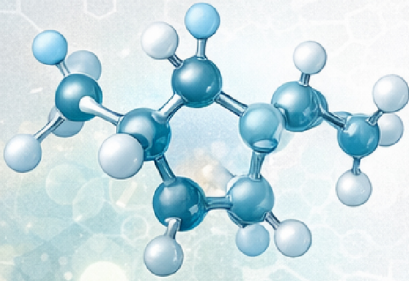


ENDOKRİNOLOJİ *ve* METABOLİZMA HASTALIKLARI ALANINDA ÖZGÜN KONULAR



Editör
BAŞAK HANEDAN

BİDGE Yayınları

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Alanında Özgün Konular

Editör: BAŞAK HANEDAN

ISBN: 978-625-372-990-5

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2025-12-25

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İÇİNDEKİLER

CUSHING SYNDROME	1
<i>ONOUR CHASAN</i>	
DİSLİPİDEMİ	12
<i>MEHMET BELER, ERHAN ÖNALAN</i>	
CUSHİNG SENDROMU	26
<i>MEHMET BELER, ERHAN ÖNALAN</i>	

BÖLÜM 1

Recent Updates in Cushing Syndrome

ONOUR CHASAN¹

Introduction

Cushing syndrome was first described in 1912 by Harvey Cushing (Cushing, 1964). Cushing syndrome is associated with high plasma cortisol levels (Nieman et al., 2025). Prolonged excess cortisol leads to numerous morbidities, these include diabetes, hypertension, dyslipidemia, bone loss, fractures, cardiovascular diseases, thromboembolism, and increased susceptibility to infections (Pivonello et al., 2016). Moreover, mortality is increased 2-fold relative to the general population (Dekkers et al., 2013).

Epidemiology and Etiology

Cushing syndrome is divided into exogenous and endogenous forms, with the exogenous form being the most common (Gadelha, Gatto, Wildemberg, & Fleseriu, 2023). The long-term use of glucocorticoids administered for immunosuppression in the treatment of various diseases leads to exogenous Cushing syndrome (Lacroix, Feelders, Stratakis, & Nieman, 2015).

¹Endocrinology and Metabolism Specialist, Orcid: 0000-0001-5755-3704

Endogenous Cushing syndrome is rare, with an incidence of 1.8 to 3.2 cases per million people annually (Bolland et al., 2011; Wengander, Trimpou, Papakokkinou, & Ragnarsson, 2019).

Based on adrenocorticotrophic hormone (ACTH), endogenous Cushing syndrome is classified as ACTH-dependent or ACTH-independent. ACTH-dependent Cushing syndrome occurs in 70–80% of cases, whereas ACTH-independent Cushing syndrome occurs in 20–30% (Gadelha et al., 2023). The most common cause of ACTH-dependent Cushing syndrome is ACTH-secreting pituitary adenomas, which occur in 85% of cases and are referred to as Cushing disease. Tumors that secrete ACTH outside the pituitary gland are termed ectopic Cushing syndrome and occur for 15% of ACTH-dependent cases (Nieman et al., 2025). Cushing syndrome caused by pituitary or adrenal disease occurs 3–4 times more often in women than in men, whereas ectopic Cushing syndrome affects men and women equally (Reincke & Fleseriu, 2023).

In Cushing disease, most pituitary tumors are microadenomas (< 10 mm), macroadenomas ($\geq$ 10 mm) occur in only about 4–10% (Katznelson et al., 1998). Among all cases of Cushing syndrome, cortisol-secreting adenomas account for 20.9%, primary bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia for 6.2%, primary pigmented nodular adrenocortical hyperplasia for 1.8%, and adrenocortical carcinoma for 1%, while other causes are very rare (Zhou et al., 2019). Ectopic Cushing syndrome most commonly originates from a lung site, lung neuroendocrine tumors account for more than 25% of cases, followed by small-cell lung carcinoma (20%), thymic neuroendocrine tumors (11%), pancreatic neuroendocrine tumors (8%), medullary thyroid carcinoma (6%), and pheochromocytomas (5%) and others (Isidori & Lenzi, 2007). In approximately 19% of patients, the ectopic source cannot be identified (Ilias et al., 2005).

Clinical Features, Comorbidities and Complications

Clinical features vary among individual with Cushing syndrome, and signs and symptoms occur with differing frequencies. The clinical signs include moon face, facial plethora, cervical fat pad, central obesity, hirsutism, acne, hair thinning, edema, ecchymosis, and purple striae. Recent weight gain, overweight, and obesity are frequently observed. Impaired glucose tolerance or diabetes, hypertension, and dyslipidemia are metabolic disturbances that occur as a result of prolonged cortisol excess. Bone health is impaired; osteopenia, osteoporosis, and bone fractures occur. It also affects the muscular system, leading to muscle weakness. Cognitive impairment and psychiatric disturbances also occur. Both genders may experience loss of libido (Braun et al., 2019).

Cushing syndrome leads to numerous severe and potentially fatal acute complications, including cardiovascular, thromboembolic, and infectious events. Acute myocardial infarction represents a cardiovascular complication of CS, stroke may also develop (Dekkers et al., 2013; Schernthaner-Reiter et al., 2021). Hypercoagulability is increased, and deep venous thrombosis and pulmonary embolism may develop (Dekkers et al., 2013; Rudman et al., 2025; Schernthaner-Reiter et al., 2021). Hypokalemia may also develop (Schernthaner-Reiter et al., 2021).

Due to the immunosuppressive effects of cortisol, susceptibility to opportunistic and common acquired infections is increased (Hasenmajer et al., 2020), which may lead to fatal complications (Dekkers et al., 2013; Schernthaner-Reiter et al., 2021).

Diagnosis

The Endocrine Society guideline recommends performing screening tests, personalized to the individual patient, to avoid false-positive and false-negative results (Fleseriu et al., 2021; Nieman et al., 2008).

These tests include the 1-mg overnight dexamethasone suppression test (1-mg DST), 24-hour urinary free cortisol (UFC) measurement, and late-night salivary cortisol (LNSC) assessment. When Cushing syndrome is clinically suspected, a careful evaluation of glucocorticoid use should be undertaken first, and exogenous Cushing syndrome must be excluded. Subsequently, for biochemical assessment, initial tests—1-mg DST, UFC, or LNSC—should be performed. 2 to 3 measures are recommended to diagnose Cushing syndrome. UFC and LNSC should be repeated 2 times because of significant inpatient variability that can lead to false-positive or false-negative results (Fleisher et al., 2021; Nieman et al., 2008).

