



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**CUSHİNG SENDROMLU HASTALARDA DERİ NEM, pH,
TEMPERATURE, SEBUM, KAPASİTANS ve
ELASTİKİYETİNİN ÖLÇÜLMESİ**

Dr. FatmaERDEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ-2013



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**CUSHİNG SENDROMLU HASTALARDA DERİ NEM, pH,
TEMPERATURE, SEBUM, KAPASİTANS ve
ELASTİKİYETİNİN ÖLÇÜLMESİ**

Dr. Fatma ERDEN

**Danışman
Prof. Dr. Murat BORLU**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ-2013

TEŞEKKÜR

Yanında çalışmaktan onur duyduğum, uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi, birikim ve deneyimlerinden faydalandığım, emeğini ve hoşgörüsünü esirgemeyen tez danışmanım Prof.Dr.Murat BORLU' ya,

Bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, tezime büyük katkı sağlayan, asistanlığım boyunca her konuda bana ışık tutan, destek olan, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen

Değerli hocalarım Prof.Dr.Ekrem AKTAŞ'a, Prof.Dr. Serap UTAŞ' a, Prof.Dr. Ayten FERAHBAŞ'a, Prof.Dr. Özcan AŞÇIOĞLU' na,

Tezime yardım ve fikirleriyle destek veren Endokrinoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden ve aynı zamanda Rektörümüz olan Prof.Dr.Fahrettin KELEŞTİMUR'a, diğer Anabilimdalı Öğretim Üyelerinden Doç.Dr.Fatih TANRIVERDİ'ye, Yrd.Doç.Dr.Züleyha KARACA' ya, Uzm.Dr.Yasin ŞİMŞEK'e, Uzm.Dr.Sülbiye ARIBAŞ'a

Asistanlığım boyunca büyük emeği geçen Dr.Ebru GÜLER' e, Dr.Hatice YILDIZ'a, Dr.Nazan ŞENGÜN TAŞLIDERE' ye, Dr. Beril GÜLÜŞ YILDIZ'a,

Eğitimim boyunca yakınlık ve desteklerini gördüğüm ve katkıları olan beraber çalışmaktan ve tanımaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Erciyes Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği hemşire, teknisyen, sekreter ve personelimize,

Sunmuş oldukları sonsuz sevgi ve destekleriyle her zaman yanımda olan Annem, Babam ve Kardeşlerime,

Yaşam kaynağım, sevgili eşim Abdulsamet'e sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Fatma ERDEN

KAYSERİ-2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. CUSHİNG SENDROMU	4
2.1.1. Tanımı.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etyoloji.....	5
2.1.4. Cushing Sendromunun Klinik Özellikleri	6
2.2. HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-ADRENAL AKSIN TEMEL ÖZELLİKLERİ.....	7
2.2.1.ACTH Sentezi.....	7
2.2.2. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aks Etkileşimi	7
2.2.3. Sirkadiyen Ritim	8
2.3. KORTİZOLÜN ETKİ MEKANİZMASI VE METABOLİZMASI	9
2.3.1. Etki Mekanizması	9
2.3.2. Metabolizması.....	9
2.4. CUSHİNG SENDROMUNUN TANISI	10
2.4.1. Tükürük kortizol tayini	10
2.4.2. İdrar kortizol tayini	10

2.4.3. Deksametazon Supresyon Testleri (DSST)	11
2.5. CUSHİNG SENDROMUNDA AYIRICI TANI	11
2.5.1. ACTH.....	11
2.5.2 Görüntüleme Yöntemleri	12
2.5.3. CRH-İnferior Petrosal Sinüs Örneklemeşi	12
2.6. DERİ PARAMETRELERİ VE ÖZELLİKLERİ	13
3. MATERYAL VE METOD.....	15
3.1. MATERYAL.....	15
3.2. METOD.....	17
4. BULGULAR	18
4.1. DEMOGRAFİK VERİLER	18
4.2. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN ALIN, EL SIRTİ VE SIRT BÖLGELERİNİN 0. AY ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	19
4.2.1. ph Değeri 0. Ay Karşılaştırılması	19
4.2.2. Sebum Değeri 0.ay Karşılaştırılması	19
4.2.3. Elektriksel Kapasitans Değeri 0.ay Karşılaştırılması	20
4.2.4. Sıcaklık Değeri 0.ay Karşılaştırılması	20
4.2.5. TESK Değeri 0.ay Karşılaştırılması	20
4.2.6. Elastikiyet Değeri 0.ay Karşılaştırılması	21
4.3. ENDOJEN KAYNAKLI CUSHİNG, EKZOJEN KAYNAKLI CUSHİNG VE KONTROL GRUBUNUN ALIN, EL SIRTİ VE SIRT BÖLGESİ 0. AY ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	22
4.3.1. ph Değeri 0.ay Karşılaştırılması	22
4.3.2. Sebum Değeri 0.ay Karşılaştırılması	23
4.3.3. Elektriksel Kapasitans Değeri 0.ay Karşılaştırılması	23
4.3.4. Sıcaklık Değeri 0.ay Karşılaştırılması	24
4.3.5. TESK Değeri 0. ay Karşılaştırılması	25

4.3.6. Elastikiyet Değeri 0.ay Karşılaştırılması	26
4.4. HASTA GRUBUNDA ALIN, EL SIRTİ VE SIRT BÖLGESİ 0.AY, 3.AY VE 6.AY DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	27
4.4.1. pH Değerlerinin Karşılaştırılması	27
4.4.2. Sebum Değerlerinin Karşılaştırılması	28
4.4.3. Elektriksel Kapasitans Değerlerinin Karşılaştırılması	29
4.4.4. Sıcaklık Değerlerinin Karşılaştırılması	30
4.4.5. TESK Değerlerinin Karşılaştırılması	30
4.4.6. Elastikiyet Değerlerinin Karşılaştırılması	31
4.5. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN ALIN, EL SIRTİ VE SIRT BÖLGELERİNİN 6.AY ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	32
4.5.1. pH Değeri 6.ay Karşılaştırılması	32
4.5.2. Sebum Değeri 6.ay Karşılaştırılması	32
4.5.3. Elektriksel Kapasitans Değeri 6.ay Karşılaştırılması	33
4.5.4. Sıcaklık Değeri 6.ay Karşılaştırılması	33
4.5.5. TESK Değeri 6.ay Karşılaştırılması	33
4.5.6. Elastikiyet Değeri 6.ay Karşılaştırılması	34
4.6. ENDOJEN KAYNAKLI CUSHİNG, EKZOJEN KAYNAKLI CUSHİNG VE KONTROL GRUBUNUN ALIN, EL SIRTİ VE SIRT BÖLGESİ 6. AY ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	35
4.6.1. pH Değeri 6.ay Karşılaştırılması	35
4.6.2. Sebum Değeri 6.ay Karşılaştırılması	35
4.6.3. Elektriksel Kapasitans Değeri 6.ay Karşılaştırılması	36
4.6.4. Sıcaklık Değeri 6.ay Karşılaştırılması	37
4.6.5. TESK Değeri 6.ay Karşılaştırılması	38
4.6.6. Elastikiyet Değeri 6.ay Karşılaştırılması	39
4.7. KLİNİK BULGULARIN İSTATİSTİKSEL KARŞILAŞTIRILMASI	40

4.7.1. Klinik Bulguların Hasta ve Kontrol Grupları Arasında İstatistiksel Karşılaştırılması.....	40
4.7.2. Klinik Bulguların Endojen Cushing/Ekzojen Cushing/Kontrol Grupları Arasında İstatistiksel Karşılaştırılması:	41
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	53
KAYNAKLAR	54
TEZ ONAY SAYFASI.....	64

KISALTMALAR

11 β HSDHG-2	: 11 β Hidroksi Steroid Dehidrogenaz
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AVP	: Arginin vazopressin
BT	: Bilgisayarlı tomoğrafi
CRH	: Kortikotropin releasing hormon
DM	: Diabetes mellitus
FDG PET BT	: Fluorine-18-fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomoğrafisi
GH	: Growth hormon
GHD	: Growth hormon deficiency
HPA	: Hipotalamohipofizer Adrenal Aks
IGH	: İnsülin like growth faktör
IPSS	: Inferior Petrosal sinüs sampling
KBG	: Kortizol bağlayıcı globulin
LPH	: Lipotropik hormon
MAX	: Maximum
MIN	: Minumum
MMP	: Matrixmetalloproteinaz
MR	: Magnetik rezonans
MSH	: Melanin stimüle edici hormon
PCOS	: Polikistik over sendromu
POMC	: Proopiomelanokortin
RIA	: Radioimmünoassay
TESK	: Transepidermal su kaybı
VKI	: Vücut kitle indexi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Cushing sendromunda etyoloji.....	5
Tablo 2. Cushing sendromlu hastalarda görülen başlıca yakınmalar ve fizik muayene bulguları	6
Tablo 4.1. Demografik Veriler	18
Tablo 4.2.1. ph Değeri 0.ay Karşılaştırılması.....	19
Tablo 4.2.2. Sebum Değeri 0.ay Karşılaştırılması	19
Tablo 4.2.3. Elektriksel Kapasitans Değeri 0.ay Karşılaştırılması.....	20
Tablo 4.2.4. Sıcaklık Değeri 0.ay Karşılaştırılması	20
Tablo 4.2.5. TESK Değeri 0.ay Karşılaştırılması.....	21
Tablo 4.2.6. Elastikiyet Değeri 0.ay Karşılaştırılması	21
Tablo 4.3.1. ph Değeri 0.ay Karşılaştırılması.....	22
Tablo 4.3.1.1. El Sırtı Bölgesi 0.ay pH Değerinin İkili Grup Karşılaştırılması	23
Tablo 4.3.2. Sebum Değeri 0.ay Karşılaştırılması	23
Tablo 4.3.3. Elektriksel Kapasitans Değeri 0.ay Karşılaştırılması.....	24
Tablo 4.3.4. Sıcaklık Değeri 0.ay Karşılaştırılması	24
Tablo 4.3.4.1. El Sırtı Bölgesi 0.ay Sıcaklık Değerinin İkili Grup Karşılaştırılması.....	25
Tablo 4.3.4.2. SırtBölgesi 0.ay Sıcaklık Değerinin İkili Grup Karşılaştırılması.....	25
Tablo 4.3.5. TESKDeğeri 0.ay Karşılaştırılması.....	26
Tablo 4.3.6. Elastikiyet Değeri 0.ay Karşılaştırılması	26
Tablo 4.4.1. pH Değerlerinin Karşılaştırılması	27
Tablo 4.4.1.1. Alın Bölgesi pH Değeri 0-3-6.ayKarşılaştırılması.....	27
Tablo 4.4.1.2. El Sırtı Bölgesi pH Değeri0-3-6.ay Karşılaştırılması	28
Tablo 4.4.1.3 Sırt Bölgesi pH Değerinin 0-3-6.ay Karşılaştırılması	28
Tablo 4.4.2. Sebum Değerlerinin Karşılaştırılması	29
Tablo 4.4.3. Elektriksel Kapasitans Değerlerinin Karşılaştırılması	29

Tablo 4.4.4. Sıcaklık Değerlerinin Karşılaştırılması.....	30
Tablo 4.4.5. TESK Değerlerinin Karşılaştırılması	31
Tablo 4.4.6. Elastikiyet Değerlerinin Karşılaştırılması.....	31
Tablo 4.5.1. ph Değeri 6.ay Karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.5.2. Sebum Değeri 6.ay Karşılaştırılması	32
Tablo 4.5.3. Elektriksel Kapasitans Değeri 6.ay Karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.5.4. Sıcaklık Değeri 6.ay Karşılaştırılması	33
Tablo 4.5.5. TESK Değeri 6.ay Karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.5.6. Elastikiyet Değeri 6.ay Karşılaştırılması	34
Tablo 4.6.1. ph Değeri 6.ay Karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.6.2. Sebum Değeri 6.ay Karşılaştırılması	35
Tablo 4.6.3. Elektriksel Kapasitans Değeri 6.ay Karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.6.4. Sıcaklık Değeri 6.ay Karşılaştırılması	37
Tablo 4.6.4.1. Alın Bölgesi 6.ay Sıcaklık Değerinin İkili Grup Karşılaştırılması	37
Tablo 4.6.4.2. El Sırtı Bölgesi 6.ay Sıcaklık Değerinin İkili Grup Karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.6.4.3. Sırt Bölgesi 6.ay Sıcaklık Değerlerinin İkili Grup Karşılaştırılması	38
Tablo 4.6.5. TESK Değeri 6.ay Karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.6.6. Elastikiyet Değeri 6.ay Karşılaştırılması	39
Tablo 4.6.6.1. Sırt Bölgesi 6.ay Elastikiyet Değeri İkili Grup Karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.7.1. Klinik Bulguların Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması..	40
Tablo 4.7.2. Klinik Bulguların Endojen /Ekzojen /Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması	41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.Derinin Yapısı.....	1
Şekil 2.Hipotalamohipofizer Adrenal Aks.....	8

CUSHİNG SENDROMLU HASTALARDA DERİ NEM, pH, TEMPERATURE, SEBUM, KAPASİTANS ve ELASTİKİYETİNİN ÖLÇÜLMESİ

ÖZET

Amaç:Cushing sendromu, kan glukokortikoid düzeyi artışı ile karakterize ve nadir gözlenen bir tablodur. Bu tablo endojen denilen kişinin kendi vücudunda bulunan hipofiz veya adrenal bez kaynaklı olabileceği gibi başka dokulardan salgılanarak ya da kortizol içerikli ilaçların alımıyla da ortaya çıkabilir. Cushing sendromu, beyin, kemik,kas dokusu gibi vücutta bulunan tüm dokuları ve organları etkileyebilmektedir. Etkilediği dokulardan biri de yüzey olarak vücudun en büyük organı olarak bilinen ve dış görünümümüzü ifade eden deri organıdır. Deri üzerine olan etkileri nedeniyle hastalarda; stria, akne, hirsutizm, hipertrikozis, alopesi, ekimoz, akantozis nigrikans, hiperpigmentasyon, purpura ve fragil deri gibi dermatolojik tablolara neden olmaktadır. Daha önce Sheehan sendromu, akromegali gibi endokrin hastalıklarda, postmenopozal dönem kadınlarda ve atopik dermatitli hastalarda amaçladığımız çalışmaya benzer çalışmalar bildirilmiştir.Ancak, Cushing sendromlu hastalardaki deri nem (Transepidermal su kaybı, TESK), ph, sıcaklık, elektriksel kapasitans, sebum ve elastikiyet değerlerindeki değişiklikleri ortaya koyan bir çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan literatürde ilk çalışma olacaktır. Bu nedenle bu çalışmada hastalığınderi nem, ph, sıcaklık, elektriksel kapasitans, sebum ve elastikiyet değerleri üzerine olan etkileri ölçülerek, hastalığın seyri sırasındaki deri ölçüm değişikliklerini saptamak amaçlanmıştır.

Materyal ve Methot:Erciyes Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Bölümünde pemfigus ve alopesi totalis tanısı almış ve bu nedenle az 3 aydan bu yana sistemik steroid tedavisi alan 16 iyatrojenik Cushing tablosu gelişen hasta ve Erciyes Üniversitesi Endokrin ve Metabolizma Bölümünde Cushing sendromu tanısı alan 14 hasta ile 15 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı gönüllülerin deri TESK, ph, sıcaklık, elektriksel kapasitans, sebum ve elastikiyet değerleri non invaziv methodlarla (Tewameter TM 210, pHmeter PH900, corneometer CM825, Sebumeter SM810, Cutometer dual MPA 580, Courage+khazaka

electronic GmbH, Cologne, Germany) ölçüldü. Hasta ve kontrol grubu; stria, akne, hirsutizm, hipertrikozis, alopesi, ekimoz, akantozis nigrikans, hiperpigmentasyon ve eşlik eden diğer dermatolojik lezyon varlığı açısından değerlendirildi.

Bulgular: Hasta kontrol grubu başlangıç karşılaştırılmasında; pH tüm ölçüm bölgelerinde anlamlı yüksek, sıcaklık tüm bölgelerde anlamlı düşük; sebum, elektriksel kapasitans ve elastikiyet sadece sırt bölgesinde anlamlı düşük; TESK ise sadece alın ve el sırtında anlamlı yüksek saptandı. Endojen/ Ekzojen Cushing/kontrol grupları başlangıç karşılaştırılmasında; sıcaklık tüm bölgelerde anlamlı düşük, TESK ve pH alın ve el sırtı bölgelerinde anlamlı yüksek; sebum ve elastikiyet sırt bölgesinde anlamlı düşük saptandı. Hastaların 6.ayın başlangıç değerlerine göre karşılaştırılmasında; pH'nın düşme eğilimi gösterdiği, ancak tüm bölgelerde anlamlı yüksekliğinin devam ettiği; sıcaklığın yükselme eğilimi gösterdiği, ancak tüm bölgelerde anlamlı düşüklüğün devam ettiği saptandı. Hasta kontrol grubunun klinik değerlendirilmesinde; hipertrikozis, hiperpigmentasyon ve mantar enfeksiyonları kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı.

Sonuç: Bu çalışma ile kortizolün deri üzerine ve özellikle de sıcaklık, pH ve elastikiyet parametreleri üzerine olan etkileri gösterildi. Ölçüm yapılan bölgelerden alın ve el sırtı bölgesinin ekzojen faktörlerden etkilendiği için sırt bölgesinin ölçüm için daha uygun olduğu kanaatine varıldı. Yine ekzojen steroidlerin kliniğe yansımalarının daha erken ve gürültülü olduğunu gösterdi. Çalışmaya alınan hastaların ölçümlerinin 6.ayına doğru kortizolün etkisinin azalmasıyla deri pH değerlerinin azaldığı, sıcaklık ve elastikiyet değerlerinin arttığı saptandı. Ancak, sadece pH ve sıcaklık değerleri arasında anlamlı fark gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: Cushing Sendromu, deri pH, sebum, nem, kapasitans, sıcaklık ve elastikiyet parametreleri

MEASURING CUSHING'S SYNDROME EFFECTS ON SKIN HUMIDITY, pH, TEMPERATURE, SEBUM, CAPACITANCE AND ELASTICITY VALUES

ABSTRACT

Purpose: Cushing's syndrome (CS) is characterized by an increase in blood glucocorticoid level and is a rarely observed presentation. While this presentation may originate from the pituitary or adrenal glands, present in the body of the person, and be called endogenic, it may also arise by being secreted from other tissues or also due to the intake of cortisol containing drugs. Cushing's syndrome may affect all tissues and organs in the body such as brain, bone, and muscle tissue. One of the tissues it affects is the skin organ, known to be the largest organ of the body in terms of surface, and presenting our external appearance. Due to its effects on skin, it causes dermatological presentations in patients such as stria, acne, hirsutism, hypertrichosis, alopecia, echymosis, acanthosis nigricans, hyperpigmentation, purpura and fragile skin. Studies similar to the study we have aimed have been reported previously in endocrine diseases such as Sheehan's syndrome, acromegaly, in post-menopausal women, and in atopic dermatitis patients. However, no study is available to present the changes in the values of skin humidity (Trans epidermal water loss, TEWL), pH, temperature, electrical capacitance, sebum and elasticity in Cushing's syndrome patients. In this respect, this study will be a pioneer. Therefore, this study has aimed to measure the effects of the disease on skin humidity, pH, temperature, electrical capacitance, sebum and elasticity values and to detect the skin measurement changes during the course of the disease.

Material and Method: 16 patients developing iatrogenic Cushing's presentation, who have been diagnosed pemphigus and alopecia totalis in Erciyes University Department of Dermatological and Venereal Diseases, and who therefore have received systemic steroid treatment for at least 3 months and 14 patients, who have been diagnosed Cushing's syndrome in Erciyes University Department of Endocrinology and Metabolism, and a control group of 15 healthy individuals have been included in the study. Skin TEWL, pH, temperature, electrical capacitance, sebum and elasticity values of the subjects enrolled in the study were measured by non-invasive methods (Tewameter TM 210, pHmeter PH900, corneometer CM825, Sebumeter SM810, Cutometer dual MPA 580, Courage+khazaka electronic GmbH, Cologne, Germany).

