T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

CUSHİNG SENDROMLU HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER, METABOLİK DEĞİŞİKLİKLERİN VE UYKU PATERNİNİN BELİRLENMESİ VE TEDAVİ İLE DEĞİŞİMİNİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sedat Tarık FIRAT

KAYSERİ-2016

T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

CUSHİNG SENDROMLU HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER, METABOLİK DEĞİŞİKLİKLERİN VE UYKU PATERNİNİN BELİRLENMESİ VE TEDAVİ İLE DEĞİŞİMİNİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sedat Tarık FIRAT

Danışman
Doç. Dr. Züleyha C. Ö. KARACA

Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi Tarafından TTU-2013-4566 Kodlu Proje ile Desteklenmiştir.

KAYSERİ-2016

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında ve uzmanlık eğitimim süresince bilgileri ile katkılarını sunan, desteğini ve anlayışını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Züleyha C. Ö. KARACA'ya,

Tezimi destekleme ve fikir konusunda yardımcı olan değerli hocalarım Doç. Dr. Sevda İSMAİLOĞULLARI ve Doç. Dr. Nihat KALAY'a,

Hayatım boyunca olduğu gibi asistanlığa başladığımdan itibaren her anımda manevi desteklerini benden esirgemeyen ve bana inanan sevgili aileme,

Hayattaki en büyük yoldaşım ve destekçim, zor günlerimde ayakta kalmama yardımcı olan sevgili eşim Funda KIRANATLIOĞLU FIRAT'a sevgi, minnet ve şükranlarımı sunuyorum.

Sedat Tarık FIRAT

Temmuz 2016, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ 1
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ 2
TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR v
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ viii
ÖZET x
ABSTRACT xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. CUSHİNG SENDROMU 3
2.1.1. Tanımı 3
2.1.2. Epidemiyolojisi 3
2.1.3. Sınıflandırılması ve Patofizyolojisi 4
2.1.3.1. ACTH Bağımlı Sebepler 4
2.1.3.1.1. Cushing Hastalığı 4
2.1.3.1.2. Ektopik ACTH Sendromu 5
2.1.3.1.3. Ektopik CRH Sendromu 6
2.1.3.1.4. Makronodüler Adrenal Hiperplazi 6
2.1.3.2. ACTH Bağımsız Sebepler 6
2.1.3.2.1. Kortizol Sekrete Eden Adrenal Adenom ve Karsinomlar 6
2.1.3.2.2. Primer Pigmente Nodüler Adrenal Hiperplazi ve Carney Sendromu 7
2.1.3.2.3. McCune-Albright Sendromu 7
2.1.3.2.4. Makronodüler Hiperplazi 8
2.1.3.2.5. İyatrojenik Cushing Sendromu 8
2.1.3.3. Hiperkortizolizmin Diğer Sebepleri 8

2.1.3.3.1. Alkol....9
2.1.3.3.2. Obezite....9
2.1.3.3.3.Depresyon....9
2.1.4. Klinik Özellikleri....9
2.1.5. Cushing Sendromunun Tanısı....11
2.1.5.1. Tükürük kortizol tayini....11
2.1.5.2. İdrar kortizol tayini....12
2.1.5.3. Deksametazon Supresyon Testleri (DST)....12
2.1.5.3.1. Düşük Doz Deksametazon Supresyon Testleri....12
2.1.5.3.2. Yüksek Doz Deksametazon Supresyon Testleri....13
2.1.5.4. Plazma ACTH Ölçümü....13
2.1.6. Tedavisi....14
2.2. CUSHİNG SENDROMUNDA MORTALİTE VE MORBİDİTE....15
2.2.1. Mortalite....15
2.2.2. Kardiyovasküler Hastalıklar....15
2.2.2.1. Vasküler Hastalıklar....15
2.2.2.1.1. Akım Aracılı Dilatasyon (AAD)....16
2.2.2.1.2. Arteryal Sertlik....16
2.2.2.2. Sistemik Arteryal Hipertansiyon....17
2.2.2.3. Tromboz....18
2.2.2.4. Kardiyak Hastalıklar....18
2.2.3. Metabolik Sendrom....19
2.2.4. Nöropsikiyatrik Bozukluklar ve Uyku bozuklukları....19
2.2.4.1. Nöropsikiyatrik Bozukluklar....19
2.2.4.2. Uyku bozuklukarı....20
3. GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM....22
3.1. RUTİN ANALİZLER....23

3.2. KARDİYOVASKÜLER VE ENDOTEL FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ 24
3.3. UYKU DEĞERLENDİRİLMESİ 26
3.3.1. Polisomnografi 26
3.3.2. Epworth Uykululuk Skalası 26
3.3.3. Uyku Hastalıkları Anketi 27
3.4. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER 27
4. BULGULAR 28
4.1. CUSHİNG SENDROMLU HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 28
4.2. CUSHİNG SENDROMLU HASTALARIN VÜCUT KOMPOZİSYON ANALİZİ VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 29
4.2.1. Bazal veriler 29
4.2.2. Tedavi sonrası 1. Yıl Verileri 30
4.4. CUSHİNG SENDROMLU HASTALARIN POLİSOMNOGRAFİ VERİLERİNİN DEĞERLENDİRLMESİ 31
4.4.1. Bazal Polisomnografi Verileri 31
4.5. CUSHİNG SENDROMLU HASTALARIN EKO, 24 SAATLİK HOLTER EKG VE 24 SAATLİK AMBULATUAR KAN BASINCI VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 35
4.5.1. Bazal Veriler 35
4.5.2. Tedavi sonrası 1. Yıl Verileri 40
5. TARTIŞMA 42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 49
KAYNAKLAR 51

KISALTMALAR

11- βHSD-2 **:** 11 beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2

11-S **:** 11 deoksikortizol

11-βHSD-1 **:** 11 beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1

17-OH P **:** 17 hidroksiprogesteron

AAD **:** Akım aracılı dilatasyon

ACTH **:** Adrenokortikotropik hormon

AES **:** Atrial ekstrasistol

AHI **:** Apne hipopne indeksi

AIMAH **:** Adrenokortikotropik hormon bağımsız makronodüler adrenal hiperplazi

AKŞ **:** Açlık kan şekeri

AT1 **:** Anjiotensin 1

AVP **:** Arjinin vazopressin

BKİ **:** Beden kitle indeksi

cAMP **:** Siklik adenozin monofosfat

CBG **:** Kortizol binding globülin

cGy **:** Santigray

CRH **:** Kortikotropin salgılatıcı hormon

CS **:** Cushing Sendromu

DHEAS **:** Dehidroepiandrosteron sülfat

DM **:** Diabetes mellitus

DST **:** Deksametazon supresyon testi

E2 **:** Estradiol

ECLIA **:** Elektrokemilüminesan immüno analiz

EKG **:** Elektrokardiyografi

EKO **:** Ekokardiyografi

FSH **:** Folikül uyarıcı hormon

GH : Büyüme hormonu

GR : Glukokortikoid reseptör

HbA1C : Hemoglobin A1C

HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein

HPA : Hipotalamus- hipofiz- adrenal

HT : Hipertansiyon

IGF-1 : İnsülin benzeri growth faktör-1

IVRT : İzovolümetrik relaksasyon zamanı

IVS : İnterventriküler septum

KİMK : Karotis intima media kalınlığı

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

LH : Lüteinizan hormon

LVDÇ : Sol ventrikül diyastolik çap

LVSÇ : Sol ventrikül sistolik çap

NO : Nitrik oksit

NSR : Normal sinüs ritmi

OAB : Ortalama arteryal basınç

OGTT : Oral glukoz tolerans testi

OUAS : Obstrüktif uyku apne sendromu

PKA : Protein kinaz A

POMC : Proopiyomelanokortin

PSG : Polisomnografi

PWD : Posterior duvar kalınlığı

RAS : Renin anjiotensin sistemi

REM : Hızlı göz hareketleri

SMR : Standartlaştırılmış ölüm oranı

ST : Sinüs taşikardisi

SVKİ : Sol ventrikül kitle indeksi

SVT **:** Supraventriküler taşikardi

SWS **:** Yavaş dalga uykusu

TSH **:** Tiroid uyarıcı hormon

VES **:** Ventriküler ekstrasistol

VT **:** Ventriküler taşikardi

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1. Cushing sendromunda etyoloji 4

Tablo 2. Ektopik ACTH sendromu ile ilişkili tümörler 5

Tablo 3. Cushing sendromunda semptom ve bulguların prevalansı ve basit obez hastalar ile ayırıcı indeks kıyaslaması (3). 11

Tablo 4. CS'li hastaların klinik özelliklerinin alt gruplara göre görülme oranları 29

Tablo 5. Kontrol grubu ve CS hastalarının bazal vücut kompozisyon analizi verilerinin karşılaştırılması 30

Tablo 6. CS hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası vücut kompozisyon analizi verilerinin karşılaştırılması 30

Tablo 7. CS'li hastaların alt gruplarının bazal hormonal incelemeleri 31

Tablo 8. Kontrol grubu ve 33 CS hastasının bazal PSG verilerinin karşılaştırılmas.. 32

Tablo 9. CS hastalarında uyku bozukluklarının prevalansı 33

Tablo 10. CS'li hastaların alt gruplarının bazal PSG verilerinin karşılaştırılması 33

Tablo 11. CS hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası PSG verilerinin karşılaştırılması 34

Tablo 12. Kontrol grubu ve CS hastalarının bazal EKO verilerinin karşılaştırılması .. 35

Tablo 13. KİMK, mitral E/A oranı, AAD, IVS ve PWD ile serum kortizolü, gece kortizolü, tükrük kortizolü ve idrar kortizolü arasındaki korelasyon tablosu 36

Tablo 14. CS'li hastaların alt gruplarının bazal EKO verilerinin karşılaştırılması 37

Tablo 15. Kontrol grubu ve CS hastalarının bazal 24 saatlik holter EKG verilerinin karşılaştırılması 38

Tablo 16. CS'li hastaların alt gruplarının bazal holter EKG verilerinin karşılaştırılması 38

Tablo 17. Kontrol grubu ve CS'li hastaların bazal 24 saatlik ambulatuar kan basıncı verilerinin karşılaştırılması 39

Tablo 18. CS'li hastaların alt gruplarının bazal 24 saatlik ambulatuar kan basıncı verilerinin karşılaştırılması 39

Tablo 19. CS hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası EKO verilerinin karşılaştırılması 40

Tablo 20. CS hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası 24 saatlik holter EKG verilerinin karşılaştırılması.....41

Tablo 21. CS hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası 24 saatlik ambulatuar kan basıncı verilerinin karşılaştırılması 41

Şekil 1. Hastaların alımı, izlemi ve gruplandırılmasının genel özeti.....23

Şekil 2. Mitral E/A oranı – serum kortizol düzeyi, mitral E/A oranı – tükrük kortizol düzeyi, PWD – tükrük kortizol düzeyi ve IVS – tükrük kortizol düzeyi korelasyon figürleri. 36

CUSHİNG SENDROMLU HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER, METABOLİK DEĞİŞİKLİKLERİN VE UYKU PATERNİNİN BELİRLENMESİ VE TEDAVİ İLE DEĞİŞİMİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Cushing sendromu (CS) hastalarındaki kardiyovasküler, metabolik değişikliklerin ve uyku paterninin belirlenmesi, bu değişikliklerin CS alt grupları arasındaki farklılıklarının ortaya konulması ve tedavi ile değişiminin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, yaşları 18-65 arasında olan 38 CS hastası ve 10 sağlıklı gönüllü ile kontrollü prospektif olarak yapıldı. Kontrol grubu ve hastalara vücut kompozisyon analizi, biyokimyasal tetkikler, ekokardiyografi (EKO), karotis intima media kalınlığı (KİMK) ve akım aracılı diatasyon (AAD) ölçümü, 24 saatlik holter elektrokardiyografi (EKG), 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü ve polisomnografi (PSG) tetkikleri yapıldı. Tedavi sonrası 1 yılı tamamlanan 24 hastada tedavi öncesi tetkikler tekrarlandı.

Bulgular: CS'li hastaların vücut yağ oranı, yağ kitlesi, bacak, kol ve gövde yağ oranları kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ve tedavi sonrasında belirgin olarak azaldı. CS'li hastalarda uykuda evre N3 ve evre R oranı kontrol grubuna göre daha düşük, evre N2 oranı ise daha yüksek bulundu. Tedavi ile evre N2 oranında azalma, evre N3'te ise artma saptandı, evre R oranında ise anlamlı değişiklik saptanmadı. İnsomni ve obstrüktif uyku apne (OUA) en sık görülen uyku bozuklukları idi. CS'li hastalarda mitral E/A oranı kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ve tedavi sonrasında kontrol grubuna benzer hale geldi. CS'li hastalarda KİMK kontrol grubundan daha yüksek, AAD ise daha düşüktü. Tedavi sonrasında CS'li hastaların KİMK değerleri azalarak kontrol grubuna benzer hale geldi, AAD değerlerinde artış olmakla beraber anlamlı düzeyde değildi. CS'li hastalarda gece ve gündüz ölçülen sistolik ve diyastolik ortalama arteryal kan basıncı (OAB) kontrol grubundan daha yüksek bulundu ve tedavi ile gece OAB ve gece sistolik OAB hariç diğer kan basıncı ölçümlerinde azalma görüldü. Hipofizer CS'de PWD, gün içi diyastolik ve diyastolik OAB'ler adrenal CS'ye göre daha yüksek bulundu diğer parametreler açısından farklılık saptanmadı.

Sonuç: CS'de diyastolik ve endotelyal fonksiyonlarda, vücut kompozisyonunda bozulmalar olup tedaviden sonra hastalık remisyonu ile önemli oranda düzelebilir. CS'de sık saptanan uyku bozuklukları da bozulmuş kardiyometabolik profile katkıda bulunabilir.

Anahtar kelimeler: Cushing sendromu, uyku, kalp, endotel disfonksiyonu, diyastolik disfonksiyon, EKO, EKG, AAD, KİMK

DETERMINATION OF CARDIOVASCULAR, METABOLIC CHANGES AND SLEEP PATTERNS AND INVESTIGATION OF CHANGES AFTER TREATMENT IN PATIENTS WITH CUSHING'S SYNDROME

ABSTRACT

Introduction-Objective : The aim of this study is to determine the cardiovascular and metabolic changes and sleep patterns in patients with Cushing's syndrome (CS) as well as to reveal the differences of these changes between the CS subgroups and to investigate the changes with treatment.

Materials and Methods: This is a prospectively controlled study of 38 CS patients (ages: 18-65 years) and 10 healthy controls. Body composition analysis, biochemical tests, echocardiography (ECHO), carotid intima media thickness (CIMT), flow mediated dilatation (FMD), holter electrocardiography (ECG), ambulatory blood pressure monitoring and polysomnography (PSG) tests were performed in patients and controls. Investigations were repeated in 24 patients a year after treatment.

Results: Body fat percent and mass, leg, arm and trunk fat percents of the patients with CS were higher than control group. Body fat percent and mass, leg, arm and trunk fat percents showed significant reduction after treatment compared to baseline. While stage N3 and R ratio were lower than control group in patients with CS, stage N2 ratio was higher. Stage N2 ratio significantly decreased and stage N3 ratio significantly increased after treatment. There was no significant change in stage R and it was lower than the control group. Insomnia and obstructive sleep apnea were the most common sleep disorders in patients with CS. Mitral E/A ratio was significantly lower in patients with CS than control group. Mitral E/A ratio decreased and become similar to control group after treatment. Carotid intima media thickness (CIMT) was significantly higher and flow mediated dilatation (FMD) was significantly lower than the control group in patients with CS. CIMT significantly decreased and it has become similar to control group after treatment. FMD increased in patients with CS after treatment but this increment was not statistically significant. Day time and night time mean systolic and diastolic arterial blood pressure (MAP)s were higher in patients with CS than control group. Except for the night time MAP and night time systolic MAP other blood pressure

parameters significantly decreased. Day time diastolic and diastolic MAPs and PWD were found to be higher in patients with Cushing's disease than in patients with adrenal CS. Other parameters were found to be similar in two subgroups.

Conclusion: Diastolic and endothelial dysfunction, distortions of body composition were detected in patients with CS and these alterations were found to be ameliorated with disease control. Sleeping disorders frequently detected in patients with CS could contribute the impaired cardiometabolic profile of these patients.

Key words: Cushing's syndrome, endothelial dysfunction, sleep, heart, diastolic dysfunction, ECHO, ECG, CIMT, FMD

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Cushing sendromu (CS) adrenal korteks tarafından aşırı steroid hormon üretimi (endojen) veya sürekli glukokortikoid uygulanması (ekzojen) sonucu gelişen çeşitli semptom kompleksine işaret eder. Cushing hastalığının insidansı 1 milyon popülasyonda yılda 2-3 olgudur. CS temel olarak adrenokortikotropik hormon (ACTH) bağımlı ve ACTH bağımsız sebepler olarak sınıflandırılabilir. Cushing hastalığı ve adrenal adenomlar kadınlarda 4 kat daha sık olmasına rağmen ektopik ACTH sendromu erkeklerde daha yaygındır. Etyoloji ne olursa olsun, tüm endojen CS vakaları adrenalden artmış kortizol üretimine bağlıdır. Kortizolün sirkadiyan ritmi bozulmuştur. Sabah ACTH ve kortizol seviyeleri normal bulunabilmesine rağmen akşam kortizol düzeyleri yüksektir. Dışarıdan deksametazon verilmesiyle kortizolde baskılanma olmaz. Cushing sendromunun sık görülen klinik özellikleri arasında santral obezite, hipertansiyon, glukoz intoleransı, pletorik yüz, pembe strialar, hirsutizm, menstrüal disfonksiyon, kas güçsüzlüğü ve osteoporoz bulunur.

Cushing sendromunda bir çok faktörle ilişkili olarak kardiyovasküler mortalite ve morbidite artmıştır. Bu faktörler arasında, metabolik sendrom (hiperglisemi, dislipidemi, santral obezite, hipertansiyon), koagülopati, ateroskleroz artışı, endotelyal disfonksiyon ve glukokortikoid fazlalığına bağlı kardiyak yapısal ve fonksiyonal değişiklikler gösterilebilir.

Endotel, damar duvarı ve kan arasında tek sıra hücrelerden oluşmuş fonksiyonel bir bariyerdir. Ancak son yıllarda trombosit ve lökositler arası etkileşimi, trombogenez gibi klasik etkilerinin yanı sıra ve vasküler tonusu düzenleyen endokrin bir organ olarak da

kabul edilmektedir. Endotel disfonksiyonu kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde bir başlangıç durumu olarak kabul edilir. Son zamanlarda, bir ultrason tekniği ile brakiyal arterin akım aracılı vazodilatasyon (AAD) ölçümü endotel fonksiyonunu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan invaziv olmayan ve güvenilir bir yöntemdir. Bu teknik şu anda birçok klinik çalışmalardan elde edilen sonuca göre arteryal endotel fonksiyonun değerlendirilmesi ve kardiyovasküler olaylar için potansiyel belirleyici standart testlerden biri olarak kabul edilmektedir. Karotis intima media kalınlığı (KİMK), erken aterosklerozun bir göstergesi olup AAD ile birlikte endotelyal fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. CS'de endotel fonksiyonlarının olumsuz etkilendiğini ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır.

Yüksek kortikosteroid seviyeleri, nörolojik ve kognitif disfonksiyon, anksiyete, sinirlilik ve depresyon gibi psikiyatrik semptomlara yol açmaktadır. CS hastalarında uykuda kesintiler ve gündüz uykululuk gibi uyku sorunlarına da sık rastlanmaktadır. Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) da CS hastalarında sık görülen uyku bozukluklarındandır.

