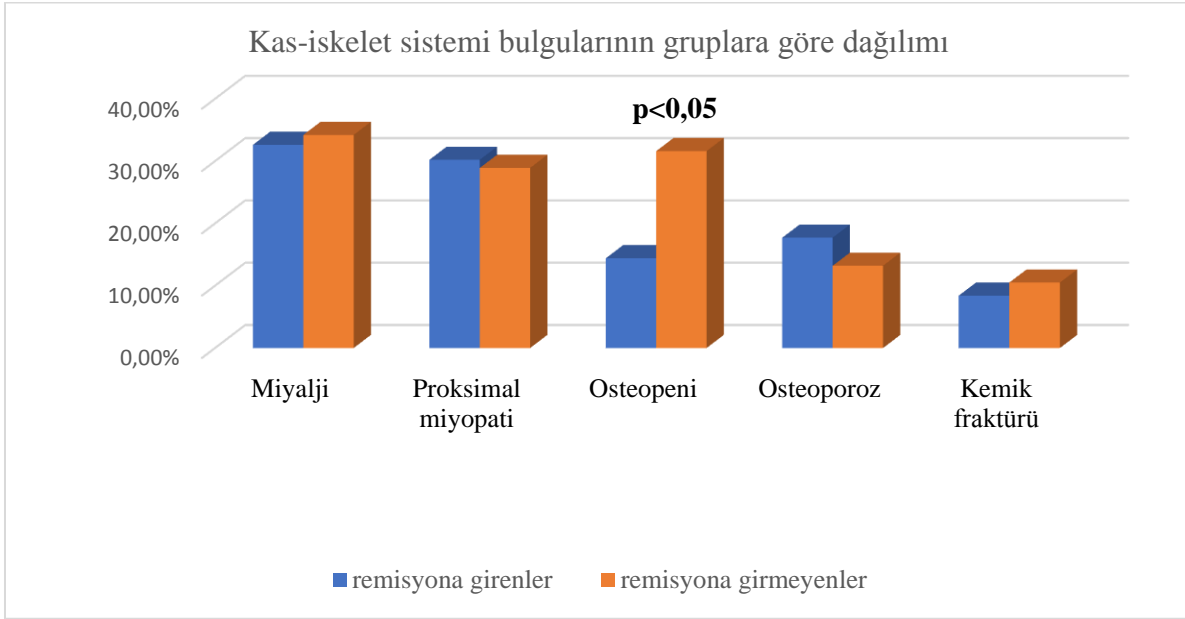
**Tablo 13: Reprodüktif sistem bulgularının gruplara göre dağılımı**



Kas-iskelet sistemi bulguları tüm hastaların %58,4'ünde görülmüştür. Remisyona giren grupta bu oran %57,2, remisyona girmeyen grupta %60,5 olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Remisyona giren grupta en sık kas-iskelet sistemi bulgusu olarak %32,6 oranında miyalji izlenmiştir. Diğer bulgular arasında; proksimal miyopati %30,2, osteoporoz %17,7 (kadınlarda %31,7, erkeklerde %48,  $p>0,05$ ), osteopeni %14,4 (kadınlarda %29,2, erkeklerde %28,  $p>0,05$ ) ve kemik fraktürü %8,4 (kadınlarda %6,3, erkeklerde %20,5,  $p<0,05$ ) oranında saptanmıştır. Remisyona girmeyen grupta en sık kas-iskelet sistemi bulgusu olarak %34,2 oranında miyalji izlenmiştir. Diğer bulgular arasında; osteopeni %31,6 (kadınlarda %55,5, erkeklerde %40,  $p>0,05$ ), proksimal miyopati %28,9, osteoporoz %13,2 (kadınlarda %16,6, erkeklerde %40,  $p>0,05$ ), kemik fraktürü %10,5 oranında gözlenmiştir. Osteopeni izlenen hastalarda postoperatif remisyona girme oranı, izlenmeyen hastalara göre anlamlı olarak daha düşük görülmüştür (sırasıyla %72 ve %87,3,  $p<0,05$ ).

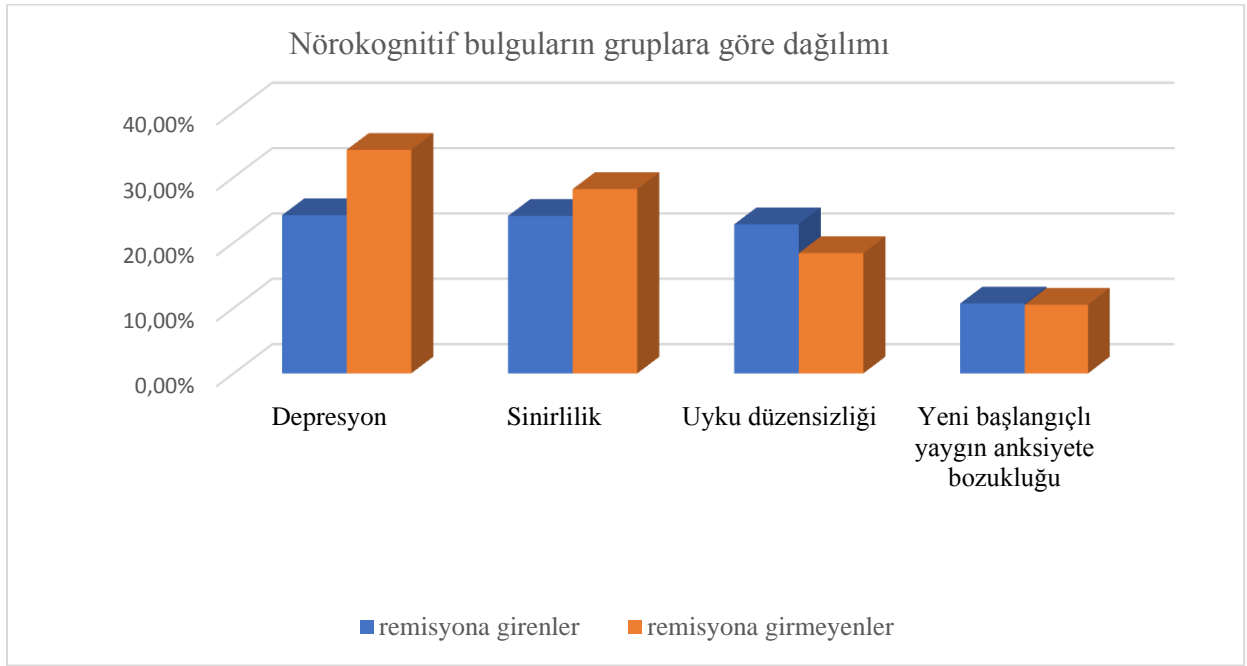


**Tablo 14: Kas-iskelet sistemi bulgularının gruplara göre dağılımı**



Nörokognitif bulgular tüm hastaların %44,4'ünde gözlenmiştir. Remisyona giren grupta bu oran %44,7, remisyona girmeyen grupta %39,5 olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görüşmemiştir ( $p>0,05$ ). Remisyona giren grupta en sık nörokognitif bulgu olarak %24,2 oranında depresyon izlenmiştir. Diğer bulgular arasında; sinirlilik %24,1, uyku düzensizliği %22,8, yeni ortaya çıkan yaygın anksiyete bozukluğu %10,7 oranında gözlenmiştir. Remisyona giren hasta grubunda 1 kişi obsesif kompulsif bozukluk tanısı alırken 1 kişide insomni saptanmıştır. Remisyona girmeyen hasta grubunda en sık izlenen bulgu %34,2 oranında saptanan depresyon olmuştur. Diğer bulgular arasında; sinirlilik %28,2, uyku düzensizliği %18,4, yeni ortaya çıkan yaygın anksiyete bozukluğu %10,5 oranında görülmüştür. Depresyon izlenen hastaların hiçbirinde suicid girişimi olmamıştır. Her iki grupta görülen bulgular arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 15: Nörokognitif bulguların gruplara göre dağılımı**



Çalışmadaki tüm hastaların %6,5'inde sık aralıklarla geçirilen enfeksiyonlar izlenmiştir. Remisyona giren hasta grubunda bu oran %7,9, remisyona girmeyen grupta %2,6 olarak görülmüştür. Hastalarda izlenen enfeksiyonların tamamının yüzeysel mantar enfeksiyonu olduğu saptanmıştır. Enfeksiyon bulguları ile remisyon arasında anlamlı ilişki görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 16: Remisyona giren grupta sık görülen semptom ve bulguların remisyona girmeyen grup ile karşılaştırılması**

Semptom ve bulgular	Remisyona giren grup	Remisyona girmeyen grup	p değeri
Kilo artışı	%82,3	%92,1	p>0,05
Glukoz intoleransı	%56,7	%81,6	<b>p&lt;0,05</b>
Buffalo hörgücü	%53	%42,1	p>0,05
Aydede yüz	%53	%52,6	p>0,05
Hirsutizm	%53	%34,2	p>0,05
Santral obezite	%52,6	%52,6	p>0,05
Dislipidemi	%51,2	%63,2	p>0,05
Pletore	%48,4	%55,3	p>0,05
Supraklaviküler dolgunluk	%47,4	%26,3	<b>p&lt;0,05</b>
Kolay morarma	%34,9	%36,8	p>0,05
Stria	%34,1	%50	<b>p&lt;0,05</b>
Saç dökülmesi	%32,6	%23,7	p>0,05
Miyalji	%32,6	%34,2	p>0,05
Adet düzensizliği	%32,1	%31,6	p>0,05
Proksimal miyopati	%30,2	%28,9	p>0,05
Akne	%27	%7,9	<b>p&lt;0,05</b>
Ciltte incelme	%26,5	%26,3	p>0,05
Depresyon	%24,2	%34,2	p>0,05
Sinirlilik	%24,1	%28,2	p>0,05
Uyku düzensizliği	%22,8	%18,4	p>0,05
Periferik ödem	%20	%34,2	<b>p&lt;0,05</b>
Yeni ortaya çıkan diyabetes mellitus	%17,2	%26,3	p>0,05
Libido kaybı	%18,1	%28,9	<b>p&lt;0,05</b>
Osteoporoz	%17,7	%13,2	p>0,05
Hiperpigmentasyon	%17,1	%5,3	p>0,05
Yeni ortaya çıkan hipertansiyon	%15,3	%34,2	<b>p&lt;0,05</b>
Osteopeni	%14,4	%31,6	<b>p&lt;0,05</b>
Hipogonadizm	%12,6	%28,9	p>0,05

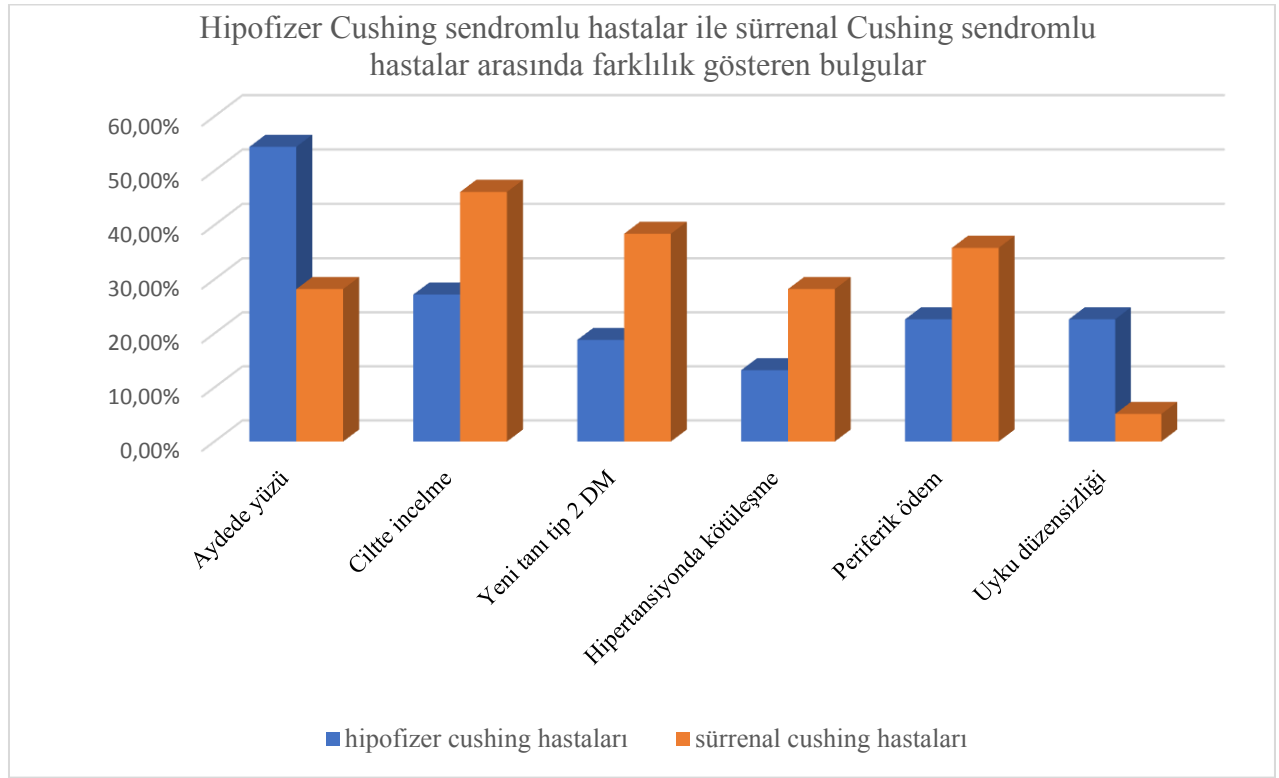
<b>Yaygın anksiyete bozukluğu</b>	%10,7	%10,5	p>0,05
-----------------------------------	-------	-------	--------

**Tablo 17: Remisyona giren grupta nadir görülen semptom ve bulguların remisyona girmeyen grup ile karşılaştırılması**

<b>Semptom ve bulgular</b>	<b>Remisyona giren grup</b>	<b>Remisyona girmeyen grup</b>	<b>p değeri</b>
<b>Nefrolitiazis</b>	%9,3	%2,6	p>0,05
<b>Kemik fraktürü</b>	%8,4	%10,5	p>0,05
<b>Amenore</b>	%7,9	%7,9	p>0,05
<b>Enfeksiyon</b>	%7,9	%2,6	p>0,05
<b>İnfertilite</b>	%6,5	%2,6	p>0,05
<b>Miyokard enfarktüsü</b>	n=7	n=2	p>0,05
<b>Pulmoner emboli</b>	n=2	n=1	p>0,05
<b>Vasküler tromboz</b>	n=3	n=0	p>0,05
<b>Serebrovasküler olay</b>	n=1	n=1	p>0,05
<b>Obsesif kompulsif bozukluk</b>	n=1	n=0	p>0,05
<b>İnsomni</b>	n=1	n=0	p>0,05

Hipofizer ve sürrenal cushing sendromlu hasta grupları arasında klinik özelliklerde farklılıklar görülmüştür. Hipofizer cushing hasta grubunda, sürrenal cushing hasta grubuna göre uyku düzensizliği (%22,6 /%5,1) ve aydede yüzü (%54,4/%28,2) daha yüksek oranda görülürken periferik ödem (%22,7/%35,8), hipertansiyonda kötüleşme (%13,2/%28,2), yeni tanı tip 2 DM (%18,8/%38,4) ve ciltte incelme (%27,2/%46,1) daha düşük oranda izlenmiştir.

