



Tıp Fakültesi

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**CUSHİNG SENDROMU TANISI ALAN HASTALARDA
KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. AYSUN ÖZDEMİR ŞEKER

UZMANLIK TEZİ

2019 - İSTANBUL



Tıp Fakültesi

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**CUSHİNG SENDROMU TANISI ALAN HASTALARDA
KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. AYSUN ÖZDEMİR ŞEKER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. DİLEK GOGAS YAVUZ

2019 - İSTANBUL

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Aysun Özdemir Şeker

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Dilek GOGAS YAVUZ’a teşekkür ederim

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikim ve deneyimlerini bizlerle paylaşan ve destekleriyle yanımda olan başta Prof. Dr. İshak Çetin ÖZENER ve Prof. Dr. Rafi Haner DİRESKENELİ başta olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalışmaktan mutlu olduğum başta eş kıdem arkadaşlarım olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlık hayatının zorlu günlerini sonsuz desteğiyle kolaylaştıran ve varlığını her an hissettiğim arkadaşım Dr. Aydan MÜTİŞ ALAN’a teşekkür ederim

Eğitim hayatım boyunca desteğini esirgemeyen, aldığım kararlarda hep arkamda olan babam Mustafa ÖZDEMİR, annem Sevim ÖZDEMİR ve kardeşlerime teşekkür ederim

Varlığıyla hayatımı her gün daha da güzelleştirip kolaylaştıran, bu süreçte desteğini her daim sonuna kadar hissettiğim sevgili eşim Dr. Ömer ŞEKER’e ve kızımız İpek Hanne ŞEKER’e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Aysun Özdemir Şeker

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR	vii
ÖZET	ix
İNGİLİZCE ÖZET	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Klinik Semptom ve Bulgular.....	4
2.2. Tanı.....	5
2.2.1. Deksametazon Supresyon Testleri	7
2.2.2. Gecelik 1 mg DST	7
2.2.3. 2 Gün Süreyle 2 Mg DST	8
2.2.4. Yüksek Doz DST	8
2.2.5. 24 Saatlik İdrar Serbest Kortizolü.....	8
2.2.6. Gece Yarısı Serum Kortizolü.....	8
2.2.7. Gece Tükrük Kortizolü	9
2.2.8. Deksametazon-CRH Testi	9
2.2.9. Plazma ACTH düzeyi	9
2.2.10. İnferior Petröz Sinüs Örnekleme.....	10
2.2.11. Görüntüleme Yöntemleri	10
2.3. Tedavi.....	11
2.3.1. Cerrahi tedavi	12
2.3.2. Farmakoterapi	13
2.3.3. Radyoterapi	14
2.4. Steroid Biyokimyası	14
2.4.1. Kortizol biyosentezi	14
2.4.2. Kortizol sentezinin düzenlenmesi	15
2.4.3. Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH).....	15

2.4.4.	Adrenokortikotropik hormon (ACTH)	15
2.4.5.	Nöroendokrin kontrol.....	16
2.4.5.1.	Sirkadien ritm	16
2.4.5.2.	Stres yanıtı	16
2.4.5.3.	Feedback inhibisyon	16
2.4.6.	Kortikosteroidlerin farmakokinetik ve fizyolojik özellikleri	16
2.5.	Kemik Metabolizması	17
2.5.1.	Kemik döngü fizyolojisi	17
2.5.2.	Kemik oluşumu	18
2.5.3.	Osteoblastlar	18
2.5.3.1.	Osteoblastogeneze wnt yolu	19
2.5.4.	Osteoklastlar	19
2.5.5.	Kemik matriks.....	20
2.5.6.	Kemik mineralleri	20
2.5.7.	Osteositler	21
2.5.8.	İntramembranöz (mezenkimal) kemikleşme.....	21
2.5.9.	Kemiğin yeniden yapılanması (remodeling).....	22
2.6.	Kemik Yapım ve Yıkım Belirteçleri	23
2.6.1.	Kemik yapım belirteçleri	23
2.6.2.	Kemik yıkım belirteçleri	24
2.6.3.	Kemik mineral yoğunluğu (KMD) ölçüm yöntemleri	26
2.6.4.	Glukokortikoidlerin kemik metabolizması üzerine etkileri	27
2.7.	Cushing Sendromu ve Kemik Değişimleri.....	31
2.7.1.	Cushing sendromunda kemik kırılabilirliğinin belirleyicileri	32
2.7.2.	Cushing sendromunda kemik mineral içeriği ve yoğunluğu	32
2.8.	Glukokortikoid Kaynaklı Kemik Kayıplarının Tedavisi ve Önlenmesi.....	32
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1.	Araştırmanın Tipi	35
3.2.	Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	35
3.3.	Verilerin Toplanması.....	36
3.4.	Hiperkortizolizm Değerlendirmesi.....	37
3.5.	Verilerin Değerlendirilmesi.....	38

4. BULGULAR.....	39
4.1. Araştırma Popölasyonun Genel Özellikleri.....	39
4.2. Araştırma Hastalarının Biyokimya Parametrelerinin Değerlendirmeleri....	44
4.3. Cushing Sendromu Hastaları ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması.....	49
4.4. Kemik Yoğunluğunu Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi	52
5. TARTIşMA.....	57
6. SONUÇ.....	64
7. KAYNAKLAR.....	65



TABLO VE ŞEKİLLER

Tablo 1 Cushing Sendromu Etyolojik Sınıflaması*	3
Tablo 2 Cushing Sendromunda Klinik Bulgular*	6
Tablo 3 Cushing Sendromunda Tedavi Yöntemleri*	12
Tablo 4 Kemik Döngüsünün Lokal ve Hormonal Düzenleyicileri*	25
Tablo 5 Dünya Sağlık Örgütüne Göre DEXA İle Kemik Yoğunluk Değerlerinin Sınıflandırılması.....	27
Tablo 6 Dahil Edilme Kriterleri	36
Tablo 7 Dışlama Kriterleri	36
Tablo 8 Cushing Sendromu Hastalarının Genel Özellikleri	41
Tablo 9 Cushing Hastalarında Semptomların Cinsiyete Göre Sıklıkları	42
Tablo 10 Hipofizer ve Adrenal Cushing Hastalarında Semptomların Sıklıkları	42
Tablo 11 Kontrol Grubunun Genel Özellikleri	43
Tablo 12 Cushing Sendromu Hastalarının Hipofiz Fonksiyonları ve Diğer Laboratuvar Verileri.....	44
Tablo 13 Cushing Sendromu Hastalarının Kemik Metabolizması Laboratuvar Verileri	45
Tablo 14 Cushing Sendromu Hastalarının Kemik Dansitometri Verileri.....	46
Tablo 15 Kontrol Grubunun Kemik Dansitometri Verileri	47
Tablo 16 Cushing Sendromu Hastaların Lezyon Lokalizasyonuna Göre Verileri	48
Tablo 17 Diyabetli Hastalarda Laboratuvar Verileri	49
Tablo 18 Cushing Sendromu Hastaları ve Kontrol Grubunun Biyokimya, Kemik Dansitometresi ve Demografik Parametreleri.....	50
Tablo 19 Vücut Kitle İndeksi, Bazal Kortizol ve 24 Saatlik İdrar Kortizolün KMD Değerleri arasındaki Korelasyon.....	52
Şekil 1 Hiperkortizolizm Tanı Algoritması	11
Şekil 2 Kemik Oluşumunda Osteoblast ve Osteoklast Gelişimi.....	19
Şekil 3 Kemik Remodeling Aşamaları	24
Şekil 4 Glukokortikoid Fazlalığının Kemik Hücreleri Üzerindeki Etkileri	30
Şekil 5 Komorbiditelerin Görülme Sıklıkları	40
Şekil 6 Serum ACTH Düzeyleri ile KMD L1 L4 Değerlerinin Korelasyon Grafiği.	53
Şekil 7 Vücut Kitle İndeksi ile Femur Boyun KMD Değerlerinin Korelasyon Grafiği	54
Şekil 8 Vücut Kitle İndeksi ile KMD L1 L4 Değerlerinin Korelasyon Grafiği	55
Şekil 9 1 mg DST Düzeyleri ile Femur Boyun KMD Değerlerinin Korelasyon Grafiği	56

KISALTMALAR

ACR	Amerikan Romatoloji Akademisi
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
KMD	Kemik Mineral Yoğunluğu
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Ca	Kalsiyum
CLIA	Kemiluminesans İmmunassay
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı hormon
CS	Cushing Sendromu
DEXA	Dual-Energy X-Ray Absorptiometry
DM	Diyabetes Mellitus
DST	Deksametazon Süpresyon Testi
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
GIOP	Glukokortikoidlerin İndüklediği Osteoporoz
GKS	Gamma Knife cerrahisi
Hb A1C	Hemoglobin A1C
HDL	High-Density Lipoprotein
HHA	Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Aks
HSP	Isı Şoku Proteinleri
IOF	Uluslararası Osteoporoz Vakfı
LDL	Low-Density Lipoprotein
LH	Luteinizan Hormon
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
OPG	Osteoprotegerin
P	Fosfor

PCOS	Polikistik Over Sendromu
POMC	Proopiomelanokortin
PRL	Prolaktin
PTH	Parathormon
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (IBM, 2018)
QCT	Quanta Cloud Technology
T4	Tiroksin
TG	Trigliserid
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon
USG	Ultrasonografi
UV	Ultraviyole

ÖZET

Cushing sendromu, endojen kortizolün aşırı sekresyonuna veya eksojen kortizol alımına bağlı oluşan bir endokrin hastalıktır Sendrom, eşlik eden hastalıkların ortaya çıkması sonucunda artmış mortalite ve morbidite nedeniyle azalmış yaşam kalitesi ile ilişkilidir. Bu çalışmada Cushing Sendromu tanısı almış hastalarda kemik dansiteometri ölçümleri ve klinik olarak kırık risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Araştırma retrospektif veri toplama yöntemine dayanmaktadır. Araştırmanın örneklemini son 8 yıl içerisinde Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastane'nin Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniklerine başvuran 176 Cushing hastası ve 84 kontrol grubu oluşturmaktadır. Araştırmaya dahil edilen hastaların demografik bilgileri, semptomları, komorbiditeleri, tanı ve tedavi kapsamında uygulanan laboratuvar tetkikleri ve kemik dansitometre ölçümleri toplanmıştır. Veriler SPSS 23.0 istatistik programı ile analiz edilmiştir. Bu kapsamda, Student T testi, Ki Kare, lojistik regresyon ve tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Yapılan analizler sonucunda Cushing hastalığında osteoporoz ve osteopeni riskini arttığı ve adrenal adenom kaynaklı olanlarda osteopeninin daha sık görüldüğü tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Cushing Sendromu, Kemik, Osteoporoz, Osteopeni, KMD, Düşük Kemik Yoğunluğu

İNGİLİZCE ÖZET

Cushing's syndrome is a serious endocrine disease caused by excessive secretion of endogenous cortisol or exogenous cortisol intake. Syndrome is associated with decreased quality of life due to increased mortality and morbidity due to the emergence of comorbid diseases. In this study, we aimed to evaluate bone density and measurement of fracture risk factors in patients with Cushing's syndrome. The research is based on retrospective data collection method. Study sample is consisted of 176 Cushing patients and 84 control groups who applied to the polyclinics of Endocrinology Department in Pendik Education and Research Hospital (Marmara University) within the last 8 years. Demographic information, symptoms, comorbidities, laboratory tests and bone densitometry results of the patients were collected. Collected data analyzed with SPSS 23.0 statistical program. In this context, Student's T test, Chi-Square, logistic regression and descriptive analysis were performed. As a result of the analyzes, it was determined that Cushing's disease increased the risk of osteoporosis and osteopenia; osteopenia was seen more frequently in adrenal Cushing patients.

Keywords: Cushing's Syndrome, Bone, Osteoporosis, Osteopenia, BMD, Low Bone Density

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Cushing sendromu santral obezite, amenore, hirsutismus, hipertansiyon, çabuk yorulma, kolay zedelenme, stria, osteoporoz gibi belirti ve bulguları oluşturan hiperkortizolemi ile karakterize bir klinik tablodur (1).

Sendromun en sık görülen formunu uzun süreli glikokortikoid kullanımına bağlı oluşan iatrojenik Cushing sendromu oluşturmaktadır, endojen kaynaklı Cushing sendromu ise hipofiz ve hipofiz dışı kaynaklardan, CRH ve ACTH salgılanması ve daha az oranda adrenal bezden aşırı miktarda glukokortikoid salgılanması sonucu oluşmaktadır (1).

Hiperkortizolizm ile ilişkili komplikasyonlar başarılı tedaviden sonra bile uzun süreli morbidite ile ilişkili olduğundan hastalığın erken tespiti ve tedavisi önemlidir (2).

Hiperkortizolizm birçok organ üzerinde olumsuz sonuçlara yol açarken kemik metabolizmasına etkisi hızlı ve çoğunlukla tedaviden sonra bile kalıcıdır. Hiperkortizolizm ile karakterize tüm klinik durumlar, kemik yeniden şekillenmesini etkiler ve kırık riskinde artışa neden olur (4). Ayrıca kemik kırıkları Cushing sendromunun ilk klinik belirtisi olabilir (5). Kırıklar daha sık olarak vertebralarda meydana gelir ve endojen hiperkortizolizmi olan hastaların %30-50'sinde, hastalığın şiddeti ve / veya süresi ile yakın ilişki içindedir. (6).

Kemik metabolizmasında ve yapısındaki değişiklikler radyolojik bulgulardan çok önce başlar. Hiperkortizolizmin en korkulan kemik komplikasyonu osteoporoz ve buna bağlı gelişen kırıklar ve komplikasyonlarıdır. Kırık riski endojen hiperkortizolizmde ve eksojen hiperkortizolizmde steroid dozu ve steroid maruziyet süresi ile doğru orantılıdır (7).

CS'lu hastalarda osteopeni ve osteoporoz prevalansı genellikle %60-80 ya da %30-65 arasında tahmin edilmektedir. Hiperkortizolizm öncelikle trabeküler kemik dokuyu etkiler. Literatürde kemik metabolizması ile ilgili çalışmalar vertebra ve vertebra dışı kırıklar açısından bulunmaktadır. Ancak Cushing hastalığında vertebra

yapısı, kemik dansitometri değişikliklerinin takibi, tedavinin ve hastalık sürecinin kemik dansitometresi üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar hastalığın doğal seyri ve tedavi etkisini ortaya koymak açısından açık değildir. Kemik dansitometri ölümleri osteoporoz ve kırık riski değerlendirmesinde sık kullanılan yöntemlerdir. (8).

Bu çalışmada hastanemizde takip edilmekte olan Cushing Hastalığı tanısı almış hastalardaki Kemik Mineral Yoğunluğu (KMD) ölümlerini ve kemik metabolizması belirteçlerini değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

Cushing Sendromu glukokortikoid bir hormon olan kortizolün aşırı salınımı veya alımı ile gelişen karbonhidrat, protein, lipid metabolizmasını etkileyen metabolik bir hastalıktır. %0,1 oranında görülür ve erkeklere oranla kadınlarda dört kat daha sıktır. En sık 30-40 yaşlarında saptanır. En sık gorulen nedeni, çeşitli nedenlerle uzun süreli glukokortikoid kullanımına bağlı,iyatrojenik Cushing Sendromu'dur. Tablo 1' de Cushing Sendromuna neden olabilecek etyolojik faktörler gösterilmiştir (9).

Tablo 1 Cushing Sendromu Etyolojik Sınıflaması*

ACTH'ye Bağımlı

Cushing Hastalığı (Hipofizer)
Ektopik ACTH Sendromu
Ektopik CRH Sendromu

ACTH'den Bağımsız

Adrenal neoplazma (adenom, karsinom)
Noduler adrenal hiperplazi
Primer pigmente nodüler hastalık
Massif makronodüler adrenonodüler hiperplazi
Besinlere bağlı (GİP-aracılı)

Pseudo-Cushing Sendromu

Obezite
Depresyon
Alkolizm

* TEMD 2018 Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzundan alınmıştır.

Endojen Cushing Sendromu ACTH bağımlı ya da bağımsız olarak sınıflandırılmaktadır. Hastaların %85' i ACTH bağımlı olarak görülmektedir. Hipofiz kaynaklı ACTH bağımlı Cushing sendromu olguları Cushing Hastalığı olarak

adlandırılmaktadır. Cushing Hastalığı Cushing Sendromunun %60-70' lik kısmını oluşturmaktadır. Ayrıca %10-15 Cushing Sendromunda ise ektopik olarak ACTH salgılanması ve ektopik olarak CRH (Kortikotropin Salgılatıcı hormon) salgılanmasına bağlı olarak da ACTH bağımlı Cushing Sendromu görülebilmektedir. Ektopik ACTH salınımı en sık küçük hücreli akciğer kanserinde görülmektedir. Bu hastalarda Cushing Sendromu belirtileri, primer patolojiye ait belirtilerden daha az görülmektedir. Ektopik ACTH salgılayan pankreatik, adrenal ve tiroid kaynaklı tümörlerde Cushing sendromu belirtileri yerine primer tümöre bağlı belirtiler ön planda olmasına rağmen, akciğer ve timus kaynaklı tümörlerde klinik olarak daha sık Cushing Sendromu belirtileri görülmektedir. Cushing Sendromunun %15' lik kısmını ise ACTH' dan bağımsız nedenler oluşturmaktadır. Bu grupta ise adrenal adenomlar, karsinomlar, mikronodüler adrenal hastalık ve otonom makronodüler adrenal hastalık yer almaktadır. Bu grupta en sık olarak ise %80-90 oranında ACTH sekresyonuna neden olan mikro adenomlar görülmektedir (10).

2.1. Klinik Semptom ve Bulgular

Hiperkortizolizm tüm sistemleri etkileyebilen bir klinik tablodur. En belirgin etkisi yağ, kas ve cilt dokusunda izlenir. Klinik bulgular Tablo 2' de özetlenmiştir. En sık görülen bulgu santral obezitedir. Yağ dağılımı ektopik alanlarda da izlenir. (supraklaviküler yağ yastıkçıları, yanaklar (moon face)). Tüm kaslarda atrofi izlenebilir ancak proksimal kaslar özellikle etkilenir. Proksimal kas güçsüzlüğü nedeniyle yerden kalkmada güçlük görülebilir. Cilt değişiklikleri patognomoniktir ve pletore olarak adlandırılır. Bu duruma subkutan yağ dokusunun incelenmesi yol açmaktadır. Ciltteki bir diğer bulgu olan mor strialar ise karın altı veya üst kol üst göğüs hizasında mor /pembe renkli, genelde 1 cm'den geniş cilt çatlaklarıdır. Ciltte hiperpigmentasyon özellikle ektopik ACTH sendromunda görülmektedir. Kadınlarda görülen erişkin yaşlardaki akne ve aşırı kıllanma Cushing Sendromunu düşündürmelidir. Erkek hastalarda erektil disfonksiyon görülebilirken, kadınlarda ise menstrüel düzensizlikler görülebilmektedir. Polikistik over sendromu da Cushing Sendromu ile birlikte sık olarak görülmektedir. Ayrıca Cushing sendromu olan

hastalarda glukoz intoleransı yada diyabetes mellitus görülme sıklığı % 20-50 aralığındadır (13).

Ayrıca uyku bozuklukları, değişken duyu durum, psikolojik anormallikler de bu hastalarda görülebilir. Hastalardaki biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde alkalen fosfataz düzeylerinde artış, granülositoz, trombositoz, kolesterol düzeylerinde ve trigliserid düzeylerinde artış görülebilir. Cushing sendromunda mortalitenin en önemli nedenini kardiyovasküler olaylar oluşturmaktadır. Hastalarda kırık riskinde de anlamlı artışlar tespit edilmektedir. Vertebra, kalça, kaburga ve pelvis kırıkları görülebilmektedir. Cushing sendromlu hastaların dörtte üçünde radyolojik olarak vertebra kırığı vardır. Ancak bunların sadece yarısı semptomatiktir (11, 12). Ayrıca Cushing sendromu olan hastalarda glukoz intoleransı yada diyabetes mellitus görülme sıklığı % 20-50 aralığındadır (13).

2.2. Tanı

Cushing Sendromu düşünülen olgularda, tanı koyduracak biyokimyasal testlere geçmeden önce öyküde mutlaka geçmişte glukokortikoid kullanımının olup olmadığı sorgulanmalıdır. Hikâye ve fizik muayene dikkatle değerlendirilir, steroid metabolizmasını etkileyecek ilaç ve madde kullanımı açısından hasta sorgulanır. Daha sonra hastaya birinci basamak tarama testleri uygulanır. Bu testlerle hiperkortizolizm doğrulandıktan sonra etyolojiye yönelik testlere geçilir (1).

Birinci basamak testler olarak; 24 saatlik idrar kortizolu, gece yarısı kortizolu, tükürük Kortizolu ve 1 gecelik 1 mg deksametazon supresyon testi (DST) önerilmektedir (1).

Tablo 2 Cushing Sendromunda Klinik Bulgular*

GENEL

Obezite

“Ay Dede Yüzü” ve Hafif Propitoz

Artan Supraklavikuler Yağlanma ve “Buffalo Hörgücü”

Hipertansiyon

CİLT

Hiperpigmentasyon

Fasial Pletore

Hirşutizm

Strialar ve İnce Cilt

Kapiller Frajilite ve Kolay Morarma

Akne

Ödem

MUSKÜLOSKELETAL

Kas Zayıflığı (Proksimal)

Osteoporoz ve Sirt Ağrısı

Azalmış Libido

Oligomenore ve Amenore

NÖROPSİKİYATRİK

Depresyon

Sinirlilik ve Duygusal Kararsızlık

Psikoz

METABOLİK

Hipokalemi ve Alkaloz

Hiperkalsiüri ve Böbrek Taşı

Glukoz İntoleransı veya Diabetes Mellitus

Bozulmuş Yara İyileşmesi

Enfeksiyona Karşı Direnç Bozukluğu

Granülositoz ve Lenfopeni

TÜMÖR KİTLE ETKİLERİ

Baş Ağrısı

Görme Alanı Kaybı

Hipopitüitarizm

* TEMD 2018 Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzundan alınmıştır.