CS'de görülen bu komplikasyonlardan yola çıkarak bu çalışmanın amacı CS hastalarındaki kardiyovasküler, metabolik değişikliklerin ve uyku paterninin belirlenmesi, bu değişikliklerin CS alt grupları arasındaki farklılıklarının ortaya konulması ve tedavi ile değişiminin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. CUSHİNG SENDROMU

2.1.1. Tanımı

Cushing sendromu (CS) endojen veya egzojen glukokortikoid maruziyetine bağlı ortaya çıkan klinik tablodur. İyatrojenik CS yaygındır ve uzun süreli kortikosteroid tedavisi alan hastalarda görülebilmektedir (1, 2). CS'nin endojen sebepleri nadirdir ve normal hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksının geri besleme mekanizmasının ve kortizol sekresyonunun normal sirkadiyen ritminin bozulmasının bir sonucudur (3).

2.1.2. Epidemiyolojisi

Cushing hastalığının insidansı 1 milyon popülasyonda yılda 2-3 olgudur. Ektopik adrenokortikotropik hormon (ACTH) sendromunun insidansı bronkojenik karsinoma paraleldir. Ektopik ACTH sendromu akciğer kanserli hastaların % 0.5' inde görülmesine rağmen, altta yatan hastalığın hızlı progresyonu nedeniyle erken tanı mümkün olmamaktadır (3).

Cushing hastalığı ve adrenal adenomlar kadınlarda 4 kat daha sık olmasına rağmen ektopik ACTH sendromu erkeklerde daha yaygındır (3).

Danimarka'da 1985 Ocak-1995 Aralık tarihleri arasında yapılan 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 (4).

2.1.3. Sınıflandırılması ve Patofizyolojisi

Cushing sendromu ACTH bağımlı ve ACTH bağımsız sebepler olarak sınıflandırılabilir (Tablo 1)(3).

Tablo 1. Cushing sendromunda etyoloji

ACTH-bağımlı sebepler	-Cushing hastalığı (Hipofizer ACTH salgılayan adenom) -Ektopik ACTH sendromu -Ektopik CRH sendromu -Makronodüler adrenal hiperplazi -İyatrojenik (1-24 ACTH ile tedavi)
ACTH bağımsız sebepler	-Adrenal adenom ve karsinom -Primer pigmente nodüler hiperplazi ve Carney sendromu -McCune-Albright sendromu -Aberran reseptör ekspresyonu (gastrik inhibitör polipeptid, interlökin 1-β) -İyatrojenik (örneğin deksametazon, prednisolonun farmakolojik dozları)
Hiperkortizolizmin diğer sebepleri	-Alkolizm -Depresyon -Obezite -Gebelik

2.1.3.1. ACTH Bağımlı Sebepler

2.1.3.1.1. Cushing Hastalığı

İyatrojenik nedenleri dışladığımızda, CS'nin en sık sebebi Cushing hastalığıdır ve olguların yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır. Bu hastalarda zona fasikulata ve zona glomerülozada genişleme ile bilateral adrenal kortikal hiperplazi görülebilmektedir (5).

Cushing, bu hastalığın primer hipofizer bir duruma ya da hipotalamusa sekonder anormalliğe bağlı olup olmadığı sorusunu gündeme getirmiştir ve bu devam eden bir tartışma konusu olmuştur (6).

Hipotalamik teoriye göre kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) tarafından kortikotrof hücrelerin kronik stimülasyonu ile ACTH sekrete eden adenomlar ortaya çıkmaktadır.

Hipotalamus başlatıcı role sahip olabilir ancak bu durumun hipofizer bağımlı olduğuna dair güçlü veriler bulunmaktadır. Olguların %85-90'ında sebep hipofizer adenomlardır. Bazofil hiperplazi ise patolojik serilerin sadece %9-33'ünde bulunmuştur (6-8).

Tümörlerin çoğu 1 cm'den küçük mikroadenomlardır. Makroadenomlar ise olguların %10 kadarını oluştururlar ve genellikle daha invazif tümörlerdir (9).

Cushing hastalığının anahtar biyokimyasal özelliği normal glukokortikoid geri besleme inhibisyonuna ACTH sekresyonunun direncidir. Cushing hastalığında ACTH salgılanmasında ACTH pulslarında artış ve normal sirkadiyen ritmin kaybı söz konusudur (10).

2.1.3.1.2. Ektopik ACTH Sendromu

Olguların %15'inde, Cushing sendromu ACTH sekrete eden hipofiz dışı tümörler ile ilişkilidir (11). Ektopik ACTH olgularını oluşturan tümörlerin %50'si küçük hücreli akciğer karsinomudur. Pankreatik tümörler (karsinoidler dahil) %10, bronşial karsinoid gibi nöroendokrin tümörler de olguların %10'unu oluşturmaktadır (Tablo 2) (3).

Tablo 2. Ektopik ACTH sendromu ile ilişkili tümörler

TÜMÖR TİPİ	GÖRÜLME ORANI (%)
Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu	50
Küçük Hücre Dışı Akciğer Karsinomu	5
Pankreatik Tümörler (Karsinoidler dahil)	10
Timik tümörler (Karsinoidler dahil)	5
Akciğer Karsinoidleri	10
Diğer karsinoidler	2
Medüller Tiroid Karsinomu	5
Feokromasitoma	3
Diğer (Prostat, meme, over, mesane ve kolon karsinomu)	10

Ektopik ACTH sendromunda ACTH konsantrasyonları ve kortizol sekresyon oranları son derece yüksektir. Kilo kaybı, miyopati ve glikoz intoleransı önemli semptomlardır ve bu özelliklerin hipokalemik alkaloz ve periferal ödem ile birlikte bulunması teşhis için uyarıcı olmalıdır (3).

2.1.3.1.3. Ektopik CRH Sendromu

Ektopik CRH üretimi hipofiz bağımlı Cushing hastalığının çok nadir sebeplerindendir. Olgularda tanımlanan tümörlerin (genellikle bronşial karsinoid, medüller tiroid karsinomu, prostat karsinomu) sadece CRH ya da ACTH ile kombine CRH sekrete ettiği gösterilmiştir (12).

Ektopik CRH sendromunda hipofizin histolojik incelenmesinde adenom gösterilememiş olup kortikotrof hiperplazi saptanmıştır (3).

2.1.3.1.4. Makronodüler Adrenal Hiperplazi

Cushing hastalığı olan hastaların %10-40' ında bir ya da daha fazla nodül ile ilişkili bilateral adrenokortikal hiperplazi vardır. Hastalar genellikle ileri yaştadır ve semptomları uzun süredir devam etmektedir. Klasik CS kliniğine sahiptirler.

Patolojik olarak nodüller lobüle ve belirgin genişlemiştir ve internodüler hiperplazi bulunmaktadır. Makronodüler adrenal hiperplazinin (MAH) uzun süreli ACTH maruziyetinin sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu durum otonomi kazanmış adrenal adenom oluşumuna yol açmaktadır (3). Makronodüler adrenal hiperplazide ACTH seviyeleri nispeten düşük olabilse de, makronodüler adrenal hiperplazinin ACTH bağımlı CS'nin bir formu olduğu kabul edilmektedir. Cushing hastalığında, hastalarda %30'a varan oranlarda asimetrik adrenal hiperplazi olması nedeniyle yanlışlıkla primer adrenal tümör tanısı konulabilmektedir (3).

2.1.3.2. ACTH Bağımsız Sebepler

2.1.3.2.1. Kortizol Sekrete Eden Adrenal Adenom ve Karsinomlar

İyatrojenik nedenlerin dışında, adrenal adenomlar CS olgularının %10-15'inden sorumlu iken, karsinomlar ise %5'inden daha azından sorumludurlar. CS'li çocuklarda ise olguların yüzde 65'inde adrenal sebepler vardır (%15 adenom, %50 karsinom).

Siklik adenozin monofosfat (cAMP) bağımlı protein kinaz A (PKA) katalitik alt birimi kodlayan PRKACA mutasyonları (aktive edici L205R sıcak bölge mutasyonları) birçok

bağımsız grup tarafından adrenal adenomların yaklaşık %50'sinin nedeni olarak gösterilmiştir (13-16).

Hiperkortizolizmin özelliklerine ek olarak hastalar karın ya da bel ağrısından yakınabilirler ve bazı hastalarda fizik muayenede tümör palpe edilebilir. Adrenal karsinomlar mineralokortikoidler ve androjenler gibi diğer steroidleri de salgılayabilirler. Bu yüzden bayanlarda hirsutizm, klitoromegali, meme atrofisi, ses kalınlaşması ve ciddi akne gibi virilizasyon bulguları görülebilir (3).

2.1.3.2.2. Primer Pigmente Nodüler Adrenal Hiperplazi ve Carney Sendromu

ACTH bağımsız CS'li yaklaşık 100 olguda bilateral, küçük, pigmente nodüller raporlanmıştır. Patolojik olarak bu nodüller 2-4 mm çapında ve kesitlerde siyah ya da kahverengi görünümdedir. Nodüle komşu adrenal doku atrofiktir ve bu özellik makronodüler adrenal hiperplaziden ayırt edicidir. 30 yaşından genç kişilerde tipik CS'nin klinik özellikleri ile ortaya çıkar ve olguların %50'si ise 15 yaşından daha küçüktür.

Carney kompleksi olarak adlandırılan ailesel otozomal dominant varyant, mezenkimal tümörler (özellikle atrial miksoma), benekli kutanöz pigmentasyon, periferik sinir tümörleri, testis tümörleri, meme lezyonları, adrenal tümörler ve Growth hormon (GH) sekrete eden hipofiz tümörlerinden oluşur.

Carney sendromunda, protein kinaz A (PKA) düzenleyici alt birim tip IA (PRKAR1A) kodlayan gen mutasyonlarının anormal PKA sinyaline yol açtığı gösterilmiştir. Bazı vakalarda ise kromozom 2p16 tanımlanmıştır ancak altta yatan genetik mutasyon bilinmemektedir (17, 18).

2.1.3.2.3. McCune-Albright Sendromu

McCune-Albright Sendromunda fibröz displazi ve kutanöz pigmentasyon, tiroid, adrenal, hipofiz, gonadal hiperfonksiyon ile beraber görülebilir. En yaygın görülen endokrinopatiler ise puberte prekoks ve GH fazlalığıdır ancak bu sendromla beraber Cushing sendromu da bildirilmiştir (19). Altta yatan sorun, adenil siklaz ile ilişkili stimülatör G proteininin α-subünitesindeki somatik mutasyondur. Bu mutasyon G

proteininin aktivasyonuyla sonuçlanır ve adrenal bez seviyesinde devamlı bir ACTH uyarısı taklit edilir. Bu sendromda ACTH seviyeleri baskılanmıştır ve adrenal adenomlar oluşabilir (3).

2.1.3.2.4. Makronodüler Hiperplazi

Makronodüler adrenal hiperplazi ACTH bağımlı CS'de görülmesine rağmen, ACTH bağımsız makronodüler hiperplazi (AIMAH) ayrı olarak değerlendirilmelidir (20). Nodüller nonpigmente ve 5 mm çapından büyüktür, sıklıkla adrenaller masif olarak genişlemiştir. Çoğu olgu, adrenal korteks içinde anormal reseptör ekspresyonu temelinde açıklanmaktadır.

Yemekle indüklenmiş hiperkortizolizm, gastrik inhibitör polipeptide olan artmış adrenal yanıt, AIMAH'ın ilk sebebi olarak tanımlanmıştır. Aberan vasopressin V1, β-adrenerjik, lüteinizan hormon (LH), serotonin ve angiotensin 1 (AT1) reseptör ekspresyonu AIMAH ile ilişkili bulunmuştur (21).

2.1.3.2.5. İyatrojenik Cushing Sendromu

İyatrojenik CS'yi dışlamak için dikkatli bir ilaç öyküsü gereklidir. CS özelliklerinin gelişmesi doz, süre ve kullanılan kortikosteroidin gücüne bağlıdır. Bazı özellikler özellikle intraoküler basınç artışı, katarakt, benign intrakranial hipertansiyon, femur başı aseptik nekrozu, osteoporoz ve pankreatit iyatrojenik CS'de endojen CS'den daha sık olarak görülmektedir. Oligomenore, hirsutizm, amenore ve hipertansiyon ise daha az sıklıkta görülmektedir (3).

2.1.3.3. Hiperkortizolizmin Diğer Sebepleri

Cushing sendromunun klinik ve biyokimyasal özellikleri olup hiperkortizolemi diğer faktörlere sekonder olduğu takdirde, psödo-Cushing sendromu olarak adlandırılır. Altta yatan sebebin kaldırılması cushingoid durumun kaybolması ile sonuçlanır. Çeşitli sebepler tanımlanmıştır.

2.1.3.3.1. Alkol

Alkol ile ilişkili psödo-cushing sendromunda idrar ve plazma kortizol seviyeleri yüksektir ve deksametazon supresyon testinde baskılanma olmamaktadır. Plazma ACTH seviyeleri normal ya da baskılanmış bulunabilir. Bu durum nadir olmakla beraber, hastanın öyküsünde ağır alkol alımı ve kronik karaciğer hastalığının biyokimyasal ya da klinik kanıtları varsa alkol ile ilişkili psödo-Cushing sendromundan şüphelenilmelidir (22).

Herhangi bir sebebe bağlı kronik karaciğer hastalığı kortizolün bozulmuş metabolizması ile ilişkilidir. Bazı çalışmalarda alkolün direkt kortizol sekresyonunu uyardığı, arjinin vasopressin (AVP) seviyelerinin ise dekompanse karaciğer hastalığında yükseldiği ve HPA aksını uyardığı gösterilmiştir (3).

2.1.3.3.2. Obezite

Obez hastalarda kortizol sekresyonları hafif artmıştır. Veriler bunun HPA aksının aktivasyonu nedeni ile olduğunu düşündürmektedir. Ancak dolaşımdaki kortizol konsantrasyonları sürekli olarak normaldir ve idrar serbest kortizol konsantrasyonları normal ya da hafif artmış bulunabilir. Obez hastalarda inaktif kortizonu aktif kortizole çeviren 11- ß hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 (11- ß HSD-1) enziminde inhibisyon gösterilmiştir. Bu inhibisyon kortizolün mineralokortikoid reseptör artışı ile sonuçlanır. Artmış kortizol metabolizması kortizol sekresyonunda artış ile dengelenmektedir (23).

2.1.3.3.3.Depresyon

Nedeni bilinmemesine rağmen , depresyonlu hastalar CS'li hastalara benzer hormanal anormallikler sergileyebilir. Bu anormallikler psikiyatrik durumun düzeltilmesi üzerine geri dönüşümlüdür. Tersine, CS olan hastalarda depresyon sıktır ve dikkatli klinik ve endokrinolojik değerlendirme gereklidir (24).

2.1.4. Klinik Özellikleri

Cushing sendromunun klinik özellikleri glukokortikoid fazlalığının etkilerine, ACTH ve diğer proopiyomelanokortin (POMC) peptid ürünlerinin aşırı salgılanmasına bağlı

ortaya çıkar. CS'nin bulgularının ciddiyeti değişkenlik gösterir. Yalnızca serbest kortizol düzeyleri ile değil, aynı zamanda hastalık süresi ve belki de glukokortikoid etkisine duyarlılıkla ilişkilidir (25).

Karakteristik bufalo hörgücü, aydede yüz, ekstremiteler yerine supraklavikuler bölgede yağ depolanması gibi sentripedal yağ dağılımı jeneralize obeziteden çok daha spesifiktir. Geniş (>1 cm) ve mor strialar dermisin steroide bağlı incelmesini yansıtır. Cildin incelmesine ve kapiller frajiliteye bağlı çok sayıda spontan ekimozlar ortaya çıkar.

Cushing hastalığındaki hiperpigmentasyon, Addison hastalığı veya ektopik ACTH sendromundaki kadar çarpıcı olmasa da diğer bulgularla birleştirildiğinde Cushing hastalığı yönündeki şüpheleri arttırıp hiperkortizoleminin adrenal kökenli nedenlerden ayırımının yapılmasında faydalı olmaktadır. Hirsutizm ve akne adrenal androjenlerin artmış yapımına bağlı olarak gelişir. Oligomenore ve amenore, androjenlerin üreme aksı üzerine etkileri ve aynı zamanda libidonun da azalmasından sorumlu olabilecek gonodotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) glukokortikoidlerce baskılanması gibi çeşitli nedenlere bağlıdır.

Hipertansiyon ve glikoz intoleransı glukokokortikoid fazlalığına bağlı olarak gelişir. İmmünsupresyon, fırsatçı enfeksiyonlar ve yara iyileşmesinde gecikme morbiditeye neden olur. Depresyon gibi nöropsikiyatrik semptomlar Cushing sendromunda görülebilir. Tedavi edilmemiş hastalarda intihar sıklığında artış bildirilmektedir (25).

Tablo 3. Cushing sendromunda semptom ve bulguların prevalansı ve basit obez hastalar ile ayırıcı indeks kıyaslaması (3).

BULGULAR	HASTALARIN YÜZDESİ	AYIRICI İNDEKS
Kilo alma	91	
Menstrüel düzensizlik	84	**1,6**
Hirsutizm	81	**2,8**
Psikiyatrik disfonksiyon	62	
Sırt ağrısı	43	
Kas güçsüzlüğü	29	**8,0**
Fraktürler	19	
Saç dökülmesi	13	
Obezite -Trunkal -Jeneralize	97 46 55	 **1,6** **0,8**
Pletore	94	**3,0**
Aydede yüz	88	
Hipertansiyon	74	**4,4**
Morarma	62	**10,3**
Mor stria	56	**2,5**
Kas güçsüzlüğü	56	
Ayak bileği ödemi	50	
Pigmentasyon	4	
Diyabet -Aşikar -Bozulmuş glikoz tolerans testi	50 13 37	
Osteoporoz	50	
Renal taş	15	

2.1.5. Cushing Sendromunun Tanısı

2.1.5.1. Tükürük kortizol tayini

Kortizol binding globülin (CBG) tükrükte yoktur ve tükrük kortizol ölçümü hastanede yatış gerektirmeyen duyarlı bir alternatif yöntemdir. Tek bir gece yarısı tükürük kortizol düzeyinin tanısal doğruluğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Tükrük kortizol konsantrasyonu diürnal değişkenlik göstermektedir. Saat 8-9' da yaklaşık 5,6 ng/ml

(15,4 nmol/L) iken saat 23'de yaklaşık 1 ng/ml (2,8 nmol/L) olarak bulunmuştur (26-28)

Testin eşik değerleri kullanılan yönteme bağlı olarak değişmektedir. Bir çalışmada tükrük kortizol değerinin 2,0 ng/ml (5,5 nmol/L)' den yüksek olmasının CS tanısı için %100 sensitivite ve %96 spesifiteye sahip olduğu bildirilmiştir (26, 29, 30).

Önemli bir nokta, gece yarısı tükrük kortizolü yaş, diyabet, hipertansiyon gibi kardiyovasküler komorbid durumlarda artma eğilimindedir bu nedenle yaşlı popülasyonda ayrım gücü azalmaktadır (31).