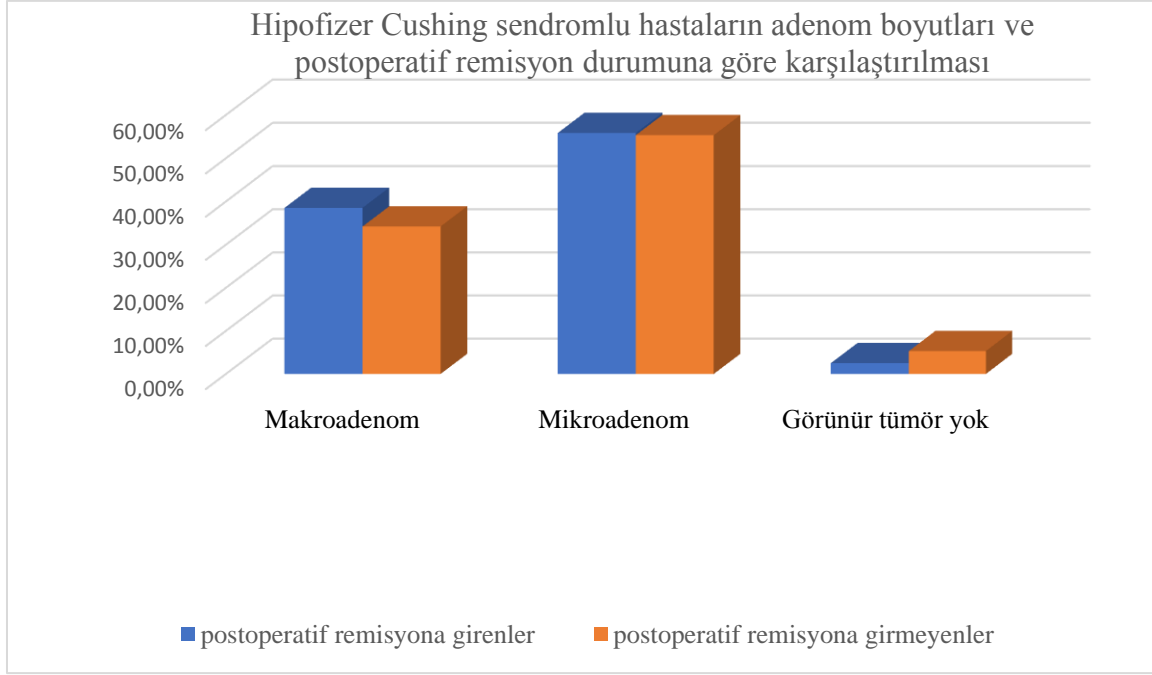
**Tablo 18: Hipofizer ve sürrenal Cushing sendromlu hastaların semptom ve bulguları**



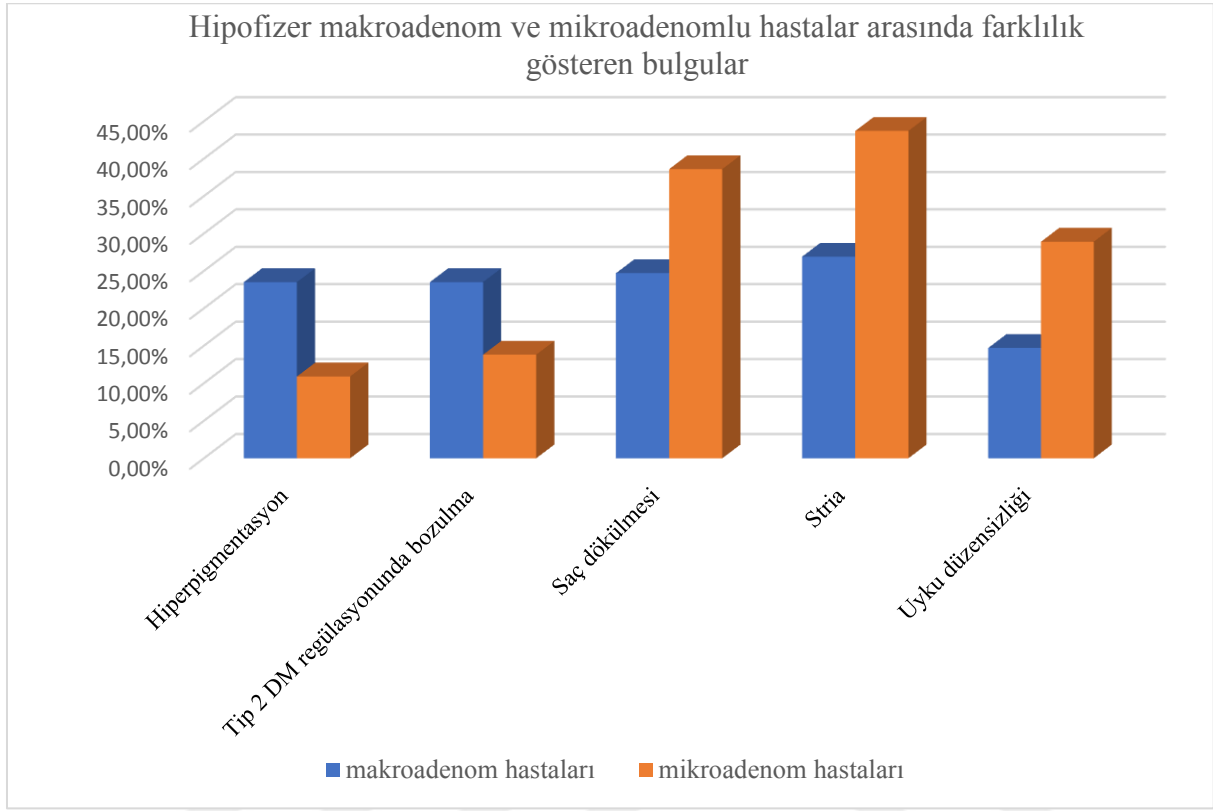
Remisyona giren hasta grubundaki hastaların %99,5'inin endoskopik transsfenoidal hipofiz cerrahisi, bir hastanın ise transkranyal hipofiz cerrahisi geçirdiği görülmüştür. Remisyona girmeyen hasta grubunda yer alan hastaların tümünün endoskopik transsfenoidal hipofiz cerrahisi geçirdiği izlenmiştir. Remisyona giren hasta grubunda %35,8 oranında makroadenom, %55,8 oranında mikroadenom görüldüğü, %2,5 oranında radyolojik görüntülemelerde görünür tümör saptanmadığı gözlenmiştir. Remisyon grubundaki 12 hastanın operasyon öncesi hipofiz bezi görüntülenmesine yönelik radyolojik raporlarına ulaşamamıştır. Remisyona girmeyen hasta grubunda %34,2 oranında makroadenom, %55,3 oranında mikroadenom görüldüğü ve %5,3 oranında radyolojik görüntülemelerde görünür tümör saptanmadığı izlenmiştir. Remisyona girmeyen hasta grubundaki 2 hastanın operasyon öncesi hipofiz bezi görüntülenmesine yönelik radyolojik raporlarına ulaşamamıştır. Makroadenom ve mikroadenom izlenen hastalarda remisyon oranları sırasıyla %85,5 ve %85,1 olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Makroadenom grubunda mikroadenom grubuna göre hiperpigmentasyon (%23,5) ve diyabet regülasyonunda kötüleşme (%23,5) daha yüksek oranda görülürken, saç dökülmesi (%24,7), stria (%26,9) ve uyku düzensizliği (%14,7) daha düşük oranda izlenmiştir. Mikroadenom grubunda

makroadenom grubuna göre saç dökülmesi (%38,6), stria (%43,7) ve uyku düzensizliği (%28,9) daha yüksek oranda izlenirken, hiperpigmentasyon (%10,9) ve diyabet regülasyonunda kötüleşme (%13,8) daha az oranda görülmüştür.

**Tablo 19: Hipofizer Cushing sendromlu hastaların adenom boyutları ile postoperatif remisyon durumlarının karşılaştırılması**

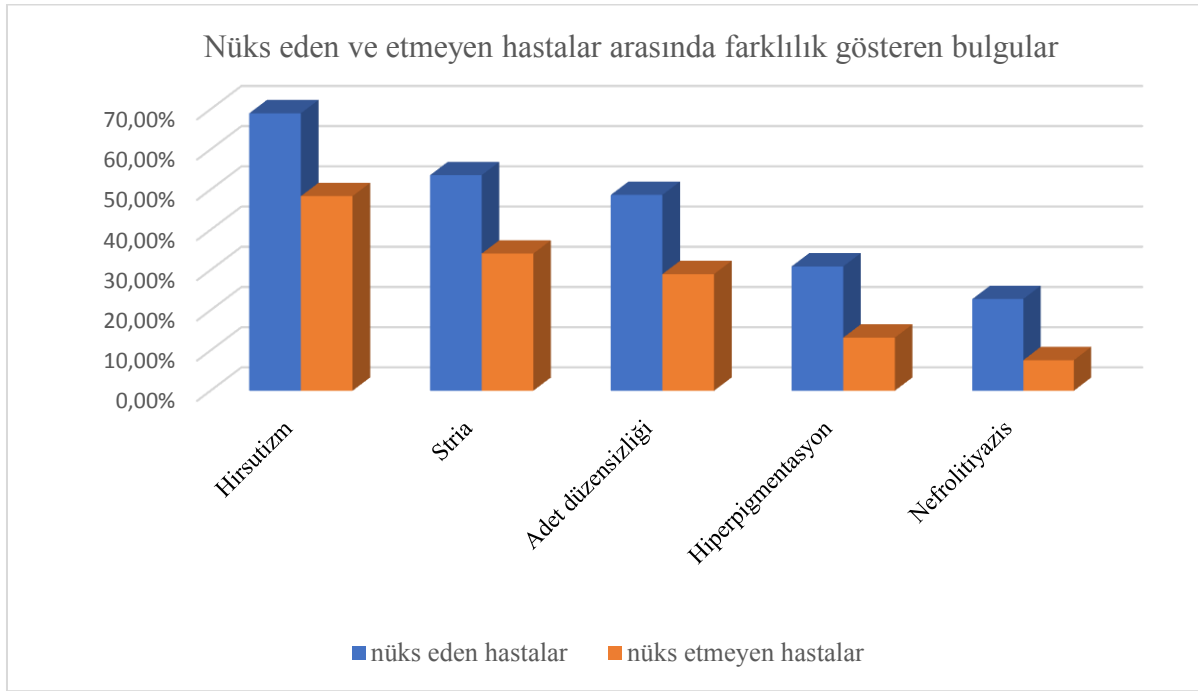


**Tablo 20: Hipofizer makroadenom ve mikroadenomlu hastalar arasında farklılık gösteren bulgular**



Nüks eden hasta grubu ile nüks etmeyen grup karşılaştırmasında; tanı sırasındaki yaş ortalaması, nüks eden grupta nüks etmeyen gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (sırasıyla  $33,5 \pm 13,4$  yaş ve  $40,5 \pm 11,7$  yaş,  $p < 0,05$ ). Nüks eden hasta grubunda, nüks etmeyen hasta grubuna göre adet düzensizliği (%48,7/%29), hirsutizm (%69/%48,4), hiperpigmentasyon (%30,9/%13,2), stria (%53,6/%34,1) ve nefrolitiazis (%22,8/%7,6) daha yüksek oranda izlenmiştir. Nüks eden hastaların %65'inin makroadenoma, %35'inin mikroadenoma sahip olduğu görülmüştür ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 21: Nüks eden ve nüks etmeyen hastalar arasında farklılık gösteren bulgular**



Çalışmada tüm hastalar arasındaki toplam mortalite %2,4 (n=7) olarak saptanmıştır. Remisyona giren hasta grubunda mortalite %0,9 (n=2) olarak görülmüştür. Remisyona girmeyen hasta grubunda mortalite %5,3 (n=2) olarak saptanmıştır. Sürrenal Cushing sendromlu hastalar arasındaki mortalite %7,7 (n=3) olarak izlenmiştir. Ölüm nedenleri arasında enfeksiyon ve sepsis (n=3), kalp yetmezliği (n=2), nörolojik kas hastalığı (n=1) ve akut böbrek yetmezliği (n=1) yer almıştır.



## 5. TARTIŞMA

Cushing sendromu çeşitli etiyolojilere bağlı olarak ortaya çıkan ve önemli morbidite ve mortaliteye sebep olan bir hastalıktır. Literatürde, Cushing sendromunun yaklaşık %70'inin sebebi ACTH salgılayan hipofizer bir adenomun görüldüğü Cushing hastalığıdır<sup>170</sup>. Vilar ve ark.<sup>171</sup>'nin yapmış olduğu bir çalışmada etiyolojik sebepler olarak %63 hipofizer, %28,7 sürrenal ve %8,2 oranında ektopik CS raporlanmıştır. Lindholm ve ark.<sup>172</sup>'nin yapmış olduğu bir çalışmada etiyolojik nedenler arasında %59 hipofizer, %28 sürrenal ve %13 diğer nedenler (ektopik, adrenal kanser) saptanmıştır. Çalışmamızda, literatüre benzer olarak etiyolojik sebeplerin arasında %86,3 oranında hipofizer Cushing hastalığı ve %13,3 oranında sürrenal CS saptanmıştır. Çeşitli çalışmalarda %8-18 oranında izlenen ektopik CS<sup>173</sup> çalışmamızda 1 hastada saptanmıştır. Ektopik Cushing sendromunda en sık sebebin bronşiyal karsinoid tümörler olduğu izlenmiştir<sup>174</sup> ve çalışmamızdaki hastanın da ACTH sekresyon odağının bronşiyal karsinoid tümör olduğu görülmüştür.

