



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP  
FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ TANISI İLE TAKİP EDİLEN  
HASTALARDA TARAMA TESTİ OLARAK UYGULANAN  
DÜŞÜK DOZ DEKSAMETAZON SUPRESYON TESTİ İÇİN  
UYGUN SINIR DEĞERİN ARAŞTIRILMASI**

DR. ARZU ECE TAHTASAKAL  
UZMANLIK TEZİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DANIŞMAN**  
DOÇ. DR. ÖZLEM ÜSTAY  
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BİLİM DALI

**2020-İSTANBUL**

## TEŞEKKÜRLER

Öncelikle bugünlere gelmemde emeği geçen, sevgilerini ve desteklerini sürekli hissettiğim CANLARIM anneannem Gülseren AKYOL a, babam Hasan TAHTASAKAL a, kardeşlerim ve hep en yakın arkadaşlarım olan Selvigül ve Simge TAHTASAKAL a ve CANIM ANNEM Ayfer FIRAT a en başından beri ailem olacağını zaten bildiğim, yorgun günlerimde ‘Katıklarımı’ eksik etmeyen CANIM HAYAT ve YOL ARKADAŞIM Enes Ömer ULUER e sonsuz teşekkür ediyorum.

Bu tezin yazılması ve sonlanması için beni motive eden, seçimlerimden bir an olsun kuşku duymamamı sağlayan ve ‘İYİ Kİ O TEZ DANIŞMANIM’ dediğim canım hocam Özlem ÜSTAY a, asistanlık sürecimde bana sadece öğrenci olarak değil insan ve hekim olarak yaklaşp fikirlerimi özgürce ifade etmeme fırsat veren değerli hocalarım Rafi Haner DİRESKENELİ ye, İzzet Hakkı ARIKAN a, Tayfur TOPTAŞ a, Neşe İMERYÜZ e, Sait KARAKURT a, Derya KOCAKAYA ya, Dursun AKASLAN a en içten duygularıyla teşekkürü bir borç biliyorum.

Hastaneye başladığımda ilk göz ağrılarım olan ve yerleri bende hep ayrı olacak olan Ahmet BAŞGÖZE ve Hale ERBATUR a, en özel zamanlarımda hep yanımda olan ve nerede olursam olayım yanıma geleceklerini bildiğim KUZULARIM Ayşe Duygu OKÇU ve Deniz ERALP e, hastanenin otel olmadığını bana hatırlatan ve komşum olacağını bildiğim Seçkin AKÇAY a, ilk geldiğimde beni dermatoloji sekreterliğine gönderdiği için asla unutmayacağım Çiçek DURMAZ a , adını burada tek tek yazamayacak olsam da tüm zorlu ve güzel zamanları beraber geçirdiğimiz, tüm süreç boyunca birbirimize dayanak olduğumuz Marmara Üniversitesi Tıp fakültesi İç Hastalıkları A.B.D. içerisindeki asistan arkadaşlarıma ve üzerimde emeği geçen tüm saygıdeğer hocalarıma çok ama çok teşekkür ediyorum.

## İÇİNDEKİLER

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| TEŞEKKÜRLER.....                                                   | 2  |
| 1. ÖZET.....                                                       | 5  |
| 2. SUMMARY.....                                                    | 7  |
| 3. GİRİŞ VE AMAÇ.....                                              | 9  |
| 4. GENEL BİLGİLER.....                                             | 10 |
| 4.1. Kortizolün Fizyolojisi ve Etkileri .....                      | 10 |
| 4.1.1. Kortizolün Salgılanması.....                                | 10 |
| 4.1.2. Kortizolün Metabolizması.....                               | 12 |
| 4.1.3. Kortizolün Etkileri.....                                    | 12 |
| 4.2. Kortizol Salgısının Düzenlenmesi .....                        | 13 |
| 4.3. Cushing Sendromu ve Tarama Testleri.....                      | 16 |
| 4.3.1. Cushing Sendromunun Tanımı.....                             | 16 |
| 4.3.2. Testlerin Uygulanışı .....                                  | 17 |
| 4.3.2.1. 24 Saatlik İdrar Serbest Kortizolü.....                   | 19 |
| 4.3.2.2. Overnight 1mg Dekametazon Supresyon Testi.....            | 19 |
| 4.3.2.3. Gece Yarısı Serum Kortizolü.....                          | 20 |
| 4.3.2.4. Gece Yarısı Tükürük Kortizolü.....                        | 20 |
| 4.3.2.5. İki Gün Süreyle 2 mg Dekametazon Supresyon<br>Testi.....  | 21 |
| 4.3.2.6. Plazma Adrenocorticotropin Hormon Düzeyi.....             | 21 |
| 4.3.2.7. Corticotropin Releasing Hormone Testi.....                | 21 |
| 4.3.2.8. Dekametazon-Corticotropin Releasing Hormone<br>Testi..... | 22 |
| 4.3.2.9. Yüksek Doz Dekametazon Supresyon Testi.....               | 22 |
| 4.3.2.10. Inferior Petrozal Sinüs Örnekleme.....                   | 23 |
| 4.3.2.11. Görüntüleme Yöntemleri.....                              | 23 |
| 4.3.3. Tarama ve Tanı Testlerinde Yalancı Pozitiflik.....          | 24 |
| 4.4. Kronik Böbrek Yetmezliği Tanı ve Evreleme.....                | 25 |

|                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.5. Kronik Böbrek Yetmezliği ve Cushing Sendromu Ortak Klinik Bulgular ve Tarama Testlerinin Uygulanışı..... | 26 |
| 5. GEREÇ VE YÖNTEM.....                                                                                       | 30 |
| 5.1. Hastaların Belirlenmesi.....                                                                             | 30 |
| 5.2. Bilgilerin Toplanması ve Kullanılan Tanımlamalar.....                                                    | 31 |
| 5.3. Referans İndeksler ve Deksa­metazon Supresyon Testi Analiz Cihazı.....                                   | 32 |
| 5.4. Verilerin İstatistiksel Analizi.....                                                                     | 33 |
| 6. BULGULAR.....                                                                                              | 35 |
| 6.1. Popülasyonun Genel Özellikleri ve Deksa­metazon Supresyon Testi Endikasyonları.....                      | 35 |
| 6.2. Tanımlayıcı Verilerin Gruplara Göre Dağılımları, Analizleri ve Korelasyonlar.....                        | 37 |
| 6.3. Cushing Sendromuna Spesifik Test Sonuçlarının Gruplar Arası Dağılımı ve Analizi.....                     | 44 |
| 6.4. Grup IV Hastalarında 1 mg Deksa­metazon Supresyon Testi Sınır Değeri İçin ROC Analizi Sonuçları.....     | 47 |
| 7. TARTIŞMA.....                                                                                              | 49 |
| KAYNAKÇA.....                                                                                                 | 54 |

## 1.ÖZET

### **Kronik Böbrek Yetmezliği Tanısı İle Takip Edilen Hastalarda Tarama Testi Olarak Uygulanan Düşük Doz Deksametazon Supresyon Testi İçin Uygun Sınır Değerin Araştırılması**

**Öğrenci Adı :** Dr. Arzu Ece TAHTASAKAL

**Danışman Adı :** Doç. Dr. Özlem ÜSTAY

**Amaç :** Kronik böbrek yetmezliği (KBY) Overnight 1 mg Deksametazon Supresyon Testi (1 mg DST) için yalancı pozitiflik nedenidir. Çalışmalarda bunun nedeni olarak; KBY hastalarında deksametazon biyoyararlanımındaki değişkenlikler, bazal kortizol salınımında artış ve diürenal ritmin bozulması, protein düzeylerindeki düşme nedeniyle serbest ve bağlı kortizol düzeylerinde dengesizlik gibi çeşitli nedenler ortaya atılmıştır. Bu çalışmada KBY hastalarında 1mg DST için standart sınır değer ile görülen yalancı pozitifliklerin önüne geçilmesi için spesifik bir sınır değeri belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem :** Hastanemiz endokrinoloji polikliniğine 01 Ocak 2018 ve 31 Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran ve 1 mg DST istenen 1038 hastanın verileri hastane bilgi ve yönetim sisteminden (HBYS) retrospektif olarak tarandı. Hastalar glomeruler filtrasyon hızlarına (GFR) göre 4 gruba ayrıldı. Gruplar arasında 1 mg DST ortancaları ve Psödocushing Sendromu tanıları açısından farka bakıldı. Fark saptanan gruba yeni sınır değeri belirlenmesi amacıyla ROC analizi uygulandı.

**Bulgular :** GFR  $30 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ 'nin altında olan ve Grup IV içerisinde sınıflandırılan hastalarda hem 1 mg DST ortancası hem de Psödocushing Sendromu

görölme yüzdesi diğler gruptardan anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu hastalara uygulanan ROC Analizi sonucunda %100 duyarlılık ve %92 özgüllük ile yeni sınır değler 3.2 mcg/dl olarak saptanmıştır.

**Sonuç:** Bu çalışma KBY hastaları için 1 mg DST de sınır değler belirlemeye yönelik ilk çalışmadır. Bununla beraber analizin doğruluğunun artması için daha fazla hemodiyaliz hastasında bu çalışmanın uygulanarak Psödocushing Sendromu ile uyumlu olanlara ROC analizi uygulanması gereklidir.

**Anahtar kelimeler:** DST, KBY, sınır değler, ROC analizi

## 2.SUMMARY

### **Investigation of Appropriate Limit Value for Low Dose Dexamethasone Suppression Test Applied as Screening Test in Patients Followed with the Diagnosis of Chronic Renal Failure**

**Student Name :** Dr. Arzu Ece TAHTASAKAL

**Name of Supervisor :** Doç. Özlem ÜSTAY

**Objective :** Chronic renal failure (CRF) is the cause of false positivity for the Overnight 1 mg Dexamethasone Suppression Test (1 mg DST). As the reason for this in studies; Various reasons such as variability in dexamethasone bioavailability, increased basal cortisol release and disruption of diurnal rhythm, and imbalance in free and bound cortisol levels due to decrease in protein levels have been suggested in CRF patients. In this study, it was aimed to determine a specific cut-off value for 1mg DST to prevent false positivity seen with the standard cut-off value in CRF patients.

**Material and methods:** The data of 1038 patients who applied to our hospital's endocrinology outpatient clinic between January 01, 2018 and December 31, 2019 and who were asked for 1 mg Dexamethasone Suppression Test (DST) were retrospectively scanned from the hospital information and management system. The patients were divided into 4 groups according to their glomerular filtration rates (GFR). Difference between 1 mg DST hydrangeas and Pseudocushing Syndrome among the groups was examined. ROC analysis was applied to determine the new limit value for the group with a difference.

**Results :** In patients classified under Group IV with a GFR below 30 ml / min / 1.73m<sup>2</sup>, both 1 mg DST median and Pseudocushing Syndrome incidence were significantly higher than other groups. As a result of ROC Analysis applied to these patients, the new limit value was found to be 3.2 mcg / dl with 100% Sensitivity and 92% specificity.

**Conclusion :** This study is the first study to determine limit values at 1 mg DST for CKD patients. However, in order to increase the accuracy of the analysis, ROC analysis should be applied to those who are compatible with Pseudocushing Syndrome by performing this study in more hemodialysis patients.

**Key words :** DST, CRF, limit value, ROC analysis



### 3.GİRİŞ ve AMAÇ

Cushing sendromu (CS) kortizol hormonunun vücutta fazla miktarda bulunması ve bunun neden olduğu klinik bulguların bütününe denir. Endojen veya eksojen kaynaklı olabilir. Kortizol fazlalığının yol açtığı etkiler, pek çok vücut sistemini içine alan etkilerdir. Ayrıca kötü yaşam kalitesi, artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir(1).

Endojen kaynaklı veya dışardan alınmış olan kortizolün metabolik yolları benzerdir. Kortizol vücutta karaciğer yoluyla suda çözünür formlara kavuşur ve alt metabolitleri böbrek yoluyla vücuttan uzaklaştırılır.

Kronik Böbrek Yetmezliğinde (KBY) azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFR) nedeniyle kortizol metabolitlerinin idrar yolu ile atılımı azalmakta ve kandaki miktarları artmaktadır. Yine bu hastalarda böbrek yetmezliğinin getirdiği hipertansiyon, osteoporoz gibi pek çok bulgu hiperkortizolizm ile benzer olup, bu klinik bulgulara yönelik yapılan ayırıcı tanı ve etiyoloji araştırmalarında kortizol yüksekliği dışlanması gereken bir tablo olarak karşımıza çıkmaktadır(2).

Kortizol yüksekliğine yönelik yapılan tarama testleri KBY hastalarında yalancı pozitif çıkabilmektedir. Buna başta kortizolün metabolizması dahil pek çok neden yol açsa da bu nedenler tek tek dışlanamayacak kadar çok sayıdadır. Yapılan araştırmalar gözden geçirildiğinde ülkemiz için en uygun test 1 mg deksametazon ile yapılan supresyon testi (1mg DST) olarak görülmektedir ancak benzer şekilde yalancı yükseklik 1 mg DST testi için de geçerlidir(3).

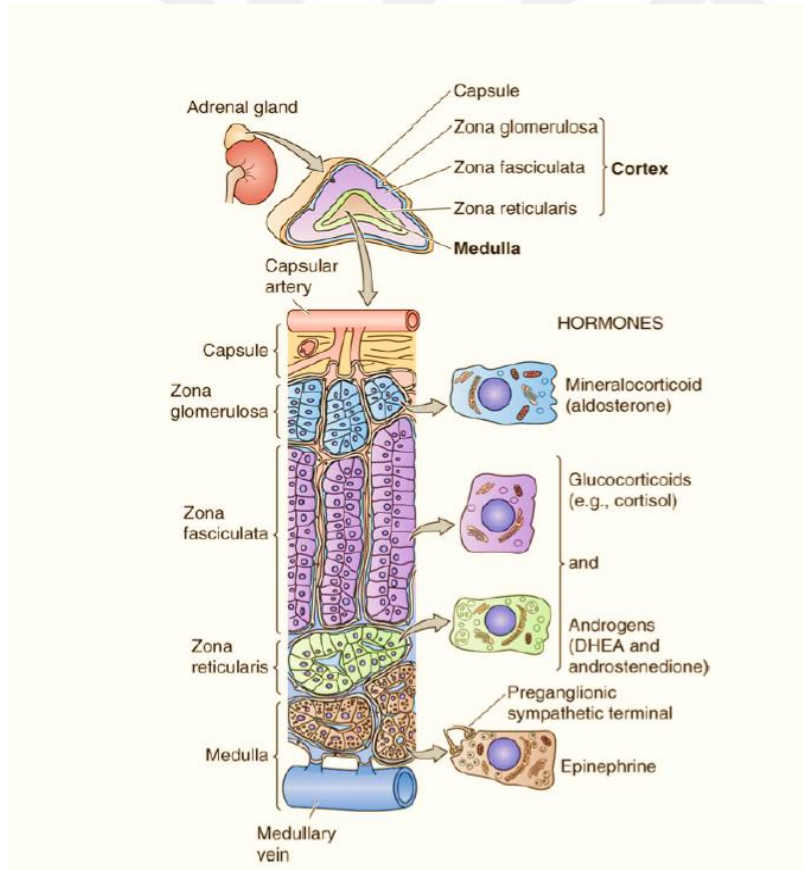
KBY hastalarında yapılacak olan 1 mg DST sınır değerinin değiştirilmesi ile mevcut yalancı pozitifliğin önüne geçilebileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışmada KBY hastalarında 1mg DST için yeni sınır değeri belirlemeyi amaçlamaktayız.