If two of the three screening tests are positive, Cushing syndrome is confirmed. In cases of high clinical suspicion with normal or discordant test findings, second-step dynamic tests, including the desmopressin stimulation test or the combined 2-day low-dose dexamethasone–CRH stimulation test, should be performed, or referral to a specialized center should be considered (Reincke & Fleisher, 2023).

After confirming Cushing syndrome, ACTH levels are measured to differentiate ACTH-dependent from ACTH-independent causes. If ACTH levels are < 10 pg/mL, ACTH-independent Cushing syndrome is indicated, and adrenal causes are investigated. The adrenal glands are evaluated using computed tomography or magnetic resonance imaging. Results showing ACTH values between 10 and 20 pg/mL do not allow definitive classification and therefore require reevaluation. This pattern may be observed in mild adrenal Cushing syndrome; if laboratory and clinical findings are consistent with Cushing syndrome, an ACTH-dependent cause should be considered. ACTH concentration is >20 pg/mL, ACTH-dependent causes of Cushing syndrome are investigated. At this stage, imaging studies are performed, and

pituitary magnetic resonance imaging is obtained. If an adenoma is present and measures ≥ 10 mm, Cushing disease is considered confirmed (Gadelha et al., 2023).

Pituitary adenomas measuring < 6 mm, or cases in which no adenoma is visualized, are evaluated with bilateral inferior petrosal sinus sampling (BIPSS). In adenomas measuring 6–9 mm, although expert opinions vary, BIPSS is favored by most clinicians (Hayes & Grossman, 2022).

BIPSS is the gold standard for distinguishing pituitary Cushing syndrome from ectopic Cushing syndrome (Fleseriu et al., 2021). In BIPSS, a central-to-peripheral ACTH ratio of ≥ 2 at baseline or ≥ 3 after stimulation is compatible with Cushing disease, whereas a ratio of < 2 at baseline or < 3 after stimulation is compatible with ectopic Cushing syndrome (Hayes & Grossman, 2022). BIPSS was initially performed using CRH; likewise, desmopressin demonstrates comparable diagnostic performance (Valizadeh, Ahmadi, Ebadinejad, Rahmani, & Abiri, 2022). If BIPSS is not available, high-dose dexamethasone suppression, CRH, or desmopressin tests may be used; however, their sensitivity and specificity are lower when used alone, and they should be combined with additional imaging studies (Gadelha et al., 2023).

If BIPSS is in favor of ectopic Cushing syndrome, the initial studies for tumor localization include computed tomographic evaluation of the neck, thorax, and abdomen. Gallium-68 DOTATATE positron emission tomography has higher sensitivity for tumor detection compared with computed tomographic imaging (Reincke & Fleseriu, 2023).

Treatment

The first-line treatment for all forms of Cushing syndrome is surgery directed at the tissue that secretes excess ACTH or cortisol (Nieman et al., 2015).

Medical therapy is used for persistent or recurrent disease after surgery, during the interval before radiotherapy becomes fully effective for Cushing Disease, or as first-line treatment in severe hypercortisolism requiring rapid control (Feelders et al., 2019; Nieman et al., 2015).

Steroidogenesis inhibitors can be used in all forms of endogenous Cushing syndrome, these include ketoconazole, levoketoconazole, metyrapone, mitotane, etomidate and osilodrostat (Feelders et al., 2019; Nieman et al., 2015; Varlamov, Han, & Fleseriu, 2021).

Etomidate is highly effective in reducing cortisol levels in severe hypercortisolism; however, due to its sedative properties, its use should be restricted to intensive care settings (Preda, Sen, Karavitaki, & Grossman, 2012).

The use of mitotane is limited because of significant adverse effects and it is used as adjuvant therapy in adrenocortical carcinoma (Ruggiero et al., 2022).

If Cushing disease does not achieve remission after surgery or recurs, repeat transsphenoidal surgery is suggested, particularly in patients with evidence of incomplete resection or a residual pituitary lesion on imaging (Fleseriu et al., 2021; Nieman et al., 2008). In Cushing disease, cabergoline and pasireotide can be used in cases of mild hypercortisolism. (Pivonello, De Leo, Cozzolino, & Colao, 2015).

Mifepristone, a glucocorticoid receptor blocker, can be used in all forms of Cushing syndrome. (Molitch, 2022).

Radiotherapy/radiosurgery is used as a second-line treatment in persistent or recurrent Cushing disease after unsuccessful surgery (Fleseriu et al., 2021; Katznelson, 2022).

Bilateral adrenalectomy is an treatment option for patients with occult or metastatic ectopic ACTH secretion, or for those with severe, life-threatening ACTH-dependent disease that can not be rapidly controlled with medical therapy (Nieman et al., 2015).

Conclusion

Endogenous Cushing syndrome is a rare condition; however, it constitutes a significant cause of morbidity and mortality. Therefore, timely and accurate diagnosis, as well as appropriate treatment, are essential for improving patient outcomes.

References

- Bolland, M. J., Holdaway, I. M., Berkeley, J. E., Lim, S., Dransfield, W. J., Conaglen, J. V., . . . Toomath, R. J. (2011). Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand. *CLINICAL ENDOCRINOLOGY*, 75(4), 436-442.
- Braun, L. T., Riester, A., Obwald-Kopp, A., Fazel, J., Rubinstein, G., Bidlingmaier, M., . . . Reincke, M. (2019). Toward a diagnostic score in Cushing's syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 766.
- Cushing, H. (1964). The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Journal of Neurosurgery*, 21(4), 318-347.
- Dekkers, O. M., Horváth-Puhó, E., Jørgensen, J. O. L., Cannegieter, S. C., Ehrenstein, V., Vandenbroucke, J. P., . . . Sørensen, H. T. (2013). Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(6), 2277-2284.
- Feelders, R. A., Newell-Price, J., Pivonello, R., Nieman, L. K., Hofland, L. J., & Lacroix, A. (2019). Advances in the medical treatment of Cushing's syndrome. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 7(4), 300-312.
- Fleseriu, M., Auchus, R., Bancos, I., Ben-Shlomo, A., Bertherat, J., Biermasz, N. R., . . . Carmichael, J. D. (2021). Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 9(12), 847-875.
- Gadelha, M., Gatto, F., Wildemberg, L. E., & Fleseriu, M. (2023). Cushing's syndrome. *The Lancet*, 402(10418), 2237-2252.
- Hasenmajer, V., Sbardella, E., Sciarra, F., Minnetti, M., Isidori, A. M., & Venneri, M. A. (2020). The immune system in Cushing's syndrome. *Trends in endocrinology &*

metabolism, 31(9), 655-669.