Patient and control groups were evaluated in terms of stria, acne, hirsutism, hypertrichosis, alopecia, echymosis, acanthosis nigricans, hyperpigmentation and presence of other concomitant dermatological lesions.

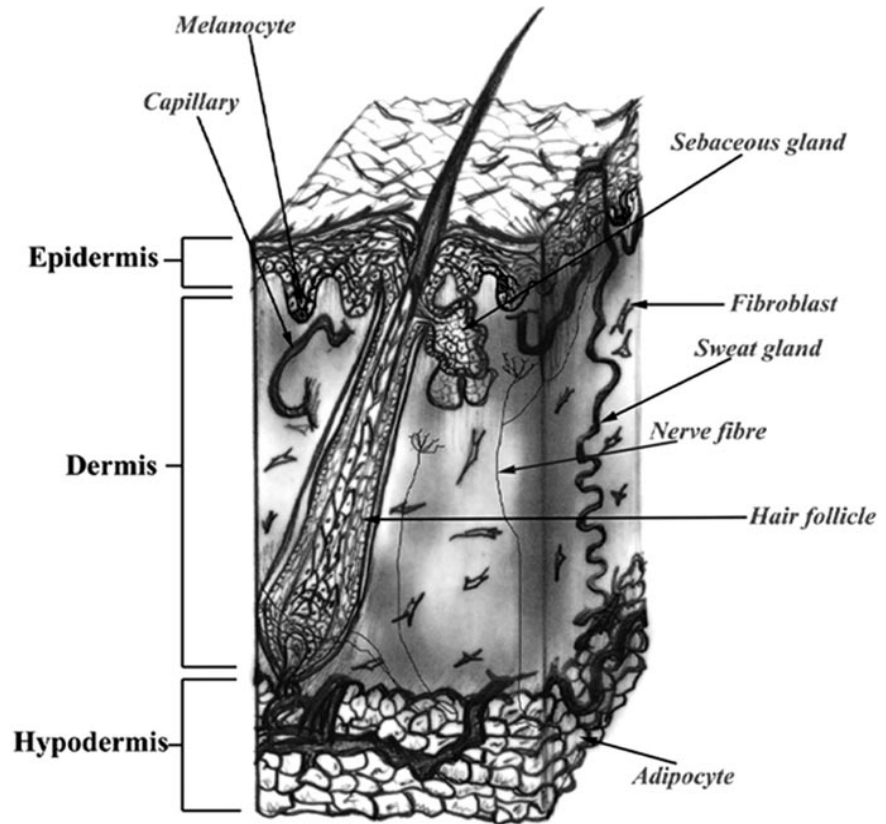
Findings: In baseline patient versus control groups comparison; pH was significantly high in all measurement regions, temperature was significantly low in all regions; sebum, electrical capacitance and elasticity were only significantly low in back region; TEWL was only significantly high in forehead and dorsum of the hand. In baseline comparison of endogenous/ exogenous Cushing/control groups; temperature was significantly low in all regions, TEWL and pH were significantly high in forehead and hand dorsum regions; sebum and elasticity were significantly low in back region. In the comparison of the patients as per baseline versus month 6; it was detected that pH showed a tendency to decrease, however the significant elevation resumed in all regions; that temperature showed a tendency to increase, however significantly low values resumed in all regions. In the clinical evaluation of patient versus control groups; hypertrichosis, hyperpigmentation and fungal infections were detected significantly higher than the control group.

Conclusion: This study showed us the effects of cortisol on skin and particularly on temperature, pH and elasticity parameters. Since forehead and hand dorsum measurement regions are affected by exogenous factors, back region was thought to be more appropriate for measurement. Again it demonstrated that the clinical reflection of exogenous steroids was earlier with more noisy observations. It was detected that skin pH values decreased and temperature and elasticity values increased towards the 6th month of the measurements of the patients, included in the study, due the reduction of cortisol effect. However, significant differences were observed only between pH and temperature values.

Key Words: Cushing's Syndrome, skin pH, sebum, humidity, capacitance, temperature and elasticity parameters

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Deri yüzey olarak vücudun en büyük organ sistemidir (1). Temel olarak üç tabakadan oluşur: en dışta olup dış çevre ile temas halinde olan ve koruma görevi olan epidermis; ortada konnektif doku içeren, elastikiyet ve direnci sağlayan dermis; ve en alt tabakada deriyi altındaki dokulara bağlayan hipodermis (2).



Şekil 1. Derinin Yapısı

Epidermisten türeyen ter bezleri iki ana tipe ayrılır: ekrin ve apokrin. Ekrin bezler termoregülasyonda fonksiyon görürken, apokrin bezler davranışsal cevabı tetiklediği düşünülen feromonlar ile hormonların kaynağıdır ve puberte ile fonksiyonelliği aktive olur (1,3).

Deri yüzeyindeki sebum(yağ), sebase bezler tarafından üretilir. Bu hidrolipit tabaka deri bariyeri fonksiyonu görür. Sebase bez aktivitesi, intrauterin dönemde maternal androjen transferi ve geçici endojen adrenal ve gonadal aktivite ile olurken; postnatal dönem ile bu aktivite pubertenin başlayacağı döneme kadar düşük düzeyde devam eder (4-6).

Deri yüzeyi pH değerinin asidik olduğu ilk olarak 1892 yılında tanımlanmış, ama 1928-1929 tarihlerinde ölçüm tekniklerinin geliştirilmesiyle deri pH aralıkları tanımlanmıştır (pH: 5-5.5). Deri yüzey pH' sının oluşumunda yağ asitleri, birtakım enzimlerin katalitik aktivitesi ile parçalanmış aminoasitler ve elektrolit transportu rol oynar (6-8). Bu asit manto; derinin nem, sebum, ter, genetik yapı, yaş ve anatomik bölgeler gibi endojen faktörler ile kozmetik ürünler, topikal antibiyotikler ve deterjan gibi çözücü ekzojen faktörlere bağlı değişkenlik gösterebilmektedir (9).

Deri, birçok hormonun hedef organıdır. Growth hormon(GH), İnsülin-like growth faktör (IGF), glukokortikoidler, androjenler, tiroid hormonları, katekolaminler, D vitamini, insülin, prolaktin, adrenokortikotropik hormon (ACTH)ve daha birçok hormonun deri yapılarının hem gelişimi hem de differansiasyonu üzerine olan etkilerifibroblast, sebase bezler, ter bezleri ve kıl folikülünde bulunan reseptörleri ile ortaya çıkar. Örneğin; GH, direkt GH reseptörleri üzerinden ya da IGF reseptörleri üzerinden sebum üretimini, fibroblast proliferasyonu ile kollagen üretimini uyarır. Ekrin ter bezlerinde nöropeptidler aracılığı ile hidrozis etkisi yapar. Bu etkileri akromegali ve GH eksikliği olan hastalarda yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu nedenle akromegali gibi GH düzeyi yüksek hastalarda deri kalınlığında artış, akne, hiperhidrozis ve sebore tablosu gözlenmektedir (10-23).

Androjenler, hem androjenik reseptörler hem de GH' a benzer şekilde IGF reseptörleri üzerinden etkisini ortaya koyar. Östrojen, sebase gland fonksiyonunu baskılayarak, testosteron ve dihidrotestosteron ise aktive eder (24,25).

Glukokortikoidler, sebositlerde proliferasyona, matrix metalloproteinaz (MMP) ve diğerkollajen sentezinde azalmaya ve kollajen dokusunda redüksiyona neden olur. Bunun klinikteki yansıması sebore, akne, stria ve deri atrofisi şeklindedir. Hipertrikoz ve hirsutizm ise glukokortikoidlerin androjenik reseptörler üzerinden oluşturdukları terminal ve vellöz kıllarileoluşan tablodur (26,27).

2.GENEL BİLGİLER

2.1.CUSHİNG SENDROMU

2.1.1.Tanımı

Cushing sendromu, kan glukokortikoid düzeyi artışı ile karakterize ve nadir gözlenen bir tablodur. Bu tablo endojen denem vücutta bulunan hipofiz veya adrenal bez kaynaklı olabileceği gibi başka dokulardan salgılanarak ya da kortizol içerkli ilaçların alımıyla da ortaya çıkabilir (28).

2.1.2. Epidemiyoloji

Cushing sendromu, kliniğinin geç ortaya çıkması ve genel populasyonu kapsayan verilerin olmaması nedeniyle yaygınlığı net olarak bilinmiyor. Bunun yanı sıra, Cushing sendromu ile klinik olarak örtüşen polikistik over sendromu (PCOS), tip 2 diabetes mellitus (DM), obesite gibi bazı hastalara da bu tanının konması sağlıklı verilere sahip olmamızı kısıtlıyor (29). Ancak, toplum bazlı kesitsel çalışmalarda bu sendromun yaygınlığı ile birtakım epidemiyolojik veriler sunulmaktadır.

Danimarka'da 1985 Ocak-1995 Aralık tarihleri arasında 166 Cushing sendromlu hastalarda yapılan toplum bazlı bir çalışmada insidans verileri, Cushing hastalığı için yılda 1.2-1.7/ milyon, adrenal adenomlar için 0.6 /milyon, adrenal kaynaklı karsinomlar için ise 0.2/ milyon olarak saptanmıştır (30).

İspanya'da 1992-1997 yılları arasında yapılan 15 hastadan oluşan bir çalışmada, % 66.6 Cushing hastalığı, % 13.3 ektopik ACTH sendromu, % 13.2 adrenal kökenli Cushing sendromu ve % 6.6 ise sınıflandırılmamış olarak bulunmuştur (31).

Yine İspanya’ da 1975-1992 yılları arasında yapılan bir çalışmada Cushing hastalığı için insidans 2.4 /milyon ve prevalans 39.1/milyon olarak bulunmuştur (32).

Tedavi edilmediğinde Cushing sendromu eşlik eden metabolik riskler nedeniyle mortalite ile sonuçlanabildiği için erken tanı ve tedavisi önem taşımaktadır (33,34). Cushing sendromu, her yaşta görülebilir ve başlangıcı sinsi olabilir. Genellikle klinik olarak tanı konmadan önce 3-5 yıl süre geçmiş olmaktadır. Cushing sendromunu düşündürecek tipik klinik bulguların ortaya çıkması 12 yıla kadar uzayabilmektedir. Kadınlarda biraz daha sık görülmektedir, ektopik ACTH sendromunda ise kadın erkek oranı biraz daha eşit görünmektedir. Bu nedenle yüksek riskli olarak vurgulanan tip 2 diyabetes mellitus, osteoporoz, hiperlipidemi, hipertansiyon ve polikistik over sendromu grupların taranması önerilmektedir (34,35).

2.1.3. Etiyoloji

Kortizol, hipofiz bezinden salgılanan ACTH’nin kontrolü altında adrenal bezlerin zona fasikülata ve zona retikularis tabakalarından salgılanmaktadır. ACTH ise hipotalamustan salgılanan kortikotropin releasing hormon (CRH) ve vazopressin ile kontrol edilmektedir. Normal kişilerde kortizol sirkadiyen bir ritimle salgılanmaktadır. Cushing sendromunda sirkadiyen ritim kaybolmaktadır (28,36).

Cushing sendromu, etiyoloji açısından ACTH bağımlı ve ACTH’dan bağımsız olarak iki büyük gruba ayrılmaktadır (Tablo 1) (37).

Tablo 1. Cushing sendromunda etiyoloji

ACTH-bağımlı · Hipofizer (Cushing hastalığı) · Ektopik ACTH sendromu · Ektopik CRH sendromu
ACTH-bağımsız · Adrenal adenom · Adrenal karsinom · Makronodüler ve mikronodüler adrenal hiperplazi · Glukokortikoid kullanımı

Glukokortikoid kullanımı iatrojenik Cushing sendromunun en sık nedenidir. Epidural ve topikal (nasal, inhaler, dermal) steroid kullanımının dahi hipotalamik-hipofizer-adrenal aksı baskıladığı ortaya konmuştur (38-43).

Hastaların yaklaşık %80-85'ini ACTH-bağımlı form olan hipofizer Cushing hastalığı oluşturmaktadır. Bunun da %80'ini hipofizer tümörler, kalan %20'sini ise ektopik ACTH sendromlarına yol açan tümörler oluşturmaktadır. Başta akciğerin karsinoid tümörü ve küçük hücreli akciğer karsinomu olmak üzere, pek çok tümör ektopik ACTH kaynağı olabilmektedir. ACTH bağımlı olmayan Cushing sendromu tüm vakaların %15-20'sini oluşturmaktadır; büyük çoğunlukla adrenal tümöre bağlı olarak, daha nadiren de makronodülerve mikronodüler hiperplazinedeniyle olmaktadır(37).

2.1.4. CushingSendromunun Klinik Özellikleri

Hiperkortizolemi ile ilişkili klinik bulgular, hiperkortizoleminin ciddiyeti ve derecesi, hastanın yaşı ve hastalığın süresi ile ilgili olabilmektedir. Proksimal kas güçsüzlüğü, fırsatçı enfeksiyonlar, osteopeni/osteoporoz, katarakt, hipertansiyon, kadın ve erkeklerde yağ dağılımında değişme ile visseral kompartmanlarda, yüz ve boyunda subkütan dokuda ve intraabdominal bölgede yağ doku artışı trunkal obeziteye yol açar. Bunun kliniğe yansması trunkal obezite, aydede yüzü ve dorsoservikal bölgede yağ birikmesine bağlı 'buffalo hörgücü' görüntüsüne neden olmaktadır (44-48).

Gonadal disfonksiyon, menstrüel problemler, psikolojik ve kognitif değişimler, depresyon, nöropsikiyatrik problemler (mani, anksiyete, ve kognitif disfonksiyon, uykusuzluk vb) vepsikozlar görülebilmektedir (49-52).

Tablo 2.Cushing sendromlu hastalarda görülen başlıca yakınmalar ve fizik muayne bulguları

Aydede yüzü	Bufalo hörgücü, Letarji
Depresyon	Bel ağrısı
Psikoz	Baş ağrısı
Kilo alma	Halsizlik
Hiperpigmentasyon	Ciltte incelme ve kolay kanama
Mor stria	Akne
Ödem	Tekrarlayan enfeksiyonlar
Supraklaviküler yağ birikimi	Saç dökülmesi
Sentripedal obezite	Proksimal kas güçsüzlüğü
Hipertansiyon	Menstrüasyonda irregülerite
Libido kaybı	Hirsutizm

Dermatolojik açıdan deri atrofisi, stria, akne, pletore, hipertrikozis, hirsutizm, akantozis nigrikans, hiperpigmentasyon, alopesi, purpura ve fragil deriye neden olmaktadır (37,53).

2.2. HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-ADRENAL AKSIN TEMEL ÖZELLİKLERİ

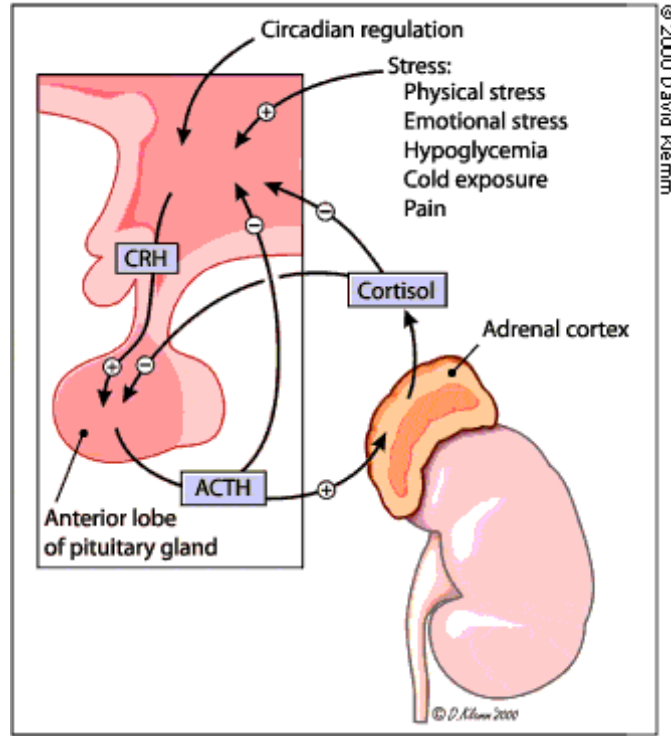
2.2.1. ACTH Sentezi

ACTH, proopiomelanokortinin (POMC) posttranslasyonel parçalanması sonucu ortaya çıkan peptid yapıda bir hormondur. Proopiomelanokortinin parçalanması sonucu başka peptid yapıda hormonlar da ortaya çıkmaktadır, bunlardan bazıları lipotropik hormon (LPH), melanin stimüle edici hormon (MSH) ve β -endorfin.

2.2.2. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aks Etkileşimi

Ön hipofizden ACTH salınımı bazı uyarıcı ve baskılayıcı uyarıların kontrolü altındadır (54). Primer stimüle edici hormon, kortikotropin releasing hormon (CRH), hipotalamusun paraventriküler nükleusların parvosellüler nöronlarında sentezlenerek median eminensiyadaki kapiller dolaşıma salınır. Arginin Vazopressin (AVP)' de hipotalamusun paraventriküler nükleuslarındaki parvosellüler nöronlarında sentezlenir ve ACTH salınımında rol oynar. CRH ve AVP median eminensdeki kapillerlere salınarak buradan portal sistem ile ön hipofize geçerek ACTH salınımına neden olmaktadır. Bunun yanında ACTH salınımını inhibe eden en önemli kontrol mekanizması adrenal bezlerden üretilen kortizoldür, buna glukokortikoid geri besleme denir ve deksametazon süpresyon testinin temelini oluşturmaktadır (38).

Hipotalamustan CRH ve AVP salınımı değişik uyarılarla artar. Bunlardan bazıları strese yanıt olarak beynin değişik bölgelerinden çıkan impulslarla hipotalamusun paraventriküler nükleuslarındaki parvosellüler nöronların aktive edilmesine neden olur (55).



Şekil 2.Hipotalamohipofizer Adrenal Aks

Örnek olarak hipoglisemiği algılayan hipotalamik reseptörler bu nükleuslara stimüle edici uyarılar göndererek dakikalar içinde ACTH salınımına neden olmaktadır. Diüurnal ritim ise hipotalamusun suprakiazmatik nükleuslarından çıkan uyarılar sonucu meydana gelir. Glukokortikoid geri besleme kortizol yüksekliğini algılayan hipokampustaki reseptörler ile hipotalamustaki parvosellüler nöronlara inhibe edici impulsar yollayarak CRH salınımını da azaltmaktadır. Bununla beraber beynin bir çok bölgesinde yüksek kortizol düzeyini algılayan reseptörler bulunmakta ve hipotalamusa impulsar göndermektedir (28,36,55).

2.2.3. Sirkadiyen Ritim

Kortizol epizodik bir salınım özelliği gösterir. Sirkadiyen ritimde, kortizol sabah saat 07:00-08:00 sıralarında en yüksek düzeylerdedir ve gece yarısından hemen sonraki zamanda en düşük düzeylere iner (28). Cushing sendromunda sirkadiyen ritim bozulmuştur.

2.3. KORTİZOLÜN ETKİ MEKANİZMASI VE METABOLİZMASI

2.3.1. Etki Mekanizması

Glukortikoidlerin reseptörleri hücrenin sitoplazmasında yer alır. Kortizol reseptöre bağlandıktan sonra bazı spesifik genlerin ekspresyonunu ve bazı proteinlerin sentezini artırır. Hücrede steroide yanıt olarak meydana gelen değişiklikler, fizyolojik değişiklikler ve Cushing sendromunda ortaya çıkan klinik bulgulardan sorumludur. Ayrıca glukortikoid reseptörleri hipotalamusta, hipofizde ve hipokampusta geri besleme mekanizmasının işlemlerinden, beynin diğer bölgelerindeki glukokortikoid reseptörleri ise Cushing sendromundaki nöropsikiyatrik bulgulardan sorumludur.