2.1.5.2. İdrar kortizol tayini

24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımı iyi bir tarama testidir. Yüksek performans sıvı kromatografisi ve tandem mass spektrometrisi gibi spesifik yapısal tabanlı tahlil teknikleri altın standart olmaya başlamaktadır (25). Bu yöntem plazma serbest kortizol ölçümü ile bütünleşmiştir. Kortizol sekresyonu arttığı zaman CBG'nin bağlama kapasitesinin aşılması idrar serbest kortizolünde artışla sonuçlanır. Yaygın kullanımına rağmen idrar serbest kortizolü tükrük kortizolü ve deksametazon supresyon testlerinden daha az sensitiftir. Örnek toplamadaki hasta hataları ve özellikle adrenal adenomlardaki epizodik kortizol sekresyonlarından dolayı hastalar iki ya da üç ardışık örnek toplamalıdırlar. CS'li hastaların %8-15'inde normal değerler bulunabilmektedir (29, 32).

Uyanıkken ilk idrar numunesinde kortizol/kreatinin oranının ölçülmesi örnek toplanması için zaman ihtiyacını ortadan kaldırır ve özellikle siklik CS'den şüphelenildiğinde tarama testi olarak kullanılabilir (33). Tekrarlayan ölçümlerde kortizol/kreatinin oranının 25 nmol/mmol'ün üzerinde olması hiperkortizolizmin göstergesidir (3).

2.1.5.3. Deksametazon Supresyon Testleri (DST)

2.1.5.3.1. Düşük Doz Deksametazon Supresyon Testleri

Normal kişilerde glukokortikoidlerin suprafizyolojik dozlarda alınması ACTH ve kortizol sekresyonunun baskılanması ile sonuçlanır. CS'de sebep ne olursa olsun düşük doz deksametazon verildiğinde baskılanma olmaz (34).

Bir gecelik test faydalı bir ayaktan tarama testidir ve 1 mg deksametazon saat 23'de verilir, normal yanıt ertesi gün sabah saat 8-9'da ölçülen plazma kortizol seviyesinin 50nmol/L (<1,8 µg/dl)'den daha az olmasıdır. 1 mg deksametazon supresyon testi yüksek duyarlılığa sahiptir (%95) ancak spesifitesi azdır bu nedenle daha ileri inceleme gereklidir (34, 35).

48 saatlik düşük doz deksametazon testinde test her 6 saatte bir toplam sekiz doz olarak 0,5 mg deksametazon verilmesini ve son dozdan 2 veya 6 saat sonra plazma kortizol seviyesinin ölçülmesini içerir. Deksametazon sonrası plazma kortizol seviyesi 50nmol/L (<1,8 µg/dl)' nin altında olmalıdır. Bu testte, %97-100 gerçek pozitif oranı ve %1'den daha az bir yanlış pozitif oranı olduğu bildirilmiştir (35).

2.1.5.3.2. Yüksek Doz Deksametazon Supresyon Testleri

2 mg deksametazon 48 saat süresinde her 6 saatte bir verilir, plazma ya da idrar serbest kortizolü 0. ve 48. saatte ölçülür. Plazma kortizolünün yüzde 50'den fazla supresyonu pozitif yanıt olarak tanımlanır (3).

Yüksek doz deksametazon supresyon testi ACTH bağımsız ve ACTH bağımlı Cushing sendromu nedenlerini ayırt etmek için ve ACTH bağımlı CS'nin hipofizer ve ektopik nedenlerini ayırmak için kullanılır. Kortizol fazlalığının adrenal nedenleri otonom ve ACTH bağımsız oldukları için, plazma ve idrar kortizolü seviyeleri yüksek dozlarda bile deksametazon supresyonundan etkilenmezler. CS'nin hipofiz ve ektopik nedenlerinin ikisi de ACTH bağımlıdır, fakat yüksek doz deksametazona farklı cevap verirler. Hipofiz adenomları glukokortikoid inhibisyonu için değişmiş bir cevap eşiğine sahiptirler fakat yüksek doz deksametazona kısmi cevap verebilirler. Ancak her zaman ayırt edici olmamaktadır (25).

2.1.5.4. Plazma ACTH Ölçümü

Bu test ACTH bağımlı sebepleri ACTH bağımsız sebeplerden ayırt eder. Cushing hastalığında hastaların %50'sinde saat 09 ACTH seviyesi normal sınırlardadır (9-52 pg/mL). ACTH değerleri ektopik ACTH sendromunda genellikle (90 pg/mL)' den yüksektir. Adrenal tümörlü hastalarda, plazma ACTH seviyeleri saptanamaz düzeydedir (<5 pg/ml). MAH'da ACTH seviyelerinin düşük-normal saptanması sıkıntılıdır ve

asimetrik nodüler hiperplazi, adrenal adenom tanısına yol açarak uygunsuz adrenalektomi yapılabilir (3).

2.1.6. Tedavisi

Cushing sendromunun kesin tedavisi aşırı ACTH veya kortizol salgılayan lezyonun cerrahi rezeksiyonudur. ACTH bağımlı Cushing sendromunda cerrahi başarısız olursa veya yapılamazsa, bilateral adrenalektomi diğer seçenektir. Tecrübeli bir nörocerrahın ellerinde yapılan transsfenoidal rezeksiyon, Cushing hastalığı olan bir hastada %90 kür şansı ile en iyi tedavi yöntemidir. Eğer ilk cerrahi küratif değilse, nükslerde ve makroadenomlarda başarılı bir sonuç daha az olasıdır. Remisyon için gerekli kriterlerde anlaşmazlıklar vardır. Her ne kadar düşük postoperatif kortizol seviyesi ümitlendirici olsa da sonraki rekürrensleri dışlamaz. Eğer rekürrens gelişirse ek rezeksiyon ve alternatif tedavi düşünülmelidir. Destekleyici medikal tedavi ile hipofiz bezine yapılan radyasyon tedavisi, cerrahi yapılamayan hastalarda, Nelson sendromu ve rekürren hastalık için yüksek riskli hastalarda kortizol seviyelerini normale çevirmek için iyi bir seçenektir. Genellikle günlük 200 rad'lık yükseltmelerle 4500 santigray (cGy)'e kadar çıkan dozlar halinde verilir. Radyoterapinin dezavantajları tam cevap için geçen sürenin (10 yıla kadar) uzun olması ve hipopituitarizm olasılığıdır.

Ektopik ACTH sekresyonu olan hastalar tümör rezeke edilebilirse ve metastatik değilse tedavi edilebilirler. Aksi halde, bilateral adrenalektomi veya medikal tedavi tercih edilir. Hasta tedavi maliyetini karşılayamadığında, medikal toksisite, uzun dönemli medikal tedavinin fizyolojik yan etkileri olduğunda veya hiperkortizolizmin hızlı düzeltilmesi gerekiyorsa bilateral adrenalektomi uygundur. Bilateral adrenalektomi; ketakonazol (1600 mg) ve metiraponun (2 gr) maksimum dozlarına rağmen normal kortizol düzeyi sağlanamayan hastalarda da tercih edilebilir.

Malign olmayan primer adrenal nedenli CS; tek taraflı veya bilateral olmasından bağımsız olarak anormal dokunun rezeksiyonu ile tedavi edilebilir. Laparoskopi erişkinler ve çocuklar için tercih edilen yaklaşımdır. Cerrahi, adrenal kanser tedavisinde köşe taşıdır. Primer lezyonları, lokal rekürrensleri, hepatik, torasik ve intrakranial metastazları rezeke etmek için birden fazla operasyona ihtiyaç olabilir. Mitotan ile adjuvan adrenolitik tedavi kematerapötik fayda sağlayabilir (36).

2.2. CUSHİNG SENDROMUNDA MORTALİTE VE MORBİDİTE

2.2.1. Mortalite

Cushing sendromunda mortalite üzerine yapılan çalışmalarda homojen olmayan sonuçlar bildirilmiştir. CS'li hastalarda mortalite üzerine bir dizi çalışma analiz edilmiştir. Bu çalışmalarda CS'li hastalarda standartlaştırılmış ölüm oranı (SMR) 0,98-9,3 arasında değişmektedir (4, 37-46). 6 çalışmada SMR normal popülasyondan anlamlı derecede farklı iken bu çalışmalarda SMR 2,39-9,3 aralığında bulunmuştur (37, 41-44, 46). 5 çalışmada ise normal popülasyona benzer sonuçlar bildirilmiştir (4, 38-40, 45). Ayrıca bu çalışmaların 8 tanesinde cerrahi olan hastalarda mortalite değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda cerrahi sonrası hastalığı devam edenlerde yüksek mortalite olduğu gösterilmiştir (4, 40-46). Hipofiz cerrahisi sonrası hastalığı remisyonda olanlarda ise mortalite oranları genel popülasyona benzer bulunmuştur (4, 40, 41, 43, 45). Ancak bu önceki çalışmaların aksine Birleşik Krallık'ta yapılan üç farklı retrospektif çalışmada hipofiz cerrahisi sonrası hastalığı remisyonda olan hastalarda artmış mortalite oranlarının devam ettiği raporlanmıştır (42, 44, 46). CS'de enfeksiyon hastalıkları ve bunu izleyen sepsis mortalite üzerine önemli bir rol oynuyor gibi görünse de mortalitenin majör sebebi kardiyovasküler olaylardır (4, 37-46).

2.2.2. Kardiyovasküler Hastalıklar

Cushing sendromu kronik kortizol fazlalığının yol açtığı klinik bir durum olup artmış kardiyovasküler morbidite ve vasküler olaylar ile ilişkilidir (29, 47, 48).

2.2.2.1. Vasküler Hastalıklar

Cushing sendromu ile ilişkili başlıca vasküler değişiklik arteryal aterosklerozdur (49). Endojen hiperkortizolizm (Cushing sendromu) ve suprafizyolojik dozlarda glukokortikoid alımı hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı ve artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir (50). Bir çok deneysel çalışma glukokortikoidlerin fazlalığının direkt kardiyovasküler etkilerinin olduğunu göstermiştir. Bunlar arasında renin-anjiotensin sistemi, sempatik sinir sistemi ve endotelin sisteminde artma, nitrik oksit (NO) sentezi ve kallikrein-kinin sisteminde azalma bulunmaktadır (51).

Cushing sendromlu hastalarda, Cushing hastalığı ve adrenal CS olan hastalar dahil, multiple vasküler lokalizasyonlarda artmış duvar kalınlığı ve artmış aterosklerotik plak prevalansı bildirilmiştir (52). CS'li hastalarda koroner arteryal sistemde artmış aterosklerotik plak prevelansı gösterilmiştir (53). Karotis intima media kalınlığı (KİMK) ve karotis plaklarının karotis ultrasonografisi ile değerlendirilmesi subklinik aterosklerozun derecesinin tespitinde faydalıdır. KİMK ve karotis plakları subklinik aterosklerozun bir belirteci olarak kabul edilir ve koroner ve serebrovasküler olayları öngörebilir. Mevcut çalışmaların sonuçlarına göre CS hastalarında KİMK'in arttığı gösterilmiştir (52, 54). CS hastaları erken aterosklerozun yüksek derecesine sahiptirler ve uygun tedavi ile bu hastalardaki vasküler değişiklikler geri döndürülebilir (51). CS'li hastalarda vasküler kompliyansta azalma olduğu bilinmektedir ve endotelin, homosistein, vasküler endotelyal faktör, adrenomedullin, hücre adezyon molekülleri gibi endotelyal disfonksiyonun humoral belirteçlerinin damar etrafında fibrozis, vasküler endotelyal proliferasyon ve düz kas proliferasyonundan sorumlu olduğuna inanılmaktadır (55-57).

2.2.2.1.1. Akım Aracılı Dilatasyon (AAD)

Akım aracılı dilatasyon (AAD) iletim tipi arterlerin artmış kan akımına maruz kaldığında, artmış damar duvarı stresine cevap olarak genişleme yanıtını ve endotel bağımlı disfonksiyonunu gösteren bir yöntemdir. Damar lümeninde kan akımı arttığında normal damarlar genişleyerek cevap vermektedir. Bu cevabı ilk tarifleyen kişi Schretzenmayer'dir. Azalmış AAD yanıtı endotel disfonksiyonu gösterir (58-60). Endotele bağımlı vazomotor fonksiyonun tayininde brakiyal arterden ultrasonografik olarak akım ölçümü ilk kez 1992'de Celermajer ve arkadaşları tarafından tarif edilmiş ve noninvazif bir yöntem olarak kabul görmüştür. CS'li hastalarda AAD daha düşük bulunmuştur (61).

2.2.2.1.2. Arteryal Sertlik

Kolajen ve elastin arterial stabilite, esneklik ve kompliyansta önemli rol oynamaktadır. Bunların yavaş fakat düzenli olarak yapımı ve yıkımı sayesinde elastin ve kolajenin miktarı sabit bir düzeyde kalır. Bu dengenin bozulması sonucu anormal kolajen yapımında artma ve elastin miktarında azalma olur. Kolajen elastin dengesinin bozulması ve kolajen yönüne dönmesi arterial sertliğe katkıda bulunur. Lümen içi

basınç artışı ve hipertansiyon kolajen yapımını arttırır. Artmış arteryal sertliği olan damarların intima tabakalarının histolojik olarak incelenmesinde anormal ve dizilimi bozulmuş endotel hücreleri, artmış kolajen, bozulmuş ve parçalanmış elastin, düz kas hücre infiltrasyonu, makrofaj ve mononükleer hücreler, artmış matriks metalloproteinazlar, intraselüler adezyon molekülleri ve sitokinler görülmüştür (62-64). Glikolizasyon ürünleri immunoglobulin reseptörleri aracılığıyla stres sinyallerini ve inflamatuar cevabı stimüle ederek okside radikallerin, proinflamatuar stokinlerin, büyüme faktörlerinin ve hücresel adezyon moleküllerinin yapımını artırır. Bu medyatörler matriks metalloproteinazlar aracılığıyla arteryal sertliği artırırlar, endotel disfonksiyona neden olurlar, vasküler hasara cevabı azaltırlar, anjiogenezi etkilerler ve aterosklerotik plak oluşumunu provake ederler (65). Faggiano ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CS'li hastalarda karotis arterde artmış arteryal sertlik ve aterosklerotik plak sıklığında artış gösterilmiştir (66).

2.2.2.2. Sistemik Arteryal Hipertansiyon

Mevcut verilere göre hipertansiyon (HT) endojen CS'li yetişkin hastaların % 70-85'inde, pediyatrik hastaların %50-78'inde, ekzojen kortikosteroidler ile uzun dönem tedavi edilen hastaların ise yaklaşık %20'sinde görülmektedir (67, 68). CS ilişkili HT gelişimine renin-anjiotensin sistemi (RAS), minerolokortikoid aktivite, sempatik sinir sistemi ve vazoregülatuar sistem katkıda bulumaktadır. RAS CS'de en yoğun olarak araştırılan sistemdir. Anjiotensinojen hepatik sentez stimülasyonundan dolayı artmışken renin ise CS ile ilişkili artmış mineralokortikoid aktiviteden dolayı normal ya da baskılanmış bulunabilir (69, 70). Anjiotensin II seviyeleri normal olarak bulunmuştur ancak anjiotensin II reseptör sayısı artmıştır. CS'li hastalarda anjiotensin II infüzyonuna artmış vazopressör yanıt tanımlanmıştır. Ekzojen kortikosteroid uygulaması renin supresyonu ile ilişkiliyken endojen CS'de kompansatuar mekanizmalar gözlenmediği için renin uygunsuz olarak normal bulunmaktadır. Bu durum uzun süreli hiperkortizolizmin anjiotensin sinyal disregülasyonuna yol açtığını düşündürmektedir. CS'de anjiotensin yolaklarıyla ilgili bu açık kanıtlar bunun ilk farmakolojik hedef olması gerektiğini düşündürmektedir (51).

Minerolokortikoid reseptörleri nükleer resöptör olup esas olarak renal seviyede eksprese olurlar. Kortizol ve aldosteron eşit afinite ile bağlanabilirler. Bağlanma selektivitesi

renal kortekste bulunan 11- ß hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 (11- ß HSD-2) tarafından düzenlenir. Bu enzim kortizolün kortizona deaktivasyonunu katalizler. Şiddetli CS'de artmış kortizol seviyeleri 11- ß HSD-2'nin koruyucu rolünü bastırarak fonksiyonel mineralokortikoid fazlalığına yol açar. Mineralokortikoid reseptör hiperaktivasyonu sodyum retansiyonu ve potasyum ekskresyonu ile HT gelişimine neden olur (71). CS'li hastalarda HT patogenezinde öne sürülen bir mekanizma da ß reseptör agonistlerine duyarlılıktaki artıştır. Potent bir vazokonstriktör olan endotelin-1 glukokortikoid fazlalığından kaynaklanan prematür ateroskleroz ve HT ile ilişkilendirilmiştir (72). Kan basıncı ve kortizol seviyeleri ile korelasyon göstermemesine rağmen sadece bir çalışmada CS'li hastalarda endotelin-1 artışı bulunmuştur (73).

2.2.2.3. Tromboz

Cushing sendromu artmış venöz tromboemboli riski ile ilişkilidir. CS'de venöz tromboemboli insidansı normal popülasyona göre 10 kat artmıştır. Hipofiz bağımlı CS'de postoperatif dönemde venöz tromboemboli riski majör ortopedik cerrahiye benzer bulunmuştur. Bu durum fibrinojen, faktör VIII ve Von Willebrand Factor gibi prokoagülan faktörlerin artmasına ve bozulmuş fibrinolitik kapasite ile ilişkilidir. Plazminojen aktivatör inhibitör tip 1, trombinle aktive fibrinoliz inhibitörü ve α2-antiplazmin konsantrasyonları azalmıştır. Bu değişiklikler aktive parsiyal tromboplastin zamanında kısalma ve fibrinolitik potansiyelde azalma ile sonuçlanır (74).

2.2.2.4. Kardiyak Hastalıklar

Vasküler sistemin aksine CS'de kardiyak morfoloji ve performans geniş olarak çalışılmamıştır. CS'de anormal sol ventrikül geometrisinin artmış sol ventriküler kitle ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. CS'li hastalarda yapılan ekokardiyografik (EKO) değerlendirmede, aktif CS'li hastaların %70 kadarında anormal sol ventrikül kitle bulguları gösterilmiştir. % 42 hastada konsantrik hipertrofi, %23 hastada konsantrik remodeling gösterilmiştir (75, 76). Bu yapısal anormallikler diyastolik disfonksiyon ya da normal diyastolik fonksiyonlar ve korunmuş sistolik fonksiyonlar ile ilişkilidir. Bu değişikliklerin kan basıncı değişiminden bağımsız olarak hastalık remisyonu ile kısmen ya da tamamen normale döndüğü bildirilmiştir (75, 76). CS'li hastaların yaklaşık yarısında artmış sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ), interventriküler septum kalınlığı ve

posterior duvar kalınlığı gösterilmiştir. Bir çok çalışmada CS'li hastalarda diyastolik değerlendirme yapılmış olup ekokardiyografi ile azalmış erken/ geç (E/A) diyastolik doluş tepe hızları oranı bildirilmiştir (76-78). CS hastalarında kalp hızı variyabilitesindeki sempatovagal dengenin değişimi sessiz aritmiler ve myokardial iskemi gibi artmış kardiyak olaylarla ilişkilidir (79). Özellikle tedavi edilmiş genç ve bayan CS hastalarında koroner arter hastalığı prevelansı artmıştır ve bu hastalarda myokard enfarktüs riski tedavi sonrası uzun dönemde bile devam etmektedir (80).