## 4.GENEL BİLGİLER

### 4.1.Kortizolün Fizyolojisi ve Etkileri

#### 4.1.1.Kortizolün Salgılanması

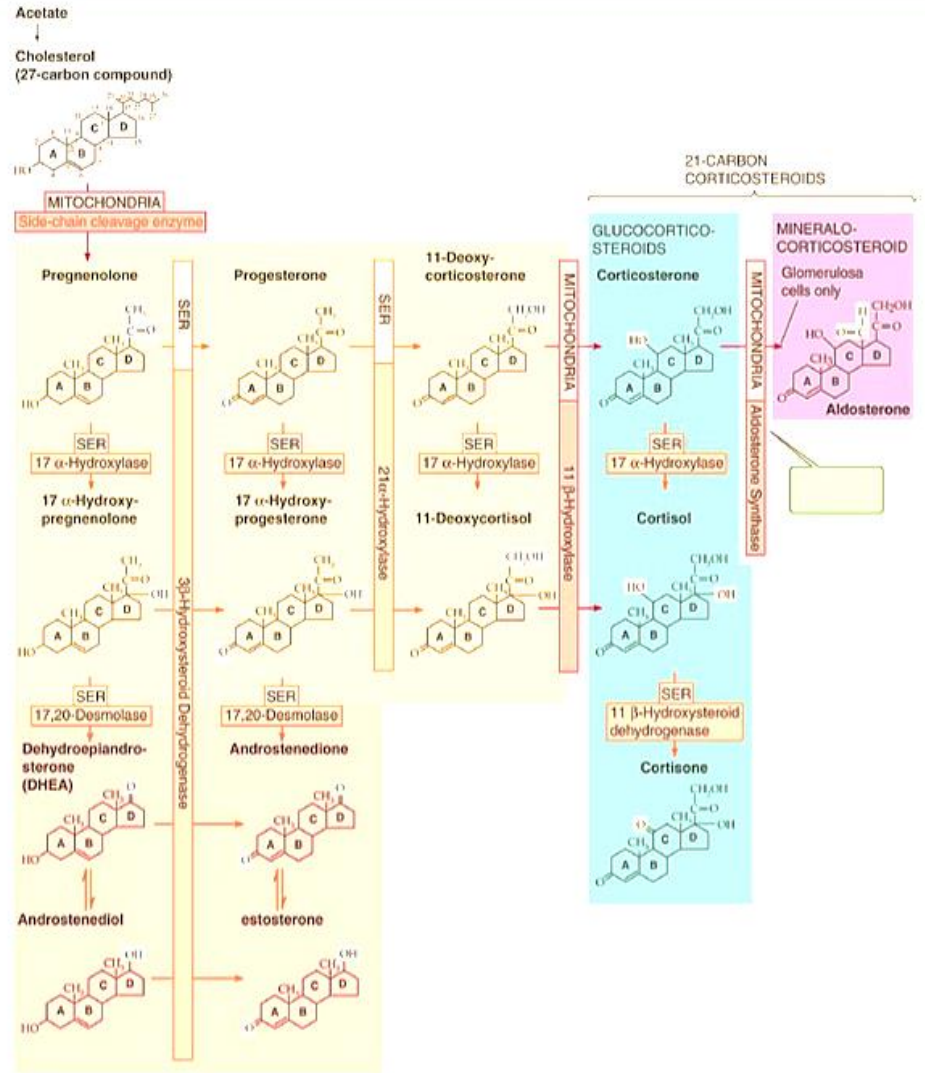
Kortizol steroid yapılı bir hormondur. Böbrek üstü (sürrenal) bezlerinin zona fasikülata ve daha az oranda zona retikularis tabakalarında sentezlenir (Şekil 1). İlk fark edilen etkisi kan glikozunu yükseltmesi olduğundan glikokortikoid ismini almıştır (4).



Şekil 1 : Sürrenal bezin histolojik katmanları

Kaynak: Medical Physiology A Cellular and Molecular Approach UPDATED SECOND EDITION Walter F. Boron, MD, PhD Professor

Kortizol üretimi tüm steroid yapıları hormonlar gibi kolesterol ile başlar. Adrenal korteksteki hücrelerde pregnenolon, ve progesteron dönüşümü sonrası çeşitli enzim basamakları yoluyla kortizol sentezi tamamlanır(5) (Şekil 2).



Şekil 2: Steroid yapıları hormonların sentezi

Kaynak: Medical Physiology A Cellular and Molecular Approach UPDATED SECOND EDITION Walter F. Boron, MD, PhD Professor

Sentezlenen kortizol lipit yapısı sayesinde difüzyonla hücre dışına çıkar. Yaklaşık yüzde 90'ı plazmada karaciğerden sentezlenen transkortin isimli bir kortikosteroid bağlayıcı globüline (CBG) bağlanır. Transkortinin kortizole olan afinitesi aldosterondan yaklaşık 30 kat daha fazladır. Dolaşımda kalan kortizolün de yaklaşık yüzde 7'si albümine bağlanır. Bu sayede dolaşımda sadece %3- 4 oranında serbest kortizol kalır ve vücutta aktif olan form bu serbest kortizoldür. Bağlı olan form ise daha ziyade depo görevi görmektedir(6).

#### **4.1.2.Kortizolün Metabolizması**

Kortizolün yıkımından sorumlu başlıca organlar karaciğer ve böbrektir. Karaciğerde glukuronik asit ve sülfat ile konjuge edilen kortizolün esas metaboliti tetrahidrokortizol glukuronattır. Ayrıca %5 oranında idrardan 17-ketosteroid olarak atılır. Karaciğer patolojilerinde (örneğin; siroz) bu metabolitler oluşamaz. Bu durumda sentez artmamasına rağmen kanda yüksek kortizol oranları gözlemlenir. Böbrek patolojilerinde ise metabolitler idrardan atılamadığı için kanda birikecektir(7).

Metabolitlerin idrar ile atılımına ek olarak, biyolojik olarak aktif kortizolün inaktif kortizole çevrilmesinde de böbreğin önemli bir yeri vardır. Bunu kortikal toplayıcı kanallarda bulunan 11-Beta-Hidroksisteroid Dehidrogenaz Tip 2 enzimi aracılığı ile yapar(8).

#### **4.1.3.Kortizolün Etkileri**

Glukokortikoid olarak isimlendirilmesine rağmen kortizol başlıca glikoz düzenleyici dokulardan, yani karaciğer, yağ ve kas dokusundan fazlasını etkiler. Kemik, deri, diğer iç organlar, hematopoetik ve lenfoid doku ve merkezi sinir sistemi (MSS) dahil olmak üzere çoğu vücut dokusu hedef bölgelerdir(9).

Kortizolün asıl etkisi gen ekspresyonunu düzenleme yoluyla ortaya çıkar. Değişen protein ve enzim sentezi sayesinde etkileri başlar. Bu yüzden etkileri görmek saatler, hatta günler alır. Kısaca bu etkilere değinecek olursak;

Karaciğerde glikoneojenezi aktive ederek yağ asitlerinin ve aminoasitlerin glikoza dönüşümünü artırır. Bir enzim yolağıyla dokularda insülin direnci benzeri tablo oluşturarak kan glikozunun periferik dokularca kullanımını engeller. Glikoneojeneze substrat sağlamak için adipoz dokudan yağ asidi ve kas dokusundan aminoasit salınımını artırır. Henüz tam olarak mekanizması bilinmemekle beraber bu etkiler ekstremitelerde daha belirgindir. Özellikle santral bölge bu etkiden korunmuştur.

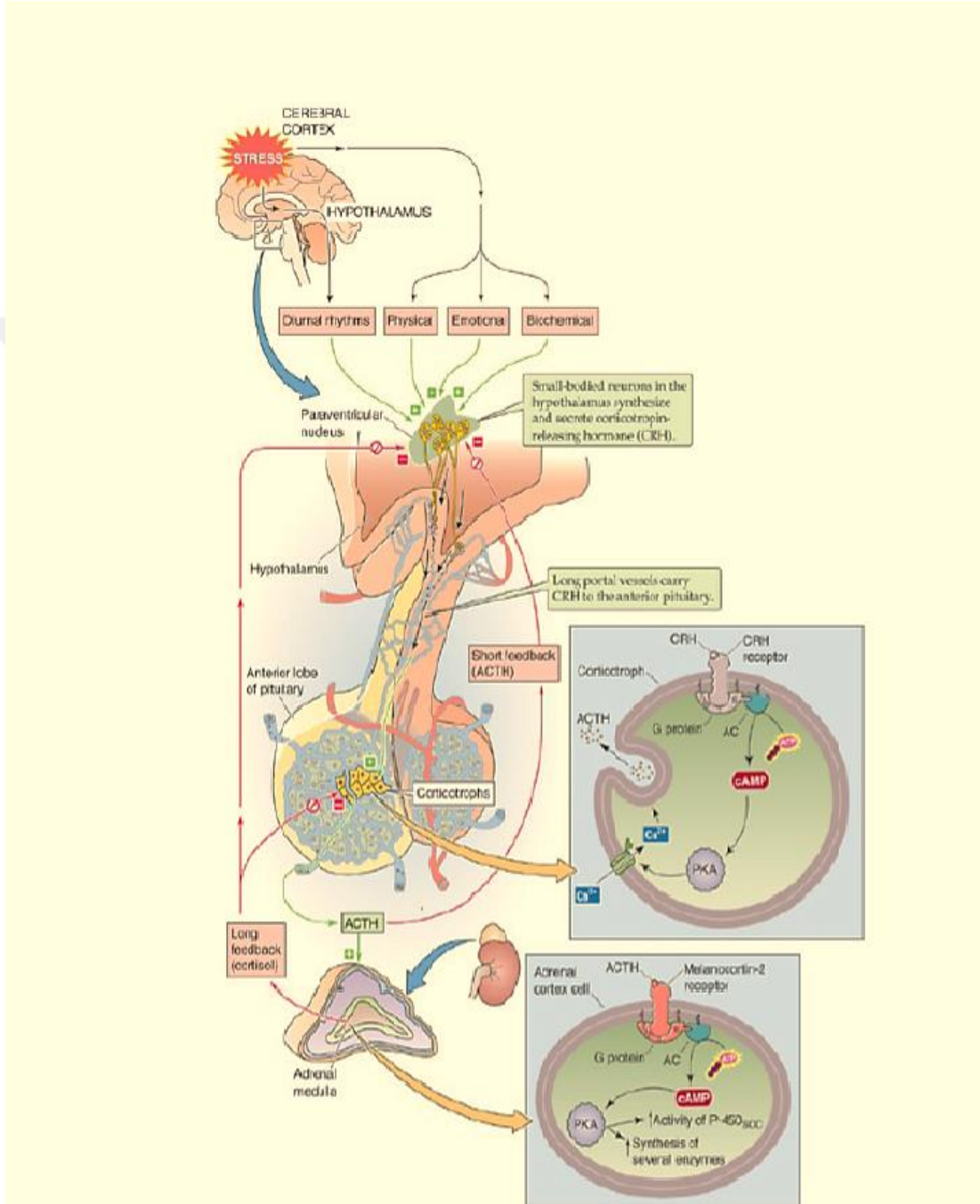
İmmün sistem üzerine olan etkileriyle kemik iliğinden nötrofil salınımını artırır. Fakat T hücreleri ve nötrofil üzerindeki diğer etkileri nedeniyle hücrel immünite daha ağırlıkta olmak üzere immün sistemi baskılar. Gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimini bozması ve osteoblastlarca yeni kemik oluşumunu azaltması vb. yollarla trabeküler kemiğin selüler komponentini bozar. Distal tübüllerdeki bir enzim yoluyla aldosteron benzeri etki göstererek su ve tuz tutulumunu artırır. Kortizolün salgı oranına göre FSH ve LH salgısında değişikliklere yol açarak menstrüel düzensizlik ve libidoda azalmaya yol açar. Adrenal bezden kortizol salınımına ek androjen artışı olması kaynaklı hirsutizm ve erkek tipi kellik eşlik edebilir. Pıhtılaşma faktörlerindeki artış kaynaklı pıhtılaşmaya yatkınlık oluşturur(10, 11).

#### **4.2. Kortizol Salgısının Düzenlenmesi**

Cushing sendromunun tanımlanması sonrası sentez üzerindeki kontrol basamakları incelenmiştir. Sirkülasyonu düzenleyen yolak Hipotalamus-Pituiter-Adrenal (HPA) aksıdır.

İlk olarak hipotalamus nöronlarından Corticotropin Releasing Hormone (CRH) sentezi ile başlar. CRH salgısı sirkadiyen ritim ve MSS stres yanıtı gibi pek çok faktörden etkilenir. Sirkadiyen ritimle salgılanan CRH Hipofizer Portal Venöz Pleksus vasıtasıyla ön hipofize gelir. Ön hipofizde Kortikotropin diğer adıyla ACTH

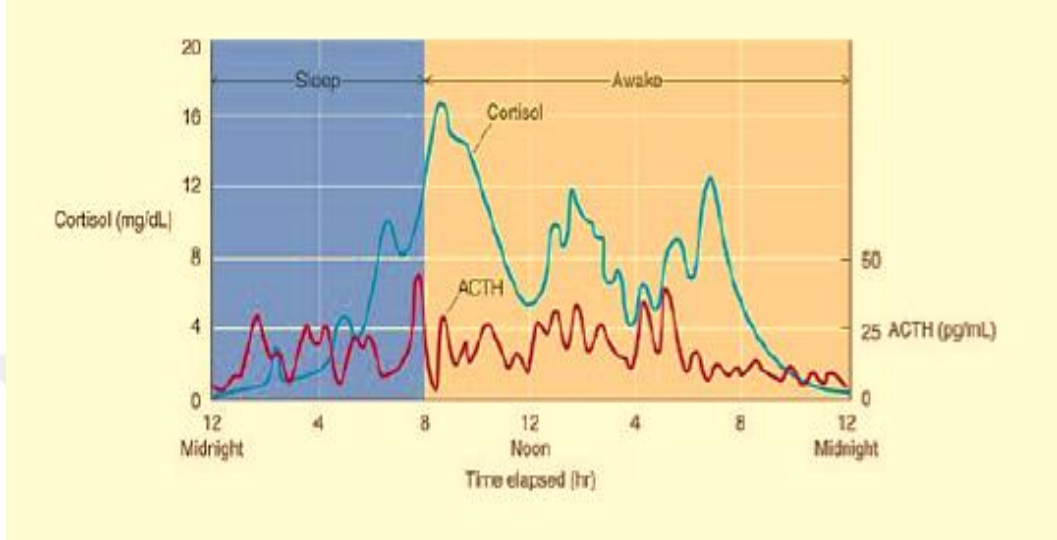
salgılanmasını sağlar. CRH salgısından bağımsız ACTH'nın da kendi sirkadiyen ritmi mevcuttur (Şekil 3).



Şekil 3: HPA yolu ve negatif feedback mekanizması

Kaynak: Medical Physiology A Cellular and Molecular Approach UPDATED SECOND EDITION Walter F. Boron, MD, PhD Professor

Optik kiazma aracılığı ile sağlanan bu ritim kontrolü nedeniyle kortizol salgısının en fazla olduğu zaman sabah saatleridir (Şekil 4).



Şekil 4: kortizol salgısının sirkadiyen ritmi

Kaynak: Medical Physiology A Cellular and Molecular Approach UPDATED SECOND EDITION Walter F. Boron, MD, PhD Professor

ACTH uyarısı ile sürrenal bezlerden kortizol salgısı uyarılmış olur. Salgılanan kortizol ise hipofiz ve hipotalamusun her ikisine birden negatif geri bildirim uygulayarak salgı düzeyini sınırlandırır. Bu düzenleme sadece negatif geri bildirim ile olmaz. Hipotalamusun ötesindeki MSS aracılığı ile, özellikle stres yanıtı ve sirkadiyen ritim ile bu düzenleme sağlanır(12, 13).

### 4.3. Cushing Sendromu ve Tarama Testleri

#### 4.3.1.Cushing Sendromu Tanımı

Kortizolün artması ve çeşitli klinik bulguların ortaya çıkmasıyla gelişen tablo ilk 1932’de Harvey Cushing tarafından tarif edilmiştir. Bu nedenle bu tabloya Cushing Sendromu (CS) denmektedir(14).

Klinik olarak; ay dede yüzü (moonface), bufalo hörgücü (bufalo hump), supraklavikular dolgunluk, santral obezite, ekstremitelerde incelme, proksimal ağırlıklı kas güçsüzlüğü, pleoterik görünüm, mor strialar, insülin direnci, metabolik sendrom benzeri tablo, bozulmuş tansiyon ve kan şekeri takibi kontrolü, osteoporoz, peptik ülser, immün sistemde baskılanma, bilişsel sorunlar ve depresyon kortizolün yol açtığı bulgular arasında sayılabilir (1) (Şekil5).

Şekil 5: Cushing Sendromunda klinik bulgular

| Belirti                       |
|-------------------------------|
| Kilo alma %91                 |
| Menstruel düzensizlik %84     |
| Hirsutizm %81                 |
| Psikiyatrik bozukluk %62      |
| Sırt ağrısı %43               |
| Kas zayıflığı %29             |
| Kırık %19                     |
| Saç dökülmesi %13             |
| Bulgu                         |
| Obezite %97                   |
| Pletora %94                   |
| Aydede yüz %88                |
| Hipertansiyon %74             |
| Kolay zedelenme %62           |
| Stria %56                     |
| Kas zayıflığı %56             |
| Bilekte ödem %50              |
| Hiperpigmentasyon %4          |
| Diğer bulgular                |
| Diabetes Mellitus %50         |
| Aşıkır %13                    |
| Bozulmuş Glukoz Toleransı %37 |
| Osteoporoz %50                |
| Böbrek taşı %15               |

Kaynak: ADRENAL VE GONADAL HASTALIKLAR KILAVUZU, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2019,ISBN: 978-605-4011-36-0



Uygulanacak testler öncesinde Cushing sendromuna daha ayrıntılı bakacak olursak, en sık nedeni çeşitli sebeplerle uzun süreli glikokortikoid alımına bağlı oluşan İyatrojenik Cushing Sendromu'dur. Bunun dışında endojen kaynaklı Cushing sendromu ACTH bağımlı ve ACTH bağımsız olarak sınıflandırılabilir. ACTH bağımlı CS; hipofiz kaynaklı (Cushing Hastalığı) veya hipofiz dışı dokular kaynaklı (ektopik ACTH-CRH) ACTH, daha az oranda CRH'nin uzun süreli fazla salınımı ile ortaya çıkar. Sonuçta artan ACTH adrenal bezde hiperplaziye ve kortizol ile androjenlerin fazla salgılanmasına yol açar.