Cushing sendromunda tedavideki prensip hiperkortizolizmi ortadan kaldırmaktır ve ilk tercih hormon sekresyonu yapan odağın rezeksiyonu için cerrahi operasyondur<sup>13</sup>. Çalışmamızda cerrahi sonrası remisyon olarak, literatürde kullanılan tümör rezeksiyonunu takip eden 7 gün içindeki bir dönemde sabah serum kortizol değerinin <5 ug/dl'nin altında saptanması kabul edilmiştir<sup>175</sup>. Hastaların tamamında tedavide ilk tercih cerrahi rezeksiyon olmuştur. Cerrahi şeklinin seçimi hipofizer Cushing hastalarında endoskopik transsfenoidal hipofizer cerrahi, sürrenal adenoma bağlı Cushing hastalarında laparoskopik sürrenalektomi ve ektopik Cushing sendromlu hastada tümörüne yönelik rezeksiyon şeklinde olup literatürdeki genel yaklaşımla uyumludur<sup>152</sup>. Yapılan çalışmalarda hipofizer Cushing hastalığında cerrahi sonrası remisyon oranları %80-90 arasında değişkenlik göstermektedir<sup>176</sup>. Patil ve ark.<sup>177</sup>'nin yapmış olduğu, 215 hastanın dahil edildiği bir çalışmada remisyon oranı %85,6 olarak saptanmıştır. Dekkers ve ark.<sup>178</sup>'nin yaptığı, endoskopik transsfenoidal cerrahi uygulanan 177 hastanın dahil edildiği çalışmada postoperatif remisyon oranı %80 olarak izlenmiştir. Swearingen ve ark.<sup>179</sup>'nin yapmış olduğu, endoskopik transsfenoidal cerrahi uygulanan 161 hastanın dahil edildiği çalışmada postoperatif remisyon oranı %85 bulunmuştur. Çalışmamızda da literatüre benzer olarak remisyon oranı %84,9 olarak saptanmıştır. Literatürle birlikte değerlendirildiğinde transsfenoidal cerrahi yaklaşımın remisyonu sağlamada etkili olduğu düşünülmektedir<sup>180</sup>.

Huan ve ark.<sup>181</sup>'nin yapmış olduğu, 79 hipofizer Cushing sendromlu hastanın dahil edildiği bir çalışmada kadın:erkek oranı 2,78:1 olarak bulunmuştur. Benzer olarak hipofizer Cushing hastalığı üzerine Ambrogio ve ark.<sup>182</sup>'nin yapmış olduğu bir çalışmada, kadın:erkek oranı 3,7:1 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda kadın:erkek oranı 4,6:1 olarak gözlenmiştir. Liu ve ark.<sup>183</sup>'nin çalışmasında bizimkine benzer olarak kadın:erkek oranı 4,6:1 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda diğer çalışmalarla benzer olarak postoperatif remisyona giren grup ile girmeyen grup arasında cinsiyet dağılımında farklılık saptanmamıştır.

Sonino ve ark.<sup>184</sup>, hipofizer Cushing hastalığına sahip 162 hasta ile gerçekleştirdikleri çalışmalarında tanı sırasındaki yaş ile postoperatif remisyon arasında anlamlı ilişki olduğunu, tanıdaki ortalama yaşın  $37,5 \pm 12,7$  yıl olup, tanı yaşı küçüldükçe remisyon oranlarının düştüğünü göstermişlerdir. Aranda ve ark.<sup>185</sup>'nin yapmış olduğu çalışmada da ortalama tanı yaşının remisyona girme ile ilişkisi gösterilmiştir. Farklı olarak Johnston ve ark.<sup>186</sup>'nin 101 hipofizer Cushing hastası ile yaptığı çalışmada, tanı yaşı ile remisyon arasında ilişki gösterilmemiştir. Çalışmamızda da hipofizer CS hastaları için ortalama tanı yaşı  $39,4 \pm 12,3$  yıl olup postoperatif remisyona giren grupla girmeyen grup arasında anlamlı farklılık gösterilmemiştir (sırasıyla  $39,2 \pm 12,3$  yıl ve  $40,3 \pm 12,5$  yıl,  $p>0,05$ ). Bununla birlikte çalışmamızda nüks eden hasta grubunun tanı sırasındaki yaş ortalaması, nüks etmeyen gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (sırasıyla  $33,5 \pm 13,4$  yıl ve  $40,5 \pm 11,7$  yıl,  $p<0,05$ ). Liu ve ark.<sup>183</sup> da benzer olarak nüksün genç yaşta tanı alan hasta grubunda daha yüksek oranda görüldüğünü belirtmiştir. Valassi ve ark.<sup>187</sup>'nin yapmış olduğu, 481 hastanın dahil edildiği bir çalışmada tanı yaşının  $47 \pm 14$  yıl olduğu ve sürrenal Cushing hastalarının hipofizer Cushing hastalarına göre daha ileri yaşta olduğu gösterilmiştir. Invitti ve ark.<sup>188</sup>'nin yapmış olduğu, 426 hastanın dahil olduğu bir çalışmada sürrenal Cushing hastalarındaki tanı yaşının diğer etiyolojik gruplara göre daha ileri olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda da benzer olarak, sürrenal Cushing hastalarının hipofizer gruba göre tanı anında daha ileri yaşta olduğu bulunmuştur (sırasıyla  $43,4 \pm 11,8$  yıl ve  $39,4 \pm 12,3$  yıl,  $p<0,05$ ).

Bruno ve ark.<sup>189</sup>'nin yapmış olduğu, 236 hastanın dahil edildiği bir çalışmada klinik semptom ve bulguların özellikleri incelenmiştir. Hastalarda görülen adipoz doku dağılımındaki değişiklikler arasında, %46,2 oranında kilo artışı ve santral obezite görüldüğünü saptamışlardır ancak remisyon ile adipoz doku dağılımındaki değişiklikler arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Çalışmamızda bu oranlar daha yüksek (kilo artışı %82,3, santral obezite %52,6) saptanmış olup aynı zamanda adipoz doku dağılımı bozuklukları arasında supraklaviküler dolgunluğun görülme oranının, remisyona giren hasta grubunda daha fazla

olduğu gösterilmiştir. Chee ve ark.<sup>190</sup>'nin yapmış olduğu bir çalışmada, farklı olarak adipoz doku dağılımındaki değişiklikler ile remisyona arasında ilişki gösterilememiştir. Qiao ve ark.<sup>191</sup> da çalışmalarında benzer şekilde, adipoz doku dağılımındaki değişiklikler arasında en sık kilo artışı (%72) ve santral obezite (%44,4) saptamışlardır. Ross ve Linch'in yapmış olduğu bir çalışmadaki kilo artışı ve santral obezitenin görülme sıklığı da bizim çalışmamızla benzer olup sırasıyla %91 ve %55 olarak izlenmiştir<sup>192</sup>. Çalışmamızda kilo artışı, kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda saptanmıştır. Farklı olarak, Huan ve ark.<sup>181</sup>'nin cinsiyet gruplarını karşılaştırdığı çalışmada erkekler ve kadınlar arasında kilo artışı açısından fark gösterilmemiştir.

Etxabe ve ark.<sup>93</sup>'nin 49 hasta ile yaptığı bir çalışmada, hipofizer Cushing sendromlu hastalar arasında en sık olarak metabolik bulguların görüldüğü gösterilmiştir. Bu bulgular arasında ise en fazla izlenen %38,7 oranında tip 2 DM ve %24 oranında glukoz intoleransı olmuştur. Bizim çalışmamıza bakıldığında benzer şekilde en sık olarak metabolik bulguların görüldüğü, bunlar arasında da glukoz intoleransı %81,6 oranında, yeni ortaya çıkan diyabetes mellitus ise %26,3 oranında izlendiği saptanmıştır. Çalışmamızda glukoz metabolizmasında bozukluğun her iki grupta daha yüksek oranda saptanmasının, Cushing sendromu tanısı alan hastaların hemen tamamına oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmasıyla ilgili olduğu düşünülmüştür. Remisyona girmeyen grupta glukoz metabolizma bozukluğu, istatistik olarak anlamlı olmasa da daha yüksek oranda saptanmış, alt grup analizi yapıldığında remisyona girmeyen grupta glukoz intoleransı (prediyabet) sıklığının istatistik olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Rutkowski ve ark.<sup>193</sup>'nin çalışmasında ise metabolik bulgular ile remisyona arasında ilişki gösterilmemiştir. Ammini ve ark.<sup>194</sup> da çalışmalarında tip 2 DM ve glukoz intoleransı ile remisyona arasında ilişki saptamamıştır.

Çalışmamızda dermatolojik bulguların görülme sıklığı remisyona giren grupta %82,3, remisyona girmeyen grupta %84,2 olarak saptanmış olup, her iki grupta benzer sıklıktadır. Ancak alt grup analizi yapıldığında pletore, kolay morarma ve strianın remisyona girmeyen grupta daha yüksek oranda görüldüğü, bu farklılığın stria için istatistik olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Saç dökülmesi, akne, hiperpigmentasyon ve yara iyileşmesinde gecikme ise remisyona giren grupta daha yüksek oranda gözlenmiş, bu farklılık akne için istatistik olarak anlamlı bulunmuştur. Valassi ve ark.<sup>187</sup>'nin çalışmasında dermatolojik bulgular tüm hastalarda %73 oranında gözlenmiştir. Parksook ve ark.<sup>195</sup>'nin 82 hasta ile yapmış olduğu, klinik bulguların incelendiği bir çalışmada da dermatolojik bulgular %72 oranında izlenmiş olmakla birlikte bulguların remisyona ile ilişkisi değerlendirilmemiştir. Ancak saptadıkları bulgular

arasında supraklaviküler dolgunluk (%54) ve stria (%37) görülme sıklıkları bizim çalışmamızla büyük oranda benzerlik göstermektedir (sırasıyla %51,8 ve %36,2). Çalışmamızda saç dökülmesinin, kadınlarda erkeklere göre daha fazla oranda izlendiği saptanmıştır. Liu ve ark.<sup>183</sup> ise çalışmalarında dermatolojik bulgular arasında kolay morarmanın, erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda olduğunu göstermiştir. Hameed ve ark.<sup>196</sup>, 43 hastanın yer aldığı çalışmalarında dermatolojik bulgular ile remisyon arasında anlamlı ilişki saptamamış olup aynı zamanda cinsiyetler arası farklılık göstermemişlerdir. Literatürde, Cushing sendromunun cilt bulgularına yönelik az sayıda çalışma yapılmıştır. Hastalarda bu bulguların yüksek oranlarda izlenmesi ve fizik muayene ile kolaylıkla saptanmaları sayesinde, gelecekte yapılacak benzer çalışmalar sonucunda remisyon ve/veya rekürrens için belirteç olarak kullanılabilecekleri düşünülmüştür.

Kardiyovasküler bulgular, çalışmamızda tüm hastalar değerlendirildiğinde %74,1 oranında saptanmıştır. Broersen ve ark.<sup>197</sup>'nin çalışmasında bizimkine benzer olarak %75,7 olarak görülmüştür. Kardiyovasküler bulgular arasında; yeni gelişen hipertansiyon, çalışmamızda remisyona girmeyen hasta grubunda daha yüksek oranda izlenmiştir. Aynı zamanda bu bulgular arasında en sık saptanan bulgu olan dislipideminin, remisyon ile anlamlı ilişkisi gösterilmemiş olsa da remisyona girmeyen hasta grubunda remisyona giren gruba göre daha yüksek oranda saptanmıştır (sırasıyla %63,2 ve %51,2). Chee ve ark.<sup>190</sup> çalışmalarında, hipertansiyon ile remisyon arasında ilişki göstermemiştir. Broersen ve ark.<sup>197</sup> çalışmalarında aterosklerotik kalp hastalığı oranının, erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda (%16,2 ve %10,9) görüldüğünü saptamış olup çalışmamızda da bu durum benzerdir (kadınlarda %1,6, erkeklerde %11,1). Mancini ve ark.<sup>198</sup>'nin yapmış olduğu, 49 hastanın yer aldığı kardiyovasküler bulguların incelendiği bir çalışmada ise hipertansiyon %85, dislipidemi %37,5, aterosklerotik kalp hastalığı %8,1 oranında izlenmiştir. Bizim çalışmamızda hipertansiyon görülme oranının daha düşük saptanmasının, çalışmamızdaki hastaların ortalama yaşının daha küçük olması sebebiyle olabileceği düşünülmüştür. Faggiano ve ark.<sup>199</sup>'nin yaptığı, 25 hastanın dahil edildiği ve kardiyovasküler bulguların incelendiği bir çalışmada CS hastalarının karotid arter kalınlıkları ile aterosklerotik plak sayılarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı ve remisyonları süresinde de bu durumun azalmakla birlikte devam ettiği gösterilmiştir. Tona ve ark.<sup>200</sup>'nin yapmış olduğu bir çalışmada, hastalara yapılan transtorasik ekokardiyografi sonuçlarına göre, koroner mikrovasküler yetmezliği düşündüren azalmış koroner akış hızı gösterilmiş olup, bu durumun özellikle istirahat sırasında artmasının CS sebepli bir otoregülatuar duruma veya artmış metabolik ihtiyaca bağlı

olabileceği, aynı zamanda hipertansiyon ve/veya sol ventrikül hipertrofisi olmaksızın ortaya çıkabileceği gösterilmiştir. Ek olarak, çalışmamızda periferik ödem bulgusu remisyona girmeyen grupta daha sık saptanmış olup literatürde benzer çalışma bulunamamıştır. Çalışmamıza göre, kardiyovasküler bulgular remisyona girmeyen hasta grubunda remisyona giren hasta grubuna göre daha yüksek oranda (sırasıyla %89,5 ve %69,8) izlenmiş olmakla birlikte, remisyonadaki grubun da kardiyovasküler hastalıklar için yüksek riski bulunmaktadır. Bu hasta grubunun yaşam boyu takipte kalmasının önem arzettiği düşünülmüştür.

Çalışmamızda reproduktif sistem bulguları, %70 oranında görülmüş olup bu bulgular arasında en sık hirsutizm (%53) ve adet düzensizliği (%32,1) izlenmiştir. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında hastalığın ilerlemiş evrelerindeki premenapozal kadınlarda %75'e varan oranlarda adet düzensizliği olduğu gösterilmiştir<sup>201</sup>. Benzer olarak daha önce yapılan çalışmalarda, fertilité oranlarının düşük olduğu ve amenore görülme sıklığının %20'lere varabildiği gösterilmiştir<sup>202</sup>. Çalışmamızda adet düzensizliği görülme oranının literatüre göre daha düşük olmasının eski kayıtlardan kaynaklanan veri eksikliği ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte, çalışmamızda laboratuvar ile konfirme edilebilen hipogonadizmin görülme sıklığının da bu oranla uyumlu olduğu görülmektedir (remisyon grubunda %12,6, remisyona girmeyen grupta %23,7). İlginç olarak infertilite, remisyona girmeyen hastalarda daha düşük oranda saptanmıştır. Hirsutizmin ise remisyon ile anlamlı ilişkisi saptanmamış olmakla birlikte remisyon girmeyen hasta grubunda daha düşük oranda izlendiği görülmüştür. Çalışmamızda reproduktif sistem bulguları arasında yalnızca libido kaybının remisyon ile anlamlı ilişkisi olup remisyona girmeyen grupta daha sık gözlemlendiği saptanmıştır (sırasıyla %28,9 ve %18,1). Aynı zamanda libido kaybı, erkek hastalarda kadınlara göre daha yüksek oranda gözlemlenmiştir. Ross ve Linch de benzer olarak çalışmalarında libido kaybının erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda izlendiğini göstermiştir<sup>192</sup>. Huan ve ark.<sup>181</sup> da çalışmalarında libido kaybının erkek hastalarda daha sık gözlemlendiğini göstermiştir ancak remisyon ile arasında ilişki saptamamıştır. Keskin ve ark.<sup>203</sup>'ün yapmış olduğu, 29 kadın hastayı içeren bir çalışmada, hastalar Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi skorlaması ile değerlendirilmiş olup, %88,9 oranında cinsel disfonksiyon saptanmıştır, kontrol grubundaki kadınlarda bu oran %24,1 olarak gösterilmiştir. Hastaların libido açısından sözel olarak değerlendirilmesi, kadın hasta için yeterince güven duygusu oluşturmada poliklinik ortamının yetersiz olabileceği ve bir skorelama sistemi kullanılmamasının, çalışmamızdaki kadın hastalarda izlenen oranların yalancı düşük olabileceğini düşündürmüştür. Pikkarainen ve ark.<sup>204</sup> ise çalışmalarında reproduktif bulgular

ile remisyon arasındaki ilişkiyi incelememekle birlikte, bu bulgular arasında en yüksek oranda adet düzensizliğini (%51) saptamışlardır.