2.2.1. Deksametazon Supresyon Testleri

Deksametazon uzun etkili güçlü bir sentetik kortikosteroiddir. Hipofizyel adrenal aksın değerlendirmesinde ilk test olarak 1 mg deksametazon supresyon testi önerilmektedir. Kolay uygulanabilirliği ve hastaneye yatış yapılmadan yapılabilmesi işlemi kolaylaştırmaktadır. Testin doğruluğu hasta uyumu ile ve hastanın kullandığı ilaçların vücutta metabolize oluş şekilleri ile yakın ilişkilidir. Özellikle Fenitoin, fenobarbital, karbamezapin, rifampisin dexametazon metabolizmasını artırır yanlış pozitif sonuca neden olabilir. karaciğer ve böbrek yetmezliği ilacın metabolizmasını değiştireceğinden bu hastalarda yanlış pozitif sonuçlara yol açabilmektedir

2.2.2. Gecelik 1 mg DST

Genellikle tek gecelik 1 mg DST tarama testi olarak kullanılmaktadır. Amac ACTH ve kortizol düzeylerini baskılayarak hiperkortizolizm olup olmadığını test etmektir. Testin bilinen bir kontrendikasyonu yoktur. Kan şekeri regülasyonunda bozulmaya ve dispeptik şikayetlere neden olabilir. 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 µg/dl ise normal yanıt olarak yorumlanır. Kortizol düzeylerinin suprese olmaması ise hiperkortizolizm varlığına işaret eder. ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü kortizol seviyesinin yeterli baskılanma düzeyi için 5 µg/dl eşik değerinin kullanılmasını önermektedir. Eşik değerin 1,8 µg / dl olmasının testin tarama testi olarak kullanılabilirliğini artırmakla beraber yanlış pozitif tanı olasılığını da artırmaktadır.

DST ile kortizol düzeyi 1,8 µg /dl'nin altında olması ACTH bağımsız glukokortikoid salgısının ekarte edildiği gösterir. DST'de, kortizol değerini 5 µg/dl ve üzerinde saptanan hastalar ise Cushing Sendromu olarak değerlendirilmelidir. Ara değerlere sahip hastalar için ileri testler planlanmalıdır.

2.2.3. 2 Gün Süreyle 2 Mg DST

48 saat süreyle her 6 saatte bir 0,5 mg deksametazon oral olarak (ilk doz birinci gün 09:00'da son doz ikinci gün 03:00'de) alınır ve hemen o sabah yani ikinci gün 08:00-09:00 arası serum kortizol ölçümü yapılır ve serum kortizol <1.8 µg/dl ise normal yanıt olarak değerlendirilir . Testte baskılanma olmaması hiperkortizolizm tanısı koydurur.

2.2.4. Yüksek Doz DST

Yüksek doz deksametazon supresyon testi hipofizer Cushing ve ektopik ACTH sendromu ayırıcı tanısı için kullanılmaktadır, fakat günümüzde çoğunlukla bu test yerine inferior petrozal sinus ornekleme tercih edilmektedir. 2 gün süreyle 8 mg (4x2)) deksametazon uygulaması sonrasında plazma kortizolu ve idrar kortizolünde %50 oranında baskılanma beklenir. Baskılanma olmaması Ektopik ACTH salınımını düşündürür (1).

2.2.5. 24 Saatlik İdrar Serbest Kortizolü

Serbest kortizolün idrarla atılan kısmının ölçümü yapılır. İdrar serbest kortizol düzeyi >220-330 nmol/gün (80-120 mg/gün) ise hiperkortizolizm düşünülür. İdrar serbest kortizol düzeyi Cushing Sendromlularda %8-15'inde normal bulunabilir. Ciddi depresyon ve PCOS ise yanlış pozitifliğe yol açabilmektedir (1).

2.2.6. Gece Yarısı Serum Kortizolü

Hastanın yerleştirilen katater aracılığı ile bakılan kortizol değerinin uyanık iken 7.5 ug/dl (207 nmol/L) üzerinde olması, uyurken 1.8 ug/dl (50 nmol/L) üzerinde

olması hiperkortizolizm düşündürür. Testin yapılabilmesi için en az 48 saatlik hastane yatışı gerekmektedir . Gece yarısı serum kortizolunun $>7,5 \mu\text{g} /\text{dL}$ (207 nmol/L) olması, Cushing tanısında kullanılabilmektedir. Kortizolün diüurnal salınımının bozulduğunu gösterir (1).

2.2.7. Gece Tükürük Kortizolü

Test gece 23.00-24.00 arasında toplanan tükürük örneğinden bakılan kortizol düzeyinin ölçümü ile yapılmaktadır. Bakılan değerin normalde 4 nmol/L (145 ng/ml) altında olması beklenir. Sigara kullanımı yanlış pozitif sonuçlara yol açmaktadır. Tükürük kortizolu sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olan bir test olmasına rağmen, Türkiye ‘de yaygın olarak kullanılmamaktadır (1).

2.2.8. Deksametazon-CRH Testi

Test Cushing sendromlu olguların, pseudoCushing‘li olgulardan ayırıcı tanısı için yapılır. 48 saat süreyle her 6 saatte bir $0,5 \text{ mg}$ deksametazon oral olarak alınır (ilk doz birinci gün 12:00‘da son doz ikinci gün 06:00‘da) ve ikinci gün 08:00‘da CRH (100 mg veya 1 mg/kg) İV bolus olarak uygulandıktan 15 dk. sonra kortizol ölçümü ile düzeyinin 38 nmol/L ($1,4 \mu\text{g} /\text{dL}$) altında olması normaldir ve PseudoCushing sendromunu düşündürür. Kortizol $>1.4 \mu\text{g} /\text{dL}$ ise Cushing sendromu düşünülür. Kortizol düzeyi $>4 \mu\text{g} /\text{dL}$ ise Cushing Hastalığı için sensitivite ve spesifite %100‘dur (1).

2.2.9. Plazma ACTH düzeyi

Plazma ACTH yarılanma ömrünün kısa olması ve stres durumundan etkilenmesi nedeniyle değerlendirmesi zor bir testtir. Serum kortizol düzeyleri ile birlikte değerlendirilmesi önerilir. Hiperkortizolizmde plazma ACTH düzeyi, ACTH bağımlı ya da bağımsız Cushing ayırımına yardımcıdır. Plazma ACTH düzeyinin

birden fazla ölçümde 15pg/mL üzerinde olması, ACTH bağımlı Cushing hastalığını düşündürür. Eğer değişik zamanlardaki ölçümlerde (en az iki) ACTH düzeyi <5pg/mL (1,1 pmol/L) ise ACTH bağımsız Cushing sendromu düşünülmelidir (1).

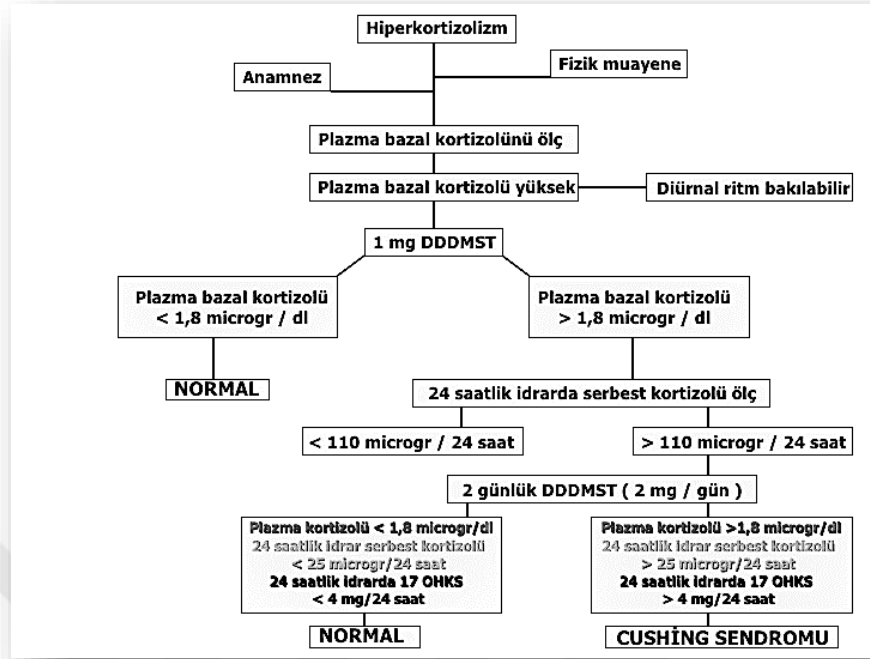
2.2.10. İnförör Petröz Sinüs Örnekleme

Cushing Hastalığı'nın, ektopik ACTH salınımından ayırımında en önemli test, inferior petrosal sinus örneklemesidir. Bu testte eş zamanlı alınan petrosal sinus/periferik venöz örneklemesindeki ACTH düzeyleri oranlaması, Cushing Hastalığı olanlarda 2'nin üzerinde bulunur. CRH uyarısı öncesi santral/perifer kan ACTH oranının 2 kat ve üzeri, uyarı sonrası bu oranın 3 kat ve üzeri olması, hipofiz kökenli Cushing hastalığını gösterir (1).

2.2.11. Görüntüleme Yöntemleri

Yapılan testler ile Cushing tanısı düşünülen hastalarda, hipofiz bezinin magnetik rezonans (MRG) ile incelenmesi önerilmektedir. ACTH salgılayan hipofiz tümörlerinin yaklaşık %90'ı mikroadenomdur (<10 mm küçük) ve kontrast sonrası hipodens lezyon olarak görülürler. Adrenal lezyonların görüntülemesinde, bilgisayarlı tomografi (BT) en uygun yöntem olmakla birlikte klinikte sık olarak MRG kullanılmaktadır. Ektopik ACTH sendromu düşünülen olgularda ise, ince kesitli BT/MRG ile toraks, abdomen ve pelvisin incelenmesi önerilmektedir. Bazı ektopik ACTH salgılayan tümörler ise octreotide veya pentetreotide sintigrafisi ile gösterilebilir (1).

Şekil 1 Hiperkortizolizm Tanı Algoritması



Hipofiz-adrenal aksın spesifik olmayan aktivasyonunun yaratabileceği patolojik durumları önlemek için bu hastalık için yapılacak olan tarama ve tanı testlerinin kontrollü koşullar altında yapılması önerilir. Ayrıca kullanılan ilaçlara bağlı iyatrogenik Cushing Sendromunun da hastanın geçmişte steroid kullanımının olup olmamasına göre sorgulanıp dışlanması gerekmektedir (15).

2.3. Tedavi

Cushing Sendromunun tedavisi, hem hastalığın primer bulgularının düzeltilmesini hemde hastalıkla ilişkili komorbidetelerin tedavisini kapsamaktadır. Tedaviler cerrahi tedavi, medikal tedavi ve radyoterapi olarak kategorize edilebilir. Tablo 3’ de Cushing Sendromunda kullanılan tedavi yöntemleri gösterilmiştir (25).

Tablo 3 Cushing Sendromunda Tedavi Yöntemleri*

Cerrahi tedavi	<i>Transsfenoidal Hipofizektomi</i> <i>Adrenalektomi</i>
Farmakoterapi	
Merkezi etkili ilaçlar (Tümöre yönelik tedavi)	<i>Pasireotid</i> <i>Kabergolin</i> <i>Temozolomid</i>
Adrenal steroidogenez blokerleri	<i>Mitotan</i> <i>Ketokonazol</i> <i>Metirapon</i> <i>Etomidat</i> <i>LCI699 (Osilodrostat)</i>
Glukokortikoid reseptör antagonistleri	<i>Mifepriston</i>
Radyoterapi	<i>Gamma Knife Cerrahisi</i> <i>CyberKnife</i> <i>Proton-ışın Tedavisi</i>

* TEMD 2018 Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzundan alınmıştır.

2.3.1. Cerrahi tedavi

Hipofizer Cushing sendromlu hastalar için önerilen birincil tedavi transsfenoidal cerrahidir. Mikro adenomlarda için %65-90 oranında tam remisyon görülmektedir. Ancak makro adenomlar için remisyon oranı %65'in altındadır (21). Transsfenoidal mikro cerrahi, hastalar için en sık uygulanan cerrahi yöntem olmasına rağmen, endoskopik cerrahi son yıllarda oldukça yaygın bir şekilde uygulanmaktadır. Bu iki cerrahi yöntemi karşılaştıran çalışmalar olmamasına rağmen, her iki cerrahi tekniğin sonuçlarında önemli farklılıklar bildirilmemiştir (26). Mikro adenomlar tam lokalize edilemiyorsa, total veya parsiyel hipofizektomi yapılabilir. Ancak bu prosedürde remisyon oranını (%70) daha düşüktür, hipopituitarizm ve cerrahi komplikasyonlar daha sık görülmektedir (27). Cerrahi sonrası remisyonu değerlendirmek için net bir görüş birliği bulunmamaktadır, ancak operasyon sonrası sabah serum kortizol düzeyinin <5ug/dl olarak ölçülmesi remisyon kabul edilmektedir.

Adrenal bez kökenli, adenom veya karsinom için, tek taraflı adrenalectomi önerilir. Son yıllarda uygun vakalarda, laparoskopik cerrahi tercih edilmektedir. Bilateral makronoduler adrenal hiperplazide ve primer pigmente noduler adrenal hiperplazide ise bilateral adrenalectomi tercih edilmesi gereken tedavi yöntemidir.

2.3.2. Farmakoterapi

Cushing Hastalığı'nda, başarısız transsfenoidal cerrahi sonrasında nüks vakalarda, ektopik ACTH sendromunda, metastatik olgularda ve adrenal karsinomlarda adjuvan olarak medikal tedavi kullanılır.

Pasireotid öncelikle kortizol salgılayan adenomlarda bulunan somatostatin reseptör alt tipi 5'e bağlanarak ACTH'nin sekresyonunu baskılamaktadır (28). Pasireotid alındıktan sonra, hastaların %15 ile 26'sında idrarda kortizol seviyelerinde normalleşme, hastaların %50 ile 76'sında idrar kortizolünde belirgin bir düşme ve tedavi başlangıcından 12 ay sonra adenom boyutunda belirgin bir azalma görülmektedir (28). Pasireotid, son zamanlarda, cerrahi sonrası rekürrens durumunda veyacerrahinin kontrendike olduğu hastalarda kullanılmaktadır (29).

Kabergolin, kortizol salgılayan adenomların %70'inden fazlasında bulunan dopamin D2 reseptörlerinin agonistidir (9). Temozolomid bir metil-triazenoimidazol-karboksamid türevidir ve bir DNA alkilleyici ajandır. Etkisi, O6-metilguanin-DNA metiltransferaz enziminin aktivasyonuna bağlıdır. Temozolomid, adenomlarda gerilemeye neden olması ve Ki-67 indeksinde azalmaya neden olduğunu gösteren bir çalışmanın sonuçlarına göre potansiyel olarak etkinliği kabul edilmektedir (30). Mitotan, mitokondriyal yan zincir parçalama enzimi (CYP11A1), 11 β -hidroksilaz (CYP11B1) ve 18-hidroksilaz (CYP11B2) inhibisyonu ile adrenal bezde kortizol sentezini baskılar (31).

Ketokonazol, 11 β -hidroksilaz, 17 hidroksilaz ve 18-hidroksilaz gibi çeşitli steroid sentezleyen enzimleri baskılayarak ile kortizol seviyesini azaltır (32). Metirapon kortizol sentezinde yer alan 11- β hidroksilazın aktivitesini inhibe eder (33).

Etomidat, 17-hidroksilaz ve 11- β hidroksilazın etkisini baskılamaktadır (34). LCI699 (Osilodrostat), 11 β -hidroksilaz ve 18-hidroksilazı güçlü bir şekilde inhibe eden yeni geliştirilmiş bir ilaçtır (35). LCI699'nin 10 haftalık bir süre boyunca kullanılması ile ACTH seviyelerinde anlamlı düzeyde düşme görülmüştür. (35).

Mifepriston daha önce oral yolla uygulanan bir kontraseptif olarak kullanılmıştır, ancak şu anda hiperkortizolemiyi azaltmak için onaylanmış tek glukokortikoid reseptör antagonistidir. Mifepriston uygulamasının Cushing sendromu hastalarında %87 oranında iyileşmeye yol açtığı bildirilmektedir (36).

2.3.3. Radyoterapi

Radyasyon temelli tedaviler, Gamma knife cerrahisi (GKS), CyberKnife ve proton-ışın tedavisi gibi fraksiyone radyoterapi ve stereotaktik radyoterapiden oluşmaktadır (37, 38).

2.4. Steroid Biyokimyası

Steroidlerin iskeleti, siklopentanoperhidrofenantren halkasından oluşur (39). Fenantren çekirdeği üç-altılı halka yapıdan oluşur ve siklopentan halkası bu yapıya bağlanır. Bileşik perhidro yapısında hidrojen atomlarından zengindir. Ve bu yapı kolesterol, safra asitleri, cinsiyet hormonları ve vitamin D gibi yapıların ana bileşenini oluşturur (39).

2.4.1. Kortizol biyosentezi

Kortizol, glukokortikoid etkinliği en fazla olan hormondur. Kortizon, kortizolün metabolitidir. Tüm steroid hormonlar gibi kortizol sentezi de kolesterolden başlar. Kolesterolün temelini ise plazma lipoproteinleri oluşturur. Adrenal beze gelen kolesterolün %80'i düşük yoğunluklu lipoproteinden (LDL) sağlanır. Steroidojenik

akut regülatör protein (StAR), steroidojenik uyarıya yanıtı düzenler. Mitokondri içerisinde kolesterol ACTH kontrolünde pregnenolona dönüşmektedir. Pregnenolon düz endoplazmik retikulumda CYP17 ile 17 a-hidroksipregnenolona dönüşür. 17 a-hidroksipregnenolon da yine düz endoplazmik retikulumda 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi ile 17a-hidroksiprogesterona dönüşür. Reaksiyon 21-hidroksilasyon basamağını içeren mikrozomal CYP21A2 enzimi ile devam eder ve 11 deoksikortizol sentezi gerçekleşir. 11 deoksikortizol oluşumu gerçekleştikten sonra mitokondride CYP11B2 enzimi ile kortizol sentezi tamamlanır (40) (Şekil 2).

2.4.2. Kortizol sentezinin düzenlenmesi

Kortizol salınması hipotalamo-hipofizer-adrenal aks (HHA) sistemi ile düzenlenmektedir. Plazma kortizol düzeyi ACTH düzeyi ile ilişkilidir (40).

2.4.3. Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)

Hipotalamusun paraventriküler nükleusuna yerleşmiş hücrelerinden salınan peptit yapıda bir hormondur (41). Hipofizdeki spesifik reseptörlerine bağlanarak siklik AMP ve protein kinazları aktive eder. Bunun sonucunda proopiomelanokortin (POMC) geni transkripsiyona uğrar ve ACTH salınır (40).

2.4.4. Adrenokortikotropik hormon (ACTH)

ACTH ön hipofizden salınan peptit yapıda bir hormondur ve kortizol salınmasına neden olur (40). ACTH salınması CRH ve arjinin- vazopressin salınımı ile uyarılmaktadır (39). ACTH adrenal korteks seviyesinde bulunan membran reseptörüne bağlanarak cAMP üzerinden protein kinazları aktive eder. Böylece steroid sentezinde görevli enzimlerin aktivasyonunu sağlar. Ayrıca adrenal kortekste serbest kolesterol

miktarını ve mitokondri içine kolesterol girişini artırır (39). ACTH ayrıca adrenal korteksin kan akımını arttırarak hormonların dolaşıma geçmesini sağlar (40).

2.4.5. Nöroendokrin kontrol

Nöroendokrin kontrol ACTH'nın sirkadien ritmi, hipotalamo-hipofizer aksın stres yanıtı ve kortizolün negatif feed back kontrolü ile sağlanır (25).

2.4.5.1. Sirkadien ritm

Kortizol salımı CRH ve ACTH salınımı ile düzenlenir ve bu ritm diüurnal bir yapıya sahiptir. Sabah 04:00-06:00 saatleri arasında salımı en yüksek düzeyde iken 22:00-02:00 saatleri arasında en düşük düzeye iner. 30 ile 120 dakika arasında değişen bir döngü ile salınım olur. Sirkadien ritimde bireyler arası farklılıklar gözlenebilir (26).

2.4.5.2. Stres yanıtı

Fizyolojik stres ACTH ve kortizol düzeyleri artırır. Strese yanıt olarak hipotalamustan CRH ve hipofizden de ACTH salgısında artış görülür (38). Çeşitli sistemik enfeksiyonlar da CRH ve ACTH salınımını artırmaktadır (42).

2.4.5.3. Feedback inhibisyon

Glukokortikoidler hipofiz ve hipotalamus düzeyinde etki ederek negatif feedback mekanizma ile CRH ve ACTH salgısını baskırlar (42).

2.4.6. Kortikosteroidlerin farmakokinetik ve fizyolojik özellikleri

Kortikosteroidler glukoz metabolizması üzerinde insülin karşıtı etkiye yol açarlar. Transaminaz indüksiyonu ile protein sentezini engellerler. Ayrıca proteolizi de artırarak glukoneogenezi aktive ederler (40).

Kortikosteroidler karaciğer dışındaki dokularda protein sentezini inhibe eder. Bağ dokusunda protein yıkımını artırır. Çizgili kaslarda protein yıkımını artırıcı etkinin

yanında, çizgili kaslara aminoasit girişini de engeller. Üre ve amonyak oluşumunu artırırken, idrarla azot atılımını da artırmaktadır (40).

Kortikosteroidlerin lipit metabolizması üzerinede etkileri bulunmaktadır ve lipolizi arttırmaları (40). Akut faz reaktanlarının ve sitokinlerin salınımını bloke ederek ve makrofajların enflamasyon alanına göçünü engelleyerek antiinflamatuvar etkinlik göstermektedir. Trombosit sentezini trombosit aktive edici faktörün sentezini engelleyerek bloke ederler. Bunun dışında fibrinolizi de azaltırlar (43).

Hemoglobin, eritrosit, polimorfonükleer lökosit seviyelerinde artışa neden olurken, eozinofil, bazofil, monosit ve lenfosit seviyelerini azaltırlar (43).

Kortikosteroidler öfori, iştah artışı, davranış değişiklikleri, uykusuzluk, huzursuzluk, psikoz artışı ve depresyona neden olabilirler. Anksiyolitik ve antiepileptik etkileri de vardır. Ayrıca beyin ödeminde de azalmaya neden olurlar (43).

Böbrekler üzerine olan etkilerine bakıldığında ise aldosteron reseptörlerini aktive ederek sodyum ve su emilimini artırırken, potasyum ve hidrojen atılımını da artırırlar. Hipokalemik alkaloz da sebep olurlar. Ayrıca kalsiyum ve ürik asit atılımını da arttırmaları (43).

Ayrıca 25-OH D vitaminin tersi bir etkiye sahiptirler. Kalsiyumun bağırsaktan emilimini azaltarak böbreklerden atılımını artırırlar ve böylece paratiroid hormon (PTH)salınımında artışa neden olabilirler. Fosfat atılımını artırarak fosfatüriye neden olurlar. Kemiklerde protein matriksin sentezini engellerler. Osteoblastik aktivitede azalmaya neden olurlar. Bunun yanı sıra osteoklastik aktiviteyi ise artırır ve kemik yıkımına neden olurlar (43). Uzun süreli kullanımında epifizyel kıkırdak yapısında bozulmaya bağlı olarak büyümede yavaşlamaya yol açarlar (43).