Cushing sendromunda görülen glukoz intoleransı veya diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon kaslardaki, karaciğerdeki ve yağ dokusundaki reseptörleri üzerinden oluşmaktadır.

2.3.2. Metabolizması

Kortizolün %5'i plasmada serbest, %95'i kortizol bağlayıcı globulin (KBG) ve albümine bağlı olarak dolaşmaktadır. Kortizolün primer klirensi karaciğerde glukluronde konjuge edildikten sonra böbrekten atılması ile olur. Bir diğer mekanizma ise serbest kortizolün glomerüler filtrasyon yolu ile atılmasıdır ki bu mekanizma aynı zamanda tanı testlerinden biri olan idrarda serbest kortizol ölçümünün temelini oluşturmaktadır. Hücre içi bir enzim olan ve daha çok böbrekte bulunan 11- β hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 (11- β HSDH-2), kortizölü biyolojik olarak daha az aktif olan kortizona çevirir. Bu böbrekteki mineralokortikoid reseptörlerini kortizol aktivitesinden korur. Ancak kortizol üretiminin çok fazla olduğu Cushing sendromlarında ise bu koruma mekanizması enzimin kapasitesinin üzerinde kortizol bulunduğu için aşılmış olur ve hipertansiyon, hipervolemi, hipopotasemi gibi etkileri ortaya çıkar. Karaciğerde başta olmak üzere bazı dokularda bulunan 11- β HSDH-1 enzimi inaktif formdaki kortizonu aktif kortizole çevirir. Biyokimyasal olarak hiperkortizoleminin bulunmadığı obez hastaların abdominal adipoz dokularında 11- β HSDH-1'in normalden fazla eksprese edildiğinin ortaya konması ve patolojik olarak Cushing sendromu tanısı konulan ancak klinik olarak Cushing sendromu bulgularını içermeyen hastalarda kısmi 11- β HSDH-1 eksikliği tespit edilmesi bu enzimin kortizol

klirensinde önemli rol oynadığı ve hastaları hiperkortizolemiye karşı koruduğu hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur (28,56).

2.4. CUSHİNG SENDROMUNUN TANISI

CS tanısında hastanın klinik bulguları yanında laboratuvar bulgularının da destekleyici olması gerekmektedir.

2.4.1. Tükürük kortizol tayini

Non invaziv ve yeni bir tanı yöntemi olarak tükürük kortizolü CBG'den etkilenmeyen güvenli bir tanı yöntemi olarak görünmektedir. Tükürük kortizol değerleri uyandıktan 60- 90 dakika sonra pik yapar ve salgılanması gün içerisinde salınım gösterir. Tükürükte bağlayıcı globulinler yoktur. Tükürük kortizol düzeyleri tükürük akım hızından etkilenmemektedir. Bu nedenle plazma serbest kortizolü ve tükürük kortizolü arasında çok güçlü bir korelasyon vardır. Tükürük kortizol örnekleri standart buzdolabında veya oda ısısında saklanabilir. Geceyarısı tükürük değeri 5.52 nmol/L (>2 ng/ml)'den yüksek olması Cushing sendromu tanısını %100 sensitivite ve %96 spesifisite ile koydurabilmektedir (57).

2.4.2. İdrar kortizol tayini

24 saatlik idrarda serbest kortizol tayini Cushing sendromu tanısında kullanılan testlerden biridir. Mükemmel olmasa da kortizol artışı durumlarının tayininde etkili bir test gibi görünmektedir. Serbest kortizol filtre edilir ve reabsorbe olmaz ya da böbrekte metabolize olmaz. 24 saat süreyle devam eden kortizol sekresyonunun büyük bölümü sabah 04:00 ile akşam 16:00 arasında olmaktadır. İdrar kortizol tayininde idrar örneğinin doğru olarak en az üç veya dört kez toplanması (29,58) ve idrar kreatinin ölçümü ile doğrulanması uygun bir yaklaşım yöntemidir (serbest kortizol/kreatinin oranı 1.0-1.5; ortalama 1.3). Glomerüler filtrasyon hızı < 30 mL/dak olduğunda idrar serbest kortizol düzeylerinde yanlış normallik saptanabilmektedir (57,59)

2.4.3. Deksametazon Supresyon Testleri (DSST)

Deksametazon glukokortikoid reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanan potent bir ACTH inhibitörüdür. Ek olarak idrar ve serumda radyoimmünoassay (RIA) ölçümlerine girmez. Bu nedenle hiperkortizolizm tanısında kullanılmaktadır.

Deksametazon düşük ve yüksek dozlarda uygulanarak hiperkortizolizmin tanı ve etyolojisinin saptanmasında yararlı olmaktadır. En yaygın kullanılan tarama testi tek doz 1 mg deksametazon supresyon testidir (çocuklarda 0.3 mg/kg). Bir gece önce saat 23'te 1mg oral deksametazonun verilmesini takiben saat 08:00'de alınan kan örneğinde serum kortizol düzeyinin ölçülmesi en yaygın uygulama yöntemidir. Endojen ACTH'nin pikinden önce verilen deksametazon ile sabah serum kortizolünün baskılanması esasına dayanır. Sensitivitesi %83-100 arasında değişmektedir. Eşik değer değiştikçe sensitivite de değişmektedir. Normal cevabın < 1,8 µg/dl olması beklenir. Bu testte obezite, stres, psikiyatrik hastalıklar ve KBG artışı durumlarında yalancı pozitiflik olurken; kronik böbrek yetersizliği, kronik karaciğer yetersizliği, ilaç emilim bozukluğu veya değişmiş ilaç metabolizması durumlarında yalancı negatiflik olabilmektedir (60,61).

Deksametazon supresyon testleri ve idrar serbest kortizol tayininde idrarın doğru biriktirilmesi, ilaçların doğru alınması gibi uyum faktörlerinin dışında, sitokrom p-450 aktivitesi, intestinal absorpsiyon bozuklukları, alınan ilaçlar (digoksin, karbamazepin, sentetik steroidler, östrojen preparatları vb.) sonuç üzerine etki edebilmektedir.

2.5. CUSHİNG SENDROMUNDA AYIRICI TANI

2.5.1. ACTH

KBG'den etkilenmez, ısıya karşı labildir, buz içerisinde toplanmazsaproteolize uğrayarak plazma değeri azalır. Kortizol serumda ölçülürken ACTH plazmada ölçülür. Tükürükte ACTH ölçümü bildirilmemiştir, sık ACTH ölçümü hiperkortizolizm değerlendirilmesinde yararlı olabilir. ACTH'den bağımsız Cushing sendromu tanısında sabah ACTH düzeyinin duyarlı bir yöntemle bakıldığında ölçülemeyecek seviyede bulunması değerlidir (62).

2.5.2 Görüntüleme Yöntemleri

Gadaliniumdietilenpentasetik asit sella MR(manyetik rezonans) hipofizer Cushing sendromundatanı duyarlılığı %50-60 civarındadır. Görüntülemelerde esas sorun, tespit edilenmikroadenomlarda lezyonun klinikten sorumlu tutulup tutulamayacağıdır.

İnsidentelomaların sıklığı nedeniyle görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen özellikle 4mm altındaki lezyonlarda genellikle ileri incelemelere gereksinim olmaktadır. Altı mm'nin altındaki mikroadenomlarda, hastaların ancak %52 si cerrahi ile korele olup bilateral inferior petrosal veya kavernöz sinüs örnekleme gibi bazı tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak MRile 6 mm üzerinde bir tümör tespit edilirse bunun cerrahi ile doğrulanması %75-%98 oranındadır (63-65).

Adrenal kaynaklı Cushing sendromunda böbrek üstü bezlerin BT ile incelenmesi yeterli olabilmektedir (63).

Ektopik ACTH salgılayan tümörlerin çoğunluğu akciğerden kaynaklandığı için, Yüksek rezolüsyonlu BT ile tarama güvenilirdir (63).

Bununla beraber bazı tümörler bütün görüntüleme ve tanı yöntemlerine rağmen görüntülenememekte ve yerleri tespit edilememektedir. Bazı karsinoid tümörleri, küçük hücreli akciğer tümörü ve medüller tiroid kanseri gibi ektopik ACTH salgılayan neoplazilerde yüksek afiniteli somatostatin reseptörleri eksprese ederler. Radyoaktif işaretli oktreotid ile hem lezyonun aktivitesi hem de yerinin tespiti veya görüntüleme yöntemlerinde tespit edilemeyen lezyonun dışlanması mümkün olabilmektedir (65,66).

FDG PET/BT'nin (Fluorine-18-fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi) de son zamanlarda karsinoid tümörlerin tanısında kullanımı giderek artmaktadır. Karsinoid tümörlerin erken evrede teşhisinden çok malignite potansiyelini ve metastatik durumunun değerlendirilmesinde faydalıdır (67).

2.5.3.CRH-İnferior Petrosal Sinüs Örnekleme

Deksametazon ve/veya CRH testleri hipofizer Cushing hastalığı gösteriyor ve hipofiz görüntülemesi normal saptanıyorsa Inferior Petrosal sinüs örnekleme (IPSS) yapılması

önerilmektedir. Lateralizasyon için daha az duyarlı olmakla birlikte ACTH kaynağının santral olup olmadığını göstermede yararlıdır (68).

Hastaya periferik intravenöz kateter konduktan sonra femoral venlerden kateter yardımı ile inferior petrosal sinüslere kadar ulaşılır. -15., -10., -5., 0. dakikalarda ACTH ve kortizol ölçümleri için kan alınır. CRH (100 µg IV) verildikten sonra 2., 5., 10., 15. ya da 3., 5. ve 10. dakikalarda kan örnekleri uygun koşullarda elde edilir. Sabah saatlerinde yapılması önerilmektedir (69,70).

Santral ve periferik ACTH oranlarının bazal ölçümlerde >2 ve CRH sonrası >3 olması Cushing hastalığını düşündürmektedir. CRH ile beraber yapılan IPSS'de tanılabilir doğruluk %86'dan %90'lara, sensitivite ise %95-99'lara kadar çıkabilmektedir (71).

2.6. DERİ PARAMETRELERİ VE ÖZELLİKLERİ

Deri yüzeyi pH' sı asidik olup, 5-5.5 değerleri arasındadır. Deri yüzey pH' sının oluşumunda yağ asitleri, birtakım enzimlerin katalitik aktivitesi ile parçalanmış aminoasitler ve elektrolit transportu rol oynar (7-9). Deri yüzeyindeki sebum (yağ), sebace bezler tarafından üretilir. Bu hidrolipit tabaka deri bariyeri fonksiyonu görür. Sebace bez aktivitesi, intrauterin dönemde maternal androjen transferi ve geçici endojen adrenal ve gonadal aktivite ile olurken; postnatal dönem ile bu aktivite pubertenin başlayacağı döneme kadar düşük düzeyde devam eder. Puberte ile artan bu aktivite bireysel farklılık göstermekle beraber, vücudun seboreik alanlarında daha yoğundur. Deri yüzeyindeki bu asit manto; derinin transepidermal su kayıpları, ter, genetik yapı, yaş ve anatomik bölgeler ile bireyin sahip olduğu hastalıkları gibi endojen faktörler; kozmetik ürünler, topikal antibiyotikler ve deterjan gibi çözücü ekzojen faktörlere bağlı değişkenlik gösterebilmektedir (5-7, 72).

Derinin en üst katmanını oluşturan epidermin en önemli fonksiyonu stratum korneumun oluşturmaktır. Bu tabakada bulunan korneositlerin su tutma özelliği vardır. Bunun yanı sıra burada bulunan lipitten zengin katman su kaybını engelleyici bariyer görevi görür. Tabi stratum korneumun hidrasyonunda etkili olan diğer bir faktör de stratum granulosum tabakasındaki keratohyalin granüllerinde bulunan filagrin proteinidir (73,74).

Vücut sıcaklığı, oldukça hassas kontrol mekanizmaları tarafından düzenlenir. Ancak çevre sıcaklığı, kıyafetler, kontrol mekanizmasını etkileyen patolojiler ve egzersiz gibi metabolik tablonun hızlanmasına neden olan fizyolojik ve patolojik tablolar bu sıcaklığın değişmesine neden olabilirler. Dermisteki sinirler, vasküler yapılar ve deri ekleri kontrol mekanizmasının bir uzantısıdır.Yani, deri termoregülasyonda da vazifelidir (73-76).

Transepidermal su kaybı, yaninem(TESK) epidermal bariyer fonksiyonunun bir göstergesidir ve belirli deri alanından kaybedilen su miktarını ifade eder. Bebeklerde epidermal matürasyon tamamlanana kadar düşüktür zamanla erişkin düzeyine yükselir. Ancak, prematür bebeklerde epidermal bariyer immatür olduğu için term bebekler ve erişkinlere göre daha fazla TESK olur. Bu nedenle bebeklerde eritrodermi ile seyreden hastalıklarda sıvı kayıplarını desteklemek en önemli destek tedavilerinden biridir (5,6).

Derinin ph, sebum, hidrasyon, sıcaklık, elektriksel kapasitans değerlerindeki değişiklikler derinin doğal fizyolojik bariyerini bozarak sekonder mantar, bakteriyel ve viral enfeksiyonlara zemin hazırlar. Atopik dermatitli hastalarda derinin nem, ph, TESK ve sebum değerleri değişiklikleri nedeniyle yaygın herpes enfeksiyonları, sekonder stafilokokal enfeksiyonlar ve dermatofit enksiyonları sık karşılaştığımız tablolardır.Seboreik dermatitli hastalarda ph ve sebum değişiklikleri nedeniyle mantar enfeksiyonu sıklığının artış göstermesi gibi (8,77,78).

Dermis, kollagen ve elastik liflerden oluşan fibröz kısım ile epidermisi desteklerken, elastik lifleri aynı zamanda deriye elastikiyet özelliği kazandırır. Ekstrasellüler matriksin ana bileşenleri olan kollagen ve elastik liflerin yenilenmesi matrix metalloproteinaz (MMP) ve diğer doku inhibitörleri tarafından düzenlenmektedir (26,27). Yaş, fotohasar, kollagen ve elastik liflerin organizasyonu etkileyen hastalıklar derinin bu özelliğinin değişmesine neden olabilmektedir. Örneğin; ileri yaş ile dermal kollagen dejenerasyonu meydana gelir. Bu durum deri incilmesi ve elastikiyet özelliğinin azalmasına neden olur. Kollajen ve elastik lifleri etkileyen mutasyonlar bu elastikiyetin patolojik boyutta fazla olmasına neden olabilmektedir (79).

3.MATERYAL VE METOD

3.1.MATERYAL

Çalışma Kasım 2012- Ağustos 2013 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda yürütüldü.

Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca kabul edildi ve Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından (Etik Kurul Onay numarası 2012/628 ve Proje numarası TTU-4309) desteklendi. Çalışmaya dahil olan gönüllülere uygulanacak işlemler hakkında bilgi verildi ve yazılı onam formu alındı.

Bu çalışmaya, hasta grubu için Erciyes Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Bölümü'nde pemfigus ve alopesi totalis tanısı almış ve bu nedenle en az 3 aydan bu yana sistemik steroid tedavisi alaniyatrojenik Cushing tablosu gelişen 20 hasta veErciyes Üniversitesi Endokrin ve Metabolizma Bölümü'nde Cushing sendromu tanısı alan 15 hasta (toplam 35 hasta) çalışmaya alınması planlandı. Çalışmaya 16 Ekzojenve 14 Endojen Cushing sendromlu hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen Endojen Cushing sendromlu hastaların takipler sırasında aldıkları tedaviler dikkate alınmadı. Endojen Cushing sendromlu 2 hasta ile Ekzojen Cushing sendromlu 1 hasta ilk ölçüm sonrası takiplerden çeşitli nedenlerle ayrıldı. 18 yaşından küçük ve 65 yaşından büyük hastalar ile hastalığa yönelik tedavi almış ve remisyon sağlanmış ya da bu hastalığa yönelik tedavi almakta olan hastalar bu çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubuna 18 yaş üzeri ve 65 yaş altı, bilinen ve tespit edilen herhangi bir kronik hastalığı olmayan 15 gönüllü birey dahil edildi.

Ölçümler, standart şartlar altında 21°C oda sıcaklığı ile %40-45 nem oranında, 10:00-12:00 ile 14:00-16:00 saatleri arasında ve aynı kişi tarafından yapıldı. Gönüllüler, kontrol günlerinde deri yüzeyine herhangi bir uygulama yapmamaları konusunda bilgilendirildi.

Çalışmaya alınan hastaların 0, 3 ve 6.ay olmak üzere üç kez ve sağlıklı kontrol grubunun ise bir kez deri TESK (Tewameter TM 210), pH (pHmeter PH900), sıcaklık (Tewameter TM210), elektriksel kapasitans (corneometer CM825), sebum (Sebumeter SM810) ve elastikiyet (Cutometer dual MPA 580) değerleri ölçüldü. Takiplerde Ekzojen Cushing sendromlu hastalarda steroid tedavisi azaltılırken, Endojen Cushing sendromlu hastalarda kaynağa yönelik tedavi uygulandı.

Tewameter TM 210; deri yüzeyindeki suyun evaporasyon gradiyentini prob aracılığıyla ölçerek bize nem (Transepidermal su kaybı, TESK) ve sıcaklık hakkında bilgi verir.

pHmeter PH900; 3 saniyede uygulandığı bölgede 0.001 lik pH değişikliğini ölçebilen çözünürlükte olup, 0-12 arası ölçüm aralığına sahiptir.

Corneometer CM825; uygulandığı bölgede cm^2 başına 7.1 newtonluk basınç uygulayarak, 20 nanometre derinliğindeki cm^2 başına 0.02 miligramlık stratum korneum su contentini 1 saniyede ölçer.

Sebumeter SM810; deri yüzeyi lipidlerini 30 saniyede ucunda değişebilen transparan strip ile cm^2 başına 9.4 newtonluk basınç uygulayarak ölçer.

Cutometer dual MPA 580, 4mmlik prob aracılığıyla 450 milibarlık negatif basınç uygulayarak 3 çekme gevşeme siklusu şeklinde deri elastikiyetini ölçer.

Ayrıca, gönüllüler stria, akne, hirsutizm, hipertrikozis, alopesi, ekimoz, akantozis nigrikans, hiperpigmentasyon ve eşlik eden diğer dermatolojik lezyon varlığı açısından değerlendirildi ve mevcut bulgular kaydedildi.

3.2. METOD

Tüm istatistiksel değerlendirmelerinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 15 for Windows programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna Shapiro-Wilk analiz testiyle bakıldı. Ölçülebilen (nicel) verilerin dağılımı ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Normal dağılıma uymayan değişkenler medyan (ortanca) ve minimum-maximum değerleri ile ifade edildi. Normal dağılıma uyan verilerin hasta ve kontrol grubundaki farklılığına student t testi kullanılarak bakıldı.