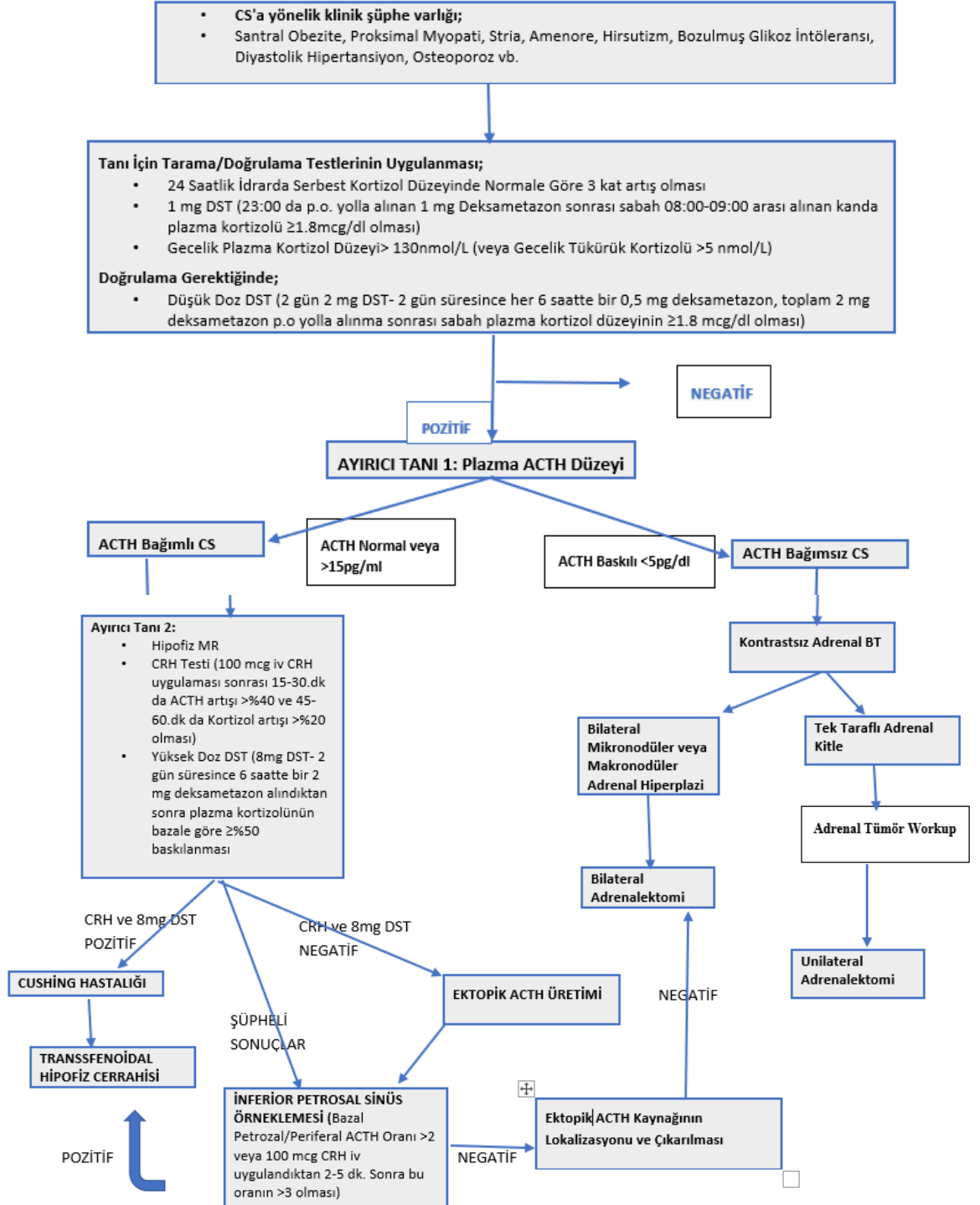
ACTH bağımsız CS ise primer sürrenal bezin patolojileri sonucunda (hiperplazi, adenom, karsinom, nodüler hiperplazi) kortizol salgısının artması sonucu oluşur, oluşan kortizol negatif geri bildirim ile ACTH salgısını baskılar.

Sonuçta etiyoloji ne olursa olsun hiperkortizolizm bulguları bu hastalar için ortaktır. Ve klinik olarak CS bulguları varlığında hiperkortizolizmden şüphe duyulması halinde tarama testleri ile yüksekliğin varlığı doğrulanmalıdır(15).

#### **4.3.2. Testlerin Uygulanışı**

Cushing Sendromuna yönelik testleri tarama, doğrulama ve lokalizasyona yönelik testler olarak gruplandırmak mümkündür. Tanı ve ayırıcı tanıya yönelik testlerin algoritması Şekil 6'da özetlenmiştir.

Şekil 6: Cushing Sendromu Tanısı Şüpheli Hastalara Yönelik Algoritma



Kaynak: [https://clinicalgate.com/tag/harrisons-principles-of-internal-medicine-19\\_e-vol-1-vol-2\\_nodrm](https://clinicalgate.com/tag/harrisons-principles-of-internal-medicine-19_e-vol-1-vol-2_nodrm)

#### 4.3.2.1. 24 Saatlik İdrar Serbest Kortizolü

Serbest kortizolün idrarla atılan kısmının ölçülmesi amaçlanır. İdrar serbest kortizol düzeyi  $>220-330$  nmol/gün (80-120 mg/gün) ise hiperkortizolizm düşünülür. Ölçüm için 24 saatlik idrarın tamamı gerekir ve bunun idrar kreatin atılımı ile doğrulanması gereklidir. Aşırı su içilmemesi ve glikokortikoid içeren cilt-hemoroid kremleri de dahil alınmaması gerekir. Hafif hiperkortizolizm bu testle saptanamaz. Yalancı Cushing durumlarında yüksek saptanır ve yanıltır. Renal yetmezlikte güvenilir değildir. Uzun süre saklanamaz. İdrarın buzdolabında saklanması gerekir. İdrar serbest kortizol düzeyi Cushing Sendromlularda %8-15'inde normal (yalancı-negatiflik), ciddi depresyonu ve polikistik over sendromlu olguların yaklaşık %40'ında idrar kortizolu yüksek çıkabilmektedir(16).

#### 4.3.2.2. Overnight 1 mg DST

Kastedilen tek gecelik 1 mg DST'dir ve tarama testi olarak kullanılmaktadır. Amaç ACTH ve kortizol düzeylerini baskılayarak kortizol yüksekliği olup olmadığını test etmektir. Glisemik disregülasyon ve dispeptik yakınmalar yapabilmekle beraber herhangi bir kontrendikasyonu yoktur. Gece 23-24:00'da 1 mg deksametazon oral olarak alınır ve hemen ertesi gün sabah 08:00'de (09:00 öncesi) serum kortizol düzeyi ölçümü yapılır. Serum kortizol  $<1.8$  mcg/dl ise normal yanıt vardır. Kortizol düzeylerinin daha yüksek çıkması ise hiperkortizolizm açısından şüphe uyandırır. ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü kortizol seviyesinin yeterli baskılanma düzeyi için 5 mcg/dl eşik değerini göstermiştir. Eşik değerin 1,8 mcg/dl olmasının duyarlılığının artmasına bir başka deyişle tarama testi özelliğini artırmış olmakla birlikte yanlış pozitif tanı olasılığını da artırmıştır. Amerika Klinik Endokrinologlar Birliği ve Amerika Endokrin Cerrahlar Birliği'nin ortak önerilerinde ise Subklinik Cushing Sendromu için eşik değer 5 mcg/dl olarak bildirilmiştir(17). DST ile kortizol düzeyi 1,8 mcg/dl'nin altında saptananlar için ACTH bağımsız otonom glukokortikoid

salgısının ekarte edildiği net olarak ifade edilebilir. DST nde, kortizol değeri 5 mcg/dl ve üzerinde saptanan hastalar ise Cushing Sendromu olarak değerlendirilmelidir. Ara değerler hasta bazlı ele alınmalı ve Cushing Sendromu tanısı için sözü edilen diğer testlerden yararlanılmalıdır.

#### **4.3.2.3. Gece Yarısı Serum Kortizolü**

Amaç serum kortizolünün gece yarısı en düşük seviyede olduğunu göstermektir. Uyanık iken veya uykuda iken serum örneği alınır. Kabul gören kriterler; uyanık iken 7.5 mcg/dl (207 nmol/L) üzerinde olması, uyurken 1.8 mcg/dl (50 nmol/L) üzerinde olmasıdır. Testin uygulanması için hastanın hastaneye yatırılmasını gerektirir (en az 48 saat). Stres yaratmadan örnek alınması gerekir. Uyku düzensizlikleri yanlış sonuç alınmasına neden olur(18).

#### **4.3.2.4. Gece Tükürük Kortizolü**

Tükürük kortizolü, serum serbest kortizolünü yansıtır. Günlük kortizol ritminin en düşük olduğu zaman olan 23:00-24:00 saatleri arasında bir zamanda alınmalıdır. Doğrudan veya ağız içinde çiğnenecek pamuk tamponlar ile toplanan tükürükte ölçüm yapılır ve 4 nmol/L (145 ng/ml) altında olması beklenir. Uyku düzeni değişken olan, vardiyalı çalışanlarda gece yarısı en düşük değer görülmeyebilir. Sigara içenlerde de yüksek bulunmuştur. Ağız hijyeninin kötü olması testi olumsuz etkileyebilir. Türkiye 'de yaygın olarak çalışılmaması bir dezavantajdır. İdrar kortizolünün 4 kat, tükürük kortizolünün 2 veya 3 kat yüksek olması durumunda Cushing sendromu tanısı düşünülmelidir(19).

#### **4.3.2.5. İki Gün Süreyle 2 mg DST**

48 saat sürede her 6 saatte bir 0,5 mg deksametazon oral yoldan (ilk doz birinci gün 09:00'da son doz ikinci gün 03:00'de) alınır ve ikinci gün 08:00-09:00 arası serum kortizol ölçümü yapılır. Serum kortizol <1.8mcg/dl ise normal yanıt, baskılanma olmaması hiperkortizolizm tanısı koydurur. 2 gün 2 mg DST nin özgüllüğünün daha yüksek olduğunu belirten bu nedenle daha tanısallı olduğunu dair bulgular mevcuttur(20).

#### **4.3.2.6. Plazma ACTH Düzeyi**

Plazma ACTH sinin yarılanma ömrünün kısa olması ve diüurnal salgılanma paterni göstermesi nedeniyle ölçümü zor olan bir testtir. Stres faktörleri ile olan değışkenliğı nedeniyle de değeriendirilmesi güç olan bir testtir. Bu nedenle serum kortizol düzeyleri ile birlikte değeriendirilmelidir. Adrenal yetmezlikte ACTH düzeyi tanıya, primer veya sekonder ayırımına yardımcı olurken, hiperkortizolizm durumlarında plazma ACTH düzeyi ACTH bağımlı ya da bağımsız Cushing ayırımına yardımcıdır(21).

#### **4.3.2.7. Corticotropin Releasing Hormon (CRH) Testi**

CRH verilmesi sonrası normal kişilerde ACTH düzeyinde %15, kortizol düzeyinde %20 artış olmaktadır. Bu yanıt Cushing Hastalığı olan olgularda abartılı olarak alınır, tipik olarak ACTH artışı %50, kortizol artışı %20 veya üzerindedir. Ektopik ACTH Sendromunda bu artış görölmez, fakat bazı yalancı pozitif olgular bildirilmiştir. Cushing Hastalığı olan olguların yaklaşık %10'nunda artış yanıtı alınmayabilir. Bazı

merkezlerde CRH ile birlikte AVP verilmektedir ve bu ACTH yanıtını artırmaktadır(22-24).

#### **4.3.2.8. Deksametazon-CRH Testi**

ACTH ve kortizol rezervlerini değerlendirmek ve gerçek Cushing sendromlu olgular ile psödocushingli olguların ayırıcı tanısı için yapılır. 48 saat süreyle her 6 saatte bir 0,5 mg deksametazon oral olarak alınır (ilk doz birinci gün 00:00'da son doz ikinci gün 06:00'da) ve ikinci gün 08:00'da CRH (100 mg veya 1 mg/kg) intravenöz bolus olarak uygulandıktan 15 dk. sonra kortizol ölçümü yapılır. Kortizol düzeyinin 38 nmol/L (1,4mcg/dl) altında olması normaldir ve Psödocushing Sendromunu düşündürür. Kortizol >1.4 mcg /dl ise Cushing sendromunu düşündürür. Kortizol düzeyi >4 mcg/dl ise sonucun Cushing Hastalığı için duyarlılık ve özgüllüğü %100'dür(25).

#### **4.3.2.9. Yüksek Doz DST**

Yüksek doz deksametazon supresyon testi Cushing Sendromu ayırıcı tanısında (Hipofizer Cushing ve Ektopik ACTH Sendromu ayırıcı tanısı) kullanılır. Bu ayırım için artık daha çok inferior petrozal sinüs örnekleme (IPSS) tercih edilmektedir. Test 2 gün süreyle 8 mg (4x2) baskılama testidir. Plazma kortizolü ve idrar kortizolünde bazal değerlere göre %50 oranında baskılanma olması yanıt olduğu anlamına gelir. Baskılanma olmaması Ektopik ACTH Sendromu tanısı koydurur. Bu testi tek gecelik 8 mg olarak uygulayanlarda vardır. Cushing hastalığı olanlarda, tek gecelik 8 mg DST sonrası ertesi sabah saat 08:00'de serum kortizol düzeyi 5mcg/dl altındadır(26).

#### 4.3.2.10. İnförör Petrozal Sinüs Örneklemesi

Cushing Hastalığı ile ektopik ACTH ayırımında en önemli testtir (İPSS). Bu test eş zamanlı alınan petrozal sinüs ve periferik venöz örneklerindeki ACTH düzeylerinin oranlaması ile yapılır. Cushing Hastalığı olanlarda bu oran 2'nin üzerindedir. ACTH salgısının aralıklı olması nedeniyle uygulama öncesi CRH yapılması testin duyarlılığını artırır. CRH uyarısı öncesi santral ve perifer kan ACTH oranının 2 kat ve üzeri, uyarı sonrası bu oranın 3 kat ve üzeri olması kaynağın hipofiz olduğunu işaret eder. Görüntüleme yöntemleri ile görüntülenemeyen bazı Cushing Hastalığı olgularında veya 6 mm altındaki mikroadenomlarda hipofiz insidentolamaları da sık görüldüğü için, tümörün yerini belirlemede İPSS kullanılabilir. Beraberinde CRH ve AVP uyarımı yardımcı olabilir. Ancak bazı tümörlerin hipofizinin merkezine yerleşmesi ve her iki sinüse boşalması veya venöz anomalilerin sık görülmesi bu yöntemin her zaman başarılı olmasını engellemektedir. İPSS uygulamasında komplikasyonlar olabileceğinden bu konuda deneyimli merkezlerde, seçilecek olgularda, örneğin hipofiz manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) lezyonun görüldüğü ancak yüksek doz DST yanıtı alınmadığı olgularda yapılmalıdır. Son zamanlarda, bu test sırasında lokalizasyonu doğrulamak için kan örneğinden prolaktin düzeyinin bakılması önerilmektedir(27, 28).

#### 4.3.2.11. Görüntüleme Yöntemleri

Biyokimyasal testlerin Cushing Hastalığını gösterdiği olgularda görüntüleme yöntemi olarak hipofiz bezi MRG seçilmelidir. ACTH salgılayan hipofiz tümörlerinin yaklaşık %90'ı mikroadenomdur (<10 mm küçük) ve kontrast madde verildikten sonra hipodens görülürler. Cushing Sendromu tanısı şüpheli olan, özellikle hipofizdeki lezyonu 6 mm altındaki olgularda, hipofiz insidentolomalarının sık görülebileceği unutulmamalıdır.(29, 30) Adrenal lezyonların görüntülemesinde, bilgisayarlı tomografi (BT) seçilecek en uygun yöntem olsa da bununla birlikte bu

amaçla adrenal bezin MRG'side kullanılabilir. Adrenal insidentalomalar, normal kişilerde de sık görülebileceğinden (%5), biyokimyasal testler adrenali işaret etmedikçe görüntüleme istenmemelidir(31). Adrenal karsinomlar büyük kitlelerdir ve başlangıçta metastatik yayımla birlikte. Ektopik ACTH sendromu düşünülen olgularda, küçük karsinoid tümörleri saptayabilmek için ince kesitli BT/MRG ile torakal, abdominal ve pelvik bölgelerde taranmalıdır(32). Bazı ektopik ACTH salgılayan tümörler, diğer nöroendokrin tümörler gibi somatostatin reseptörü içerdiği için Octreotid veya Gallium (Ga 68) bazlı somatostatin reseptör analoglarının kullanıldığı çeşitli sintigrafik çalışmalarda tanıda kullanılabilir(33).

#### **4.3.3. Tarama ve Tanı Testlerinde Yalancı Pozitiflik**

HPA aks değerlendirilmesi hem kortizol yetmezliğinde hem de hiperkortizolizm değerlendirilmesi için önemlidir. ACTH ve kortizol salgısının diürenal patern göstermesi, CBG/albumin düzeyini etkileyen durumlar (siroz, malnütrisyon, nefrotik sendrom, östrojenin arttığı durumla vb.), ACTH ve CRH nin kısa yarı ömrünün olması, ölçüm metotları ile ilgili problemler nedeniyle tek başına bazal kortizol ve diğer hormonların bazal kan değerlerinin ölçümü HPA aksını değerlendirmek için yeterli olamamaktadır. Bu yüzden dinamik testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Dinamik testlerin seçiminde hastanın ilaç kullanımı, morbidite faktörü gibi hastaya ait bilgiler dikkate alınmaktadır(34).