2.5. Kemik Metabolizması

2.5.1. Kemik döngü fizyolojisi

Kemik, destek hücreleri yani osteoblastlar ve osteositlerden, yeniden modelleme hücreleri yani osteoklastlar, matris içinde biriken inorganik maddeler ile osteoid adı verilen kollajen ve kollajen olmayan proteinlerin mineral olmayan matriksinden oluşur. Yaşam boyunca kemikler boyuna ve radyal büyüme, modelleme (yeniden şekillendirme) ve yeniden biçimlenme süreçlerine maruz kalır (44).

2.5.2. Kemik oluşumu

Ossifikasyon (veya osteogenez) osteoblast olarak adlandırılan hücreler tarafından yeni kemik oluşum sürecidir. Normal sağlıklı kemiğin oluşumu iki farklı süreçte gerçekleşir. İlk olarak ilkel bağ dokusuna (mezenşim) kemik dokunun eklenmesi ile karakterize edilen intramembranöz kemikleşme görülür İkinci olarak ise bir kırıkta modelinin öncü (örneğin, femur, tibia, humerus, radius) olarak işlev gördüğü endokondral kemikleşme görülür. Herhangi bir kırık stabilizasyon ile tedavi edildiğinde iyileşme sırasında ortaya çıkan en önemli süreç endokondral kemikleşmedir. Ayrıca kemik dokusunun oluşum süreci ekstraskletal bir bölgede olursa bu durum heterotopik ossifikasyon olarak adlandırılır. (44).

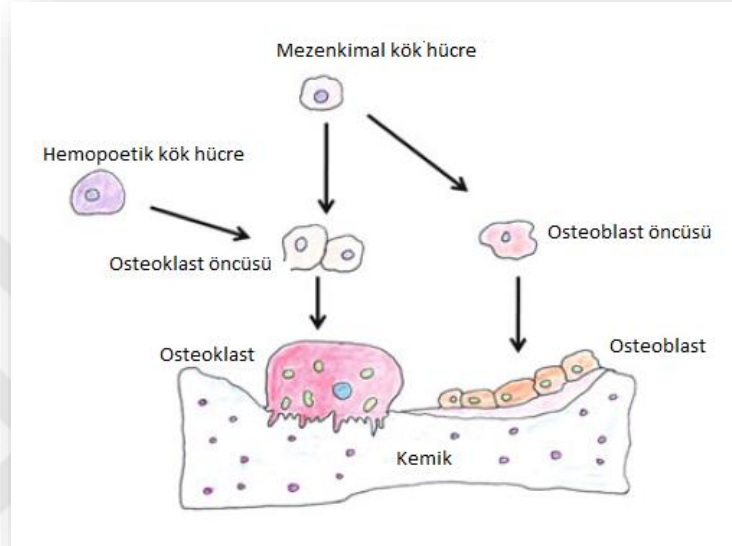
Osteogenezde üç temel adım bulunmaktadır. Bu adımlar hücre dışı organik matriksin sentezi (osteoid), kemiğin oluşumuna yol açan matriks mineralizasyonu ve resorpsiyon-reformasyon süreci ile kemiğin yeniden modellenmesidir. (44).

2.5.3. Osteoblastlar

Osteoblastlar kemiğin mezenkimal kök hücrelerinden (osteoprogenitör hücreler) köken alır. Kemik iliği stroması ve kemik matriksi sentezinden ve mineralizasyonundan sorumludur (44). Osteoblastlar aynı zamanda osteoklastların düzenlenmesinden ve kemik matrisinin oluşumundan sorumludur (45). Osteoblastlar farklılaştıkça kemik matrisini salgılama yeteneği kazanırlar. Sonunda, bazı osteoblastlar kendi kemiklerinde sıkışır ve yavaş yavaş osteoid salgısını durduran osteositlere dönüşürler (44, 46). Alkalen fosfataz açısından zengin olan osteoblastlar

paratiroid hormonu ve östrojen için de reseptörlere sahiptir. Ayrıca, hormonlar, büyüme faktörleri, fiziksel aktivite ve diğer uyarıların, kemik üzerindeki etkileri osteoblastlar aracılığı ile olmaktadır. (47) (Şekil 2).

Şekil 2 Kemik Oluşumunda Osteoblast ve Osteoklast Gelişimi



2.5.3.1. Osteoblastogeneizde wnt yolu

Wnt, hücre kaderini belirleme, proliferasyon, göç, hayatta kalma, polarite ve gen ekspresyonu gibi çeşitli hücresel aktiviteleri düzenleyen glikoproteinlerdir. Osteoblastların farklılaşması ve sonuç olarak kemik oluşumu için bu yol esastır (48).

2.5.4. Osteoklastlar

Osteoblastlar tarafından uyarılarak oluşurlar (Şekil 3). Kemik dengesinin sağlanmasında osteoblast kaynaklı proteinler olan RANKL ve OPG proteinleri aracılığı ile osteoblastlar ve osteoklastlar iletişim halindedir. Stromal hücrelerde reseptör etkileşimleri yardımıyla osteoklasta dönüşüm olmaktadır. RANKL ve OPC proteinleri bu dönüşüm üzerine etkilidir (49). Osteoklastlar; çok büyük, çok nükleuslu,

ileri derecede dallanma gösteren hareketli ve kemik rezorpsiyonundan sorumlu hücrelerdir. Howship lakunası adı verilen, kemik rezorpsiyonunun başladığı bölgelerde bulunurlar. Osteoklastların esas görevi kemik mineralini çözmek ve matriks yıkımına neden olarak kemik dokuyu yıkmaktır. Kemik yıkımında ilk olarak hidroksiapatit kristallerinin kollajen bağlantıları kesilir ve serbest hale gelir. Serbest kalan hidroksiapatit kristalleri ise hücre içerisine alınır. Osteoklastların ömrü 3-4 haftadır ve yıkım sonunda apoptoza uğrarlar (49).

2.5.5. Kemik matriks

Kemiğin yapısı hidroksiapatit (%99) içeren inorganik (%69) bileşen ile kollajen (%90) ve proteoglikanlar, sialoproteinler, gla içeren proteinler ve 2HS-glikoprotein içeren kollajen olmayan yapısal proteinler tarafından oluşturulan organik (%22) bileşenden oluşur. Kemiğin fonksiyonel bileşeni büyüme faktörlerini ve sitokinleri içerir. Kemiğin sertliğini osteoid matriks içindeki kalsiyum ve fosfatın (hidroksiapatit) kristal bir kompleks olarak bulunduğu mineral yapı oluşturur. Kalsifiye kemik yaklaşık %25 organik matriks, %5 su ve %70 inorganik mineral (hidroksiapatit) içerir. Kollajen, organik kemik matriksinin %90-95'ini oluşturur (50).

2.5.6. Kemik mineralleri

Hidroksiapatit kristalleri $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$, normal yetişkin kemik kütlesinin yaklaşık yarısını oluşturur ve kemiğin en önemli mineral bileşenidir. Bu mineral kristalleri (elektron mikroskopisine göre) kemik kolajen fibrilleri boyunca ve bunlarla yakından ilişkili olarak biriktirilir. Bu kristallerin kalsiyum ve fosfor (inorganik fosfat) bileşenleri kan plazmasından elde edilir ve bu da besin kaynaklarından gelir. Amorf kalsiyum fosfat, hidroksiapatit oluşturmak için birkaç ara aşamada olgunlaşır. İskeletin mekanik işlevlerine hizmet etmek için yeterli yapısal bütünlüğe sahip olan hidroksiapatit oldukça organize bir protein yapısıdır (50).

2.5.7. Osteositler

Osteositler farklılaşmış osteoblastları temsil eder ve kemik yapısını ve metabolizmasını desteklemeye çalışır. Osteositler, birbirleriyle ve kemik yüzeyiyle bağlantılıdır. Osteositler, öncelikle konneksinden oluşan boşluk bağlantılarıyla metabolik ve elektriksel olarak bağlanırlar (44, 51).

2.5.8. İntramembranöz (mezenkimal) kemikleşme

İntramembranöz kemikleşme, memeli iskelet sisteminin fetal gelişimi sırasında kemik dokusunun oluşumu ile sonuçlanan temel işlemlerden biridir. İntramembranöz kemikleşme esas olarak kafatasının düz kemiklerinin oluşumu sırasında meydana gelir. Aynı zamanda mandibula, maksilla ve klavikula oluşumunda da meydana gelir. İntramembranöz kemikleşme kemik kırıklarının doğal iyileşmesinde de önemli bir işlemdir. Kemik, kırıkdan ziyade mezenşim dokusu gibi bağ dokusundan oluşur. İntramembranöz kemikleşme ossifikasyon merkezinin oluşturulması ile başlar ve trabekül oluşumu ve periosteum gelişimi ile devam eder. Membran ossifikasyonu ile kemik dokusunun oluşturulmasındaki önemli hücre mezenkimal kök hücredir. İnsan mezenşimindeki mezenkimal kök hücreler veya kemik kırığının medüller boşluğu intramembranöz kemikleşme sürecini başlatır. Mezenkimal kök hücre, morfolojisi osteoblast haline gelmedikçe karakteristik değişikliklere uğrayan uzmanlaşmamış hücrelerdir. Oldukça vasküler bir bağ dokusunun doğrudan mineralizasyonu olan membranöz ossifikasyon süreci, kemikleşme merkezleri olarak bilinen belirli sabit noktalarda başlar. Mezenkimal hücreler (osteoprogenitör hücreler) kılcal ağın etrafında çoğalır ve yoğunlaşır. Osteoprogenitör hücreler osteoid oluşumunu sağlayan osteoblastlara dönüşerek spesifikleşir. Osteoblastlar ise kemik matriksi üretir ve kollajen liflerle çevrenir ve osteositler haline gelir. Osteosit içeren ve aktif osteoblastlarla kaplanmış mineralize osteoidden oluşan bir nidus oluşur. Mezenkimal kök hücrelerin yaygın bir koleksiyonu olarak başlayan nidus, rudimenter kemik dokusu halini alır. Osteoblastların yapım ve dönüşüm görevleri devam eder ve trabeküller yavaş yavaş kalınlaşır. Böylece araya giren vasküler boşluklar (süngerimsi

tabaka) giderek azalır. Kemiğin süngerimsi olarak devam ettiği yerde süreç yavaşlar ve bu boşluklar hemopoietik doku tarafından işgal edilir (52, 53). Bu değişiklikler ossifikasyon merkezinde ilerledikçe, çevredeki mezenşim kenarları ve yüzeyleri etrafında bir fibrovasküler yapı olan periosteum yoğunlaşır. Böylece periost oluşur ve trabekülün yüzeyinde kemik büyümesi devam eder (52).

2.5.9. Kemiğin yeniden yapılanması (remodeling)

Kemik yeniden modellemesi, eski kemiğin iskeletten çıkarıldığı ve yeni kemik yapıların eklendiği hayat boyu süren bir süreçtir. Yeniden modelleme, eski kemik paketlerinin uzaklaştırılmasını, bu paketlerin yeni sentezlenmiş protein matrisi ile değiştirilmesini ve yeni kemiğin oluşturulması için matriksin daha sonra mineralleştirilmesini içerir (52, 55). Bu süreçler ayrıca, büyüme sırasında ve kırık gibi yaralanmaları takiben kemiğin yeniden şekillendirilmesini veya değiştirilmesini kontrol eder. Aynı zamanda eski kemiğin yeni kemikle değiştirilmesiyle kemik mikro hasarının birikmesini önler. Remodeling, mekanik yüklemenin fonksiyonel taleplerine de cevap verir. Sonuç olarak, gerektiğinde kemik doku eklenir ve gerekli olmadığı durumlarda çıkarılır. İskelet, yaşam boyunca sürekli yeniden biçimlenme geçiren metabolik olarak aktif bir organdır. Bu yeniden yapılanma hem iskeletin yapısal bütünlüğünü korumak hem de metabolik fonksiyonlarını bir kalsiyum ve fosfor deposu olarak kullanmak için gereklidir. Normal kemik yeniden modelleme döngüsü, kemik erimesi ve kemik oluşumu sürecinin, sırasıyla, osteoklastların ve osteoblastların düzenli olarak gelişimine ve aktivasyonuna bağlı olan, koordineli bir şekilde gerçekleşmesini gerektirir. Kemik yeniden modelleme döngüsü, mezenkimal osteoblastik kökenin ve hematopoietik osteoklastik kökenin etkileşimlerine dayanan bir dizi düzenlenmiş aşamadan oluşur (52).

İnsanlarda her yeniden şekillendirilmiş ünitenin ortalama ömrü 2-8 aydır. Bu sürecin büyük kısmında kemik oluşumu devam eder. Kemik yeniden şekillenme yaşam boyunca gerçekleşir. Ancak sadece üçüncü dekata kadar denge pozitifdir ve bu denge 50 yaşına kadar küçük varyasyonlarla korunur. Bundan sonra rezorpsiyon baskındır ve kemik kütlesi azalmaya başlar. Kemik yeniden modellemesi

perimenopozal ve erken postmenopozal kadınlarda artar ve daha sonra yaşlanma ile yavaşlar. Toplam kemiğin yaklaşık %5-10'u her yıl yenilenir. Osteoklastlar, hücre zarında, protonları hücre dışı alana pompalayan ve böylece kendi mikroçevresinde pH'ı düşüren yüksek derecede aktif iyon kanalları ile donatılmıştır. pH'daki bu düşüş kemik mineralini çözer (52). Kemik dengesi eski kemiğin rezorbsiyonu ve oluşan yeni kemik arasındaki farktır. Periosteal kemik dengesi hafif derecede pozitifdir. Endosteal ve trabeküler kemik dengeleri ise hafif derecede negatiftir ve yaşlanmayla birlikte kortikal ve trabeküler incelmelere yol açar. Kemik yeniden modellemede bilinen başlıca işlevler, daha eski mikro-hasarlı kemiğin daha yeni daha sağlıklı kemik ve kalsiyum ve fosfat homeostazı ile değiştirilmesiyle kemik mekanik gücünün korunmasını içerir. Ve erişkin kortikal kemik turnover oranı %2-3 / yıl'dır. Trabeküler kemik döngüsünün oranı mekanik gücün korunması için gerekli olandan daha yüksektir. Bu durum trabeküler kemik döngüsünün mineral metabolizması için daha önemli olduğunu göstermektedir. (52) (Şekil 3).

2.6. Kemik Yapım ve Yıkım Belirteçleri

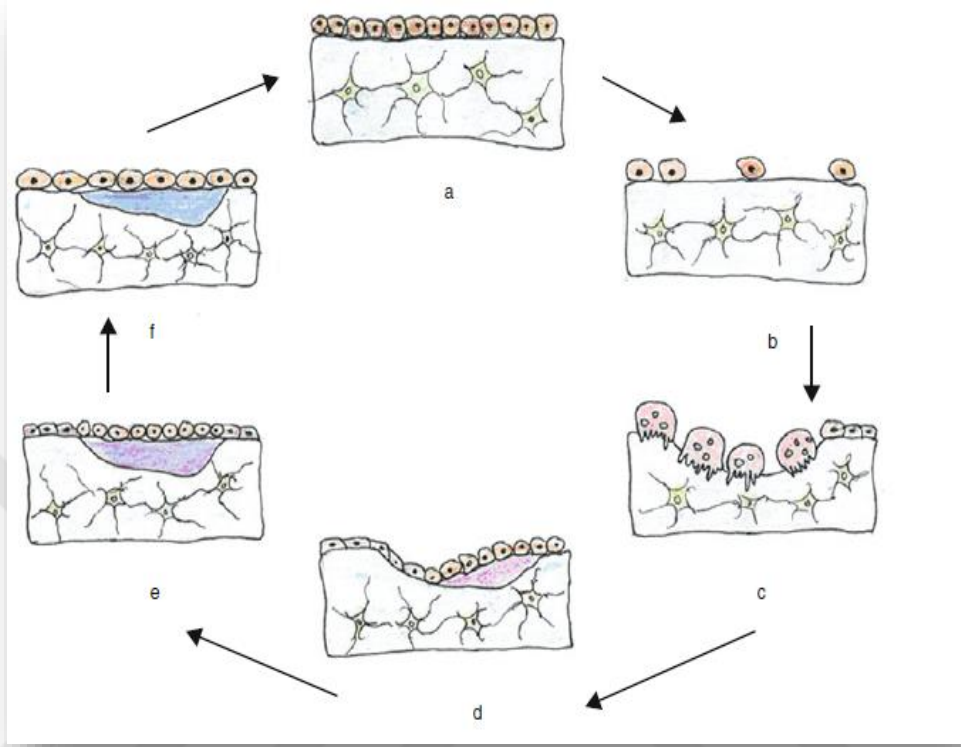
2.6.1. Kemik yapım belirteçleri

Aktif osteoblastik aktivitelerin ölçülmesi kemik yapımını göstermektedir (56). Osteokalsin K vitaminine bağlı olarak osteoblastlardan sentezlenir. Kemikte en çok bulunan matriks proteindir. Remodeling ve kemikteki mineral depolanmasında rol alır. Kemik dönüşüm hızını ve yapım hızını gösterir (56, 57).

Kemik alkalin fosfataz osteoblast membranına yerleşiktir ve osteoblast aktivasyonu ile dolaşıma salınan alkalin fosfatazın izoenzimidir. Kemik oluşumunu değerlendirmede kullanılabilir (56, 57).

Tip-I kollajen karboksiterminal propeptid (PCIP) ve Tip I prokollajen aminoterminal propeptid (PNIP) tip 1 kollajenin kemikteki prekürsörüdür. Yeni kollajen sentez değişikliklerini, kemik oluşumunu ve pediatrik büyüme hızını göstermektedir (57).

Şekil 3 Kemik Remodeling Aşamaları



- (a) Düz kemik kaplama hücrelerinin endosteal membranı kapladığını gösteren durgun faz
(b) Ortaya çıkan membran rezorpsiyonu ile hücre retraksiyonu ile karakterize edilen aktivasyon fazını
(c) Altta yatan kemiği rezorbe eden aktif osteoklastlar.
(d) Osteoklastların yerine altta yatan yeni osteoid matriks ile osteoblastların yer aldığı formasyon fazı
(e) Osteoid matrisin mineralizasyonu
(f) Hareketsiz faza ilerleyen kemik yapı biriminin oluşumu (52)

2.6.2. Kemik yıkım belirtileri

Piridinolin ve deokspiridinolin çapraz bağları, lizil oksidazın etkisiyle oluşur ve tip 1 kollajenin sabitlenmesi ve sağlamlaşmasını sağlar. Bu çapraz bağların yıkımı ile

deoksipiridinolin kroslink dolaşıma salınır ve idrar ile atılır. Kollajen kroslinklerin idrar ile atılımı yıkımı göstermektedir (56).

24 saatlik idrarda Ca atılımı ve idrar Ca/Kre oranı kemik yıkımının biyokimyasal göstergelerindendir (57).

Kemik dışı dokular ve diyetten etkilenmeyen hidroksiprolin tüm kollajenlerde bulunur. İdrarla atılımı kemik yıkımını göstermektedir. Metabolize olmadan idrarla atılan hidroksilizin de kemik yıkımını göstermektedir (56).

Ayrıca kemik yıkımı sırasında Tip 1 kollajen-N telopeptit ve Tip 1 kollajen-C telopeptit dolaşıma salınır ve idrarla atılır. Ve bu iki peptitin idrarla atılımı da yıkımı göstermektedir (56). Osteoprotegerin, tartarat dirençli asit fosfataz ve siyaloproteinler de kemik yıkımını göstermektedir. Ayrıca kemik döngüsünü etkileyen çeşitli lokal ve hormonal düzenleyiciler de mevcuttur (57) (Tablo 4).

Tablo 4 Kemik Döngüsünün Lokal ve Hormonal Düzenleyicileri*

Lokal Faktörler

IGF I ve IGF II
TGF beta
PDGF
Prostaglandinler
Beta-2 mikroglobulinler
IL 1, 2, 3, 6, 8, 11

Hormonal Faktörler

Parathormon
Kalsitonin
İnsülin
Büyüme hormonu
Glukokortikoidler
1,25 Dihidroksi vit-D3
Tiroid hormonları
Seks steroidleri

* Normal bone anatomy and physiology (2008) makalesinden alınmıştır (44).

2.6.3. Kemik mineral yoğunluğu (KMD) ölçüm yöntemleri

Kemik mineral yoğunluğu ölçümleri hem osteoporoz hem de kırık riskinin saptanmasında hem tedaviye karar vermede hem de tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde tüm dünyada en etkili yöntem olarak bilinmektedir (58). Ölçümler için çeşitli teknikler kullanılmaktadır: DEXA, QCT, USG.

DEXA tekniği, duyarlılık oranının yüksek olması ve hızlı uygulanabilmesi nedeniyle altın standart olarak kullanılmaktadır. DEXA tekniği X ışını kemiği geçerken bir kısmının kemik etrafından absorbe edilip, kalan miktarın ölçülmesine dayanan bir yöntemdir. Cm² alanda gram cinsinden alansal yoğunluğu veren ve iki boyutlu tarama yapan bir tekniktir. Cinsiyet ve ırk referansları değerlendirilerek karşılaştırma yapılır. Trabeküler ve kortikal kemik ölçümlerinde ayrı değerlendirme yapılmasına izin vermemesi dezavantajıdır (59).

Hem tanının hem de kırık riskinin kolay ve güvenilir olarak belirlenmesi için T ve Z skorları kullanılır T skoru; kemik kütlesinin genç erişkin referans popülasyondaki en üst kemik kütlesi ile karşılaştırılması sonucu elde edilen standart sapma olarak tanımlanır. $T \text{ skoru} = (\text{Hastanın ölçülen KMD değeri} - \text{Referans popülasyonun ortalama değeri}) / \text{Genç erişkin standart deviasyonu}$ Z skoru ise, hastanın mevcut kemik kütlesinin yaş ve cinsiyeti göz önünde bulundurularak referans değerler ile karşılaştırılması sonucu elde edilen standart sapmayı ifade eder. $Z \text{ skor} = (\text{Hastanın ölçülen KMD değeri} - \text{Yaş grubunun ortalama değeri}) / \text{Popülasyonun standart deviasyonu}$ (26). DEXA ile kemik yoğunluk değerlerinin sınıflandırması Tablo 5'te verilmiştir (60).