Literatürde, Cushing sendromunda %50'ye varan oranlarda osteoporoz izlenebildiği ve bu hastaların da üçte birinde kemik fraktürü meydana gelebileceği gösterilmiştir<sup>205</sup>. Çalışmamızda, osteoporoz %17,7 ve osteopeni %31,6 oranında görülmüş olup osteopeni remisyonla girmeyen hasta grubunda daha yüksek oranda izlenmiştir. Bu oranların beklenenden düşük saptanmasının, çalışmadaki tüm hastalara kemik dansitometri ölçümü yapılamaması sebebiyle olabileceği düşünülmüştür. Kemik fraktürü görülme sıklığı her iki grup arasında anlamlı farklılık göstermez iken (remisyonla giren grupta %8,5, remisyonla girmeyen grupta %10,5) erkek hastalarda kadınlara göre daha yüksek oranda saptanmıştır. Broersen ve ark.<sup>197</sup> çalışmalarında, kemik fraktürü ve osteoporoz görülme oranının erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda osteoporoz görülme sıklığı, remisyonla girmeyen hasta grubundaki erkeklerde kadınlara göre yüksek oranda izlenmiştir. Huan ve ark.<sup>181</sup> da çalışmalarında osteoporozun erkek hastalarda daha yüksek oranda görüldüğünü belirtmişlerdir. Tauchmanová ve ark.<sup>206</sup>'nın kadın hastalarla yapmış olduğu bir çalışmada, osteoporoz sıklıkları menstruasyon gören ve görmeyen kadınlar arasında farklılık göstermemiştir. Çalışmamızda da benzer olarak kadın hastalar arasında farklılık saptanmamıştır. Cushing sendromu hastalarında proksimal miyopatinin sık görüldüğü literatürde gösterilmiştir<sup>207,208</sup>. Vogel ve ark.<sup>209</sup>'nin yapmış olduğu bir çalışmada proksimal miyopati oranının %83 olduğu ve miyopatinin uzun dönem remisyonla da devam edebildiği saptanmıştır. Müller ve ark.<sup>210</sup>'nin 6 hasta ile yaptığı bir çalışmada da hastaların 5'inde miyopati saptanmıştır. Ross ve Linch<sup>192</sup>'in çalışmasında, proksimal miyopati %59 oranında izlenmiş olup bizim çalışmamızda bu oran %30,2 olarak gözlenmiştir. Çalışmamızda, miyopati oranının beklenenden daha düşük çıkmasının çalışmadaki tüm hastalara rutin elektromiyografi yapılmaması sebebiyle olabileceği düşünülmüştür.

Literatüre bakıldığında, Cushing sendromu ile birlikte depresyon, mani, anksiyete, hafıza ve konsantrasyon kaybı ile gidebilen nörokognitif bozuklukların izlenebildiği gösterilmiştir<sup>211,212</sup>. Bu bulgular arasında en sık olarak major depresyonun görüldüğü ve sıklığının %50-81 arasında değişebildiği izlenmiştir<sup>213-215</sup>. Çalışmamızda da benzer olarak, nörokognitif bulgular arasında en sık %34,2 oranında depresyon izlenmiştir. Depresyon ile remisyon arasında ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte remisyonla girmeyen hasta grubunda depresyonun kadınlarda erkeklere göre daha sık görüldüğü izlenmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Sonino ve ark.<sup>184</sup>'nin çalışmasında, depresyon gözlenen hastalardaki remisyon

oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ciric ve ark.<sup>216</sup>'nın 136 hipofizer Cushing hastasıyla yapmış olduğu çalışmada ise depresyon, hastaların %6,6'sında izlenmiştir. Starkman ve ark.<sup>217</sup>'nin çalışmasında %66 oranında yaygın anksiyete bozukluğu izlenirken, Na ve ark.<sup>218</sup>'nin çalışmasında %22 oranında izlenmiştir. Çalışmamızda yaygın anksiyete bozukluğu %10,7 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda daha düşük oranların saptanmasının tanı anında tüm hastalara psikiyatrik değerlendirme yapılamamış olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızdaki hastaların %6,5'inde sık aralıklarla geçirilen enfeksiyonlar izlenmiştir. Bu enfeksiyonların tamamının yüzeysel mantar enfeksiyonları olduğu saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalarda Cushing sendromu hastalarında fırsatçı enfeksiyonlarla ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır, özellikle ektopik CS hastalarında daha yüksek oranda görüldüğü gösterilmiştir<sup>219-221</sup>. Ancak çalışmamızda hastaların bu açıdan ayrıntılı takip verilerine ulaşılamamıştır. Fırsatçı enfeksiyonlar açısından elimizde yeterli veri olmamakla birlikte, çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğunu hipofizer CS hastaları oluşturduğu için beklenen enfeksiyon oranları da düşüktür. Reiter ve ark.<sup>222</sup>'nin çalışmasında, hastaların %25'inde enfeksiyonla ilişkili bulgular saptanmıştır.

Çalışmamızda hipofizer Cushing hastaları ile sürrenal Cushing hastaları arasında klinik farklılık olarak hipertansiyonun görülme oranının, sürrenal Cushing hastalarında daha yüksek olduğu (sırasıyla %29,6/%51,3) saptanmıştır. Iacobone ve ark.<sup>223</sup> yapmış olduğu, 50 sürrenal Cushing hastasının yer aldığı çalışmada da hipertansiyon yüksek oranda (%80) izlenmiştir. Literatürde osteoporozun sürrenal CS hastalarında, hipofizer CS hastalarına göre daha sık izlendiği gösterilmiş ve bu durumun sürrenal CS hastalarında azalmış dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) seviyelerine bağlı olabileceği öne sürülmüştür<sup>224</sup>. Benzer olarak Minetto ve ark.<sup>225</sup> ise çalışmalarında osteoporozun sürrenal Cushing hastalarında daha yüksek oranda izlendiğini göstermiştir. Çalışmamızda sürrenal ve hipofizer CS hastaları arasında fark gösterilememiştir.

Dabrnh ve ark.<sup>226</sup> yapmış oldukları bir çalışmada, makroadenom izlenen hipofizer Cushing hastalarının remisyon oranlarının mikroadenom izlenen hastalara göre daha düşük olduğunu göstermiştir. Benzer olarak Stroud ve ark.<sup>227</sup>'nin çalışmasında mikroadenom izlenen hipofizer Cushing hastalarının remisyon oranlarının, makroadenom izlenen hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda makroadenom ve mikroadenom izlenen hastaların remisyon oranları arasında fark izlenmemiştir (sırasıyla %85,5 ve %85,1).

Rutkowski ve ark.<sup>193</sup>'nin çalışmasında da bizimkine benzer olarak makroadenom ve mikroadenom hastalarının remisyon oranları arasında fark gösterilmemiştir.

Çalışmamızdaki ortalama takip süresi 4,3 yıl olarak görülmüştür. Graversen ve ark.<sup>228</sup>'nin çalışmasındaki ortalama takip süresi 6,3 yıl olup daha yüksektir. Bizim çalışmamızda, son 1 yılda tanı alan fazla sayıda hastanın olması takip süresinin daha az olmasını açıklayabilir. Çalışmamızdaki ortalama nüks ayı  $42,7 \pm 40,5$  ay olup Johnston ve ark.<sup>186</sup>'nin çalışmasında 68,7 ay olarak gözlenmiştir. Çalışmamızdaki nüks oranı, tüm hastalar için %18,1 olup bu oran makroadenom izlenen hastalarda mikroadenom izlenenlere göre daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla %26,7 ve %8,8). Dimopoulou ve ark.<sup>229</sup>'nin çalışmasında da benzer olarak, makroadenom izlenen hastalarda mikroadenom izlenenlere göre nüks oranı daha yüksek izlenmiştir (sırasıyla %59 ve %22). Alexandraki ve ark.<sup>230</sup> ise çalışmalarında makroadenom ve mikroadenom izlenen hastaların nüks etme oranları arasında anlamlı farklılık saptamamıştır. Çalışmamızda, nüks eden hasta grubunun tanıdaki yaş ortalamasının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Qiao ve ark.<sup>191</sup> da çalışmalarında nüksün, tanı anında daha genç yaş grubunda olanlarda daha yüksek oranda olduğunu saptamıştır. Huan ve ark.<sup>181</sup> erkek cinsiyetin nüks için risk faktörü olduğunu göstermiş olup bizim çalışmamızda cinsiyetler arasında fark izlenmemiştir.

Ntali ve ark.<sup>231</sup>'nin yaptığı, 418 hastanın dahil edildiği bir çalışmada mortalite %9 olarak izlenmiştir. Çalışmamızda bu oran tüm hastalar için %2,4 olup, remisyona giren hasta grubunda %0,9, remisyona girmeyen hasta grubunda %5,3 olarak saptanmıştır. Mortalite oranının daha düşük oranda bulunmasının çalışmamızda daha az sayıda hastanın olmasıyla ve de 4 hastanın postoperatif erken dönemde kaybedilmesi sonucu remisyon değerlendirilmelerinin yapılamamasından ötürü çalışmaya dahil edilmemesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızdaki ölüm sebepleri arasında yaygın olarak kardiyovasküler komplikasyonlar ve enfeksiyon/sepsis gözlenmiştir. Bu durum daha önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir<sup>232,233</sup>.



## 6. SONUÇ

Cushing sendromunun tedavisiz bırakılması 5 yıl içinde %50 mortalite ile ilişkilidir. Hipofizer Cushing hastalığında postoperatif remisyon oranları, çeşitli çalışmalarda %59 ile %95 arasında değişiklik göstermektedir<sup>234</sup>. Hastaların perioperatif dönemdeki değerlendirmelerinin iyileştirilmesi ve riskli hastaların erken dönemde belirlenmesi önem arz etmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda, remisyon prediktörleri olarak kullanılmak üzere tanı yaşı, cinsiyet, hipertansiyon ve diyabet varlığı, postoperatif serum ACTH seviyesi önerilmiştir<sup>235-237</sup>. Çalışmamızda hastalar arasında en sık görülen klinik bulgunun kilo artışı olduğu görülmüştür. Remisyona girmeyen grupta stria, periferik ödem, glukoz intoleransı, yeni gelişen hipertansiyon, osteopeni ve libido kaybı daha sık izlenirken, supraklaviküler dolgunluk ve akne bulguları daha az oranda izlenmiştir. Glukoz intoleransı, remisyon prediktörleri arasında en sık izlenen bulgu olmuştur. Aynı zamanda, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte depresyon, remisyon girmeyen hasta grubunda daha sık izlenmiştir. Çalışmamızda yaş ve cinsiyet dağılımının remisyon oranlarında belirleyiciliği bulunmamıştır.

Literatürde, Cushing hastalığında postoperatif nüks oranları %15-25 arasında değişkenlik göstermektedir<sup>238</sup>. Nükslerin yaklaşık yarısı ilk 50 ay içerisinde görülmektedir<sup>4</sup>. Nüks oranlarının yüksek olması sebebiyle hastaların düzenli takip edilmeleri gereklidir. Maliyet etkin olabilmek ve hastaların yakın takipte tutulmasının sağlanması için hangi bulguların nüks açısından öngördürücü olduğunu belirlemek önemlidir. Çalışmamızda, nüks eden hastalardaki ortalama nüks görülme süresi  $42,7 \pm 40,5$  ay olup, adet düzensizliği, hirsutizm, hiperpigmentasyon, stria, nefrolitiazis bulgularının, tanı sırasında daha genç yaşta olunmasının ve son olarak makroadenom görülmesinin daha yüksek nüks oranları ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Remisyon ve nüks oranlarını öngörmede bu klinik bulguların ne kadar sensitif ve spesifik olduğunun belirlenmesi amacıyla prospektif çalışmaların düzenlenmesi gereklidir. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, hasta takiplerinin daha maliyet etkin ve güvenli yapılmasını sağlayacaktır.

Çalışmamızı kısıtlayan en önemli faktörler arasında retrospektif bir çalışma olması, 21 yıllık süreçteki hastaları kapsamaması sebebiyle eski laboratuvar kayıtlarıyla muayene notlarına ulaşılmamasının zorluğu ve buna bağlı bazı verilerin eksikliği sayılabilir.