Tarama testleri uygulanırken ortaya çıkabilecek durumlardan yalancı pozitifliklere ve Psödocushing (yeni adıyla CS olmaksızın hiperkortizolizm) tablolarına dikkat etmek gerekir (Şekil 7). Psödocushingde temelde fonksiyonel olarak ACTH salgısında artış olması ve santral düzeyde glikokortikoidlere direnç gelişmesi söz konusudur. Bu tablonun nedenlerine göz atacak olursak alkol suistimali, depresyon ve diğer nöropsikiyatrik hastalıklar, obezite, kontrolsüz insülin direnci ve Tip 2 Diabetes Mellitus, Polikistik Over Sendromu, KBY, anoreksi, uzun süreli yoğun egzersiz, Multiple Sklerozis sayılabilir(35).



Ayrıca yalancı pozitiflikler açısından değerlendirirsek, fizyolojik nedenler de bu duruma yol açabilir. İlaç kullanımı karaciğerde kortizol metabolizmasında rol alan enzimlerin uyarılması ya da baskılanması ile (karbamazapin, fenitoin, rifampin, itrakonazol vb.) veya CBG düzeyini değiştirerek (mitotan, östrojen içeren ilaçlar) yalancı pozitifliğe neden olabilir. Gebelik hem hormon bağlayan protein artışı hem de CBG düzeyinde azalma ile yalancı pozitifliğe yol açabilir. Kortizol metabolizmasında rol oynayan organlardaki patolojilerde de (karaciğer sirozu, KBY) kanda kortizol ve metabolitlerinin artışı sonucu bu duruma neden olabilir. Karaciğer sirozu, malnütrisyon, nefrotik sendrom gibi durumlarda albümin ve CBG düzeyinin azalması ile kanda serbest kortizol artışı varmış gibi görülebilir (36, 37).

**Cushing Sendromu'nun bazı klinik özellikleri ile birlikte olanlar**

- Gebelik
- Depresyon ve diğer psikiyatrik bozukluklar
- Alkolizm
- Glukortikoid direnci
- Morbid obezite
- Kötü kontrollü diabetes mellitus

**Cushing Sendromunun bazı klinik özellikleri ile birlikte olmaksızın**

- Stress (cerrahi, ağrı, hastaneye yatma)
- Malnütrisyon, anoreksiya nervosa
- Yoğun uzun süreli egzersiz
- Hipotalamik amenore
- CBG fazlalığı (serum kortizolu artar, idrar kortizolu normal)

Şekil 7: Fizyolojik Hiperkortizolizm nedenleri

**Kaynak: ADRENAL VE GONADAL HASTALIKLAR KILAVUZU, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2019, ISBN: 978-605-4011-36-0**

#### 4.4.Kronik Böbrek Yetmezliği Tanı ve Evreleme

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, ilerleyici ve geri dönüşsüz nefron kaybı ile karakterize olan bir tablodur. KBY nin tanımı ve evrelerine ilişkin kılavuz 2002 yılında National Kidney Foundation (NKF-KDOQI) tarafından yayınlamıştır. 2004 yılında da Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) Tartışma Konferansında modifiye edilmiştir. KBY, temelde

yatan böbrek hastalığının etiyolojisi ne olursa olsun, en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir; bu bulgular idrar, kan testleri, görüntüleme çalışmalarından ve böbrek biyopsisinden elde edilebilir. KBY, hesaplanan GFR ye göre evrelendirilmiştir.

**Evre 1:** GFR'nin iyi korunduğu ancak proteinürisi/albuminürisi olan hasta veya böbrek görüntülemesinde değişikliklerin bulunduğu durumlardır.

**Evre II:** KBY, böbrek hasarı ile birlikte azalmış GFR'nin bulunması (60-89 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) durumudur.

**Evre III:** GFR'de orta derecede azalma (59-30 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'),

**Evre IV:** ciddi GFR azalması (29-15 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) söz konusudur.

**Evre V:** böbrek yetmezliği aşaması olup GFH 15 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin altına indiği renal replasman tedavisinin gerekli olduğu evredir(38).

Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği verilerine göre son 10 yılda SDBY insidansında (2x) ve prevalansında (5x) artış gözlenmiştir. SDBY nin önde gelen nedenleri yetişkinlerde Diabetes Mellitus ve hipertansiyon, çocuklarda ise VUR hastalığı ve primer glomerüler hastalıklardır(39).

#### **4.5.KBY ve Cushing Sendromu Ortak Klinik Bulguları ve Tarama Testlerinin Uygulanışı**

KBY'nde pek çok klinik bulgu CS ile benzerlik göstermektedir. Örneğin KBY'nde yaşla uyumsuz ilerleyen osteoporoz sıklıkla Cushing Sendromunda da bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Su ve tuz tutulumu kaynaklı gelişen kontrolsüz hipertansiyon, diyabet regülasyonunda bozulma, kontrolsüz kilo alma, hormonal

regülasyonda bozulma sonucu gelişen genital sistem ilişkili tablolar, psikiyatrik problemler gözlenebilecek ortak klinik tablolar olarak sayılabilir(40-43).

Hem ortak görülen klinik bulgular hem de son zamanlarda KBY insidansı ve prevelansındaki artışlar göz önüne alındığında, KBY hastalarında Cushing Sendromuna yönelik tarama testlerinin güvenilirliği önem kazanmaktadır. Fakat KBY hastalarına uygulanan CS tarama testlerinin her birinde belirli kısıtlamalar söz konusudur. Tarama testleri ile ilgili avantaj ve dezavantajlar Tablo 1 de özetlenmiştir(44-46).

**Tablo 1 . Cushing Sendromunun Taramasında Kullanılan Testler**

| Testler                                   | Avantajları                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Dezavantajları                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>24 Saatlik İdrar Serbest Kortizolü</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• CBG i değiştiren koşullardan etkilenmez</li><li>• Diğer steroidler veya kortizol metabolitleri ile çapraz reaktivite yok</li><li>• Sirkadiyen kortizol sekresyonundan etkilenmez</li><li>• Ayaktan izlenen hastalara uygulanabilir</li><li>• Ucuz test</li><li>• Yüksek hassasiyet</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Düşük özgüllük</li><li>• Miktar olarak ağır test ve koleksiyonun uygunluğunun değerlendirilmesini gerektirir</li><li>• Yüksek sıvı alımı (&gt; 5 L / gün) ile yanlış pozitif</li><li>• <b>Psödocushing vakalarında yalancı pozitif</b></li><li>• HPLC yöntemi kullanılıyorsa ve birey fibrat ve karbamazepin alıyorsa yanlış pozitif</li><li>• Hafif düzeydeki CS ve siklik CS'de yanlış negatiflik</li><li>• <b>Böbrek yetmezliği durumunda yanlış negatif</b></li></ul> |
| <b>Gece tükrük kortizolü</b>              | <ul style="list-style-type: none"><li>• Noninvaziv ve toplanması kolay</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Düzensiz uyku programı olan hastalarda yanlış anormal (ör. Vardiyalı çalışanlar)</li><li>• <b>Psödocushing sendromunda yalancı pozitif sonuç</b></li><li>• Diş eti iltihabı ve steroid içeren oral jeller nedeniyle yanlış pozitif sonuç</li></ul>                                                                                                                                                                                                                        |

|                             |                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             |                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Tütün çiğneyen veya meyan kökü yiyen hastalarda yanlış pozitif</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 1 mg DST                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg DST uygulaması kolay</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Psödocushing sendromunda yalancı pozitif sonuç</b></li> <li>• yüksek CBG ile yanlış pozitif sonuç (ör. Oral östrojen nedeniyle)</li> <li>• Deksametazonun zayıf emilimi ile yanlış pozitif</li> <li>• CYP3A4 aktivitesini değiştiren ilaçlarla yanlış anormal</li> <li>• Yavaş deksametazon metabolizması ile yanlış negatif (ör. Karaciğer yetmezliği, ilaçlar)</li> <li>• <b>Kronik böbrek yetmezliği ile yanlış pozitif (kreatinin klerensi &lt;15 ml /dk)</b></li> </ul> |
| Gece yarısı serum kortizolü |                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kan alınmadan önce stresle yanlış pozitif</li> <li>• <b>Psödocushing sendromu ile yanlış pozitif</b></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 2 Gün Süreyle 2 mg DST      |                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Düşük doz DST'lerle aynı</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

CBG, Cortisol-binding globulin; CRH, corticotropin-releasing hormone; CS, Cushing syndrome; DST, dexamethasone suppression test; HPLC, High-performance liquid chromatography

24 saatlik idrar kortizolü kullanımına yönelik literatürdeki hemen çoğu kaynakta KBY hastaları için hatalı sonuç vereceği belirtilmektedir (47-51).

KBY hastalarında gece tükürük kortizolü kullanımı için, literatürde çelişkili sonuçlara yer verilmiştir. Bazı yayınlar KBY için bu yöntemi önerirken(52, 53) bazı kaynaklarda bu testin KBY hastalarında hatalı yüksek bulunduğuna dair veriler sunulmuştur(54-56).

1 mg DST kullanımına yönelik kimi yayınlar sonuçların hatalı yüksek çıktığını, kimi yayınlarsa sonuçların normal çıktığını gösteren kanıtlar sunmuştur (57-63). Hatta literatürde KBY hastalarındaki 1 mg DST hatalı sonuçlanmasının nedenlerini anlamaya yönelik pek çok çalışmaya rastlanabilir (64-69).

Gece yarısı serum kortizölü için yatış gerekliliğinin bir dezavantaj olması yanı sıra KBY hastalarında sirkadiyen ritmin bozulduğunu gösteren yayınların mevcudiyeti bu testin kullanımında kısıtlamalara yol açmaktadır(56, 64, 70-72).

Özet olarak Tablo 1’de görüldüğü gibi KBY hastalarında seçilecek test yöntemi ne olursa olsun tüm tarama testleri yanlış sonuçlar vererek Psödocushing Sendromuna neden olabilmekte (73) ve tarama testlerinin optimizasyonu gerekmektedir.

## 5.GEREÇ VE YÖNTEM

### 5.1. Hastaların Belirlenmesi

01 Ocak 2018-31 Aralık 2019 tarihleri arasında hastanemiz Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine ayaktan başvuran ve 1 mg DST istenen **2173** hasta taramaya alındı. Dışlama kriterlerine uyanlar çalışmadan çıkarıldı.

#### Dışlama Kriterleri:

- 18 yaş altında olması
- Karaciğer sirozu bulunması ve/veya karaciğer enzimlerinde 3 kat ya da daha fazla artış olması
- Dekametazon ile etkileştiği bilinen ilaç kullanımı olması (psikotrop ajanlar, oral kontraseptifler, anti epileptik ilaç, barbiturat vb. ajanlar)
- Sürrenal nodül veya hipofiz adenomu tespit edilmiş ancak fonksiyonel olup olmadığı değerlendirme aşamasında olması
- Sürrenal nodül veya hipofiz adenomu bulunup dış merkez takipli olması
- Çalışmada analiz edilecek olan albümin, ast, alt, kreatin, beyaz kan hücresi (WBC), C-Reaktif Protein (CRP), glikozile hemoglobin yüzdesi (HBA1c), glikoz, sodyum, potasyum, tiroit stimulan hormon (TSH), vücut kitle indeksi (BMI), bilinen hastalık ve ilaç kullanım bilgisi, lipid profili tetkik ve bilgilerinde eksiklik olması, hastanın eski verilerine ulaşamaması
- Ağır majör depresyon tanısının bulunması
- Daha önce Cushing Sendromu tanısı olması veya bu tanı ile opere olması
- Belirgin hipoalbüminemi bulunması (albümin <3 g/dl)

Bunlar içerisinde yaşı 18 yaşın altında olan 2 kişi, çalışmada analiz edilecek olan verilerde eksiklikleri bulunan 386 kişi, 1 mg DST uygulanırken hasta kaynaklı hatalardan şüphelenilen ve sonuçtan emin olunamayan 193 kişi, karaciğer sirozu tanısı ile takip edilen 55 kişi, OKS / fenobarbital vb. ilaç kullanımı olan 89 kişi, sürrenal nodül veya hipofiz adenomu bilinen ve dış merkezde takipli olup eski tetkiklerine ulaşamayan 308 kişi, CS tanısı almış olup opere olan ve kontrol amaçlı DST istenen 102 kişi olmak üzere toplam 1135 kişi çalışma dışında tutulmuş olup, toplam **1038** hasta çalışmaya dahil edildi.

## 5.2.Bilgilerin Toplanması ve Kullanılan Tanımlamalar

Çalışma öncesinde Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 24.09.2019 tarihli 09.2019.875 onay numarası ile onam alındı.

Çalışmaya alınan 1038 hastanın yaş, cinsiyet, BMI, bilinen hastalıkları ve ilaç kullanımı bilgileri hastanemiz hasta bilgi ve yönetim sisteminde (HBYS) retrospektif olarak taranıp DST istendiği tarihteki veriler ve klinik öykü/muayene notları dikkate alındı. Yine bu hastaların 1 mg DST istendiği hafta vermiş oldukları kan numunelerinde çalışılan albümin, ast, alt, kreatin, WBC, CRP, HBA1c, TSH, düşük dansisiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansisiteli lipoprotein (HDL), Trigliserid, total kolesterol ölçümleri analize alındı. HBYS sisteminde bilgileri bulunmayanlar, 1 mg DST yapıldığı hafta diğer tetkikleri yapılmamış olanlar çalışmaya alınmadı.

1mg DST protokolü için gece 23:00 da 2 tablet 0,5 mg deksametazonun birden alınması ve ertesi sabah aç karna saat 08:00- 09:00 arası kan verilmesi uygun kabul edildi. Poliklinik notlarında ilaç almadığı ya da testi uygun vermediği not edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bilinen kronik hastalıklar içerisinde yer alan hastalıkların hastanemizde kabul edilen tanı kriterleri şu şekildedir.

- ADA kılavuzuna göre 8 saat veya daha uzun süre açlıktan sonra alınan kan plazma glikoz düzeyi  $\geq 126$  mg/dl, 75 gr glikoz ile yapılan oral glikoz tolerans testinin (OGTT) 2.saatinde plazma glikoz düzeyi  $\geq 200$  mg/dl, herhangi bir zamanda alınan plazmada glikoz düzeyi  $\geq 200$  mg/dl ve diyabet semptomlarının eşlik ediyor, HBA1c  $\geq \%6,5$  olması halinde kişi Diabetes Mellitus (DM) kabul edilir. (ADA 2020 kılavuzu)
- İki ayrı zamanda en az 30 dk. İstirahat sonrasında ölçüle kan basınçlarının sistol için  $\geq 140$  mm-Hg diyastol için  $\geq 90$  mm-Hg olması ve/veya anti hipertansif ilaç kullanımının olması hipertansiyon (HT) kabul edilir.
- Total kolesterol için  $>240$  mg/dl, LDL için  $>160$  mg/dl (veya kronik hastalık öyküsü olanlarda kılavuzdaki sınır değerler baz alınarak), Trigliserid için  $>500$  mg/dl olması hiperlipidemi (HL) olarak kabul edilir.
- Temelde yatan böbrek hastalığının etiyolojisi ne olursa olsun, en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFR)  $60$  ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> nin altına inmesi durumu Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) olarak tanımlanmaktadır. Geriye dönük olarak bu şartı sağladıklarından emin olmak için hastaların DST yapıldığı tarihteki yaş ve kreatin değeri baz alınarak GFR hesaplanmış olup, bu tarihten minimum 3 ay öncesine kadar hesaplanan GFR ile uyumlu olup olmadıkları kontrol edildi. Bu hastalarda

akut böbrek yetmezliği (ABY) olup olmadığının kontrolü amacıyla son 3 aydaki kreatin değerleri de incelendi.

- Koroner arterlerde çeşitli patolojilerle oluşan kan akımının kısmi ya da tam kesilmesi durumunda ortaya çıkan klinik tabloların tümü koroner arter hastalığı (KAH) kabul edilmektedir.

1 mg DST istenme nedeni endikasyon olarak not edildi ve analize tabi tutuldu.

- 1 mg DST <1.8 mcg/dl ve/veya 2 gün 2 mg DST <1.8 mcg/dl olan kişiler CS açısından **Normal**,
- 1 mg DST  $\geq$ 1.8 mcg/dl ve 2 gün 2mg DST <1.8 mcg/dl olan kişiler **Psödocushing Sendromu**,
- 1 mg DST  $\geq$ 1.8 mcg/dl ve 2 gün 2 mg DST  $\geq$ 1.8 mcg/dl olan kişiler, sonrasındaki doğrulama ve ayırıcı tanı tetkikleri de incelemeye alınarak **Cushing Sendromu** olarak kabul edildiler.

1 mg DST ve 2 mg DST nin her ikisi de 1.8 mcg/dl üzerinde gelen hastalar sistemde prospektif olarak incelenip tüm tetkikler sonucunda CS tanısı alanların etiyoloji bilgileri not edildi.

### 5.3.Referans İndeksler

Hastanemizde uygulanan tetkiklerin birimleri ve referans aralıkları Tablo 2’de sunulmuştur.