2.2.3. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olup toplumun yaklaşık %20'sini etkilemektedir. Viseral obezite, hipertansiyon, insülin resistansı ve dislipidemi ile tanımlanan bu durum CS'li hastalardaki yaygın özellikleri oluşturur. Abdominal obezite, azalmış periferal insülin duyarlılığı ve hepatik insülin sekresyonu ile ilişkilidir. İnsülin direnci metabolik sendrom gelişiminde ön koşuldur. Hiperkortizolizm durumunda insülin rezistansı ve abdominal obezite, glukoneogenezi uyararak metabolik sendroma neden olur. İnsülin direnci ve metabolik sendromun kısa ve uzun dönem hastalık remisyonundan sonra kısmen kalıcı olduğu ortaya konulmuştur. Cushing hastalığında hastalık remisyonu sonrasında hipertansiyon hastaların %40'ında, obezite ya da aşırı kilo %70'inde, glikoz intoleransı ya da diabetes mellitus %60'ında, dislipidemi %30'unda devam etmektedir (81-83).

2.2.4. Nöropsikiyatrik Bozukluklar ve Uyku bozuklukları

2.2.4.1. Nöropsikiyatrik Bozukluklar

Cushing sendromunun en önemli psikiyatrik komplikasyonu depresyon olup hastaların %50-80'inde görülmektedir. CS'li hastalarda depresyon düzensiz aralıklarla tekrarlayabilir. Aralıklı olarak alevlenme atakları görülebilir. Şiddetli yorgunluk, halsizlik ve aşırı uyku da dahil olmak üzere, stres sisteminin hipoaktivasyonunun varlığı ile karakterize atipik depresyon prevelansı da yüksektir. Psikoz görülebilir, manik ve hipomanik epizotlar hastaların %30'unda, anksiyete ve panik bozukluklar ise %79 ve % 53'ünde görülür (84, 85)

Nörokognitif bozukluklar da CS ile ilişkili olabilir. Hastalarda görsel ve mekansal bilgi, akıl, sözel öğrenme ve dil performans bozuklukları bildirilmiştir. Azalmış beyin volümü ve hipokampal formasyon volümü gibi santral sinir sisteminde morfolojik değişiklikler görülmektedir. Kognitif fonksiyonların yer aldığı yapılar glukokortikoid reseptörleri bakımından zengin olup kortizol fazlalığına duyarlıdırlar. Uzun vadeli çalışmaların sonuçları, merkezi sinir sistemi üzerinde önceki kortizol fazlalığının geri döndürülemez etkileri olduğunu göstermiştir (86).

2.2.4.2. Uyku bozuklukarı

Cushing sendromlu hastaların üçte birinde obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) gelişmektedir (87, 88). CS'li hastalardaki OUAS'ın viseral obezite ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir fakat obeziteye sekonder ya da kortizolün direkt etkisinden olup olmadığı net değildir. OUAS zayıf ektopik CS'li hastalarda da tanımlanmıştır (89). CS'li hastalarda kilo alımı, bel, boyun ve kafa oransızlığının OUAS'a yol açtığı varsayılmaktadır. Ayrıca bu duruma hiperkortizolizmde yaygın görülen miyopati ve miyopatik değişikliklerin katkıda bulunduğu düşünülmektedir (90). CS ve OUAS, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve kortizol sirkadiyan ritim değişiklikleri ile beraberdir (91). Yapılan çalışmalarda OUAS'ın da hipotalamus-hipofiz-adrenal korteks aksını aktive etiği gösterilmiştir (92).

HPA aksı ve uyku yapısı arasında çift yönlü, sıkı bir ilişki bulunmaktadır. Çalışmalarda hipotalamik paraventriküler çekirdekten salgılanan CRH'nın uyanıklığı ve yüzeysel uykuyu arttırdığı, yavaş dalga uykusunu (SWS) ise azalttığı gösterilmiştir (91). Sağlıklı gönüllülerde, CRH ve AVP'nin hipofiz-adrenal aks üzerine uyarıcı etkisi, uykunun ilk yarısında inhibe olmaktadır, maksimum uyarı ise geç uyku döneminde görülmektedir. CS hastalarında kortizol salgılanmasındaki bu sirkadiyan ritim bozulmuştur. CS hastalarında ortalama kortizol sekresyonu uykunun ilk ve ikinci yarısında hemen hemen aynıdır. CS'de hipofiz-adrenal sekresyonun erken uyku inhibisyonu bozulduğu için sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında uykuda, erken uyku döneminde geç uyku döneminden daha belirgin bir fark vardır (93).

Hiperkortizolizm ve uyku nitelik ve niceliğindeki değişiklikler arasındaki ilişki tam olarak incelenmemiştir. Aslında, sadece birkaç çalışmada polisomnografi kullanılarak CS'li hastalarda uyku değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda, azalmış yavaş dalga uykusu,

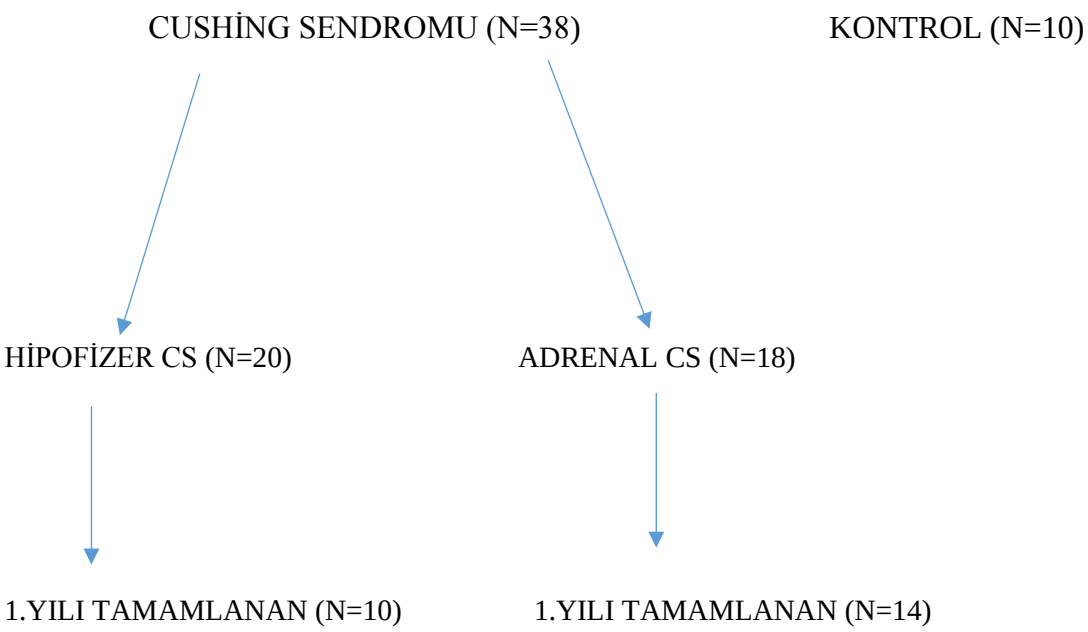
artmış uyku latansı, REM latansında kısalma, REM yoğunluğunda artış bildirilmiştir (87, 94). CS'li hastalarda OUAS olmaksızın anormal REM paterni ile bozulmuş uyku yapısı gösterilmiştir ve bu durum majör depresyonlu hastaların uyku bozukluğuna benzer bulunmuştur (95).

3. GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM

Çalışma 1 Aralık 2012 ve 1 Haziran 2016 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı'na başvuran yaşları 18-65 arasında olan 38 CS hastası ile kontrollü prospektif olarak yapıldı. Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurul onayı (Etik kurul karar no:2013/155 Tarih:05. 03. 2013) ve Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu onayı (Proje kodu: TTU-2013-4566) alındı. Çalışmaya dahil olan gönüllülere uygulanacak işlemler hakkında bilgi verildi ve yazılı onam formu alındı.

Çalışmaya alınan 38 CS hastasının 20'si ACTH bağımlı hipofizer Cushing sendromu, 18'i ACTH bağımsız adrenal Cushing sendromu olarak değerlendirildi. 20 ACTH bağımlı hipofizer CS hastasının 2'si daha önce hipofiz operasyonu olmasına rağmen hastalığı aktif haldeydi, bu nedenle bu hastalara bilateral adrenalektomi operasyonu yapıldı. 15'ine transsfenoidal cerrahi yapıldı. 3 hasta ise kendilerine operasyon önerildiği halde hipofiz cerrahisini kabul etmediler. Transsfenoidal cerrahi uygulanan hastalardan 4'ünde operasyon sonrası remisyon olmadığından bu hastalara bilateral adrenalektomi operasyonu yapıldı. 18 ACTH bağımsız adrenal CS hastasına ise laparoskopik adrenalektomi yapıldı. Bu hastalardan 3'üne bilateral makronodüler hiperplazi nedeniyle bilateral, diğerlerine ise adrenal adenom nedeniyle tek taraflı adrenalektomi yapıldı. Çalışmaya alınan 38 hastanın 24'ünün belirlenen sürede tedavi sonrası 1 yılı tamamlandı. 1. yıl değerlendirmeleri tamamlanan 24 hastanın 14'ü adrenal CS, 10'u hipofizer CS idi. Tedavi sonrasında hastaların 3'ü HPA aksı baskılı olduğundan, 7'si ise bilateral adrenalektomi nedeniyle steroid tedavisi almaktaydı. Diğer hastalar CS açısından remisyondaydı. Hipofizer CS'li 3 hastanın 1. yılda 2 mg

deksametazon supresyon sonrası kortizol düzeyleri sırasıyla 2.30 (µg/dL), 1.97 (µg/dL) ve 2.32 (µg/dL) idi. Ancak klinik tablolarının belirgin düzelmiş olması ve hipofizde görülen bir lezyon olmaması sebebiyle bu 3 hasta izleme alındı.



Şekil 1. Hastaların alımı, izlemi ve gruplandırılmasının genel özeti.

3.1. RUTİN ANALİZLER

Çalışmaya alınan CS olan 38 hasta tedavi öncesinde yüzde yuvarlaklaşma, kilo artışı, ense ve omuz bölgesinde yağlanma, yüzde kızarıklık, kolay morarma, kas güçsüzlüğü, tüylenme, kan basıncı yüksekliği, terleme, çarpıntı, menstrüasyon öyküsü, erektil disfonksiyon, psikolojik sorunlar, halsizlik, ek hastalık, ilaç kullanımı, sigara ve alkol kullanımı öyksü açısından sorgulandı.

Hastalardan tedavi öncesi açlık kan şekeri (AKŞ), total, LDL, HDL kolesterol, trigliserid, hemoglobin A1c (HbA1c) olmak üzere biyokimyasal tetkikler alındı. TSH, sT4, sT3, FSH, LH, prolaktin, kadınlarda östradiol (E2), erkeklerde total testosteron, bazal kortizol, ACTH ve IGF-1 olmak üzere bazal hipofiz hormonları düzeyi gönderildi. Hastalar hipofiz hormon eksikliği yönünden bazal hormonlar gerektiğinde dinamik testlerle değerlendirildi. Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), androstenedion, 17-

hidroksiprogesteron (17-OH P) ve 11-deoksikortizol (11-S) düzeyleri çalışıldı. Bilinen DM öyküsü olmayan hastalara oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. 24 saatlik idrarda idrar serbest kortizolü, gece saat 24:00 tükrük ve serum kortizolü gönderildi. Vücut kompozisyon analizi yapılarak beden kitle indeksi (BKİ), vücut yağ oranı, vücut yağ kitlesi ve gövde yağ oranı hesaplandı, bel ve boyun çevresi ölçümü yapıldı. Hasta grubuna bu incelemeler tedaviden 1 yıl sonra tekrarlandı.

Kontrol grubuna ise hastalarda olduğu gibi vücut kompozisyon analizi yapılarak BKİ, vücut yağ oranı, vücut yağ kitlesi ve gövde yağ oranı hesaplandı. AKŞ, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, HbA1c olmak üzere biyokimyasal tetkikler alındı. TSH, sT4, sT3, FSH, LH, prolaktin, kadınlarda östradiol, erkeklerde total testosteron, bazal kortizol, ACTH ve IGF-1 olmak üzere bazal hipofiz hormonları düzeyi gönderildi. Gönüllüler hipofiz hormon eksikliği yönünden değerlendirildi. Kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülere hiperkortizolizmi dışlama amacıyla 1 mg deksametazon supresyon testi yapıldı.

Tetkikler Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gülser-Dr. Mustafa Gündoğdu Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı. sT3, sT4, TSH, PRL, FSH, LH, estradiol, total testosteron ve kortizol (serum ve tükrük kortizolü), RocheCobas C8000 serisinden e 602 modülünde ECLIA (Elektro-kemiluminesan immünoanaliz) yöntemiyle çalışıldı. IGF-1 ve ACTH Immulite 2000 cihazında çalışıldı. ACTH katı fazlı, iki bölgeli ardışık immünometrik kemilüminesans yöntemi ile; IGF-1, katı fazlı, enzim işaretli immünometrik kemilüminesans yöntemi ile ölçüldü. DHEAS Roche marka kitle Cobas E602 cihazında ECLIA yöntemi ile; androstenedion Siemens marka kitle İmmulite 2000 XPi cihazında kemilüminesan yöntemle; 17-OH P ve 11-S ise radyoimmünoassay (RIA) yöntemi ile çalışıldı. İdrar kortizolü sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometrisi yöntemi ile Shımadzu marka LCMS- 8030 kütle spektrometresi cihazında Ankalab laboratuvarında çalışıldı.

3.2. KARDİYOVASKÜLER VE ENDOTEL FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya alınan hasta ve gönüllülere kardiyovasküler sistemi değerlendirmek için ekokardiyografi, 24 saatlik holter elektrokardiyografi, 24 saatlik ambulatuar kan basıncı

ölçümü, KİMK ve AAD ölçümü yapıldı. Hasta grubuna bu incelemeler tedaviden 1 yıl sonra tekrarlandı.

Çalışmaya alınan tüm katılımcılar 2.5-MHz transduserin kullanıldığı GE-Vingmed Vivid 7 sistem ekokardiyografi cihazı ile değerlendirildi. Ekokardiyografik inceleme, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerilerine uygun olarak sol lateral dekübit pozisyonda yapıldı. Parasternal uzun aks görüntüsünden M-mode çubuğu mitral yaprakçıkların hemen altından geçecek şekilde sol ventrikül sistolik çapları (LVSÇ) ve sol ventrikül diastolik çapları (LVDÇ), interventriküler septum (IVS), posterior duvar kalınlıkları (PWD) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ölçüldü. Mitral E dalgası, mitral A dalgası ve bunların oranı (mitral E/A), izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT), doku doppler yöntemi ile bakılan KİMK ve AAD ölçümleri yapıldı. KİMK sağ ana karotis arterden ölçüldü.

AAD değeri hesaplanırken brakiyal arter çapı ekokardiyografi cihazı kullanılarak ölçüldü (bazal çap). Daha sonra dominant kol antekübital fossa aşağısına sarılan manşon sistolik değerin üstünde bir basınçla şişirildi ve 3-5 dakika boyunca kol iskemik kalacak şekilde arteryal akım engellendi. Manşon basıncı indirildikten 60 saniye sonra brakiyal arter çapı tekrar ölçülerek reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan AAD yüzde olarak değerlendirildi. AAD şu formül kullanılarak hesaplandı:

AAD = % (hiperemik akım sonrası ortalama çap - bazal çap)/Bazal çap

24 saatlik Holter elektrokardiyografi değerlendirilmesinde The NorthEast Monitoring inc. DR200/HE model (Maynard, MA, A.B.D.) Holter cihazı kullanıldı. Cihaz Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yılmaz-Mehmet Öztaşkın Kalp Hastanesi EKG-Holter Bölümü'nde takıldı. 24 saatlik kayıtlar alındı. Sonuçlar ventriküler atım sayısı, ortalama kalp hızı, minimum kalp hızı, maksimum kalp hızı, pause sayısı, ventriküler tek atım sayısı, ventriküler çift atım sayısı, sinüs taşikardisi (ST), supraventriküler taşikardi (SVT), ventriküler taşikardi (VT), ventriküler ekstrasistol (VES), atrial ekstrasistol (AES), normal sinüs ritmi (NSR) ve pause olup olmaması açısından değerlendirildi.

24 saatlik ambulatuar kan basıncı takibi için IEM Mobil-o-Graph NG marka (Stolberg, Almanya) ambulatuar kan basıncı izleme cihazı kullanıldı. Cihaz Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yılmaz-Mehmet Öztaşkın Kalp Hastanesi EKG-Holter Bölümü'nde

takıldı. 24 saatlik kayıtlar alındı. Sonuçlar sistolik kan basıncı ortalaması, diastolik kan basıncı ortalaması, ortalama arteryel basınç (OAB), gün içi sistolik kan basıncı ortalaması, gün içi diastolik kan basıncı ortalaması, gün içi OAB, gece sistolik kan basıncı ortalaması, gece diastolik kan basıncı ortalaması ve gece OAB açısından değerlendirildi.

3.3. UYKU DEĞERLENDİRİLMESİ

3.3.1. Polisomnografi

Çalışmaya alınan hastalara bazal ve tedaviden sonra 1. yılda, gönüllülere ise bazalde polisomnografik değerlendirme yapıldı. PSG çekimleri Grass Telefactor® marka cihaz ile yapıldı. Takılan elektrotlar elektroensefalografi, elektrookülografi, elektromiyografi (çene, bacak), thermistör, nazal kanül, horlama sensörü, toraks ve abdomen kemeri, elektrokardiyografi, oksijen satürasyon probu idi. Çekim 23.00-07.00 saatleri arasında Nöroloji Uyku Laboratuvarı'nda yapıldı. Tüm katılımcıların kendi uykularında çekim gerçekleşti. Katılımcıların raporlarında; uyanıklık sayısı, toplam uyku süresi, ilk uykudan sonraki toplam uyanıklıkların süresi, uyku latansı (çekim başladıktan sonra uykuya kadar geçen süre), REM uyku latansı (uykuda ilk REM dönemine girene kadar geçen süre), uyku etkinliği (yatakta geçirilen sürenin ne kadarını uyuyarak geçirdiğinin yüzdesi), evre N1 oranı (NonREM evre 1 oranı), evre N2 oranı (NonREM evre 2 oranı), evre N3 oranı (NonREM evre 3 oranı), evre R oranı (uykudaki REM dönemi oranı), uyanıklık reaksiyonu indeksi, apne hipopne indeksi (uykunun 1 saatindeki apne ve hipopnelerin sayısı), ortalama O_2 satürasyonu, minimum O_2 satürasyonu, O_2 satürasyonunun %88 ve altında olduğu toplam süre, periodik bacak hareketi indeksi (uykunun 1 saatindeki periodik bacak hareketlerinin sayısı), ortalama kalp hızı, minimum kalp hızı ve maksimum kalp hızı verileri elde edildi.

3.3.2. Epworth Uykululuk Skalası

Çekimden önce hastalara gündüz aşırı uykululuk değerlendirmesi için tüm dünyada standart olarak kullanılan Epworth uykululuk skalası uygulandı. Epworth uykululuk skalası'nda sekiz adet günlük aktivite esnasında uykuya yatkınlık sorgulandı. Bireylerin; oturup okurken, televizyon seyrederken, hareketsiz bir şekilde toplulukta otururken (tiyatro, toplantı gibi), bir saat mola vermeksizin yapılan bir araba

yolculuğunda, şartlar uygun olduğunda bir öğleden sonra dinlenmek için uzanırken, bir kişi ile oturup konuşurken, alkol almadığı bir öğle yemeği sonrası sakince otururken, arabada giderken trafik sebebiyle birkaç dakika durmak zorunda kaldığında durumlarında uykuya dalma olasılıklarını sıfır ile üç arasında bir puanla derecelendirmeleri istendi (0 puan: hiçbir zaman olmaz, 1 puan: nadiren olur, 2 puan: orta sıklıkta olur, 3 puan: büyük olasılıkla olur). Derecelendirme skorları toplanarak en yüksek 24 olabilen toplam değer hastanın Epworth Uykululuk Skoru olarak belirlendi.