- Hayes, A. R., & Grossman, A. B. (2022). Distinguishing Cushing's disease from the ectopic ACTH syndrome: Needles in a haystack or hiding in plain sight? *Journal of Neuroendocrinology*, 34(8), e13137.
- Ilias, I., Torpy, D. J., Pacak, K., Mullen, N., Wesley, R. A., & Nieman, L. K. (2005). Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(8), 4955-4962.
- Isidori, A. M., & Lenzi, A. (2007). Ectopic ACTH syndrome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 51, 1217-1225.
- Katznelson, L. (2022). Role of radiation in the treatment of Cushing disease. *Pituitary*, 25(5), 740-742.
- Katznelson, L., Bogan, J. S., Trob, J. R., Schoenfeld, D. A., Hedley-Whyte, E. T., Hsu, D. W., . . . Klibanski, A. (1998). Biochemical assessment of Cushing's disease in patients with corticotroph macroadenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(5), 1619-1623.
- Lacroix, A., Feelders, R. A., Stratakis, C. A., & Nieman, L. K. (2015). Cushing's syndrome. *The Lancet*, 386(9996), 913-927.
- Molitch, M. E. (2022). Glucocorticoid receptor blockers. *Pituitary*, 25(5), 733-736.
- Nieman, L. K., Biller, B. M., Findling, J. W., Murad, M. H., Newell-Price, J., Savage, M. O., & Tabarin, A. (2015). Treatment of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(8), 2807-2831.
- Nieman, L. K., Biller, B. M., Findling, J. W., Newell-Price, J., Savage, M. O., Stewart, P. M., & Montori, V. M. (2008).

- The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(5), 1526-1540.
- Nieman, L. K., Castinetti, F., Newell-Price, J., Valassi, E., Drouin, J., Takahashi, Y., & Lacroix, A. (2025). Cushing syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 11(1), 4.
- Pivonello, R., De Leo, M., Cozzolino, A., & Colao, A. (2015). The treatment of Cushing's disease. *Endocrine reviews*, 36(4), 385-486.
- Pivonello, R., Isidori, A. M., De Martino, M. C., Newell-Price, J., Biller, B. M., & Colao, A. (2016). Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 4(7), 611-629.
- Preda, V. A., Sen, J., Karavitaki, N., & Grossman, A. B. (2012). Therapy in endocrine disease: etomidate in the management of hypercortisolaemia in Cushing's syndrome: a review. *European Journal of Endocrinology*, 167(2), 137-143.
- Reincke, M., & Fleseriu, M. (2023). Cushing syndrome: a review. *Jama*, 330(2), 170-181.
- Rudman, Y., Michaelis, M., Shimon, I., Dotan, I., Shochat, T., Kushnir, S., . . . Akirov, A. (2025). Can we predict the risk of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: a nationwide cohort analysis. *Pituitary*, 28(1), 10.
- Ruggiero, E., Tizianel, I., Caccese, M., Lombardi, G., Pambuku, A., Zagonel, V., . . . Ceccato, F. (2022). Advanced adrenocortical carcinoma: from symptoms control to palliative care. *Cancers*, 14(23), 5901.
- Schernthaner-Reiter, M. H., Siess, C., Micko, A., Zauner, C., Wolfsberger, S., Scheuba, C., . . . Luger, A. (2021). Acute and life-threatening complications in Cushing syndrome: prevalence, predictors, and mortality. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(5), e2035-e2046.

- Valizadeh, M., Ahmadi, A. R., Ebadinejad, A., Rahmani, F., & Abiri, B. (2022). Diagnostic accuracy of bilateral inferior petrosal sinus sampling using desmopressin or corticotropin-releasing hormone in ACTH-dependent Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 23(5), 881-892.
- Varlamov, E. V., Han, A. J., & Fleseriu, M. (2021). Updates in adrenal steroidogenesis inhibitors for Cushing's syndrome—a practical guide. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 35(1), 101490.
- Wengander, S., Trimpou, P., Papakokkinou, E., & Ragnarsson, O. (2019). The incidence of endogenous Cushing's syndrome in the modern era. *CLINICAL ENDOCRINOLOGY*, 91(2), 263-270.
- Zhou, J., Zhang, M., Bai, X., Cui, S., Pang, C., Lu, L., . . . Xing, B. (2019). Demographic Characteristics, Etiology, and Comorbidities of Patients with Cushing's Syndrome: A 10-Year Retrospective Study at a Large General Hospital in China. *International journal of endocrinology*, 2019(1), 7159696.

BÖLÜM 2

DİSLİPİDEMI

Mehmet BELER¹
Erhan ÖNALAN²

A. ATEROSKLEROTİK KARDİYOVASKÜLER HASTALIK (ASCVD) RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

• Kardiyovasküler riskin bütüncül olarak değerlendirilmesi, riski artıran etkenlerin belirlenmesi, ilişkili semptom ve bulguların gözden geçirilmesi ve uygun tanısal incelemelerin başlatılması önerilir.

Kardiyovasküler Riskin Değerlendirilmesi

• 40 yaş üzerindeki asemptomatik erkeklerde ve 50 yaş üzerindeki kadınlarda ya da postmenopozal dönemde, kardiyovasküler risk faktörlerini belirlemek amacıyla lipid profili taraması yapılması düşünülmelidir (Mach & ark., 2019: 111).

¹ Uzman Doktor, Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Aile Hekimliği, Orcid: 0000-0003-0690-5866

² Doçent Doktor, Fırat Üniversitesi, İç Hastalıkları, Orcid: 0000-0001-5395-0390

– ASCVD riski zaman içinde değişkenlik gösterdiğinden, düzenli aralıklarla yeniden değerlendirme yapılması önemlidir.

– Risk değerlendirmesi için çeşitli skortlama sistemleri bulunmaktadır.

→ Tercihen, risk değerlendirmesinin ÷lkeye özğü epidemiyolojik veriler ve toplum risk profilleri temel alınarak yapılması önerilir.

– Sistemik Koroner Risk Tahmin (SCORE) sistemi (Mach & ark., 2019: 111 , HeartScore, n.d.: 1)

→ Avrupa toplumlarında kullanım için geçerliliğı gösterilmiştir.

– ASCVD risk hesaplayıcısı (ASCVD Risk Estimator, n.d.: 1)

→ Kafkas ve Afrika kökenli Amerikalı pop÷lasyonlarda doğrulanmıştır.

– Ailede ailesel dislipidemi veya erken yaşıta ortaya çıkan ölümc÷l ya da ölümc÷l olmayan kardiyovask÷ler hastalık öyküsü varsa, daha genç bireylerde de tarama yapılması göz önünde bulundurulmalıdır.