Normal dağılıma uymayan hasta ve kontrol grubu arasındaki farka ise Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Endojen /Ekzojen/Kontrol grupları arasındaki ilişkiye ise One Way Anova testi analiz edildi. Gruplar arasındaki ilişki anlamlı olduğunda Post Hoc prosedürü kullanıldı. Post Hoc'agöre gruplar arasında homojen dağılım var ise Tukey heterojen dağılım var ise Tam hane'sanalizi yapıldı. Parametrik koşulu sağlamayan verilerde ise üçgrup (endojen kaynaklı Cushing, ekzojen kaynaklı Cushing ve kontrol grubu) arasındaki ilişkiye Kruskal-Wallis varyans analizi kullanılarak bakıldı. Üç farklı zaman arasındaki ölçümlerde gruplar homojen ise zamanla parametrelerin değişimine tekrarlı ölçümle varyans kullanılarak incelendi. Sferisite sağlanamadığı durumlarda Greenhouse-Geisser düzeltmesi kullanıldı. Hasta dağılımı parametrik test varsayımlarına uymadığında parametrelerin zamanla değişiminin istatistiksel anlamlılığına Friedman testi kullanılarak incelendi. Gereği halinde ikişerli karşılaştırmalarda Wilcoxon testi kullanılarak yapıldı ve Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Tip 1 hata düzeyi %5 olarak kullanıldı. Hasta ve kontrol grubunun klinik açıdan değerlendirilmesinde kategorik değişkenler ise Chi-Square testi ile incelendi. Sayılabilen verilerin dağılımı ise % (yüzde) olarak tanımlandı. Tüm testlerde 0.05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1.DEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmaya alınan 45 kişinin 30'u hasta grubuna, 15' i ise kontrol grubuna aitti. 30 hastanın 14 (%46) 'ü endojen kaynaklı Cushing sendromu, 16 (%54)' sı ise ekzojen kaynaklı Cushing sendromu idi. Hasta ve kontrol grubundaki toplam 45 kişinin 14 (%31)'ü erkek, 31 (%69)'i kadın idi. Hasta kontrol gruplarına ayrılmadan önce değerlendirildiğinde yaş ortalaması 39 ± 12.3 idi. Çalışmaya alınan 45 kişigruplara ayrıldıktan sonra değerlendirildiğinde ise, endojen kaynaklı Cushing sendromlu grubun yaş ortalaması 42.3 ± 10.4 , ekzojen kaynaklı Cushing sendromlu grubun yaş ortalaması 45.5 ± 14.1 ve kontrol grubunda yaş ortalaması 31.6 ± 6.9 idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Demografik Veriler

Gruplar	Yaş Ortalaması (Mean $\pm$ SD)
Çalışmaya Alınanlar	39 ± 12.3
Cushing sendromlu Grup	44 ± 12.4
Kontrol Grubu	31.6 ± 6.9
Endojen Kaynaklı	42.3 ± 10.4
Ekzojen Kaynaklı	45.5 ± 14.1

4.2.HASTA VE KONTROL GRUBUNUN ALIN, EL SIRTİ VE SIRT BÖLGELERİNİN 0.AY ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

4.2.1. ph Değeri 0.Ay Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunun 0.ay pH değerleri karşılaştırıldığında; hasta grubunda alın bölgesinde medyan 4.9 (min:4.3,max:7.7), el sırtı bölgesinde medyan 5.1 (min:4.1,max:7.8), sırt bölgesinde medyan 5.1 (min:3.2,max:7.6) ve kontrol grubunda alın bölgesinde medyan 4.6 (min:4.1,max:6.1), el sırtı bölgesinde medyan 4.6 (min:4.2,max:5.7), sırt bölgesinde medyan 4.6 (min:4,max:5.3), olup, tüm bölgelerde yapılan başlangıç ph ölçümlerinde anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 4.2.1)

Tablo 4.2.1. ph Değeri 0.ay Karşılaştırılması

Bölgeler	Hasta(n:30)	Kontrol(n:15)	P Değeri
Alın	4.9 (4.3-7.7)	4.6 (4.1-6.1)	0.029
El sırtı	5.1 (4.1-7.8)	4.6 (4.2-5.7)	0.016
Sırt	5.1(3.2-7.6)	4.6(4-5.3)	<0.01

4.2.2. Sebum Değeri 0.ay Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunun 0.ay sebum değerleri karşılaştırıldığında; hasta grubunda alın bölgesinde medyan 129 (min:13,max:389), el sırtı bölgesinde medyan 3 (min:0,max:37), sırt bölgesinde medyan 12.5 (min:1,max:70) ve kontrol grubunda alın bölgesinde medyan 126 (min:53,max:362), el sırtında medyan 7 (min:0,max:146), sırt bölgesinde medyan 25 (min:7, max:168), olup, sadece sırt bölgesi başlangıç sebum ölçümlerinde kontrol grubu lehine anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 4.2.2)

Tablo 4.2.2. Sebum Değeri 0.ay Karşılaştırılması

Bölgeler	Hasta(n:30)	Kontrol(n:15)	p Değeri
Alın	129 (13-389)	126 (53-362)	0.876
El sırtı	3 (0-37)	7 (0-146)	0.304
Sırt	12.5(1-70)	25(7-168)	0.028*

4.2.3. Elektriksel Kapasitans Değeri 0.ay Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunun 0.ay elektriksel kapasitans değerleri karşılaştırıldığında; hasta grubunda alın bölgesinde medyan 51.5(min:21,max:107), el sırtı bölgesinde medyan 40.5(min:16,max:89), sırt bölgesinde ortalama 62.8 ± 19.5 ve kontrol grubunda alın bölgesinde medyan 62 (min:33,max:375), el sırtında medyan 41(min:26,max:113), sırt bölgesinde ortalama 75.5 ± 13.15 olup, sadece sırt bölgesi başlangıç sebum ölçümlerinde anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 4.2.3).

Tablo 4.2.3. Elektriksel Kapasitans Değeri 0.ay Karşılaştırılması

Bölgeler	Hasta(n:30)	Kontrol(n:15)	p Değeri
Alın	51.5 (21-107)	62 (33-375)	0.148
El sırtı	40.5 (16-89)	41 (26-113)	0.904
Sırt	62.8 ± 19.5	75.5 ± 13.15	0.029*

4.2.4. Sıcaklık Değeri 0.ay Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunun 0.ay sıcaklık değerleri karşılaştırıldığında; hasta grubunda alın bölgesinde ortalama 23 ± 2.6 , el sırtı bölgesinde ortalama 22.8 ± 2.4 , sırt bölgesinde ortalama 24.8 ± 2.4 ve kontrol grubunda alın bölgesinde ortalama 28 ± 1.8 , el sırtında ortalama 28 ± 1.9 , sırt bölgesinde ortalama 28.5 ± 1.7 olup, tüm bölgelerde yapılan başlangıç sıcaklık ölçümlerinde anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 4.2.4).

Tablo 4.2.4. Sıcaklık Değeri 0.ay Karşılaştırılması

Bölgeler	Hasta(n:30)	Kontrol(n:15)	p Değeri
Alın	23 ± 2.6	28 ± 1.8	< 0.01
El sırtı	22.8 ± 2.4	28 ± 1.9	< 0.01
Sırt	24.8 ± 2.4	28.5 ± 1.7	< 0.01

4.2.5. TESK Değeri 0.ay Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunun 0.ay TESK değerleri karşılaştırıldığında; hasta grubunda alın bölgesinde medyan 62.6(min:43.1,max:100), el sırtı bölgesinde medyan 58.1

(min:40,max:84.6), sırt bölgesinde medyan 57.1 (min:34,max:100)ve kontrol grubunda alın bölgesinde medyan 51.6 (min:35.3,max:65.8), el sırtında medyan 46.9 (min:37.5,max:100), sırt bölgesinde medyan 56.3 (min:44.6,max:86.2) olup, alın ve el sırtı bölgelerinden yapılan başlangıç TESK ölçümlerinde anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 4.2.5).

Tablo 4.2.5. TESK Değeri 0.ay Karşılaştırılması

Bölgeler	Hasta(n:30)	Kontrol(n:15)	p Değeri
Alın	62.6(43.1-100)	51.6 (35.3-65.8)	$< 0.01^*$
El sırtı	58.1 (40-84.6)	46.9 (37.5-100)	0.013*
Sırt	57.1 (34-100)	56.3 (44.6-86.2)	0.981

4.2.6. Elastikiyet Değeri 0.ay Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunun 0.ay elastikiyet değerleri karşılaştırıldığında;hasta grubunda alın bölgesinde ortalama 6695 ± 1677 , el sırtı bölgesinde ortalama 6467 ± 2231 , sırt bölgesinde medyan 7184 (min:1270,max:785) ve kontrol grubunda alın bölgesinde ortalama 7314 ± 1113 , el sırtında ortalama 7275 ± 1513.4 , sırt bölgesinde medyan 8771 (min:7361,max:10000) olup, sadece sırt bölgesinden yapılan başlangıç elastikiyet ölçümlerinde anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 4.2.6).

Tablo 4.2.6. Elastikiyet Değeri 0.ay Karşılaştırılması

Bölgeler	Hasta(n:30)	Kontrol(n:15)	p Değeri
Alın	6695 ± 1677	7314 ± 1113	0.204
El sırtı	6467 ± 2231	7275 ± 1513.4	0.214
Sırt	7184 (1270-9785)	8771 (7361-10000)	$< 0.01^*$

4.3.ENDOJEN KAYNAKLI CUSHİNG, EKZOJEN KAYNAKLI CUSHİNG VE KONTROL GRUBUNUN ALIN, EL SIRTİ VE SIRT BÖLGESİ 0.AY ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya alınan gönüllüleri, endojenkaynaklı Cushing, ekzojen kaynaklı Cushing ve kontrol gruplarına ayırarak 0.ay ölçüm değerleri karşılaştırıldı.

4.3.1. ph Değeri 0.ay Karşılaştırılması

Endojen kaynaklı Cushing, ekzojen kaynaklı Cushing ve kontrol grubunun 0.ay Ph değerleri karşılaştırıldığında; endojen Cushing grubunda alın bölgesinde medyan 5(min:4.3,max:7.7), el sırtı bölgesinde ortalama 5.6 ± 1 , sırt bölgesinde medyan 5.2(min:4.5,max:7.6); ekzojen Cushing grubunda alın bölgesinde medyan 5(min:4.3,max:6.1), el sırtı bölgesinde ortalama 5.1 ± 0.5 , sırt bölgesinde medyan 5(min:4.4,max:7.1) ve kontrol grubunda sırt bölgesinde medyan 4.6 (min:4,max:5.3), alın bölgesinde medyan 4.6 (min:4.1,max:6.1), el sırtı bölgesinde ortalama 4.7 ± 0.4 olup, sadece el sırtı ve sırt bölgelerinden yapılan başlangıç ph ölçümlerinde anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 4.3.1).

Tablo 4.3.1. ph Değeri 0.ay Karşılaştırılması

Bölgeler	Endojen Cushing(n:14)	Ekzojen Cushing(n:16)	Kontrol (n:15)	p Değeri
Alın	5 (4.3-7.7)	5(4.3-6.1)	4.6(4.1-6.1)	0.061
El sırtı	5.6 ± 1	5.1 ± 0.5	4.7 ± 0.4	0.017*
Sırt	5.2 (4.5-7.6)	5(4.4-7.1)	4.6(4-5.3)	<0.01*

El sırtı pH ölçüm değerlerinin sadece endojen Cushing ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olduğu, ekzojen Cushing ile endojen Cushing ya da ekzojen Cushing ile kontrol grupları arasında anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo 4.3.1.1).

Tablo 4.3.1.1.El Sırtı Bölgesi 0.ay pH Değerinin İkili Grup Karşılaştırılması

pH	P değeri
Endojen Ekzojen	0.386
Kontrol	0.053*
Ekzojen Endojen	0.386
Kontrol	0.201

4.3.2. Sebum Değeri 0.ay Karşılaştırılması

Endojen kaynaklı Cushing, ekzojen kaynaklı Cushingve kontrol grubunun 0.ay sebum değerlerikarşılaştırıldığında; endojen Cushing grubunda alın bölgesinde medyan 104 (min:14,max:322), el sırtı bölgesinde medyan 115 (min:0,max:37), sırt bölgesinde medyan 20.5 (min:1,max:66); ekzojen Cushing grubunda alın bölgesinde medyan 132.5 (min:13,max:389), el sırtı bölgesinde medyan 7(min:0,max:26), sırt bölgesinde medyan 9(min:2,max:70) ve kontrol grubunda sırt bölgesinde medyan 25(min:7, max:168), alın bölgesinde medyan 126 (min:53,max:362), el sırtında medyan 7(min:0,max:146) olup, tüm bölgelerde yapılan başlangıç sebum ölçümlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.3.2)

Tablo 4.3.2. Sebum Değeri 0.ay Karşılaştırılması

Bölgeler	Endojen Cushing(n:14)	Ekzojen Cushing(n:16)	Kontrol (n:15)	p Değeri
Alın	104 (14-322)	132.5 (13-389)	126(53-362)	0.705
El sırtı	115 (0-37)	7 (0-26)	7 (0-146)	0.256
Sırt	20.5 (1-66)	9 (2-70)	25(7-168)	0.071

4.3.3. Elektriksel Kapasitans Değeri 0.ay Karşılaştırılması

Endojen kaynaklı Cushing, ekzojen kaynaklı Cushingve kontrol grubunun 0.ay elektriksel kapasitans değerlerikarşılaştırıldığında; endojen Cushing grubunda alın bölgesinde medyan51.5(min:31,max:97), el sırtı bölgesinde medyan 38.5

(min:16,max:71), sırt bölgesinde ortalama 63 ± 25.3 ; ekzojen Cushing grubunda alın bölgesinde medyan 52 (min:21,max:107), el sırtı bölgesinde medyan 42(min:25,max:89), sırt bölgesinde ortalama 62.6 ± 13.5 ve kontrol grubunda alın bölgesinde medyan 62 (min:33,max:375), el sırtında medyan 41(min:26,max:113), sırt bölgesinde ortalama 75.5 ± 13.15 olup, tüm bölgelerde yapılan başlangıç elektriksel kapasitans ölçümlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.3.3).

Tablo 4.3.3. Elektriksel Kapasitans Değeri 0.ay Karşılaştırılması

Bölgeler	Endojencushing(n:14)	Ekzojen Cushing(n:16)	Kontrol (n:15)	p Değeri
Alın	51.5(31-97)	52 (21-107)	62 (33-375)	0.321
El sırtı	38.5 (16-71)	42 (25-89)	41 (26-113)	0.961
Sırt	63 ± 25.3	62.6 ± 13.5	75.5 ± 13.15	0.094

4.3.4. Sıcaklık Değeri 0.ay Karşılaştırılması

Endojen kaynaklı Cushing, ekzojen kaynaklı Cushingve kontrol grubunun 0.ay sıcaklık değerlerikarşılaştırıldığında; endojen Cushing grubunda alın bölgesinde medyan23.3(min:18.4,max:27.8), el sırtı bölgesinde ortalama 23.2 ± 2.2 , sırt bölgesinde ortalama 25.5 ± 2.3 ; ekzojen Cushing grubunda alın bölgesinde medyan 21.3 (min:19.5, max:28), el sırtı bölgesinde ortalama 22.4 ± 2.5 , sırt bölgesinde ortalama 24.2 ± 2.4 ve kontrol grubunda alın bölgesinde medyan 28.2 (min:24.3,max:31.3), el sırtında ortalama 28 ± 1.9 , sırt bölgesinde ortalama 28.5 ± 1.7 olup, tüm bölgelerde yapılan başlangıç sıcaklık ölçümlerinde anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 4.3.4).

Tablo 4.3.4. Sıcaklık Değeri 0.ay Karşılaştırılması

Bölgeler	Endojen Cushing(n:14)	Ekzojen Cushing(n:16)	Kontrol (n:15)	p Değeri
Alın	23.3(18.4-27.8)	21.3(19.5-28)	28.2(24.3-31.3)	< 0.01
El sırtı	23.2 ± 2.2	22.4 ± 2.5	28 ± 1.9	< 0.01
Sırt	25.5 ± 2.3	24.2 ± 2.4	28.5 ± 1.7	< 0.01

El sırtı bölgesi sıcaklık ölçüm değerlerinin endojen Cushing ile kontrol ve ekzojen Cushing ile kontrol grupları arasında anlamlı fark olduğu, endojen ile ekzojen Cushing arasında anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo 4.3.4.1).

Tablo 4.3.4.1. El Sırtı Bölgesi 0.ay Sıcaklık Değerinin İkili Grup Karşılaştırılması

Sıcaklık		p değeri
Endojen	Ekzojen	0.630
Kontrol		< 0.01*
Ekzojen	Endojen	0.630
Kontrol		< 0.01*

Sırt bölgesi sıcaklık ölçüm değerlerinin endojen Cushing ile kontrol ve ekzojen Cushing ile kontrol grubu arasında anlamlı olduğu, endojen ile ekzojen Cushing arasında anlamlı olmadığı saptandı (Tablo 4.3.4.2).

Tablo 4.3.4.2.SırtBölgesi 0.ay Sıcaklık Değerinin İkili Grup Karşılaştırılması

Sıcaklık		p değeri
Endojen	Ekzojen	0.237
Kontrol		0.002*
Ekzojen	Endojen	0.237
Kontrol		< 0.01*

4.3.5. TESKDeğeri 0.ay Karşılaştırılması

Endojen kaynaklı Cushing, ekzojen kaynaklı Cushingve kontrol grubunun 0.ay TESK değerlerikarşılaştırıldığında; endojen Cushing grubunda alın bölgesinde medyan66.2(min:47.6,max:100), el sırtı bölgesinde medyan 57.9 (min:43.2,max:84.6), sırt bölgesinde medyan 54.2 (min:38,max:100) ; ekzojen Cushing grubunda alın bölgesinde medyan 62.6 (min:43.1,max:83.4), el sırtı bölgesinde medyan 58.1(min:40.6,max:69.3), sırt bölgesinde medyan 57.9(min:34,max:100) ve kontrol grubunda alın bölgesinde medyan 51.6 (min:35.3,max:65.8), el sırtında medyan 46.9 (min:37.5,max:100), sırt bölgesinde medyan 56.3 (min:44.6,max:86.2), olup, sadece

alın ve el sırtı bölgelerinden yapılan başlangıç TESK ölçümlerinde anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 4.3.5).

Tablo 4.3.5. TESK Değeri 0.ay Karşılaştırılması

Bölgeler	Endojen Cushing(n:14)	Ekzojen Cushing(n:16)	Kontrol (n:15)	p Değeri
Alın	66.2(47.6-100)	62.6(43.1-83.4)	51.6(35.3-65.8)	0.002*
El sırtı	57.9(43.2-84.6)	58.1(40.6-69.3)	46.9(37.5-100)	0.046*
Sırt	54.2(38-100)	57.9 (34-100)	56.3 (44.6-86.2)	0.712

4.3.6. Elastikiyet Değeri 0.ay Karşılaştırılması

Endojen kaynaklı Cushing, ekzojen kaynaklı Cushing ve kontrol grubunun 0.ay elastikiyet değerleri karşılaştırıldığında; endojen Cushing grubunda alın bölgesinde medyan 6876 (min:2200,max:8286), el sırtı bölgesinde ortalama 5685 ± 2055 , sırt bölgesinde medyan 7914 (min:4640,max:9263); ekzojen Cushing grubunda alın bölgesinde medyan 6382 (min:2600,max:10000), el sırtı bölgesinde ortalama 7151 ± 2213 , sırt bölgesinde medyan 6906 (min:1270,max:9785) ve kontrol grubunda alın bölgesinde medyan 7176 (min:5759,max:10000), el sırtında ortalama 7275 ± 1513.4 , sırt bölgesinde medyan 8771 (min:7361,max:10000) olup, sadece sırt bölgesinden yapılan başlangıç elastikiyet ölçümlerinde anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 4.3.6).

Tablo 4.3.6. Elastikiyet Değeri 0.ay Karşılaştırılması

Bölgeler	Endojen cushing(n:14)	Ekzojen cushing(n:16)	Kontrol(n:15)	p Değeri
Alın	6876 (2200-8286)	6382 (2600-10000)	7176(5759- 10000)	0.505
El sırtı	5685 ± 2055	7151 ± 2213	7275 ± 1513.4	0.063
Sırt	7914 (4640-9263)	6906 (1270-9785)	8771 (7361-10000)	$< 0.01^*$

4.4.HASTA GRUBUNDA ALIN, EL SIRTİ VE SIRT BÖLGESİ 0.AY, 3.AY VE 6.AY DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

4.4.1.pH Değerlerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan hastaların alın bölgesi ph ölçümlerinin 0.ayında ortalama 5.2 ± 0.96 , 3.ayında ortalama 4.9 ± 0.47 , 6.ayında 4.6 ± 0.42 ; el sırtı bölgesi için 0.ayında ortalama 5.3 ± 0.89 , 3.ayında ortalama 5.1 ± 0.46 , 6.ayında 4.7 ± 0.43 ; sırt bölgesi için 0.ayında ortalama 5.4 ± 0.89 , 3.ayında ortalama 5.2 ± 0.57 , 6.ayında 4.8 ± 0.32 idi. Tüm bölgelerde yapılan 0./3./6.ay ph değeri karşılaştırılmasında anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$) (tablo 4.4.1).