## 7. ÖZET

**Amaç:** Cushing sendromunda mortalite genel popülasyona göre artmıştır ve başarılı tedavi sonrasında bile sağkalımın düşük olabileceği gösterilmiştir. Tedavide ilk seçenek kortizol sekresyon odağına cerrahi yolla müdahale etmektir. Literatürde cerrahi sonrası remisyonu öngörebilecek belirteçler ile ilgili veriler kısıtlıdır. Özellikle, klinik semptom ve bulgular ile remisyon ve nüksün ilişkisini ortaya koyan yeterli sayıda çalışma yoktur. Çalışmada, hipofizer CS tanısı konulup tedavi edilen hastaların, tanı sırasındaki semptom ve klinik bulgularını ve bunların sıklığını, bu bulguların tedavi sonrası remisyon oranları ile ilişkisini ve remisyonu öngörmedeki katkısını, remisyona girip nüks eden hastaların oranını ve nüksü öngörmedeki katkısını belirlemek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Hipofiz polikliniğinde ve Kocaeli Üniversitesi Hipofiz Araştırma Merkezi'nde tanı alıp tedavi ve takipleri yapılan kayıtlı Cushing sendromu tanısı olan 336 hastanın verileri taranıp uygun olmayan 41 hasta ile 39 sürrenal ve 1 ektopik Cushing sendromuna sahip hastaların verileri çıkarıldıktan sonra hipofizer Cushing sendromu olan 253 hastanın verileri kullanılmıştır. Hastaların verilerine retrospektif olarak kayıt sisteminden ve bazı hastalar telefonla aranarak elde edilen hasta dosyalarından ulaşılmıştır. Hastalar, postoperatif remisyona giren ve remisyona girmeyen olarak iki gruba ayrılmıştır ve tüm hastaların tanı sırasındaki semptom ve klinik bulguları adipoz doku dağılımında değişiklikler, metabolik bulgular, dermatolojik bulgular, reproduktif sistem bulguları, kardiyovasküler sistem bulguları, kas-iskelet sistemi bulguları, nörokognitif bulgular ve enfeksiyon bulguları olmak üzere sistematik bir şekilde gruplandırılarak kaydedilmiştir. Her iki grubun verileri karşılaştırılmıştır. Ayrıca remisyona giren grupta sistematik gruplandırmadan ayrı olarak tüm semptom ve bulgular en sık görülenden başlayarak sıklık sırasına göre kaydedilip remisyona girmeyen grubun verileri ile de karşılaştırılmıştır. Takip sırasında nüks eden olgular belirlenerek bu olguların takip süreleri ve remisyonda kalış süreleri kaydedilmiştir. İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapılmıştır. Ayrıca, Kolmogorov-Smirnov testi, Student t testi, Mann Whitney U testi, Pearson Ki-Kare ve Fischer Exact testi istatistiksel yöntem olarak kullanılmıştır.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Hipofizer Cushing sendromuna sahip 253 hastanın 209'u kadın ve 44'ü erkek hasta olup kadın:erkek oranı 4,75:1 olarak görülmüştür. Postoperatif remisyona sağlanan hasta sayısının 215 (%84,9), remisyona sağlanamayan hasta sayısının 38 (%15,1) olduğu saptanmıştır. Remisyondaki hasta grubunun ortalama takip süresi  $48,6 \pm 45,3$  ay olup nüks oranı %18,1 olarak saptanmıştır. Nüks eden toplam 39 hasta arasında, en erken nüksün postoperatif 8.ayda ve en geç nüksün 132. ayda olduğu görülmüştür. Remisyonda kalma süresi ortalama  $42,7 \pm 40,5$  ay olarak saptanmıştır. Remisyona giren grubun yaş ortalaması  $39,2 \pm 12,3$  yaş, remisyona girmeyen grubun  $40,3 \pm 12,5$  yaş olup her iki grupta yaş ve cinsiyet ile remisyona girme arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Her iki hasta grubunda en sık olarak metabolik sistemle ilgili bulgular izlenirken en az sıklıkta enfeksiyon bulgularının gözlendiği saptanmıştır. Klinik semptom ve bulgular tek tek incelendiğinde her iki grupta en sık izlenen bulgunun kilo artışı (%84,0) olduğu saptanmıştır. Remisyona girmeyen hasta grubunda kardiyovasküler sistem bulgularının, remisyona giren hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Diğer sistem bulguları her iki grupta benzer oranlarda saptanmıştır. Remisyona girmeyen grupta stria, periferik ödem, glukoz intoleransı, yeni gelişen hipertansiyon, osteopeni ve libido kaybı daha sık izlenirken, supraklaviküler dolgunluk ve akne bulguları daha az oranda izlenmiştir ( $p<0,05$ ). Glukoz intoleransı, remisyona girenler arasında en sık izlenen bulgu olmuştur. Aynı zamanda, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte depresyon, remisyona girmeyen hasta grubunda daha sık izlenmiştir. Nüks eden hastalarda adet düzensizliği, hirsutizm, hiperpigmentasyon, stria, nefrolitiyazis bulgularının, tanı sırasında daha genç yaşta olunmasının ve son olarak makroadenom görülmesinin daha yüksek nüks oranları ile ilişkili olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Hipofizer Cushing sendromunda postoperatif remisyona ve nüks oranlarını ön görmede semptom ve klinik bulguların ne kadar sensitiv ve spesifik olduğunun belirlenmesi, hasta takiplerinin daha maliyet etkin ve güvenli yapılmasını sağlayacaktır. Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır ve hastaların tüm verilerine eksiksiz olarak ulaşamadık. Bu durum çalışmamızda önemli kısıtlayıcı bir faktördür. Bu nedenle prospektif, iyi planlanmış ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Cushing sendromu; Cushing hastalığı; Cushing hastalığında remisyona belirteçleri; Cushing hastalığında nüks belirteçleri.

## **8. ABSTRACT**

### **THE RELATION OF CLINICAL SYMPTOMS AND SIGNS WITH REMISSION AND RECURRENCE IN CUSHING'S SYNDROME**

Objective: Mortality is increased in Cushing's syndrome compared to the general population, and it has been shown that survival may be low even after successful treatment. The first option in treatment is to surgically remove the cortisol secretion focus. In the literature, data on markers that can predict post-surgical remission are limited. In particular, there are not enough studies that reveal the relationship between clinical symptoms and signs and remission and relapse. In this study, it was aimed to determine the symptoms and clinical findings at the time of diagnosis and their frequency, the relationship of these findings with post-treatment remission rates and their contribution in predicting remission, the rate of patients in remission and relapse, and their contribution in predicting relapse of patients diagnosed and treated with pituitary CS.

Materials and Methods: For the study, the data of 336 patients with Cushing's syndrome who were diagnosed, treated and followed up in Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Endocrinology and Metabolism Department Pituitary Polyclinic and Kocaeli University Pituitary Research Center were scanned. The data of 41 patients who were unsuitable due the missing data, 39 patients with surrenal Cushing's syndrome and 1 patient with ectopic Cushing syndrome were excluded. As a result, the study was conducted with 253 patients with pituitary Cushing's syndrome. The data of the patients were obtained retrospectively from the registry system and from the patient files, and phone calls. The patients were divided into two groups as postoperative remission group and refractory group. The symptoms and clinical findings at the time of diagnosis were classified as adipose tissue distribution, metabolic findings, dermatological findings, reproductive system findings, cardiovascular system findings, musculoskeletal system findings, neurocognitive findings and infections related findings. The findings were systematically grouped and recorded. The data of both groups were compared. In addition, apart from the systematic grouping in the remission group, all symptoms and signs were recorded in order of frequency, starting with the most common, and compared with the data of the non-remission group. During the follow-up, the cases that have relapsed were detected and the follow-up times of these cases and the duration of their remission time were recorded. Statistical analysis was made with the IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) package program. In addition, Kolmogorov-Smirnov test, Student's t test, Mann Whitney U test, Pearson Chi-

Square and Fischer Exact test were used as statistical methods.  $p < 0.05$  was considered sufficient for statistical significance.

Results: Between 253 patients with pituitary Cushing's syndrome, 209 were female and 44 were male, with a female:male ratio of 4.75:1. It was determined that the number of patients who achieved postoperative remission was 215 (84.9%), and the number of patients who could not achieve remission was 38 (15.1%). The mean follow-up period of the patient group in remission was  $48.6 \pm 45.3$  months, with a recurrence rate of 18.1%. Among a total of 39 patients who relapsed, the earliest recurrence was observed at the 8th postoperative month and the latest at the 132nd month. The mean time to for remission was  $42.7 \pm 40.5$  months. The mean age of the group in remission was  $39.2 \pm 12.3$  years, and in the non-remission group was  $40.3 \pm 12.5$  years, which in both groups, there has been no statistical significance in gender and age. In both patient groups, metabolic system findings were observed most frequently, while infection findings were observed least frequently. When the clinical symptoms and findings were examined one by one, it was found that the most common finding in both groups was weight gain (84.0%). It was determined that cardiovascular system findings were significantly higher in the non-remission group than in the patient group in remission ( $p < 0.05$ ). Other system findings were found at similar rates in both groups. Striae, peripheral edema, glucose intolerance, newly developed hypertension, osteopenia and loss of libido were observed more frequently in the non-remission group, while supraclavicular fullness and acne findings were observed less frequently ( $p < 0.05$ ). Glucose intolerance was the most common finding among predictors of remission. At the same time, although not statistically significant, depression was observed more frequently in the non-remission group. Mean recurrence time in relapsed patients was  $42.7 \pm 40.5$  months, and it was determined that menstrual irregularity, hirsutism, hyperpigmentation, striae, nephrolithiasis findings, younger age at diagnosis, and finally macroadenoma were associated with higher recurrence rates ( $p < 0.05$ ).

Conclusion: Determining how sensitive and specific the symptoms and clinical findings are in predicting postoperative remission and recurrence rates in pituitary Cushing's syndrome will provide a more cost-effective and safer follow-up of patients. Our study is a retrospective study and all data of the patients could not be reached completely. This is an important limiting factor in our study. Therefore, prospective, well-planned and multicenter studies are needed.

Key words: Cushing's syndrome; Cushing's disease; Remission markers in Cushing's disease; Recurrence markers in Cushing's disease.

## 9. KAYNAKÇA

1. N. A. Wagner-Bartak *et al.*, "Cushing syndrome: Diagnostic workup and imaging features, with clinical and pathologic correlation," *American Journal of Roentgenology*, vol. 209, no. 1. 2017, doi: 10.2214/AJR.16.17290.
2. Wengander S, Trimpou P, Papakokkinou E, Ragnarsson O. The incidence of endogenous Cushing's syndrome in the modern era. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(2). doi:10.1111/cen.14014
3. Hakami OA, Ahmed S, Karavitaki N. Epidemiology and mortality of Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(1). doi:10.1016/j.beem.2021.101521
4. Braun LT, Rubinstein G, Zopp S, et al. Recurrence after pituitary surgery in adult Cushing's disease: a systematic review on diagnosis and treatment. *Endocrine*. 2020;70(2). doi:10.1007/s12020-020-02432-z
5. Ioachimescu AG. Prognostic Factors of Long-Term Remission After Surgical Treatment of Cushing's Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(2). doi:10.1016/j.ecl.2018.02.002
6. Hinojosa-Amaya JM, Cuevas-Ramos D. The definition of remission and recurrence of Cushing's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(1). doi:10.1016/j.beem.2021.101485
7. Barbetta L. Assessment of Cure and Recurrence After Pituitary Surgery for Cushing's Disease. *acta neurochir*. 2001;143:477-482.
8. H. Cushing, "the pituitary body and its disorders. Clinical states produced by disorders of the hypophysis cerebri," *am. J. Med. Sci.*, vol. 144, no. 6, 1912, doi: 10.1097/00000441-191212000-00019.
9. H. Cushing, "The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). 1932.," *Obes. Res.*, vol. 2, no. 5, 1994, doi: 10.1002/j.1550-8528.1994.tb00097.x.
10. X. Bertagna, L. Guignat, L. Groussin, and J. Bertherat, "Cushing's disease," *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 23, no. 5. 2009, doi: 10.1016/j.beem.2009.06.001.
11. R. B. Gunderman and Z. A. Seymour, "Harvey W. Cushing," *American Journal of Roentgenology*, vol. 194, no. 2. 2010, doi: 10.2214/AJR.09.3356.
12. J. Newell-Price, "2 Diagnosis/differential diagnosis of Cushing's syndrome: a review of best practice," *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 23, no. SUPPL. 1, 2009, doi: 10.1016/S1521-690X(09)70003-X.
13. L. K. N. André Lacroix, Richard A Feelders, Constantine A Stratakis, "Cushing's syndrome," 2015. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1
14. J. Lindholm *et al.*, "Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: A population-based study," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 86, no. 1, 2001, doi: 10.1210/jc.86.1.117.

15. C. Steffensen, A. M. Bak, K. Zøylner Rubeck, and J. O. L. Jørgensen, "Epidemiology of Cushing's syndrome," in *Neuroendocrinology*, 2010, vol. 92, no. SUPPL. 1, doi: 10.1159/000314297.
16. C. M. Plotz, A. I. Knowlton, and C. Ragan, "The natural history of cushing's syndrome," *The American Journal of Medicine*, vol. 13, no. 5. 1952, doi: 10.1016/0002-9343(52)90027-2.
17. O. Ragnarsson *et al.*, "Overall and disease-specific mortality in patients with cushing disease: A Swedish nationwide study," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 104, no. 6, 2019, doi: 10.1210/jc.2018-02524.
18. L. K. Nieman, "Hypertension and Cardiovascular Mortality in Patients with Cushing Syndrome," *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 48, no. 4. 2019, doi: 10.1016/j.ecl.2019.08.005.
19. M. J. Bolland *et al.*, "Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand," *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 75, no. 4, 2011, doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04124.x.
20. E. M. L. Cardoso, A. L. Arregger, G. Monardes, and L. N. Contreras, "An accurate, non-invasive approach to diagnose Cushing's syndrome in at-risk populations," *Steroids*, vol. 78, no. 5, 2013, doi: 10.1016/j.steroids.2013.02.005.
21. R. M. Paragliola, G. Papi, A. Pontecorvi, and S. M. Corsello, "Treatment with synthetic glucocorticoids and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 18, no. 10. 2017, doi: 10.3390/ijms18102201.
22. Y. Lin, Z. Zhang, S. Wang, J. Cai, and J. Guo, "Hypothalamus-pituitary-adrenal Axis in Glucolipid metabolic disorders," *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, vol. 21, no. 4. 2020, doi: 10.1007/s11154-020-09586-1.
23. R. Özgür Doruk and A. H. Mohsin, "Automatic control of Hypothalamus-Pituitary-Adrenal axis dynamics," *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 178, 2019, doi: 10.1016/j.cmpb.2019.06.012.
24. J. Born and H. L. Fehm, "Hypothalamus-pituitary-adrenal activity during human sleep: A coordinating role for the limbic hippocampal system," *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, vol. 106, no. 3. 1998, doi: 10.1055/s-0029-1211969.
25. F. Vinther, M. Andersen, and J. T. Ottesen, "The minimal model of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis," *J. Math. Biol.*, vol. 63, no. 4, 2011, doi: 10.1007/s00285-010-0384-2.
26. Gjerstad JK, Lightman SL, Spiga F. Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility. *Stress*. 2018;21(5). doi:10.1080/10253890.2018.1470238
27. L. Schiffer *et al.*, "Human steroid biosynthesis, metabolism and excretion are differentially reflected by serum and urine steroid metabolomes: A comprehensive review," *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 194. 2019, doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105439.
28. P. E. Marik, "Mechanisms and clinical consequences of critical illness associated adrenal insufficiency," *Current Opinion in Critical Care*, vol. 13, no. 4. 2007, doi: 10.1097/MCC.0b013e32818a6d74.
29. S. Xu, S. Hu, X. Yu, M. Zhang, and Y. Yang, "17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase deficiency in congenital adrenal hyperplasia: A case report," *Mol. Med. Rep.*, vol. 15, no. 1, 2017, doi: 10.3892/mmr.2016.6029.