Kardiyovask÷ler Risk Kategorileri (Mach & ark., 2019: 111)

Çok Yüksek Risk Grubu

→ Belgelendirilmiş ASCVD varlığı

Bu gruba aşağıdaki klinik durumlar dâhildir:

• Akut koroner sendrom (AKS) öyküsü

• Kronik koroner sendrom

• Perkütan koroner girişim (PCI) veya koroner arter bypass greft ameliyatı (CABG) geçirmiş olmak

- İnme veya geçici iskemik atak (GİA) öyküsü
- Periferik arter hastalığı
- Koroner anjiyografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ya da karotis ultrasonunda anlamlı aterosklerotik plak saptanması

→ Hedef organ hasarı eşlik eden diabetes mellitus (DM)

Örnek: mikroalbüminüri, retinopati, nöropati; ayrıca üç veya daha fazla majör risk faktörünün bulunması (hipertansiyon, sigara, obezite, sedanter yaşam tarzı, ileri yaş gibi—“risk artırıcı faktörler” bölümüne bakınız) veya 20 yılı aşan erken başlangıçlı tip 1 DM varlığı.

→ Şiddetli kronik böbrek hastalığı (KBH)

Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) $<30 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$.

→ SCORE $\geq 10\%$

→ Ailesel hiperkolesterolemi (AH)

Eşlik eden ASCVD varlığı veya ek bir majör risk faktörünün bulunması durumunda çok yüksek risk grubuna girer.

Yüksek Risk Grubu

→ Belirgin derecede yüksek tek risk faktörleri

- Total kolesterol (TK) $>8 \text{ mmol/L}$
- LDL-kolesterol $>4.9 \text{ mmol/L}$
- Kan basıncı $\geq 180/110 \text{ mmHg}$
- Majör ek risk faktörü olmayan ailesel hiperkolesterolemi

→ Hedef organ hasarı olmayan DM, ancak hastalık süresinin ≥ 10 yıl olması veya başka bir risk faktörünün eklenmesi

→ Orta dereceli KBH

eGFR 30–59 mL/dk/1.73 m².

→ SCORE $\geq 5\%$ ve $< 10\%$

Orta Risk Grubu

→ Genç hastalarda DM varlığı

Tip 1 DM < 35 yaş veya Tip 2 DM < 50 yaş başlangıcı olup, hastalık süresi < 10 yıl olan ve ek risk faktörü bulunmayan bireyler bu gruba girer.

→ SCORE $\geq 1\%$ ve $< 5\%$

Düşük Risk Grubu

→ SCORE $< 1\%$ olan bireyler düşük kardiyovasküler risk kategorisinde değerlendirilir.

ASCVD İçin Risk Artırıcı Faktörlerin Değerlendirilmesi(Mach & ark., 2019: 111)

- Kronik tütün kullanımı veya pasif dumana maruz kalma
- Diabetes mellitus
- Fiziksel aktivite yetersizliği
- Metabolik sendrom veya obezite
- Psikososyal stres veya sosyal yoksunluk
- Ailede erken başlangıçlı kardiyovasküler hastalık öyküsü (erkeklerde < 55 yaş, kadınlarda < 60 yaş)
- Preeklampsi veya erken menopoz öyküsü
- Kronik immün aracılı inflamatuvar hastalıklar
- Majör psikiyatrik bozukluklar
- HIV enfeksiyonu için tedavi görmek
- Kronik böbrek hastalığı

- Atrial fibrilasyon
- Sol ventrikül hipertrofisi
- Obstrüktif uyku apne sendromu
- Alkole bağı olmayan yağlı karaciğer hastalığı

Semptom ve Bulgular

- Ksantomlar
 - Tendonlarda, tüberoeruptif özellikte veya avuç içinde yerleşimli olabilir.
- Arcus cornealis
 - Özellikle 45 yaşından önce saptanması, ailesel hiperkolesterolemi (AH) açısından ipucu sağlayabilir (Mach & ark.,2019: 111)
- Ayak bileği-kol indeksi <0.9
 - Değerin 0.9'un altında olması periferik arter hastalığını düşündürebilir (Grundy & ark., 2018: e1082).

B.HASTALIK YÖNETİMİ

Tanısal Değerlendirmeler (Mach & ark., 2019: 111Burgess & ark., 2018: 619, Ridker & ark., 2009:1175, Therapeutic Guidelines Limited, 2018:1)

Kan Tetkikleri

- Lipid Profili
 - Total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerini içerir.
 - Açlık ve tokluk ölçümleri arasında klinik açıdan anlamlı bir fark olmamakla birlikte; belirgin hipertrigliseridemi (>4.5 mmol/L), daha önce hiperlipidemi öyküsü olan hastalar veya ailesel

lipid bozukluğu şüphesi bulunan bireylerde açlık örneği tercih edilebilir.

→ Non-HDL kolesterol = Total kolesterol – HDL-kolesterol.

- Apolipoprotein B (ApoB)

→ Trigliserid yüksekliği, DM, obezite, metabolik sendrom veya çok düşük LDL düzeylerinin bulunduğu bireylerde non-HDL kolesterole kıyasla daha uygun bir belirteç olarak değerlendirilebilir.

- Lipoprotein(a) [Lp(a)]

→ Mümkünse her yetişkin bireyde yaşam boyu en az bir kez ölçülmesi önerilir.

→ 430 nmol/L üzerindeki düzeyler, heterozigot ailesel hiperkolesterolemi ile benzer düzeyde yaşam boyu ASCVD riski taşır.

- Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP)

→ >2 mg/L olan değerler artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir.

- Karaciğer fonksiyon testleri ve kreatin kinaz

→ Tedavi öncesi bazal düzeyleri belirlemek amacıyla istenir.

- Ailesel hiperkolesterolemi şüphesinde genetik analiz

→ LDL reseptörü, ApoB veya PCSK9 genlerindeki fonksiyonel mutasyonların belirlenmesi için DNA temelli incelemeler yapılabilir.

Kardiyovasküler Görüntüleme

Düşük veya orta risk kategorisindeki bireylerde, ASCVD riskini yeniden sınıflandırmak amacıyla görüntüleme yöntemleri kullanılabilir.

- Bilgisayarlı tomografi anjiyografi

→ Koroner arter kalsiyum (CAC) skorunun ve plak yapısının değerlendirilmesini sağlar.

→ CAC >100 Agatston veya koroner lümen darlığının %50'nin üzerinde olması, ASCVD riskinin daha yüksek olduğuna işaret eder.

- Karotis veya femoral arter ultrasonu

→ Aterosklerotik plakların veya intima-media kalınlığının değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Sekonder Dislipidemiye Yönelik İncelemeler

- HbA1c ve tiroid fonksiyon testleri

→ Tip 2 diabetes mellitus ve hipotiroidiyi ekarte etmek amacıyla istenir.