Tablo 5 Dünya Sağlık Örgütüne Göre DEXA İle Kemik Yoğunluk Değerlerinin Sınıflandırılması

Normal	<i>Genç erişkin ortalama değerleri ile karşılaştırıldığında -1 SD'dan daha düşük olmayan kemik mineral yoğunluğu</i>
Osteopeni	<i>Genç erişkin ortalama değerleri ile karşılaştırıldığında -1 SD ile -2,5 SD arasında bulunan kemik mineral yoğunluğu</i>
Osteoporoz	<i>Genç erişkin ortalama değerleri ile karşılaştırıldığında -2,5 SD 'dan daha düşük kemik mineral yoğunluğu</i>
Yerleşmiş veya ciddi osteoporoz	<i>Genç erişkin ortalama değerleri ile karşılaştırıldığında -2,5 SD' dan daha düşük kemik mineral yoğunluğu ve eşlik eden bir veya daha fazla vertebra kırığı</i>

2.6.4. Glukokortikoidlerin kemik metabolizması üzerine etkileri

Glukokortikoidlerin hem doğrudan hem de dolaylı olarak kemik üzerinde etkisi vardır. Özellikle kırılabilirlik ve kırık riskini artırır. Uzun süreli glukokortikoidlerle tedavi edilen hastaların %50' sinde kırıkların olduğu tahmin edilmektedir (61). Herhangi bir görüntüleme çalışmasında veya DEXA ile yapılan değerlendirmelerde değişiklikler görülmeden önce, glukokortikoidlerin başlanmasından hemen sonra kemik değişiklikleri hızla başlar. Kırık riskinde artış göreceli olarak düşük dozda glukokortikoidler (3–10 mg prednizolon) veya daha yüksek doz inhale glukokortikoidler de bile görülür (62-66). Kırık riski, kemik mineral yoğunluğundaki (KMD) değişikliklere bakılmaksızın hem sürenin hem de glukokortikoid dozunun artmasıyla artar. Glukokortikoidlerin kemik oluşumu ve rezorpsiyonu üzerindeki etkisi, maruziyetin başlangıcına (akut veya kronik) ve glukokortikoid miktarına bağlı olarak değişmektedir. Daha önce tarif edildiği gibi, glukokortikoid fazlalığının en belirgin etkisi, akut veya kronik başlangıcından bağımsız olarak kemik oluşumunu baskılamasıdır. Serum osteokalsin düzeyi 1 mg deksametazon testi uygulandıktan

sonra azalırken, yüksek dozda ekzojen glukokortikoidlerin akut uygulaması 5. günden itibaren kemik rezorpsiyonunda hızlı artışlara neden olmaktadır (2- 5 kat arası artış) (67, 68).

Doku seviyesinde glukokortikoid fazlalığının en belirgin etkisi osteoblastojenik farklılaşma, osteoblast fonksiyonunun azalması ve artmış osteoblastik apoptoza bağlı olarak kemik oluşumunda azalmadır (69).

Kemik iliği stromal hücrelerinin osteoblastik farklılaşmasındaki bozulma kemik morfogenetik protein-2'deki azalmaya, adipoz doku oluşumunda artışa, peroksizom proliferatörü ile aktive edilmiş reseptör-c-2 ve CAAT güçlendirici bağlayıcı proteinlerde artışa ve aynı zamanda Wnt / beta-katenin yolunda inhibisyona neden olur (69, 70).

Hücresel düzeyde, glukokortikoidlerin en belirgin etkisi hem osteoblastların hem de osteoklastların artan apoptozudur (71). Kemik dehidratasyonuna ve kemik anjiyogenezinde değişikliklere neden olabilen aşırı glukokortikoid maruziyetine yanıt olarak osteosit apoptozisi artmaktadır (71).

Osteositler mekanosensörler olarak işlev görürler ve bunların iç içe geçmiş dendritleri, kemik yüzeyine bilgi ileten bir kanaliküler ağ oluştururlar. Aşırı glukokortikoidler, kaspaz-3 aktivasyonunu indükler, bu da osteositlerin artmış apoptozisi ile sonuçlanır ve böylece kemik yüzeyinde remodeling başlar. Osteositler üzerindeki hiperkortizolizmin bu etkisi, kemik mineral kaybından önce görülen artmış kemik kırılabilirliğini açıklayabilir (61).

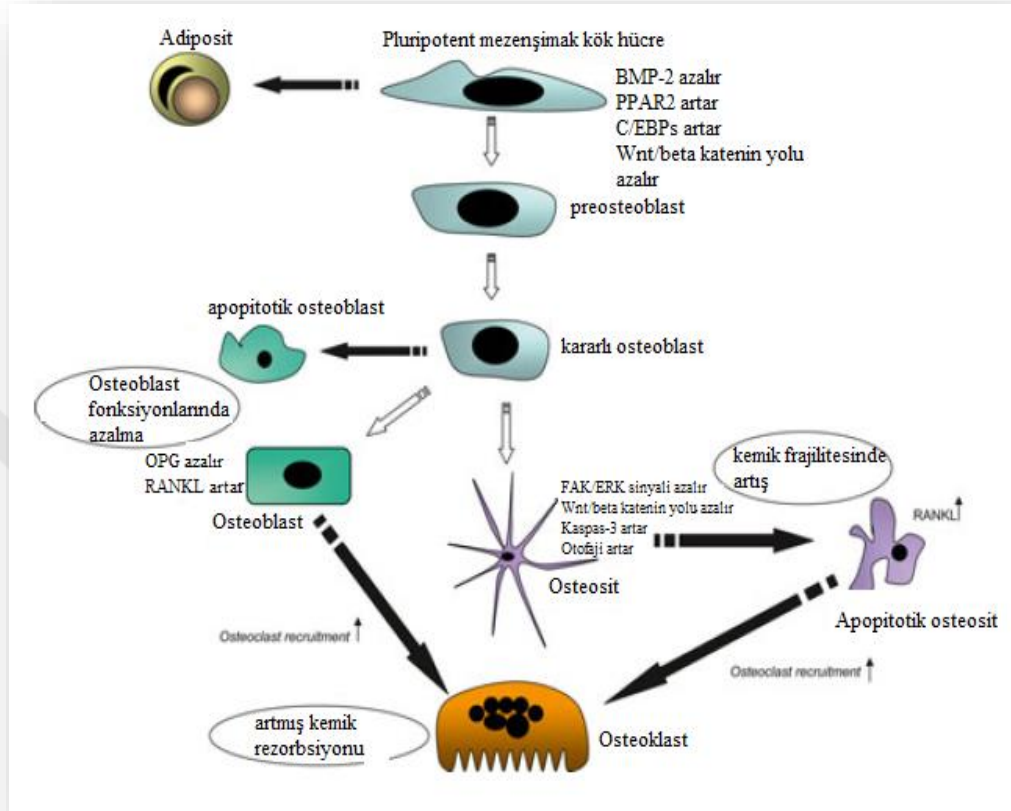
Moleküler düzeyde, glukokortikoidlerin kemik metabolizması üzerindeki etkileri açısından en önemli reseptör regülatörü olan glukokortikoid reseptörü ve 11 betahidroksisteroid dehidrojenaz tip 1 reseptörü, hem osteoblastlarda hem de osteoklastlarda mevcuttur (72, 73). Glukokortikoidler, nüklear faktör-j B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörü ekspresyonunu arttırırken, osteoprotegerin (OPG) seviyesini ise azaltırlar (4). Ancak dolaşımdaki RANKL ve OPG konsantrasyonlarının ölçümü kemik doku ekspresyonunu yansıtmaz. Kronik hiperkortizolizmi olan hastalarda OPG konsantrasyonu artmaktadır (74). CS'li hastalarda artmış OPG

düzeyinin kaynağı ise muhtemelen vasküler endotelyumdur ve bu durum hastalarda artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olabilir (75).

Şaperon ailesindeki ısı şoku proteinleri (HSP'ler) olan glukokortikoidlerin indüklediği lösin zincir -GILZ ve tioredoksin etkileşimli protein-1- TXNIP glukokortikoidlerin hücresel etkisi sürecinde önemli rol alır (76-78). HSP 60'ın kemik hücrelerinin, en azından deksametazon ile tedavi edilen sıçanlarda, fazla glukokortikoidlerin kemik hasar verici etkisine karşı koruduğu bildirilmiştir (79).

KMD ölçümü sıklıkla kemik kalitesindeki ilk mikro mimari değişiklikleri tespit edemez. Bu da erken kemik kırılabilirliğinden sorumlu olabilir. Glukokortikoid maruziyetine cevaben kemik değişikliklerinin bifazik olduğu, ilk yıldaki hızlı kemik kaybı KMD (%6-12) ile ilişkili bir başlangıç fazı olduğu ve daha sonra %50-75 oranında daha yavaş bir hızda sürecin ilerlediği düşünülmektedir (80) (Şekil 4).

Şekil 4 Glukokortikoid Fazlalığının Kemik Hücreleri Üzerindeki Etkileri



*Siyah oklar glukokortikoidlerin sahip olduğu etkileri gösterir

*Beyaz oklar fizyolojik ontojenik yolları gösterir

BMP-2: kemik morfojenetik protein 2

PPARc2: peroksizom proliferatörü aktive reseptör c2

C / EBP: CAAT arttırıcı bağlayıcı proteinler

OPG: Osteoprotegerin

RANKL: nükleer faktör- κ B ligandının reseptör aktivatörü

FAK / ERK: Fokal adhezyon kinazlar / hücre dışı sinyaller – düzenlenmiş kinazlar

* Increased serum osteoprotegerin in disorders characterized by persistent immune activation or glucocorticoid excess--possible role in bone homeostasis (2001) makalesinden alınmıştır (74).

2.7. Cushing Sendromu ve Kemik Değişimleri

Glukokortikoidlerin indüklediği osteoporoza (GIOP) benzer şekilde Cushing sendromundan etkilenen hastalarda belirgin kemik değişiklikleri görülür. Cushing sendromu olan hastalarda kemik oluşumunun ciddi bir şekilde baskılanmış olduğu görülmüştür. Cushing sendromu olan hastalardaki kemik değişikliklerin ekzojen GIOP'ta görüldüğü gibi iyi tanımlanmış bir başlangıcı yoktur. Bunun, hiperkortizolemi başlangıcı ile Cushing sendromu tanısı arasında geçen zamandaki fark ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Cushing sendromlu hastalarda kırık prevalansı konusunda daha az bilgi bulunmaktadır. Literatürde, ortak kırık tipleri arasında vertebra, kalça, kaburga ve pelvis yer almaktadır. Genel olarak kırık riski kontrol hastalarına göre yaklaşık beş kat daha yüksektir (81). Cushing sendromunun tedavisinden sonra kırık riskinin hızlı bir şekilde normale döndüğü görülmüştür. Vertebra kırığı prevalansı tahminleri değişkendir. Büyük ölçüde kırığı teşhis etmek için kullanılan yöntemle bağlıdır (klinik ve morfolojik olarak). Cushing sendromlu hastaların dörtte üçünde radyografik tarama incelemelerine dayanan bir vertebra kırığı görülebilmektedir. Ancak bunların sadece yarısı semptomatiktir (82). Ayrıca daha az oranda hiperkortizolemi olan hastalarda kemik değişimleri toraksta da görülebilmektedir (83).

Cushing Sendromu' nun neden olduğu kırık verileri kapsamlı literatüre rağmen azdır (5, 82, 84, 85). Kırıklar en sık torakal ve bel omurlarında, kalçada, kaburgalarda ve pelviste meydana gelir. Kendiliğinden veya düşük enerjili travmalardan sonra kırık gelişimi nadir değildir. Kırık riskinin Cushing Sendromu tanısından 2 yıl önce artmaya başladığı ve tedaviyle normalleştirildiği bilinmektedir (5). CS' lu hastalarda rutin torako-lomber spinal radyografilerin kullanılması hastaların %76'sında vertebral kırık olduğunu ve %48'inin asemptomatik olduğunu göstermektedir (82).

2.7.1. Cushing sendromunda kemik kırılabilirliğinin belirleyicileri

CS' lu hastalarda yaş, tahmini hastalık süresi, lomber omurgada ve ön kolda KMD ölçüm değerleri, geçmişte olan kırık varlığı kırılabilirliğin belirlenmesinde önemli kriterlerdir (5). Ayrıca lomber omurga KMD ölçümleri vertebra kırıklarının en iyi gösterildiği bölgedir (82).

2.7.2. Cushing sendromunda kemik mineral içeriği ve yoğunluğu

Cushing Sendromlu hastalarda kemik kaybının en sık olarak osteopenik aralıkta olduğu ve yaklaşık olarak kemik kütlelerinden pik değer olarak %10–25 oranında azalmanın olduğu bilinmektedir (82, 84-86). CS' lu hastalarda kemik mineral içeriğinin ölçülen her alanda ortalama %8-17 aralığında azaldığı bilinmektedir (87, 88).

Total vücut DEXA değerlendirilmesinde lomber vertebra ve femur ile karşılaştırıldığında, bel ya da bacaklarda KMD değerlerinde küçük bir azalma olduğu görülmektedir (87). Ayrıca trabeküler kemiklerdeki kayıplar daha fazla görülür (84).

Kortizol konsantrasyonu ve KMD arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde CS'da hiperkortizolizm derecesi ile kemik kaybı arasında bir ilişki olmadığı da bilinmektedir (84, 89, 90).

2.8. Glukokortikoid Kaynaklı Kemik Kayıplarının Tedavisi ve Önlenmesi

Glukokortikoidlerin indüklediği osteoporoz (GIOP) tedavisi ile ilgili terapötik kılavuzların yanı sıra literatür bilgilerinin çoğu, ekzojen glukokortikoid fazlalığına maruz kalan hastalarda yapılan çalışmalardan elde edilmiştir (8, 91).

Bununla birlikte, endojen GIOP' un klinik ve terapötik yaklaşımı ekzojen olan GIOP'a göre bazı farklılıklar içerir (92). Dikkate değer bir özellik, hiperkortizolizmin

düzeltilmesinden sonra kemik yapıda olan potansiyel iyileşmedir Her zaman normalleşme olmasa da kemik erimesinde azalmanın ve iyileşmenin olduğu, hiperkortizolizmin düzeltilmesinden sonra KMD ölçümlerinde iyileşmenin olduğu görülmektedir (93). Vertebra kırıkları hastalığın doğal seyri sırasında erken ortaya çıkma eğilimindedir (94). Bu nedenle altta yatan hiperkortizolizmin derecesine bakılmaksızın planlama yapılmalıdır. Amerikan Romatoloji Akademisi (ACR) ve Uluslararası Osteoporoz Vakfı (IOF), glukokortikoid fazlalığı olan hastalarda kırık riskini artırmaya katkıda bulunan eş zamanlı risk faktörlerini tanımlamayı ve düzeltmeyi önermektedir (8, 91). Özellikle mineralizasyonun desteklenmesi için yeterli miktarda 25-OH D vitamini ve kalsiyum gereklidir. Glukokortikoid fazlalığının nedeninin ortadan kaldırılmasından sonra ortaya çıkan yeni oluşan kemik matriks gelişimi için Kalsiyum ve 25-OH D vitamini takviyeleri çok önemlidir (92). GIO'lu herkese uygulanabilecek uygun maliyetli önlemlerdir. Bu hastalarda genel popülasyona göre serum 25-OH vitamin D için daha yüksek bir değerin (40-60 ng / ml) hedeflenmesi gerektiği öne sürülmüştür (95). Hastalarda alınması gereken günlük doz 2,000 UI 25-OH D vitamindir (95).

Seks steroidlerinin kemik yapıyı glukokortikoidlerin zararlı etkilerinden korudukları gösterilse de endojen hiperkortizolizmi olan insanlarda seks steroid replasman tedavisinin antifraktür etkileri üzerine yeterli veri yoktur (97). Ayrıca, östrojen uygulaması, endojen hiperkortizolizmi olan hastaların tromboza eğilim durumunu daha da kötüleştirebilir (8). Teorik olarak, GIOP'lu hastalarda GH (büyüme hormonu) tedavisi faydalı olabilir (98). Ancak kronik olarak glukokortikoid fazlalığı olan hastalarda böyle bir yaklaşımın potansiyel zararları olabilir. Aslında hem rekombinant GH hem de glukokortikoid tedavisinin, hepatik ve periferel dokularda insülin direncini indüklediği bilinmektedir ve bu durum glukoz toleransının bozulması ile sonuçlanmaktadır (99, 100). Kırıkların önlenmesi için yapılacak tedavi yaklaşımlarında eşlik eden risk faktörlerinin düzeltilmesi yanında antiosteoporotik ilaçların kullanımı da gerekebilir (92). Bifosfonatların ilk basamak tedavi olarak kullanılması önerilmektedir (8, 91). Endojen hiperkortizolizm olan hastalarda alendronat ve klodronat kullanımı KMD üzerinde pozitif etki göstermektedir (101, 102). GIO temel olarak kemik oluşumu ve kalitesinde bozulma ile karakterize

olduğundan, teriparatid ekzojen veya endojen GIOP için tedavi seçeneği olarak düşünülebilir (103).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Cushing Sendromu tanısı almış hastalarda kemik dansitometri ölçümleri ve klinik olarak kırık risk faktörlerinin değerlendirilmesini incelemek için retrospektif vaka kontrol araştırması olarak tasarlanmıştır. Araştırmanın tipi analitiktir.

Araştırma için Marmara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurularak araştırmanın uygulanabilmesi için etik kurul izni (No: 09.2017.118) alınmıştır. (Ek-1)

Araştırmacı araştırma öncesi Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu / İyi Laboratuvar Uygulamalarını okumuş ve araştırmayı ilgili kurallara uygun olarak yürütmüştür. Bu konuda gerekli taahhütname etik kurul başvurusunda imzalanmıştır. Araştırmanın gerçekleştirilmesi sırasında araştırmacılar hiçbir kurum ve kuruluştan ödenek veya bağış almamış ve araştırmanın yürütülmesinde etki altında kalmamıştır.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Ocak 2010 – Şubat 2018 yılları arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Dahiliye Anabilim Dalı ve Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniklerine başvuran Cushing Sendromu olan hastalar vaka grubu olarak; Ocak 2015 – Ağustos 2018 yılları arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Dahiliye Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran hastalar ve başka bir çalışmada yer alan sağlıklı kontrol grubu araştırma örneğine alınmıştır.

Kontrol grubuna seçilen hastalar, vaka grubuyla yaş ve demografik olarak eşleştirilmiş ve araştırma kapsamında taranan verilere sahip hastalar arasından seçilmiştir. Araştırma kapsamında seçilen hastalar için belirlenen dahil etme ve dışlama kriterleri Tablo 6 ve 7’de verilmiştir.

Tablo 6 Dahil Edilme Kriterleri

1. 18 yaş üstü Endokrinoloji kliniğine başvuran hastalar Cushing sendromu tanısı almış hastalar
2. Endojen hiperkortizolemisi olan hastalar

Tablo 7 Dışlama Kriterleri

1. Hiperkortizolizm ön tanısı ile değerlendirilip Cushing sendromu tanısı kesinleştirilmemiş hastalar
2. Eksojen hiperkortizolemisi olanlar hastalar
3. Malignitesi olan hastalar

Araştırmanın örneklem büyüklüğü, vaka grubu 176 kişi, kontrol grubu ise 84 kişi olmak üzere 260 olarak tespit edilmiştir. Planlama aşamasında araştırma tahmini gücü %83,17 olarak ön görülürken toplanan veriler sonrası araştırmanın gücü tekrar değerlendirilmiş (%95 güven aralığı, Vaka kırık maruziyet oranı: %40, Kontrol kırık maruziyet oranı: %20) OpenEpi programı (Versiyon 3) ile hesaplanmış ve %91,18 olarak bulunmuştur.

3.3. Verilerin Toplanması

Araştırmaya dahil edilen hastaların demografik bilgileri, tanı ve tedavi kapsamında uygulanan laboratuvar tetkikleri özellikle bazal kortizol düzeyleri, Deksametazon Supresyon testleri, 24 saatlik idrar serbest kortizol ölçümleri, ACTH (Adrenokortikotropik Hormon), TSH (Tiroid Uyarıcı Hormon), T4 (Tiroksin), FSH

(Folikül Uyarıcı Hormon), LH (Luteinizan Hormon), PRL (Prolaktin), Ca (Kalsiyum), P (Fosfor), PTH (Parathormon) ve 25-OH D vitamini, AKŞ (Açlık Kan Şekeri), Hb A1C (Hemoglobin A1C), TG (Trigliserid), HDL (High-Density Lipoprotein), LDL (Low-Density Lipoprotein), radyolojik (Adrenal ve Hipofiz MR bulguları, Kemik Mineral Dansitometri) verileri kayıt edilmiştir. Hastaların Diyabetes Mellitus, Hiperlipidemi, Obezite, Hipertansiyon komorbiditeleri, fiziki muayene bulguları, boy kilo gibi ölçümleri, arteriyel tansiyon değerleri de araştırma kapsamında kayıt edilmiştir.

Değerlendirmeye alınan parametrelerden 24 saatlik idrar serbest kortizol, ACTH, TSH, T4, FSH, LH, PRL ve 25-OH D vitamini kemiluminesans immunassay (CLIA) ile çalışılmıştır. Ca scwarzenbach ile o-cresolphthalein komplekson yöntemi ile çalışılmıştır. P düzeyi amonyum molibdat yöntemi ile, HbA1C boranat afinite kromatografisi ve AKŞ, enzimatik UV test (heksokinaz yöntemi) ile çalışılmıştır.

Düşük Kemik Yoğunluğu, Osteopeni ve Osteoporoz varlığı kemik dansitometri skorlarının yaş bağlamında hesaplanması ile tespit edilmiştir. Postmenapozal kadınlar ve 50 yaş üzeri erkeklerde T skoru premenapzoalkadınlar ve 50 yaş altı erkeklerde z skoru değerlendimeye alındı. T skoru -2,5 ten düşük olalar osteoporoz T skoru -2,5 ile -1 arasında olalar osteopeni olarak sınıflandı Z skoru için -2 eşik değernin altında kalan hastalar beklenenden düşük kemik kitlesi, Z skoru -2 den iyi olanlar normal olarak değerlendirildi.

3.4. Hiperkortizolizm Değerlendirmesi

Tarama testi olarak 1mg deksametazon supresyon testi, 24 saatlik idrarada serbest kortizol ve gece yarısı kortizol ölçümleri kullanıldı. Konfirmasyon / lokasyon testleri olarak 2x2 mg deksametazon supresyon testi ve infrapetrozal sünüs örnekleme kullanıldı.