30. T. G. Brien, "HUMAN CORTICOSTEROID BINDING GLOBULIN," *Clin. Endocrinol.* (1, vol. 98, no. 1, p. 12.
31. M. S. Cooper and P. M. Stewart, "11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and its role in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, metabolic syndrome, and inflammation," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 94, no. 12. 2009, doi: 10.1210/jc.2009-1412.
32. C. R. W. Edwards *et al.*, "LOCALISATION OF 11 $\beta$ -HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE-TISSUE SPECIFIC PROTECTOR OF THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR," *Lancet*, vol. 332, no. 8618, 1988, doi: 10.1016/S0140-6736(88)90742-8.
33. C. Boughton, D. Taylor, L. Ghataore, N. Taylor, and B. C. Whitelaw, "Mineralocorticoid hypertension and hypokalaemia induced by posaconazole," *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Reports*, vol. 2018, 2018, doi: 10.1530/edm-17-0157.
34. A. Gambineri *et al.*, "Increased clearance of cortisol by 5 $\beta$ -reductase in a subgroup of women with adrenal hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome," *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 32, no. 3, 2009, doi: 10.1007/BF03346454.
35. R. H. Stimson and B. R. Walker, "The role and regulation of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and the metabolic syndrome," *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, vol. 15, no. 2. 2013, doi: 10.1515/hmbci-2013-0015.
36. R. Newton, "Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important?" doi: 10.1136/thorax.55.7.603.
37. R. H. Oakley and J. A. Cidlowski, "Cellular processing of the glucocorticoid receptor gene and protein: New mechanisms for generating tissue-specific actions of glucocorticoids," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 286, no. 5. 2011, doi: 10.1074/jbc.R110.179325.
38. M. Kadmiel and J. A. Cidlowski, "Glucocorticoid receptor signaling in health and disease," *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 34, no. 9. 2013, doi: 10.1016/j.tips.2013.07.003.
39. M. N. Silverman and E. M. Sternberg, "Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: From HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1261, no. 1. 2012, doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06633.x.
40. U. Nussinovitch, J. Freire de Carvalho, R. Maria R. Pereira, and Y. Shoenfeld, "Glucocorticoids and the Cardiovascular System: State of the Art," *Curr. Pharm. Des.*, vol. 16, no. 32, 2010, doi: 10.2174/138161210793797870.
41. Y. Cao *et al.*, "Glucocorticoid receptor translational isoforms underlie maturational stage-specific glucocorticoid sensitivities of dendritic cells in mice and humans," *Blood*, vol. 121, no. 9, 2013, doi: 10.1182/blood-2012-05-432336.
42. U. Baschant and J. Tuckermann, "The role of the glucocorticoid receptor in inflammation and immunity," *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 120, no. 2–3, 2010, doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.058.
43. J. M. Busillo and J. A. Cidlowski, "The five Rs of glucocorticoid action during inflammation: Ready, reinforce, repress, resolve, and restore," *Trends in Endocrinology and Metabolism*, vol. 24, no. 3. 2013, doi: 10.1016/j.tem.2012.11.005.
44. M. Zen *et al.*, "The kaleidoscope of glucocorticoid effects on immune system," *Autoimmunity Reviews*, vol. 10, no. 6. 2011, doi: 10.1016/j.autrev.2010.11.009.



45. D. Franchimont, "Overview of the actions of glucocorticoids on the immune response: A good model to characterize new pathways of immunosuppression for new treatment strategies," in *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2004, vol. 1024, doi: 10.1196/annals.1321.009.
46. J. D. Baxter and P. H. Forsham, "Tissue effects of glucocorticoids," *Am. J. Med.*, vol. 53, no. 5, 1972, doi: 10.1016/0002-9343(72)90154-4.
47. N. Hideo, F. Morio, and T. Susumu, "Effect of a single injection of betamethasone disodium phosphate on the synthesis of collagen and noncollagen protein of carrageenin granuloma in rats," *Biochem. Pharmacol.*, vol. 20, no. 9, 1971, doi: 10.1016/0006-2952(71)90225-5.
48. F. O. Stephens, T. K. Hunt, E. Jawetz, M. Sonne, and J. E. Dunphy, "Effect of cortisone and vitamin A on wound infection," *Am. J. Surg.*, vol. 121, no. 5, 1971, doi: 10.1016/0002-9610(71)90141-3.
49. A. J. Peckett, D. C. Wright, and M. C. Riddell, "The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism," *Metabolism: Clinical and Experimental*, vol. 60, no. 11. 2011, doi: 10.1016/j.metabol.2011.06.012.
50. H. Henneicke *et al.*, "Corticosterone selectively targets endo-cortical surfaces by an osteoblast-dependent mechanism," *Bone*, vol. 49, no. 4, 2011, doi: 10.1016/j.bone.2011.06.013.
51. I. E. M. Bultink, M. Baden, and W. F. Lems, "Glucocorticoid-induced osteoporosis: An update on current pharmacotherapy and future directions," *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, vol. 14, no. 2. 2013, doi: 10.1517/14656566.2013.761975.
52. D. Jia, C. A. O'Brien, S. A. Stewart, S. C. Manolagas, and R. S. Weinstein, "Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density," *Endocrinology*, vol. 147, no. 12, 2006, doi: 10.1210/en.2006-0459.
53. R. S. Weinstein *et al.*, "Endogenous glucocorticoids decrease skeletal angiogenesis, vascularity, hydration, and strength in aged mice," *Aging Cell*, vol. 9, no. 2, 2010, doi: 10.1111/j.1474-9726.2009.00545.x.
54. B. Y. Hanaoka, C. A. Peterson, and L. J. Crofford, "Glucocorticoid effects on skeletal muscle: Benefit and risk in patients with autoimmune inflammatory rheumatoid diseases," *Expert Review of Clinical Immunology*, vol. 8, no. 8. 2012, doi: 10.1586/eci.12.76.
55. T. Kuo, M. J. Lew, O. Mayba, C. A. Harris, T. P. Speed, and J. C. Wang, "Genome-wide analysis of glucocorticoid receptor-binding sites in myotubes identifies gene networks modulating insulin signaling," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 109, no. 28, 2012, doi: 10.1073/pnas.1111334109.
56. M. E. Ullian, "The role of corticosteroids in the regulation of vascular tone," *Cardiovascular Research*, vol. 41, no. 1. 1999, doi: 10.1016/S0008-6363(98)00230-2.
57. J. K. Prague, S. May, and B. C. Whitelaw, "Cushing's syndrome," *BMJ*, vol. 346, no. 7901, 2013, doi: 10.1136/bmj.f945.
58. O. Chabre, "Cushing syndrome: Physiopathology, etiology and principles of therapy," *Press. Medicale*, vol. 43, no. 4P1, 2014, doi: 10.1016/j.lpm.2014.02.001.
59. M. Leinung, E. A. Koller, and M. J. Fossler, "Corticosteroid effects of megestrol acetate," *Endocrinologist*, vol. 8, no. 3. 1998, doi: 10.1097/00019616-199805000-00006.

60. M. Mann, E. Koller, A. Murgo, S. Malozowski, J. Bacsanyi, and M. Leinung, "Glucocorticoidlike activity of megestrol: A summary of food and drug administration experience and a review of the literature," *Archives of Internal Medicine*, vol. 157, no. 15. 1997, doi: 10.1001/archinte.157.15.1651.
61. P. Clevenbergh *et al.*, "Iatrogenic Cushing's Syndrome in an HIV-Infected patient treated with Inhaled corticosteroids (fluticasone propionate) and low dose ritonavir enhanced PI containing regimen," *J. Infect.*, vol. 44, no. 3, 2002, doi: 10.1053/jinf.2001.0928.
62. K. M. Main *et al.*, "Cushing's syndrome due to pharmacological interaction in a cystic fibrosis patient," *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.*, vol. 91, no. 9, 2002, doi: 10.1080/080352502760272759.
63. R. L. Hopkins and M. C. Leinung, "Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal," *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 34, no. 2. 2005, doi: 10.1016/j.ecl.2005.01.013.
64. P. Javanmard, D. Duan, and E. B. Geer, "Mortality in Patients with Endogenous Cushing's Syndrome," *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 47, no. 2. 2018, doi: 10.1016/j.ecl.2018.02.005.
65. S. T. Sharma, L. K. Nieman, and R. A. Feelders, "Cushing's syndrome: Epidemiology and developments in disease management," *Clin. Epidemiol.*, vol. 7, 2015, doi: 10.2147/CLEP.S44336.
66. G. Arnaldi *et al.*, "Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: A Consensus Statement," in *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2003, vol. 88, no. 12, doi: 10.1210/jc.2003-030871.
67. J. Newell-Price, X. Bertagna, A. B. Grossman, and L. K. Nieman, "Cushing's syndrome," *Lancet*, vol. 367, no. 9522. 2006, doi: 10.1016/S0140-6736(06)68699-6.
68. J. Young, C. Deneuve, M. Grino, C. Oliver, P. Chanson, and G. Schaison, "Pitfall of Petrosal Sinus Sampling in a Cushing's Syndrome Secondary to Ectopic Adrenocorticotropin-Corticotropin Releasing Hormone (ACTH-CRH) Secretion," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 83, no. 2, 1998, doi: 10.1210/jcem.83.2.4549.
69. İ. Kilavuzu, *HİPOFİZ HASTALIKLARI TANI, TEDAVİ ve İZLEM KILAVUZU*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020.
70. R. R. Lonser, L. Nieman, and E. H. Oldfield, "Cushing's disease: Pathobiology, diagnosis, and management," *Journal of Neurosurgery*, vol. 126, no. 2. 2017, doi: 10.3171/2016.1.JNS152119.
71. N. A. Tritos and B. M. K. Biller, "Current management of Cushing's disease," *Journal of Internal Medicine*, vol. 286, no. 5. 2019, doi: 10.1111/joim.12975.
72. A. S. Joehlin-Price, D. A. Hardesty, C. A. Arnold, L. S. Kirschner, D. M. Prevedello, and N. L. Lehman, "Case report: ACTH-secreting pituitary carcinoma metastatic to the liver in a patient with a history of atypical pituitary adenoma and Cushing's disease," *Diagn. Pathol.*, vol. 12, no. 1, 2017, doi: 10.1186/s13000-017-0624-5.
73. A. Albani, M. Theodoropoulou, and M. Reincke, "Genetics of Cushing's disease," *Clinical Endocrinology*, vol. 88, no. 1. 2018, doi: 10.1111/cen.13457.
74. J. Young, M. Haissaguerre, O. Viera-Pinto, O. Chabre, E. Baudin, and A. Tabarin, "Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: An expert operational opinion," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 182, no. 3, 2020, doi: 10.1530/EJE-19-0877.

75. A. M. Isidori and A. Lenzi, "Ectopic ACTH Syndrome," 2007. doi: 10.1590/s0004-27302007000800007.
76. L. S. Kirschner, "Review: Emerging treatment strategies for adrenocortical carcinoma: A new hope," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 91, no. 1. 2006, doi: 10.1210/jc.2005-1739.
77. M. Yaneva and S. Zacharieva, "Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal cushing's syndrome," *Endokrinologiya*, vol. 7, no. 3. 2002, doi: 10.1210/edrv.22.1.0420.
78. I. Bourdeau, A. Lampron, M. H. S. Costa, M. Tadjine, and A. Lacroix, "Adrenocorticotrophic hormone-independent Cushing's syndrome," *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, vol. 14, no. 3. 2007, doi: 10.1097/MED.0b013e32814db842.
79. D. Vassiliadi and S. Tsagarakis, "Unusual causes of Cushing's syndrome," *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, vol. 51, no. 8. 2007, doi: 10.1590/s0004-27302007000800010.
80. F. Pecori Giraldi, "Recent challenges in the diagnosis of Cushing's syndrome," in *Hormone Research*, 2009, vol. 71, no. SUPPL. 1, doi: 10.1159/000178053.
81. L. K. Nieman, "Cushing's syndrome: Update on signs, symptoms and biochemical screening," in *European Journal of Endocrinology*, 2015, vol. 173, no. 4, doi: 10.1530/EJE-15-0464.
82. S. Tsirona, M. Tzanela, E. Botoula, I. Belenis, D. Rondogianni, and S. Tsagarakis, "CLINICAL PRESENTATION AND LONG-TERM OUTCOME OF PATIENTS WITH ECTOPIC ACTH SYNDROME DUE TO BRONCHIAL CARCINOID TUMORS: A ONE-CENTER EXPERIENCE," *Endocr. Pract.*, vol. 21, no. 10, 2015, doi: 10.4158/EP15647.OR.
83. L. T. Cooper, "Medical Progress: CUSHING'S SYNDROME - review article," *N. Engl. J. Med.*, vol. 332, no. Table 1, 2009.
84. R. Pasquali, V. Vicennati, M. Cacciari, and U. Pagotto, "The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in obesity and the metabolic syndrome," in *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2006, vol. 1083, doi: 10.1196/annals.1367.009.
85. M. Duclos, P. M. Pereira, P. Barat, B. Gatta, and P. Roger, "Increased cortisol unavailability, abdominal obesity, and the metabolic syndrome in obese women," *Obes. Res.*, vol. 13, no. 7, 2005, doi: 10.1038/oby.2005.137.
86. D. M. Thiboutot, "Clinical review 74: Dermatological manifestations of endocrine disorders," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 80, no. 10, 1995, doi: 10.1210/jcem.80.10.7559901.
87. M. S. Lionakis and D. P. Kontoyiannis, "Glucocorticoids and invasive fungal infections," *Lancet*, vol. 362, no. 9398. 2003, doi: 10.1016/S0140-6736(03)14904-5.
88. C. A. Stratakis, "Skin manifestations of Cushing's syndrome," *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, vol. 17, no. 3. 2016, doi: 10.1007/s11154-016-9399-3.
89. Lynnette K Nieman, MD, "Epidemiology and clinical manifestations of Cushing's syndrome," In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on September 18, 2021.) <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-cushings-syndrome>

90. L. Tauchmanovà *et al.*, "Bone demineralization and vertebral fractures in endogenous cortisol excess: Role of disease etiology and gonadal status," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 91, no. 5, 2006, doi: 10.1210/jc.2005-0582.
91. M. A. Magiakou, P. Smyraki, and G. P. Chrousos, "Hypertension in Cushing's syndrome," *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 20, no. 3, 2006, doi: 10.1016/j.beem.2006.07.006.
92. M. Boscaro *et al.*, "Anticoagulant Prophylaxis Markedly Reduces Thromboembolic Complications in Cushing's Syndrome," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 87, no. 8, 2002, doi: 10.1210/jcem.87.8.8703.
93. J. Etxabe and J. A. Vazquez, "Morbidity and mortality in Cushing's disease: An epidemiological approach," *Clin. Endocrinol. (Oxf)*., vol. 40, no. 4, 1994, doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02486.x.
94. R. Van Der Pas, F. W. G. Leebeek, L. J. Hofland, W. W. De Herder, and R. A. Feelders, "Hypercoagulability in Cushing's syndrome: Prevalence, pathogenesis and treatment," *Clinical Endocrinology*, vol. 78, no. 4, 2013, doi: 10.1111/cen.12094.
95. A. Sharma and A. Vella, "Glucose metabolism in Cushing's syndrome," *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, vol. 27, no. 3, 2020, doi: 10.1097/MED.0000000000000537.
96. G. Mazziotti, C. Gazzaruso, and A. Giustina, "Diabetes in Cushing syndrome: Basic and clinical aspects," *Trends in Endocrinology and Metabolism*, vol. 22, no. 12, 2011, doi: 10.1016/j.tem.2011.09.001.
97. G. Arnaldi, V. M. Scandali, L. Tremantino, M. Cardinaletti, G. Appolloni, and M. Boscaro, "Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome," in *Neuroendocrinology*, 2010, vol. 92, no. SUPPL. 1, doi: 10.1159/000314213.
98. J. E. Morley and S. Melmed, "Gonadal dysfunction in systemic disorders," *Metabolism*, vol. 28, no. 10, 1979, doi: 10.1016/0026-0495(79)90010-6.
99. G. Arnaldi and A. Angeli, "Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: A Consensus Statement," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. sus Statem, 2003, doi: 10.1210/jc.2003-030871.
100. A. Faggiano *et al.*, "Nephrolithiasis in Cushing's disease: Prevalence, etiopathogenesis, and modification after disease cure," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 88, no. 5, 2003, doi: 10.1210/jc.2002-021494.
101. R. Pivonello, A. M. Isidori, M. C. De Martino, J. Newell-Price, B. M. K. Biller, and A. Colao, "Complications of Cushing's syndrome: State of the art," *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, vol. 4, no. 7, 2016, doi: 10.1016/S2213-8587(16)00086-3.
102. R. S. Scheffel *et al.*, "Invasive fungal infections in endogenous Cushing's syndrome," *Infect. Dis. Rep.*, vol. 2, no. 1, 2010, doi: 10.4081/idr.2010.e4.
103. G. G. Fareau and R. Vassilopoulou-Sellin, "Hypercortisolemia and Infection," *Infectious Disease Clinics of North America*, vol. 21, no. 3, 2007, doi: 10.1016/j.idc.2007.06.001.
104. V. Hasenmajer, E. Sbardella, F. Sciarra, M. Minnetti, A. M. Isidori, and M. A. Venneri, "The Immune System in Cushing's Syndrome," *Trends in Endocrinology and Metabolism*, vol. 31, no. 9, 2020, doi: 10.1016/j.tem.2020.04.004.