Tablo 4.4.1. pH Değerlerinin Karşılaştırılması

Bölgeler	Ph değerleri	mean $\pm$ sd	p değeri
Alın	0.ay	5.2 ± 0.96	0.005
	3.ay	4.9 ± 0.47	
	6.ay	4.6 ± 0.42	
El sırtı	0.ay	5.3 ± 0.89	0.002
	3.ay	5.1 ± 0.46	
	6.ay	4.7 ± 0.43	
Sırt	0.ay	5.4 ± 0.89	0.021
	3.ay	5.2 ± 0.57	
	6.ay	4.8 ± 0.32	

Hastaların alın bölgesi 0-3-6.ay karşılaştırılmasında; ph değerinin 3.ayda 0.aya göre 20 hastada düştüğü, 6.ayda 0.aya göre 17 hastada ve 3.aya göre ise 18 hastada düştüğü ve anlamlı fark olduğu saptandı (Tablo 4.4.1.1).

Tablo 4.4.1.1. Alın Bölgesi pH Değeri 0-3-6.ay Karşılaştırılması

Alın bölgesi kontrolleri	Ph değeri azalan hasta sayısı	p değeri
ph 3- 0.ay	20	0.037
ph 6- 0.ay	17	0.002
ph 6-3.ay	18	0.008

Hastaların el sırtı bölgesi 0-3-6.ay karşılaştırılmasında; ph değerinin 3.ayda 0.aya göre 16 hastada düştüğü ve istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı; 6.ayda 0.aya göre 19 hastada düştüğü ve 3.aya göre ise 22 hastada düştüğü ve anlamlı olduğu saptandı (Tablo 4.4.1.2).

Tablo 4.4.1.2. El Sırtı Bölgesi pH Değeri 0-3-6.ay Karşılaştırılması

El sırtı bölgesi kontrolleri	Ph değeri azalan hasta sayısı	P değeri
ph 3- 0.ay	16	0.108
ph 6- 0.ay	19	0.001*
ph 6-3.ay	22	0.001*

Hastaların sırt bölgesi 0-3-6.ay karşılaştırılmasında; ph değerinin 3.ayda 0.aya göre 17 hastada düştüğü ama anlamlı olmadığı; 6.ayda 0.aya göre 18 hastada ve 3.aya göre ise 19 hastada düştüğü ve anlamlı olduğu saptandı (Tablo 4.4.1.3).

Tablo 4.4.1.3 Sırt Bölgesi pH Değerinin 0-3-6.ay Karşılaştırılması

Sırt bölgesi kontrolleri	Ph değeri azalan hasta sayısı	P değeri
ph 3- 0.ay	17	0.140
ph 6- 0.ay	18	0.003*
ph 6-3.ay	19	0.003*

4.4.2. Sebum Değerlerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan hastaların alın bölgesi sebum ölçümlerinin 0.ay kontrolünde median değeri 128 (min:13 max:389), 3.ay kontrolünde median değeri 68 (min:2max: 411), 6.ayında ise 113 (min: 3 max:351); el sırtı bölgesi için 0.ay kontrolünde median değeri 3 (min:0 max:37), 3.ay kontrolünde median değeri 3 (min:0 max: 81), 6.ayında ise 5 (min:0 max:35); sırt bölgesi için 0.ay kontrolünde median değeri 17 (min:1 max:70), 3.ay kontrolünde median değeri 16 (min:0max: 196), 6.ayında ise 18 (min: 0 max:166) idi. Sadece alın bölgesinden yapılan 0./3./6.ay sebum değeri karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı ($p<0.05$)(Tablo 4.4.2)

Tablo 4.4.2.Sebum Değerlerinin Karşılaştırılması

Bölgeler	Sebum değerleri	Medyan(min,max)	P değeri
Alın	0.ay	128 (13-389)	0.060
	3.ay	68 (2-411)	
	6.ay	113 (3-351)	
El sırtı	0.ay	3 (0-37)	0.901
	3.ay	3 (0-81)	
	6.ay	5 (0-35)	
Sırt	0.ay	17(1-70)	0.633
	3.ay	16(0-196)	
	6.ay	18(0-166)	

4.4.3.Elektriksel Kapasitans Değerlerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan hastaların alın bölgesi kapasitans ölçümlerinin 0.ayında ortalama 56.4 ± 20.6 , 3.ayında ortalama 60.8 ± 25.3 ve 6.ayında ortalama 61.7 ± 25.5 ; el sırtı bölgesi için 0.ayında median 41(16-89), 3.ayında median 36 (14-108) ve 6.ayında median 37 (1-72); sırt bölgesi için 0.ayında ortalama 63.8 ± 19 , 3.ayında ortalama 68.2 ± 22 ve 6.ayında ortalama 74.5 ± 16 idi. Ancak, tüm bölgelerde yapılan 0./3./6.ay elektriksel kapasitans değeri karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.4.3).

Tablo 4.4.3.Elektriksel Kapasitans Değerlerinin Karşılaştırılması

Bölgeler	e.kapasitans değerleri	mean $\pm$ sd/ medyan(min,max)	p değeri
Alın	0.ay	56.4 ± 20.6	0.553
	3.ay	60.8 ± 25.3	
	6.ay	61.7 ± 25.5	
El sırtı	0.ay	41(16-89)	0.354
	3.ay	36 (14-108)	
	6.ay	37 (1-72)	
Sırt	0.ay	63.8 ± 19	0.085
	3.ay	68.2 ± 22	
	6.ay	74.5 ± 16	

4.4.4.Sıcaklık Değerlerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan hastaların alın bölgesi sıcaklık ölçümlerinin 0.ayında ortalama 22.9 ± 2.7 , 3.ayında ortalama 24.7 ± 2 ve 6.ayında ortalama 25.5 ± 2.3 ; el sırtı bölgesi sıcaklık ölçümlerinin 0.ayında ortalama 22.8 ± 2.4 , 3.ayında ortalama 24.7 ± 2.2 ve 6.ayında ortalama 25.4 ± 2.5 ; sırt bölgesi sıcaklık ölçümlerinin 0.ayında ortalama 24.7 ± 2.5 , 3.ayında ortalama 26.1 ± 1.7 ve 6.ayında ortalama 26.5 ± 2 idi. Tüm bölgelerde yapılan 0./3./6.ay sıcaklık değeri karşılaştırılmasında anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$) (tablo 4.4.4)

Tablo 4.4.4.Sıcaklık Değerlerinin Karşılaştırılması

Bölgeler	Sıcaklık Değerleri	mean $\pm$ sd	p değeri
Alın	0.ay	22.9 ± 2.7	0.001
	3.ay	24.7 ± 2	
	6.ay	25.5 ± 2.3	
El sırtı	0.ay	22.8 ± 2.4	0.001
	3.ay	24.7 ± 2.2	
	6.ay	25.4 ± 2.5	
Sırt	0.ay	24.7 ± 2.5	0.016
	3.ay	26.1 ± 1.7	
	6.ay	26.5 ± 2	

4.4.5.TESK Değerlerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan hastaların alın bölgesi TESK ölçümlerinin 0.ay kontrolünde median değeri 63.2 (min:43.1 max:100), 3.ay kontrolünde median değeri 61.7 (min:44.2max:100), 6.ayında ise 50.2 (min:39 max:100); el sırtı bölgesi için 0.ay kontrolünde median değeri 58.4 (min:40.6.1 max:84.6), 3.ay kontrolünde median değeri 55.8 (min:36.1max:100), 6.ayında ise 53.2 (min:34.6 max:100); sırt bölgesi için 0.ay kontrolünde median değeri 57.6 (min:34.6 max:100), 3.ay kontrolünde median değeri 56.2(min:37max:100), 6.ayında ise 53.4 (min:30.8 max:100) idi. Tüm bölgelerde yapılan 0./3./6.ay TESK değeri karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (tablo 4.4.5).

Tablo 4.4.5.TESKDeğerlerinin Karşılaştırılması

Bölgeler	TESK değerleri	Medyan(min,max	p değeri
Alın	0.ay	63.2 (43.1-100)	0.060
	3.ay	61.7 (44.2-100)	
	6.ay	50.2 (39-100)	
El sırtı	0.ay	58.4 (40.6-84.6)	0.618
	3.ay	55.8(36.1-100)	
	6.ay	53.2 (34.6-100)	
Sırt	0.ay	57.6(34.6-100)	0.305
	3.ay	56.2(37-100)	
	6.ay	53.4(30.8-100)	

4.4.6.Elastikiyet Değerlerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan hastaların alın bölgesi elastikiyet ölçümlerinin 0.ay kontrolünde median değeri 6549 ±1683, 3.ay kontrolünde median değeri 6880±1000, 6.ayında ise 7110 ±1405; el sırtı bölgesi için 0.ay kontrolünde median değeri 6403±2218, 3.ay kontrolünde median değeri 6607±1367, 6.ayında ise 6674 ±1689; sırt bölgesi için 0.ay kontrolünde median değeri 7120 (min:1270max:9785), 3.ay kontrolünde median değeri 7707 (min:5204max: 9468), 6.ayında ise 8198 (min:6648max:9629) idi. Tüm bölgelerdeyapılan 0./3./6.ay elastikiyet değeri karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 4.4.6).

Tablo 4.4.6.Elastikiyet Değerlerinin Karşılaştırılması

Bölgeler	Elastikiyet değerleri	mean±sd/ medyan(min,max)	p değeri
Alın	0.ay	6549±1683	0.301
	3.ay	6880±1000	
	6.ay	7110±1405	
El sırtı	0.ay	6403±2218	0.745
	3.ay	6607±1367	
	6.ay	6674±1689	
Sırt	0.ay	7120 (1270-9785)	0.097
	3.ay	7707 (5204-9468)	
	6.ay	8198 (6648-9629)	

4.5.HASTA VE KONTROL GRUBUNUN ALIN, EL SIRTİ VE SIRT BÖLGELERİNİN 6.AY ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

4.5.1. pH Değeri 6.ay Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunun 6.ay pH değerleri karşılaştırıldığında; hasta grubunda alın bölgesinde medyan 4.5 (min:4.1,max:5.8), el sırtı bölgesinde medyan 4.7 (min:4,max:6.1), sırt bölgesinde ortalama 4.8 ± 0.32 ve kontrol grubunda alın bölgesinde medyan 4.6 (min:4.1,max:6.1), el sırtında medyan 4.6 (min:4.2,max:5.7), sırt bölgesinde ortalama 4.6 ± 0.31 olup, sadece sırt bölgesinden yapılan 6.ay pH ölçümlerinde anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 4.5.1).

Tablo 4.5.1. pH Değeri 6.ay Karşılaştırılması

Bölgeler	Hasta(n:27)	Kontrol(n:15)	p Değeri
Alın	4.5 (4.1-5.8)	4.6 (4.1-6.1)	0.812
El sırtı	4.7 (4-6.1)	4.6 (4.2-5.7)	0.782
Sırt	4.8 ± 0.32	4.6 ± 0.31	0.042*

4.5.2. Sebum Değeri 6.ay Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunun 6.ay sebum değerleri karşılaştırıldığında; hasta grubunda alın bölgesinde medyan 113 (min:3,max:351), el sırtı bölgesinde medyan 5 (min:0,max:35), sırt bölgesinde medyan 18 (min:0,max:166) ve kontrol grubunda alın bölgesinde medyan 126 (min:53,max:362), el sırtında medyan 7 (min:0,max:146), sırt bölgesinde 25 (min:7,max:168) olup, tüm bölgelerde yapılan 6.ay sebum ölçümlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.5.2).

Tablo 4.5.2. Sebum Değeri 6.ay Karşılaştırılması

Bölgeler	Hasta(n:27)	Kontrol(n:15)	p Değeri
Alın	113 (3-351)	126 (53-362)	0.865
El sırtı	5 (0-35)	7 (0-146)	0.762
Sırt	18(0-166)	25(7-168)	0.232

4.5.3. Elektriksel Kapasitans Değeri 6.ay Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunun 6.ay elektriksel kapasitans değerleri karşılaştırıldığında;hasta grubunda alın bölgesinde medyan 58 (min:18,max:112), el sırtı bölgesinde medyan 37 (min:1,max:72), sırt bölgesinde ortalama 74.5 ± 16.9 ve kontrol grubunda alın bölgesinde medyan 62 (min:33,max:375), el sırtında medyan 41 (min:26,max:113), sırt bölgesinde ortalama 75.5 ± 13.1 olup, tüm bölgelerde yapılan 6.ay elektriksel kapasitans ölçümlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.5.3).

Tablo 4.5.3. Elektriksel Kapasitans Değeri 6.ay Karşılaştırılması

Bölgeler	Hasta(n:27)	Kontrol(n:15)	p Değeri
Alın	58 (18-112)	62 (33-375)	0.529
El sırtı	37 (1-72)	41 (26-113)	0.520
Sırt	74.5 ± 16.9	75.5 ± 13.1	0.848

4.5.4. Sıcaklık Değeri 6.ay Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunun 6.ay sıcaklık değerleri karşılaştırıldığında;hasta grubunda alın bölgesinde ortalama 25.5 ± 2.3 , el sırtı bölgesinde ortalama 25.4 ± 2.5 , sırt bölgesinde ortalama 26.5 ± 2 ve kontrol grubunda alın bölgesinde ortalama 28 ± 1.8 , el sırtında ortalama 28 ± 1.9 , sırt bölgesinde ortalama 28.5 ± 1.7 olup, tüm bölgelerde yapılan 6.ay sıcaklık ölçümlerinde anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 4.5.4).

Tablo 4.5.4. Sıcaklık Değeri 6.ay Karşılaştırılması

Bölgeler	Hasta(n:27)	Kontrol(n:15)	p Değeri
Alın	25.5 ± 2.3	28 ± 1.8	0.001
El sırtı	25.4 ± 2.5	28 ± 1.9	0.001
Sırt	26.5 ± 2	28.5 ± 1.7	0.002

4.5.5. TESK Değeri 6.ay Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunun 6.ay TESK değerleri karşılaştırıldığında;hasta grubunda alın bölgesinde medyan 50.2 (min:39,max:100), el sırtı bölgesinde medyan 53.2

(min:34.6,max:100), sırt bölgesinde medyan 53.4 (min:30,max:100) ve kontrol grubunda alın bölgesinde medyan 51.6 (min:35.3,max:65.8), el sırtında medyan 46.9 (min:37.5,max:100), sırt bölgesinde medyan 56.3 (min:44.6,max:86.2) olup, tüm bölgelerde yapılan 6.ay sebum ölçümlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.5.5).

Tablo 4.5.5. TESK Değeri 6.ay Karşılaştırılması

Bölgeler	Hasta(n:27)	Kontrol(n:15)	p Değeri
Alın	50.2 (39-100)	51.6 (35.3-65.8)	0.763
El sırtı	53.2 (34.6-100)	46.9 (37.5-100)	0.265
Sırt	53.4 (30-100)	56.3 (44.6-86.2)	0.478

4.5.6. Elastikiyet Değeri 6.ay Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunun 6.ay elastikiyet değerleri karşılaştırıldığında;hasta grubunda alın bölgesinde ortalama 7110 ± 1405 , el sırtı bölgesinde ortalama 6674 ± 1689 , sırt bölgesinde ortalama 8137 ± 723.9 ve kontrol grubunda alın bölgesinde ortalama 7314 ± 1113 , el sırtında ortalama 7275 ± 1513 , sırt bölgesinde ortalama 8704 ± 709.1 olup, sadece sırt bölgesinden yapılan 6.ay elastikiyet ölçümlerinde anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 4.5.6).

Tablo 4.5.6. Elastikiyet Değeri 6.ay Karşılaştırılması

Bölgeler	Hasta(n:27)	Kontrol(n:15)	P Değeri
Alın	7110 ± 1405	7314 ± 1113	0.630
El sırtı	6674 ± 1689	7275 ± 1513	0.259
Sırt	8137 ± 723.9	8704 ± 709.1	0.019*

4.6.ENDOJEN KAYNAKLI CUSHİNG, EKZOJEN KAYNAKLI CUSHİNG VE KONTROL GRUBUNUN ALIN, EL SIRTİ VE SIRT BÖLGESİ 6.AY ÖLÇÜMLERİNİNİNKARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya alınan gönüllüleri, endojen kaynaklı cushing, ekzojen kaynaklı cushing ve kontrol gruplarına ayırarak 6.ay ölçüm değerleri karşılaştırıldı.

4.6.1. ph Değeri 6.ay Karşılaştırılması

Endojen kaynaklı Cushing, ekzojen kaynaklı Cushingve kontrol grubunun 6.ay Ph değerlerikarşılaştırıldığında; endojen Cushing grubunda alın bölgesinde medyan4.4 (min: 4.1,max:5.8), el sırtı bölgesinde medyan 4.6 (min:4,max:6.1), sırt bölgesinde ortalama 4.8 ± 0.32 ; ekzojen Cushing grubunda alın bölgesinde medyan 4.5 (min:4.2,max:5.7), el sırtı bölgesinde medyan 4.7(min:4.3,max:5.4), sırt bölgesinde ortalama 4.8 ± 0.2 ve kontrol grubunda alın bölgesindemedyan 4.6 (min:4.1,max:6.1), el sırtı bölgesinde medyan 4.6 (min: 4.2,max:5.7), sırt bölgesinde medyan 4.6 ± 0.31 olup, tüm bölgelerde yapılan 6.ay ph ölçümlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.6.1)

Tablo 4.6.1. ph Değeri 6.ay Karşılaştırılması

Bölgeler	Endojen Cushing(n:12)	Ekzojen Cushing(n:15)	Kontrol (n:15)	p Değeri
Alın	4.4(4.1-5.8)	4.5(4.2-5.7)	4.6(4.1-6.1)	0.589
El sırtı	4.6(4-6.1)	4.7(4.3-5.4)	4.6(4.2-5.7)	0.441
Sırt	4.8 ± 0.32	4.8 ± 0.2	4.6 ± 0.31	0.112

4.6.2. Sebum Değeri 6.ay Karşılaştırılması

Endojenkaynaklı Cushing, ekzojen kaynaklı Cushingve kontrol grubunun 6.ay sebum değerlerikarşılaştırıldığında; endojen Cushing grubunda alın bölgesinde medyan 131.5 (min:3,max:257), el sırtı bölgesinde medyan 6 (min:0,max:21), sırt bölgesinde medyan 18 (min:0,max:70); ekzojen Cushing grubunda alın bölgesinde medyan 113 (min:14,max:351), el sırtı bölgesinde medyan 5(min:0,max:35), sırt bölgesinde medyan 18(min:1,max:166) ve kontrol grubunda alın bölgesinde medyan 126 (min:53,max:362),

el sırtında medyan 7(min:0,max:146), sırt bölgesinde medyan 25(min:7, max:168) olup, tüm bölgelerde yapılan 6.ay sebum ölçümlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.6.2).