3.5.Verilerin Değerlendirilmesi

Bu araştırmadan elde edilen verilerin analizi IBM SPSS 23 programında yapılmıştır. İstatistiksel analizlerde tanımlayıcı analizler, sıklık analizleri, ki-kare, student t, spearman rank korelasyon ve lojistik regresyon testleri ile değerlendirilmiştir. <0.05 'ten küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Araştırma Popülasyonun Genel Özellikleri

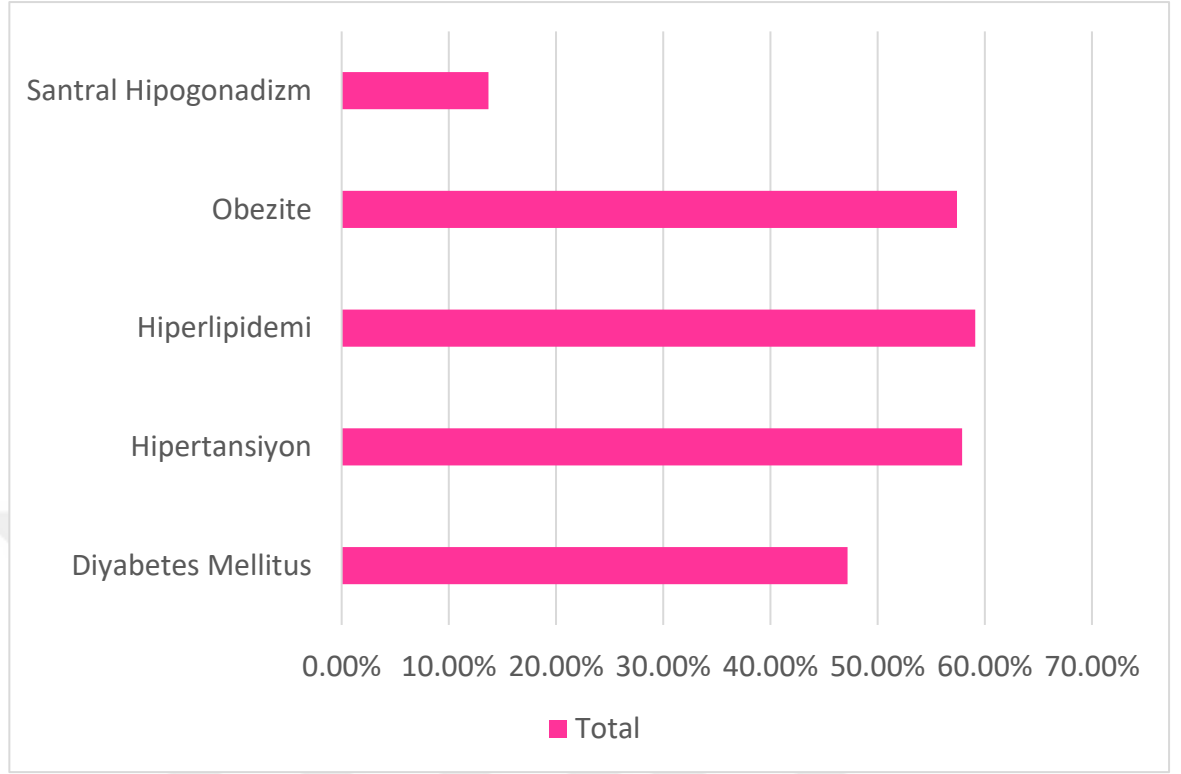
Toplam 176 Cushing sendromu olan hastaların çalışmaya dahil edildi. Vakaların 153 (%86,9)'si kadın, 23'ü (%13,1)'ü erkek idi. Yaş ortalaması kadınlarda 50,52 ($\pm 0,97$), erkeklerde 51,65 ($\pm 3,09$) ve tüm grupta 50,66 ($\pm 0,93$) olarak saptandı.

Hastalık süresi ortalama 6,63 ($\pm 4,05$) yıl olarak saptandı, En az takip edilen hastanın takip süresi 1 yıl, en çok takip edilen hastanın takip süresi 26 yıldır. İlk tanı aldıkları yaş göz önüne alındığında kadınların ortalaması 44,74 ($\pm 1,04$) erkeklerin ise 46,43 ($\pm 3,15$) olarak gözlemlendi. Tanı koyulma yaşları arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. (bkz. Tablo 8)

Cushing sendromu hastalarının lezyon lokalizasyonları göz önüne alındığında 135 (%76,3)'nde Cushing hipofizden dolayı kaynaklanıyorken; 41 (%23,1)'nde ise adrenal adenom kaynaklıydı. Sadece 1 (<%1) hastada ektopik Cushing saptandı. Hipofiz Cushing tanısı alan hastalar göz önüne alındığında hastaların 26 (%19,3)'sında makroadenom, 84 (%62,2)'ünde mikroadenom saptandı. (bkz. Tablo 8)

Cushing sendromu grubumuzda en sık rastlanan komorbidite %59,1 ile Hiperlipidemidir, bunu %57,9 ile Hipertansiyon ve %57,4 ile Obezite ve %47 ile Diyabetes Mellitus takip etmektedir. En az görülen komorbidite ise %13,7 ile Santral Hipogonadizm'dir. Şekil 5 komorbidite dağılımlarını cinsiyetlere göre vermektedir.

Şekil 5 Komorbiditelerin Görülme Sıklıkları



Demografik veriler incelendiğinde vücut kitle indeksi ortalama 35, 74 ($\pm 0,99$), sistolik kan basıncı 136,47 ($\pm 2,24$) ve diastolik kan basıncı 86,27 ($\pm 1,61$) olarak tespit edildi. (bkz. Tablo 8)

Çalışmaya dahil edilen hastaların çoğu hiperkortizolemik vakalardı. İlaç kullanmadan cerrahi sonrası tam remisyon açısından değerlendirdiğinde sadece 5 hastanın tam remisyona girdiği gözlenmiştir. Tam remisyona giren hastaların 4 (%2,6)'ü kadın ve 1 (%4,3)'i erkektir.

Tablo 8 Cushing Sendromu Hastalarının Genel Özellikleri

	Total (n:176)	Kadın (n: 153)	Erkek (n: 23)	P
Yaş	50,66 (± ,93)	50,52 (± 0,97)	51,65 (± 3,09)	,729
Hastalık Tanı Yaşı	44,96 (± ,99)	44,74 (± 1,04)	46,43 (± 3,15)	,563
Hastalık Süresi (yıl)	5,64 (± 0,31)	5,70 (± 0,34)	5,22 (± 0,56)	,463
Hastalık Durumu				
Lokalizasyon				
Hipofiz	%76,3 (n=135)	%77,4 (n=119)	%68,2 (n=16)	,266
Adrenal	%23,1 (n=41)	%21,9 (n=34)	%68,2 (n=7)	
Hipofiz Adenom				
Makroadenom	%19,3 (n=26)	%20,5 (n=24)	%14,3 (n=2)	,845
Mikroadenom	%62,2 (n=84)	%60,3 (n=72)	%71,4 (n=12)	
Tam Remisyon	%2,8 (n= 5)	%2,6 (n= 4)	%4,3 (n= 1)	,641
Komorbiditeler				
Diyabetes Mellitus	%47,2 (n= 83)	%47,7 (n=73)	%43,5 (n=10)	,440
Hipertansiyon	%57,9 (n =102)	%58,2 (n=89)	%60,8 (n = 14)	,497
Hiperlipidemi	%59,1 (n =104)	%62,7 (n=96)	%34,8 (n = 8)	,012*
Obezite	%57,4 (n =101)	%56,9 (n=87)	%60,9 (n = 14)	,449
Santral				
Hipogonadizm	%13,7 (n=24)	%13,8 (n=21)	%13,0 (n=3)	,610
Fizik Muayene Bulguları				
Vücut Kitle İndeksi	35,74 (± 0,99)	35,95 (± 1,09)	33,94 (± 1,10)	,206
Sistolik Kan Basıncı	136,47 (± 2,24)	136,30 (± 2,45)	138,00 (± 4,44)	,746
Diastolik Kan Basıncı	86,27 (± 1,61)	86,21 (± 1,71)	86,83 (± 5,08)	,911

* İstatiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.

Hipofizer Cushing hastalar incelendiğinde ise kadın hastaların %20,5 (n = 15)'inde ve erkek hastaların %14,3 (n = 1)'ünde makroadenom tespit edilmiş, yine cinsiyete göre mikroadenom oranları sırası ile %60,3 (n = 44) ve %71,4 (n = 5) olarak bulunmuştur. Hipofizer Cushing hastalarının %20 (n = 16)'sinde makroadenom ve %61,3 (n = 49)'ünde mikroadenom gözlenmiştir. Mikroadenom her grupta daha fazla görülmesine rağmen cinsiyetler arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

Tablo 9 Cushing Hastalarında Semptomların Cinsiyete Göre Sıklıkları

	Total (n:176)	Kadın (n: 153)	Erkek (n: 23)	P
Moon Face	%31,8 (n= 56)	%34,0 (n= 52)	%17,4 (n= 4)	,151
Plethora	%30,1 (n= 53)	%33,3 (n= 51)	%8,7 (n= 2)	,122
Buffalo Hump	%32,4 (n= 57)	%35,9 (n= 55)	%8,7 (n= 2)	,096
Santral Obezite	%39,8 (n= 70)	%40,5 (n= 62)	%34,8 (n= 8)	,527
Stria	%19,9 (n= 35)	%21,6 (n= 33)	%8,7 (n= 2)	,409
Hirsutizm	%22,7 (n= 40)	%24,8 (n= 38)	%8,7 (n= 2)	,500
Adet Düzensizliği	-	%30,7 (n= 47)	-	-

Cushing sendromu hastalarında cinsiyet alt gruplarına göre semptomlar incelenmiştir. Elde edilen verilere göre kadınlarda en fazla görülen semptom %40,5 ile santral obezite çıkmıştır. Bunu buffalo hump (%35,9), moon face (%34,0) takip etmektedir. Stria ve hirsutizm diğer semptomlara göre daha az gözlenmiştir. Erkek grubunda en çok görülen semptomlar %34,8 ile santral obezite ve %17,4 ile moon face olmuştur. İncelenen semptomlar açısından cinsiyet grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. (Tablo 9)

Tablo 10 Hipofizer ve Adrenal Cushing Hastalarında Semptomların Sıklıkları

	Total (n:175)	Adrenal (n: 41)	Hipofiz (n: 134)	P
Moon Face	%32,0 (n= 56)	%26,8 (n= 11)	%33,6 (n= 45)	,106
Plethora	%30,2 (n= 53)	%21,9 (n= 9)	%32,8 (n= 44)	,135
Buffalo Hump	%32,6 (n= 57)	%29,2 (n= 12)	%33,6 (n= 45)	,224
Santral Obezite	%40,0 (n= 70)	%34,1 (n= 14)	%41,8 (n= 56)	,073
Stria	%20,0 (n= 35)	%21,6 (n= 9)	%19,4 (n= 26)	,404
Hirsutizm	%22,9 (n= 40)	%12,1 (n= 5)	%26,1 (n= 35)	,050
Adet Düzensizliği*	%30,7 (n= 47)	%23,5 (n= 8)	%32,8 (n= 39)	,246

* Sadece kadın hastalarda bakılmıştır.

Lokalizasyona göre semptomlar Tablo 10'da incelenmiştir. Buna göre adrenal Cushing hastalarında en fazla görülen semptom %34,1 ile santral obezite çıkmıştır. Bunu buffalo hump (%29,2), moon face (%26,8) takip etmektedir. Hirsutizm diğer

semptomlara göre daha az gözlenmiştir. Hipofiz Cushing hastalarda en çok görülen semptomlar %41,8 ile santral obezite ve %33,6 ile moon face ve buffalo hump olmuştur. Gruplar arasında hirsutizm açısından anlamlı bir fark tespit edilmiştir. İncelenen semptomlar açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Kadın hastalar lokalizasyona göre değerlendirdiğinde, her ne kadar hipofiz Cushing hastalarında daha çok tespit edilmiş olsa da adet düzensizliği açısından arada anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

Araştırma kapsamında ele alınan kontrol grubunun 72 (%85,7)'si kadın, 12 (%14,3)'ü erkek olmak üzere 84 kişiden oluşmaktadır. Yaş ortalaması kadınlarda 44,36 ($\pm 1,28$), erkeklerde 38,08 ($\pm 2,69$) ve toplamda 43,46 ($\pm 1,18$) olarak tespit edildi. (bkz. Tablo 11)

Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu 2015 ve 2018 yılları arasında hastaneye başvuran hastalardan belirlendi. Bu hastalar başka bir çalışma nedeniyle kemik yoğunluğu ölçülen, Cushing tanısı dışlanmış olan hastalardan oluşmaktadır.

Tablo 11 Kontrol Grubunun Genel Özellikleri

	Total (n:84)	Kadın (n: 72)	Erkek (n: 12)	P
Yaş	43,46 ($\pm 1,18$)	44,36 ($\pm 1,28$)	38,08 ($\pm 2,69$)	,062
Diyabetes Mellitus	%17,5 (n= 14)	%20,6 (n=14)	%0 (n=0)	,082
Hiperlipidemi	%18,3 (n =13)	%16,9 (n=10)	%25,0 (n = 3)	,381

Komorbiditeler açısından kontrol grubu sadece Diyabetes Mellitus ve Hiperlipidemi açısından incelendi. Buna göre kontrol grubunun %16,7'sinde Diyabetes Mellitus ve %15,5'inde Hiperlipidemi bulunmuştur. Her iki hastalık da Cushing sendromu hastaları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. Bu durum araştırma kapsamında yapılan analizlerde göz önüne alındı. (bkz. Tablo 9)

4.2. Araştırma Hastalarının Biyokimya Parametrelerinin Değerlendirmeleri

Tablo 12 ve 13 Cushing hastalarına ait biyokimya tetkik sonuçları kadın ve erkek cinsiyetteki farklılıklarını ortaya koymaktadır. Tablo 12’de belirtildiği üzere TSH, FSH, LH ve PRL düzeylerinin cinsiyet grupları arasında farklılık gösterdiği tespit edildi.

Özellikle 1, 2 ve 8 mg deksametazon süpresyon testi sonucu kortizol değerleri her iki grupta da benzer olduğunu ve 24 saatlik idrar serbest kortizol düzeylerinin 381,40 ug/gün ($\pm$ 43,69) ile kadınlardaki ortalaması fazla olmasına rağmen erkekler ile arasında anlamlı bir fark tespit edilemediğini vurgulanmaktadır. Bu durumun erkek Cushing sendromu hastalarının az olması dolayısıyla ortaya çıkan yüksek standart hata nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Tablo 12 Cushing Sendromu Hastalarının Hipofiz Fonksiyonları ve Diğer Laboratuvar Verileri

	Total (n:176)	Kadın (n: 153)	Erkek (n: 23)	P
ACTH	52,67 ($\pm$ 4,58)	54,61 ($\pm$ 5,00)	37,82 ($\pm$ 9,99)	,144
24 Saatlik İdrar Serbest Kortizol	373,49 ($\pm$ 39,58)	381,40 ($\pm$ 43,69)	310,80 ($\pm$ 70,80)	,631
1 mg Dx Kortizol	10,36 ($\pm$ 0,72)	10,44 ($\pm$ 0,76)	9,88 ($\pm$ 2,12)	,804
1 mg Baskılanmamış Hasta Sayısı	%88,6 (n=156)	%98,5 (n=134)	%100 (n=22)	,740
2 mg Dx Kortizol	9,71 ($\pm$ 0,99)	10,11 ($\pm$ 1,09)	6,75 ($\pm$ 1,89)	,141
2 mg Baskılanmamış Hasta Sayısı	%50,6 (n=89)	%97,5 (n=78)	%100 (n=11)	,772
8mg Dx Kortizol	5,41 ($\pm$ 0,78)	5,37 ($\pm$ 0,85)	5,76 ($\pm$ 2,01)	,859
8 mg Baskılanmamış Hasta Sayısı	%6,3 (n=11)	%16,1 (n=9)	%28,6 (n=2)	,353
TSH	1,54 ($\pm$ 0,10)	1,62 ($\pm$ 0,11)	1,00 ($\pm$ 0,20)	,010*
T4	1,59 ($\pm$ 0,19)	1,62 ($\pm$ 0,22)	1,32 ($\pm$ 0,16)	,266
FSH	16,92 ($\pm$ 2,03)	18,01 ($\pm$ 2,26)	8,89 ($\pm$ 2,51)	,010*
LH	10,53 ($\pm$ 1,20)	11,29 ($\pm$ 1,34)	5,15 ($\pm$ 1,28)	,002*
PRL	22,10 ($\pm$ 3,98)	18,75 ($\pm$ 1,78)	43,80 ($\pm$ 27,54)	,032*
AKŞ	111,46 ($\pm$ 3,21)	112,44 ($\pm$ 3,54)	104,96 ($\pm$ 6,97)	,345
Hb A1C	6,28 ($\pm$ 0,12)	6,31 ($\pm$ 0,13)	5,99 ($\pm$ 0,23)	,224

* İstatiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.

Cushing sendromu hastalarının kemik metabolizmasının ölçülmesi için hem serumdan alınan biyokimyasal testler hem de kemik dansitometri ölçümleri incelendi. Tablo 13'te serumdan bakılan Ca, P, PTH ve 25-OH D vitamini düzeyleri yaş grubuna göre verilmiştir.

Cinsiyet gruplarında sadece fosfor düzeyleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir. P düzeyleri kadınlarda 3,55 mg/dL ($\pm 0,05$) iken erkeklerde 3,19 mg/dL ($\pm 0,14$) ve her iki grupta 3,50 mg/dL ($\pm 0,05$) olarak tespit edilmiştir. Buna göre erkeklerde görülen P düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu söylenebilir. PTH düzeylerinde erkek grubunda görülen yüksek standart hata nedeniyle bias olduğu ön görülmektedir. 25-OH D vitamini ve Ca düzeyleri arasında ise her iki cinsiyet grubunda benzer olduğu gözlenmiştir.

Tablo 13 Cushing Sendromu Hastalarının Kemik Metabolizması Laboratuvar Verileri

	Total (n:173)	Kadın (n: 151)	Erkek (n: 22)	P
Ca	9,40 ($\pm 0,05$)	9,40 ($\pm 0,05$)	9,39 ($\pm 0,13$)	,926
P	3,50 ($\pm 0,05$)	3,55 ($\pm 0,05$)	3,19 ($\pm 0,14$)	,010*
PTH	57,87 ($\pm 3,66$)	56,13 ($\pm 3,22$)	71,07 ($\pm 20,13$)	,192
25-OH D Vitamini	18,67 ($\pm 0,97$)	18,70 ($\pm 1,06$)	18,47 ($\pm 2,31$)	,928

* İstatiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.

Tablo 14, Cushing sendromu hastalarının kemik dansitometri ölçümlerini göstermektedir. Bütün Cushing sendromu hastalarının sadece 98 kişinin ölçümleri bulunabildiği için analizler bu sayı üzerinden yapılmıştır. Bu tabloya göre yüksek standart hata olmasına rağmen L1-4 T Skoru erkeklerde daha yüksek olmak üzere her iki cinsiyet grubunda farklılık göstermektedir. Femur boyun ölçümlerinde ise anlamlı bir fark tespit edilememiştir. L1-4 KMD ve L1-4 Z skor ise olası bias göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. Her ne kadar arada anlamlı bir fark tespit edilemese de her iki skorda da erkek ortalaması kadınlara göre daha yüksek tespit edilmiştir.

Kemik yoğunluğuna dair yapılan değerlendirmelerde Cushing hastalarının her iki cinsiyet alt grubunda Osteoporoz Osteopeni’den daha az görülmektedir. Kadınların %16,5’inde Osteopeni görülürken sadece 6 kişi (%7,1)’de Osteoporoz görülmüştür. Benzer şekilde erkeklerin %46,1’inde Osteopeni görülürken hiçbir hastada Osteoporoz görülmemiştir. Bununla birlikte Düşük Kemik Yoğunluğu, sadece kadınlarda %5,9 oranında rastlanmıştır. Osteopeni açısından Ki Kare testi uygulanmış ve cinsiyet grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. Eksik veri nedeniyle Düşük Kemik Yoğunluğu ve Osteoporoz’un gruplar arasındaki fark değerlendirilememiştir.

Tablo 14 Cushing Sendromu Hastalarının Kemik Dansitometri Verileri

	Total (n:98)	Kadın (n: 85)	Erkek (n: 13)	p
Femur Boyun KMD	0,852 (± 0,016)	0,847 (± 0,017)	0,892 (± 0,036)	,280
Femur Boyun T Skor	-0,836 (± 0,126)	-0,399 (± 0,138)	-1,100 (± 0,297)	,378
Femur Boyun Z skor	-0,352 (± 0,110)	-0,343 (± 0,121)	-0,430 (± 0,175)	,688
L1-4 KMD	1,076 (± 0,037)	1,062 (± 0,040)	1,197 (± 0,773)	,141
L1-4 T Skor	-0,604 (± 0,150)	-0,720 (± 0,149)	0,380 (± 0,586)	,024*
L1-4 Z Skor	-0,376 (± 0,186)	-0,511 (± 0,182)	0,413 (± 0,672)	,080
Kemik Yoğunluğuna Göre Hastalar				
Z Skoru				
Düşük Kemik Yoğunluğu	%5,1 (n=5)	%5,9 (n=5)	%0,0 (n=0)	-
Osteopeni	%20,4 (n=20)	%16,5 (n=14)	%46,1 (n=6)	,197
Osteoporoz	%6,1 (n=6)	%7,1 (n=6)	%0,0 (n=0)	-

* İstatiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.

Tablo 15’de ise kontrol grubuna dahil olan hastaların kemik dansitometri verileri cinsiyet alt gruplarına göre verilmiştir. Gruplar arasında ölçülen hiçbir parametrede anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Kemik yoğunluğu değerlendirmesinde vaka grubunda uygulanan metodoloji burada da uygulanmıştır.

Tablo 15 Kontrol Grubunun Kemik Dansitometri Verileri

	Total (n:84)	Kadın (n: 72)	Erkek (n: 12)	p
Femur Boyun KMD	0,983 ($\pm$ 0,017)	0,983 ($\pm$ 0,155)	0,982 ($\pm$ 0,143)	,971
Femur Boyun T Skor	0,172 ($\pm$ 0,141)	0,266 ($\pm$ 1,281)	-0,383 ($\pm$ 1,066)	,107
Femur Boyun Z skor	0,220 ($\pm$ 0,121)	0,262 ($\pm$ 1,097)	-0,025 ($\pm$ 1,039)	,411
L1-4 KMD	1,133 ($\pm$ 0,017)	1,131 ($\pm$ 0,153)	1,146 ($\pm$ 0,144)	,764
L1-4 T Skor	-0,061 ($\pm$ 0,137)	-0,117 ($\pm$ 1,243)	0,267 ($\pm$ 1,174)	,325
Kemik Yoğunluğuna Göre Hastalar				
Z Skoru				
Düşük Kemik Yoğunluğu	%0,0 (n=0)	%0,0 (n=0)	%0,0 (n=0)	-
Osteopeni	%10,7 (n=9)	%11,1 (n=8)	%8,3 (n=1)	,829
Osteoporoz	%0,0 (n=0)	%0,0 (n=0)	%0,0 (n=0)	-

Cushing sendromu hastaları lezyon lokalizasyonuna göre ayrıca değerlendirilerek verileri Tablo 16’da ele alınmıştır. Adrenal ve Hipofiz yerleşim grupları açısından hastalar değerlendirildiğinde hastalığın tanısının konulduğu yaş açısından anlamlı bir fark gözlenmiştir. Student T testi ile elde edilen sonuçlara göre Hipofiz yerleşimi olan hastaların tanısı daha erken konulmuştur.