3.3.3. Uyku Hastalıkları Anketi

Aynı zamanda tüm katılımcılara 32 soruluk anketle uyku kalitesi değerlendirilmesi yapılarak hastaların insomni, horlama, huzursuz bacaklar sendromu ve aşırı uykululuk durumları değerlendirildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Tüm istatistiksel analizler SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) istatistik yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya alınan hipofizer CS (n=20), adrenal CS (n=18) hastalarının ve kontrol grubunun (n=10) kategorik verileri ki-kare analiziyle karşılaştırıldı, sayısal veriler ise Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve Kruskal-Wallis testleri kullanılarak değerlendirildi ve gruplar arasında karşılaştırma yapıldı.

Tedavi sonrası 1. yılı tamamlanan hastaların (hipofizer CS (n=10), adrenal CS (n=14)) tedavi öncesi ve tedaviden 1 yıl sonraki sayısal verileri, verilerin normal dağılıp dağılmadığı irdelendikten sonra Eşleştirilmiş t Testi ve Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. $P \leq 0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastalardan CS'li hastaların yaş ortalaması 41,6±13,0 sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 39,1±6,0 idi. Yaş açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,556).

Çalışmaya alınan CS'li hastaların 8'i erkek (%21,2), 30'u kadın (%78,9); sağlıklı kontrol grubunun 5'i erkek (%50), 5'i kadın (%50) idi. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,104).

Çalışmaya alınan hastaların 6'sında sadece DM, 9'unda sadece HT, 12'sinde DM ve HT mevcuttu. DM ve HT'si olan 12 hastanın 1' inde hiperlipidemi mevcuttu. 1 hastada ise sadece hiperlipidemi mevcuttu.

4.1. CUSHİNG SENDROMLU HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

CS'li hastaların klinik özellikleri Tablo.4'te gösterildi. Aydede yüzü ve supraklaviküler yağ birikimi görülme oranı hipofizer CS'de daha fazla idi, diğer bulgular açısından fark saptanmadı.

Tablo 4. CS'li hastaların klinik özelliklerinin alt gruplara göre görülme oranları

	Hipofizer CS(n=20)	**Adrenal CS(n=18)**	**p değeri**
Aydede yüzü	19 (%95)	12 (%66,7)	0,024*
Flushing	12 (%60)	8 (%44)	0,338
Pletore	12 (%60)	7 (%38.9)	0,194
Saç dökülmesi	14 (%70)	11 (%61.1)	0,564
Buffalo hump	19 (%95)	13 (%72.2)	0,055
Akantozis nigrikans	11 (%55)	10 (%55.6)	0,973
Supraklaviküler yağ birikimi	20 (%100)	13 (%72,2)	0,011*
Proksimal kas güçsüzlüğü	14 (%70)	11 (%61.1)	0,564
Ciltte morarma	16 (%80)	12 (%66.7)	0,468
Abdominal obezite	19 (%95)	16 (%88.9)	0,485
Hirsutizm (Kadın)	10 (%66.7)(n=15)	10 (% 66.7) (n=15)	1,000
Terleme artışı	16 (%80)	14 (%77.8)	1,000
Kan basıncı yüksekliği	12 (%60)	12 (%66.7)	0,745
Çarpıntı	15 (%75)	12 (%66.7)	0,724
Erektil disfonksiyon (Erkek)	1 (%20) (n=5)	0 (%0) (n=3)	1,000
Adet düzensizliği (Premenapozal kadın)	8 (%61.5) (n=13)	6 (%50) (n=12)	0,917
Psikolojik sorunlar	3 (%15)	5 (%27.8)	0,232

4.2. CUSHİNG SENDROMLU HASTALARIN VÜCUT KOMPOZİSYON ANALİZİ VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.2.1. Bazal veriler

CS'li hastalarda vücut yağ oranı, yağ kitlesi, sağ bacak yağ oranı, sol bacak yağ oranı, sağ kol yağ oranı, sol kol yağ oranı ve gövde yağ oranı kontrol grubuna göre daha yüksekti BKİ ise benzerdi (Tablo 5).

Tablo 5. Kontrol grubu ve CS hastalarının bazal vücut kompozisyon analizi verilerinin karşılaştırılması

	CS(n=38)	**Kontrol (n=10)**	**P değeri**
BKİ	34,9±6,9	31.0±7,2	0,114
Yağ oranı(%)	39,7±7.9	28,9±11,5	0,001*
Yağ kitlesi (kg)	35,7±12,8	25,2±13,4	0,022*
Sağ bacak yağ oranı(%)	41,7±10.9	31,7±14,4	0,016*
Sol bacak yağ oranı(%)	41,6±11,0	31,9±14,0	0,020*
Sağ kol yağ oranı(%)	42,6±11,5	31,4±15,7	0,013*
Sol kol yağ oranı(%)	43,9±11,2	32,2±16,2	0,009*
Gövde yağ oranı(%)	36,8±7,3	25,9±9,6	<0,001*

Hipofizer ve adrenal CS alt gruplarında ise BKİ, yağ oranı, yağ kitlesi, sağ bacak yağ oranı, sol bacak yağ oranı, sağ kol yağ oranı, sol kol yağ oranı, gövde yağ oranı açısından anlamlı fark saptanmadı.

4.2.2. Tedavi sonrası 1. Yıl Verileri

Tedaviden sonra 1 yılı tamamlanan 24 CS hastasının ve kontrol grubunun vücut kompozisyon analizi verilerine göre BKİ, yağ oranı, yağ kitlesi, sağ bacak yağ oranı, sol bacak yağ oranı, sağ kol yağ oranı, sol kol yağ oranı ve gövde yağ oranı tedaviden 1 yıl sonra anlamlı olarak azaldı. CS'li hastaların tedavi sonrası değerleri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 6).

Tablo 6. CS hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası vücut kompozisyon analizi verilerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedaviden 1 yıl sonra	P1 değeri	Kontrol	P2 değeri
BKİ	35,0±6,2	32,4±7,4	0,001*	31,0±7,2	0.600
Yağ oranı(%)	40,2±8,2	36,1±10,2	<0,001*	28,9±11,5	0,072
Yağ kitlesi (kg)	37,2±12,3	31,8±14,0	<0,001*	25,2±13,4	0.198
Sağ bacak yağ oranı(%)	42,2±10,6	39,2±10,5	0,001*	31,7±14,4	0.092
Sol bacak yağ oranı(%)	42,0±10,8	37,4±11,8	0,001*	31,9±14,0	0.239
Sağ kol yağ oranı(%)	43,5±10,8	38,5±12,4	<0,001*	31,4±15,7	0.159
Sol kol yağ oranı(%)	44,7±10,5	39,9±12,2	<0,001*	32,2±16,2	0.131
Gövde yağ oranı(%)	37,8±7,6	33,1±11,0	0,001*	25,9±9,6	0.070

P1 değeri: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılmasına ait p değeri. P2 değeri : Tedavi sonrası ve kontrol grubu karşılaştırılmasına ait p değeri

4.3. CUSHİNG SENDROMLU HASTALARIN HORMON PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hipofizer ve adrenal CS'li hastaların bazal hormonal verilerine göre, ACTH, serum kortizolü, gece 24 kortizolü, DHEAS ve androstenedion hipofizer CS'de adrenal CS'ye göre daha yüksekti. Tükrük kortizolü, 1 mg ve 2 mg DST sonrası kortizol düzeyi, idrar kortizolü, 17-OH P ve 11-S açısından ise gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 7).

Tablo 7. CS'li hastaların alt gruplarının bazal hormonal incelemeleri

	Hipofizer Cushing(n=20)	**Adrenal Cushing(n=18)**	**P değeri**
ACTH(pg/ml)	52,3(27,6-366)	5(1-29,7)	<0,001*
Kortizol(µg/dL)	25,1(13,5-50)	19,7(4,9-31,8)	0,019*
Gece kortizolü(µg/dL)	23,4(8,8-49,7)	16,7(1,5-27,1)	0,005*
Tükrük kortizolü(µg/dL)	0,74(0,17-4,47)	0,55(0,24-1,45)	0,418
1 mg DST	15,6(6,7-32,7)	13,9(2,6-30,9)	0,3
2 mg DST	7,9(1,8-39,6)	15,1(3,2-32,7)	0,151
İdrar kortizolü(µg/dL)	483(5-1127)	258(66-1784)	0,3
17 OH P(ng/mL)	0,6(0,2-1,8)	0,7(0,1-1,9)	0,29
11-S kortizol(ng/mL)	2,6(0,3-8,4)	2,4(0,8-6)	0,613
DHEAS(ng/mL)	2126(803-8232)	318(38-1054)	<0,001*
Androstenedion(ng/mL)	2,1(0,7-11)	0,9(0,03-4,6)	<0,001*

4.4. CUSHİNG SENDROMLU HASTALARIN POLİSOMNOGRAFİ VERİLERİNİN DEĞERLENDİRLMESİ

4.4.1. Bazal Polisomnografi Verileri

Hastaların 5'i polisomnografik değerlendirmeyi kabul etmedi. Kontrol grubu ve 33 CS hastasının PSG verilerine göre çekim süresince olan uyanıklık sayısı, toplam uyku süresi, ilk uykudan sonraki uyanıklıkların süresi, uyku latansı, REM uyku latansı, uyku etkinliği, evre N1 oranı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Evre N2 oranı CS'li hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek iken evre N3 ve evre R oranı kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Evre N2,N3 ve R ile serum, idrar ve tükrük kortizol düzeyleri arasında korelasyon yoktu. Uyanıklık reaksiyonu indeksi, apne

hipopne indeksi (AHİ), ortalama O2 satürasyonu, minimum O2 satürasyonu, uyku sırasındaki O_2 satürasyonunun %88'in altında olduğu süre, periodik bacak hareketi indeksi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Ortalama kalp hızı ve minimum kalp hızı hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksekti. Ortalama kalp hızı ve minimum kalp hızı ile serum, idrar ve tükrük kortizol düzeyleri arasında korelasyon yoktu. Maksimum kalp hızı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Kontrol grubu ve 33 CS hastasının bazal PSG verilerinin karşılaştırılmas

	CS(n=33)	**Kontrol (n=10)**	**P değeri**
Uyanıklık sayısı	22(2-71)	21(8-32)	0,62
Toplam uyku süresi(dk)	308,03±78,25	352,23±58,66	0,108
İlk uykudan sonraki uyanıklıkların süresi (dk)	82,41±118,29	44,16±31,02	0,321
Uyku latansı (dk)	19,96±15,84	14,40±15,18	0,332
REM uyku latansı (dk)	82(0-301)	85,2(40-207)	0,661
Uyku etkinliği (%)	81,1(5,7-96,5)	87,8(68,9-96,8)	0,149
Evre N1 oranı (%)	12,43±9,13	7,59±3,16	0,11
Evre N2 oranı (%)	68,56±12,06	55,19±14,56	0,006*
Evre N3 oranı (%)	9,98±10,83	21,72±18,26	0,015*
Evre R oranı (%)	10,65±6,10	15,52±4,96	0,027*
Uyanıklık reaksiyonu indeksi	7,1(0-47,7)	8,05(5,1-15,7)	0,766
Apne Hipopne Indeksi (AHI)	3,3(0-72,1)	3,1(0-3,6)	0,273
Ortalama O_2 Saturasyonu(%)	88,2±16,27	93,37±2,98	0,329
Minimum O_2 Saturasyonu(%)	80,0±9,88	84,2±12,18	0,442
≤88 O_2 saturasyonu süresi (dk)	25,1(0-370)	0,4(0-454,5)	0,118
Periodik bacak hareketi indeksi	0(0-25,6)	0(0-9,9)	0,605
Ortalama kalp hızı	73,6±8,7	65±7,1	0,007*
Minimum kalp hızı	59,42±9,47	51,1±8,2	0,016*
Maksimum kalp hızı	105,2±10,9	101,4±9,3	0,318

33 CS hastasının 15 tanesinde OUA (AHI≥5) vardı. 7 hastada ise ciddi OUA (AHI≥30) vardı (tablo 9). Hastaların Epworth uykululuk skalası ortalama 4,3 idi.

Tablo 9. CS hastalarında uyku bozukluklarının prevalansı

	Hasta (n=33)
Horlama	18(%54,5)
İnsomni	20(%60,6)
Hipersomni	2(%6,1)
Huzursuz bacaklar sendromu	2(%6,1)
Obstrüktif uyku apne(AHI≥5).	15(%45,4)
Ciddi obstrüktif uyku apne(AHI≥30)	7(%21,2)

Hipofizer ve adrenal CS alt gruplarında ise uyanıklık sayısı, toplam uyku süresi, ilk uykudan sonraki uyanıklıkların süresi, uyku latansı, REM uyku latansı, uyku etkinliği, evre N1, N2, N3 ve R oranları, uyanıklık reaksiyonu indeksi, apne hipopne indeksi (AHİ), ortalama O2 satürasyonu, minimum O2 satürasyonu, uyku sırasındaki O_2 satürasyonunun %88'in altında olduğu süre, periodik bacak hareketi indeksi, ortalama, minimum ve maksimum kalp hızları açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. CS'li hastaların alt gruplarının bazal PSG verilerinin karşılaştırılması

	Hipofizer Cushing(n=17)	Hipofizer Cushing(n=17)	Hipofizer Cushing(n=17)
Uyanıklık sayısı	25(2-38)	25(2-38)	25(2-38)
Toplam uyku süresi(dk)	285,3±85,1	285,3±85,1	285,3±85,1
İlk uykudan sonraki uyanıklıkların süresi (dk)	98,9±158,1	98,9±158,1	98,9±158,1
Uyku latansı (dk)	17,9±11,5	17,9±11,5	17,9±11,5
REM uyku latansı (dk)	82(0-232,5)	82(0-232,5)	82(0-232,5)
Uyku etkinliği (%)	80(5,7-93,4)	80(5,7-93,4)	80(5,7-93,4)
Evre N1 oranı (%)	12,7±10,3	12,7±10,3	12,7±10,3
Evre N2 oranı (%)	67,7±14,3	67,7±14,3	67,7±14,3
Evre N3 oranı (%)	11,15±13,88	11,15±13,88	11,15±13,88
Evre R oranı (%)	11,5±6,3	11,5±6,3	11,5±6,3
Uyanıklık reaksiyonu indeksi	7,1(0-37,8)	7,1(0-37,8)	7,1(0-37,8)
Apne Hipopne Indeksi (AHI)	3,3(0,3-32,7)	3,3(0,3-32,7)	3,3(0,3-32,7)
Ortalama O_2 Saturasyonu(%)	84,5±22,1	84,5±22,1	84,5±22,1
Minimum O_2 Saturasyonu(%)	78,4±10,3	78,4±10,3	78,4±10,3
≤88 O_2 saturasyonu süresi (dk)	28,9(0-306,1)	28,9(0-306,1)	28,9(0-306,1)
Periodik bacak hareketi indeksi	0(0-20,7)	0(0-20,7)	0(0-20,7)
Ortalama kalp hızı	75,7±9,6	75,7±9,6	75,7±9,6
Minimum kalp hızı	61,7±9,7	61,7±9,7	61,7±9,7
Maksimum kalp hızı	106,5±11,9	106,5±11,9	106,5±11,9

4.4.2. Tedavi Sonrası 1. Yıl Polisomnografi Verileri

Tedaviden sonra 1 yılı tamamlanan 24 CS hastasının ve kontrol grubunun PSG verilerine göre evre N2 oranı ve uyku sırasındaki O_2 satürasyonunun %88'in altında olduğu süre tedavi sonrasında azalırken evre N3 oranı ve ortalama O2 satürasyonu ise tedavi sonrasında arttı. Uyanıklık sayısı, toplam uyku süresi, ilk uykudan sonraki uyanıklıkların süresi, uyku latansı, REM uyku latansı, uyku etkinliği, evre N1 ve R oranları, uyanıklık reaksiyonu indeksi, apne hipopne indeksi (AHİ) açısından ise tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı fark saptanmadı. CS'li hastalarda tedavi sonrası evre R oranı kontrol grubundan düşüktü. Diğer parametrelerin tedavi sonrası değerleri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 11).

Tablo 11. CS hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası PSG verilerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedaviden 1 yıl sonra	P1 değeri	Kontrol	P2 değeri
Uyanıklık sayısı	20,5(6-39)	21(7-56)	0,657	21(8-32)	0,812
Toplam uyku süresi(dk)	304,5±88,8	341,95±57,13	0,145	352,23±58,66	0,649
İlk uykudan sonraki uyanıklıkların süresi (dk)	93,1±149,2	63,31±44,85	0,526	44,16±31,02	0,237
Uyku latansı (dk)	21,8±17,4	13,92±9,83	0,167	14,4±15,18	0,918
REM uyku latansı (dk)	71,2(0-253,5)	114,2(19,5-320)	0,156	85,25(40-207)	0,475
Uyku etkinliği (%)	82,5(31,1-96,5)	82,7(57,8-96,2)	0,370	87,8(68,9-96,8)	0,397
Evre N1 oranı (%)	11,4±7,4	9,53±4,81	0,247	7,59±3,16	0,259
Evre N2 oranı (%)	70,1±9,9	60,5±10,04	0,004*	55,19±14,56	0,251
Evre N3 oranı (%)	8,2±8,8	18,87±10,27	0,002*	21,7±18,26	0,655
Evre R oranı (%)	11,0±6,0	11,09±4,37	0,985	15,52±4,96	0,019*
Uyanıklık reaksiyonu indeksi	6,9(0-37,8)	10,3(0,2-26,6)	0,911	8,05(5,1-15,7)	0,779
Apne hipopne indeksi (AHI)	2,6(0-72,1)	5,75(0-115,1)	0,563	3,1(0-3,6)	0,120
Ortalama O_2 saturasyonu(%)	91,5±2,51	92,63±2,47	0,013*	93,37±2,98	0,479
Minimum O_2 saturasyonu(%)	81,4±8,3	81,1±9,2	0,955	84,2±12,1	0,442
$\leq$88 O_2 saturasyonu süresi(dk)	45(0-370)	11,95(0-287,7)	0,020*	0,4(0-454,5)	0,267
Periodik bacak hareketi indeksi	0(0-25,6)	0(0-31,3)	0,507	0(0-9,9)	0,605
Ortalama kalp hızı	73,5±8,4	69,85±8,88	0,091	65±7,1	0,146
Minimum kalp hızı	59,0±8,1	54,10±10,87	0,048*	51,1±8,2	0,449
Maksimum kalp hızı	104,8±10,4	106,25±10,38	0,586	101,4±9,3	0,343

P1 değeri: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılmasına ait p değeri. P2 değeri : Tedavi sonrası ve kontrol grubu karşılaştırılmasına ait p değeri

4.5. CUSHİNG SENDROMLU HASTALARIN EKO, 24 SAATLİK HOLTER EKG VE 24 SAATLİK AMBULATUAR KAN BASINCI VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.5.1. Bazal Veriler

Kontrol grubu ve 38 CS hastasının EKO verilerine göre LVSÇ, LVDÇ, IVS, PWD, LVEF, mitral E dalgası, IVRT açısından anlamlı fark yoktu. CS'li hastalarda mitral A dalgası kontrole göre daha yüksek iken, mitral E/A oranı daha düşüktü. CS'li hastalarda KİMK kontrol grubuna göre daha yüksek, AAD ise daha düşük bulundu (Tablo 12). IVS ve PWD tükrük kortizolü ile orta düzeyde pozitif korelasyon göstermekte iken, mitral E/A oranı serum kortizolü ile zayıf düzeyde, tükrük kortizolü ile de orta düzeyde negatif korelasyon göstermekteydi (Tablo 13).