105. M. K. Jang, E. G. Oh, H. Lee, E. H. Kim, and S. Kim, "Postoperative Symptoms and Quality of Life in Pituitary Macroadenomas Patients," *J. Neurosci. Nurs.*, vol. 52, no. 1, 2020, doi: 10.1097/JNN.0000000000000483.
106. D. Chan, T. C. Rong, and R. Dalan, "Cushing's disease presenting with pituitary apoplexy," *J. Clin. Neurosci.*, vol. 19, no. 11, 2012, doi: 10.1016/j.jocn.2011.10.017.
107. M. Boscaro and L. Barzon, "Cushing's syndrome," *Lancet*, vol. 357, no. 9258, pp. 783–791, 2001, doi: 10.1016/S0140-6736(00)04172-6.
108. N. M. E. Albiger, C. M. Scaroni, and F. Mantero, "Cyclic Cushing's syndrome: An overview," *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, vol. 51, no. 8, 2007, doi: 10.1590/s0004-27302007000800011.
109. M. M. Grumbach *et al.*, "Management of the clinically inapparent adrenal mass ('incidentaloma')," in *Annals of Internal Medicine*, 2003, vol. 138, no. 5, doi: 10.7326/0003-4819-138-5-200303040-00013.
110. M. Terzolo *et al.*, "Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas," *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 34, no. 2, 2005, doi: 10.1016/j.ecl.2005.01.008.
111. J. W. Findling and H. Raff, "Differentiation of pathologic/neoplastic hypercortisolism (Cushing's syndrome) from physiologic/non-neoplastic hypercortisolism (formerly known as pseudo-Cushing's syndrome)," *European Journal of Endocrinology*, vol. 176, no. 5, 2017, doi: 10.1530/EJE-16-0946.
112. L. K. Nieman, "Diagnosis of Cushing's Syndrome in the Modern Era," *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 47, no. 2, 2018, doi: 10.1016/j.ecl.2018.02.001.
113. P. Makras, G. Toloumis, D. Papadogias, G. A. Kaltsas, and M. Besser, "The diagnosis and differential diagnosis of endogenous Cushing's syndrome.," *Hormones (Athens, Greece)*, vol. 5, no. 4, 2006, doi: 10.14310/horm.2002.11189.
114. J. Newell-Price, P. Trainer, M. Besser, and A. Grossman, "The Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome and Pseudo-Cushing's States," *Endocr. Rev.*, vol. 19, no. 5, 1998, doi: 10.1210/edrv.19.5.0346.
115. J. W. Findling and H. Raff, "Screening and diagnosis of Cushing's syndrome," *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 34, no. 2, 2005, doi: 10.1016/j.ecl.2005.02.001.
116. T. A. Howlett, p. L. Drury, I. Perry, I. Doniach, I. H. Rees, and g. M. Besser, "diagnosis and management of acth-dependent cushing's syndrome: comparison of the features in ectopic and pituitary acth production," *clin. Endocrinol. (oxf)*, vol. 24, no. 6, 1986, doi: 10.1111/j.1365-2265.1986.tb01667.x.
117. T. A. Howlett and L. H. Rees, "Is it Possible to Diagnose Pituitary-Dependent Cushing's Disease?," *Annals of Clinical Biochemistry*, vol. 22, no. 6, 1985, doi: 10.1177/000456328502200602.
118. M. Boscaro, L. Barzon, and N. Sonino, "The diagnosis of Cushing's syndrome: A typical presentations and laboratory shortcomings," *Archives of Internal Medicine*, vol. 160, no. 20, 2000, doi: 10.1001/archinte.160.20.3045.
119. J. W. Findling and H. Raff, "Newer diagnostic techniques and problems in Cushing's disease," *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 28, no. 1, 1999, doi: 10.1016/S0889-8529(05)70063-3.

120. M. V. Mericq and G. B. Cutler, "High fluid intake increases urine free cortisol excretion in normal subjects," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 83, no. 2, 1998, doi: 10.1210/jcem.83.2.4555.
121. L. K. Nieman *et al.*, "The diagnosis of Cushing's syndrome: An endocrine society clinical practice guideline," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 93, no. 5, 2008, doi: 10.1210/jc.2008-0125.
122. L. Crapo, "Cushing's syndrome: A review of diagnostic tests," *Metabolism*, vol. 28, no. 9, 1979, doi: 10.1016/0026-0495(79)90097-0.
123. V. Kyriazopoulou and A. G. Vagenakis, "Abnormal overnight dexamethasone suppression test in subjects receiving rifampicin therapy," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 75, no. 1, 1992, doi: 10.1210/jcem.75.1.1619024.
124. T. Nickelsen, W. Lissner, and K. Schöffling, "The Dexamethasone Suppression Test and Long-Term Contraceptive Treatment: Measurement of ACTH or Salivary Cortisol Does Not Improve the Reliability of the Test," *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, vol. 94, 1989, doi: 10.1055/s-0029-1210910.
125. J. W. Findling, H. Raff, and D. C. Aron, "The low-dose dexamethasone suppression test: A reevaluation in patients with Cushing's syndrome," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 89, no. 3, 2004, doi: 10.1210/jc.2003-030207.
126. D. T. Krieger, W. Allen, F. Rizzo, and H. P. Krieger, "Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 32, no. 2, 1971, doi: 10.1210/jcem-32-2-266.
127. A. R. Glass, A. P. Zavadil, F. Halberg, G. Cornelissen, and M. Schaaf, "Circadian rhythm of serum cortisol in Cushing's disease," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 59, no. 1, 1984, doi: 10.1210/jcem-59-1-161.
128. K. Y. Hur, J. H. Kim, B. J. Kim, M. S. Kim, E. J. Lee, and S. W. Kim, "Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Cushing's disease in Korea," *Endocrinol. Metab.*, vol. 30, no. 1, 2015, doi: 10.3803/EnM.2015.30.1.7.
129. H. Raff, J. L. Raff, and J. W. Findling, "Late-Night Salivary Cortisol as a Screening Test for Cushing's Syndrome<sup>1</sup>," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 83, no. 8, 1998, doi: 10.1210/jcem.83.8.4936.
130. H. Raff, "Cushing's syndrome: Diagnosis and surveillance using salivary cortisol," *Pituitary*, vol. 15, no. 1, 2012, doi: 10.1007/s11102-011-0333-0.
131. H. Liu, D. M. Bravata, J. Cabacchan, H. Raff, and E. Ryzen, "Elevated late-night salivary cortisol levels in elderly male type 2 diabetic veterans," *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 63, no. 6, 2005, doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02395.x.
132. J. W. Findling and H. Raff, "Clinical Review: Cushing's syndrome: Important issues in diagnosis and management," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 91, no. 10, 2006, doi: 10.1210/jc.2006-0997.
133. J. Newell-Price, P. Trainer, L. Perry, J. Wass, A. Grossman, and M. Besser, "A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome," *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 43, no. 5, 1995, doi: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb02918.x.
134. M. Debono and J. D. Newell-Price, "Cushing's syndrome: Where and how to find it," *Front. Horm. Res.*, vol. 46, 2016, doi: 10.1159/000443861.

135. F. Ceccato and M. Boscaro, "Cushing's Syndrome: Screening and Diagnosis," *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.*, vol. 23, no. 3, 2016, doi: 10.1007/s40292-016-0153-4.
136. C. Invitti, F. P. Giraldi, M. De Martin, and F. Cavagnini, "Diagnosis and Management of Cushing's Syndrome: Results of an Italian Multicentre Study 1," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 84, no. 2, 1999, doi: 10.1210/jcem.84.2.5465.
137. F. P. Giraldi, C. Invitti, and F. Cavagnini, "The corticotropin-releasing hormone test in the diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome: A reappraisal," *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 54, no. 5, 2001, doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01258.x.
138. M. Barbot *et al.*, "Second-line tests in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome," *Pituitary*, vol. 19, no. 5, 2016, doi: 10.1007/s11102-016-0729-y.
139. D. C. Aron, H. Raff, and J. W. Findling, "Effectiveness Versus Efficacy: The Limited Value in Clinical Practice of High Dose Dexamethasone Suppression Testing in the Differential Diagnosis of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 82, no. 6, 1997, doi: 10.1210/jcem.82.6.3991.
140. P. Makras and G. Toloumis, "The diagnosis and differential diagnosis of endogenous Cushing's syndrome," *Hormones (Athens)*, 2006, doi: 10.14310/horm.2002.11189.
141. L. K. Nieman, G. P. Chrousos, E. H. Oldfield, P. C. Avgerinos, G. B. Cutler, and D. L. Loriaux, "The ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test and the dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome," *Ann. Intern. Med.*, vol. 105, no. 6, 1986, doi: 10.7326/0003-4819-105-6-862.
142. G. A. Kaltsas *et al.*, "A Critical Analysis of the Value of Simultaneous Inferior Petrosal Sinus Sampling in Cushing's Disease and the Occult Ectopic Adrenocorticotropin Syndrome," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 84, no. 2, 1999, doi: 10.1210/jcem.84.2.5437.
143. E. H. Oldfield *et al.*, "Petrosal Sinus Sampling with and without Corticotropin-Releasing Hormone for the Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome," *N. Engl. J. Med.*, vol. 325, no. 13, 1991, doi: 10.1056/nejm199109263251301.
144. W. A. Hall, M. G. Luciano, J. L. Doppman, N. J. Patronas, and E. H. Oldfield, "Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: Occult adenomas in the general population," *Ann. Intern. Med.*, vol. 120, no. 10, 1994, doi: 10.7326/0003-4819-120-10-199405150-00001.
145. P. U. Freda and S. L. Wardlaw, "Clinical review 110: Diagnosis and treatment of pituitary tumors," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 84, no. 11, 1999, doi: 10.1210/jcem.84.11.6202.
146. W. W. De Herder and S. W. J. Lamberts, "Editorial: Tumor localization - The ectopic ACTH syndrome," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 84, no. 4, 1999, doi: 10.1210/jcem.84.4.5690.
147. A. Tabarin *et al.*, "Usefulness of somatostatin receptor scintigraphy in patients with occult ectopic adrenocorticotropin syndrome," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 84, no. 4, 1999, doi: 10.1210/jcem.84.4.5583.
148. C. K. Hoh *et al.*, "Pet in oncology: Will it replace the other modalities?," *Semin. Nucl. Med.*, vol. 27, no. 2, 1997, doi: 10.1016/S0001-2998(97)80042-6.

149. H. Orlefors *et al.*, "Whole-body <sup>11</sup>C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: Comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 90, no. 6, 2005, doi: 10.1210/jc.2004-1938.
150. K. Pacak, I. Ilias, C. C. Chen, J. A. Carrasquillo, M. Whatley, and L. K. Nieman, "The Role of [<sup>18</sup>F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and [<sup>111</sup>In]-Diethylenetriaminepentaacetate-D-Phe-Pentetreotide Scintigraphy in the Localization of Ectopic Adrenocorticotropin-Secreting Tumors Causing Cushing's Syndrome," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 89, no. 5, 2004, doi: 10.1210/jc.2003-031812.
151. J. R. Lindsay and L. K. Nieman, "Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome," *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 34, no. 2. 2005, doi: 10.1016/j.ecl.2005.01.009.
152. B. M. K. Biller *et al.*, "Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: A consensus statement," in *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2008, vol. 93, no. 7, doi: 10.1210/jc.2007-2734.
153. G. D. Hammer *et al.*, "Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: Initial outcome and long-term results," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 89, no. 12, 2004, doi: 10.1210/jc.2003-032180.
154. C. De Tommasi, M. L. Vance, D. O. Okonkwo, A. Diallo, and E. R. Laws, "Surgical management of adrenocorticotrophic hormone-secreting macroadenomas: Outcome and challenges in patients with Cushing's disease or Nelson's syndrome," *J. Neurosurg.*, vol. 103, no. 5, 2005, doi: 10.3171/jns.2005.103.5.0825.
155. N. A. Tritos and B. M. K. Biller, "Current management of Cushing's disease," *J. Intern. Med.*, 2019, doi: 10.1111/joim.12975.
156. H. Raff and T. Carroll, "Cushing's syndrome: From physiological principles to diagnosis and clinical care," *Journal of Physiology*, vol. 593, no. 3. 2015, doi: 10.1113/jphysiol.2014.282871.
157. J. Estrada *et al.*, "The Long-Term Outcome of Pituitary Irradiation after Unsuccessful Transsphenoidal Surgery in Cushing's Disease," *N. Engl. J. Med.*, vol. 336, no. 3, 1997, doi: 10.1056/nejm199701163360303.
158. F. Castinetti *et al.*, "Gamma knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 156, no. 1, 2007, doi: 10.1530/eje.1.02323.
159. L. K. Nieman *et al.*, "Treatment of Cushing's syndrome: An endocrine society clinical practice guideline," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 100, no. 8. 2015, doi: 10.1210/jc.2015-1818.
160. A. Ferriere and A. Tabarin, "Cushing's syndrome: Treatment and new therapeutic approaches," *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 34, no. 2. 2020, doi: 10.1016/j.beem.2020.101381.
161. D. L. Batista *et al.*, "The effects of SOM230 on cell proliferation and adrenocorticotropin secretion in human corticotroph pituitary adenomas," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 91, no. 11, 2006, doi: 10.1210/jc.2006-1245.