Yaş dışında hastaların cinsiyeti, kemik dansitometri ölçümleri ve laboratuvar tahlilleri arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Bununla birlikte literatür göz önüne alındığında lokalizasyona dair regresyon analizleri açısından L1-4 KMD (p = ,154), Ca (p = ,189), P (p = ,151), PTH (p = ,162) önemini korumaktadır. Cinsiyet değişkenin regresyon analizlerde yer almasına gerek görülmemektedir.

Tablo 16 Cushing Sendromu Hastaların Lezyon Lokalizasyonuna Göre Verileri

	Total (n:175)	Adrenal (n: 41)	Hipofiz (n: 134)	P
Yaş	50,66 (± ,93)	54,80 (± 2,04)	49,41 (± 1,03)	,014*
Hastalık Tanı Yaşı	44,96 (± ,99)	49,29 (± 2,09)	43,63 (± 1,10)	,015*
Cinsiyet				
Kadın	%86,9 (n=153)	%22,2 (n=34)	%77,8 (n=119)	,266
Erkek	%13,1 (n=23)	%30,4 (n=7)	%69,6 (n=16)	
Hastalık süresi (yıl)	5,64 (± 0,31)	5,51 (± 0,60)	5,68 (± 0,36)	,811
Femur Boyun KMD	0,852 (± 0,016)	0,851 (± 0,350)	0,853 (± 0,279)	,972
Femur Boyun T Skor	-0,836 (± 0,126)	-0,888 (± 0,279)	-0,818 (± 0,141)	,810
Femur Boyun Z skor	-0,352 (± 0,110)	-0,388 (± 0,249)	-0,339 (± 0,121)	,844
L1-4 KMD	1,076 (± 0,037)	0,988 (± 0,088)	1,107 (± 0,039)	,154
L1-4 T Skor	-0,604 (± 0,150)	-0,668 (± 0,375)	-0,581 (± 0,155)	,801
L1-4 Z Skor	-0,376 (± 0,186)	-0,558 (± 0,450)	-0,326 (± 0,205)	,610
Ca	9,40 (± 0,05)	9,51 (± 0,88)	9,37 (± 0,06)	,189
P	3,50 (± 0,05)	3,62 (± 0,09)	3,47 (± 0,05)	,151
PTH	57,87 (± 3,66)	51,15 (± 4,08)	59,73 (± 4,53)	,162
25-OH D Vitamini	18,67 (± 0,97)	17,94 (± 1,64)	18,89 (± 1,16)	,639
Kemik Yoğunluğuna Göre Hastalar				
Z Skoru				
Düşük Kemik Yoğunluğu	%4,7 (n=5)	%11,1 (n=2)	%3,4 (n=3)	,160
Osteopeni	%28,6 (n=20)	%39,1 (n=9)	%23,4 (n=11)	<,000*
Osteoporoz	%8,6 (n=6)	%8,7 (n=2)	%8,5 (n=4)	,979

* İstatiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.

Tablo 17 ayrıca Düşük Kemik Yoğunluğu, Osteopeni ve Osteoporoz varlığını lokalizasyon açısından değerlendirmektedir. Buna göre her iki grupta da Osteoporoz Osteopeni'den daha az görülmektedir. Adrenal Cushing hastalarının %39,1'inde Osteopeni gözükrken sadece 2 kişi (%8,7)'de Osteoporoz görülmüştür. Benzer şekilde Hipofizer Cushing hastalarının %23,4'ünde Osteopeni görülürken %8,5'inde Osteoporoz görülmüştür. Bununla birlikte Düşük Kemik Yoğunluğu, sırasıyla adrenal ve hipofizer Cushing hastalarında %11,1 ve %3,4 dolaylarında görülmektedir. Osteopeni açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilirken diğer iki parametrede bir farklılık gözlenmemiştir.

Cushing sendromu hastaları Diyabetes Mellitus komorbiditesi olup olmamasına göre ayrı bir değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Tablo 17 bu değerlendirme kapsamında hastaların AKŞ, Hb A1C ve lipit düzeylerini göstermektedir.

Diyabetin varlığı açısından Cushing sendromu hastaları incelendiğinde diyabet tanısı olan hastalar 142,05 mg/dL ($\pm$ 4,50) ortalama ile diyabeti olan hastalar olmayan hastalara (113,86 mg/dL $\pm$ 10,58) göre daha yüksek LDL seviyelerine sahip olduğu görülmüştür.

Tablo 17 Diyabetli Hastalarda Laboratuvar Verileri

	Total (n:175)	DM (+) (n: 152)	DM (-) (n: 23)	P
AKŞ	111,46 ($\pm$ 3,21)	112,68 ($\pm$ 3,54)	104,96 ($\pm$ 6,97)	,345
Hb A1C	6,28 ($\pm$ 0,12)	6,32 ($\pm$ 1,29)	5,99 ($\pm$ 0,23)	,224
Total Kolesterol	223,19 ($\pm$ 4,06)	225,38 ($\pm$ 4,22)	204,62 ($\pm$ 13,83)	,134
TG	190,54 ($\pm$ 11,43)	192,13 ($\pm$ 12,33)	177,00 ($\pm$ 29,09)	,638
HDL	50,46 ($\pm$ 1,21)	50,93 ($\pm$ 1,27)	46,43 ($\pm$ 4,04)	,259
LDL	139,06 ($\pm$ 4,24)	142,05 ($\pm$ 4,50)	113,86 ($\pm$ 10,58)	,040*

* İstatiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.

4.3. Cushing Sendromu Hastaları ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

Cushing sendromu hastaları ve kontrol grubu yaş, cinsiyet kemik yoğunluğu ölçümleri, Ca, P, PTH, 25-OH D vitamini, HbA1C gibi parametreler ve Diyabetes Mellitus, Hiperlipidemi, Düşük Kemik Yoğunluğu, Osteopeni ve Osteoporoz açısından karşılaştırmaları Tablo 18’de verilmiştir. Ortalama ölçümlerindeki farklılıklar Student T testi, sıklıkların ölçümündeki farklılıklarda ise Ki Kare testi uygulanmıştır.

Yapılan istatistiksel analizlere göre Cushing sendromu hastaları kontrol grubundan daha yaşlı olduğu gözlenmiş fakat cinsiyet dağılımı açısından bir fark görülmemiştir. Çalışma grubunun yaş ortalaması 48,34 olarak gözlenirken gruplar

arasındaki yaş farkı 7,2 yıl olarak bulunmuştur. Bu durum özellikle komorbiditelerin yorumlanmasında bias oluşturabilmektedir.

Tablo 18 Cushing Sendromu Hastaları ve Kontrol Grubunun Biyokimya, Kemik Danistometresi ve Demografik Parametreleri

	Total (n:260)	Vaka (n: 176)	Kontrol (n: 84)	P
Yaş	48,34 (± ,77)	50,66 (± ,93)	43,46 (± 1,18)	,000*
Cinsiyet				
Kadın	%86,5 (n=225)	%86,9 (n=153)	%85,7 (n=72)	,464
Erkek	%13,5 (n=35)	%13,1 (n=23)	%14,3 (n=12)	
Femur Boyun KMD	0,913 (± 0,013)	0,852 (± 0,016)	0,983 (± 0,017)	,000*
Femur Boyun T	-0,369 (± 0,101)	-0,836 (± 0,126)	0,172 (± 0,141)	,000*
Skor				
Femur Boyun Z	-0,090 (± 0,084)	-0,352 (± 0,110)	0,220 (± 0,121)	,001*
skor				
L1-4 KMD	1,102 (± 0,021)	1,076 (± 0,037)	1,133 (± 0,017)	,158
L1-4 T Skor	-0,351 (± 0,104)	-0,604 (± 0,150)	-0,061 (± 0,137)	,008*
Ca	9,50 (± 0,04)	9,40 (± 0,05)	9,72 (± 0,05)	,000*
P	3,42 (± 0,04)	3,50 (± 0,05)	3,25 (± 0,06)	,001*
PTH	56,79 (± 2,57)	57,87 (± 3,66)	54,97 (± 3,13)	,548
25-OH D Vitamini	17,21 (± 0,79)	18,67 (± 0,97)	14,25 (± 1,28)	,007*
HbA1C	6,05 (± 0,09)	6,28 (± 0,12)	5,58 (± 0,12)	,000*
Kemik Yoğunluğuna Göre Hastalar				
Z Skoru				
Düşük				
Kemik	%1,9 (n = 5)	%2,8 (n = 5)	%0,0 (n = 0)	,011*
Yoğunluğu				
Osteopeni	%11,2 (n=29)	%11,4 (n=20)	%10,7 (n = 9)	,301
Osteoporoz	%2,3 (n=6)	%3,4 (n=6)	%0,0 (n=0)	,496

* İstatiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.

Kemik yoğunluğu ölçümleri incelendiğinde tüm parametreler arasında Cushing sendromu hastalarındaki değerleri kontrol grubuna göre düşük gözlenmiştir. Bu farklılık kadın ve erkek alt gruplarında gözlenmediği için tabloda değerlendirilmemiştir. Özellikle gruplar açısından fark değerlendirildiğinde Femur Boyun KMD, Femur Boyun T Skor, Femur Boyun Z Skor, L1 L4 T Skorları açısından anlamlı bir fark gözlenmiştir. Bununla birlikte L1 L4 KMD değerleri arasındaki fark istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. L1 L4 Z Skor değeri ise kontrol grubundaki eksik

verilerin çokluğu (>%70) olduğu için analize dahil edilmemiştir. Gruplar arasında görülen en büyük fark Femur Boyun T Skorda gözlenmiştir. Buna göre Cushing sendromu hastalarında Femur Boyun T Skoru -0,836 ($\pm$ 0,126); kontrol grubunda ise 0,172 ($\pm$ 0,141) olarak ölçülmüştür.

Ca değeri Cushing sendromu hastalarında daha düşük gözlenirken (Vaka = 9,40 mg/dL; Kontrol = 9,72 mg/dL), P düzeyi (Vaka = 3,5 mg/dL; Kontrol = 3,25 mg/dL) ve 25-OH D vitamini düzeyi (Vaka = 18,67 nmol/L; Kontrol = 14,25 nmol/L) kontrol grubunda daha düşük bulunmuştur. HbA1c beklendiği üzere Cushing sendromu hastalarında daha yüksek tespit edilmiştir (Vaka = 6,28; Kontrol = 5,58). PTH düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülememiştir.

Komorbiditeler incelendiğinde ise hem Diyabetes Mellitus'un hem de Hiperlipidemi'nin Cushing sendromu hastalarında daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Cushing sendromu hastalarında %47,2'si (n = 83) Diyabetes Mellitus görülürken kontrol grubunda bu oran %16,7 (n= 14) olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde Hiperlipidemi Cushing sendromu hastalarında %59,1 (n =104)'unda görülürken kontrol grubunda sadece %15,5 (n=13) dolaylarında tespit edilmiştir. Burada, Cushing sendromu hastalarının daha yaşlı olmasının olası bias olarak etkilediğini göz önüne alınmalıdır.

Tablo 18 ayrıca Düşük Kemik Yoğunluğu, Osteopeni ve Osteoporoz varlığını vak ve kontrol grubu açısından değerlendirmektedir. Buna göre her iki grupta da Osteoporoz Osteopeni'den daha az görülmektedir. Cushing sendromu hastalarının %11,4'ünde Osteopeni gözükürken sadece 5 kişi (%2,8)'de Osteoporoz görülmüştür. Benzer şekilde kontrol grubunun %10,7'sinde Osteopeni görülürken hiçbir hastada Osteoporoz görülmemiştir. Bununla birlikte Düşük Kemik Yoğunluğu, sırasıyla Cushing sendromu hastaları ve kontrol grubundaki hastalarda %2,8 ve %0,0 dolaylarında gözükmemektedir. Düşük Kemik Yoğunluğu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilirken diğer iki parametrede bir farklılık gözlenmemiştir.

4.4.Kemik Yoğunluğunu Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi

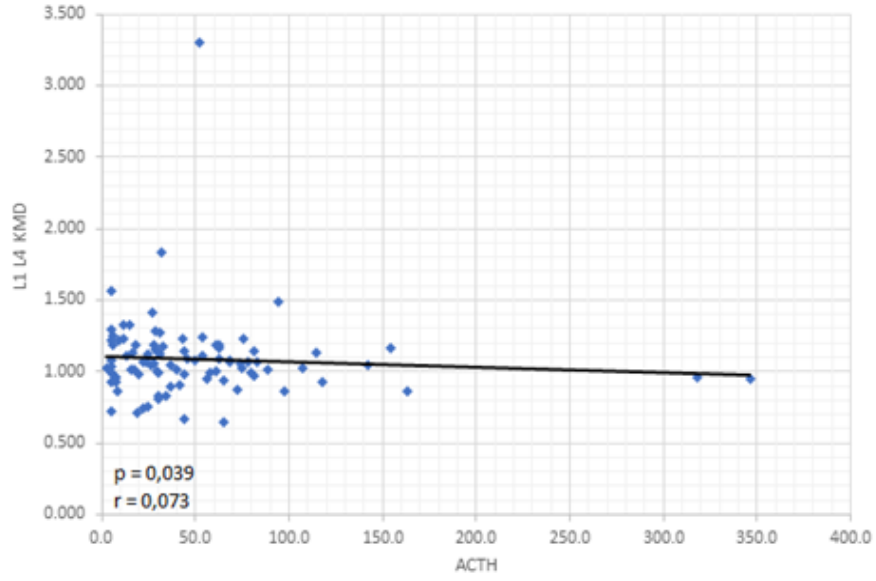
Çalışma hastaları ayrıca Femur Boyun ve L1 L4 KMD değerleri açısından korelasyon analizine tabi tutulmuşlardır. (Tablo 19) 24 Saatlik İdrar Kortizolü, Bazal ACTH, VKİ ile KMD değerleri arasındaki korelasyon incelenmiş ve L1 L4 KMD ile Bazal ACTH ve VKİ arasında orta düzeyde; Femur Boyun KMD ile VKİ arasında orta-yüksek düzeyde korelasyon tespit edilmiştir. Yapılan analizler değerlendirildiğinde, VKİ’deki artış hem Femur Boyun hem de L1 L4 KMD değerlerinde artışa neden olmaktadır. Bununla birlikte Bazal ACTH düzeylerindeki artış L1 L4 KMD düzeylerinde düşüşe yol açmaktadır. Yapılan korelasyon analizi değerlendirildiğinde VKİ tek başına Femur Boyun KMD’deki değişikliklerin %20’sini açıklayabilirken; L1 L4 KMD’de olan değişikliklerin sadece %8,4’ünü açıklayabilmektedir. Bununla birlikte Bazal ACTH tek başına ise L1 L4 KMD’de olan değişikliklerin sadece %7,8’ini açıklayabilmektedir.

Tablo 19 Vücut Kitle İndeksi, Bazal Kortizol ve 24 Saatlik İdrar Kortizolün KMD Değerleri arasındaki Korelasyon

	Femur Boyun KMD	L1 L4 KMD
24 Saatlik İdrar Serbest Kortizol	0,02 (p = ,458)	- 0,08 (p = ,305)
Bazal ACTH	- 0,25 (p = ,059)	- 0,28 (p = ,039) *
Vücut Kitle İndeksi	0,45 (p = ,002) *	0,29 (p = ,036) *
1 mg DST	- 0,25 (p = ,017) *	- 0,12 (p = ,252)

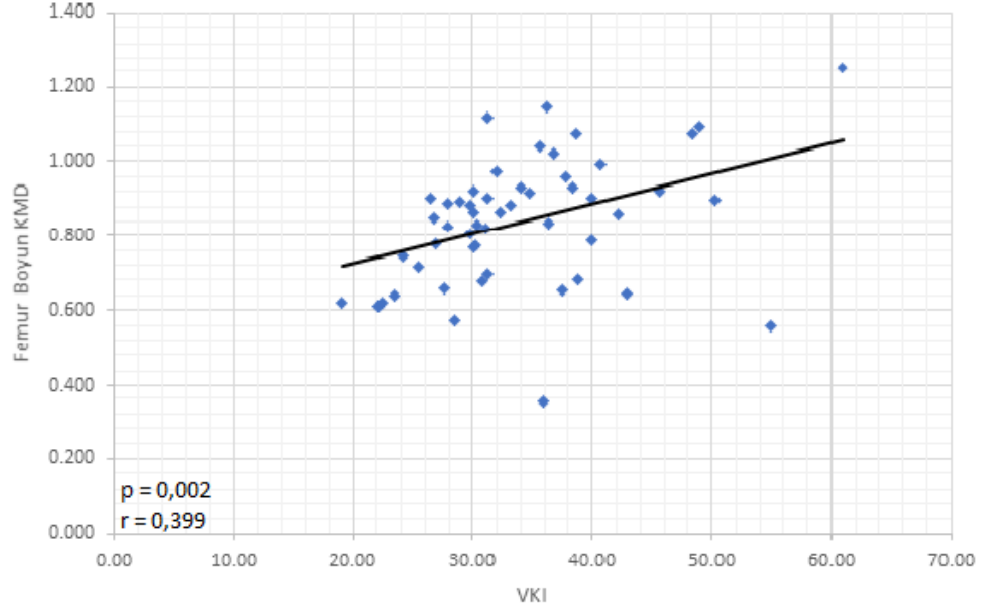
Hastaların KMD düzeyleri ile Bazal ACTH ve VKİ arasındaki ilişki Şekil 6 – 9 Scatter Plot grafiklerinde verilmiştir. Buradaki her bir dörtgen bir hastayı gösterirken çizilen eğimli tespit edilebilen en iyi “Best Fit Line” çizgisini vermektedir. Uyum metodu olarak “küçük” metodoloji uygulanmıştır.

Şekil 6 Serum ACTH Düzeyleri ile KMD L1 L4 Değerlerinin Korelasyon Grafiği



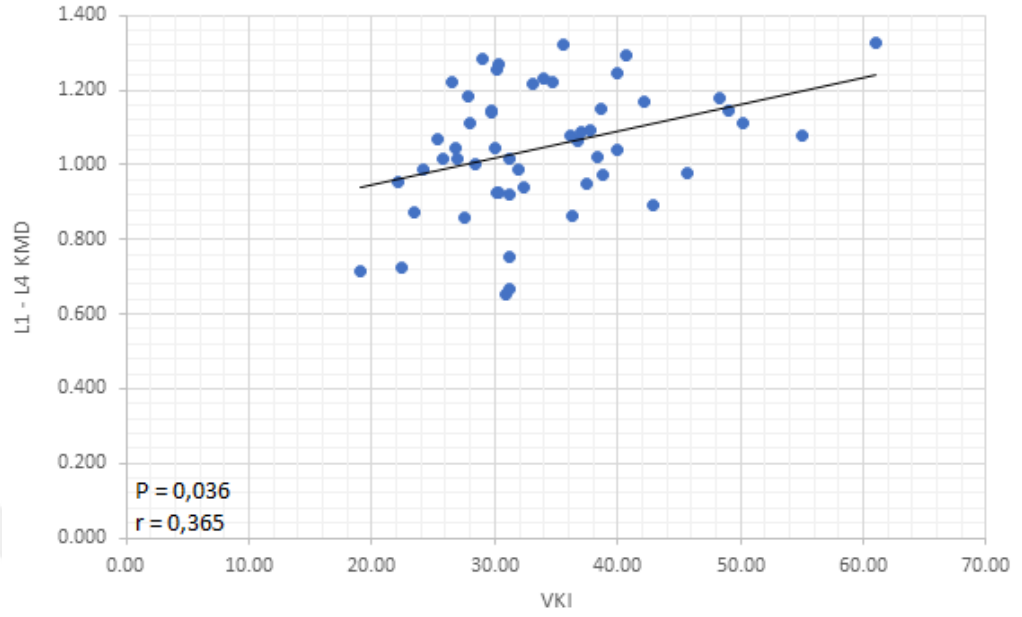
Şekil 6’da gözüktüğü üzere hastalara ait veriler genel olarak <100 ACTH ve 0,700 – 1500 L1 L4 KMD değerlerinde toplanırken 6 hasta uç değerlerde yer almıştır. Bunlar dışlandığında elde edilen veriye göre ACTH ile L1 L4 KMD arasında yatay bir ilişkinin olduğu tespit edilmiş ve korelasyon p değerine ($p = ,039$) rağmen anlamlı ilişkinin tespit edilemeyeceği değerlendirilmiştir.

Şekil 7 Vücut Kitle İndeksi ile Femur Boyun KMD Değerlerinin Korelasyon Grafiği



Şekil 7’de gözüktüğü üzere hastalara ait veriler genel olarak 20 – 60 VKI ve 0,500 – 1,200 Femur Boyun KMD değerlerinde toplanırken 3 hasta uç değerlerde yer almıştır. Bunlar dışlandığında elde edilen veriye göre Femur Boyun KMD arasında pozitif lineer bir ilişkinin olduğu tespit edilmiş ve korelasyon p anlamlılık sonucu doğrulanmıştır (p = ,002).