TEDAVİ (Mach & ark., 2019: 111)

- Uygulanacak tedavi yaklaşımının yoğunluğu, hastanın başlangıç LDL düzeyine ve ASCVD için taşıdığı risk faktörlerine göre belirlenir.

- LDL-C ve ApoB içeren lipoproteinlerin düşürülmesi, kardiyovasküler olay riskini anlamlı ölçüde azaltır.

- Ailesel hiperkolesterolemi (AH) tanısının konulması, daha agresif bir tedavi stratejisini gerektirir.

- Tanıda kullanılan ölçütler:

- Dutch Lipid Clinic Network kriterleri

- Simon Broome kriterleri

- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri

- Kardiyovasküler risk düzeyi ne olursa olsun, tüm bireylere kalp sağlığını destekleyen yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir.

- Sağlıklı beslenme:
 - Tam tahıllar, sebzeler, meyveler, balık açısından zengin; doymuş yağ oranı düşük beslenme düzeni önerilir.
- Fiziksel aktivite:
 - Haftada en az 150 dakika orta şiddette veya 75 dakika yüksek şiddette egzersiz yapılması tavsiye edilir.
- Sigaranın bırakılması
- Alkol tüketiminin sınırlandırılması
- BKI'nın 20–25 kg/m² aralığında tutulması; bel çevresinin erkeklerde <94 cm, kadınlarda <80 cm olması hedeflenmelidir.

Farmakolojik tedavi (Tablo 1)

- Birinci basamak ilaç tedavisi statinlerdir.
- Yüksek ve çok yüksek riskli gruplar için yüksek yoğunluklu statin; düşük ve orta riskli gruplar için orta yoğunluklu statin düşünülmelidir.

Tablo 1. Lipid düşürücü ajanların önerilen dozları

Lipid Düşürücü Ajan	Önerilen Dozlar	Uygulama Yolu
Statinler	Orta yoğunluklu statin: LDL-C düşüşü %30–49 Yüksek yoğunluklu statin: LDL-C düşüşü >%50	
Rosuvastatin	5–10 mg/gün (gece) 20–40 mg/gün (gece)	Ağızdan
Atorvastatin	10–20 mg/gün (gece) 40–80 mg/gün (gece)	Ağızdan
Simvastatin	20–40 mg/gün (gece)	Ağızdan
Pravastatin	40–80 mg/gün (gece)	Ağızdan
Lovastatin	40 mg/gün (gece)	Ağızdan
Kolesterol Emilim İnhibitörleri		

Ezetimib	10 mg/gün	Ağızdan
PCSK9 İnhibitörleri		
Evolokumab	140 mg 2 haftada bir veya 420 mg/ay Homozigot FH'de LDL hedefleri sağlanamazsa: 420 mg haftada 2 kez	Deri altı
Alirokumab	75 mg haftada 2 kez; gerekirse 150 mg haftada 2 kez veya 300 mg/ay	Deri altı
İnkisiran	Başlangıç 284 mg; ardından 3. ay, sonrasında her 6 ayda bir	Deri altı
Fibratlar		
Fenofibrat	Statinlerle kombinasyonda günlük 200 mg'a kadar	Ağızdan
n-3 Yağ Asitleri (EPA/DHA)	2–4 g/gün	Ağızdan
Safra Asidi Bağlayıcıları		
Kolestiramin	4 g/gün; yanıtı göre 1–4 bölünmüş dozda toplam 36 g/gün'e kadar	Ağızdan
Kolestipol	5 g/gün; yanıtı göre 1–2 bölünmüş dozda toplam 30 g/gün'e kadar	Ağızdan
Colesevelam	Statin veya ezetimib ile birlikte: 3.75 g/gün (1–2 bölünmüş doz) Monoterapi: 4.375 g/gün (1–2 bölünmüş doz)	Ağızdan

Kaynak: Mach & ark., 2019: 111; Ridker & ark., 2009:1175; NICE, 2022a;1
NICE, 2022b;1

NICE, 2022c;1 NICE, 2022d;1 NICE, 2022e;1 NICE, 2022f;1 NICE, 2022g;1

→ Tedavi hedefine ulaşmak için statin dozu, hastanın tolere edebildiği en yüksek düzeye kadar artırılmalıdır.

İkinci basamak tedavi: Ezetimib

→ Statin tedavisine rağmen hedef lipid düzeylerine ulaşamayan hastalarda statinlerle kombine olarak kullanılabilir.

PCSK9 inhibitörleri

→ Statin ve ezetimibin maksimum tolere edilen dozlarına rağmen lipid hedeflerine ulaşamayan çok yüksek riskli hastalarda endikedir.

Statin intoleransı

→ Bu durumda ezetimib ± PCSK9 inhibitörü tedavisi değerlendirilebilir.

Safra asidi bağlayıcıları

→ Tedavi hedeflerine ulaşamayan hastalarda statinlerle kombine tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

Fibratlar

→ LDL-C düzeyleri hedefe ulaşmış olsa bile trigliserid >2.3 mmol/L olan hastalarda kullanım için uygun olabilir.

n-3 Yağ Asitleri (EPA ve DHA)

→ Statin tedavisine rağmen trigliserid 1.5–5.6 mmol/L aralığında seyreden, yüksek veya çok yüksek riskli hastalarda düşünülmelidir.

C. İZLEM

- LDL-C, tedavi izleminin birincil hedefi olmalıdır; non-HDL-C ve ApoB ise ikincil hedefler olarak değerlendirilebilir.

- Tedaviye başladıktan veya doz ayarlaması yapıldıktan 4–8 hafta sonra tedavi yanıtı yeniden değerlendirilmelidir (Mach & ark., 2019: 111)

- Sonraki takip sıklığı, bireyin risk profiline ve tedavi hedeflerine ulaşma durumuna göre değişir; hedef değerler sağlandıktan sonra genel olarak 6–12 ayda bir izlem önerilir.

- Akut koroner sendrom (AKS) sonrası lipid düzeyleri 4–6 hafta içinde tekrar ölçülmelidir.

- Olası yan etkiler açısından değerlendirme yapılmalıdır:
- Transaminitis, miyopati veya diyabet gelişim sıklığında artış

Statin tedavisi ve karaciğer enzimleri (Mach & ark., 2019: 111)

- ALT düzeyinin normal üst sınırın (ULN) ≥ 3 katına yükselmesi durumunda statin kesilmelidir.

- Karaciğer enzimleri 4–6 hafta sonra tekrar kontrol edilmeli; ALT normale döndüğünde statin dikkatli bir şekilde yeniden başlanması düşünülebilir.