Tablo 4.6.2. Sebum Değeri 6.ay Karşılaştırılması

Bölgeler	EndojenCushing(n:12)	Ekzojen Cushing(n:15)	Kontrol (n:15)	p Değeri
Alın	131.5(3-257)	113 (14-351)	126(53-362)	0.959
El sırtı	6(0-21)	5(0-35)	7(0-146)	0.952
Sırt	18(0-70)	18 (1-166)	25(7-168)	0.464

4.6.3. Elektriksel Kapasitans Değeri 6.ay Karşılaştırılması

Endojen kaynaklı Cushing, ekzojen kaynaklı Cushingve kontrol grubunun 6.ay elektriksel kapasitans değerlerikarşılaştırıldığında; endojen Cushing grubunda alın bölgesinde medyan75(min:24,max:96), el sırtı bölgesinde medyan 48.5 (min:24,max:72), sırt bölgesinde ortalama 75 ± 15.2 ; ekzojen Cushing grubunda alın bölgesinde medyan 56 (min:18,max:112), el sırtı bölgesinde medyan 35(min:1,max:69), sırt bölgesinde ortalama 74.1 ± 18.6 ve kontrol grubunda alın bölgesinde medyan 62 (min:33,max:375), el sırtında medyan 41(min:26,max:113), sırt bölgesinde ortalama 75.5 ± 13.15 olup, tüm bölgelerde yapılan 6.ay elektriksel kapasitans ölçümlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p> 0.05$) (Tablo 4.6.3).

Tablo 4.6.3. Elektriksel Kapasitans Değeri 6.ay Karşılaştırılması

Bölgeler	Endojencushing(n:12)	Ekzojen Cushing(n:15)	Kontrol (n:15)	p Değeri
Alın	75(24-96)	56 (18-112)	62(33-375)	0.283
El sırtı	48.5 (24-72)	35 (1-69)	41 (26-113)	0.332
Sırt	75 ± 15.2	74.1 ± 18.6	75.5 ± 13.15	0.970

4.6.4. Sıcaklık Değeri 6.ay Karşılaştırılması

Endojen kaynaklı Cushing, ekzojen kaynaklı Cushing ve kontrol grubunun 6.ay sıcaklık değerleri karşılaştırıldığında; endojen Cushing grubunda alın bölgesinde ortalama 25.7 ± 2.6 , el sırtı bölgesinde ortalama 25.8 ± 3 , sırt bölgesinde ortalama 26.8 ± 2.1 ; ekzojen Cushing grubunda alın bölgesinde ortalama 28 ± 1.8 , el sırtı bölgesinde ortalama 28 ± 1.9 , sırt bölgesinde ortalama 28.5 ± 1.7 ve kontrol grubunda alın bölgesinde ortalama 28.1 ± 1.8 , el sırtında ortalama 28 ± 1.9 , sırt bölgesinde ortalama 28.5 ± 1.7 olup, tüm bölgelerde yapılan 6.ay sıcaklık ölçümlerinde anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 4.6.4).

Tablo 4.6.4. Sıcaklık Değeri 6.ay Karşılaştırılması

Bölgeler	Endojen Cushing(n:12)	Ekzojen Cushing(n:15)	Kontrol (n:15)	P Değeri
Alın	25.7 ± 2.6	25.4 ± 2.1	28 ± 1.8	0.005
El sırtı	25.8 ± 3	25.2 ± 2	28 ± 1.9	0.005
Sırt	26.8 ± 2.1	26.2 ± 1.9	28.5 ± 1.7	0.008

Alın bölgesi sıcaklık ölçüm değerlerinin endojen Cushing ile kontrol ve ekzojen Cushing ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olduğu, endojen ile ekzojen Cushing arasında anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo 4.6.4.1).

Tablo 4.6.4.1. Alın Bölgesi 6.ay Sıcaklık Değerinin İkili Grup Karşılaştırılması

Alın Sıcaklık		P değeri
Endojen	Ekzojen	0.948
Kontrol		0.025*
Ekzojen	Endojen	0.948
Kontrol		0.007*

El sırtı bölgesi sıcaklık ölçüm değerlerinin endojen Cushing ile kontrol ve ekzojen Cushing ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olduğu, endojen ile ekzojen Cushing arasında anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo 4.6.4.2).

Tablo 4.6.4.2. El Sırtı Bölgesi 6.ay Sıcaklık Değerinin İkili Grup Karşılaştırılması

El sırtı Sıcaklık		p değeri
Endojen	Ekzojen	0.775
Kontrol		0.048*
Ekzojen	Endojen	0.775
Kontrol		0.005*

Sırt bölgesi sıcaklık ölçüm değerlerinin ekzojen Cushing ile kontrol grubu arasında anlamlı olduğu, endojen ile ekzojen Cushing ve endokrin Cushing ile kontrol grubu arasında anlamlı olmadığı saptandı (Tablo 4.6.4.3).

Tablo 4.6.4.3.Sırt Bölgesi 6.ay Sıcaklık Değerlerinin İkili Grup Karşılaştırılması

SırtSıcaklık		P değeri
Endojen	Ekzojen	0.739
Kontrol		0.073
Ekzojen	Endojen	0.739
Kontrol		0.008*

4.6.5. TESK Değeri 6.ay Karşılaştırılması

Endojen kaynaklı Cushing, ekzojen kaynaklı Cushingve kontrol grubunun 6.ay TESK değerlerikarşılaştırıldığında; endojenn Cushing grubunda alın bölgesinde medyan50.7(min:41,max:100), el sırtı bölgesinde medyan 53.3 (min:34,max:100), sırt bölgesinde medyan 51.2 (min:36,max:100) ; ekzojen Cushing grubunda alın bölgesinde medyan 50.2(min:39,max:100), el sırtı bölgesinde medyan 53(min:42.2,max:85.7), sırt bölgesinde medyan 57(min:30,max:97) ve kontrol grubunda alın bölgesinde medyan 51.6 (min:35.3,max:65.8), el sırtında medyan 46.9 (min:37.5,max:100), sırt bölgesinde medyan 56.3 (min:44.6,max:86.2), olup,tüm bölgelerde yapılan 6.ay TESK ölçümlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.6.5).

Tablo 4.6.5. TESK Değeri 6.ay Karşılaştırılması

Bölgeler	EndojenCushing(n:12)	Ekzojen Cushing(n:15)	Kontrol (n:15)	P Değeri
Alın	50.7(41-100)	50.2 (39-100)	51.6(35.3-65.8)	0.930
El sırtı	53.3(34-100)	53(42.2-85.7)	46.9(37.5-100)	0.519
Sırt	51.2(36-100)	57 (30-97)	56.3 (44.6-86.2)	0.489

4.6.6. Elastikiyet Değeri 6.ay Karşılaştırılması

Endojen kaynaklı Cushing, ekzojen kaynaklı Cushingve kontrol grubunun 6.ay elastikiyet değerlerikarşılaştırıldığında; endojen Cushing grubunda alın bölgesinde ortalama 7300 ± 1314 , el sırtı bölgesinde ortalama 6631 ± 1546 , sırt bölgesinde ortalama 8292 ± 677 ;ekzojen Cushing grubunda alın bölgesinde ortalama 6957 ± 1502 , el sırtı bölgesinde ortalama 6708 ± 1848 , sırt bölgesinde ortalama 8012 ± 758 ve kontrol grubunda alın bölgesinde ortalama 7314 ± 1113 , el sırtında ortalama 7275 ± 1513.4 ,sırt bölgesinde ortalama 8704 ± 709.1 olup, sadece sırt bölgesinden yapılan 6.ay elastikiyet ölçümlerinde anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 4.6.6).

Tablo 4.6.6. Elastikiyet Değeri 6.ay Karşılaştırılması

Bölgeler	EndojenCushing(n:12)	Ekzojen Cushing(n:15)	Kontrol (n:15)	P Değeri
Alın	7300 ± 1314	6957 ± 1502	7314 ± 1113	0.713
El sırtı	6631 ± 1546	6708 ± 1848	7275 ± 1513.4	0.529
Sırt	8292 ± 677	8012 ± 758	8704 ± 709.1	0.040*

Sırt bölgesi elastikiyet ölçüm değerlerinin ekzojen Cushing ile kontrol grup arasında anlamlı fark olduğu, endojen Cushing ile ekzojen Cushing ve endojen Cushing ile kontrol grubu arasında anlamlı olmadığı saptandı (Tablo 4.6.6.1).

Tablo 4.6.6.1. Sırt Bölgesi 6.ay Elastikiyet Değeri İkili Grup Karşılaştırılması

Elastikiyet		p değeri
Endojen	Ekzojen	0.578
Kontrol		0.312
Ekzojen	Endojen	0.578
Kontrol		0.032*

4.7. KLİNİK BULGULARIN İSTATİSTİKSEL KARŞILAŞTIRILMASI

4.7.1.Klinik Bulguların Hasta ve Kontrol Grupları Arasında İstatistiksel Karşılaştırılması

Klinik bulguların hasta ve kontrol grubu karşılaştırılmasında; hipertrikozis, yüzde pigmentasyon, mantar enfeksiyonu ve ek dermatolojik bulgular olan yüzde telejektazik lezyonlar, periorbital ödem, aydede yüzü görünümü ve bufalo hörgücügibi bulgular hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı fark vardı. Skin tag dermatolojik lezyonu için negatif anlamlı fark vardı. Diğer klinik bulgular ise anlamlı fark yoktu (Tablo 4.7.1).

Tablo 4.7.1. Klinik Bulguların Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması

Klinik Bulgular	Hasta(n:30)/ Yüzde(%)	Kontrol(n:15)/ yüzde(%)	p değeri
Stria	10(%33)	5(%33)	> 0,05
Akne	4(%13)	0	> 0,05
Hirsutizm	2(%6)	2(%13)	> 0,05
Hipertrikozis	13(%43)	0	< 0,05*
Alopesi	7(%23)	2(%13)	> 0,05
Ekimoz	12(%40)	6(%40)	> 0,05
Pigmentasyon	11(%36)	0	< 0,05*
Akantoz	3(%10)	0	> 0,05

Skin tag	3(%10)	6(%40)	< 0,05*
Mantar enfeksiyonu	17(%56)	1(%6)	< 0,05*
Ek bulgular	15(%50)	0	< 0,05*

4.7.2.Klinik Bulguların Endojen Cushing/Ekzojen Cushing/Kontrol GruplarıArasında İstatistiksel Karşılaştırılması:

Klinik bulguların endojen/ekzojen/kontrol grubu karşılaştırılmasında; akne, hipertrikozis, yüzde pigmentasyon, mantar enfeksiyonu ve ek dermatolojik bulgular olan yüzde telejektazik lezyonlar, periorbital ödem, aydede yüzü görünümü ve bufalo hörgücüendojen ve ekzojen grupta kontrol grubuna göre anlamlı fark vardı. Skin tag dermatolojik lezyonu için negatif yönde anlamlı fark vardı. Diğer klinik bulgular ise anlamlı fark yoktu (Tablo 4.7.2).

Tablo 4.7.2.Klinik Bulguların Endojen /Ekzojen /Kontrol GruplarıArasında Karşılaştırılması

Klinik bulgular	Endojen(n:14) Yüzde(%)	Ekzojen(n:16) Yüzde(%)	Kontrol(n:15) Yüzde(%)	P1	P2
Stria	2(%14)	8(%50)	5(%33)	> 0,05	> 0,05
Akne	0	4(%25)	0	> 0,05	> 0,05
Hirsutizm	2(%14)	0	2(%13)	> 0,05	> 0,05
Hipertrikozis	2(%14)	11(%68)	0	> 0,05	<0.05*
Alopesi	2(%14)	5(%31)	2(%13)	> 0,05	> 0,05
Ekimoz	4(%28)	8(%50)	6(%40)	> 0,05	> 0,05
Pigmentasyon	5(%35)	6(%37)	0	<0.05*	<0.05*
Akantoz	1(%7)	2(%12)	0	> 0,05	> 0,05
Skin tag	2(%14)	1(%6)	6(%40)	<0.05*	<0.05*
Mantar enfeksiyonu	2(%14)	15(%93)	1(%6)	> 0,05	<0.05*
Ek bulgular	4(%28)	11(%68)	0	<0.05*	<0.05*

P1: Endojen kontrol grubu p değeri

P2:Ekzojen kontrol grubu p değeri

5.TARTIŞMA

Deri, birçok hormonun hedef organıdır. Growth hormon(GH), İnsülin-like growth faktör (IGF), glukokortikoidler, androjenler, tiroid hormonları, katekolaminler, D vitamini, insülin, prolaktin, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve daha birçok hormonun deri yapılarının hem gelişimi hem de differansiyasyonu üzerine olan etkileri fibroblast, sebace bezler, ter bezleri ve kıl folikülünde bulunan reseptörleri ile ortaya çıkar (11-25).

Bu çalışmadaki amacımız hedef organ olan deri üzerinde artan kortizolün etkilerini yaptığımız ölçümlerle ortaya koymaktır.

Deri yüzeyi pH' sı asidik olup 5-5.5 değerleri arasındadır. Deri yüzey pH' sının oluşumunda yağ asitleri, birtakım enzimlerin katalitik aktivitesi ile parçalanmış aminoasitler ve elektrolit transportu rol oynar (7-9). Bu asit manto; derinin transepidermal su kayıpları, sebum, ter, genetik yapı, yaş ve anatomik bölgeler ile bireyin sahip olduğu hastalıkları gibi endojen faktörler; kozmetik ürünler, topikal antibiyotikler ve deterjan gibi çözücü ekzojen faktörlere bağlı değişkenlik gösterebilmektedir (72).

Anderson 1951 yılında, seboreik dermatit, atopik dermatit ve xeroderma gibi hastalıklarda deri pH değerinin yükseldiğini saptamış; Marchionini ve Schmidt

yaptıkları çalışmada (1938), seboreik dermatitin tutulduğu alanlardaki pH artışını göstermiştir (80,81).

Chikakane ve arkadaşlarının (1995) tinea pedisli 68 hasta ve 19 kontrol grubu ile yaptığı bir çalışmada el ve ayak pH değeri ölçülmüş. El ve ayak pH değerlerinin hasta grubunda artış gösterdiği; ancak, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında bu Ph değeri yüksekliğinin, sadece ayak bölgesinde anlamlı olduğu saptanmıştır (8).

Wilhelm ve arkadaşları (1991), 14 gençile 14 yaşlı gönüllünün bulunduğu 28 kişiden oluşan bir çalışmada 11 farklı vücut bölgesinden yaptıkları ölçümleri deri nem, pH, sebum kontenti ve hidrasyon açısından değerlendirmiş, farklılık bildirmemiştir (82).

Tanrıverdi ve arkadaşlarının (2006) Sheehan sendromlu 16 hasta ve 20 kontrol grubundan oluşan çalışmada hastaların GH hariç diğer hormonları replase edilmiş; alın ve önkoldan tedavi sonrası yapılan pH ölçümlerinin, tedavi öncesi 6. ay pH değerlerinden düşük olduğu gözlenmiştir (83).

Borlu ve arkadaşlarının (2012), 52 hasta ve 24 kontrol gruplarından oluşan akromegalili hastalarda yaptıkları bir çalışmada, hastaların alın ve önkoldan yapılan pH ölçüm değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek yani alkali olduğu, tedaviden 6 ay sonra bu alkali durumun arttığı gözlenmiştir (84).

Çalışmamızda alın, el sırtı ve sırtta hasta grubunda, yapılan çalışmalara benzer şekilde ph'nın yüksek yani daha alkali olduğunu gözlemledik. Endojen Cushing sendromlu hastalarda tedavi ile, ekzojen grupta ise ekzojen steroid dozunun azaltılması ile alın ve el sırtı bölgesinde takiplerin 6. ayında ph değerlerinin normal değerlere geldiği; ancak, sırtta alkali durumun devam ettiği gözlemlendi. Elde edilen bu sonuç, alın ve el sırtı ph değeri için 6 aylık sürecin normal değerlere gelmesi için yeterli iken, sırt ph değerleri için daha uzun bir süreç gerektirdiğini düşündürdü.

Çalışmaya alınan gönüllüleri 3 gruba ayırarak incelediğimizde; el sırtı başlangıç değerlerinin sadece endojen kaynaklı Cushing ile kontrol grubu arasında anlamlı olması el sırtı bölgesinin ph değerlerinin etkilenmesi için daha uzun ekzojen steroid etkisi gerektirdiği kanaatini uyandırdı. Çünkü, takibin 6. ayında bu fark ortadan kalkmıştı.

Ek olarak Cushing sendromunun süresi, hiperkortizoleminin ağırlığı, endojen Cushing sendromunun hem ACTH bağımlı hem de ACTH bağımsız olabilmesi ve endojen Cushing sendromunda hiperandrojeneminin eşlik edebilmesi etkilemesi olası faktörlerdir.

Çalışmaya alınan hastaların el sırtı ve sırt bölgesi 0-3.ayph değerleri arasında anlamlı farkın olmaması, bizesırt ve el sırtı için ph değeri major değişikliğinin en erken 6.aydan itibaren başladığını gösterdi. Alın bölgesinde 0-3.aylar, 0-6. ve 3-6 aylar arasında ph değerlerinde anlamlı farkın saptanması, alın bölgesi için ph değeri değişikliklerinin el sırtı ve sırt bölgesinin aksine en erken 3.aydan itibaren başladığını gösterdi.

Deri yüzeyindeki sebum(yağ), sebace bezler tarafından üretilir. Bu hidrolipit tabaka deri bariyerifonksiyonu görür. Sebace bez aktivitesi, intrauterin dönemde maternal androjen transferi ve geçici endojen adrenal ve gonadal aktivite ile olurken; postnatal dönem ile bu aktivite pubertenin başlayacağı döneme kadar düşük düzeyde devam eder. Puberte ile artan bu aktivite bireysel farklılık göstermekle beraber, vücudun seboreik alanlarında daha yoğundur. Deri ph' sının değişimine neden olduğunu ifade ettiğimiz ekzojen ve endojen faktörler sebumu da etkileyebilmektedir (5-7,9).

Atopik dermatitli hastalarda klinik olarak görülen kuru deri tablosunun tek başına stratum korneum hidrasyonunun defektif oluşuna bağlı olduğu ifade edilsede bazı araştırmacılar bu görüşü kabul etmemektedir. Normal dediğimiz deri görünümünün varlığı için, hidrasyonla beraber deri yüzeyi sebumunun da etkisi olduğu düşünülmektedir (85,86).

Zoobolis ve Boschnakow (2001), erkeklerde yaş artışı ile deri yüzey sebum değerlerinin pozitif korelasyon gösterdiğini söylemiş, bu korelasyonu endojen androjen düzeyinin yükseliğine bağlamıştır. Kadınlarda ise menopozal dönem ile endojen androjen düzeylerinde azalma olduğu için bu korelasyonun bayanlarda geçerli olmadığını ifade etmiştir (87).

Pochi ve arkadaşları (1979), erkeklerde 80 yaşına kadar sebum sekresyonunun genç erişkinlere benzer seyrettiğini; kadınlarda ise menopozal dönem ile sebace gland sekresyonunun azaldığını ifade etmiş ve bunu endojen androjen düzeyine bağlamıştır (88).

Sator ve arkadaşlarının (2003) 48 atopik dermatitli hasta ve 24 kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada, alın, el sırtı ve suprasternal bölgeden elektriksel kapasitans ve sebum kontenti ölçümleri yapılmış. Yapılan karşılaştırımda atopik dermatitli grupta sebum miktarının anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (4).

Burton ve arkadaşlarının (1972) 11'itedavisiz, 9'uisse radyasyon ya da cerrahi ablasyon tedavisi almış 20 akromegalik hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; hastaların sebum sekresyon oranı (SSO) karşılaştırılmış. Tedavi öncesi değerlerinin normal populasyondan daha yüksek olduğu, hipofizer ablasyondan sonra bu oranın azaldığı saptanmıştır (12).

Lange ve arkadaşlarının (2001) 5 tedavisiz GH eksikliği olan hasta (GHD), 17 tedavi alan GHD hasta,10 akromegali ve 13 sağlıklı kontrol grubundan oluşan bir çalışmada hastalardan 4 mm lik punch biopsi örneği alınmış. Hastaların ve kontrol grubunun sebum sekresyon oranları (SSO) karşılaştırılmış. Akromegalik hastalarda bu oranın yüksek olduğu, GHD' li tedavisiz 5 hastada ise düşük olduğu saptanmış. Ancak, kontrol grubu ile anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (16).

Wilhelm ve arkadaşlarının çalışmalarında, 11 farklı vücut bölgesinden yaptıkları ölçümlerin deri sebum kontentinin yaşlı grubunda sadece ayak bileğinde farklılık gösterdiği bunun staza bağlı olabileceği belirtilmiştir (82).

Borlu ve arkadaşlarının (2007) 21 Sheehan sendromu ve 20 kontrol kadın grubundan oluşan çalışmada GH hariç diğer hormonları replase edilmiş; alın ve önkoldan yapılan sebum kontentinin kontrol grubuna göre düşük olduğu, ancak alın bölgesi ölçümünün anlamlı olduğu saptanmıştır (89).

Tanrıverdi ve arkadaşlarının (2006) Sheehan sendromlu hastalarla ilişkili çalışmada; alın ve önkoldan yapılan sebum ölçümlerinin tedavi öncesi değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, tedavi sonrası 6.ayda sebum değerlerinin alın bölgesinde artış gösterdiği saptanmıştır (83).

Borlu ve arkadaşlarının (2012) akromegalili hastalarda yaptıkları çalışmada, hastalarda alın ve önkoldan bakılan sebum değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve GH ile IGF-1 düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği; tedaviden

sonra 6.ayda bu ölçüm değerlerinin kontrol grubu değerlerine yaklaştığı saptanmıştır (84).

Çalışmamızda başlangıç ölçümleri hem hasta/kontrol hem de endojen cushing/ekzojen cushing/kontrol grupları karşılaştırılmasında farklılık saptanmamıştır. Alın ve el sırtı ölçüm bölgelerinde anlamlı farklılığın saptanmaması, ekzojen faktörlerden daha çok etkilenebilmesi ve daha az seboreik özellikler nedeniyle daha az sebum seviyesine sahip olması, çalışmaya alınan gönüllülerden kadın cinsiyetin fazla olması ve Cushing tablosuna bağlı menopozal durumun gerçekleşmesine bağlanabilir.

Derinin en üst katmanını oluşturan epidermisin en önemli fonksiyonu stratum korneumu oluşturmaktır. Bu tabakada bulunan korneositlerin su tutma özelliği vardır. Bunun yanı sıra burada bulunan lipitten zengin katman su kaybını engelleyici bariyer görevi görür. Tabi ki stratum korneumun hidrasyonunda etkili olan diğer bir faktör de stratum granulosum tabakasındaki keratohyalin granüllerinde bulunan fillagrin proteindir. Bunu klinik açıdan en güzel gösteren örnek keratinizasyon bozuklukları ve atopik dermatitli hastalarda su tutma özelliğinin kaybolması ile gözlenen tablolardır (73,74).

Jemec ve Serup (1990), nemlerinin elektriksel kapasitansını arttırdığını göstermiş; derinin ıslatılması durumunda, derihidrasyonunun artması ile kapasitansını arttırdığını; ancak elastikiyetini azalttığını ifade etmişlerdir (90).

Wilhelmile Frödin çalışmalarında elektriksel kapasitans değerinin yaş faktörüne bağlı farklılık göstermediğini saptamıştır (82,91).

Gloor ve arkadaşları (1981)15-45 yaşları arası 65 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmalarında, cinsiyete göre farklılık olduğunu; yani erkeklerde kadınlara göre kapasitansın daha yüksek olduğunu iddia etmişlerdir (92).

Callens ve arkadaşları (1996), 98 postmenopozal dönem kadın hastalardan oluşan çalışmasında, topikal östradiol uygulaması ile deri kalınlığı ve sebum kontentinde artış saptanmıştır (93).

Sator ve arkadaşları (2003) atopik dermatitli hastalarla ilişkili çalışmalarında, alın, el sırtı ve suprasternal bölgelerine elektriksel kapasitans değerlerinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu belirtmişlerdir (4).

Borlu ve arkadaşlarının (2007) Sheehan sendromlu kadınlarda yapılan çalışmasında, alın ve önkoldan yapılan elektriksel kapasitans kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır (89).

Tanrıverdi ve arkadaşlarının (2006) Sheehan sendromlu hastalarla ilişkili çalışmasında; alın ve önkoldan tedavi öncesi yapılan kapasitans ölçüm değerlerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu; alın bölgesinde, tedavi sonrası 6.ayda tedavi öncesine göre yükseldiği saptanmıştır (83).

Borlu ve arkadaşlarının (2012) akromegalili hastalarla ilişkili çalışmasında, hastaların alın ve önkoldan yapılan kapasitans ölçüm değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır (84).

Çalışmamızda tüm hastalarda, başlangıç kapasitans ölçüm değerlerinin ikili grup karşılaştırılmasında, alın bölgesi hariç el sırtı ve sırt bölgesinde kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptandı. Hastaların kapasitans değerlerinin el sırtı bölgesi hariç diğer bölgelerde 6.aya doğru artış eğilimi gösterdiği gözlemlendi. Bu takip sonrası hastalık etkilerinin azalmasından sonra beklenen bir sonuçtu.

Vücut sıcaklığı, oldukça hassas kontrol mekanizmaları tarafından düzenlenir. Ancak çevre sıcaklığı, kıyafetler, kontrol mekanizmasını etkileyen patolojiler ve egzersiz gibi metabolik tablonun hızlanmasına neden olan fizyolojik ve patolojik tablolar bu sıcaklığın değişmesine neden olabilirler. Dermisteki sinirler, vasküler yapılar ve deri ekleri kontrol mekanizmasının bir uzantısıdır (80,81). Yani, deri termoregülasyonda da vazifelidir. Örneğin; keratinizasyon bozukluğu olan hastalarda stratum korneum defektif olduğu için hipertermi tablosunun olması karşılaşılan durumlardır (73,74).

Birçok hormonun deri etkileri fibroblast, sebace bezler, ter bezleri ve kıl folikülünde bulunan reseptörleri ile ortaya çıkar (11-24).

Billoni ve arkadaşları (2000), fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada kıl folikülleri üzerinde tiroid hormon reseptörü varlığını göstermişlerdir (20).

Juul ve arkadaşları (1995) GH eksikliği olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada hastalarda ter bezi aktivitelerinin daha düşük olduğunu, termoregülasyonun yetersiz olduğunu ve hipertermi geliştirebilme riski olduğunu saptamışlardır (94).

Borlu ve arkadaşlarının (2007) Sheehan sendromlu kadınlarda yapılan çalışmalarında alın ve önkoldan yapılan sıcaklık değerlerinin kontrol grubundan farklı olmadığı saptanmıştır (89).

Tanrıverdi ve arkadaşlarının (2006) Sheehan sendromlu hastalarla ilişkili çalışmasında; alın ve önkoldan yapılan sıcaklık ölçümlerinin tedavi öncesi değerlerinin kontrol grubundan farklı olmadığı ve tedaviden etkilenmediği saptanmıştır (83).

Borlu ve arkadaşlarının (2012) akromegalili hastalarda yaptıkları çalışmada, hastalarda alın ve önkoldan bakılan sıcaklık değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, ancak tedaviden etkilenmediği saptanmış (84).

Çalışmamızda sıcaklığın başlangıç değerlerinin ölçüm yapılan tüm bölgelerde hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu; 6. ayda sıcaklık değerlerinin yükselme eğilimi gösterdiği, ancak kontrol grubuna göre hala düşük seyrettiği ve anlamlı fark olduğu görüldü. Endojen Cushing ile ekzojen Cushing hastaları arasında ise fark saptanmamıştır. Hastalarda artan transepidermal su kaybı ile sıcaklığın düşmesi tahmin edilen ve beklenen bir sonuçtur. Bu durum, sıcaklık değerinin kortizol etkisinin azalmasıyla geri dönebilen parametrelerden biri olduğunu göstermektedir.

Transepidermal su kaybı, yani nem (TESK) epidermal bariyer fonksiyonunun bir göstergesidir ve belirli deri alanından kaybedilen su miktarını ifade eder. Bebeklerde epidermal matürasyon tamamlanana kadar düşüktür, zamanla erişkin düzeyine yükselir. Ancak, prematür bebeklerde epidermal bariyer immatür olduğu için term bebekler ve erişkinlere göre daha fazla TESC olur (5,6).

Barel ve Clarys (1995) ekzojen faktörler kimyasallar deterjanlar gibi faktörlerin TESC'yi arttırdığını ifade etmiştir (95).

Wilhelm ve arkadaşları, (1991) 14 genç ile 14 yaşlı gönüllünün bulunduğu 28 kişiden oluşan bir çalışmada 11 farklı vücut bölgesinden yaptıkları ölçümleri deri nem, pH, sebum içeriği ve hidrasyon açısından değerlendirmiş ve anlamlı bir farklılık gözlememiştir (82).

Rogiers ve EEMCO grubu TESC 'nın kozmetiklerin cilt yumuşatma, nemlendirme, onarma, ultraviyole hasarından koruma özelliklerini desteklemek için kullanılan non

invaziv bir yöntem olarak ifade etmiş ve standart koşullar altında ölçüm yapılması gerektiğini söylemiştir (96).

Roskos ve Guy' ın 19-42 yaş genç gönüllü ile 69-85 yaş arası yaşlı gönüllü gruplarında yaptığı bir çalışmada polipropilen oklüzyonu öncesi ve sonrası TESK değerlerinin, yaşlı grupta daha yüksek olduğu ve anlamlı olduğu saptanmıştır (97).

Borlu ve arkadaşlarının (2007) Sheehan sendromlu kadınlarda yaptıkları çalışmada, TESK değerlerinin alın bölgesinde kontrol grubuna göre daha düşük, el sırtında ise daha yüksek olduğu saptanmıştır (89).

Tanrıverdi ve arkadaşlarının (2006) Sheehan sendromlu hastalarla ilişkili çalışmasında da anlamlı bir farklılık saptanmamış (83).

Borlu ve arkadaşlarının (2012) akromegalili hastalarda yaptıkları çalışmada, TESK değerlerinin kontrol grubundan daha düşük olduğu saptanmıştır (84).

Çalışmamızda hastaların başlangıç ölçümlerinde, tüm bölgelerde TESK değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu, 6.aya doğru bu değer düşüşü gözlemlendi. Bu dayanarak, kortizol etkisiyle TESK'in arttığı, kortizol etkisinin azalması ile deride TESK değerlerinin normalleştiği ifade edilebilir.

Dermis, kollagen ve elastik liflerden oluşan fibröz kısım ile epidermisi desteklerken, elastik lifleri aynı zamanda deriye elastikiyet özelliği kazandırır. Ekstrasellüler matriksin ana bileşenleri olan kollagen ve elastik liflerin yenilenmesi matrix metalloproteinaz (MMP) ve diğer doku inhibitörleri tarafından düzenlenmektedir (26,27).

Glukokortikoidler, sebositlerde proliferasyona, matrix metalloproteinaz (MMP) ve diğer doku inhibitörlerinin ekspresyonunu düzenleyerek kollajen sentezinde azalmaya ve kollajen dokusunda redüksiyona neden olur (26,27)

Jemec ve Serup (1990), nemlerinin elektriksel kapasitansını arttırdığını göstermiş; derinin ıslatılması durumunda, deri hidrasyonunun artması ile kapasitansını arttırdığını, ancak elastikiyetini azalttığını ifade etmişlerdir (90).

Braham ve arkadaşlarının (2002), sadece somatostatin analogu kullanan 13 akromegali hastasının alındığı bir çalışmada, önkol ve enseden yaptıkları ölçümlerde kontrol grubuna göre elastikiyet değerlerinin daha yüksek olduğu ve anlamlı fark olduğu ve IGF-1 düzeyi ile orantılı olduğu saptanmış (98).

Luebberding ve arkadaşları (2013), 20-74 yaş arası sağlıklı erkek ve kadınlardan oluşan 300 gönüllüden oluşan bir çalışmada, gönüllülerin yanak, boyun, el sırtı ve önkol bölgelerinden ölçümler yapılmıştır. Bu çalışmada, gönüllüler yaş, güneşlenme, sigara alışkanlığı ve davranış özelliklerine uygun olarak seçilmiştir. Çalışmada, yaş ile beraber elastikiyetin azaldığı saptanmıştır (99).

Oba ve arkadaşları (2013) kollajen hidrolizat verilen tüysüz fareler üzerinde yapılan çalışmada, ultraviyole B (UVB) tek ışınlama ve tekrarlayan maruziyeti değerlendirilmiş. UVB'nin elastikiyeti azalttığı epidermal bariyer fonksiyonunun kaybına neden olduğu gözlenmiştir (100).

Yoon ve arkadaşları (2013), postmenopozal dönem kadınlarda yapılan çalışmada, topikal %1 östron kremi 24 hafta boyunca günde bir kez uygulanmış. Cilt kırışıklıkları ve elastikiyeti değerlendirildiğinde farklılık olmadığı, ancak östrona bağlı MMP-1 düzeyinin arttığı saptanmıştır (101).

Harada ve Okajima'nın (2007), 30-180 dakika arası topikal % 0.01 kapsaisin uygulanan fareler üzerinde yapılan çalışmada, topikal kapsaisinin dermal IGF-1 düzeyini artırıp deri elastikiyetini artırdığı saptanmıştır (102).

Sumino ve arkadaşları (2009), postmenopozal dönem kadınlarda yapılan çalışmalarında, hormon replasman tedavisi ve raloksifenin el sırtı elastikiyet değerleri üzerine olan etkilerini değerlendirmiş ve bu tedavilerin deri elastikiyetini artırıcı etkisini gözlemişlerdir (103).

Mitts ve arkadaşları (2010) steroidlere bağlı volüm ve elastisite kayıplarında, kollagen tip 1 artışı, elastin gen ekspresyonu ve elastik liflerin deposisyonu fonksiyonu gören aldosteronun, tedavi olarak kullanılabileceğini ifade etmiştir (104).

Çalışmamızda elastikiyet değerlerinin hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, 6.aya doğru yükselme eğilimi gösterdiği; ancak, hala kontrol grubuna göre

düşük seyrettiği saptandı. El sırtı ve alın bölgesi gibi bölgelerde elastikiyetin daha önemli ölçüde etkilenmesi beklenirken sırt bölgesinde bu anlamlılığın daha belirgin olması şaşırtıcı idi. Yine bu sonuç, bize elastikiyetin hastalarda normal değerlere gelebilmesi için 6 aylık sürecin yeterli olmadığını, daha uzun bir süre gerektirdiğini ve kortizol etkisi azalmış olmasına rağmen deri elastikiyetinin geç normale dönen parametrelerden biri olduğunu göstermektedir.

CS, dermatolojik açıdan deri atrofisi, stria, akne, pletore, hipertrikozis, hirsutizm, akantozis nigrikans, hiperpigmentasyon, alopesi, purpura ve daha birçok dermatolojik tabloya neden olmaktadır (37,53).

Stratakis ve arkadaşları (1998), 6-21 yaşları arasında çocuk ve adölesanlardan oluşan 36 cushing sendromlu hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaların %77'sinde stria, %58'inde akne, % 63'ünde hirsutizm, %27'sinde akantozis nigrikans, %27'sinde ekimoz, %16'sında hiperpigmentasyon ve % 11'inde fungal enfeksiyon saptanmış (53).

Soffer ve arkadaşları (1954), cushing sendromlu 40 hastadan oluşan çalışmalarında; % 90 aydede yüzü, % 60 stria, %32 telenjektazi, % 30'unda buffalo hörgücü saptamıştır (105).

Yine diğer bir cushing sendromlu 239 kadın ve 63 erkek toplam 302 hastadan oluşan bir çalışmada; %72'sinde akne ve hirsutizm, %62'sinde deri atrofisi, %6'sında fungal enfeksiyon saptanmışlardır (106).

Bizim çalışmamızda hastalarımızın % 33'ünde stria, %13'ünde akne, % 6'sında hirsutizm, % 10'unda akantozis nigrikans, %40'ında ekimoz, %36'sında hiperpigmentasyon, % 43'ünde hipertrikozis ve % 56'sında fungal enfeksiyon saptandı. Yapılan benzer çalışmalara göre stria, akne, akantozis nigrikans ve hirsutizm tabloları daha düşük, hiperpigmentasyon, ekimoz ve fungal enfeksiyonlar daha yüksek oranda idi.

Endojen ve ekzojen grup karşılaştırılmasında ise; akne, stria, hipertrikozis, alopesi, ekimoz, akantozis nigrikans ve hiperpigmentasyon tablosunun iyatrojenik grupta daha fazla olduğu saptandı.

Klinik bulgu oranlarının farklı bulunması, yapılan benzer çalışmalarda sadece endojen kaynaklı Cushing sendromlu hastaların çalışmaya dahil edilmesine bağlanabilir. Şunu eklemek gerekirse, endojen kaynaklı Cushing tablolarının, genelde geç tanı aldığı dikkate alınacak olursa ekzojen kaynaklı kortizolün daha erken dönemde cushing kliniğinin ortaya çıkmasına sebep olduğu ve kliniğin daha gürültülü olduğu kanaatine de varılabilir.

Bu çalışma bize Cushing sendromunda muhtemel olarak kortizolün deri üzerine etkilerinin yüksek olduğu ve özellikle de sıcaklık, pH ve elastikiyet parametrelerinde değişikliğe neden olduğunu göstermiştir. Sırt bölgesi, beklenen sonuçları belirgin olarak gösterdiğimiz bölge idi. Bunun en büyük nedeni, ekzojen faktörlerden alın ve el sırtı bölgelerine göre daha az etkilenmesiydi. Klinik bulguların ekzojen Cushing hastalarında belirgin olması, ekzojen steroidlerin kliniğe yansımalarının daha erken ve gürültülü olduğunu ortaya koydu.

Deri değişikliklerinin hassas, güvenilir ve objektif yöntemlerle takip edilebilmesi, deriyi etkileyen hastalık veya diğer faktörlerin etkilerinin son dönemde klinik bulgular oluşmadan saptanabilmesi, olası değişiklik sebeplerinin ve patogenezinin anlaşılmasını sağlaması açısından önemi büyüktür. Cushing sendromundaki deri değişikliklerinin, klinik bulgular iyi bilinmesine rağmen hangi parametrelerin bu sonuçlara neden olduğu, ne zaman oluşmaya başladığı ve geri dönüşümlü olup olmadığı bilinmemektedir.

Cushing sendromu ile ilgili deri bulguları, daha önce klinik bulgular, biyopsi gibi invaziv teknikler ya da basit indikatörlerle değerlendirilmiştir. Ancak bu çalışma, Cushing sendromundaki deri değişikliklerinin noninvaziv yöntemlerle ölçülebileceğini ve hastalığın etkilerinin azalmasıyla bazı değişikliklerin geri dönebileceğini göstermiştir. Bu açıdan mevcut bilgilerimize göre bu literatürdeki ilk çalışmadır.

Deri değişikliklerinin parametrik ölçümlerle değerlendirilmesi, hastalıkların tedavilerinin başarısını gösteren bir parametre olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca, bu klinik bulguların oluşmasına neden olan değişikliklerin düzeltici tedavilerle ortaya çıkması engellenebilir. Bu nedenle, deriye yönelik yeni tedavi yöntemlerinin araştırılması ve etkilerinin değerlendirilmesinin mümkün olabileceği bu çalışmamızda ortaya konmuştur. Ancak, bu hedeflere ulaşılabilmesi için daha geniş, kapsamlı ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

6.SONUÇLAR

- a) Cushing sendromu orta ileri yaş grubunda gözlenmiştir.
- b) Cushing sendromu sıcaklık, elastikiyet veelektriksel kapasitansdeğerlerinde azalmaya neden olmuştur.
- c) Cushing sendromu TESK ve Ph değerlerinde artışa neden olmuştur.
- d) Cushing sendromu kliniği, ekzojen steroidler ile daha erken ve daha gürültülü başlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Goldsmith LA, Epstein EH. Structure and development of the skin. *Dermatology in General Medicine*. Fitzpatrick TB, Eizen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF. Newyork Mcgraw-Hill, 1993; 87-157.
2. Junqueira LC, Carvovairo J, Kelley RO. *Basic Histology*. Connecticut, appleton & lange, 1993; 357-370.
3. McGrath JA, Eady RAJ, Pope FM. Anatomy and organization of human skin. *Rook' s Textbook of Dermatology*. Ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, GriffithsC. Massachusetts, Blackwell Sci, 2004; 3.1-3.84.
4. Sator PG, Schmidt JB, Hönigsmann H. Comparison of epidermal hydration and skin surface lipids in healthy individuals and in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Mar;48(3):352-8.
5. Paige DG, Gennery AR, Can't AJ: The neonate. *Rook's textbook of dermatology*. Ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. 8'inci baskı. Oxford, Wiley-Blackwell, 2010;17.1-17.85.
6. Hoeger PH: Physiology of neonatal skin. *Textbook of pediatric dermatology*. Ed. Harper J, Oranje A, Prose N. 2'nci baskı. Turin, Blackwell Publishing, 2006;42-7.
7. Fluhr JW, Darlenski R, Taieb A, et al: Functional skin adaptation in infancy almost complete but not fully competent. *Exp Dermatol* 2010;19:483-92. 7
8. Chikakane K, Takahashi H. Measurement of skin pH and its significance in cutaneous diseases. *Clin Dermatol*. 1995 Jul-Aug;13(4):299-306.
9. Dikstein S, Zlotogorski A. Skin surface hydrojen ion concentration(pH). İn: Levegue JL, editor. *Cutaneous investigation in health and disease :Noninvasive methods and instrumentation*. New york/Basel: Marcel Dekker, 1988:59-78.
10. Paller AS, Mancini AJ: *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*. 4'uncu Baskı. Edinburgh, Elsevier Saunders, 2011;10-36.
11. Messenger AG. The control of hair growth: an overview. *J Invest Dermatol*. 1993 Jul;101(1 Suppl):4S-9S.

12. Burton JL, Libman LJ, Cunliffe WJ, et al. Sebum excretion in acromegaly. *Br Med J*. 1972 Feb 12;1(5797):406-8.
13. Edmondson SR, Thumiger SP, Werther GA, et al. Epidermal homeostasis: the role of the growth hormone and insulin-like growth factor systems. *Endocr Rev*. 2003 Dec;24(6):737-64.
14. Deplewski D, Rosenfield RL. Growth hormone and insulin-like growth factors have different effects on sebaceous cell growth and differentiation. *Endocrinology*. 1999 Sep;140(9):4089-94.
15. Hasan W, Cowen T, Barnett PS, et al. The sweating apparatus in growth hormone deficiency, following treatment with r-hGH and in acromegaly. *Auton Neurosci*. 2001 Jun 20;89(1-2):100-9.
16. Lange M, Thulesen J, Feldt-Rasmussen U, et al. Skin morphological changes in growth hormone deficiency and acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2001 Aug;145(2):147-53.
17. Oakes SR, Haynes KM, Waters MJ, et al. Demonstration and localization of growth hormone receptor in human skin and skin fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992 Nov;75(5):1368-73.
18. Choy VJ, Nixon AJ, Pearson AJ. Distribution of prolactin receptor immunoreactivity in ovine skin and changes during the wool follicle growth cycle. *J Endocrinol*. 1997 Nov;155(2):265-75.
19. Freinkel RK, Freinkel N. Hair growth and alopecia in hypothyroidism. *Arch Dermatol*. 1972 Sep;106(3):349-52.
20. Billoni N, Buan B, Gautier B, et al. Thyroid hormone receptor beta1 is expressed in the human hair follicle. *Br J Dermatol*. 2000 Apr;142(4):645-52.
21. Foley J, Longely BJ, Wysolmerski JJ, et al. PTHrP regulates epidermal differentiation in adult mice. *J Invest Dermatol*. 1998 Dec;111(6):1122-8.
22. Stumpf WE, Clark SA, Sar M, et al. Topographical and developmental studies on target sites of 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ in skin. *Cell Tissue Res*. 1984;238(3):489-96.

23. Chen W, Kelly MA, Opitz-Araya X, et al. Exocrine gland dysfunction in MC5-R-deficient mice: evidence for coordinated regulation of exocrine gland function by melanocortin peptides. *Cell*. 1997 Dec 12;91(6):789-98.
24. Ohnemus U, Uenalan M, Inzunza J, et al. The hair follicle as an estrogen target and source. *Endocr Rev*. 2006 Oct;27(6):677-706. Epub 2006 Jul 28.
25. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev*. 2000 Aug;21(4):363-92.
26. Chedid M, Hoyle JR, Csaky KG, et al. Glucocorticoids inhibit keratinocyte growth factor production in primary dermal fibroblasts. *Endocrinology*. 1996 Jun;137(6):2232-7.
27. Haapasaari KM, Risteli J, Oikarinen A. Recovery of human skin collagen synthesis after short-term topical corticosteroid treatment and comparison between young and old subjects. *Br J Dermatol*. 1996 Jul;135(1):65-9.
28. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Johns Hopkins Hospital Bull* 1932;50:137-95.
29. Steffensen C, Bak AM, Rubeck KZ, et al. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:1-5. doi: 10.1159/000314297. Epub 2010 Sep 10. Review.
30. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *JCEM* 2001;86 (1):117-23.
31. Calvo Romero JM, Morales Pérez F, Alvarez Barreiro JA, et al. [Cushing's syndrome: clinical study of fifteen cases]. *An Med Interna*. 1998 May;15(5):237-40. Spanish.
32. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994 Apr;40(4):479-84.
33. Yener S, Ertilav S, Secil M, et al. Increased risk of unfavorable metabolic outcome during short-term follow-up in subjects with nonfunctioning adrenal adenomas. *Med Princ Pract*. 2012;21(5):429-34.

34. Plotz CM, Knowlton AI, Ragan C. The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med* 1952; 13:597-614.
35. Popovic V, Micic D, Nesovic M, et al. Cushing's disease cycling over ten years. *Exp Clin Endocrinol*. 1990 Nov;96(2):143-8.
36. Tsigos C, Young RJ, White A: Diabetic neuropathy is associated with increased activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76: 554-558.
37. Kirk LF Jr, Hash RB, Katner HP, et al. Cushing's disease: clinical manifestations and diagnostic evaluation. *Am Fam Physician*. 2000 Sep 1;62(5):1119-27, 1133-4.
38. Igaz P, Rácz K, Tóth M, et al. [Treatment of iatrogenic Cushing syndrome: questions of glucocorticoid withdrawal]. *Orv Hetil*. 2007 Feb 4;148(5):195-202.
39. Dutta D, Shivaprasad KS, Ghosh S, et al. Iatrogenic Cushing's syndrome following short-term intranasal steroid use. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012 Sep;4(3):157-9.
40. Albert NE, Kazi S, Santoro J, et al. Ritonavir and epidural triamcinolone as a cause of iatrogenic Cushing's syndrome. *Am J Med Sci*. 2012 Jul;344(1):72-4.
41. Baş VN, Cetinkaya S, Aycan Z. Iatrogenic Cushing syndrome due to nasal steroid drops. *Eur J Pediatr*. 2012 Apr;171(4):735-6.
42. Mahlab-Guri K, Asher I, Gradstein S, et al. Inhaled fluticasone causes iatrogenic cushing's syndrome in patients treated with Ritonavir. *J Asthma*. 2011 Oct;48(8):860-3.
43. Tempark T, Phatarakijrund V, Chatproedprai S, et al. Exogenous Cushing's syndrome due to topical corticosteroid application: case report and review literature. *Endocrine*. 2010 Dec;38(3):328-34.
44. Birch WM. *Endocrinology for the house officer*. 3d ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994:186–9.
45. Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Hypothalamus and pituitary. In: Greenspan FS, Strewler GJ, eds. *Basic & clinical endocrinology*. 5th ed. Stamford, Conn.: Appleton & Lange, 1997:95–156.

46. BoumpasDT, PaliogianniF, AnastassiouED, et al. Glucocorticosteroid action on the immune system: molecular and cellular aspects. *Clin Exp Rheumatol*. 1991;9:413–23.
47. Bouzas EA, Mastorakos G, Friedman TC, et al. Posterior Subcapsular Cataract in Endogenous Cushing Syndrome: An Uncommon Manifestation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34:3497-3500.
48. Ohmori N, Nomura K, Ohmori K, et al. Osteoporosis is more prevalent in adrenal than in pituitary Cushing's syndrome. *Endocr J*. 2003 Feb;50(1):1-7.
49. Kaltsas GA, Korbonits M, Isidori AM, et al. How common are polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome in women with Cushing's syndrome? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Oct;53(4):493-500.
50. Horiba N. [Sexual and gonadal dysfunction in adrenal disorders]. *Nihon Rinsho*. 1997 Nov;55(11):2979-84.
51. Contreras LN, Masini AM, Danna MM, et al. Glucocorticoids: their role on gonadal function and LH secretion. *Minerva Endocrinol*. 1996 Jun;21(2):43-6.
52. Starkman MN, Schteingart DE. Neuropsychiatric manifestations of patients with Cushing's syndrome. Relationship to cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels. *Arch Intern Med* 1981;141:215-9.
53. Stratakis CA, Mastorakos G, Mitsiades NS, et al. Skin manifestations of Cushing disease in children and adolescents before and after the resolution of hypercortisolemia. *Pediatr Dermatol*. 1998 Jul-Aug;15(4):253-8.
54. Wand GS, Dobs AS: Alterations in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in actively drinking alcoholics. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72: 1290-1295.
55. Musselman DL, Nemeroff CB: Depression and endocrine disorders: focus on the thyroid and adrenal system. *Br J Psychiatry Suppl* 1996;123-128.
56. Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP: Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress. *N Engl J Med* 1988;319:348-53.
57. Yaneva M, Mosnier-Pudar H, Dugue MA, et al. Midnight Salivary Cortisol for the Initial Diagnosis of Cushing's Syndrome of Various Causes. *JCEM* 2004; 89(7):3345–3351.

58. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, et al. Pituitary Disorders, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, March 2008 (37), number 1;138.
59. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *JCEM* 2003;88(12):5593-602.
60. Yanovski JA, Cutler GB, Jr., Chrousos GP, et al: Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. A new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *JAMA* 1993; 269: 2232-38.
61. Al-Saadi N, Diederich S, Oelkers W. A very high dose dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1998; 48:45-51.
62. Cunningham JM, Buxton OM, Weiss RE. Circadian variation in Cushing's disease and pseudo-Cushing states by analysis of cortisol and adrenocorticotropin pulsatility. *J Endocrinol Investig* 2002;25:791-799.
63. Buchfelder M, Nistor R, Fahlbusch R, et al. The accuracy of CT and MR evaluation of the sella turcica for detection of adrenocorticotrophic hormone-secreting adenomas in Cushing disease. *Am J Neuroradiol* 1993 ;14: 1183-1190.
64. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, et al. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 1994 ;120:817-820.
65. Reubi JC, Kvols LK, Waser B, et al. Detection of somatostatin receptors in surgical and percutaneous needle biopsy samples of carcinoids and islet cell carcinomas. *Cancer Res* 1990 50:5969-5977.
66. Phlipponneau M, Nocaudie M, Epelbaum J, et al. Somatostatin analogs for the localization and preoperative treatment of an adrenocorticotropin-secreting bronchial carcinoid tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:20-24.
67. Krüger S, Buck AK, Blumstein NM, et al. Use of integrated FDG PET/CT imaging in pulmonary carcinoid tumours. *J Intern Med* 2006 ;260:545-550.
68. Wiggam MI, Heaney AP, McIlrath EM, et al. Bilateral inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's

- syndrome: A comparison with other diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1525-1532.
69. Manni A, Latshaw RF, Page R, et al. Simultaneous bilateral venous sampling for adrenocorticotropin in pituitary-dependent Cushing's disease: Evidence for lateralization of pituitary venous drainage. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:1070-1073.
 70. Obuobie K, Davies JS, Ogunko A, et al. Venous thrombo-embolism following inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease. *J Endocrinol Invest* 2000; 23:542-544.
 71. Colao A, Faggiano A, Pivonello R, et al. Inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: Results of an Italian multicenter study. *Eur J Endocrinol* 2001;144:499-507.
 72. Schmid-Wendtner MH, Korting HC. The pH of the Skin Surface and Its Impact on the Barrier Function. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2006;19:296–302.
 73. Arin MJ. The molecular basis of human keratin disorders. *Hum Genet* 2009; 125:355-73.
 74. Richard G, Rimpfeil F: Ichthyosis, erythrokeratodermas and related disorders. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al eds. *Dermatology*. 2nd ed. İspanya: Mosby; 2008. p. 743-776.
 75. Tüzün Y, Tüzün B, Kotoğyan A. Normal derinin yapısı ve gelişmesi. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. İstanbul, Nobel tıp Kitapevleri, 1994; 17-28.
 76. Güzel C. Vücut temperaturü, düzenlenmesi ve ateş. *Textbook of medical physiology*. Ed. Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, Aydın Z et al. 10nd ed. 2011/ 73:822-33.
 77. Gfesser M, Rakoski J, Ring J. The disturbance of epidermal barrier function in atopy patch test reactions in atopic eczema. *Br J Dermatology* 1996; 135: 560-565.
 78. Scharschmidt TC, Man MQ, Hatano Y, et al. Filaggrin deficiency confers a paracellular barrier abnormality that reduces inflammatory thresholds to irritants and haptens. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Sep;124(3):496-506.

79. Yetkin H., Ceyhan A.M. and Yıldırım M. Deri Yaşlanması ve Tedavisi. S.D.Ü. TıpFak. Derg. 2009;16(2)/ 32-38.
80. Anderson DS. The acid-base balance of the skin. Br J Dermatol. 1951 Aug-Sep;63(8-9):283-96.
81. Ruzicka T, Ring J, Przybilla B. Handbook of atopic eczema. 1991. 198-210.
82. Wilhelm KP, Cua AB, Maibach HI. Skin aging. Effect on transepidermal water loss, stratum corneum hydration, skin surface pH, and casual sebum content. Arch Dermatol. 1991 Dec;127(12):1806-9.
83. Tanrıverdi F, Borlu M, Atmaca H, et al. Investigation of the skin characteristics in patients with severe GH deficiency and the effects of 6 months of GH replacement therapy: a randomized placebo controlled study. Clin Endocrinol (Oxf). 2006 Nov;65(5):579-85.
84. Borlu M, Karaca Z, Yildiz H, et al. Acromegaly is associated with decreased skin transepidermal water loss and temperature, and increased skin pH and sebum secretion partially reversible after treatment. Growth Horm IGF Res. 2012 Apr;22(2):82-6.
85. Tupker RA, Coenraads PJ, Fidler V, et al. Irritant susceptibility and weal and flare reactions to bioactive agents in atopic dermatitis. II. Influence of season. Br J Dermatol 1995;133:365-70.
86. Tupker RA, Pinnagoda J, Coenraads PJ, et al. Susceptibility to irritants: role of barrier function, skin dryness and history of atopic dermatitis. Br J Dermatol. 1990 Aug;123(2):199-205.
87. Zouboulis CC, Boschnakow A. Chronological ageing and photoageing of the human sebaceous gland. Clin Exp Dermatol. 2001 Oct;26(7):600-7.
88. Pochi PE, Strauss JS, Downing DT. Age-related changes in sebaceous gland activity. J Invest Dermatol. 1979 Jul;73(1):108-11. 88
89. Borlu M, Tanrıverdi F, Koc CA, et al. The effects of severe growth hormone deficiency on the skin of patients with Sheehan's syndrome. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007 Feb;21(2):199-204.

90. Jemec GB, Serup J. Epidermal hydration and skin mechanics. The relationship between electrical capacitance and the mechanical properties of human skin in vivo. *Acta Derm Venereol.* 1990;70(3):245-7.
91. Frodin T, Helander P, Molin L, et al. Hydration of human stratum corneum studied in vivo by optothermal infrared spectrometry, electrical capacitance measurement, and evaporimetry. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1988;68:461-7.
92. Gloor M, Heymann B, Stuhler T. Infrared-spectroscopic determination of the water content of the horny layer in healthy subjects and in patients suffering from atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res.* 1981;271(4):429-36.
93. Callens A, Vaillant L, Lecomte P, et al. Does hormonal skin aging exist? A study of the influence of different hormone therapy regimens on the skin of postmenopausal women using non-invasive measurement techniques. *Dermatology.* 1996;193(4):289-94.
94. Juul A, Hjortskov N, Jepsen LT, et al. Growth hormone deficiency and hyperthermia during exercise: a controlled study of sixteen GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Nov;80(11):3335-40.
95. Barel AO, Clarys P. Study of the stratum corneum barrier function by transepidermal water loss measurements: comparison between two commercial instruments: Evaporimeter and Tewameter. *Skin Pharmacol.* 1995;8(4):186-95.
96. Rogiers V; EEMCO Group. EEMCO guidance for the assessment of transepidermal water loss in cosmetic sciences. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2001 Mar-Apr;14(2):117-28.
97. Roskos KV, Guy RH. Assessment of skin barrier function using transepidermal water loss: effect of age. *Pharm Res.* 1989 Nov;6(11):949-53.
98. Braham C, Betea D, Piérard-Franchimont C, et al. Skin tensile properties in patients treated for acromegaly. *Dermatology.* 2002;204(4):325-9.
99. Luebberding S, Krueger N, Kerscher M. Mechanical properties of human skin in vivo: a comparative evaluation in 300 men and women. *Skin Res Technol.* 2013 Jul.25. doi: 10.1111/srt.12094.

100. Oba C, Ohara H, Morifuji M, et al. Collagen hydrolysate intake improves the loss of epidermal barrier function and skin elasticity induced by UVB irradiation in hairless mice. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2013 Aug;29(4):204-11.
101. Yoon HS, Lee SR, Chung JH. Long-term Topical Oestrogen Treatment of Sun-exposed Facial Skin in Post-menopausal Women Does Not Improve Facial Wrinkles or Skin Elasticity, But Induces Matrix Metalloproteinase-1 Expression. *Acta Derm Venereol*. 2013 May 27.
102. Harada N, Okajima K. Effect of topical application of capsaicin and its related compounds on dermal insulin-like growth factor-I levels in mice and on facial skin elasticity in humans. *Growth Horm IGF Res*. 2007 Apr;17(2):171-6.
103. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, et al. Effects of raloxifene and hormone replacement therapy on forearm skin elasticity in postmenopausal women. *Maturitas*. 2009 Jan 20;62(1):53-7.
104. Mitts TF, Bunda S, Wang Y, et al. Aldosterone and mineralocorticoid receptor antagonists modulate elastin and collagen deposition in human skin. *J Invest Dermatol*. 2010 Oct;130(10):2396-406.
105. Soffer L, Eisenberg J, Iannaccone A et al. Cushing syndrome. The human adrenal cortex CIBA foundation symposium. 22nd/ 1954, part 2. 487-490.
106. Boscaro M, Barzon L, Fallo F et al. Cushing syndrome. *The Lancet*. 2001, vol 357/783-791.

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Fatma ERDEN'e ait “Cushing Sendromlu Hastalarda Deri nem, pH, temperature, Sebum, Kapasitans ve Elastikiyetinin ölçülmesi” adlı çalışma, jürimiz tarafından **Deri ve Zührevi Hastalıkları** Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 18/12/2013

Başkan : Prof. Dr. Ekrem AKTAŞ Dr. İlhan

Üye : Prof. Dr. A. Feridun Dr. D.

Üye : Prof. Dr. M. Bolu Dr. G.

Üye : Ord. Doç. Dr. Demet Korkmaz Dr. D.