162. A. Colao and S. Petersenn, "A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease," *N. Engl. J. Med.*, 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1105743.
163. T. H. Dillard, S. H. Gultekin, J. B. Delashaw, C. G. Yedinak, E. A. Neuwelt, and M. Fleseriu, "Temozolomide for corticotroph pituitary adenomas refractory to standard therapy," *Pituitary*, vol. 14, no. 1, 2011, doi: 10.1007/s11102-010-0264-1.
164. C. Baudry *et al.*, "Efficiency and tolerance of mitotane in Cushing's disease in 76 patients from a single center," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 167, no. 4, 2012, doi: 10.1530/EJE-12-0358.
165. M. Terzolo *et al.*, "Adjuvant Mitotane Treatment for Adrenocortical Carcinoma," *N. Engl. J. Med.*, vol. 356, no. 23, 2007, doi: 10.1056/nejmoa063360.
166. F. Castinetti *et al.*, "Ketoconazole in cushing's disease: Is it worth a try," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 99, no. 5, 2014, doi: 10.1210/jc.2013-3628.
167. V. A. Preda, J. Sen, N. Karavitaki, and A. B. Grossman, "Etomidate in the management of hypercortisolaemia in Cushing's syndrome: A review," *European Journal of Endocrinology*, vol. 167, no. 2. 2012, doi: 10.1530/EJE-12-0274.
168. M. Fleseriu, B. M. K. Biller, J. W. Findling, M. E. Molitch, D. E. Scheingart, and C. Gross, "Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 97, no. 6, 2012, doi: 10.1210/jc.2011-3350.
169. I. M. Spitz, "Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: An overview," in *Steroids*, 2003, vol. 68, no. 10–13, doi: 10.1016/j.steroids.2003.08.007.
170. Newell-Price J. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: Defining cure and following outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(1). doi:10.1046/j.1365-2265.2002.01369.x
171. Vilar L, Naves LA, Freitas MDC, et al. Endogenous Cushing's syndrome: Clinical and laboratorial features in 73 cases. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(4). doi:10.1590/s0004-27302007000400010
172. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JOL, et al. Incidence and Late Prognosis of Cushing's Syndrome: A Population-Based Study 1 . *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1). doi:10.1210/jcem.86.1.7093
173. Lucotti P, Zoia C, Lovati E, Gaetani P, Corazza G. ACTH-dependent Cushing's Syndrome: Diagnostic Pitfalls in Concomitant Non-secreting Pituitary Adenomas. *Eur J Case Reports Intern Med*. 2016;3(3). doi:10.12890/2016\_000389
174. Ejaz S, Vassilopoulou-Sellin R, Busaidy NL, et al. Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion: The University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience. *Cancer*. 2011;117(19). doi:10.1002/cncr.26029
175. Rees DA, Hanna FWF, Davies JS, Mills RG, Vafidis J, Scanlon MF. Long-term follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(4). doi:10.1046/j.1365-2265.2002.01511.x
176. Kelly DF. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a review of success rates, remission predictors, management of failed surgery, and Nelson's Syndrome. *Neurosurg Focus*. 2008;23(3). doi:10.3171/foc.2007.23.3.7

177. Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, et al. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2). doi:10.1210/jc.2007-2013
178. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, et al. Mortality in patients treated for Cushing's disease is increased, compared with patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3). doi:10.1210/jc.2006-2112
179. Swearingen B, Biller BMK, Barker FG, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery for Cushing disease. *Ann Intern Med.* 1999;130(10). doi:10.7326/0003-4819-130-10-199905180-00015
180. Starke RM, Reames DL, Chen C-J, Laws ER, Jane JA. Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Cushing Disease. *Neurosurgery.* 2013;72(2). doi:10.1227/neu.0b013e31827b966a
181. Huan C, Qu Y, Ren Z. Gender differences in presentation and outcome of patients with Cushing's disease in Han Chinese. In: *Bio-Medical Materials and Engineering.* Vol 24. ; 2014. doi:10.3233/BME-141168
182. Ambrogio AG, De Martin M, Ascoli P, Cavagnini F, Giraldi FP. Gender-dependent changes in haematological parameters in patients with Cushing's disease before and after remission. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(3). doi:10.1530/EJE-13-0824
183. Liu X, Zhu X, Zeng M, et al. Gender-Specific Differences in Clinical Profile and Biochemical Parameters in Patients with Cushing's Disease: A Single Center Experience. *Int J Endocrinol.* 2015;2015. doi:10.1155/2015/949620
184. Sonino N, Zielesny M, Fava GA, Fallo F, Boscaro M. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(7). doi:10.1210/jcem.81.7.8675592
185. Aranda G, Enseñat J, Mora M, et al. Long-term remission and recurrence rate in a cohort of Cushing's disease: the need for long-term follow-up. *Pituitary.* 2015;18(1). doi:10.1007/s11102-014-0567-8
186. Johnston PC, Kennedy L, Hamrahian AH, et al. Surgical outcomes in patients with Cushing's disease: the Cleveland clinic experience. *Pituitary.* 2017;20(4). doi:10.1007/s11102-017-0802-1
187. Valassi E, Santos A, Yaneva M, et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-Year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(3). doi:10.1530/EJE-11-0272
188. Invitti C, Giraldi FP, De Martin M, et al. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: Results of an Italian multicentre study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2). doi:10.1210/jc.84.2.440
189. Bruno OD. In what clinical settings should Cushing's syndrome be suspected? *Medicina (B Aires).* 2009;69(6): 674-80. PMID: 20053613
190. Chee GH, Mathias DB, James RA, Kendall-Taylor P. Transsphenoidal pituitary surgery in Cushing's disease: Can we predict outcome? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;54(5). doi:10.1046/j.1365-2265.2001.01261.x
191. Qiao N, Swearingen B, Tritos NA. Cushing's disease in older patients: Presentation and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(4). doi:10.1111/cen.13799

192. Ross EJ, Linch dc. Cushing's syndrome-killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet*. 1982;320(8299). doi:10.1016/S0140-6736(82)92749-0
193. Rutkowski MJ, Breshears JD, Kunwar S, Aghi MK, Blevins LS. Approach to the postoperative patient with Cushing's disease. *Pituitary*. 2015;18(2). doi:10.1007/s11102-015-0644-7
194. Ammini AC, Bhattacharya S, Sahoo JP, et al. Cushing's disease: Results of treatment and factors affecting outcome. *Hormones*. 2011;10(3). doi:10.14310/horm.2002.1312
195. Parksook WW, Laichuthai N, Sunthornyothin S. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes in Endogenous Cushing's Syndrome: A 15-Year Experience from Thailand. *Case Rep Endocrinol*. 2020;2020. doi:10.1155/2020/2946868
196. Hameed N, Yedinak CG, Brzana J, et al. Remission rate after transsphenoidal surgery in patients with pathologically confirmed Cushing's disease, the role of cortisol, ACTH assessment and immediate reoperation: A large single center experience. *Pituitary*. 2013;16(4). doi:10.1007/s11102-012-0455-z
197. Broersen LHA, van Haalen FM, Kienitz T, et al. Sex differences in presentation but not in outcome for ACTH-dependent cushing's syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(AUG). doi:10.3389/fendo.2019.00580
198. Mancini T, Kola B, Mantero F, Boscaro M, Arnaldi G. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(6). doi:10.1111/j.1365-2265.2004.02168.x
199. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, et al. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6). doi:10.1210/jc.2002-021558
200. Tona F, Boscaro M, Barbot M, et al. New insights to the potential mechanisms driving coronary flow reserve impairment in Cushing's syndrome: A pilot noninvasive study by transthoracic Doppler echocardiography. *Microvasc Res*. 2020;128. doi:10.1016/j.mvr.2019.103940
201. Aron DC, Schnall AM, Sheeler LR. Cushing's syndrome and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(1). doi:10.1016/0002-9378(90)90859-6
202. Pickard J, Jochen AL, Sadur CN, Hofeldt FD. Cushing's syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 1990;45(2). doi:10.1097/00006254-199002000-00002
203. Keskin FE, Özkaya HM, Ortaç M, Salabaş E, Kadioğlu A, Kadioğlu P. Sexual function in women with cushing's syndrome: A controlled study. *Turkish J Urol*. 2018;44(4). doi:10.5152/tud.2018.74240
204. Pikkarainen L, Sane T, Reunanen A. The survival and well-being of patients treated for Cushing's syndrome. *J Intern Med*. 1999;245(5). doi:10.1046/j.1365-2796.1999.00483.x
205. Vestergaard P, Lindholm J, Jørgensen JOL, et al. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2002;146(1). doi:10.1530/eje.0.1460051
206. Tauchmanová L, Pivonello R, De Martino MC, et al. Effects of sex steroids on bone in women with subclinical or overt endogenous hypercortisolism. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(3). doi:10.1530/EJE-07-0137
207. Berr CM, Stieg MR, Deutschbein T, et al. Persistence of myopathy in Cushing's syndrome: Evaluation of the German Cushing's Registry. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(6). doi:10.1530/EJE-16-0689

208. Braun LT, Riester A, Oßwald-Kopp A, et al. Toward a Diagnostic Score in Cushing's Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10. doi:10.3389/fendo.2019.00766
209. Vogel F, Braun LT, Rubinstein G, et al. Persisting muscle dysfunction in Cushing's syndrome despite biochemical remission. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12). doi:10.1210/clinem/dgaa625
210. Müller R, Kugelberg E. Myopathy in Cushing's Syndrome. *Journal of Neurology, neurosurgery and Psychiatry*. Published online 1959. doi:10.1136/jnnp.22.4.314
211. Bratek A, Koźmin-Burzyńska A, Górniak E, Krysta K. Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome. *Psychiatr Danub*. 2015;27. doi:10.2165/00023210-200115050-00003
212. Dorn LD, Burgess ES, Friedman TC, Dubbert B, Gold PW, Chrousos GP. The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(3). doi:10.1210/jc.82.3.912
213. Loosen PT, Chambliss B, DeBold CR, Shelton R, Orth DN. Psychiatric phenomenology in Cushing's disease. *Pharmacopsychiatry*. 1992;25(4). doi:10.1055/s-2007-1014405
214. Hudson JI, Hudson MS, Griffing GT, Melby JC, Pope HG. Phenomenology and family history of affective disorder in Cushing's disease. *Am J Psychiatry*. 1987;144(7). doi:10.1176/ajp.144.7.951
215. Haskett RF. Diagnostic categorization of psychiatric disturbance in Cushing's syndrome. *Am J Psychiatry*. 1985;142(8). doi:10.1176/ajp.142.8.911
216. Ciric I, Zhao JC, Du H, et al. Transsphenoidal surgery for Cushing disease: Experience with 136 patients. *Neurosurgery*. 2012;70(1). doi:10.1227/NEU.0b013e31822dda2c
217. Starkman MN. Neuropsychiatric Findings in Cushing Syndrome and Exogenous Glucocorticoid Administration. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42(3). doi:10.1016/j.ecl.2013.05.010
218. Na S, Fernandes MA, Ioachimescu AG, Penna S. Neuropsychological and Emotional Functioning in Patients with Cushing's Syndrome. *Behav Neurol*. 2020;2020. doi:10.1155/2020/4064370
219. Graham BS, Tucker WS. Opportunistic infections in endogenous Cushing's syndrome. *Ann Intern Med*. 1984;101(3). doi:10.7326/0003-4819-101-3-334
220. Fujikawa H, Araki M. Disseminated cryptococcosis in a patient with adrenocortical carcinoma and Cushing's syndrome. *J Infect Chemother*. 2020;26(12). doi:10.1016/j.jiac.2020.07.008
221. Findling JW, Tyrrell JB. Fungal infections in Cushing's syndrome. *Ann Intern Med*. Published online 1981. doi:10.7326/0003-4819-95-3-392\_1
222. Scherthaner-Reiter MH, Siess C, Micko A, et al. Acute and Life-threatening Complications in Cushing Syndrome: Prevalence, Predictors, and Mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5). doi:10.1210/clinem/dgab058
223. Iacobone M, Mantero F, Basso SM, Lumachi F, Favia G. Results and long-term follow-up after unilateral adrenalectomy for ACTH-independent hypercortisolism in a series of fifty patients. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(4). doi:10.1007/bf03347198
224. Ohmori N, Nomura K, Ohmori K, Kato Y, Itoh T, Takano K. Osteoporosis is more prevalent in adrenal than in pituitary Cushing's syndrome. *Endocr J*. 2003;50(1). doi:10.1507/endocrj.50.1

225. Minetto M, Reimondo G, Osella G, Ventura M, Angeli A, Terzolo M. Bone loss is more severe in primary adrenal than in pituitary-dependent Cushing's syndrome. *Osteoporos Int.* 2004;15(11). doi:10.1007/s00198-004-1616-3
226. Dabrh AMA, Ospina NMS, Al Nofal A, et al. Predictors of biochemical remission and recurrence after surgical and radiation treatments of cushing disease: A systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract.* 2016;22(4). doi:10.4158/EP15922.RA
227. Stroud A, Dhaliwal P, Alvarado R, et al. Outcomes of pituitary surgery for Cushing's disease: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary.* 2020;23(5). doi:10.1007/s11102-020-01066-8
228. Graversen D, Vestergaard P, Stochholm K, Gravholt CH, Jørgensen JOL. Mortality in Cushing's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2012;23(3). doi:10.1016/j.ejim.2011.10.013
229. Dimopoulou C, Schopohl J, Rachinger W, et al. Long-term remission and recurrence rates after first and second transsphenoidal surgery for Cushing's disease: Care reality in the munich metropolitan region. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(2). doi:10.1530/EJE-13-0634
230. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM, et al. Long-term remission and recurrence rates in Cushing's disease: predictive factors in a single-centre study. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(4). doi:10.1530/EJE-12-0921
231. Ntali G, Asimakopoulou A, Siamatras T, et al. Mortality in Cushing's syndrome: Systematic analysis of a large series with prolonged follow-up. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(5). doi:10.1530/EJE-13-0569
232. De Leo M, Pivonello R, Auriemma RS, et al. Cardiovascular disease in Cushing's syndrome: Heart versus vasculature. In: *Neuroendocrinology.* Vol 92. ; 2010. doi:10.1159/000318566
233. Yaneva M, Kalinov K, Zacharieva S. Mortality in Cushing's syndrome: Data from 386 patients from a single tertiary referral center. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(5). doi:10.1530/EJE-13-0320
234. Dai C, Fan Y, Liu X, et al. Predictors of Immediate Remission after Surgery in Cushing's Disease Patients: A Large Retrospective Study from a Single Center. *Neuroendocrinology.* 2021;111(11). doi:10.1159/000509221
235. Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 Years in Stoke-on-Trent, UK: Audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3). doi:10.1210/jc.2010-1942
236. Flitsch J, Knappe UJ, Lüdecke DK. The use of postoperative ACTH levels as a marker for successful transsphenoidal microsurgery in Cushing's disease. *Zentralbl Neurochir.* 2003;64(1). doi:10.1055/s-2003-37145
237. Hassan-Smith ZK, Sherlock M, Reulen RC, et al. Outcome of Cushing's disease following transsphenoidal surgery in a single center over 20 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4). doi:10.1210/jc.2011-2957
238. Tritos NA, Biller BMK, Swearingen B. Management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(5). doi:10.1038/nrendo.2011.12