Kreatin kinaz (CK) ve statin kullanımı (Mach & ark., 2019: 111)→ CK $>5 \times$ ULN ise:

- Statin tedavisi kesilir.
- Böbrek fonksiyonları değerlendirilir.
- CK düzeyi 2 haftada bir izlenir.

→ CK $<5 \times$ ULN ise:

- Semptom yoksa lipid düşürücü tedavi devam edilebilir, CK düzeyleri 2–6 haftada bir izlenir.

- Miyalji varsa statin kesilir; CK normale dönene kadar beklenir ve daha sonra dikkatli bir şekilde yeniden başlanması değerlendirilir.

KAYNAKÇA

1. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., De Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M. R., Tokgozoglu, L., & Wiklund, O. (2019). *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
2. HeartScore. (n.d.). Retrieved August 14, 2022, from https://www.heartscore.org/en_GB
3. ASCVD Risk Estimator. (n.d.). Retrieved August 14, 2022, from https://tools.acc.org/ldl/ascvd_risk_estimator/index.html#!/calculate/estimator/
4. Grundy, S. M., Stone, N. J., Bailey, A. L., Beam, C., Birtcher, K. K., Blumenthal, R. S., Braun, L. T., de Ferranti, S., Faiella-Tommasino, J., Forman, D. E., Goldberg, R., Heidenreich, P. A., Hlatky, M. A., Jones, D. W., Lloyd-Jones, D., Lopez-Pajares, N., Ndumele, C. E., Orringer, C. E., Peralta, C. A., & Saseen, J. J. (2018). *AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guideline*. *Circulation*, 139, e1082. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625>
- 5 Burgess, S., Ference, B. A., Staley, J. R., Freitag, D. F., Mason, A. M., Nielsen, S. F., Thompson, S. G., Holmes, M. V., & EPIC-CVD Consortium. (2018). Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: A Mendelian randomization analysis. *JAMA Cardiology*, 3, 619–627.

6. Ridker, P. M., Danielson, E., Fonseca, F. A. H., Genest, J., Gotto, A. M. Jr., Kastelein, J. J. P., Koenig, W., Libby, P., Lorenzatti, A. J., MacFadyen, J. G., Nordestgaard, B. G., Shepherd, J., Willerson, J. T., & Glynn, R. J. (2009). Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: A prospective study of the JUPITER trial. *The Lancet*, 373, 1175–1182.
7. Therapeutic Guidelines Limited. (2018). *Lipid modification*. Melbourne: Author. Retrieved July 10, 2023, from <https://www.tg.org.au>
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2022). *British National Formulary: Evolocumab*. Retrieved October 29, 2022, from <https://bnf.nice.org.uk/drugs/evolocumab/>
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2022). *British National Formulary: Alirocumab*. Retrieved October 29, 2022, from <https://bnf.nice.org.uk/drugs/alirocumab/>
10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2022). *British National Formulary: Inclisiran*. Retrieved October 29, 2022, from <https://bnf.nice.org.uk/drugs/inclisiran/>
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2022). *British National Formulary: Fenofibrate*. Retrieved October 29, 2022, from <https://bnf.nice.org.uk/drugs/fenofibrate/>
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2022). *British National Formulary: Cholestyramine*. Retrieved October 29, 2022, from <https://bnf.nice.org.uk/drugs/cholestyramine/>
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2022). *British National Formulary: Colestipol*. Retrieved October 29, 2022, from <https://bnf.nice.org.uk/drugs/colestipol/>

14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2022). *British National Formulary: Colesevelam*. Retrieved October 29, 2022, from <https://bnf.nice.org.uk/drugs/colesevelam/>

BÖLÜM 3

CUSHING HASTALIĞINDA KLİNİK BULGULAR, TANI VE SAĞALTIM SEÇENEKLERİ

Mehmet BELER¹
Erhan ÖNALAN²

Tanım

• Cushing sendromu (CS), dolaşımdaki kortizol düzeylerinin uzun süre yüksek kalmasına bağlı olarak ortaya çıkan belirti ve bulguların genel adıdır.

– Cushing hastalığı (CD) ise, adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılayan bir hipofiz adenomuna bağlı gelişen kortizol fazlalığını ifade eder ve CS'den ayırt edilmelidir.

A. NEDENLER (Barbot & ark., 2020: 101380, Nieman, 2015: M33)

- Sık görülen nedenler
 - Glukokortikoidlerin dışarıdan uygulanması veya ağız yoluyla alınması
 - Bronşiyal astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve romatolojik hastalıklar gibi kronik durumlarda kortikosteroid kullanımı

¹ Uzman Doktor, Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Aile Hekimliği, Orcid: 0000-0003-0690-5866

² Doçent Doktor, Fırat Üniversitesi, İç Hastalıkları, Orcid: 0000-0001-5395-0390

→ Steroid bileşenleri içeren geleneksel veya bitkisel takviyelerin tüketimi

- Nadir nedenler

- Endojen Cushing sendromu

- Endojen nedenler iki gruba ayrılır:

→ ACTH-bağımlı: Hipofiz adenomu veya ektopik ACTH üreten tümörler

→ ACTH-bağımsız: Adrenal adenom, karsinom veya adrenal hiperplaziye bağlı otonom kortizol üretimi

- Pediatrik popülasyonda (Stratakis, 2012: 793, Lodish & ark., 2018: 451)

- Sık görülen nedenler:

→ Yetişkinlerde olduğu gibi dışsal glukokortikoid maruziyeti

- Yaş grubuna göre endojen nedenler:

→ 7 yaş üstü çocuklar: En yaygın neden ACTH salgılayan hipofiz mikroadenomudur; makroadenom daha nadir görülür.

→ 7 yaş altı çocuklar: Adrenal bezden aşırı kortizol üretimi (adenom, karsinom veya bilateral adrenal hiperplazi gibi)

- Pediatrik Cushing sendromu ile ilişkili sendromik veya genetik durumlar:

→ Primary Pigmented Adrenocortical Nodular Disease (PPNAD)

→ Massive Macronodular Adrenal Hyperplasia (MMAD)

→ McCune–Albright sendromu (MAS)

B. BULGULAR VE SEMPTOMLAR (Barbot & ark., 2020: 101380, Nieman, 2015: M33)

- Pratik noktalar

- Semptomlar oldukça geniş bir yelpazede görülebilir ve birçok organ sistemiyle örtüşebilir.

- Klinik tablo çoğu zaman özgül değildir.

- Doğru tanı koyabilmek için hastanın genel klinik görünümünün bütüncül olarak değerlendirilmesi gerekir.