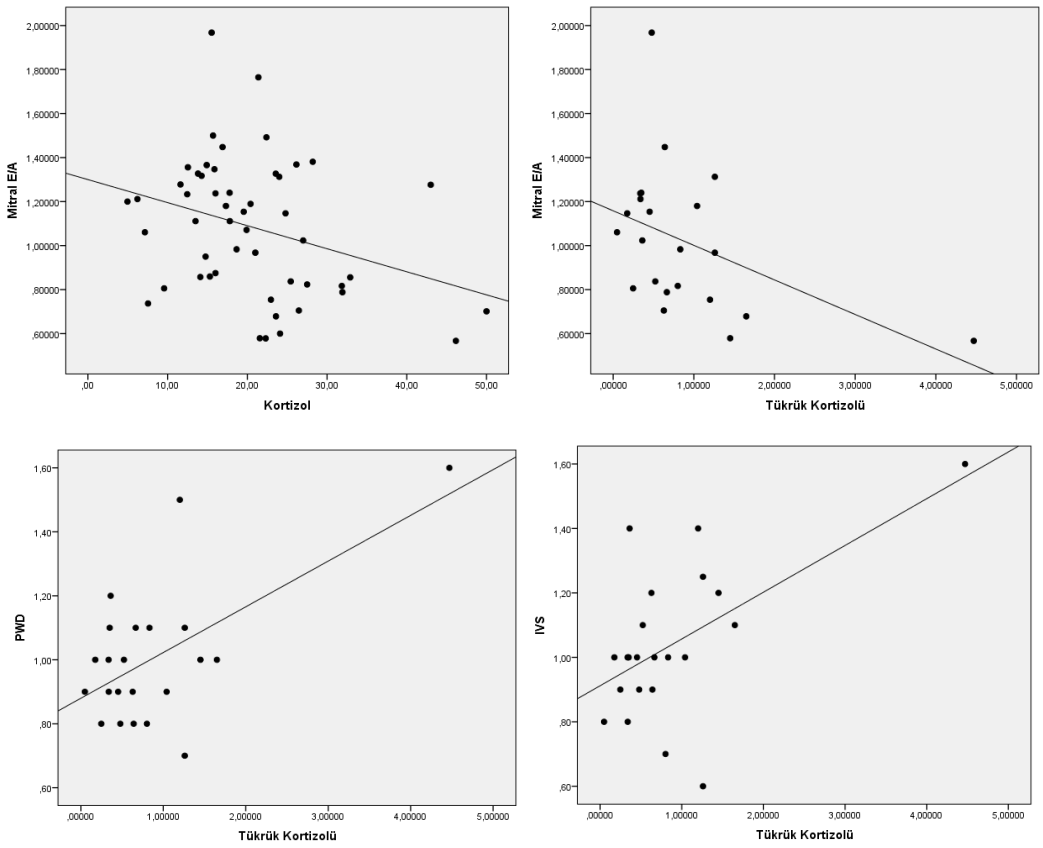
Tablo 12. Kontrol grubu ve CS hastalarının bazal EKO verilerinin karşılaştırılması

	CS (n=38)	**Kontrol (n=10)**	**p değeri**
LVSÇ (mm)	3,14±0,52	3,29±0,28	0,782
LVDÇ (mm)	4,65±0,50	4,69±0,36	0,818
IVS (mm)	1,03±0,21	0,97±0,12	0,424
PWD (mm)	1,01±0.20	0.90±0.14	0.126
LVEF (%)	60,8±10,3	63,6±3,6	0.396
Mitral E dalgası (msn)	0,67±0,22	0,67±0,15	0,967
Mitral A dalgası (msn)	0,67±0,18	0,53±0,17	0,020*
Mitral E/A	1,02±0,30	1,32±0,27	0,006*
IVRT(msn)	82,05±23,77	75,45±12,38	0,384
KİMK (mm)	0,07±0,02	0,05±0,009	0,001*
AAD (%)	8,5±2.1	17,7±4,7	<0,001*

Tablo 13. KİMK, mitral E/A oranı, AAD, IVS ve PWD ile serum kortizolü, gece kortizolü, tükrük kortizolü ve idrar kortizolü arasındaki korelasyon tablosu

	KİMK	MİTRAL E/A	AAD	IVS	PWD
Serum kortizolü					
r	0,125	-0,362	-0,031	0,174	0,192
p	0,460	0,028*	0,855	0,304	0,255
Gece kortizolü					
r	0,204	-0,125	-0,013	0,160	0,177
p	0,232	0,469	0,939	0,352	0,303
Tükrük kortizolü					
r	0,273	-0,446	-0,210	0,542	0,597
p	0,231	0,043*	0,362	0,011*	0,004*
İdrar kortizolü					
r	-0,139	0,148	-0,035	-0,080	-0,066
p	0,425	0,398	0,843	0,648	0,705

r: Korelasyon katsayısı, p: Anlamlılık düzeyi



Şekil 2. Mitral E/A oranı – serum kortizol düzeyi, mitral E/A oranı – tükrük kortizol düzeyi, PWD – tükrük kortizol düzeyi ve IVS – tükrük kortizol düzeyi korelasyon figürleri.

Hipofizer ve adrenal CS alt gruplarında ise LVSÇ, LVDÇ, IVS, LVEF, mitral E dalgası, mitral E/A oranı, IVRT, KİMK ve AAD açısından anlamlı fark yoktu. PWD ve mitral A dalgası hipofizer CS'de adrenal CS'ye göre daha yüksekti (Tablo 14).

Tablo 14. CS'li hastaların alt gruplarının bazal EKO verilerinin karşılaştırılması

	Hipofizer Cushing(n=20)	**Adrenal Cushing(n=18)**	**P değeri**
LVSÇ (mm)	3,19±0,65	3.08±0,35	0,791
LVDÇ (mm)	4,64±0,56	4,66±0,45	0,845
IVS (mm)	1,09±0,19	0,97±0,22	0,075
PWD (mm)	1,07±0,18	0,94±0,21	0,017*
LVEF (%)	62,21±4,54	59,48±14,24	0,940
Mitral E dalgası (msn)	0,68±0,18	0,66±0,26	0,578
Mitral A dalgası (msn)	0,72±0,14	0,62±0,20	0,029*
Mitral E/A	0,95±0,21	1,09±0,37	0,159
IVRT(msn)	88,44±21,74	74,87±24,55	0,059
KİMK (mm)	0,08±0,01	0,07±0,02	0,280
AAD (%)	8,24±1,84	8,87±2,35	0,408

Kontrol grubu ve 38 CS hastasının 24 saatlik holter EKG verilerine göre ventriküler atım, maksimum kalp hızı, pause sayısı, ventriküler tek atım ve ventriküler çift atım açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. CS'li hastalarda ortalama ve minimum kalp hızları kontrol grubuna göre daha yüksekti (Tablo 15). Ortalama ve minimum kalp hızları ile serum, idrar ve tükrük kortizol düzeyleri arasında korelasyon yoktu. ST, VT, SVT, VES, AES ve NSR bulguları açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 15. Kontrol grubu ve CS hastalarının bazal 24 saatlik holter EKG verilerinin karşılaştırılması

	CS (N=38)	**Kontrol (n=10)**	**P değeri**
Ventriküler atım	192(0-5465)	108(5-1014)	0,235
Ortalama kalp hızı	89,8±11,7	77,9±10,4	0,004*
Minimum kalp hızı	56,0±6,6	49,9±8,3	0,016*
Maksimum kalp hızı	153,0±27.9	137,3±18.6	0,092
Pause sayısı	0(0-1)	0(0-1)	0,714
Ventriküler tek atım	88,5(0-2554)	91,0(3-948)	0,391
Ventriküler çift atım	6,5(0-547)	7(0-57)	0,542

Hipofizer ve adrenal CS alt gruplarında ise bazal 24 saatlik holter EKG verileri açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 16). ST, VT, SVT, VES, AES ve NSR bulguları açısından da anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 16. CS'li hastaların alt gruplarının bazal holter EKG verilerinin karşılaştırılması

	Hipofizer Cushing(n=20)	**Adrenal Cushing(n=18)**	**p değeri**
Ventriküler atım	175,5(11-4423)	252(0-5465)	0,878
Ortalama kalp hızı	89,8±11,8	89,8±12	0,936
Minimum kalp hızı	56,6±7,9	55,5±5,5	0,069
Maksimum kalp hızı	149,8±21,9	156,5±33,9	0,056
Pause sayısı	0(0-0)	0(0-1)	0,551
Ventriküler tek atım	96,5(6-2554)	77,5(0-2166)	0,798
Ventriküler çift atım	4,5(0-487)	12,5(0-547)	0,798

CS'li hastalarda gün içi ve gece ölçülen sistolik ve diyastolik OAB değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu (Tablo 17). Ölçülen OAB değerleri ile serum, idrar ve tükrük kortizol düzeyleri arasında korelasyon yoktu.

Tablo 17. Kontrol grubu ve CS'li hastaların bazal 24 saatlik ambulatuar kan basıncı verilerinin karşılaştırılması

	CS (N=38)	**Kontrol (n=10)**	**P değeri**
Sistolik OAB (mmHg)	128,1±15,5	115,1±6,3	0,010*
Diyastolik OAB (mmHg)	84,8±15,8	73,3±6,4	0,023*
OAB (mmHg)	104,7±15,4	92,6±5,3	<0,001*
Gün içi sistolik OAB (mmHg)	130,1±15,3	118,0±6,1	<0,001*
Gün içi diyastolik OAB (mmHg)	86,4±15,7	76,0±6,2	0,002*
Gün içi OAB (mmHg)	106,5±15,1	95,3±4,6	0,021*
Gece sistolik OAB (mmHg)	124,5±16,9	109,0±8,6	0,010*
Gece diyastolik OAB (mmHg)	81,7±16,7	69,0±7,9	0,020*
Gece OAB (mmHg)	101,4±16,5	87,4±7,7	0,010*

Hipofizer ve adrenal CS alt gruplarında ise diastolik OAB ve gün içi diastolik OAB hipofizer CS'de adrenal CS'ye göre daha yüksekti. Sistolik OAB, OAB, gün içi sistolik OAB, gün içi OAB, gece sistolik OAB, gece diastolik OAB ve gece OAB açısından ise fark yoktu (Tablo 18).

Tablo 18. CS'li hastaların alt gruplarının bazal 24 saatlik ambulatuar kan basıncı verilerinin karşılaştırılması

	Hipofizer Cushing(n=20)	**Adrenal Cushing(n=18)**	**p değeri**
Sistolik OAB (mmHg)	131,5±17,2)	124,6±13	0,245
Diyastolik OAB (mmHg)	89,94±17,2	79,5±12,4	0,036*
OAB (mmHg)	109,0±17	100,1±12,3	0,081
Güniçi sistolik OAB (mmHg)	133,4±16,8	126,6±13,2	0,271
Güniçi diyastolik OAB (mmHg)	91,6±16,5	80,9±13,2	0,031*
Güniçi OAB (mmHg)	110,84±16,25	101,9±12,8	0,098
Gece sistolik OAB (mmHg)	128,36±18,9	120,5±14	0,189
Gece diyastolik OAB (mmHg)	87±19,4	76,1±11,4	0,066
Gece OAB (mmHg)	106±19	96,6±12,2	0,061

4.5.2. Tedavi sonrası 1. Yıl Verileri

CS'li hastalarda PWD, IVS, mitral A dalgası ve KİMK tedaviden 1 yıl sonra belirgin olarak azaldı. LVSÇ, LVDÇ, LVEF, mitral E dalgası, mitral E/A oranı, IVRT'de anlamlı değişim olmadı. AAD'de hafif artış oldu ancak anlamlı değildi. CS'li hastalarda tedavi sonrasında AAD kontrol grubuna göre düşüktü. Diğer parametrelerde CS'li hastaların tedavi sonrası değerleri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 19).

Tablo 19. CS hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası EKO verilerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedaviden 1 yıl sonra	P1değeri	Kontrol	P2 değeri
LVSÇ (mm)	3,1±0,5	3.0±0.5	0,488	3.0±0.2	0.621
LVDÇ (mm)	4,6±0,5	4.6±0.3	0,855	4.6±0.3	0.562
IVS (mm)	1,03±0,18	0.92±0.15	0,009*	0.97±0.12	0.371
PWD (mm)	1,02±0,19	0.90±0.14	0,009*	0.90±0.14	0.919
LVEF (%)	60,2±12,7	63.4±3.9	0,223	63.6±3.6	0.899
Mitral E dalgası (msn)	0,69±0,24	0.62±0.18	0,303	0.67±0.15	0.458
Mitral A dalgası (msn)	0,69±0,20	0.60±0.17	0,032*	0.53±0.17	0.245
Mitral E/A	1,01±0,27	1.09±0.37	0,116	1.32±0.27	0.081
IVRT (msn)	80,8±27,8	82.2±17.6	0,414	75.4±12.3	0.258
KİMK (mm)	0,08±0,02	0.05±0.01	<0,001*	0.05±0.009	0.328
AAD (%)	8,11±1,49	11.8±7.2	0,089	17.7±4.7	0.021*

P1 değeri: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılmasına ait p değeri. P2 değeri : Tedavi sonrası ve kontrol grubu karşılaştırılmasına ait p değeri

Tedaviden sonra CS'li hastaların 24 saatlik holter EKG verilerinde değişiklik olmadı (Tablo 20). ST, VT, SVT, VES, AES ve NSR bulguları açısından tedavi öncesi ve tedavi sonrasında fark saptanmadı.

Tablo 20. CS hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası 24 saatlik holter EKG verilerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedaviden 1 yıl sonra	P1 değeri	Kontrol	P2 değeri
Ventriküler atım	119(0-5465)	105(4-1818)	0,760	108(5-1014)	0.941
Ortalama kalp hızı	87,9±12,1	82.2±8.4	0,090	77.9±10.4	0.207
Minimum kalp hızı	55,6±6,8	51.1±9.4	0,069	49.9±8.3	0.718
Maksimum kalp hızı	153,1±29,3	141.9±18.9	0,143	137.3±18.6	0.512
Pause sayısı	0(0-1)	0(0-3)	0,414	0(0-1)	1.000
Ventriküler tek atım	85(0-2166)	75(0-1056)	0,761	91(3-948)	0.811
Ventriküler çift atım	5(0-547)	3(0-151)	0,590	7(0-57)	0.752

P1 değeri: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılmasına ait p değeri. P2 değeri : Tedavi sonrası ve kontrol grubu karşılaştırılmasına ait p değeri

Tedaviden sonra sistolik ve diyastolik OAB, OAB, gün içi sistolik ve diyastolik OAB, gün içi OAB ve gece diyastolik OAB belirgin olarak azaldı. Gece sistolik OAB ve gece OAB'de ise tedavi sonrasında anlamlı değişim saptanmadı. CS'li hastaların tedavi sonrası değerleri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 21).

Tablo 21. CS hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası 24 saatlik ambulatuar kan basıncı verilerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedaviden 1 yıl sonra	P değeri	Kontrol	P2 değeri
Sistol OAB (mmHg)	129,1±18,2	119.0±10.3	0,015*	115.1±6.3	0.264
Diyastol OAB (mmHg)	85,3±18,7	76.6±10.0	0,008*	73.3±6.4	0.329
OAB (mmHg)	105,3±18,2	96.2±9.6	0,023*	96.6±5.3	0.254
Güniçi sistolik OAB (mmHg)	130,7±17,5	121.0±10.2	0,010*	118.0±6.1	0.391
Güniçi diyastolik OAB (mmHg)	86,7±18,4	78.3±10.3	0,004*	76.0±6.2	0.489
Güniçi OAB (mmHg)	107,0±17,6	93.7±19.9	0,002*	95.3±4.6	0.789
Gece sistolik OAB (mmHg)	126,2±20,1	115.5±12.1	0,063	109.0±8.6	0.122
Gece diyastolik OAB (mmHg)	82,6±19,8	72.6±10.1	0,032*	69.0±7.9	0.303
Gece OAB (mmHg)	102,7±19,6	91.6±11.6	0,052	87.4±7.7	0.285

P1 değeri: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılmasına ait p değeri. P2 değeri : Tedavi sonrası ve kontrol grubu karşılaştırılmasına ait p değeri

5. TARTIŞMA

Cushing sendromu, glukokortikoid fazlalığının yol açtığı kardiyovasküler, metabolik, trombotik ve kas-iskelet komplikasyonları nedeniyle artmış mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır (48).

Cushing sendromlu hastaların % 97'sinde obezite mevcuttur (3). Glukokortikoidler çeşitli mekanizmalar yoluyla adipoz doku biyolojisini ve endokrin fonksiyonları ciddi olarak etkiler. Glukokortikoidler adipogenik transkripsiyon faktörlerini uyararak adiposit farklılaşmasını sağlar. Uzun dönem glukokortikoid maruziyeti adipoz dokuda eksprese edilen genlerin yaklaşık % 20'sini etkilemektedir (96, 97). Kronik hiperkortizolizm vücut yağ birikiminin yeniden dağılımını belirleyerek, metabolik sonuçlar ile ilişkili abdominal yağlanmayı arttırır. Viseral yağ dokunun glukokortikoidlere subkütan yağ dokudan daha duyarlı olduğu düşünülmektedir. Glukokortikoid reseptör (GR) mRNA ekspresyonları omental dokuda (viseral yağ dokusu), subkütan yağ dokudan daha fazladır. Glukokortikoid fazlalığı abdominal viseral yağ doku artışı ve periferal subkütan yağ doku azalması ile sonuçlanır (98). Çalışmamızda CS'li hastaların tedavi öncesi tüm vücut yağ oranı, yağ kitlesi, gövde yağ oranı ve ekstremite yağ oranı kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Alt gruplara baktığımız zaman ise hipofizer ve adrenal CS arasında fark yoktu. Tedaviden 1 yıl sonra ise, CS hastaları ile kontrol grubu arasında fark olmadığı görüldü. CS hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerini karşılaştırdığımızda tüm vücut yağ oranı, yağ kitlesi, gövde yağ oranı ve ekstremite yağ oranında anlamlı düzeyde azalma vardı. Geer ve ark. yaptığı bir çalışmada 14 CS hastasının viseral,

subkütan ve tüm vücut yağ oranları manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile aktif hastalık döneminde ve tedavi sonrası sonrası (ortalama cerrahiden 20 ay sonra) ölçülmüştür. Tedavi sonrasında hastaların çoğu hala aşırı kilolu ya da obez olmasına rağmen, bizim çalışmamıza benzer şekilde tedavi sonrasında viseral yağ dokusunda, subkütan yağ dokusunda (gövde ve ekstremite subkütan yağ doukusu) ve tüm vücut yağ dokusunda anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır (99). Ueland ve ark. yaptığı çalışmada ise 27 CS hastasının tüm vücut kompozisyonu aktif hastalık döneminde ve tedavi sonrası (cerrahi sonrası 5-80 ay arasında) değerlendirilmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu değişiklikler, kontrol grubunda ortaya çıkan zamana bağlı değişikliklerden önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur ve bizim çalışmamıza benzer şekilde gövde, kol, bacak ve tüm vücut yağ oranlarında tedavi sonrasında anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır (100). Bu veriler kortizol yüksekliğinin vücut yağ oranlarında artış ile ilişkili olduğunu ve tedavi sonrasında hastalık remisyonu ile tüm vücut bölümlerinin yağ oranında azalma olacağını desteklemektedir.