*Tablo 2*

| Analiz edilen veriler | Birim | Referans Aralıkları |
|-----------------------|-------|---------------------|
| Hba1c                 | %     | 4.5-5.7**           |
| Albümin               | g/dl  | 3.5-5.2             |
| AST                   | U/L   | 10-37               |
| ALT                   | U/L   | 10-40               |
| LDL                   | mg/dl | 0--140              |
| HDL                   | mg/dl | 35-70               |



|                  |       |           |
|------------------|-------|-----------|
| Total Kolesterol | mg/dl | 80-200    |
| Trigliserid      | mg/dl | 30-200    |
| TSH              | mU/L  | 0.34-5.60 |
| 1 ve 2 mg DST    | Mg/dl | ≤1.8      |
| ACTH             | Pg/ml | 9-52      |

\*\* hastanemizde HBA1c HPLC ile bakılmaktadır

Hastanemizde 1 mg DST için kullanılan cihaz Beckman Coulter UniCel DxI 800 olup Access Cortisol testi rekabetçi bir bağışıklık immünoenzimatik testidir. Tavşan antikoru içeren bir reaksiyon kabına kortizol, kortizol alkalın fosfataz konjugatı ve keçi anti-tavşan yakalama antikoru ile kaplanmış paramanyetik parçacıklara bir numune eklenir. Örnekteki kortizol, sınırlı miktarda spesifik anti-kortizol antikoru üzerindeki bağlanma sahaları için kortizol-alkalin fosfataz konjugatı ile rekabet eder. Elde edilen antijen: antikor kompleksleri, katı fazdaki yakalama antikoruna bağlanır. Bir reaksiyon kabında inkübasyondan sonra, katı faza bağlanan malzemeler manyetik bir alanda tutulurken, bağlanmamış malzemeler yıkanır. Daha sonra reaksiyon kabına kemilüminesan substrat Lumi-Phos 530 eklenir ve reaksiyon tarafından üretilen ışık bir lüminometre ile ölçülür. Hafif üretim, örnekteki kortizol miktarı ile ters orantılıdır. Örnekteki analit miktarı depolanmış, çok noktalı kalibrasyon eğrisinden belirlenir. Üretici tarafından verilen toplam CV'ler, 6.0 mcg/dl, 24.1 mcg/dl ve 38.4 mcg/dl konsantrasyonları için sırasıyla %7,9, %6,0 ve %6,4'tür. Yöntemin doğrusalılığı 0.4- 60.0 mcg/dl olarak verilmiştir. (Paket insert: Access Cortisol, Beckman-Coulter, Brea, CA 2007)

#### 5.4.Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmaya alınan 1038 hastanın 1 mg DST yapıldığı tarihteki yaş ve kreatin verileri kullanılarak MDRD formülü ile GFR leri hesaplandı. Hastalar GFR düzeylerine göre 4 gruba ayrıldı.

- GFR 90 ve üzerinde olanlar (Normal popülasyon): Grup I
- GFR 60-89 aralığında olanlar (Evre 2 KBY): Grup II
- GFR 30-59 aralığında olanlar (Evre 3 KBY): Grup III

- GFR 0-29 aralığında olan veya diyalize girenler (Evre 4 KBY ve Son Dönem Böbrek Yetmezliği): Grup IV

Bu gruplar yaş, cinsiyet, kronik hastalık (Hipertansiyon, Diabetes Mellitus, Hiperlipidemi, Kronik Böbrek Yetmezliği, Koroner Arter Hastalığı, BMI, albümin, AST, ALT, Lipit Profili (LDL, HDL, Trigliserid, Total Kolesterol), HBA1c, Kreatin, TSH, 1 mg DST sonucu, varsa serum ACTH, 2 gün 2 mg DST verilerinin normallik dağılımı açısından Shapiro-Wilk testi ve Kolmogorov-Smirnov testleriyle analiz edildi. Komogorov-Smirnov testi sonucu dağılım için dikkate alındı. İstatistik analizi için SPSS (IBM SPSS Statistics version 22) ve STATA 15.1 programları kullanıldı. Analizler için Güven Aralığı (CI) %95 kabul edilmiş olup  $p=0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gruplar arası dağılım normal dağılım göstermediği için tanımlayıcı istatistikler ortanca değer ( $p50$ ) olarak verildi. Belirtilen verilerin her birinin ortancaları Grup I, Grup II, Grup III, Grup IV için ikişerli olarak kategorik değişkenler için Ki Kare ile, diğer ikili karşılaştırmalarda Mann Whitney U ile istatistiksel anlamlılık açısından analiz edildi. İki'den fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal Weils yöntemleri ile istatistiksel anlamlılık açısından analiz edildi. Kruskal Weils yöntemi ile istatistiksel olarak anlamlı fark olması durumunda farkın kaynaklandığı grubun tespiti için One Way Anova testi uygulandı. ANOVA testleri içerisinde, grup dağılımının heterojen olması kaynaklı Tamhane's T2 analizi uygulandı. Popülasyondaki korelasyonlar Spearman Testi ile analiz edildi.

Hastalardan 1 mg DST 1,8 mcg/dl üzerinde olup 2 mg DST 1,8 mcg/dl altında olanlar Psödocushing Sendromu olarak değerlendirmeye alındı. Yeni sınır değer belirleme açısından Psödocushing Sendromu kriterini karşılayan gruba 1 mg DST için ROC Analizi uygulandı. ROC analizinin yeterliliği için gereken minimum popülasyon sayısı Power Analizi ile 50 kişi olarak tespit edildi.

Popülasyonda 1 mg DST ve 2 mg DST nin her ikisi birden 1,8 mcg/dl üzerinde olan vakaların tetkikleri tamamlandıktan sonra Cushing Sendromu tanısı alanlar ACTH Bağımlı CS ve ACTH Bağımsız CS olarak sınıflandırıldı. Ve ROC Analizine dahil edilmediler.

## 6. BULGULAR

### 6.1. Popülasyonun Genel Özellikleri ve DST Endikasyonları

Çalışmaya alınan hastalardan 720'si kadın (%69,36), 318'i erkekti (%30,64). Bunlardan 788 kişinin bilinen bir veya birden fazla kronik hastalığı varken, 250 kişide bilinen herhangi bir hastalık yoktu. 745 kişide bir veya daha fazla düzenli ilaç kullanım öyküsü vardı. 293 kişide ise herhangi bir düzenli ilaç kullanım öyküsü yoktu. DST istenme endikasyonları; amenore, erektil disfonksiyon, hirsutizm, kilo verememe, kontrolsüz diyabet, kontrolsüz hipertansiyon, obezite, osteoporoz, sekonder hipertansiyon etiyolojisi araştırma ve genel kontrol amaçlı olduğu görüldü. Bu endikasyonların sıklık ve yüzde sıralamaları Tablo 3'te özet olarak sunulmuştur.

Tablo 3: DST İsteme Endikasyonları

| Endikasyon               | n    | %     |
|--------------------------|------|-------|
| Kilo verememe            | 263  | 25,3  |
| Obezite                  | 231  | 22,3  |
| Sekonder hipertansiyon   | 131  | 12,6  |
| Kontrolsüz hipertansiyon | 112  | 10,8  |
| Hirsutizm                | 97   | 9,3   |
| Osteoporoz               | 78   | 7,5   |
| Kontrolsüz diyabet       | 51   | 4,9   |
| Amenore                  | 51   | 4,9   |
| Erektil disfonksiyon     | 23   | 2,2   |
| Genel kontrol            | 1    | 0,1   |
| Total                    | 1038 | 100,0 |

Popülasyonda;

- Ortanca Yaş 49.0 (IQR 21.0 -çeyrekler arası dağılım aralığı-, Min 19.0, Max 87.0)
- Ortanca BMI 29.0 (IQR 8.2, Min 18.36, Max 67)
- Ortanca Albümin 4.2 (IQR 0.4, Min 2.6, Max 5.5)
- Ortanca ALT 25 (IQR 9, Min 7, Max 79)
- Ortanca AST 23 (IQR 8, Min 7, Max 73)
- Ortanca HBA1c 5.8 (IQR 1.2, Min 4, Max 11.7)
- Ortanca HDL 48 (IQR 15, Min 17, Max 89)
- Ortanca LDL 122 (IQR 149, Min 31, Max 311)
- Ortanca Total Kolesterol 201 (IQR 62, Min 65, Max 382)
- Ortanca Trigliserid 125 (IQR 97, Min 31, Max 1100)
- Ortanca TSH 1.92 (IQR 1.92, Min 0.01, Max 264) olarak izlendi.

Hastalardan 25 tanesi hemodiyalize girmekteydi. Hepsinin minimum 2 yıldır, haftanın 3 günü 4'er saat hemodiyalize girdiği saptandı.

Genel popülasyonda DST sonuçları ve diğer tetkiklere göre 96 kişi Cushing Sendromu tanısı, 107 kişi Psödocushing Sendromu tanısı alırken 835 kişi normal olarak değerlendirildi. Cushing Sendromu tanısı alanlar kendi içerisinde ACTH Bağımlı CS ve ACTH Bağımsız CS olarak ayrıldı.

Cushing Sendromu tanısı alan 96 hastanın 49'u ACTH Bağımlı CS iken, 46'sı ACTH bağımsız Cushing Sendromuydu. 1 kişinin ise verilerin toplandığı tarihlerde henüz araştırma ve görüntüleme tetkikleri tamamlanmadığı için tanı süreci devam eden hasta olarak alındı (Tablo 4). ACTH Bağımlı CS içerisinde 1 kişide eş zamanlı Prolaktinoma, 1 kişide Santral Sinir Sistemi metastazı ve 1 kişide de sonradan tespit edilen karaciğer sirozu tanıları mevcuttu. ACTH Bağımsız Cushing Sendromu tanılılar içinde ise 1 kişide Sürrenal Karsinom, 1 kişide Sürrenal Beze Metastaz olduğu görüldü.

*Tablo 4: CS Etiyolojisine Göre Hasta Dağılımı*

|                                       |       |
|---------------------------------------|-------|
| ACTH Bağımlı Cushing Sendromu Sayısı  | N: 49 |
| ACTH Bağımsız Cushing Sendromu Sayısı | N: 46 |
| Tanı Süreci Devam Eden Hasta Sayısı   | N: 1  |
| Toplam Sayı                           | N: 96 |

## 6.2. Tanımlayıcı Verilerin Gruplara Göre Dağılımları, Analizleri ve Korelasyonlar

Çalışmaya dahil edilen 1038 hasta GFR sine göre 4 gruba ayrıldı. Sırasıyla:

- GFR>90 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan Grup I de n=435,
- GFR 60-89 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan Grup II de n=398,
- GFR 30-59 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan Grup III te n=147 ve
- GFR <30 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> veya hemodiyalize (HD) giren Grup IV te n=58

Gruplar içerisinde yaş, cinsiyet, BMI, HbA1c, albümin, AST, ALT, HDL, LDL, Total Kolesterol, Trigliserid, TSH, 1mg DST, 2 mg DST ve ACTH sonuçlarının normallik dağılımı incelendi. Grupların verilere göre homojen dağılmadığı ve normal dağılım göstermediği izlendi. Verilerin Gruplar arası dağılım ve istatistiksel analizi Tablo 5’te özet olarak sunulmuştur.

**Tablo 5: GFR'YE GÖRE GRUPLANDIRMA ve TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER**

| Analiz edilen veriler                      | Grup I<br>GFR $\geq$ 90<br>ml/dk/1.73<br>m <sup>2</sup> | Grup II<br>GFR 60-89<br>ml/dk/1.73<br>m <sup>2</sup> | Grup III<br>GFR 30-59<br>ml/dk/1.73<br>m <sup>2</sup> | Grup IV<br>GFR 0-29<br>ml/dk/1.73<br>m <sup>2</sup> ve<br>Hemodiyaliz | P değerleri*                                                                  |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Kişi Sayısı (N=)                           | N= 435<br>(%41,91)                                      | N= 398<br>(%38,34)                                   | N= 147<br>(%14,16)                                    | N= 58<br>(%5,59)                                                      | P:<0.001                                                                      |
| Yaş (medyan; p50)                          | 38<br>(Min:19<br>Max:76)                                | 54<br>(Min:21<br>Max:87)                             | 63<br>(Min:24<br>Max:83)                              | 57<br>(Min:22<br>Max:87)                                              | p1: <0.001<br>p2: <0.001<br>p3: <0.001<br>p4: 0.322<br>p5: 0.080<br>p6: 0.067 |
| Cinsiyet(E: erkek sayısı, K: kadın sayısı) | K: 325<br>(%74,71)<br>E:110<br>(%25,29)                 | K: 262<br>(%65,83)<br>E: 136<br>(%34,17)             | K: 100<br>(%68,03)<br>E:47<br>(%31,97)                | K: 33<br>(%56,90)<br>E:25<br>(%43,10)                                 | p1: 0.030<br>p2: 0.563<br>p3: 0.068<br>p4: 0.997<br>p5: 0.747<br>p6: 0.614    |
| BMI (medyan; p50) kg/m <sup>2</sup>        | 28,4<br>(Min:18,36<br>Max:64,4)                         | 29,7<br>(Min:20<br>Max:67)                           | 28,25<br>(Min:20,9<br>Max:62)                         | 28,71<br>(Min:20,2<br>Max:52)                                         | p1: 0.997<br>p2: 0.584<br>p3: 0.919<br>p4: 0.816<br>p5: 0.981<br>p6: 1.000    |

|                    |                         |                   |                    |                   |                   |                                                                                 |
|--------------------|-------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Kronik Hastalıklar | <b>KBY</b><br>(N= sayı) | N= 2<br>(%0.46)   | N= 10<br>(%2.51)   | N= 59<br>(%40,14) | N= 46<br>(%79,31) | p1: 0.093<br>p2: <0.001<br>p3: <0.001<br>p4: <0.001<br>p5: <0.001<br>p6: <0.001 |
|                    | <b>HT</b><br>(N= sayı)  | N= 94<br>(%21,61) | N= 195<br>(%48,99) | N= 98<br>(%66,67) | N= 30<br>(%51,72) | p1: <0.001<br>p2: <0.001<br>p3: <0.001<br>p4: 0.001<br>p5: 0.999<br>p6: 0.286   |
|                    | <b>DM</b><br>(N= sayı)  | N= 87<br>(%20)    | N= 152<br>(%38,19) | N= 79<br>(%53,74) | N= 29<br>(%50)    | p1: <0.001<br>p2: <0.001<br>p3: <0.001<br>p4: 0.08<br>p5: 0.463<br>p6: 0.998    |
|                    | <b>KAH</b><br>(N= sayı) | N= 4<br>(%0,92)   | N= 32<br>(%8.04)   | N= 20<br>(%13,61) | N= 4<br>(%6,9)    | p1: <0.001<br>p2: <0.001<br>p3: 0.405<br>p4: 0.388<br>p5: 1.000<br>p6: 0.564    |
|                    | <b>HL</b>               | N= 16             | N= 49              | N= 29             | N= 5              | p1: <0.001                                                                      |

|                               |           |                             |                             |                              |                               |                                                                               |
|-------------------------------|-----------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|                               | (N= sayı) | (%3,68)                     | (%12,31)                    | (%19,73)                     | (%8,62)                       | p2: <0.001<br>p3: 0.740<br>p4: 0.243<br>p5: 0.936<br>p6: 0.151                |
| Hba1c (medyan; p50) %         |           | 5.5<br>(Min:4<br>Max:11.4)  | 5.9<br>(Min:4<br>Max:10.8)  | 6.2<br>(Min:4.6<br>Max:11.7) | 6.35<br>(Min:4.7<br>Max:10.4) | p1: <0.001<br>p2: <0.001<br>p3: <0.001<br>p4: 0.005<br>p5: 0.072<br>p6: 0.998 |
| Albümin (medyan; p50)<br>g/dl |           | 4.2<br>(Min:3.3<br>Max:5.3) | 4.2<br>(Min:3.5<br>Max:5.5) | 4.1<br>(Min:2.6<br>Max:4.9)  | 4.1<br>(Min:3<br>Max:5)       | p1: 0.913<br>p2: 0.134<br>p3: 0.223<br>p4: 0.108<br>p5: 0.189<br>p6: 0.873    |
| AST (medyan; p50)<br>U/L      |           | 21<br>(Min:8<br>Max:56)     | 24<br>(Min:10<br>Max:73)    | 24<br>(Min:12<br>Max:56)     | 23<br>(Min:7<br>Max:46)       | p1: 0.327<br>p2: 0.040<br>p3: 0.122<br>p4: 0.260<br>p5: 0.375<br>p6: 0.893    |
| ALT (medyan; p50)<br>U/L      |           | 22<br>(Min:7)               | 25<br>(Min:9)               | 25<br>(Min:11)               | 24<br>(Min:11)                | p1: 0.584<br>p2: 0.150                                                        |



|                                         |                             |                            |                             |                            |                                                                             |
|-----------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
|                                         | Max:73)                     | Max:79)                    | Max:65)                     | Max:55)                    | p3: 0.184<br>p4: 0.087<br>p5: 0.393<br>p6: 0.755                            |
| LDL (medyan; p50)<br>mg/dl              | 117<br>(Min:56<br>Max:255)  | 128<br>(Min:34<br>Max:311) | 118<br>(Min:43<br>Max:217)  | 119<br>(Min:31<br>Max:240) | p1: 0.020<br>p2: 0.958<br>p3: 0.776<br>p4: 0.031<br>p5: 0.120<br>p6: 0.758  |
| HDL (medyan; p50)<br>mg/dl              | 49<br>(Min:24<br>Max:88)    | 48<br>(Min:28<br>Max:89)   | 48<br>(Min:20<br>Max:84)    | 42.5<br>(Min:17<br>Max:77) | p1: 0.410<br>p2: 0.141<br>p3: 0.007<br>p4: 0.388<br>p5: 0.018<br>p6: 0.228  |
| Total Kolesterol (medyan; p50)<br>mg/dl | 196<br>(Min:109<br>Max:382) | 211<br>(Min:96<br>Max:352) | 200<br>(Min:83<br>Max:348)  | 209<br>(Min:65<br>Max:322) | p1: <0.001<br>p2: 0.233<br>p3: 0.254<br>p4: 0.435<br>p5: 0.947<br>p6: 0.870 |
| Trigliserid (medyan; p50)<br>mg/dl      | 107<br>(Min:31<br>Max:389)  | 136<br>(Min:31<br>Max:510) | 149<br>(Min:43<br>Max:1100) | 145<br>(Min:54<br>Max:627) | p1: <0.001<br>p2: <0.001<br>p3: 0.01                                        |

|                           |                                 |                             |                               |                                  |                                                                            |
|---------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
|                           |                                 |                             |                               |                                  | p4: 0.036                                                                  |
|                           |                                 |                             |                               |                                  | p5: 0.279                                                                  |
|                           |                                 |                             |                               |                                  | p6: 0.719                                                                  |
| Tsh (medyan; p50)<br>mU/L | 1.91<br>(Min:0.01<br>Max:24.57) | 2<br>(Min:0.03<br>Max:24.8) | 1.9<br>(Min:0.05<br>Max:26.4) | 1.895<br>(Min:0.17<br>Max:12.12) | p1: 0.359<br>p2: 0.607<br>p3: 0.728<br>p4: 0.277<br>p5: 0.886<br>p6: 0.569 |

\*p1: İlgili satırdaki verinin grup I ve grup II arasında karşılaştırılması ile elde edilen p değeri

P2: İlgili satırdaki verinin grup I ve grup III arasında karşılaştırılması ile elde edilen p değeri

P3: İlgili satırdaki verinin grup I ve grup IV arasında karşılaştırılması ile elde edilen p değeri

P4: İlgili satırdaki verinin grup II ve grup III arasında karşılaştırılması ile elde edilen p değeri

P5: İlgili satırdaki verinin grup II ve grup IV arasında karşılaştırılması ile elde edilen p değeri

P6: İlgili satırdaki verinin grup III ve grup IV arasında karşılaştırılması ile elde edilen p değeri

Tabloda da görüleceği üzere, yaş ortancaları arasında anlamlı fark Grup I ile diğer gruplar arasında izlendi ( $p < 0.001$ ). Yaş ortancası Grup I de diğer gruplardan daha düşük bulundu. Yaş dağılımı açısından Grup II, III ve IV ise birbirleriyle benzer dağılıma sahipti.

Cinsiyet dağılımı yüzde olarak değerlendirildi, Grup I ve II karşılaştırılması dışında ( $p:0.030$ ) diğer gruplarda anlamlı farklılık izlenmedi.

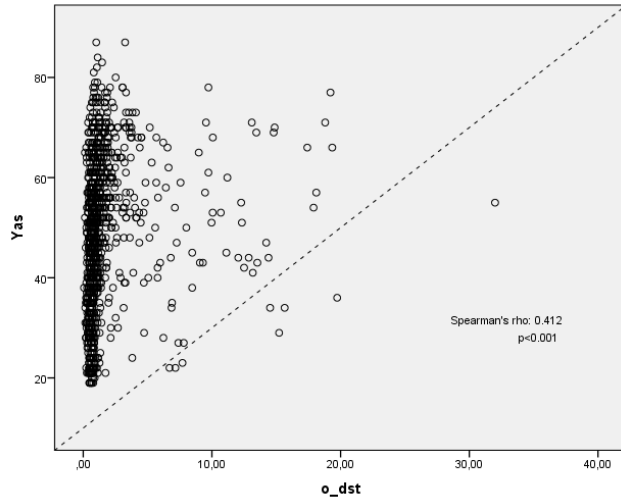
BMI, albümin, AST, ALT ve TSH ortancaları tüm gruplarda benzer olup, grupların karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

Grupların Lipid Profili (LDL, HDL, Trigliserid, Total kolesterol) dağılımı HDL dışında benzer olup, Grup I ortancaları diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulundu.

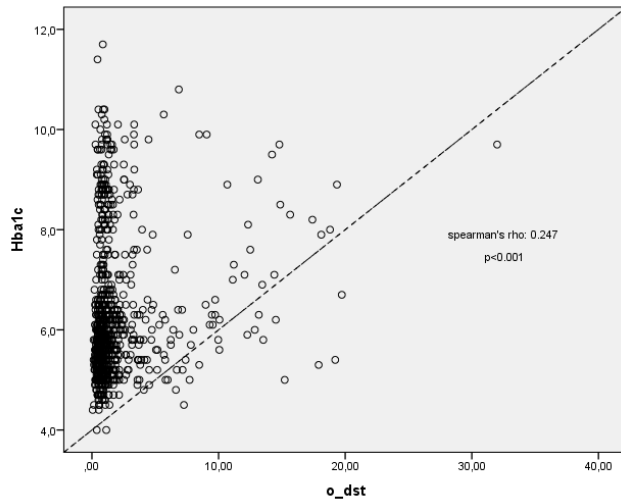
Analize alınan tüm kronik hastalıklar (DM, HT, HL, KBY, KAH) beklendiği üzere Grup I de diğer gruplardan anlamlı şekilde daha az izlendi. HBA1c ortancaları DM dağılımı ile benzerlik gösterip Grup I de diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu.

DST sonucunu etkilediği bilinen HbA1c, yaş ve BMI için korelasyon analizi yapıldı.

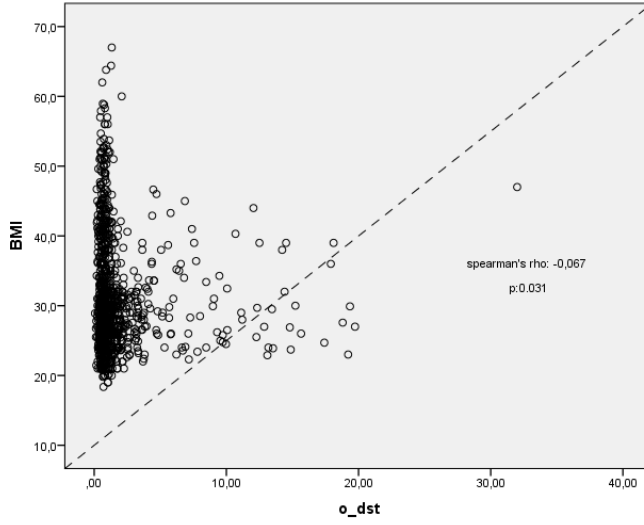
Analizlerin sonucunda Overnight 1 mg DST ile yaş ( $p<0.001$ ,  $\rho:0.412$ ) ve HbA1c ( $p<0.001$ ,  $\rho:0.247$ ) arasında istatistiki olarak anlamlı ve pozitif korelasyon görülürken, 1mg DST ve BMI ( $p:0.031$ ,  $\rho:-0.067$ ) arasında istatistiki olarak anlamlı negatif korelasyon tespit edildi (Şekil 8, Şekil 9, Şekil 10).



Şekil 8



Şekil 9



Şekil 10

### 6.3. CS Spesifik Testlerin Gruplar İçerisinde Dağılımı ve Analizi

CS taraması ve doğrulması için uygulanan 1 mg DST, 2 mg DST ve ACTH ölçümlerinin ortancaları gruplar arasında analize tabi tutuldu. Sonuçlar Tablo 6’da özet olarak sunulmuştur.

**Tablo 6: GRUPLARIN DST VE ACTH SONUÇLARI**

|                   | Grup I     | Grup II    | Grup III   | Grup IV   | P değerleri*         |
|-------------------|------------|------------|------------|-----------|----------------------|
| <b>1 mg DST</b>   | 0.7        | 1          | 1.21       | 2.035     | <u>P1: &lt;0.001</u> |
| <b>p50</b>        | (Min:0.06  | (Min:0.2   | (Min:0.13  | (Min:0.38 | <u>p2: &lt;0.001</u> |
| <b>Mcg/dl</b>     | Max:15.65) | Max:19.35) | Max:19.73) | Max:32)   | <u>p3: &lt;0.001</u> |
|                   |            |            |            |           | p4: 0.070            |
|                   |            |            |            |           | <u>p5: &lt;0.001</u> |
|                   |            |            |            |           | <u>p6: 0.030</u>     |
| <b>2 gün 2 mg</b> | 1.2        | 1.83       | 1.86       | 1.4       | <u>P1: 0.004</u>     |
| <b>DST p50</b>    | (Min:0.29  | (Min:0.49  | (Min:0.6   | (Min:0.68 | <u>p2: 0.001</u>     |
| <b>Mcg/dl</b>     |            |            |            |           |                      |

|                   |                           |                             |                             |                             |                                                                            |
|-------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
|                   | Max:9.5)                  | Max:17.51)                  | Max:21.5)                   | Max:25.43)                  | p3: 0.107<br>p4: 0.691<br><u>p5: 0.041</u><br><u>p6: 0.042</u>             |
| ACTH p50<br>Pg/ml | 20<br>(Min:5<br>Max:1250) | 21.7<br>(Min:5<br>Max:1250) | 21.5<br>(Min:5<br>Max:1250) | 21.8<br>(Min:5<br>Max:1104) | P1: 0.122<br>p2: 0.083<br>p3: 0.233<br>p4: 0.569<br>p5: 0.724<br>p6: 0.960 |

\*p1: İlgili satırdaki verinin grup I ve grup II arasında karşılaştırılması ile elde edilen p değeri

P2: İlgili satırdaki verinin grup I ve grup III arasında karşılaştırılması ile elde edilen p değeri

P3: İlgili satırdaki verinin grup I ve grup IV arasında karşılaştırılması ile elde edilen p değeri

P4: İlgili satırdaki verinin grup II ve grup III arasında karşılaştırılması ile elde edilen p değeri

P5: İlgili satırdaki verinin grup II ve grup IV arasında karşılaştırılması ile elde edilen p değeri

P6: İlgili satırdaki verinin grup III ve grup IV arasında karşılaştırılması ile elde edilen p değeri

1 mg DST Grup I de diğer gruplara göre anlamlı ( $p < 0.001$ ) düşük bulunurken, Grup IV te diğer gruplara göre anlamlı yüksek ( $p_3$  ve  $p_5 < 0.001$  ve  $p_6: 0.030$ ) saptandı. Grup II ve Grup III te ise sonuçlar benzerdi ( $p: 0.070$ ).

2 gün 2 mg DST sonuçlarında Grup I ve Grup IV te benzer ortancalar, Grup II ve Grup III te benzer ortancalar görüldü. Grup II ve Grup III te 2 mg DST sonucu Grup I ve IV ten belirgin yüksekti ( $p_1: 0.004$ ,  $p_2: 0.001$ ,  $p_5: 0.041$ ,  $p_6: 0.042$ ).

ACTH dağılımları ise tüm gruplarda benzer görülmüş olup anlamlı fark gösterilemedi.

Tanımlamalarda bahsedilen kriterler doğrultusunda CS, Psödocushing Sendromu ve Normal kişilerin gruplardaki dağılımı Tablo 7’de verilmiştir.

**Tablo 7: Gruplara göre DST sonucu alınan tanıların dağılım ve analizleri**

|                               | GRUP I     | GRUP II    | GRUP III  | GRUP IV  | P DEĞERLERİ* |
|-------------------------------|------------|------------|-----------|----------|--------------|
| <b>CUSHİNG SENDROMU</b>       | 8          | 51         | 30        | 7        | P1: <0.001   |
| (N: SAYI)                     | (%1,8)     | (%12,8)    | (%20,4)   | (%12,1)  | P2: <0.001   |
|                               |            |            |           |          | P3: 0.047    |
|                               |            |            |           |          | P4: 0.232    |
|                               |            |            |           |          | P5: 0.851    |
|                               |            |            |           |          | P6: 0.563    |
| <b>PSEUDOCUSHİNG SENDROMU</b> | 24         | 38         | 20        | 26       | P1: 0.194    |
| (N: SAYI)                     | (%5,5)     | (%9,5)     | (%13,6)   | (%44,8)  | P2: 0.268    |
|                               |            |            |           |          | P3: <0.001   |
|                               |            |            |           |          | P4: 0.477    |
|                               |            |            |           |          | P5: <0.001   |
|                               |            |            |           |          | P6: <0.001   |
| <b>NORMAL SONUÇ</b>           | 403        | 309        | 97        | 25       | P1: <0.001   |
| (N: SAYI)                     | (%92,7)    | (%77,6)    | (%66)     | (%43,1)  | P2: <0.001   |
|                               |            |            |           |          | P3: <0.001   |
|                               |            |            |           |          | P4: 0.055    |
|                               |            |            |           |          | P5: <0.001   |
|                               |            |            |           |          | P6: 0.041    |
| <b>TOTAL: N</b>               | Total: 435 | Total: 398 | Total:147 | Total:58 |              |
|                               | (%100)     | (%100)     | (%100)    | (%100)   |              |

\*p1: İlgili satırdaki verinin grup I ve grup II arasında karşılaştırılması ile elde edilen p değeri

P2: İlgili satırdaki verinin grup I ve grup III arasında karşılaştırılması ile elde edilen p değeri

P3: İlgili satırdaki verinin grup I ve grup IV arasında karşılaştırılması ile elde edilen p değeri

P4: İlgili satırdaki verinin grup II ve grup III arasında karşılaştırılması ile elde edilen p değeri

P5: İlgili satırdaki verinin grup II ve grup IV arasında karşılaştırılması ile elde edilen p değeri

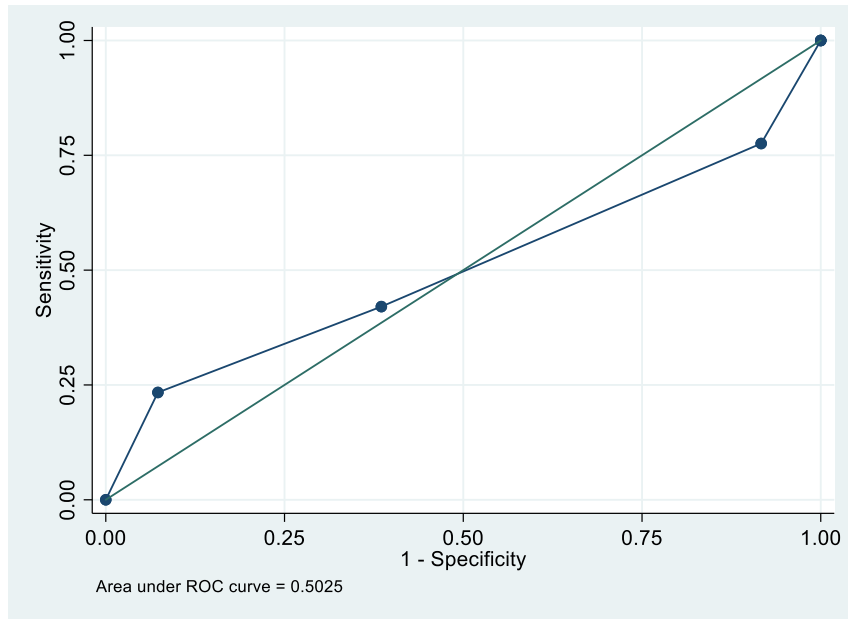
P6: İlgili satırdaki verinin grup III ve grup IV arasında karşılaştırılması ile elde edilen p değeri

Dağılımın yüzdelerinin analizinde Cushing Sendromu tanısı alanlar Grup I de diğer gruplara göre anlamlı düşük bulunmuş olup diğer gruplarda benzer görüldü. Psödocushing Sendromu sayısı Grup IV te diğer gruplara göre anlamlı yüksek, Grup I, Grup II ve Grup III te benzer bulundu. Normal sonuçlar ise Grup I de belirgin ve anlamlı fazla iken Grup IV te belirgin düşüktü.

#### 6.4. Grup IV Hastalarında 1 mg DST Sınır Değeri İçin ROC Analizi

Psödocushing Sendromu Grup IV te belirgin yüksek olması, bu grupta Normal kişilerin belirgin düşük olması ve 1 mg DST için p50 değerinin >1.8 mcg/dl olması nedeniyle yalancı pozitifliğin  $GFR < 30 \text{ ml/dk/1.73m}^2$  itibariyle başladığı gözlemlendi. Güncel sınır değeri belirlenmesi için sadece bu gruba ROC Analizi ve özgüllük kontrolü için Reverse ROC Analizi uygulandı. Analiz sonucunda %100 duyarlılık ve %92 özgüllük ile uygun sınır değeri 3.2 mcg/dl olarak görüldü. (Tablo 8)

Tablo 8



```
. roctab r_zeroone_cush_pseudocush gfr_kat if zeroone_cush_pseudocush !=99, detail graph
```

Detailed report of sensitivity and specificity

| Cutpoint      | Sensitivity | Specificity | Correctly Classified | LR+    | LR-    |
|---------------|-------------|-------------|----------------------|--------|--------|
| ( >= Normal ) | 100.00%     | 0.00%       | 52.71%               | 1.0000 |        |
| ( >= Evre 2 ) | 77.57%      | 8.33%       | 44.83%               | 0.8462 | 2.6916 |
| ( >= Evre 3 ) | 42.06%      | 61.46%      | 51.23%               | 1.0912 | 0.9428 |
| ( >= Evre 4 ) | 23.36%      | 92.71%      | 56.16%               | 3.2043 | 0.8266 |
| ( > Evre 4 )  | 0.00%       | 100.00%     | 47.29%               |        | 1.0000 |

| Obs | ROC Area | Std. Err. | —Asymptotic Normal—<br>[95% Conf. Interval] |         |
|-----|----------|-----------|---------------------------------------------|---------|
| 203 | 0.5025   | 0.0390    | 0.42605                                     | 0.57891 |

#### Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s): 1.97

| Positive if Greater Than or Equal To <sup>a</sup> | Sensitivity | 1 - Specificity |          | Positive if Greater Than or Equal To <sup>a</sup> | Sensitivity | 1 - Specificity |          |
|---------------------------------------------------|-------------|-----------------|----------|---------------------------------------------------|-------------|-----------------|----------|
| ,690000                                           | 1,000       | 1,000           | 1        | ,925000                                           | 1,000       | ,903            | 1,107143 |
| 33,000000                                         | 0,000       | 0,000           |          | 1,760000                                          | 1,000       | ,968            | 1,033333 |
| 3,200000                                          | 1,000       | ,452            | 2,214286 | 3,265000                                          | 0,000       | ,452            | 0        |
| 3,205000                                          | 1,000       | ,484            | 2,066667 | 3,305000                                          | 0,000       | ,419            | 0        |
| 3,150000                                          | 1,000       | ,516            | 1,9375   | 3,460000                                          | 0,000       | ,355            | 0        |
| 2,900000                                          | 1,000       | ,548            | 1,823529 | 3,990000                                          | 0,000       | ,323            | 0        |
| 2,685000                                          | 1,000       | ,581            | 1,722222 | 4,540000                                          | 0,000       | ,290            | 0        |
| 2,640000                                          | 1,000       | ,613            | 1,631579 | 4,700000                                          | 0,000       | ,258            | 0        |
| 2,565000                                          | 1,000       | ,645            | 1,55     | 5,195000                                          | 0,000       | ,226            | 0        |
| 2,415000                                          | 1,000       | ,677            | 1,47619  | 5,950000                                          | 0,000       | ,194            | 0        |
| 2,240000                                          | 1,000       | ,710            | 1,409091 | 6,460000                                          | 0,000       | ,161            | 0        |
| 2,160000                                          | 1,000       | ,742            | 1,347826 | 9,485000                                          | 0,000       | ,129            | 0        |
| 2,145000                                          | 1,000       | ,774            | 1,291667 | 13,245000                                         | 0,000       | ,097            | 0        |
| 2,120000                                          | 1,000       | ,806            | 1,24     | 14,545000                                         | 0,000       | ,065            | 0        |



## 7.TARTIŞMA

Benzer klinik bulgular nedeniyle KBY hastalarında CS ayırıcı tanıya alınması gereken bir tablodur (40-43). Özellikle toplumda KBY insidansı ve prevalansındaki artışlar (39) göz önüne alındığında bu durumun ileride daha da önemli olacağı kanısındayız.

CS tanı testlerinin KBY de kullanımı açısından literatüre baktığımızda, her biri için kafa karıştırıcı sonuçlar görmek mümkündür (48-73). Buda bize yeni bir tarama testi ortaya konmadıkça, KBY için her bir tarama testinde çeşitli iyileştirmeler yapmak gerektiğini göstermektedir. Bu testler arasında düzenleme yapmanın pek mümkün olmadığı ve tüm yayınlarda ortak olarak hatalı sonuçların olduğu tarama testi 24 Saatlik İdrarda Serbest Kortizol Ölçümüdür (48-52). Bu yüzden bu testin analizi çalışmamız için düşünülmemiştir. Gece Yarısı Serum Kortizol Ölçümü ise uygulama ve pratik zorluk, hastaların tercih etmemesi ve yatış gerekliliği nedeniyle sınırlı sayıda hastaya uygulandığından, çalışmamızda yeterli sayıda veriyi sağlayamayacaktır ve bu yüzden analizi düşünülmemiştir. Tarama testlerinden Gece Yarısı Tükürük Kortizolü için yapılan yayınlar incelendiğinde, KBY de seçilebilecek bir test olarak görülmektedir. Bu yayınlardan birinde Evre I-IV arası değişen evrelerde KBY hastası olan toplam 80 kişi ve kontrol grubu olarak 40 kişi çalışmaya alınmış. Öncelikle bu kişilerden kortizol düzey tespiti için, birbirini takip etmeyen günlerde sabah 08:00 da ve gece 23:00 da kan ve tükürük örnekleri alınmış. Sonrasında 1 mg DST prosedürü uygulanarak hem plazma hem de tükürük kortizol düzeyleri ölçülmüş. Çalışma sonucunda kontrol grubu ve KBY hasta grubunun her ikisinde de anlamlı ve pozitif korele ( $p<0.001$ ) kan ve tükürük kortizol düzeyleri tespit edilmiştir (52). Bununla beraber gözlemlerimiz doğrultusunda ülkemizde ağız hijyenine dikkatin sınırlı olması ve sigara kullanımının fazla olması gibi nedenlerle doğruluğunun sınırlı olacağı kanaatindeyiz. Yine bu test ülkemizde az sayıda merkezde uygulanması nedeniyle standardizasyonu zor olacağından ve sınırlı sayıdaki hasta değerlendirmeye girebileceğinden bu test te çalışma için seçilmemiştir.

Tüm bunlardan anlaşılabacağı üzere tüm dünyada da olduğu gibi ülkemizde de KBY hastalarına yönelik CS taraması için seçilecek en uygun test 1 mg DST olarak

görülmektedir. Bu testle de ilgili hem normal hem de yalancı pozitif çıkabileceğine dair yayınlar mevcuttur (60, 63, 64, 70, 74-81). Bununla birlikte pek çok önemli kılavuz 1 mg DST uygulamalarından bahsederken KBY Psödocushing Sendromu nedeni olarak saymakta ve hatalı pozitif sonuç çıkabileceğini söylemektedir (82-86).

Cordoso ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada GFR 90 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'nin altına düştüğünde bu hatalı pozitif sonucun ortaya çıktığını göstermişlerdir. Bu çalışmada GFR <90ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan toplam 80 kişiye 1mg DST uygulanmış ve bu hastaların %10'unda kan deksametazon düzeyi ve CBG düzeyi normal olmasına karşın bunlarla ilişkisiz yanlış pozitiflik saptamışlardır(52). Olsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise GFR 60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'nin altına düştüğünde yalancı pozitifliğin ortaya çıktığını göstermişlerdir. Bu çalışmaya aldıkları 166 KBY hastasına 1 mg DST uygulamışlar, hastaları KBY evrelerine göre gruplandırmışlar. Sonuç olarak kan deksametazon düzeyleri hepsinde >50nmol/L (baskılama için yeterli düzey) olmasına ve ACTH düzeyleri tüm gruplarda benzer olmasına karşın GFR<60ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan gruptaki toplam 20 kişinin hepsinde 1 mg DST sonuçlarında yalancı pozitiflik olduğunu göstermişlerdir (87). Workman ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada GFR 30 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'nin altına düştüğünde yalancı yükseklik (Psödocushing Sendromu) ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada KBY olan 7 kişi ve kontrol grubu olarak KBY olmayan 36 kişi çalışmaya alınmış. KBY olan kişilerden 4 kişi HD replasmanı alırken diğer 3 kişi takip hastasıymış. Çalışmaya alınan tüm kişilere 1 mg DST uygulanmış ve saatlik kan örnekleri ile deksametazonun metabolizması ve kortizol salgı ve baskılanma eğrisi gözlemlenmiş. Tüm katılımcıların deksametazon düzeyleri benzer değişiklik göstermiş. Çalışmanın sonucunda sadece HD e giren 4 hastanın dördünde de yalancı pozitiflik izlenmiştir (88).

Bizim çalışmamızda GFR <30 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan Grup IV hastalarında Psödocushing Sendromu sıklığının anlamlı olarak arttığı bulunmuştur.

KBY için DST deki bu hatalı pozitifliğin nedeni ortaya konduğu takdirde ortadan kaldırılabilecek seçenekleri değerlendirmek mümkün olacaktır. Bu amaçla yapılan pek çok yayın bulmak mümkündür. Bu yayınlardan birinde deksametazon oral emilimi bozulduğu için yeterli baskılama olmadığına dair bir hipotez değerlendirilmiş ve normal popülasyonla KBY arasında anlamlı fark gösterilememiştir (52, 66). Yine

aynı çalışmada oral deksametazon dozu arttırıldığında baskılanma elde edildiği için yan etki profilini azaltmak amaçlı iv deksametazon testi de denenmiş ve yine belirgin fark gösterilememiştir. Bir diğer çalışmada deksametazon yerine hidrokortizon kullanımı denenmiş ve başarılı sonuçlar ortaya konamamıştır (89, 90). KBY de sorun serum kortizol düzeyinin artışından ziyade metabolitlerin artışından kaynaklanmaktadır. Bu metabolitleri serumdan uzaklaştırmakla hatalı pozitifliğin önüne geçilebileceğini öngören bir çalışmada hatalı pozitiflik azalmakla beraber yine de anlamlı derecede önüne geçilememiştir. HD e giren 6 KBY hastası ve 5 kontrol grubu dahil ettikleri çalışmada kontrol grubunda Paper Kromatografi yöntemi ile metabolitleri uzaklaştırmaya gerek kalmadan 1 mg DST ile baskılanma olurken, HD e giren hastaların tümünde yanlış pozitif sonuçlar görülmüş. HD hastalarının numunelerine Paper Kromatografi yöntemi uygulandıktan sonra ise 6 hastanın sadece 4'ünde hatalı pozitifliğin kaybolduğu diğer 2 hastada bu pozitifliğin sürdüğü gösterilmiştir (91). Bu yayınlar sonrasında sorunun bozulmuş HPA aksı olabileceği düşünülerek buna yönelik ACTH, CRH, Sirkadiyen Ritim vb. değerlendirilmelerin yapıldığı pek çok çalışma daha yayınlanmıştır (3, 46, 67, 88, 90, 92-94). Aks için bu çalışmalar değerlendirildiğinde CRH ölçümü ile testler arasında bir ilişki gösterilememiş, ACTH ve kortizol salgısı için, artış ve azalışlar benzer oranda ve benzer aralıklarla olmakla beraber KBY de sirkadiyen ritmin yatay ekseninde kaymış olduğu (daha geç saatler pik yapma ve daha geç saatlerde dip yapma) ve salgıların daha yüksek bir amplitüdle başladığı gösterilmiştir. Tüm bu çalışmalar sonucunda KBY de problemin HPA aksı kaynaklı olduğu ve MSS de negatif geribildirim olabilmesi için daha yüksek sınır değerlere adaptasyonun olduğu söylenebilir. Bu durumda ya daha yüksek bir sınır değer ile 1 mg DST nin duyarlılığının azaltılması, ya da daha yüksek deksametazon dozları ile teste başlamak seçilecek seçenekler olmak durumundadır.

Literatürde KBY için 1 mg DST de yeni sınır değer öneren çalışmaya rastlanmamıştır. Bu amaçla yaptığımız çalışmamızda, grupların karşılaştırılmasında kullandığımız 1 mg DST için sınır değer olan 1.8 mcg/dl üzerinde ortancaya sadece Grup IV sahiptir (p50: 2.035mcg/dl). Grup II ve Grup III te 1 mg DST pozitifliği Grup IV ile benzer sayıda olmakla birlikte bu gruplardaki 2 gün 2 mg DST ortancaları (Grup II p50:1.83mcg/dl ve Grup III p50:1.86 mcg/dl) ve Cushing

Sendromu sayısının fazla olması göz önüne alındığında 1 mg DST deki pozitiflik oranı bununla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle Psödocushing Sendromu için anlamı fark Grup IV te izlenmiş ve bu hastalara ROC analizi uygulanmıştır.

Grup IV teki 58 hastadan 26'sı (%44,8) Psödocushing Sendromu olup bunların 19'u hemodiyaliz hastasıydı (HD). ROC Analizinde HD oranı yüksek olmakla beraber GFR <30 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olup HD e girmeyen hastalarda analize dahil edildi. Bu ve HD e giren hasta sayısının az olması çalışmanın zayıf yönü olarak düşünülmüştür.

Çalışmanın bir diğer zayıf yönü ise grup dağılımlarının heterojen olup dağılımların normallik göstermemesi olarak görülebilir. Özellikle yaş dağılımında Grup I in daha genç popülasyon olması ve beklendiği üzere eşlik eden hastalıkların daha az olması bu gruptaki CS ve PCS daki azlığı açıklayabilir. Fakat bu dağılım GFR hesaplama yöntemi (MDRD formülü) ve KBY görülme sıklığının yaşla beraber artmasının doğal sonucu olarak değerlendirilmiştir(95, 96). Bunun önüne geçmek için retrospektiften ziyade normal dağılımlı ve homojen grupların ele alındığı kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu şartları sağlamak için de çalışmanın randomize yapılmaması gerekmektedir.

Bazı çalışmalar HBA1c  $\geq$  %7,5 olması ve BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> olması durumunda Psödocushing Sendromu sıklığının arttığını göstermektedir (45, 83, 85). Bizim çalışmamızda her ne kadar HBA1c ve DST sonucu arasında pozitif bir korelasyon gösterilmiş olsa da istatistiksel açıdan anlamlı bir birliktelik gösterilememiştir (p:0.062). BMI ile DST arasında ise beklenenin tam tersi negatif korelasyon gösterilmiştir. BMI arttıkça popülasyonda anlamlı olarak normal sonucun arttığı görülmüştür. (p:<0.001) Bunun nedeni hastanemizin referans merkez olması, obezite cerrahisine yönelik özel bir endokrinoloji polikliniğinin bulunması ve buraya sağlıklı ve sadece obezite tanısı bulunan hastaların başvurusu olarak düşünülmüştür. Nitekim DST isteme endikasyonları arasında 2. sık endikasyonun obezite olmasından da bu durum rahatlıkla anlaşılabilir. Yine HBA1c ilişkili sonuçların literatürle uyumsuz olması hastanemize başvuran kontrolsüz diyabet hastalarının sıklığı kaynaklı olabilir.

Bir diğerk değerkendirmede Grup I de izlenen PCS tanılarının Grup II ve III ile benzerlik göstermesi Grup I içerisinde daha fazla obezite hastası bulunması kaynaklı olabileceğı sonucu çıkarılabilir. BMI ortancaları arasında gruplar arasında anlamlı farkın gösterilememesi bu durumu dışlamaktadır.

Çalışmamızda CS insidansı kılavuzlardan daha yüksek oranda izlenmiştir. Endojen CS nun yıllık insidansı literatürde nadir olup milyonda 0,7–2,4 olarak bilinmektedir (44, 83). Bizde ise bu oran %10,3 olarak görölmüştür. CS tanı, tedavi ve cerrahisi için bölgedeki merkez hastane olmasından kaynaklı yüksek oranlarla karşılaşmayı beklemekteyiz bu yüzden bu durumun toplumu yansıtmadığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak literatürde yer alan ilk DST sınır değeri belirlemeye yönelik çalışma olup ileride yapılacak olan daha fazla HD hastası içeren çalışmalarla ROC Analizinin sonucu desteklenmelidir. Bizim çalışmamızın sonuçlarında GFR <30 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olması durumunda pozitif sonuçların Psödocushing Sendromu olarak yorumlanabileceğı ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda çalışmamıza göre sınır değeri 1.8 mcg/dl yerine 3.2 mcg/dl alınmalıdır. Özellikle HD hastaları için bu durum geçerlidir. KBY diğerk evrelerinde ise yüksek çıkan 1 mg DST sonuçları Psödocushing Sendromu olarak kabul edilip araştırma yarıda kesilmemeli, özellikle siklik Cushing sendromu vb. açısından hastaların değerkendirilmesi gerektiğı kanaatindeyiz.

## KAYNAKÇA

1. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *European Journal of Endocrinology*. 2015;173(4):M33-M8.
2. Kawai S, Ichikawa Y, Homma M. Differences in metabolic properties among cortisol, prednisolone, and dexamethasone in liver and renal diseases: accelerated metabolism of dexamethasone in renal failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60(5):848-54.
3. Wallace EZ, Rosman P, Toshav N, Sacerdote A, Balthazar A. Pituitary-adrenocortical function in chronic renal failure: studies of episodic secretion of cortisol and dexamethasone suppressibility. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980;50(1):46-51.
4. Schweppe JS. A review of steroid hormones. I. Basic physiological steroid concepts with comments upon measurement and fractionation techniques. *Quarterly Bulletin of the Northwestern University Medical School*. 1961;35(3):248.
5. Walter F. Boron M, PhD *MEDICAL PHYSIOLOGY: A CELLULAR AND MOLECULAR APPROACH. UPDATED SECOND EDITION* ed: Elsevier Inc. ; 2012.
6. Slaunwhite WR, Sandberg AA. Transcortin: a corticosteroid-binding protein of plasma. *The Journal of clinical investigation*. 1959;38(2):384-91.
7. Peterson RE, Wyngaarden JB, Guerra SL, Brodie BB, Bunim JJ. The physiological disposition and metabolic fate of hydrocortisone in man. *The Journal of clinical investigation*. 1955;34(12):1779-94.
8. Whitworth J, Stewart P, Burt D, Atherden S, Edwards C. The kidney is the major site of cortisone production in man. *Clinical endocrinology*. 1989;31(3):355-61.
9. Funder M, John W. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptors: biology and clinical relevance. *Annual review of medicine*. 1997;48(1):231-40.
10. Dodds C, Garrod O, Simpson SA. Endocrinology (The hormones). *Annual review of medicine*. 1956;7(1):41-88.
11. J. Larry Jameson m, phd. *HARRISON Endokrinoloji: nobel tip kitapevi*; 2013.
12. Fevold HR. Regulation of the adrenal cortex secretory pattern by adrenocorticotropin. *Science*. 1967;156(3783):1753-5.
13. Ketchesin KD, Stinnett GS, Seasholtz AF. Corticotropin-releasing hormone-binding protein and stress: from invertebrates to humans. *Stress*. 2017;20(5):449-64.
14. Cushing H. Further notes on pituitary basophilism. *Journal of the American Medical Association*. 1932;99(4):281-4.
15. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(5):1526-40.
16. Gatti R, Antonelli G, Prearo M, Spinella P, Cappellin E, Elio F. Cortisol assays and diagnostic laboratory procedures in human biological fluids. *Clinical biochemistry*. 2009;42(12):1205-17.
17. AB AGAAA, GP BXCFC, RC FGFJG. Grossman AB Kola B Lacroix A Mancini T Mantero F Newell-Price J Nieman LK Sonino N Vance ML Giustina A Boscaro M. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88:5593-602.
18. Reimondo G, Allasino B, Bovio S, Paccotti P, Angeli A, Terzolo M. Evaluation of the effectiveness of midnight serum cortisol in the diagnostic procedures for Cushing's syndrome. *European journal of endocrinology*. 2005;153(6):803-9.

19. Carroll T, Raff H, Findling JW. Late-night salivary cortisol measurement in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2008;4(6):344-50.
20. Haier RJ, Keitner GI. Sensitivity and specificity of 1 and 2 mg dexamethasone suppression tests. *Psychiatry Research*. 1982;7(3):271-6.
21. Williams Jr W, ISLAND D, Oldfield Jr R, LIDDLE GW. Blood corticotropin (ACTH) levels in Cushing's disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1961;21(4):426-32.
22. Newell-Price J, Morris D, Drake W, Korbonits M, Monson J, Besser G, et al. Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(4):1640-5.
23. Nieman L, Cutler Jr G, Oldfield E, Loriaux DL, Chrousos G. The ovine corticotropin-releasing hormone (CRH) stimulation test is superior to the human CRH stimulation test for the diagnosis of Cushing's disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1989;69(1):165-9.
24. Dickstein G, DeBold C, Gaitan D, DeCherney G, Jackson R, Sheldon Jr W, et al. Plasma corticotropin and cortisol responses to ovine corticotropin-releasing hormone (CRH), arginine vasopressin (AVP), CRH plus AVP, and CRH plus metyrapone in patients with Cushing's disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996;81(8):2934-41.
25. Gatta B, Chabre O, Cortet C, Martinie M, Corcuff J-Bt, Roger P, et al. Reevaluation of the combined dexamethasone suppression-corticotropin-releasing hormone test for differentiation of mild Cushing's disease from pseudo-Cushing's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(11):4290-3.
26. Dichek HL, Nieman LK, Oldfield EH, Pass H, Malley J, Cutler Jr G. A comparison of the standard high dose dexamethasone suppression test and the overnight 8-mg dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1994;78(2):418-22.
27. Sharma S, Raff H, Nieman L. Prolactin as a marker of successful catheterization during IPSS in patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(12):3687-94.
28. Colao A, Faggiano A, Pivonello R, Giralaldi FP, Cavagnini F, Lombardi G. Inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: results of an Italian multicenter study. *European journal of endocrinology*. 2001;144(5):499-507.
29. Rand T, Lippitz P, Kink E, Huber H, Schneider B, Imhof H, et al. Evaluation of pituitary microadenomas with dynamic MR imaging. *European journal of radiology*. 2002;41(2):131-5.
30. De Rotte AA, Groenewegen A, Rutgers DR, Witkamp T, Zelissen PM, Meijer FA, et al. High resolution pituitary gland MRI at 7.0 tesla: a clinical evaluation in Cushing's disease. *European radiology*. 2016;26(1):271-7.
31. Lockhart ME, Smith JK, Kenney PJ. Imaging of adrenal masses. *European journal of radiology*. 2002;41(2):95-112.
32. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *The Journal of urology*. 2003;169(1):5-11.
33. Lumachi F, Zucchetta P, Marzola M, Bui F, Casarrubea G, Angelini F, et al. Usefulness of CT scan, MRI and radiocholesterol scintigraphy for adrenal imaging in Cushing's syndrome. *Nuclear medicine communications*. 2002;23(5):469-73.
34. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Tóth M, Strasburger CJ, Chanson P, et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *European journal of endocrinology*. 2011;165(3):383-92.
35. Chabre O, editor *The difficulties of pseudo-Cushing's syndrome (or "non-neoplastic hypercortisolism")*. *Annales d'endocrinologie*; 2018: Elsevier.

36. 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):647-72.
37. Guignat L, Bertherat J. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline: commentary from a European perspective. *European journal of endocrinology*. 2010;163(1):9.
38. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;63(5):713-35.
39. SÜLEYMANLAR G. Kronik böbrek hastalığı ve yetmezliği: tanımı, evreleri ve epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*. 2007;3(38):1-7.
40. Giordano R, Picu A, Marinazzo E, D'Angelo V, Berardelli R, Karamouzis I, et al. Metabolic and cardiovascular outcomes in patients with Cushing's syndrome of different aetiologies during active disease and 1 year after remission. *Clinical endocrinology*. 2011;75(3):354-60.
41. Asinger RW, Henry TD, Herzog CA, Paulsen PR, Kane RL. Clinical outcomes of PTCA in chronic renal failure: a case-control study for comorbid features and evaluation of dialysis dependence. *The Journal of invasive cardiology*. 2001;13(1):21-8.
42. Painter P, Roshanravan B. The association of physical activity and physical function with clinical outcomes in adults with chronic kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2013;22(6):615-23.
43. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Carrero JJ, Djurdjev O, Heerspink HJ, et al. Predicting timing of clinical outcomes in patients with chronic kidney disease and severely decreased glomerular filtration rate. *Kidney international*. 2018;93(6):1442-51.
44. Stroud A, Zhang J, McCormack A. Diagnosing Cushing's disease in the context of chronic kidney disease: a case report and literature review. *European Journal of Endocrinology*. 2019;181(4):K29-K35.
45. Raff H, Cohen EP, Findling JW. A commentary on Diagnosing Cushing's disease in the context of renal failure. *European Journal of Endocrinology*. 2019;181(4):C9-C11.
46. Delivanis DA, Sharma A, Hamidi O, Shah M, Bancos I. Advances in the Diagnosis and Medical Management of Cushing's Syndrome. *Advances in Treatment and Management in Surgical Endocrinology*: Elsevier; 2020. p. 151-74.
47. Chan KA, Lit LC, Law EL, Tai MH, Yung C, Chan MH, et al. Diminished urinary free cortisol excretion in patients with moderate and severe renal impairment. *Clinical Chemistry*. 2004;50(4):757-9.
48. Issa B, Page M, Read G, John R, Douglas-Jones A, Scanlon M. Undetectable urinary free cortisol concentrations in a case of Cushing's disease. *European journal of endocrinology*. 1999;140(2):148-51.
49. Sederberg-Olsen P, Binder C, Kehlet H. Urinary excretion of free cortisol in impaired renal function. *European Journal of Endocrinology*. 1975;78(1):86-90.
50. Sharp NA, Devlin JT, Rimmer JM. Renal failure obfuscates the diagnosis of Cushing's disease. *JAMA*. 1986;256(18):2564-5.
51. OTOKIDA K, FUJIWARA T, ORISO S, KATO M. Cortisol and its metabolites in the plasma and urine in Cushing's syndrome with chronic renal failure (CRF), compared to Cushing's syndrome without CRF. *The Japanese Journal of Nephrology*. 1989;31(6):651-6.
52. Cardoso EMdL, Arregger AL, Budd D, Zucchini AE, Contreras LN. Dynamics of salivary cortisol in chronic kidney disease patients at stages 1 through 4. *Clinical Endocrinology*. 2016;85(2):313-9.
53. Elias PC, Martinez EZ, Barone BF, Mermejo LM, Castro M, Moreira AC. Late-night salivary cortisol has a better performance than urinary free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(6):2045-51.



54. Findling JW, Raff H. Cushing's syndrome: important issues in diagnosis and management. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(10):3746-53.
55. Findling JW, Raff H. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2001;30(3):729-47.
56. Raff H, Trivedi H. Circadian rhythm of salivary cortisol, plasma cortisol, and plasma ACTH in end-stage renal disease. *Endocrine connections*. 2013;2(1):23-31.
57. Blair A, Morgen R, Beck J. The plasma 17-hydroxycorticosteroid levels in acute and chronic renal failure. *Canadian journal of biochemistry and physiology*. 1961;39(10):1617-24.
58. Gallagher BB. The effect of hemodialysis on the plasma cortisol and the electroencephalogram in uremia. *Neurology*. 1970;20(10):975-.
59. Bacon G, Kenny F, Murdaugh H, Richards C. Prolonged serum half-life of cortisol in renal failure. *The Johns Hopkins medical journal*. 1973;132(2):127.
60. Feldman HA, Singer I. Endocrinology and metabolism in uremia and dialysis: a clinical review. *Medicine*. 1975;54(5):345-76.
61. Akmal M, Manzler A. Simplified assessment of pituitary-adrenal axis in a stable group of chronic hemodialysis patients. *Transactions-American Society for Artificial Internal Organs*. 1977;23:703-6.
62. RAMIREZ G, Etheridge P, Meikle W, Jubiz W, editors. EVALUATION OF PITUITARY-ADRENAL AXIS IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL-FAILURE. *Clinical Research*; 1978: SLACK INC 6900 GROVE RD, THOROFARE, NJ 08086.
63. Clodi M, Riedl M, Schmaldienst S, Vychytil A, Kotzmann H, Kaider A, et al. Adrenal function in patients with chronic renal failure. *American journal of kidney diseases*. 1998;32(1):52-5.
64. WALLACE EZ, ROSMAN P, TOSHA V N, SACERDOTE A, BALTHAZAR A. Pituitary-adrenocortical function in chronic renal failure: studies of episodic secretion of cortisol and dexamethasone suppressibility. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1980;50(1):46-51.
65. ROSMAN PM, FARAG A, PECKHAM R, BENN R, TITO J, BACCI V, et al. Pituitary-adrenocortical function in chronic renal failure: blunted suppression and early escape of plasma cortisol levels after intravenous dexamethasone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1982;54(3):528-33.
66. Van Herle A, Birnbaum J, Slomowitz L, Mayes D, Chandler D, Rosenblit P, et al. Paper chromatography prior to cortisol RIA allows for accurate use of the dexamethasone suppression test in chronic renal failure. *Nephron*. 1998;80(1):79-84.
67. Siamopoulos K, Eleftheriades E, Pappas M, Sferopoulos G, Tsolas O. Ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test in patients with chronic renal failure: pharmacokinetic properties, and plasma adrenocorticotrophic hormone and serum cortisol responses. *Hormone Research in Paediatrics*. 1988;30(1):17-21.
68. WORKMAN RJ, VAUGHN WK, STONE WJ. Dexamethasone suppression testing in chronic renal failure: pharmacokinetics of dexamethasone and demonstration of a normal hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1986;63(3):741-6.
69. Oguz Y, Oktenli C, Ozata M, Ozgurtas T, Sanisoglu Y, Yenicesu M, et al. The midnight-to-morning urinary cortisol increment method is not reliable for the assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency in patients with end-stage kidney disease. *Journal of endocrinological investigation*. 2003;26(7):609-15.
70. McDONALD WJ, GOLPER TA, MASS RD, KENDALL JW, PORTER GA, GIRARD DE, et al. Adrenocorticotropin-cortisol axis abnormalities in hemodialysis patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1979;48(1):92-5.
71. Tsuchida S, Sugawara H, Fukuchi S. Plasma cortisol level during hemodialysis with Kolff's artificial kidney. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 1970;100(1):23-9.

72. Krieger DT. Rhythms of ACTH and corticosteroid secretion in health and disease, and their experimental modification. *J Steroid Biochem.* 1975;6(5):785-91.
73. Findling JW, Raff H. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Differentiation of pathologic/neoplastic hypercortisolism (Cushing's syndrome) from physiologic/non-neoplastic hypercortisolism (formerly known as pseudo-Cushing's syndrome). *European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies.* 2017;176(5):205.
74. Ramirez G, Gomez-Sanchez C, Meikle WA, Jubiz W. Evaluation of the hypothalamic hypophyseal adrenal axis in patients receiving long-term hemodialysis. *Archives of internal medicine.* 1982;142(8):1448-52.
75. Barbour G, Sevier B. Adrenal responsiveness in chronic hemodialysis. *The New England journal of medicine.* 1974;290(22):1258.
76. Kokot F, Wiecek A, Grzeszczak W, Klin M. Influence of erythropoietin treatment on function of the pituitary-adrenal axis and somatotropin secretion in hemodialyzed patients. *Clinical nephrology.* 1990;33(5):241-6.
77. Gilkes J, Eady R, Rees LH, Munro D, Moorhead J. Plasma immunoreactive melanotrophic hormones in patients on maintenance haemodialysis. *Br Med J.* 1975;1(5959):656-7.
78. Luger A, Lang I, Kovarik J, Stummvoll HK, Templ H. Abnormalities in the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in patients with chronic renal failure. *American Journal of Kidney Diseases.* 1987;9(1):51-4.
79. Siamopoulos KC, Dardamanis M, Kyriaki D, Pappas M, Sferopoulos G, Alevisou V. Pituitary adrenal responsiveness to corticotropin-releasing hormone in chronic uremic patients. *Peritoneal Dialysis International.* 1990;10(2):153-6.
80. Heaton A, Johnston D, Haigh J, Ward M, Alberti K, Kerr D. Twenty-four hour hormonal and metabolic profiles in uraemic patients before and during treatment with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clinical Science.* 1985;69(4):449-57.
81. Carlström K, Pousette Å, Stege R, Lindholm A. Serum hormone levels in men with end stage renal disease. *Scandinavian journal of urology and nephrology.* 1990;24(1):75-80.
82. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):2807-31.
83. Stratakis CA. An update on Cushing syndrome in pediatrics. *Ann Endocrinol (Paris).* 2018;79(3):125-31.
84. Guignat L, Bertherat J. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline: commentary from a European perspective. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(1):9-13.
85. Pappachan JM, Hariman C, Edavalath M, Waldron J, Hanna FW. Cushing's syndrome: a practical approach to diagnosis and differential diagnoses. *J Clin Pathol.* 2017;70(4):350-9.
86. Fleseriu M, Hamrahian AH, Hoffman AR, Kelly DF, Katznelson L. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: DIAGNOSIS OF RECURRENCE IN CUSHING DISEASE. *Endocr Pract.* 2016;22(12):1436-48.
87. Olsen H, Mjöman M. Moderately impaired renal function increases morning cortisol and cortisol levels at dexamethasone suppression test in patients with incidentally detected adrenal adenomas. *Clinical Endocrinology.* 2015;83(6):762-7.
88. Workman RJ, Vaughn WK, Stone WJ. Dexamethasone suppression testing in chronic renal failure: pharmacokinetics of dexamethasone and demonstration of a normal hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63(3):741-6.
89. Tucci JR, Jagger PI, Lauer DP, Thorn GW. Rapid dexamethasone suppression test for Cushing's syndrome. *Jama.* 1967;199(6):379-82.

90. Rosman PM, Farag A, Peckham R, Benn R, Tito J, Bacci V, et al. Pituitary-adrenocortical function in chronic renal failure: blunted suppression and early escape of plasma cortisol levels after intravenous dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54(3):528-33.
91. Van Herle AJ, Birnbaum JA, Slomowitz LA, Mayes D, Chandler DW, Rosenblit PD, et al. Paper chromatography prior to cortisol RIA allows for accurate use of the dexamethasone suppression test in chronic renal failure. *Nephron.* 1998;80(1):79-84.
92. Asao T, Oki K, Yoneda M, Tanaka J, Kohno N. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity is associated with the prevalence of chronic kidney disease in diabetic patients. *Endocr J.* 2016;63(2):119-26.
93. Ramirez G, Gomez-Sanchez C, Meikle WA, Jubiz W. Evaluation of the hypothalamic hypophyseal adrenal axis in patients receiving long-term hemodialysis. *Arch Intern Med.* 1982;142(8):1448-52.
94. Cooke CR, Whelton PK, Moore MA, Caputo RA, Bledsoe T, Walker WG. Dissociation of the diurnal variation of aldosterone and cortisol in anephric subjects. *Kidney Int.* 1979;15(6):669-75.
95. Padmanabhan A, Gohil S, Gadgil NM, Sachdeva P. Chronic renal failure: An autopsy study. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017;28(3):545-51.
96. Twomey PJ, Reynolds TM. The MDRD formula and validation. *Qjm.* 2006;99(11):804-5.