- Belirtiler genellikle ilerleyicidir ve zamanla kötüleşebilir.

- Sık görülen klinik özellikler

- Hiperkortizolizm bulguları ile başvuran genç hipertansiyon hastası

- Açıklanamayan kilo artışı, ciltte incelme, kolay morarma, mor strialar gibi cilt değişiklikleri

- Bağışıklık baskılanmasını düşündüren tekrarlayan veya ağır enfeksiyonlar

- Açıklanamayan osteopeni veya kırıklar

- Kadınlarda akne, hirsutizm, açıklanamayan amenore $\pm$ infertilite (öncelikle PCOS gibi diğer nedenler dışlanmalıdır)

- Yeni başlayan veya açıklanamayan duygudurum değişiklikleri, hafıza zayıflığı, irritabilite ya da bilişsel gerileme (bilişsel semptomlar için ayırıcı tanı düşünülmelidir)

- **Cushing sendromu için patognomonik kabul edilen bulgular**

- Mor renkli abdominal strialar

- İnce ve kolay zedelenen cilt

- Karın, yüz ve gövde merkezli yağ birikimi

- Proksimal kaslarda güçsüzlük ve ekstremitelerde kaslarda erime

- Adrenal nodül veya insidentaloma varlığı
- Çocuklarda
 - Büyüme geriliği veya boy persentillerinde düşme
 - Gecikmiş puberte, erken puberte ya da virilizasyon bulguları
- Fiziksel görünümde belirgin değişiklik
 - Hastalık öncesi fotoğraflarla karşılaştırıldığında vücut şekli veya ağırlığında hızlı ve dikkat çekici değişim
- Tanıda gecikme potansiyeli
 - Hastalar çok sayıda ve farklı uzmanlık alanlarına başvurabilir; çünkü bulgular sistemlere özgü olabilir.
- Eksojen steroid kullanımı mutlaka sorgulanmalıdır
 - Tanısal değerlendirmeye başlamadan önce, reçetesiz veya kayıt dışı tamamlayıcı ürünler dâhil, steroid içeren olası ajanlar düşünülmeli ve kesilmelidir

C. TARAMA TESTİ (Nieman, 2015: M33, Nieman & ark., 2008: 1526, Nieman, 2018: 259)

- Hiperkortizolizm taraması, hastanın özellikleri ve mevcut merkezdeki kaynaklara bağlı olarak aşağıdaki bir veya birden fazla birinci basamak test ile başlatılabilir:
 - 24 saatlik idrarda serbest kortizol (24-s UFC)
 - 24 saat boyunca atılan toplam kortizol miktarını ölçer.
 - Test en az iki ayrı günde yapılmalıdır.
 - Gece geç saat tükürük kortizolü (LNSC)
 - Kortizolün normal sirkadiyen ritmindeki (gece düşüklüğü) kaybı tespit eder.

- En az iki geç gece tükürük örneği gereklidir.
- 1 mg deksametazon baskılama testi (DST)
- 1 mg oral deksametazon geçe 23:00–00:00 saatleri arasında verilir.
- Ertesi sabah 08:00–09:00 arasında serum kortizol düzeyi ölçölür.
- Sabah kortizolünün baskılanmaması, hiperkortizolizmi düşündürür.

D. İKİNCİ BASAMAK TESTLER (Nieman, 2015: M33, Nieman & ark., 2008: 1526, Nieman, 2018: 259)

• Taramada pozitif sonuçlar elde edildiğinde, tanının doğrulanması ve kortizol fazlalığının kaynağının belirlenmesi için hastanın bir endokrinoloji uzmanına yönlendirilmesi önemlidir.

• Aşağıdaki testler kullanılır:

– Sabah serum ACTH düzeyi: ACTH-bağımlı ve ACTH-bağımsız nedenlerin ayırt edilmesini sağlar.

→ ACTH baskılanmış ise: ACTH-bağımsız (adrenal kaynak düşündürür).

→ ACTH yüksek ise: ACTH-bağımlı (hipofiz veya ektopik kaynak olasılığını destekler).

– Yüksek doz deksametazon baskılama testi

– CRH (kortikotropin salgılatıcı hormon) uyarı testi

– Hipofiz MRG

– Karın bölgesinin MRI veya BT taraması

E. TEDAVİ

• İlk öncelik semptomların kontrol altına alınmasıdır; özellikle

– Kardiyovasküler riskin azaltılması veya stabilize edilmesi,
ve

– Uzun süreli kortizol fazlalığına bağlı immünsüpresyon sonucunda gelişen enfeksiyonların tedavi edilmesi

• Kesin tedavi, hiperkortizolizme yol açan altta yatan nedenin ortadan kaldırılmasını gerektirir.

Hipertansiyon

• Cushing sendromu tanısal değerlendirme aşamasında olsa bile antihipertansif tedavi başlanmalıdır (Ferriere & Tabarin, 2020: 101381).

• Tercih edilen ilaç grupları şunlardır (Ferriere & Tabarin, 2020: 101381):

– Anjiyotensin-2 reseptör blokerleri (ARB) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-i)

→ Renin-anjiyotensin sistemi üzerindeki etkileri nedeniyle birinci basamak olarak tercih edilirler.

→ Sık kullanılan ilaçlar: perindopril, enalapril, telmisartan, valsartan

– Mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA)

→ Hipokalemi varlığında endikedir.

→ Yaygın kullanılan ilaç: spironolakton

– Kalsiyum kanal blokerleri

→ Sık kullanılan ilaçlar: amlodipin, felodipin

– Alfa blokerler

→ Sık kullanılan ilaçlar: prazosin, terazosin

Diyabet

- Acil kontrol (kan glukoz düzeylerinde hızlı düşüş gerektiğinde) (Ferriere & Tabarin, 2020: 101381)

- İnsülin enjeksiyonu veya infüzyonu kullanılmalıdır.

- Uzun dönem tedavi (Ferriere & Tabarin, 2020: 101381)

- Metformin: İnsülin direncini azaltır.

- Sülfonilüreler: Örneğin gliklazid, glimepirid.

- Diğer ajanlar (PPAR- γ agonistleri): Pioglitazon, rosiglitazon.

- Tedavi, hastanın risk profili ve mevcut klinik durumuna göre bireyselleştirilmelidir.

- Özellikle genetik yatkınlığı olan veya visceral yağlanması devam eden bireylerde insülin direnci ve kardiyovasküler risk sürebilir (Colao & ark., 1999: 2664, Giordano & ark., 2013: 311).

Diğer Komorbiditeler

- Osteoporoz için tarama yapılmalı ve uygun tedavi başlanmalıdır (Ferriere & Tabarin, 2020: 101381).