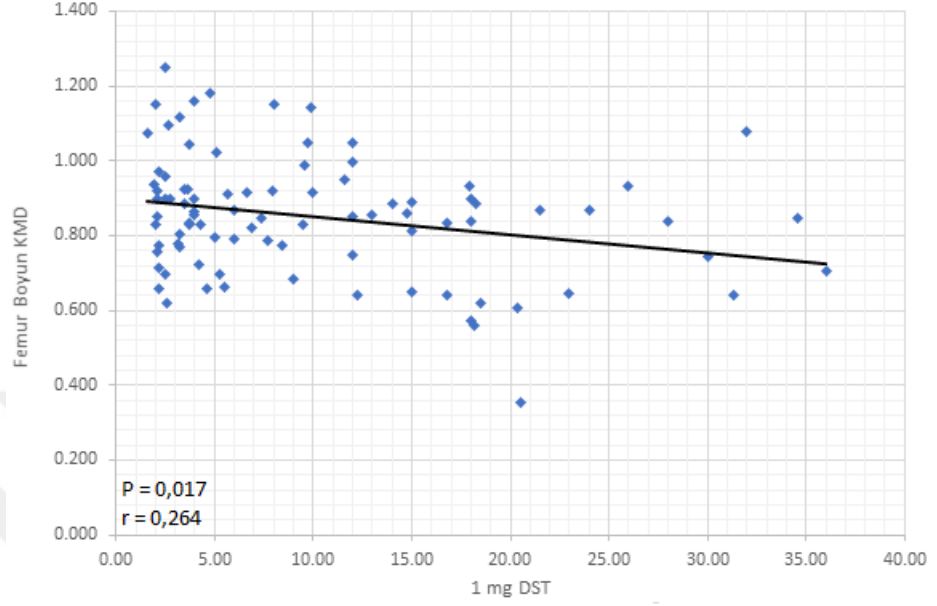
Şekil 8 Vücut Kitle İndeksi ile KMD L1 L4 Değerlerinin Korelasyon Grafiği



Şekil 8’de görüldüğü üzere hastalara ait veriler genel olarak 20 – 60 VKI ve 0,750 – 1,375 L1 L4 KMD değerlerinde toplanırken 6 hasta uç değerlerde yer almıştır. Bunlar dışlandığında elde edilen veriye göre L1 L4 KMD arasında pozitif lineer bir ilişkinin olduğu tespit edilmiş ve korelasyon p anlamlılık sonucu onaylanmıştır (p = ,036).

Yukarıda yapılan değerlendirmelere göre sadece VKİ’nin Femur Boyun KMD ve L1 L4 KMD arasında korelasyonun olduğu tespit edilmiştir.

Şekil 9 1 mg DST Düzeyleri ile Femur Boyun KMD Değerlerinin Korelasyon Grafiği



Şekil 9’da görüldüğü üzere hastalara ait veriler genel olarak <40,00 1 mg DST ve 0,500 – 1,125 Femur Boyun KMD değerlerinde toplanırken 7 hasta uç değerlerde yer almıştır. Bunlar dışlandığında elde edilen veriye göre 1 mg DST ile Femur Boyun KMD arasında yatay bir ilişkinin olduğu tespit edilmiş ve korelasyon p değerine rağmen anlamlı ilişkinin tespit edilemeyeceği değerlendirilmiştir (p = ,017).

5. TARTIŞMA

Bu çalışma tek merkezde değerlendirilip takip edilen geniş bir Cushing sendromu grubunda yapılmıştır. Çalışma grubunda kadın/erkek hasta oranı 6:1 olarak bulunmuştur. Hem vaka hem de kontrol grubunun gelişigüzel olarak seçilmesi nedeniyle odds ratio hesaplanmamıştır. Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde Cushing hastalığının insidans oranının her 1.000.000 kişide 2-3 olduğu ve prevelansının ise yine 1.000.000 kişide 40 kadar olduğunu ifade etmektedir. Literatürden elde edilen verilere göre kadın hastaların erkeklere oranı 3 – 8:1 olarak belirtilmektedir. (135,136)

Hastalık tanısının ilk konulduğu yaş hasta grubumuzda ortalama 44'tür. Her ne kadar cinsiyetler arasında anlamlı bir fark tespit edilememiş olsa da kadınların 1,5 yıl kadar daha erken tanı aldığı gözlenmiştir. Literatüre göre daha yaşlı bir hasta grubuna sahip olmamız (literatürde ilk tanı yaşı 30 – 40 olarak belirtilmektedir) merkezin 3. basamak olarak hizmet vermesine bağlanabilir. (9) Merkezde tedavi gören hastaların daha önceden tanı konulmuş olması, en azından Cushing şüphesiyle ileri tetkiklerinin yapılması amacıyla merkeze yönlendirilmiş olması, ihtimaller arasında değerlendirilmektedir.

İlk tanı yaşı olarak gözüken en genç kadın hasta 16 yaşında Cushing tanısı alırken en yaşlı hasta ise 73 yaşında tanı koyulmuştur. Benzer şekilde erkeklerde ise en genç hasta 18 yaşında ve en yaşlı hasta 71 yaşındadır. Adrenal ve Hipofiz yerleşim grupları açısından hastalar değerlendirildiğinde hastalığın tanısının konulduğu yaş açısından anlamlı bir fark gözlenmiştir. Daha erken tanı konulmasına gerekçe olarak, lokalizasyona bağlı gelişen semptomların şiddeti olabileceği gibi etiyolojik olarak adrenal tutulumun daha geç yaşlarda olabileceği göz önüne alınmaktadır.

Çalışma hastalarının %76,3'ü hipofizer Cushing hastası olarak tespit edilmiş, yaklaşık %23,1'i ise adrenal Cushing olarak gözlenmiştir. Sadece 1 hasta (<%1) ektopik Cushing tanısı almıştır. Erkekler ve kadınlar arasındaki farklılıklar

incelendiğinde her iki grupta da hipofiz Cushingli hastalar daha sık gözükmele birlikte erkeklerde (%68,2) kadınlara göre daha az görülmektedir. Ektopik Cushing hastası ise erkektir ve tanı aldığı yaş ise 55 olarak gözlenmiştir. Daha önceden yapılan çalışmalar göz önüne alındığında hipofizer Cushing hastalarının oranı %60 – 80 ve adrenal Cushing hastaları ise %15 – 35 arasında görülmektedir. (9,10,13,15,141) Bu açıdan çalışmamız literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Mikroadenom ve makroadenom açısından hastalar değerlendirildiğinde ise mikroadenom oranı erkeklerde fazla görülmek üzere (%71,4) hastaların %61,3'ünde gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda ise mikroadenom/ makroadenom oranlarının %65 – 90 olduğu belirtilmektedir. (137 – 139)

Hastalar semptomları göz önüne alındığında en fazla görülen semptom %40,5 ile santral obezite olarak belirlenmiştir. Stria ve hirsutizm diğer semptomlara göre daha az gözlenmiştir. Erkek grubunda en çok görülen semptomlar %34,8 ile santral obezite ve %17,4 ile moon face olmuştur. Kadınlarda ise santral obeziteyi (%40,5), %35,9 ile buffalo hump ve %34,0 ile moon face takip etmektedir. Adet düzensizliği kadınların sadece %30,7'sinde gözlenerek 4. en sık semptom olarak belirlenmiştir. İncelenen semptomlar açısından cinsiyet grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Literatür incelediğimiz semptomlar açısından değerlendirildiğinde; stria hastaların %20 – 75, hirsutizm %15 – 75, buffalo hump %50 – 70, fasiyel plethora %30 – 90'ında görülmektedir. Aralıkların bu kadar geniş olması ise hem genetik faktörler hem de incelenen hasta sayısına bağlanmaktadır. (140 -143)

Literatürde, Cushing hastaların %45-100'ünde hipertansiyon, %25 – 68,8'inde diyabet, %32,1 – 75'inde obezite ve %9,1 – 71,4'ünde dislipidemi görüldüğü belirtilmektedir. (134) Çalışmaya dahil edilen hasta sayılarının değişmesi ise bu geniş aralıkları açıklamaktadır. Çalışmamızda elde edilen veriler incelendiğinde Cushing hastalarında en sık gözükten komorbidite olarak Hiperlipidemi (%59,1) olarak tespit edilmiştir. Bunu %57,9 ile Hipertansiyon ve %57,4 ile obezite takip etmektedir. En az görülen komorbiditeler ise %12,2 ile Santral Hipotiroidi ve %13,7 ile Santral Hipogonadizm'dir. Santral Hipogonadizm sıklığının bu kadar düşük olması kayıtlardaki eksikliğe bağlanmaktadır. Vaka grubunun özelinde yapılan analizlerde sadece Hiperlipidemi açısından kadın ve erkek arasında anlamlı fark gözlenmiştir. Bu

değerlendirmeye göre Hiperlipidemi kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazla gözlenmektedir. Bulgularımızı destekleyen çalışmalar literatürde mevcuttur. Buna göre yapılan çalışmalarda erkek cinsiyetin hipertansiyon, dislipidemi açısından riski arttırdığı gözlenmektedir. (128)

Kontrol grubu başka bir çalışmadan derlendiği için sadece Hiperlipidemi ve Diyabet açısından incelenmiştir. Vaka ve kontrol grubu kıyaslandığında ise her iki komorbidite açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. Cushing hastalarında hem Diyabet hem de Hiperlipidemi kontrol grubuna daha fazla bulunmuştur. Bu durum hem literatür hem de biyolojik açıdan anlamlı olarak değerlendirilmektedir. Yapılan çalışmalar özellikle vücut kitle indeksinin kontrol edilmesinin zorluğu nedeniyle kardiyolojik komorbiditelerin hastalık tedavi edilse bile devam edeceğini belirtmektedir. Colao ve arkadaşlarının 5 yıl süren kohortlarında Cushing hastalarının %27'sinde kardiyak komorbiditelerin remisyona rağmen devam ettiğini bulmuşlardır.

Komorbiditeler laboratuvar bulgularıyla da ayrıca değerlendirilmiştir. Bu kapsamda açlık kan şekeri, HbA1c ve Kolesterol incelenmiştir. Vaka grubunda sırasıyla AKŞ ortalaması 111,46 ($\pm$ 3,21), HbA1C'nin ortalaması 6,28 ($\pm$ 0,12) ve Total Kolesterol'un ortalaması 223,19 ($\pm$ 4,06) olarak tespit edilmiştir. Buna ölçümler cinsiyet alt grupları arasında bir farklılık göstermemiştir. Liu'nun yaptığı çalışma bulgularımızı destekler düzeydedir. 73 Cushing hastasında yaptığı analizlerde kadın ve erkek arasında Total Kolesterol, LDL, HDL ve HbA1c açısından anlamlı bir fark bulamamıştır. (129)

Vaka grubu ve kontrol grubu arasında yapılan değerlendirmelerde ise HbA1C ve Total Kolesterol açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Buna göre her iki parametre de vaka grubunda daha yüksek gözlenmiştir. Açlık kan şekeri için kontrol grubunda yeterli veri bulunamaması nedeniyle analizlere dahil edilmemiştir. Diyabet sıklığının fazla çıkması nedeniyle bu parametrede de farklılık olduğu tahmin edilmektedir. LDL düzeylerinin vertebral kırıklarla ilişkisinin incelendiği bir çalışmada aralarında direk bir ilişkinin olmadığı belirtilmiştir. Fakat 25-OH D vitamini, Ca, Kardiyovasküler morbidite ve dislipidemi nedeniyle kullanılan ilaçlar ile birlikte kemik kırığı riskini arttırdığı gözlenmiştir. (131) Bu açıdan kolesterol

düzeyleri Cushing hastalarında oluşabilecek kemik komorbiditeleri açısından kontrol edilmesi gereken bir durum olarak değerlendirilmektedir. Şeker regülasyonun bozukluğu ile Cushing sendromunun incelendiği bir diğer hastada 400 diyabetli hasta değerlendirilmiştir. Buradan elde edilen verilere göre HbA1c düzeyleri ile deksametazon süpresyon testi sonrası yüksek kortizol düzeyleri arasında düşük-orta düzeyde pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. Özellikle obez ve hipertansif hastalarda Cushing taraması yapılması önerilmiştir. (133) Benzer şekilde başka makale de her ne kadar ispatlanmış bir nedensellik tespit edilememiş olsa da dislipidemi, hipertansiyon, tip 2 diyabet ve obezite olan hastalarda Cushing hastalığının taranmasını tavsiye etmektedir. (134)

FSH, LH, TSH ve PRL vaka grubunda değerlendirilmiş ve tüm parametrelerde her iki cinsiyet alt grubu arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. PRL hariç bütün değerler kadınlarda daha fazla gözükürken PRL erkekte ortalama 43,80 ($\pm$ 27,54), kadında 18,75 ($\pm$ 1,78) olarak gözlenmiştir. Bu durum kadınlarda menopoz ile açıklanabilir.

Araştırmaya dahil edilen hastalar ayrıca kemik markerları olarak değerlendirilen Ca, P, PTH ve 25-OH D vitamini açısından da değerlendirilmiştir. Vaka grubu ile kontrol grubunun kıyaslaması yapılmış ve PTH hariç bütün parametrelerde anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Farklılıklar daha detaylı incelendiğinde ise P ve 25-OH D vitaminin vaka grubunda daha yüksek görüldüğü buna kıyasla Ca değerlerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu noktada hastaların tetkik yapıldığı sırada tedavi alıyor olmaları bu yüksekliği açıklayabilmektedir. Özellikle kemik yoğunluğunun vaka grubunda daha fazla görülmesi de bunu desteklemektedir. Kemik markerları vaka grubundaki lokalizasyonları açısından değerlendirildiğinde alt gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Cinsiyet alt gruplarında ise sadece P açısından anlamlı bir fark gözlenmiştir. Buna göre P değeri erkek vaka grubunda, ortalama 3,19 ($\pm$ 0,14) ile, kadın vaka grubundan (3,55 $\pm$ 0,05) daha düşük olduğu görülmektedir. Hipofosfatemi açısından elde ettiğimiz bu veriler literatürdeki diğer çalışmalar tarafından desteklenmektedir. (128,130)

ACTH ve kortizol düzeyleri özellikle vaka grubunda değerlendirilmiştir. Buna göre 24 saatlik idrar kortizol değeri tüm hastalarda ortalama 373,49 ($\pm$ 39,58),

kadınlarda 381,40 ($\pm$ 43,69), erkeklerde 310,80 ($\pm$ 70,80) olarak gözlenmiştir. ACTH düzeyleri ise tüm hastalarda 52,67 ($\pm$ 4,58), kadınlarda 54,61 ($\pm$ 5,00) ve erkeklerde 37,82 ($\pm$ 9,99) ortalamaya sahip olduğu gözlenmiştir. Her iki ölçüm de kadın ve erkek cinsiyeti açısından farklılık göstermemiştir. 2014'te 67 kadın ve 17 Cushing hastasında yapılan bir çalışma ise özellikle ACTH ve idrar kortizol düzeyinin erkeklerde daha yüksek olduğunu belirtmiştir. (128) Elde ettiğimiz veriler bu çalışma ile eşleşmemektedir. 2015'te Liu ve arkadaşlarının 73 Cushing hastasında 8'er saatlik aralıklarla yapılan diurnal ölçümlerin incelendiği diğer bir çalışmada ise ACTH seviyelerinin benzer bir şekilde erkeklerde daha yüksek gözlendiğini ama idrar kortizol düzeyleri açısından anlamlı bir fark tespit edilemediğini ifade etmektedir. (129) Giraldi ve arkadaşları da 280 Cushing hastasında ACTH ve kortizol seviyelerinin erkeklerde daha fazla gözüktüğünü tespit etmiştir. (130) Kore'de yapılan diğer bir çalışmada ise ACTH ve serbest kortizol düzeylerinin kemik kırıklarında anlamlı bir risk oluşturmadıklarını belirtmektedir. Literatür ve bulgularımız göz önüne alındığında durumun böyle olmadığını görmekteyiz. Özellikle yapılan çalışmanın örnekleminin sadece 32 kişiden oluşması da elde edilen çıktıların geçerliliğini zorlaştırmaktadır. (132)

KMD değerleri açısından hastalar incelendiğinde vaka grubunda sadece kadın ve erkek grupları arasında L1-4 T skoru açısından anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Lokalizasyon hiçbir parametreyi etkilemediği gibi cinsiyet de diğer ölçümleri etkilemediği gözlenmiştir. Hasta ve kontrol grubu kıyaslandığında ise L1-4 KMD skoru hariç bütün ölçümlerde farklılık gözlenmektedir. Buna göre bütün parametrelerde hasta grubunda ölçümler daha az görülmüştür. Özellikle Femur Boyun T skoru arasındaki fark diğer ölçümlere göre daha fazladır. Femur Boyun T skoru vaka grubunda -0,836 ($\pm$ 0,126) ortalamaya sahipken kontrol grubundaki ortalama 0,172 ($\pm$ 0,141)'dir. Mancini ve arkadaşlarının 2004'te yaptığı diğer bir çalışmada glikokortikoid nedeniyle oluşan osteoporozun geri dönüşlü olabildiğini ama KMD değerlerinin normalleşmesi için en az 10 yıllık bir tedavinin gerektiği belirtilmiştir. (124) Kawamata ve arkadaşları cerrahi sonrası 3 ay içinde KMD değerlerinde düzelme olduğunu gözlemişlerdir. (125) Hatta Di Somma ve Colao alendronate tedavisinin kortizol normalleşmesine göre KMD değerlerinin düzelmesinde daha etkili olduğunu

öne sürmüşlerdir. (126) Ne yazıkki Cushing sendromuna bağlı gelişen osteoporozun tedavisine spesifik bir rehber bulunmamaktadır. (144)

Hastaların kemik dansitometri ölçümleri yaşa göre değerlendirilmiş ve buna göre düşük kemik yoğunluğu, osteopeni ve osteoporozu olan hastalar tespit edilmiştir. Kemik yoğunluğu düşük tespit edilen hastalar her bir değişkende vaka grubunda daha fazla gözükmekle birlikte özellikle Düşük Kemik Yoğunluğu ve Osteoporozu olan hastalar kontrol grubunda tespit edilemediği için elde edilen istatistiksel çıkarımlar yeterince güçlü kabul edilmemektedir. Bu konuda, Valassi ve arkadaşlarının 2011’de 620 Cushing hastada yaptığı çok merkezli gözlemsel çalışmada kemik morbiditelerinin durum açısından önemli veriler vermektedir. Yapılan çalışmada hastaların %40’ında omurgada, %46’sında ise kalçada osteopenik bulgular tespit edilmiştir. (122) Bizim çalışmamıza katılan hastalarda ise daha az oranda (%20,4) oranında osteopeni gözlenmiştir. 2010’da yayınlanan başka bir makalede osteoporoz prevalansının literatürde %30 – 67 arasında görüldüğünü belirtmektedir. (127) Bununla birlikte osteoporoz/ vertebral fraktür oranları literatürdeki diğer çalışmalarda %24 ile %68,8 arasında değişmektedir. (134) Hasta grubu özelinde değerlendirildiğinde ise özellikle adrenal Cushing hastalarda osteopeni hipofizer Cushing hastalara göre daha sık görülmüştür ($p = <0,001$). Osteoporoz ve Düşük Kemik Yoğunluğu açısından lokalizasyona bağlı farklılıklar tespit edilememiştir. Cinsiyete bağlı yapılan değerlendirmelerde de Düşük Kemik Yoğunluğu ve Osteoporozu olan hastalar erkek alt grubunda tespit edilemediği için aradaki farklılık incelenememiştir. Valassi, çalışmasında, özellikle erkek cinsiyetin lumbar osteoporoz açısından bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerektiğini ifade etmektedir. Buna kıyasla kadınlarda kalça ve Vertebra kırıkları daha fazla gözükmektedir. Zilio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da erkek cinsiyetin lumbar osteoporoz açısından anlamlı bir risk oluşturduğu belirtilmektedir. (128) 2002’de yapılan bir diğer çalışmaya göre; Cushing sendromu sık görüntülenen kemik bölgelerinde kemik kitlesinin %10-20 oranında azalmasına neden olur, ancak trabeküler kemik’te kemik kitle kaybı %30-40 kadardır. Bu açıdan incelenen kemik bölgelerinin genişletilmesiyle kemik komorbiditelerinin gerçek sıklıklarının ortaya çıkacağı düşünülmektedir. (145)

Araştırmamız kapsamında değerlendirilen Cushing hasta sayısı 176’dır, bu, son 5 sene içerisinde yayınlanan Cushing ile ilgili çalışmalar kıyaslandığında görece

yüksek bir rakam olarak değerlendirilmektedir. Marmara Üniversitesi Endokrinoloji Ana Bilim Dalında son 10 yıldır takip edilen bütün Cushing Hastaları bu araştırmaya dahil edilmiştir. Özellikle araştırmanın yapıldığı merkezin tıbbi tanı ve tedavi olanakların Türkiye genelinde nadir olarak görülebilecek şekilde ileri ve tam teşekküllü olması bu çalışma kapsamında toplanan verilerin derinliğine büyük katkı sağlamıştır. Elde edilen hasta sayısı ve toplanan veri açısından kayda değer bir çalışmadır.

Bu durum ise bazı analizlerde değerlendirilmek istenen konularda araştırmayı kısıtlamıştır. Geriye dönük veri toplandığı için özellikle kemik durumunu değerlendirmede faydalı olan Ca, P gibi kan tetkikleri ise tedavi ile etkilenip etkilenmediği net olarak tespit edilememiştir. Merkezin 3. Basamak bir sağlık merkezi olması ise tanı konulan hastalarının literatüre göre daha yaşlı olmasına neden olmuştur. Bu durum özellikle komorbidite ve kemik yoğunluğu açısından bias oluşturmaktadır.

Maruziyet oranlarının beklenenden farklı sonuçların çıkmasıyla araştırma gücü beklenenden yüksek görülmüştür. Gerek hasta gerek kontrol grubunda eksik verilerin olması ise karşılaşılan diğer bir güçlüktür. Erkek hasta sayısındaki azlık, ektopik Cushing hastasının 1 kişi olması bu çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır. Bununla birlikte retrospektif gelişi güzel örneklem seçiminin olması çalışmanın genellenebilirliğini engellemektedir. Bu bilgilerin ışığında bu çalışmanın çıktılarının tek merkez tecrübesi olarak değerlendirilmesini daha doğru bulmaktayız.

6. SONUÇ

Hipofizer ve adrenal Cushing hastalığının osteoporoz ve ostopeni riskini arttırdığını tespit ettik. Adrenal Cushing hastalarında osteopeninin hipofizer Cushing hastalarından daha sık görüldüğünü tespit ettik. Kadın ve erkek hastaların KMD değerleri benzer bulundu. Çok merkezli, daha çok örneklem sayısına sahip prospektif çalışmalarla Cushing hastalarındaki kemik metabolizma bozukluklarının daha iyi anlaşılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. TEMD. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. TEMD 2018; Ankara. 17-37.
2. Hur KY, Kim JH, Kim BJ, Kim M-S, Lee EJ, Kim S-W. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Cushing's disease in Korea. *Endocrinology and Metabolism*. 2015;30(1):7-18.
3. Mazziotti G, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporosis in Men (Second Edition)*: Elsevier; 2010. p. 415-21.
4. Mancini T, Doga M, Mazziotti G, Giustina A. Cushing's syndrome and bone. *Pituitary*. 2004;7(4):249-52.
5. Vestergaard P, Lindholm J, Jorgensen J, Hagen C, Hoek HC, Laurberg P, et al. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 2002;146(1):51-6.
6. Trementino L, Appolloni G, Ceccoli L, Marcelli G, Concettoni C, Boscaro M, et al. Bone complications in patients with Cushing's syndrome: looking for clinical, biochemical, and genetic determinants. *Osteoporosis International*. 2014;25(3):913-21.
7. Warriner AH, Saag KG. Glucocorticoid-related bone changes from endogenous or exogenous glucocorticoids. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2013;20(6):510-6.
8. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian J, Boonen S, Borgström F, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2012;23(9):2257-76.
9. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *The lancet*. 2015;386(9996):913-27.
10. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(8):2807-31.
11. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Tóth M, Strasburger CJ, Chanson P, et al. The European Registry on Cushing's Syndrome (ERCUSYN): two-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *European journal of endocrinology*. 2011:EJE-11-0272.

12. Fütő L, Tőke J, Patócs A, Szappanos A, Varga I, Gláz E, et al. Skeletal differences in bone mineral area and content before and after cure of endogenous Cushing's syndrome. *Osteoporosis International*. 2008;19(7):941-9.
13. Pivonello R, De Leo M, Vitale P, Cozzolino A, Simeoli C, De Martino MC, et al. Pathophysiology of diabetes mellitus in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:77-81.
14. Melmed S, Williams RH. *Williams textbook of endocrinology*. 12 ed. Melmed S, editor. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2011 2011.
15. Hur KY, Kim JH, Kim BJ, Kim M-S, Lee EJ, Kim S-W. Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Cushing's Disease in Korea. *Endocrinol Metab*. 2015;30(1):7-18.
16. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson A, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos G, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(12):5593-602.
17. 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.
18. Heyn J, Geiger C, Hinske CL, Briegel J, Weis F. Medical suppression of hypercortisolemia in Cushing's syndrome with particular consideration of etomidate. *Pituitary*. 2012;15(2):117-25.
19. Hamrahian A, Yuen K, Hoffman A, Neuroendocrine ftA, Committee PS. AACE/ACE disease state clinical review: medical management of Cushing disease. *Endocrine Practice*. 2014;20(7):746-57.
20. Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S, et al. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(5):1553-62.
21. Biller B, Grossman AB, Stewart P, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(7):2454-62.
22. Newell-Price J, Trainer P, Perry L, Wass J, Grossman A, Besser M. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clinical endocrinology*. 1995;43(5):545-50.
23. Chandler WF, Schteingart DE, Lloyd RV, McKeever PE, Ibarra-Perez G. Surgical treatment of Cushing's disease. *Journal of neurosurgery*. 1987;66(2):204-12.
24. Buliman A, Tataranu L, Paun D, Mirica A, Dumitrache C. Cushing's disease: a multidisciplinary overview of the clinical features, diagnosis, and treatment. *Journal of medicine and life*. 2016;9(1):12.

25. Greenspan FS, & Gardner, D. G. Basic & Clinical Endocrinology: Lange Medical Books. 9 ed: McGraw-Hill; 2011.
26. Starke RM, Reames DL, Chen C-J, Laws ER, Jane Jr JA. Endoscopic transsphenoidal surgery for cushing disease: techniques, outcomes, and predictors of remission. *Neurosurgery*. 2012;72(2):240-7.
27. Tabaei A, Anand VK, Barrón Y, Hiltzik DH, Brown SM, Kacker A, et al. Endoscopic pituitary surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurosurgery*. 2009;111(3):545-54.
28. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(10):914-24.
29. Schmid HA. Pasireotide (SOM230): development, mechanism of action and potential applications. *Molecular and cellular endocrinology*. 2008;286(1-2):69-74.
30. Dillard TH, Gultekin SH, Delashaw JB, Yedinak CG, Neuwelt EA, Fleseriu M. Temozolomide for corticotroph pituitary adenomas refractory to standard therapy. *Pituitary*. 2011;14(1):80-91.
31. Baudry C, Coste J, Khalil RB, Silvera S, Guignat L, Guibourdenche J, et al. Efficiency and tolerance of mitotane in Cushing's disease in 76 patients from a single center. *European journal of endocrinology*. 2012;167(4):473-81.
32. Castinetti F, Guignat L, Giraud P, Muller M, Kamenicky P, Drui D, et al. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(5):1623-30.
33. Feelders RA, Hofland LJ. Medical treatment of Cushing's disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(2):425-38.
34. Preda VA, Sen J, Karavitaki N, Grossman AB. THERAPY IN ENDOCRINE DISEASE: Etomidate in the management of hypercortisolaemia in Cushing's syndrome: a review. *European Journal of Endocrinology*. 2012;167(2):137-43.
35. Bertagna X, Pivonello R, Fleseriu M, Zhang Y, Robinson P, Taylor A, et al. LCI699, a potent 11 β -hydroxylase inhibitor, normalizes urinary cortisol in patients with Cushing's disease: results from a multicenter, proof-of-concept study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(4):1375-83.
36. Castinetti F, Brue T, Conte-Devolx B. The use of the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone in Cushing's syndrome. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2012;19(4):295-9.
37. Sheehan JM, Vance ML, Sheehan JP, Ellegala DB, Laws Jr ER. Radiosurgery for Cushing's disease after failed transsphenoidal surgery. *Journal of neurosurgery*. 2000;93(5):738-42.

38. Castinetti F, Nagai M, Dufour H, Kuhn J, Morange I, Jaquet P, et al. Gamma knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease. *European Journal of Endocrinology*. 2007;156(1):91-8.
39. Burtis C, Bruns D, editors. *Fundamentals of Clinical Chemistry* 6th Edition. 6 ed. Saunders Company 2007.
40. AC G. *Textbook of Medical Physiology*. 12 ed. Philadelphia: Saunders Company; 2012.
41. Junqueira LC, & Carneiro, J. *Basic Histology: Text and Atlas*: McGraw-Hill; 2013.
42. Turnbull AV, Rivier CL. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiological reviews*. 1999;79(1):1-71.
43. Rang HP DM, Ritter JM. *Glukokorticoids*. 5 ed 2003.
44. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(Supplement 3):S131-S9.
45. Mackie E. Osteoblasts: novel roles in orchestration of skeletal architecture. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2003;35(9):1301-5.
46. Weinstein RS, Manolagas SC. Apoptosis and osteoporosis. *The American journal of medicine*. 2000;108(2):153-64.
47. Harada S-i, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature*. 2003;423(6937):349.
48. Cadigan KM, Liu YI. Wnt signaling: complexity at the surface. *Journal of cell science*. 2006;119(3):395-402.
49. Bonner JF CC, Fitzsimmons A, Lindsay R. Osteoporosis. In: Delisa JA GB, editor. *Physical Medicine and Rehabilitation*. Philadelphia: Lippincott; 1998. p. 1453-74.
50. Brodsky B, Persikov AV. Molecular structure of the collagen triple helix. *Advances in protein chemistry*. 70: Elsevier; 2005. p. 301-39.
51. Plotkin LI, Manolagas SC, Bellido T. Transduction of cell survival signals by connexin-43 hemichannels. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(10):8648-57.
52. Kini U, Nandeesh B. *Physiology of bone formation, remodeling, and metabolism. Radionuclide and hybrid bone imaging*: Springer; 2012. p. 29-57.
53. Dimitriou R, Tsiridis E, Giannoudis PV. Current concepts of molecular aspects of bone healing. *Injury*. 2005;36(12):1392-404.
54. Hall BK. *Developmental and cellular skeletal biology*: Academic Press; 2013.

55. Hernández-Gil I, Gracia MAA, Pingarrón M, Jerez L. Physiological bases of bone regeneration II. The remodeling process. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006;11:E151-215.
56. Tekin Y, Bozdemir AE, Barutçuoğlu B. Osteoporoz tanısında kullanılan biyokimyasal göstergeler. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2005;3(2):73-83.
57. HASPOLAT K, SOKER M. KEMİGE AİT BİYOKİMYASAL DEĞERLER VE ONKOLOJİ. *Dicle TIP DERGİSİ (JOURNAL OF MEDICAL SCHOOL)*. 2002;100(29):3.
58. Kutsal Gökçe Y. Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri ve Histomorfometre. İstanbul; 1998.
59. Tanakol R, Gökçe-Kutsal Y. Fizyopatolojik Etmenler, Osteoporozda Kemik Kalitesi. Güneş Kitabevi, Ankara. 2004:3-70.
60. Gordon L, Pope T, Monen S. Value of vertebral X-rays in osteoporosis. *Journal of the South Carolina Medical Association (1975)*. 2001;97(3):102-5.
61. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced bone disease. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(1):62-70.
62. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax*. 2011;thx. 2011.160028.
63. Gonnelli S, Caffarelli C, Maggi S, Guglielmi G, Siviero P, Rossi S, et al. Effect of Inhaled Glucocorticoids and β 2 Agonists on Vertebral Fracture Risk in COPD Patients: The EOLO Study. *Calcified tissue international*. 2010;87(2):137-43.
64. Mazzantini M, Talarico R, Doveri M, Consensi A, Cazzato M, Bazzichi L, et al. Incident comorbidity among patients with rheumatoid arthritis treated or not with low-dose glucocorticoids: a retrospective study. *The Journal of rheumatology*. 2010;37(11):2232-6.
65. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with different types of oral corticosteroids and effect of termination of corticosteroids on the risk of fractures. *Calcified tissue international*. 2008;82(4):249-57.
66. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids. *Journal of internal medicine*. 2005;257(4):374-84.
67. Dovio A, Perazzolo L, Saba L, Termine A, Capobianco M, Bertolotto A, et al. High-dose glucocorticoids increase serum levels of soluble IL-6 receptor α and its ratio to soluble gp130: An additional mechanism for early increased bone resorption. *European journal of endocrinology*. 2006;154(5):745-51.
68. Majnik J, Szücs N, Patócs A, Tóth M, Balogh K, Varga I, et al. Effect of single doses of dexamethasone and adrenocorticotrop hormone on serum bone markers in

healthy subjects and in patients with adrenal incidentalomas and Cushing's syndrome. *Journal of endocrinological investigation*. 2004;27(8):747-53.

69. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporosis International*. 2007;18(10):1319-28.

70. Pierotti S, Gandini L, Lenzi A, Isidori AM. Pre-receptorial regulation of steroid hormones in bone cells: insights on glucocorticoid-induced osteoporosis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2008;108(3-5):292-9.

71. Rochefort G, Pallu S, Benhamou C-L. Osteocyte: the unrecognized side of bone tissue. *Osteoporosis international*. 2010;21(9):1457-69.

72. Abu EO, Horner A, Kusec V, Triffitt J, Compston J. The localization of the functional glucocorticoid receptor α in human bone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(2):883-9.

73. Cooper M, Walker E, Bland R, Fraser W, Hewison M, Stewart P. Expression and functional consequences of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in human bone. *Bone*. 2000;27(3):375-81.

74. Ueland T, Bollerslev J, Godang K, Muller F, Froland SS, Aukrust P. Increased serum osteoprotegerin in disorders characterized by persistent immune activation or glucocorticoid excess--possible role in bone homeostasis. *European Journal of Endocrinology*. 2001;145(6):685-90.

75. Camozzi V, Sanguin F, Albigier N, Scaroni C, Mantero F, Zaninotto M, et al. Persistent increase of osteoprotegerin levels after cortisol normalization in patients with Cushing's syndrome. *European journal of endocrinology*. 2010;162(1):85-90.

76. Lekva T, Bollerslev J, Kristo C, Olstad OK, Ueland T, Jemtland R. The glucocorticoid-induced leucine zipper gene (GILZ) expression decreases after successful treatment of patients with endogenous Cushing's syndrome and may play a role in glucocorticoid-induced osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(1):246-55.

77. Lekva T, Ueland T, Bøyum H, Evang JA, Godang K, Bollerslev J. TXNIP is highly regulated in bone biopsies from patients with endogenous Cushing's syndrome and related to bone turnover. *European journal of endocrinology*. 2012:EJE-11-1082.

78. Gross KL, Lu NZ, Cidlowski JA. Molecular mechanisms regulating glucocorticoid sensitivity and resistance. *Molecular and cellular endocrinology*. 2009;300(1-2):7-16.

79. Wang F-S, Wu R-W, Ko J-Y, Tai M-H, Ke H-C, Yeh D-W, et al. Heat shock protein 60 protects skeletal tissue against glucocorticoid-induced bone mass loss by regulating osteoblast survival. *Bone*. 2011;49(5):1080-9.

80. LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, Ballanti P, Adami S, Milani S, et al. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone and mineral*. 1990;8(1):39-51.
81. Tóth M, Grossman A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: lessons from Cushing's syndrome. *Clinical endocrinology*. 2013;79(1):1-11.
82. Tauchmanova L, Pivonello R, Di Somma C, Rossi R, De Martino MC, Camera L, et al. Bone demineralization and vertebral fractures in endogenous cortisol excess: role of disease etiology and gonadal status. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(5):1779-84.
83. Chiodini I, Morelli V, Masserini B, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Viti R, et al. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(9):3207-14.
84. Fütő L, Tőke J, Patocs A, Szappanos A, Varga I, Gláz E, et al. Skeletal differences in bone mineral area and content before and after cure of endogenous Cushing's syndrome. *Osteoporosis International*. 2008;19(7):941-9.
85. 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.
86. Eerden A, Heijer Md, Oyen W, Hermus A. Cushing's syndrome and bone mineral density: lowest Z scores in young patients. 2007.
87. Godang K, Ueland T, Bollerslev J. Decreased bone area, bone mineral content, formative markers, and increased bone resorptive markers in endogenous Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 1999;141(2):126-31.
88. Kristo C, Jemtland R, Ueland T, Godang K, Bollerslev J. Restoration of the coupling process and normalization of bone mass following successful treatment of endogenous Cushing's syndrome: a prospective, long-term study. *European journal of endocrinology*. 2006;154(1):109-18.
89. Lodish MB, Hsiao H-P, Serbis A, Sinaii N, Rothenbuhler A, Keil MF, et al. Effects of Cushing disease on bone mineral density in a pediatric population. *The Journal of pediatrics*. 2010;156(6):1001-5.
90. Acharya SV, Gopal RA, Lila A, Menon PS, Bandgar TR, Shah NS. Bone age and factors affecting skeletal maturation at diagnosis of paediatric Cushing's disease. *Pituitary*. 2010;13(4):355-60.
91. Buckley L. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-induced osteoporosis. Recommendations for the treatment and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis 2001 update. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1496-503.

92. Scillitani A, Mazziotti G, Di Somma C, Moretti S, Stigliano A, Pivonello R, et al. Treatment of skeletal impairment in patients with endogenous hypercortisolism: when and how? *Osteoporosis International*. 2014;25(2):441-6.
93. Randazzo ME, Grossrubatscher E, Ciaramella PD, Vanzulli A, Loli P. Spontaneous recovery of bone mass after cure of endogenous hypercortisolism. *Pituitary*. 2012;15(2):193-201.
94. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2006;17(4):144-9.
95. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2007;18(10):1319-28.
96. Mazziotti G, Bilezikian J, Canalis E, Cocchi D, Giustina A. New understanding and treatments for osteoporosis. *Endocrine*. 2012;41(1):58-69.
97. Weinstein RS, Jia D, Powers CC, Stewart SA, Jilka RL, Parfitt AM, et al. The skeletal effects of glucocorticoid excess override those of orchidectomy in mice. *Endocrinology*. 2004;145(4):1980-7.
98. Mazziotti G, Giustina A. Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion. *Nature reviews Endocrinology*. 2013;9(5):265-76.
99. Bismuth E, Chevenne D, Czernichow P, Simon D. Moderate deterioration in glucose tolerance during high-dose growth hormone therapy in glucocorticoid-treated patients with juvenile idiopathic arthritis. *Hormone research in paediatrics*. 2010;73(6):465-72.
100. Mazziotti G, Gazzaruso C, Giustina A. Diabetes in Cushing syndrome: basic and clinical aspects. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2011;22(12):499-506.
101. Di Somma C, Colao A, Pivonello R, Klain M, Faggiano A, Tripodi FS, et al. Effectiveness of chronic treatment with alendronate in the osteoporosis of Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48(5):655-62.
102. Tauchmanova L, Pivonello R, Di Somma C, Rossi R, De Martino MC, Camera L, et al. Bone demineralization and vertebral fractures in endogenous cortisol excess: role of disease etiology and gonadal status. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(5):1779-84.
103. Carpinteri R, Porcelli T, Mejia C, Patelli I, Bilezikian JP, Canalis E, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis and parathyroid hormone. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(7 Suppl):16-21.

104. McClung M, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davison KS, Dian L, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *The American journal of medicine*. 2013;126(1):13-20.
105. Rizzoli R, Adachi J, Cooper C, Dere W, Devogelaer J-P, Diez-Perez A, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcified tissue international*. 2012;91(4):225-43.
106. Herrera A, Lobo-Escolar A, Mateo J, Gil J, Ibarz E, Gracia L. Male osteoporosis: A review. *World journal of orthopedics*. 2012;3(12):223-34.
107. Hadji P. The evolution of selective estrogen receptor modulators in osteoporosis therapy. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2012;15(6):513-23.
108. D'Amelio P, Isaia GC. The use of raloxifene in osteoporosis treatment. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2013;14(7):949-56.
109. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2009;361(8):756-65.
110. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis international*. 2013;24(1):23-57.
111. Esbrit P, Alcaraz MJ. Current perspectives on parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein (PTHrP) as bone anabolic therapies. *Biochemical pharmacology*. 2013;85(10):1417-23.
112. Sindel D. Günümüzde ve Gelecekte Osteoporoz Tedavisi. *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2013;59(4).
113. Das S, Crockett JC. Osteoporosis - a current view of pharmacological prevention and treatment. *Drug design, development and therapy*. 2013;7:435-48.
114. Cianferotti L, D'Asta F, Brandi ML. A review on strontium ranelate long-term antifracture efficacy in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. 2013;5(3):127-39.
115. Lippuner K. The future of osteoporosis treatment—a research update. *Swiss Med Wkly*. 2012;142(14):1-11.
116. Padhi D, Jang G, Stouch B, Fang L, Posvar E. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011;26(1):19-26.
117. Padhi D, Allison M, Kivitz AJ, Gutierrez MJ, Stouch B, Wang C, et al. Multiple doses of sclerostin antibody romosozumab in healthy men and postmenopausal women

with low bone mass: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;54(2):168-78.

118. Gelb BD, Shi G-P, Chapman HA, Desnick RJ. Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. *Science (New York, NY)*. 1996;273(5279):1236-8.

119. Ng KW. Potential role of odanacatib in the treatment of osteoporosis. *Clinical interventions in aging*. 2012;7:235.

120. Deal C. Future therapeutic targets in osteoporosis. *Current opinion in rheumatology*. 2009;21(4):380-5.

121. Das S, Crockett JC. Osteoporosis—a current view of pharmacological prevention and treatment. *Drug design, development and therapy*. 2013;7:435.

122. Valassi E, Santos A, Yaneva M, et al., The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience—baseline demographic and clinical characteristics, *Eur J Endocrinol*, 2011;165:383–92

123. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, et al., Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure, *J Clin Endocrinol Metab*, 1999;84:2664–72.

124. Mancini T, Doga M, Mazziotti G, Giustina A. Cushing's syndrome and bone. *Pituitary* 2004; 7: 249-252.

125. Kawamata A, Iihara M, Okamoto T, Obara T. Bone mineral Density before and after surgical cure of Cushing's syndrome due to adrenocortical adenoma: prospective study. *World J Surg* 2008; 32: 890-896.

126. Di Somma C, Colao A, Pivonello R, et al. Effectiveness of chronic treatment with alendronate in the osteoporosis of Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 655-662.

127. Kaltsas G, Makras P. Skeletal diseases in Cushing's syndrome: osteoporosis versus arthropathy. *Neuroendocrinology* 2010; 92 Suppl 1: 60-64.

128. Zilio M1, Barbot M, et al. Diagnosis and complications of Cushing's disease: gender-related differences. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Mar;80(3):403-10. doi: 10.1111/cen.12299. Epub 2013 Sep 4.

129. Liu X, Zhu X, Zeng M, et al. Gender-Specific Differences in Clinical Profile and Biochemical Parameters in Patients with Cushing's Disease: A Single Center Experience. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:949620.

130. Pecori Giralaldi F1, Moro M, Cavagnini F, et al. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Apr;88(4):1554-8.

131. Yamauchi M, Yamaguchi T, Nawata K, et al. Increased low-density lipoprotein cholesterol level is associated with non-vertebral fractures in postmenopausal women. *Endocrine*. 2015 Feb;48(1):279-86.
132. Lee, SH, Park, BM, Song KS, et al. Risk Factors for Osteoporotic Vertebral Fracture in Cushing Syndrome. *J Korean Soc Spine Surg*. 2017 Mar;24(1):1-6.
133. Cansu BG, Atılgan S, et al. Which type 2 diabetes mellitus patients should be screened for subclinical Cushing's syndrome? *Hormones* 2017, 16(1):22-32.
134. Zografos GN, Perysinakis I, Vassilatou E. Subclinical Cushing's syndrome: Current concepts and trends. *Hormones* 2014, 13(3):323-337.
135. Steffensen C, Bak AM, Rubeck KZ, Jørgensen JO. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:1-5.
136. Beauregard C, Dickstein G, Lacroix A. Classic and recent etiologies of Cushing's syndrome: diagnosis and therapy. *Treat Endocrinol*. 2002;1(2):79-94.
137. Katznelson L, Bogan JS, Trob JR, Schoenfeld DA, Hedley-Whyte ET, Hsu DW, et al. Biochemical assessment of Cushing's disease in patients with corticotroph macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(5):1619-23.
138. Blevins LS Jr, Christy JH, Khajavi M, Tindall GT. Outcomes of therapy for Cushing's disease due to adrenocorticotropin-secreting pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(1):63-7.
139. Woo YS, Isidori AM, Wat WZ, Kaltsas GA, Afshar F, Sabin I, et al. Clinical and biochemical characteristics of adrenocorticotropin-secreting macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4963-9.
140. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1526-40.
141. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2006;367(9522):1605-17.
142. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A. Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(1):135-49.
143. Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, Gomez MT, Doppman JL, Cutler GB Jr, et al. Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation, diagnosis, and therapy. *N Engl J Med*. 1994;331(10):629-36.
144. Faje A. Cushing's and Osteoporosis. (<https://csrf.net/doctors-articles/recovery/cushings-and-osteoporosis/> 30.12.2018 tarihinde ziyaret edildi.)
145. Kaltsas G, Makras P. Skeletal diseases in Cushing's syndrome: osteoporosis versus arthropathy. *Neuroendocrinology* 2010; 92 Suppl 1: 60-64.

146. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. The Lancet. 2006;367(9522):1605-17.