Yüksek kortikosteroid seviyeleri, nörolojik ve kognitif disfonksiyon, anksiyete, sinirlilik ve depresyon gibi psikiyatrik semptomlara yol açarak, beyinde de zararlı etkilere neden olmaktadır. Ayrıca CS hastaları sık sık uyku kesintileri ve gündüz uykululuktan şikayetçi olmaktadır. HPA aksı ve uyku yapısı arasında çift yönlü bir ilişki bulunmaktadır. Gecenin ilk yarısında yavaş dalga uykusu (SWS) hakim olduğunda ACTH ve kortizol alt seviyelerde iken, gecenin ikinci yarısında REM SWS üzerine baskın olduğu zaman ACTH ve kortizol piki mevcuttur (91). Fakat CS hastalarında kortizol salgılanmasındaki bu sirkadiyan ritim bozulmuştur. CS hastalarında ortalama kortizol sekresyonu uykunun ilk ve ikinci yarısında hemen hemen aynıdır (93). Çalışmamızda CS hastaları ve kontrol grubu PSG ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda CS'li hastalarda tedavi öncesi evre N3 ve evre R oranları kontrol grubuna göre daha düşük iken, evre N2 oranı daha yüksekti. Ortalama ve minimum kalp hızları da CS'li hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulundu. CS'li hastalarda tedavi ile evre N2 oranında anlamlı düzeyde azalma, evre N3'te ise anlamlı düzeyde artma saptandı. Evre R oranında ise anlamlı değişiklik saptanmadı ve tedavi sonrasında yine kontrol grubuna göre düşük bulundu. CS'li hastalarda parçalanmış uyku yapısı gösterilmiş olup, REM latansında kısalma ve REM dansitesinde artış gibi REM uykusunda bozulmalar bildirilmiştir (87). Krieger ve ark. yaptığı çalışmada ise CS'li hastalarda noktürnal EEG

değişiklikleri incelenmiş olup uyku EEG'sinde evre 3-4'te azalma bildirilmiştir (94). Çalışmamızda insomni ve OUA en sık görülen uyku bozuklukları olarak saptanmıştır ve prevalansları sırasıyla %60,6 ve %45,4 bulunmuştur. Daha önce bu konudaki çalışmalara bakacak olursak hiperkortizolizm ve uyku kalitesi, niceliği arasındaki ilişki henüz tam olarak araştırılmamıştır. Sadece birkaç çalışmada CS'li hastalarda uyku PSG ile değerlendirilmiştir. Shipley ve ark. 1992 yılında yaptığı çalışmada 22 CS hastası ve kontrol grubu PSG ile değerlendirilip karşılaştırılmıştır. 22 hastanın 10'unda (%45) OUA saptanmıştır. CS'li hastalarda uyku bozukluklarının prevalansını bildiren ve tedavi ile uyku yapısındaki değişiklikleri inceleyen daha önce yapılmış bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda insomni ve OUA en sık görülen uyku bozukluklarıdır. İnsomni ve OUA'nın kardiyovasküler hastalık gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (101, 102). CS hastalarında bozulmuş kardiyometabolik profilin bozulmuş uyku etkisiyle daha da kötüleşebileceği düşünülebilir. Hipersomninin görülmemesi, uyku sırasında uyku yapısı ve yüksek kalp hızı değişiklikleri CS'de aşırı uyarılma durumunu destekler niteliktedir.

CS'de bir çok faktörle ilişkili olarak kardiyovasküler mortalite ve morbidite artmıştır. Bu faktörler arasında, metabolik sendrom (hiperglisemi, dislipidemi, santral obezite, hipertansiyon), koagülopati, ateroskleroz artışı, endotelyal disfonksiyon ve glukokortikoid fazlalığına bağlı kardiyak yapısal ve fonksiyonel değişiklikler gösterilebilir (103).

LVEF kalbin kasılma gücünü, LVSÇ ve LVDÇ ise sistolik fonksiyonları gösterir. IVS ve PWD artışı ise sol ventrikül hipertrofisini gösteren bulgulardır. Uzamış IVRT diyastolik fonksiyon bozukluğunu göstermektedir. Çalışmamızda CS'li hastaların tedavi öncesi LVEF, LVDÇ, LVSÇ, IVS, PWD ve IVRT değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda IVS ve PWD değerleri tedavi öncesinde CS'li hastalarda kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen bu fark anlamlı düzeye ulaşmamıştı. IVS ve PWD ile tükrük kortizolü arasında pozitif korelasyon saptandı. IVS ve PWD'de tedavi sonrasında anlamlı düzeyde azalma saptandı. Pereira ve ark. yaptığı çalışmada 15 CS hastasının LVSÇ, LVDÇ ve LVEF bazal değerlerinde kontrol grubu ile anlamlı fark saptanmamıştır. PWD ve IVS kontrol grubuna göre yüksek iken IVRT kontrol grubuna göre uzun bulunmuştur. Tedavi sonrasında ise (remisyondan 12-18 ay sonra) IVRT ve PWD'de anlamlı azalma

saptanmazken, İVS tedavi sonrasında anlamlı olarak azalmıştır (75). Yiu ve ark. yaptığı çalışmada ise 30 CS hastasının LVSÇ, LVDÇ ve LVEF bazal değerlerinde kontrol grubu ile anlamlı fark saptanmamıştır. İVS ise kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. İVS'de tedavi sonrası (remisyondan 14±3 ay sonra) anlamlı azalma bulunmuştur (104). Her iki çalışmada da IVS ve PWD ile serum, idrar ve tükrük kortizol seviyesi arasındaki korelasyona bakılmamıştır. CS alt gruplarında ise, PWD hipofizer CS'de adrenal CS'den daha yüksek bulundu. Bu konuda daha önce yapılan çalışmalarda CS alt gruplarını karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. PWD'nin hipofizer CS'de daha yüksek olması sabah 06 ve gece 24 kortizol düzeylerinin hipofizer CS'de adrenal CS'den daha yüksek olması ile ilişkili olabilir. Gece tükrük kortizol düzeyiyle arasında pozitif korelasyon olması da bunu desteklemektedir.

Mitral E/A oranı sol ventrikül hızlı doluş/geç doluş oranını gösterir. Sağlıklı insanlarda bu değer 1'in üzerindedir. Bu oranın azalması diastolik fonksiyon bozukluğunu göstermektedir. Çalışmamızda CS'li hastalarda tedavi öncesi mitral E/A oranı CS'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü. Mitral E/A oranı serum ve tükrük kortizol seviyesi ile negatif korelasyon göstermekteydi. Tedavi sonrası 1. yılda CS'li hastaların mitral E/A oranları kontrol grubuna benzer hale geldi. CS'li hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerini karşılaştırdığımızda ise mitral E/A oranında artma izlendi fakat bu artış anlamlı düzeyde değildi. Birkaç çalışmada mitral E/A oranının CS'li hastalarda azaldığı gösterilmiştir (76, 78, 105). Toja ve ark. yaptığı çalışmada ise diğerlerinden farklı olarak mitral E/A oranının hastaların % 90'ında normal aralıkta olduğu gösterilmiştir. Tedavi sonrasında E/A oranında artma olmasına rağmen bu artış anlamlı düzeyde olmamıştır (106). CS'de mitral E/A oranı ile serum ve idrar kortizol seviyesi arasında korelasyon bildirilmemiştir (76, 105). Baykan ve ark. yaptığı çalışmada ise mitral E/A oranı ile serum kortizolü arasındaki korelasyona bakılmamıştır fakat bu çalışmada Tei indeksi ve erken diyastolik mitral akış hızı/erken diyastolik mitral annüler hız (E/Em) gibi diyastolik disfonksiyon parametreleri ile serum kortizolü arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir (78). Tüm bu veriler CS hastalarında ön planda diyastolik fonksiyonların etkilendiğini sistolik fonksiyonların ise nispeten korunduğunu, bu bozulmanın hiperkortizoleminin düzeyi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Tedavi sonrasında hiperkortizolemi ortadan kaldırıldığında ise bu durum kısmen de olsa düzelmektedir.

Karotis intima media kalınlığı, erken aterosklerozun bir göstergesi ve erişkinlerde miyokard enfarktüsü ve inme için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (107). KİMK, AAD ile birlikte endotelyal fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca femoral intima media kalınlığı kuvvetli bir şekilde koroner arter hastalığı ile ilişkilidir. Bu parametreler kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan yaşlı erişkinlerde kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin göstergeleri olarak kullanılabilir (108). Çalışmamızda KİMK tedavi öncesinde, CS'li hastalarda kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksekti ancak serum ve idrar kortizol düzeyleriyle ilişkisi yoktu. CS'li hastaların tedavi sonrası değerlerinde KİMK azalırken 1. yılda kontrol grubuna benzer hale geldi. KİMK'in CS'de arttığı daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (52, 54, 66). KİMK'in CS tedavisi sonrasında azaldığı Faggiano ve ark. tarafından gösterilmiştir (66). Colao ve ark. ise remisyondaki 15 CS'li hastanın KİMK'lerinin normal kişilerden daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (48). Colao ve ark. yaptığı bu çalışmada hastaların tedavi öncesi değerleri çalışmaya alınmamış olup CS'li hastalarda tedavi öncesi ve remisyon sonrası değerleri karşılaştırılmamıştır. Bu durum kısıtlayıcı bir faktör olarak gösterilebilir. Daha önce yapılan bu çalışmalarda KİMK ile serum ve idrar kortizol seviyesi arasında korelasyon bildirilmemiştir (52, 54, 66). Ancak hiperkortizoleminin süresi ile KİMK arasında pozitif korelasyon bildirilmektedir (66).

Endotel disfonksiyonu kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde bir başlangıç durumu olarak kabul edilir. Son zamanlarda, bir ultrason tekniği ile brakiyal arterin akım aracılı vazodilatasyon (AAD) ölçümü endotel fonksiyonunu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan invaziv olmayan ve güvenilir bir yöntemdir. Bu teknik şu anda birçok klinik çalışmalardan elde edilen sonuca göre arteryal endotel fonksiyonun değerlendirilmesi ve kardiyovasküler olaylar için potansiyel belirleyici standart testlerden biri olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda CS'li hastalarda, tedavi öncesi AAD değerleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşüktü. AAD ile serum ve idrar kortizol seviyesi arasında korelasyon saptanmadı. Tedavi sonrası 1. yılda CS hastalarının AAD değerleri kontrol grubuna göre yine anlamlı düzeyde düşük bulundu. CS'li hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası AAD değerleri karşılaştırıldığında tedavi sonrasında artış olmakla beraber bu anlamlı düzeyde değildi. Daha önce CS hastalarında AAD'nin düşük olduğu gösterilmiştir (61, 109). Akaza ve ark. 21 CS'li hastanın 12'sini tedavi sonrası remisyon sağlandıktan sonra takip etmiş [median takip süresi 8 aydır (3-30 ay)] tedavi sonrasında

AAD'de anlamlı düzeyde artma göstermişlerdir (109). Ayrıca bu çalışmada AAD ile serum ve idrar kortizol seviyesi arasında negatif korelasyon bildirilmiştir. Tüm bu veriler aktif CS hastalarında endotelyal fonksiyonun bozulduğunu göstermektedir. Ancak tedavi sonrasında endotelyal disfonksiyonun ne kadar geri döndürülebilir olduğu net değildir. Daha uzun prospektif izlem sonrası değerlendirmeler konunun netleşmesine katkı sağlayabilir. Ayrıca mevcut veriler CS hastalarında gözlenen endotelyal disfonksiyonun sadece kortizol seviyesinin kendisine bağlı olmadığını, kortizolün vasküler, endotelyal ve hemostatik fonksiyonlar ile olan olası kompleks biyolojik etkilerinin bir sonucu olduğunu düşündürmektedir.

Hipertansiyon CS'li hastaların %55-85'inde bildirilmiştir ve hastalık süresi ile ilişkilidir. HT'nin olguların %24-56'sında tedavi sonrasında devam ettiği gösterilmiştir. Bu durum özellikle hiperkortizolizm geçmişi uzun olan ve tanı anında yaşı ileri hastalarda görülmektedir (83). Çalışmamıza alınan hastaların 9'unda sadece HT, 12'sinde ise DM ve HT olmak üzere toplam 21 hastada (%55,2) HT vardı ve bu hastalar antihipertansif tedavi almaktaydılar. Çalışmamızda CS'li hastaların gün içi ve gece ölçülen sistolik ve diyastolik OAB değerleri kontrol grubundan daha yüksek, hipofizer CS hastalarında da gün içi diyastolik OAB ve toplam diyastolik OAB adrenal CS'den daha yüksek bulundu. Tedavi sonrası CS'li hastaların 24 saatlik ambulatuar kan basıncı değerleri kontrol grubuna benzer hale geldiği halde gece OAB ve gece sistolik OAB değerlerinde anlamlı düzeyde azalma saptanmadı. Toja ve ark. 71 CS hastası ile yaptığı çalışmada hastaların gün içinde faklı zamanlarda manuel yöntemle kan basıncı ölçümleri yapılmıştır. Ortalama kan basıncı değerleri kontrol grubu ile tedavi öncesi ve tedavi sonrasında (remisyondan ortalama 46.4 ay sonra) karşılaştırılmıştır. Sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri tedavi sonrasında azalmıştır (106). Faggiano ve ark. yaptığı çalışmada 25 CS hastasının tedavi öncesi ve tedavi sonrası (remisyondan 1 yıl sonra) kan basıncı değerleri manuel yöntemle ölçülerek kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri tedavi öncesinde kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Tedavi sonrasında ise sistolik ve diyastolik kan basınçlarında tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde azalma olmuştur (66). Zacharieva ve ark. yaptığı çalışmada ise 30 hipofizer, 18 adrenal CS hastasının manuel ve 24 saatlik ortalama ambulatuar kan basıncı değerlerinde tedavi sonrasında anlamlı düzeyde azalma olmuştur (110). Bizim çalışmamızda da tedavi sonrası 1. yılda, CS hastalarının kan

basıncı değerlerinde anlamlı düzeyde azalma olmuştur. Bu süre içerisinde antihipertansif tedavi alan hastaların antihipertansif tedavilerinde herhangi bir değişiklik yapılmadığı halde kan basıncı değerlerindeki azalma dikkat çekicidir. Bu veriler hiperkortizoleminin önemli bir sekonder HT nedeni olduğunu, kortizol yüksekliği ile kan basıncı yüksekliği arasında direkt ilişki olduğunu ve bu hastalarda HT tedavisinin en önemli basamağının altta yatan CS'nin tedavisi olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda CS'li hastalarda ortalama ve minimum kalp hızları kontrol grubundan daha yüksekti. Tedavi sonrası 1. yılda ise anlamlı değişiklik olmadı ancak kontrol grubuna benzer bulundu. ST, VT, SVT, VES, AES gibi ritim bozukluklarının sıklığı açısından değerlendirildiğinde CS hastaları ile kontrol grubu arasında da fark saptanmadı. Daha önce yapılmış 24 saatlik holter EKG ile CS hastalarında ritm bozukluklarının değerlendirildiği bir çalışma yoktur. Daha önce yapılan çalışmalarda 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçüm cihazı ile eş zamanlı kalp hızı ölçümü yapılmıştır. Bu çalışmalarda sirkadiyan kan basıncı değişimleri ve kalp hızı değişimleri incelenmiştir (110, 111). Bu çalışmalardan Giraldi ve ark. yaptığı çalışmada 12 aktif CS hastası ambulatuar kan basıncı ölçümü ile tedavi öncesinde ve tedaviden 2-3 yıl sonra değerlendirilmiştir. Gündüz kalp hızının aktif CS'li hastalarda yüksek olduğu ve tedavi ile azaldığı gösterilmiştir. Panarelli ve ark. yaptığı çalışmada ise kan basıncı ve kalp hızındaki sirkadiyan değişim incelenmiştir. Gece kan basıncı düşmesinin CS'li hastalarda bozulduğu, kalp hızındaki sirkadiyan ritmin ise korunduğu gösterilmiştir (112). Bu veriler kortizol yüksekliğinin kan basıncı üzerine etkisinin kalp hızı üzerine etkisinden daha baskın olduğunu, CS'deki HT mekanizmalarından biri olan β adrenerjik reseptör sensitivitesindeki artışın dolaylı olarak kalp hızını da etkilediğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. CS'li hastalarda vücut yağ oranları artmıştır. Bu artış gövde kısmında daha belirgindir. CS alt gruplarında vücut yağ oranları açısından farklılık saptanmamıştır.

2. Tedavi sonrasında hastalığın remisyonu ile hastaların çoğu hala obez ya da aşırı kilolu olmasına rağmen tüm vücut bölümlerinin yağ oranında önemli düzeyde azalma olmuştur.

3. CS'de en sık görülen uyku bozuklukları insomni ve OUA olarak bulunmuştur. İnsomni ve OUA prevalansları sırasıyla %60,6 ve %45,4 bulunmuştur.

4. CS hastalarında PSG değerlendirmesinde evre R ve N3 azalmış, evre N2 ise artmış bulunmuştur. CS alt gruplarında uyku parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

5. CS'li hastalarda tedavi ile evre N2 oranında azalma, evre N3'te ise artma saptanmıştır. Evre R oranında ise anlamlı değişiklik saptanmamıştır ve tedavi sonrasında da evre R'deki azalma devam etmiştir.

6. CS hastalarında kalpte ön planda diyastolik fonksiyonlarda bozulma saptanmıştır. Sistolik fonksiyonlar ise korunmuştur. Diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösteren PWD hipofizer CS'de adrenal CS'ye göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum hiperkortizoleminin hipofizer CS'de daha fazla olmasına bağlanabilir.

7. Tedavi sonrasında hastalığın remisyonu ile diyastolik fonksiyonlarda düzelme saptanmıştır.

8. CS'li hastalarda endotelyal fonksiyonun bozulduğu gösterilmiştir. CS alt grupları arasında ise AAD ve KİMK açısından farklılık saptanmamıştır.

9. Tedavi sonrasında hastalık remisyonu ile endotelyal disfonksiyonlarda kısmi düzelme saptanmıştır. İlerleyen dönemde bu iyileşmenin devam ederek normale dönüp dönmediğini anlamak için daha uzun süreli çalışmalar yararlı olabilir.

10. CS'li hastalarda gece ve gündüz ölçülen sistolik ve diyastolik ortalama arteryal kan basıncı kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Hipofizer CS'de gün içi diyastolik ve diyastolik OAB'ler adrenal CS'ye göre daha yüksek bulunmuştur.