- Psikiyatrik eş tanılar değerlendirilip yönetilmelidir (Ferriere & Tabarin, 2020: 101381).

Spesifik Tedavi (Ferriere & Tabarin, 2020: 101381, Nieman & ark., 2015: 2807)

- Cushing sendromunun spesifik tedavisi, hastalığın etiyolojisine bağlıdır.

- CS'nin nedeni eksojen steroid kullanımı olduğunda:

→ Glukokortikoidlerin kademeli olarak azaltılması gerekir. Bu yaklaşım, adrenal kriz (Addison krizi) gelişimini önlemek için önemlidir.

→ Yavaş bir azaltma süreci, endojen adrenal fonksiyonun yeniden toparlanmasına olanak tanır.

- Cerrahi tedavi (Ferriere & Tabarin, 2020: 101381, Nieman & ark., 2015: 2807)

- Cushing hastalığında:

- Hipofiz tümörünün transsfenoidal rezeksiyonu birinci basamak tedavidir.

- Birçok vakada kür sağlar ve komplikasyon oranı düşüktür.

- Ektopik veya adrenal tümörlerin rezeksiyonu (örneğin adrenal bez, akciğer veya pankreas kaynaklı tümörler).

- Cerrahi, genellikle ilk tercih edilen tedavi yöntemidir, ancak:

- Tümör çıkarılamıyorsa veya cerrahi mümkün değilse, ya da

- Cerrahinin kortizol fazlalığını anlamlı ölçüde azaltması beklenmiyorsa alternatif tedaviler düşünülür.

- Radyoterapi (Ferriere & Tabarin, 2020: 101381, Nieman & ark., 2015: 2807)

- Tümörün cerrahi olarak çıkarılamadığı durumlarda veya ameliyat öncesi tümör boyutunu küçültmek amacıyla (neoadjuvan) uygulanabilir.

- Genellikle ikinci basamak tedavidir.

- Medikal tedavi (Ferriere & Tabarin, 2020: 101381, Nieman & ark., 2015: 2807)

- Amaç kortizol üretimini baskılamaktır.
- Cerrahi ya da radyoterapi ile yeterli kontrol sağlanamadığında, veya
- Cerrahi riskleri azaltmak amacıyla uygulanabilir.
- Hipofiz hedefli ilaçlar:
 - Somatostatin analogu: pasireotid (günde iki kez enjeksiyon şeklinde uygulanır)
 - Dopamin agonisti: kabergolin
- Adrenal hedefli ilaçlar (Ferriere & Tabarin, 2020: 101381, Nieman & ark., 2015: 2807):
 - Steroidogenez inhibitörleri: ketokonazol, metirapon, osilodrostat
 - Adrenolitik ajan: mitotan
- Glukokortikoid reseptör antagonisti (Ferriere & Tabarin, 2020: 101381, Nieman & ark., 2015: 2807):
 - Mifepriston (özellikle diyabet eşlik eden Cushing sendromunda tercih edilir)

F. İZLEM VE TAKİP (Barbot & ark., 2020: 101380, Nieman & ark., 2008: 1526)

- Cushing sendromu olan hastalarda metabolik komplikasyon gelişme riski artmıştır.
- Hekimlerin aşağıdaki durumları düzenli olarak taraması ve takip etmesi gerekir:
 - Hipertansiyon
 - Diyabet

– Kardiyovasküler hastalık: Cushing sendromlu hastalarda miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği riski artmıştır (Barbot & ark., 2020: 101380.)

– Metabolik sendrom

– Dislipidemi

– Trombotik komplikasyonlar

→ Cushing sendromu pıhtılaşma faktörlerini artırarak protrombotik bir durum oluşturur.

– Osteoporoz

– Nöropsikiyatrik bozukluklar

→ Depresyon, anksiyete, bipolar bozukluk

→ Çocuklarda obsesif-kompulsif bozukluk ve okul başarısında düşme görülebilir.

– Miyopati

→ Proksimal kaslarda atrofi ve güçsüzlük gelişebilir.

→ Aerobik ve direnç egzersizleri, kortizol ilişkili kas kaybını azaltmaya yardımcı olabilir.

– Enfeksiyon riskinde artış

→ Özellikle diyabet eşlik ettiğinde risk daha da yükselir.

– Yaşam kalitesinde düşme

→ Ağrı, yorgunluk, uyku bozuklukları, psikolojik ve bilişsel sorunlara bağlı olarak fiziksel ve sosyal işlevsellikte belirgin bozulmalar gelişebilir.

Ne Zaman Sevk Edilmeli

- Taramada pozitif sonuç alınan tüm hastalar

– Gecikmeden bir endokrinoloji uzmanına veya endokrin hastalıklar konusunda deneyimli bir uzman hekime yönlendirilmelidir.

- Sevkin temel amacı, hiperkortizolizmin kaynağının belirlenmesidir.

Kaynakça

1. **Barbot, M., Zilio, M., & Scaroni, C.** (2020). Cushing's syndrome: Overview of clinical presentation, diagnostic tools and complications. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 34(2), 101380.
2. **Nieman, L. K.** (2015). Cushing's syndrome: Update on signs, symptoms and biochemical screening. *European Journal of Endocrinology*, 173(4), M33–M38.
3. **Stratakis, C. A.** (2012). Cushing syndrome in pediatrics. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 41(4), 793–803.
4. **Lodish, M. B., Keil, M. F., & Stratakis, C. A.** (2018). Cushing's syndrome in pediatrics: An update. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 47(2), 451–462.
5. **Nieman, L. K., Biller, B. M. K., Findling, J. W., Newell-Price, J., Savage, M. O., Stewart, P. M., & Montori, V. M.** (2008). The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(5), 1526–1540.
6. **Nieman, L. K.** (2018). Diagnosis of Cushing's syndrome in the modern era. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 47(2), 259–273.
7. **Ferriere, A., & Tabarin, A.** (2020). Cushing's syndrome: Treatment and new therapeutic approaches. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 34(2), 101381.
8. **Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, Ferone D, Filippella M, Marzullo P, Lombardi G.** (1999). Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(8), 2664–2672.
9. **Giordano C, Guarnotta V, Pivonello R, Amato MC, Simeoli C, Ciresi A, Cozzolino A, Colao A.** (2013). Is diabetes in Cushing's syndrome only a consequence of hypercortisolism? *European Journal of Endocrinology*, 170(2), 311–319.

10. **Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM.** (2015). Treatment of Cushing's syndrome: An Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(8), 2807–2831.

GEÇİCİ KAPAK

*Kapak tasarımı
devam ediyor.*