11. CS hastalarında tedavi sonrasında ortalama kan basıncı değerlerinde anlamlı düzeyde azalma olmuştur.

KAYNAKLAR

1. Axelrod L. Glucocorticoid therapy. Medicine 1976;55(1):39-65.
2. Hopkins RL,Leinung MC. Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal. Endocrinology and metabolism clinics of North America 2005;34(2):371-384.
3. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PD,Kronenberg HM. Williams textbook of Endocrinology. In: Stewart PM, Newell-Price JDC (eds), The Adrenal Cortex (13th ed). Elsevier Canada 2016, pp. 489-555.
4. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JOL, et al. Incidence and Late Prognosis of Cushing's Syndrome: A Population-Based Study 1. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2001;86(1):117-123.
5. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB,Nieman LK. Cushing's syndrome. The Lancet 2006;367(9522):1605-1617.
6. Biller BM. Pathogenesis of pituitary Cushing's syndrome. Pituitary versus hypothalamic. Endocrinology and metabolism clinics of North America 1994;23(3):547-554.
7. Gicquel C, Le Bouc Y, Luton J, Girard F,Bertagna X. Monoclonality of corticotroph macroadenomas in Cushing's disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1992;75(2):472-475.
8. Biller BM, Alexander JM, Zervas NT, Hedley-Whyte ET, Arnold A,Klibanski A. Clonal origins of adrenocorticotropin-secreting pituitary tissue in Cushing's disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1992;75(5):1303-1309.
9. Woo YS, Isidori AM, Wat WZ, et al. Clinical and biochemical characteristics of adrenocorticotropin-secreting macroadenomas. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2005;90(8):4963-4969.
10. Stewart PM, Penn R, Gibson R, et al. Hypothalamic abnormalities in patients with pituitary-dependent Cushing's syndrome. Clinical endocrinology 1992;36(5):453-458.

11. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2006;91(2):371-377.

12. Carey RM, Varma SK, Drake Jr CR, et al. Ectopic secretion of corticotropin-releasing factor as a cause of Cushing's syndrome: a clinical, morphologic, and biochemical study. New England Journal of Medicine 1984;311(1):13-20.

13. Beuschlein F, Fassnacht M, Assié G, et al. Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome. New England Journal of Medicine 2014;370(11):1019-1028.

14. Sato Y, Maekawa S, Ishii R, et al. Recurrent somatic mutations underlie corticotropin-independent Cushing's syndrome. Science 2014;344(6186):917-920.

15. Goh G, Scholl UI, Healy JM, et al. Recurrent activating mutation in PRKACA in cortisol-producing adrenal tumors. Nature genetics 2014;46(6):613-617.

16. Cao Y, He M, Gao Z, et al. Activating hotspot L205R mutation in PRKACA and adrenal Cushing's syndrome. Science 2014;344(6186):913-917.

17. Stratakis CA, Kirschner LS,Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2001;86(9):4041-4046.

18. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-α regulatory subunit in patients with the Carney complex. Nature genetics 2000;26(1):89-92.

19. Kirk JMW, Brain CE, Carson DJ, Hyde JC,Grant DB. Cushing's syndrome caused by nodular adrenal hyperplasia in children with McCune-Albright syndrome. The Journal of pediatrics 1999;134(6):789-792.

20. Malchoff CD, MacGillivray D,Malchoff DM. Adrenocorticotropic Hormone-Independent Adrenal Hyperplasia. The endocrinologist 1996;6(2):79-85.

21. Christopoulos S, Bourdeau I,Lacroix A. Aberrant expression of hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. Pituitary 2004;7(4):225-235.

22. Kirkman S,Nelson DH. Alcohol-induced pseudo-Cushing's disease: a study of prevalence with review of the literature. Metabolism 1988;37(4):390-394.

23. Stewart PM, Boulton A, Kumar S, Clark PMS,Shackleton CHL. Cortisol Metabolism in Human Obesity: Impaired Cortisone→ Cortisol Conversion in Subjects with Central Adiposity 1. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1999;84(3):1022-1027.

24. Newell-Price J, Trainer P, Besser M,Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. Endocrine reviews 1998;19(5):647-672.

25. Goldman L,Schafer AI. Goldman-Cecil Medicine. In: Molitch ME (eds), Anterior Pituitary (25th ed). Elsevier Saunders, New York 2016, pp. 1480-1494.

26. Raff H, Raff JL,Findling JW. Late-Night Salivary Cortisol as a Screening Test for Cushing's Syndrome 1. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1998;83(8):2681-2686.

27. Laudat MH, Cerdas S, Fournier C, Guiban D, Guilhaume B,Luton JP. Salivary cortisol measurement: a practical approach to assess pituitary-adrenal function. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1988;66(2):343-348.

28. Castro M, Elias PCL, Quidute ARP, Halah FPB,Moreira AC. Out-Patient Screening for Cushing's Syndrome: The Sensitivity of the Combination of Circadian Rhythm and Overnight Dexamethasone Suppression Salivary Cortisol Tests 1. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1999;84(3):878-882.

29. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2003;88(12):5593-5602.

30. Yaneva M, Mosnier-Pudar H, Dugué M, Grabar S, Fulla Y,Bertagna X. Midnight salivary cortisol for the initial diagnosis of Cushing's syndrome of various causes. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2004;89(7):3345-3351.

31. Liu Hau, Bravata Dena M, Cabaccan Josel, Raff Hershel,Ryzen Elisabeth. Elevated late-night salivary cortisol levels in elderly male type 2 diabetic veterans. Clinical endocrinology 2005;63(6):642-649.

32. Invitti C, Giraldi FP, De Martin M,Cavagnini F. Diagnosis and Management of Cushing's Syndrome: Results of an Italian Multicentre Study 1. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1999;84(2):440-448.

33. Corcuff J, Tabarin A, Rashedi M, Duclos M, Roger P,Ducassou D. Overnight urinary free cortisol determination: a screening test for the diagnosis of Cushing's syndrome. Clinical endocrinology 1998;48(4):503-508.

34. Liddle GW. Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1960;20(12):1539-1560.

35. Isidori AM, Kaltsas GA, Mohammed S, et al. Discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2003;88(11):5299-5306.

36. Goldman L,Schafer AI. Goldman-Cecil Medicine. In: Lynnette KN (eds), Adrenal Cortex (25thed). Elsevier Saunders, New York 2016, pp. 1514-1521.

37. Etxabe JVJA,Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. Clinical endocrinology 1994;40(4):479-484.

38. Swearingen B, Biller BMK, Barker FG, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery for Cushing disease. Annals of Internal Medicine 1999;130(10):821-824.

39. Pikkarainen L, Sane T,Reunanen A. The survival and well-being of patients treated for Cushing's syndrome. Journal of internal medicine 1999;245(5):463-468.

40. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2004;89(12):6348-6357.

41. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, et al. Mortality in patients treated for Cushing's disease is increased, compared with patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2007;92(3):976-981.

42. Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC,Jones PW. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2010;96(3):632-642.

43. Bolland MJ, Holdaway IM, Berkeley JE, et al. Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand. Clinical endocrinology 2011;75(4):436-442.

44. Hassan-Smith ZK, Sherlock M, Reulen RC, et al. Outcome of Cushing's disease following transsphenoidal surgery in a single center over 20 years. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2012;97(4):1194-1201.

45. Yaneva M, Kalinov K,Zacharieva S. Mortality in Cushing's syndrome: data from 386 patients from a single tertiary referral center. European Journal of Endocrinology 2013;169(5):621-627.

46. Ntali G, Asimakopoulou A, Siamatras T, et al. Mortality in Cushing's syndrome: systematic analysis of a large series with prolonged follow-up. European Journal of Endocrinology 2013;169(5):715-723.

47. Arnaldi G, Mancini T, Polenta B,Boscaro M. Cardiovascular risk in Cushing's syndrome. Pituitary 2004;7(4):253-256.

48. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, et al. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1999;84(8):2664-2672.

49. De Leo M, Pivonello R, Auriemma RS, et al. Cardiovascular disease in Cushing's syndrome: heart versus vasculature. Neuroendocrinology 2010;92(Suppl. 1):50-54.

50. Wei L, MacDonald TM,Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. Annals of internal medicine 2004;141(10):764-770.

51. Isidori AM, Graziadio C, Paragliola RM, et al. The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. Journal of hypertension 2015;33(1):44.

52. Albiger N, Testa RM, Almoto B, et al. Patients with Cushing's syndrome have increased intimal media thickness at different vascular levels: comparison with a population matched for similar cardiovascular risk factors. Hormone and metabolic research= Hormon-und Stoffwechselforschung= Hormones et metabolisme 2006;38(6):405-410.

53. Neary NM, Booker OJ, Abel BS, et al. Hypercortisolism is associated with increased coronary arterial atherosclerosis: analysis of noninvasive coronary angiography using multidetector computerized tomography. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2013;98(5):2045-2052.

54. Petramala L, Lorenzo D, Iannucci G, et al. Subclinical Atherosclerosis in Patients with Cushing Syndrome: Evaluation with Carotid Intima-Media Thickness and Ankle-Brachial Index. Endocrinology and Metabolism 2015;30(4):488-493.

55. Letizia C, Di Iorio R, De Toma G, et al. Circulating adrenomedullin is increased in patients with corticotropin-dependent Cushing's syndrome due to pituitary adenoma. Metabolism 2000;49(6):760-763.

56. Ermetici F, Malavazos AE, Corbetta S, et al. Soluble adhesion molecules levels in patients with Cushing's syndrome before and after cure. Journal of endocrinological investigation 2008;31(5):389-392.

57. Kristo C, Ueland T, Godang K, Aukrust P,Bollerslev J. Biochemical markers for cardiovascular risk following treatment in endogenous Cushing's syndrome. Journal of endocrinological investigation 2008;31(5):400-405.

58. Schretzenmayr A. Über kreislaufregulatorische Vorgänge an den großen Arterien bei der Muskelarbeit. Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere 1933;232(1):743-748.

59. Meredith IT, Currie KE, Anderson TJ, Roddy M, Ganz P,Creager MA. Postischemic vasodilation in human forearm is dependent on endothelium-derived nitric oxide. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 1996;270(4):H1435-H1440.

60. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. Circulation 1995;91(5):1314-1319.

61. Baykan M, Erem C, Gedikli Ö, et al. Impairment of flow-mediated vasodilatation of brachial artery in patients with Cushing's Syndrome. Endocrine 2007;31(3):300-304.

62. Xu C, Zarins CK, Pannaraj PS, Bassiouny HS,Glagov S. Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differential distribution of collagen and elastin. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 2000;20(12):2566-2572.

63. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. Circulation 2003;107(3):490-497.

64. Johnson CP, Baugh R, Wilson CA,Burns J. Age related changes in the tunica media of the vertebral artery: implications for the assessment of vessels injured by trauma. Journal of clinical pathology 2001;54(2):139-145.

65. Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, et al. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. Journal of Biological Chemistry 1994;269(13):9889-9897.

66. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, et al. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2003;88(6):2527-2533.

67. Hammer F,Stewart PM. Cortisol metabolism in hypertension. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2006;20(3):337-353.

68. Rossi GP, Seccia TM, Maniero C,Pessina AC. Drug-related hypertension and resistance to antihypertensive treatment: a call for action. Journal of hypertension 2011;29(12):2295-2309.

69. Connell JMC, Whitworth JA, Davies DL, Lever AF, Richards AM,Fraser R. Effects of ACTH and cortisol administration on blood pressure, electrolyte metabolism, atrial natriuretic peptide and renal function in normal man. Journal of hypertension 1987;5(4):425-434.

70. Saruta T, Suzukı H, Handa M, Igarashı Y, Kondo K,Senba S. Multiple factors contribute to the pathogenesis of hypertension in Cushing's syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1986;62(2):275-279.

71. Stewart PM, Walker BR, Holder G, O'Halloran D,Shackleton CH. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase activity in Cushing's syndrome: explaining the mineralocorticoid excess state of the ectopic adrenocorticotropin syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1995;80(12):3617-3620.

72. Ruschitzka F, Quaschning T, Noll G, et al. Endothelin 1 Type A Receptor Antagonism Prevents Vascular Dysfunction and Hypertension Induced by 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Inhibition Role of Nitric Oxide. Circulation 2001;103(25):3129-3135.

73. Kirilov G, Tomova A, Dakovska L, Kumanov Ph, Shinkov A,Alexandrov AS. Elevated plasma endothelin as an additional cardiovascular risk factor in patients with Cushing's syndrome. European journal of endocrinology 2003;149(6):549-553.

74. Pas R, Leebeek FWG, Hofland LJ, Herder WW,Feelders RA. Hypercoagulability in Cushing's syndrome: prevalence, pathogenesis and treatment. Clinical endocrinology 2013;78(4):481-488.

75. Pereira AM, Delgado V, Romijn JA, Smit JWA, Bax JJ,Feelders RA. Cardiac dysfunction is reversed upon successful treatment of Cushing's syndrome. European Journal of Endocrinology 2010;162(2):331-340.

76. Muiesan ML, Lupia M, Salvetti M, et al. Left ventricular structural and functional characteristics in Cushing's syndrome. Journal of the American College of Cardiology 2003;41(12):2275-2279.

77. Bayram NA, Ersoy R, Aydin C, et al. Assessment of left ventricular functions by tissue Doppler echocardiography in patients with Cushing's disease. Journal of endocrinological investigation 2009;32(3):248-252.

78. Baykan M, Erem C, Gedikli Ö, et al. Assessment of left ventricular diastolic function and Tei index by tissue Doppler imaging in patients with Cushing's Syndrome. Echocardiography 2008;25(2):182-190.

79. Fallo F, Maffei P, Dalla Pozza A, et al. Cardiovascular autonomic function in Cushing's syndrome. Journal of endocrinological investigation 2009;32(1):41-45.

80. Barahona M, Resmini E, Viladés D, et al. Coronary artery disease detected by multislice computed tomography in patients after long-term cure of Cushing's syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2013;98(3):1093-1099.

81. Chanson P,Salenave S. Metabolic syndrome in Cushing's syndrome. Neuroendocrinology 2010;92(Suppl. 1):96-101.

82. Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G,Colao A. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. Endocrinology and metabolism clinics of North America 2005;34(2):327-339.

83. Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A,Pereira AM. The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. European journal of endocrinology 2012;167(3):311-326.

84. Sonino N,Fava GA. Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome. CNS drugs 2001;15(5):361-373.

85. Loosen Peter T, Chambliss B, DeBold CR, Shelton R,Orth D. Psychiatric phenomenology in Cushing's disease. Pharmacopsychiatry 1992.

86. Tiemensma J, Kokshoorn NE, Biermasz NR, et al. Subtle cognitive impairments in patients with long-term cure of Cushing's disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2010;95(6):2699-2714.

87. Shipley JE, Schteingart DE, Tandon R,Starkman MN. Sleep architecture and sleep apnea in patients with Cushing's disease. Sleep 1992;15(6):514-518.

88. Bottini P,Tantucci C. Sleep apnea syndrome in endocrine diseases. Respiration 2003;70(3):320-327.

89. Venkatram S, Vakde T, Badipatla K, Niazi M,Diaz-Fuentes G. Unusual triad of obstructive sleep apnea, uncontrolled hypertension, and severe hypokalemia due to ectopic adrenocorticotropic secretion. Journal of bronchology & interventional pulmonology 2014;21(2):158-161.

90. Rosenow F, McCARTHY V,Caruso AC. Sleep apnoea in endocrine diseases. Journal of sleep Research 1998;7(1):3-11.

91. Steiger A. Sleep and the hypothalamo–pituitary–adrenocortical system. Sleep medicine reviews 2002;6(2):125-138.

92. Kritikou I, Basta M, Vgontzas AN, et al. Sleep apnoea and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in men and women: effects of continuous positive airway pressure. European Respiratory Journal 2015:ERJ-00319-2015.

93. Bierwolf C, Kern W, Mölle M, Born J,Fehm HL. Rhythms of pituitary-adrenal activity during sleep in patients with Cushing's disease. Experimental and clinical endocrinology & diabetes 2000;108(07):470-479.

94. DT Krieger,Glıck SM. Sleep EEG stages and plasma growth hormone concentration in states of endogenous and exogenous hypercortisolemia or ACTH elevation. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1974;39(6):986-1000.

95. Shipley JE, Schteingart DE, Tandon R, et al. EEG sleep in Cushing's disease and Cushing's syndrome: comparison with patients with major depressive disorder. Biological psychiatry 1992;32(2):146-155.

96. Hauner H, Entenmann G, Wabitsch M, et al. Promoting effect of glucocorticoids on the differentiation of human adipocyte precursor cells cultured in a chemically defined medium. Journal of clinical investigation 1989;84(5):1663.

97. Lee M, Gong D, Burkey BF,Fried SK. Pathways regulated by glucocorticoids in omental and subcutaneous human adipose tissues: a microarray study. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism 2011;300(3):E571-E580.

98. Macfarlane DP, Forbes S,Walker BR. Glucocorticoids and fatty acid metabolism in humans: fuelling fat redistribution in the metabolic syndrome. Journal of Endocrinology 2008;197(2):189-204.

99. Geer EB, Shen W, Gallagher D, et al. MRI assessment of lean and adipose tissue distribution in female patients with Cushing’s disease. Clinical endocrinology 2010;73(4):469-475.

100. Ueland T, Kristo C, Godang K, Aukrust P,Bollerslev J. Interleukin-1 receptor antagonist is associated with fat distribution in endogenous Cushing's syndrome: a longitudinal study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2003;88(4):1492-1496.

101. Dong J, Zhang Y,Qin L. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies. Atherosclerosis 2013;229(2):489-495.

102. Pannain S, Beccuti G,Van Cauter E. The connection between sleep loss, obesity, and type 2 diabetes. (eds), Sleep Loss and Obesity. Springer, 2012, pp. 133-168.

103. Ferrau F,Korbonits M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. European Journal of Endocrinology 2015;173(4):M133-M157.

104. Yiu KH, Marsan NA, Delgado V, et al. Increased myocardial fibrosis and left ventricular dysfunction in Cushing's syndrome. European Journal of Endocrinology 2012;166(1):27-34.

105. Takagi S, Tanabe A, Tsuiki M, Naruse M,Takano K. Hypokalemia, diabetes mellitus, and hypercortisolemia are the major contributing factors to cardiac dysfunction in adrenal Cushing's syndrome. Endocrine journal 2009;56(8):1009-1018.

106. Toja PM, Branzi G, Ciambellotti F, et al. Clinical relevance of cardiac structure and function abnormalities in patients with Cushing's syndrome before and after cure. Clinical endocrinology 2012;76(3):332-338.

107. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Thickening of the Carotid Wall A Marker for Atherosclerosis in the Elderly? Stroke 1996;27(2):224-231.

108. Lekakis JP, Papamichael CM, Cimponeriu AT, et al. Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis. The American journal of cardiology 2000;85(8):949-952.

109. Akaza I, Yoshimoto T, Tsuchiya K,Hirata Y. Endothelial dysfunction aassociated with hypercortisolism is reversible in Cushing's syndrome. Endocrine journal 2010;57(3):245-252.

110. Zacharieva S, Orbetzova M, Stoynev A, et al. Circadian blood pressure profile in patients with Cushing’s syndrome before and after treatment. J Endocrinol Invest 2004;27:924-930.

111. Giraldi FP, Toja PM, De Martin M, et al. Circadian blood pressure profile in patients with active Cushing's disease and after long-term cure. Hormone and metabolic research 2007;39(12):908-914.

112. Panarelli M, Terzolo M, Piovesan A, et al. 24-hour profiles of blood pressure and heart rate in Cushing's syndrome. Evidence for differential control of cardiovascular variables by glucocorticoids. Annali italiani di medicina interna: organo ufficiale della Societa italiana di medicina interna 1989;5(1):18-25.

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Sedat Tarık FIRAT'a ait "**Cushing Sendromlu Hastalarda Kardiyovasküler, Metabolik Değişikliklerin ve Uyku Paterninin Belirlenmesi ve Tedavi İle Değişiminin Araştırılması**" adlı çalışma, jürimiz tarafından **İç Hastalıkları** Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 28/7/16

Doç. Dr. Züleyha Cihan ÖZDAMAR KARACA (Danışman) İmza:

Prof. Dr. Kürşad ÜNLÜHIZARCI İmza:

Doç. Dr. Erkan ÇAĞLAR İmza: