

Deksametazon Süpresyon Testlerinin Hiperkortizolizm Ayırıcı Tanısında Kullanımı

Taner BAYRAKTAROĞLU^{1,2} , Sakin TEKİN^{1,2} , Ömercan TOPALOĞLU^{1,2} 

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

²Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi, Zonguldak, Türkiye

Bu makaleye yapılacak atıf: Bayraktaroğlu T, Tekin S, Topaloğlu Ö. Deksametazon Süpresyon Testlerinin Hiperkortizolizm Ayırıcı Tanısında Kullanımı. Türk J Diab Obes 2021;1: 101-110.

ÖZ

Deksametazon süpresyon testleri (DST) endojen hiperkortizolizmin değerlendirilmesinde kullanılan pratik, ucuz ve güvenli testlerdir. Suprafizyolojik dozda ekzojen verilen sentetik glukokortikoidlerin, santral glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak kortikotropin salgılatıcı hormon ("Corticotropin releasing hormone, CRH"), Adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol üretimini baskılaması ilkesine dayanır. Kortizol üretiminin baskılanmaması endojen hiperkortizolizmi düşündürür. Ayrıca DST, glukokortikoid yanıtı hiperaldosteronizm tanısında da kullanılır. Güçlü glukokortikoid aktivitesinin olması, mineralokortikoid aktivitesinin olmaması ve kortizol ölçümlerine girmemesi sebebiyle deksametazon tercih edilir. Endojen hiperkortizolizm "tarama testi" olarak gecelik "1 mg DST" kullanılır. Tarama testi negatif çıkarsa (<1.8 mcg/dL) hiperkortizolizm dışlanır. Pozitif çıkarsa, yani kortizol düzeylerinde baskılanma olmazsa ≥ 1.8 mcg/dL) endojen hiperkortizolemiyi doğrulamak için "düşük doz deksametazon süpresyon testi" - 2 gün 2 mg DST yapılır. Serum kortizol düzeylerinde baskılanma olmaz (≥ 1.8 mcg/dL) ve Cushing Sendromu tanısı doğrulanırsa hiperkortizoleminin kaynağını saptamak için plazma ACTH ölçülür. Plazma ACTH ölçülemeyecek seviyede ise ACTH bağımsız Cushing sendromu, plazma ACTH düzeyi uygunsuz olarak normal veya yüksek ise ACTH bağımlı Cushing sendromu düşünülür. ACTH bağımlı Cushing sendromu düşünülen hastalarda hipofizer veya hipofiz dışı bir patoloji ayırımı için yüksek doz DST (gece 8 mg veya 2 gün 8 mg) kullanılır. Hipofizer Cushing varlığında glukokortikoid negatif geri besleme kısmen korunduğundan yüksek doz deksametazon ile ACTH suprese olabilir. Ektopik ACTH salgınlığında ise glukokortikoid negatif geri besleme yanıtı kaybolduğundan yüksek doz deksametazon ile baskılanma olmaz. İstisna olarak, bazı nöroendokrin tümörlerdeki ektopik ACTH üretimi yüksek doz deksametazon ile baskılanabilirken, bazı hipofizer Cushing vakalarında baskılanma izlenmez. DST uygulanırken, sağlıklı sonuç alabilmek için, serum ve plazma örneklerinin uygun bir şekilde alındığından, doğru tüplerde ve saklama koşullarında taşındığından emin olunmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Deksametazon, Deksametazon süpresyon testi, Hiperkortizolizm, Cushing sendromu

Dexamethasone Suppression Tests for the Differential Diagnosis of Hypercortisolism

ABSTRACT

Dexamethasone suppression tests (DST) are practical, cheap and safe tests which are used to evaluate endogenous hypercortisolism. They are based on the principle that glucocorticoids exogenously given at supraphysiological doses suppress the production of Corticotropin-releasing hormone - CRH, Adrenocorticotrophic hormone - ACTH and cortisol by binding to central glucocorticoid receptors. Lack of suppression of cortisol production suggest endogenous hypercortisolism. Additionally, DST may be used in the diagnosis of glucocorticoid remediable hyperaldosteronism. Due to strong glucocorticoid activity, lack of mineralocorticoid activity and lack of cross-reaction with the measurement of cortisol, dexamethasone is the preferred drug for the tests. As a screening tool in endogenous hypercortisolism, overnight 1 mg DST is used. If screening test is negative, hypercortisolism is excluded; but if the test is positive, 2-day 2 mg DST should be performed to confirm the diagnosis of Cushing's syndrome. If endogenous hypercortisolism is confirmed, plasma ACTH should be measured. Undetectable plasma ACTH level suggest ACTH-independent Cushing's syndrome,

ORCID: Taner Bayraktaroğlu / 0000-0003-3159-6663, Sakin Tekin / 0000-0002-1408-1249, Ömercan Topaloğlu / 0000-0003-3703-416X

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Sakin TEKİN

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,

Zonguldak, Türkiye

Tel: 0 (372) 291 20 63 • E-posta: sakintekin@gmail.com

DOI: 10.25048/tudod.889268

Geliş tarihi / Received : 03.03.2021

Revizyon tarihi / Revision : 19.03.2021

Kabul tarihi / Accepted : 23.03.2021

but inappropriately normal or high plasma ACTH level suggest ACTH-dependent Cushing's syndrome. High dose DST (overnight 8 mg or 2-day 8 mg) should be performed to discriminate pituitary or extra-pituitary cause in the patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome. In the presence of pituitary Cushing's disease, because of relatively preserved negative feedback mechanism, high dose dexamethasone may suppress ACTH. In ectopic ACTH secretion, due to lack of a normal negative feedback mechanism, ACTH cannot be suppressed by high dose dexamethasone. Extraordinarily, ectopic ACTH production in some neuroendocrine tumors may be suppressed by high dose dexamethasone, but no suppression may be observed in some patients with pituitary Cushing's disease. When applying DST, serum and plasma samples should be collected in appropriate route, and they should be transferred by true collection tubes and in right storage conditions.

Keywords: Dexamethasone, Dexamethasone suppression test, Hypercortisolism, Cushing's syndrome

GİRİŞ

Deksametazon süpresyon testleri (DST) pratik, ucuz ve hastalar için genel olarak güvenli testlerdir. Obezite, diabetes mellitus, hipertansiyon ve osteoporoz gibi önemli hastalıkların fizyopatolojik nedenlerinden endojen kortizol yüksekliğinin değerlendirilmesi ve ayırıcı tanısı için kullanılır. Deksametazon süpresyon testlerinin altında yatan fizyolojik mekanizma dışarıdan glukokortikoid alımı sonucunda endojen kortizol üretiminin baskılanmasıdır. Normal kişilerde suprafizyolojik dozlarda verilen deksametazon hipotalamus ve hipofizde glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak kortikotropin salgılatıcı hormon ("Corticotropin releasing hormone, CRH") ve Adrenokortikotropik hormon (ACTH) üretimini ve dolaylı olarak kortizol üretimini baskılar. Endojen hiperkortizolemi varlığında bozulmuş negatif geri besleme nedeniyle fizyolojik süpresyon görülmez (1). Burada baskılama testlerinden deksametazon süpresyon testlerinin klinik kullanımı ve ayırıcı tanıda kullanımı hakkında bir derlemeyi sunmaktayız.

Deksametazon Süpresyon Testleri

Deksametazon süpresyon testi için özellikle deksametazonun kullanımının nedeni güçlü glukokortikoid aktivitesinin yanında mineralokortikoid aktivitesinin olmaması ve kortizol ölçümlerinde çapraz reaksiyona girmemesidir. Verilen deksametazon dozu, süresi, veriliş yolu açısından birbirinden ayrılan birçok DST protokolü önerilmiştir. Güncel pratikte en sık kullanılan iki adet düşük doz ve iki adet yüksek doz DST protokolü Tablo 1'de özetlenmiştir. Düşük doz DST'ler (gecelik 1 mg DST ve 2 gün 2 mg DST) Cushing sendromunun tarama ve ilk değerlendirilmesinde; yüksek doz DST'ler ise (gecelik 8 mg DST ve 2 gün 8 mg DST) ACTH bağımlı hiperkortizoleminin kaynağının belirlenmesinde kullanılır.

Düşük Doz Deksametazon Süpresyon Testleri

En sık kullanılan iki formu gecelik 1 mg ve iki gün 2 mg düşük doz deksametazon süpresyon testleridir. Bu testler endojen hiperkortizolemi varlığını göstermek için kullanılır.

Gecelik düşük doz DST kolay uygulanabilirliğiyle Cushing sendromu araştırılmasında sıklıkla ilk yapılan ve genellikle "tarama testi" olarak kullanılan testtir (2,3). Negatif çıkarsa hiperkortizolemi dışlanır; pozitif çıkarsa Cushing sendromu tanısı düşük doz 2 gün DST dahil başka yöntemlerle doğrulanır.

Düşük doz DST'leri ve diğer testlerle Cushing sendromu tanısı doğrulandığında hiperkortizoleminin kaynağını göstermek için eşzamanlı olarak plazma ACTH ölçümü yardımcı olur. Plazma ACTH seviyeleri ölçülemeyecek kadar düşük bulunursa adrenal kaynaklı-ACTH regülasyonundan bağımsız-otonom kortizol üretimi düşünülür (ACTH bağımsız Cushing sendromu). Öte yandan ACTH bağımlı Cushing sendromunda hiperkortizolemiye rağmen plazma ACTH uygunsuz olarak normal veya yüksek saptanır. ACTH seviyesinin çok düşük veya yüksek olmadığı arada kalınan durumlarda CRH (kortikotropin salgılatıcı hormon) testi yardımcı olur (4). Sağlıklı bireylerde olduğu gibi Cushing sendromu olanlarda da ACTH salınımı epizodik olduğu için en az iki ölçüm yapılmalıdır (5).

Yüksek doz DST endojen hiperkortizolemi doğrulanmış ve ACTH ölçümü sonucunda ACTH bağımlı Cushing sendromu düşünülen hastalarda uygunsuz yüksek ACTH kaynağının araştırılmasında-hipofizer veya hipofiz dışı bir patoloji ayırımı için-kullanılır.

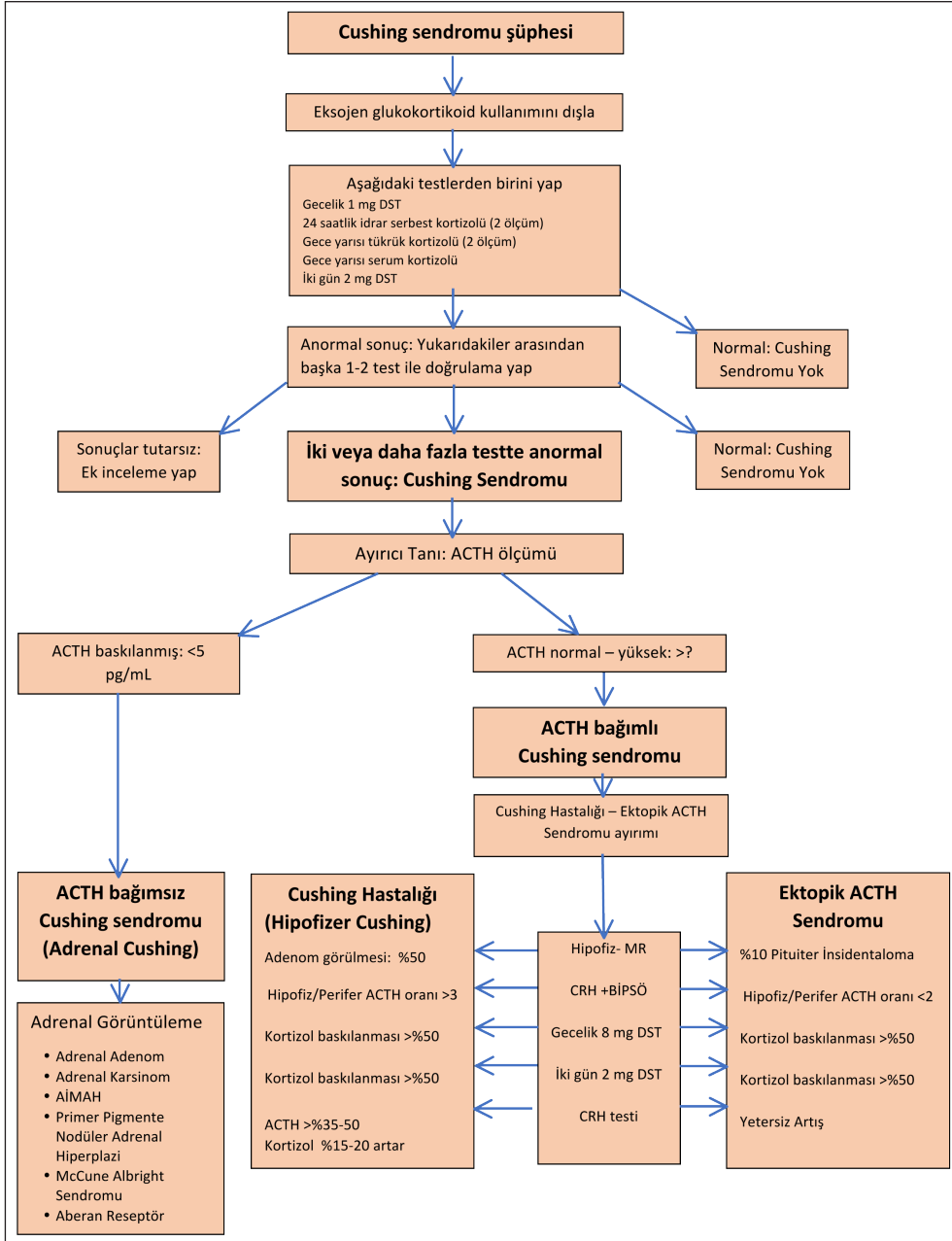
Düşük Doz Gecelik DST (Gecelik 1 mg DST) - Tarama Testi

İlk olarak 1965 yılında Nugent tarafından 2 gün 2 mg DST'ye uygulaması kolay bir alternatif olarak önerilen "Gecelik 1 mg DST", basitliği, özel bir hazırlık gerektirmemesi ve poliklinik şartlarında gerçekleştirilebilir olması nedeniyle hiperkortizoleminin araştırılmasında genellikle ilk test olarak kullanılır (6).

Testin Yapılışı: Hasta gece saat 23:00 ile 24.00 arasında ağızdan 1 mg deksametazon tablet alır; ertesi sabah saat 8:00 ile 09.00 arasında serum kortizolü ölçümü yapılır (2).

Tablo 1: Deksametazon Süpresyon Test Protokolleri

Deksametazon Süpresyon Testi	Deksametazon Veriliş zamanı ve dozu	Yanıtın Değerlendirilmesi İçin Bakılan Testler ve Zamanlaması	Yanıtın Değerlendirilmesi (Şekil 1)
Gecelik 1 mg DST	Gece 23:00 - 24:00 saatleri arasında 1 mg	Ertesi sabah saat 08:00-09:00 arası serum kortizolü	<1,8 mcg/dL saptanması Cushing sendromunu dışlar, daha yüksek sonuçlar ek değerlendirme gerektirir. Kortizol yanıtı hiperaldosteronizmde deksametazon kullanımı sonucunda aldosteron seviyelerinde düşme görülür.
İki gün 2 mg DST	İlk gün 09:00 - 0,5 mg 15:00 - 0,5 mg 21:00 - 0,5 mg 03:00 - 0,5 mg İkinci gün 09:00 - 0,5 mg 15:00 - 0,5 mg 21:00 - 0,5 mg 03:00 - 0,5 mg Ya da 06:00 - 0,5 mg 12:00 - 0,5 mg 18:00 - 0,5 mg 00:00 - 0,5 mg	Son dozdan 2-6 saat sonra sabah serum kortizolü Eşzamanlı plazma ACTH Deksametazon öncesi sabah serum kortizolü	<1,8 mcg/dL saptanması Cushing sendromunu dışlar - daha yüksek değerler Cushing sendromunu düşündürür; ikinci bir yöntemle doğrulama gerektirir. Eş zamanlı plazma ACTH ölçülürse Cushing sendrom etiyolojisi ayırıcı tanısı için yol gösterir. Adrenal Cushing sendromunda düşük, ACTH bağımlı Cushing sendromunda ise uygunsuz normal - yüksektir. ACTH bağımlı Cushing sendromu ile düşünülüyorsa ve deksametazon sonrası bakılan serum kortizol seviyesi deksametazon öncesinde bakılan serum kortizol seviyesine göre %50'den fazla azalmışsa hipofiz kaynaklı Cushing sendromuna işaret eder; yüksek doz DST gereği kalmaz.
Gecelik 8 mg DST	Gece 23:00 - 24:00 saatleri arasında 8 mg	Deksametazon öncesi sabah ve ertesi sabah saat 08:00-09:00 arasında serum kortizol Deksametazon öncesi ve sonrası 24 saatlik idrar serbest kortizolü	Deksametazon sonrası bakılan serum kortizol seviyesi, deksametazon öncesinde bakılan serum kortizol seviyesine göre %50'den fazla azalmışsa hipofiz kaynaklı Cushing sendromuna işaret eder. Eğer 24 saatlik idrar serbest kortizolü ölçülmüşse yanıt yine serum kortizolüne benzer şekilde değerlendirilir: Deksametazon sonrasında bakılan değerde öncesine göre %50'den fazla azalma Cushing hastalığına işaret eder.
İki gün 8 mg DST	İlk gün 09:00 - 2 mg 15:00 - 2 mg 21:00 - 2 mg 03:00 - 2 mg İkinci gün 09:00 - 2 mg 15:00 - 2 mg 21:00 - 2 mg 03:00 - 2 mg	Deksametazon öncesinde ve son dozdan 6 saat sonra sabah serum kortizolü Deksametazon öncesinde ve sonrasında 24 saatlik idrar serbest kortizolü	Deksametazon sonrası bakılan serum kortizol seviyesi, deksametazon öncesinde bakılan serum kortizol seviyesine göre %50'den fazla azalmışsa hipofiz kaynaklı Cushing sendromuna işaret eder. Eğer 24 saatlik idrar serbest kortizolü ölçülmüşse yanıt yine serum kortizolüne benzer şekilde değerlendirilir: Deksametazon sonrasında bakılan değerde öncesine göre %50'den fazla azalma Cushing hastalığına işaret eder.



Şekil 1. Cushing Sendromu tanısı ve etiyojisini araştırmak için test algoritması

Kortizol hangi seviyenin altına düşerse baskılanmadan söz edilebileceğine dair bir görüş birliği yoktur. Amerikan Klinik Endokrinologlar birliğinin önerisi serumda 5 mcg/dL'nin altındaki ölçümlerin normal yanıt olarak kabul edilmesidir. Cushing hastalığı olanlarının bazılarında 5 mcg/dL'nin altına baskılanma görülebileceği için bu eşik değerle hastaların %15'ine kadar oranda yanlış negatif sonuç görülebilir (7).

Ülkemizde de daha yaygın kabul gören diğer bir öneri ise daha düşük bir değeri-1.8 mcg/dL'yi-sınır kabul etmektir. Eşik değer 1.8 mcg/dL kabul edildiğinde testin duyarlılığı çok yüksektir, yanlış negatiflik oranı çok düşüktür; ama bu

durumda da hasta olmayan birçok bireyde yanlış pozitiflik görülebilmektedir. Böylelikle 1.8 mcg/dL eşik değeri kullanılarak Gecelik 1 mg DST tarama testi olarak kullanılabilir: Testin sonucunun 1.8 mcg/dL'nin altında olması Cushing sendromunu dışlarken daha yüksek değerler yanlış pozitif olabilir - başka yöntemlerle (tükürük kortizolü, sirkadyen kortizol ritmi, 24 saatlik idrar kortizolü, 2 gün 2 mg DST) ek değerlendirme gerektirir (8).

Düşük Doz 2 gün DST (2 Gün 2 mg DST)

Gecelik 1 mg DST gibi endojen hiperkortizolemi varlığını göstermek için kullanılır. Uygulamasının daha zor olması; daha fazla hasta uyumu gerektirmesi nedeniyle genellikle

hastane şartlarında yapılır. Bazı uzmanlar spesifitesinin daha fazla olması nedeniyle ilk test olarak 2 gün 2 mg DST yapmayı tercih etse de genellikle 1 mg DST'de baskılanma olmayan hastalarda Cushing sendromu tanısını doğrulamak için diğer testlerle beraber kullanılır.

Test, iki gün boyunca 6 saatte bir 0,5 mg deksametazon tablet alınır ve üçüncü gün sabahı kortizol ölçümü yapılır. Önerilen protokol ilk tableti saat 09:00'da alarak iki gün süreyle aynı saatlerde, sırasıyla saat 09:00, 15:00, 21:00 ve gece 03:00'de dörder - toplam 8 tablet alınmasıdır. Serum kortizol (ve istenirse plazma ACTH) ölçümü son tablet alındıktan 2 ila 6 saat sonra yapılmalıdır. Uygulama kolaylığı açısından tabletlerin saat 12:00'da başlayarak 12:00, 18:00, 24:00, 06:00'da alınması ve 3. gün sabah son tableten 2 saat sonra saat 08:00'de ölçüm yapılması gibi protokoller önerilmiş olmakla beraber testin güvenilirliğini gösteren çalışmalarda daha çok yukarıdaki zamanlama kullanılmıştır (9).

Beklenen normal yanıt serum kortizolünün 1,8 mcg/dL'nin altına düşmesidir. Bu eşik değer kullanıldığında testin duyarlılığı %99, özgüllüğü %97-100 seviyesindedir (10). Daha sonra yapılan bazı çalışmalarda 2 gün 2 mg DST'nin doğruluğu bariz olarak daha düşük bulunsa da genel olarak 2 gün 2 mg DST yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip bir test olarak kabul edilir. Çalışmalar arasındaki fark deksametazon emilimi ve metabolizma hızında kişisel farklılıklardan kaynaklanmış olabilir. Yeterli serum seviyesine ulaşıldığına göstermek için eşzamanlı serum deksametazon ölçümü yapılabilir.

Test normal gelirse ve kuvvetli klinik şüphe (siklik Cushing, adrenal insidentaloma gibi durumlar) varsa hasta diurnal kortizol ritmi, tükürük kortizolü ve 24 saatlik idrar kortizolü gibi ek testlerle değerlendirilmelidir (2).

Gecelik 1 mg DST ile karşılaştırıldığında benzer yüksek duyarlılığın yanında daha düşük yanlış pozitiflik oranı 2 gün 2 mg DST'nin avantajıdır. Öte yandan daha fazla hasta uyumu ve deksametazon alım saatlerine uyum gereklidir. Ayrıca çalışmalarla gösterilmiş olmasa da gece vardiyasında çalışanlar gibi ACTH salınımının sirkadyen ritmi bozulmuş kişilerde 1 mg DST'ye üstün olduğu düşünülebilir.

Yüksek Doz Deksametazon Süpresyon Testleri

ACTH bağımlı Cushing sendromunda uygunsuz ACTH salınımının kaynağını göstermek için kullanılırlar. Altta yatan fizyolojik mekanizma Cushing hastalığında glukokortikoid negatif geri besleme mekanizmasının kısmen korunmuş olmasıdır. Bu durumda düşük doz deksametazon ile hipofiz neoplazisinden ACTH üretimi baskılanamazken günlük ihtiyacın 12-16 katına varan yüksek dozlarda suprese olabilir. Ektopik olarak ACTH üreten tümörlerde

ise glukokortikoid negatif geri beslemeye yanıt tamamen kaybolmuş olacağı için yüksek doz deksametazon ile de baskılanma görülmez (1). Ne yazık ki bu durumun birçok istisnası vardır: Bazı nöroendokrin tümörlerde ektopik ACTH üretimi yüksek doz deksametazon ile baskılanabilir; öte tandan bazı hipofizer Cushing vakalarında ise beklendiği gibi baskılanma görülmez (11). Bu sebeple Cushing hastalığı - ektopik ACTH sendromu ayırımında özellikle inferior petrosal sinüs örnekleme imkânı varsa Yüksek Doz DST'nin sağlayacağı ek fayda şüphelidir (12).

Gecelik Yüksek Doz DST (Gecelik 8 mg DST)

Testin Yapılışı: Gece saat 23:00 ile 24:00 arasında 8 mg deksametazon oral yolla verilir. Deksametazon almadan önceki ve ertesi sabah saat 08:00 - 09:00 arasında serum kortizolü bakılır. Serum kortizolü yerine deksametazon öncesi ve sonrası 24 saatlik idrarda serbest kortizol de bakılabilir.

Deksametazon kullanımı sonrası serum veya 24 saatlik idrar kortizolünde öncesine göre %50'den fazla düşmenin pozitif yanıt olduğu ve hipofizer etiyolojiye işaret ettiği kabul edilir (13). Pozitif yanıt hipofizer ACTH fazlalığında (Cushing Hastalığı) sadece %80 oranında görülürken; ektopik ACTH sendromu olanlarda yalancı pozitiflik oranı ise %30'lara varır (11). Bazı çalışmalarda serum veya 24 saatlik idrar kortizolünde %80 azalma gibi daha sıkı kriterlerle spesifite %100'e yaklaşırken sensitivitenin %47-64 arasında olduğu bulunmuştur (3,4).

Yüksek Doz 2 Gün DST (2 gün 8 mg DST)

Testin Yapılışı: İki gün boyunca altı saatte bir deksametazon 2 mg tablet (iki gün dörder; toplam 8 doz, 16 mg) oral yolla alınır. Önerilen protokol tabletlerin saat 09:00'da başlayarak iki gün süreyle aynı saatlerde, sırasıyla saat 09:00, 15:00, 21:00 ve gece 03:00'de alınmasıdır. Testin orijinal hâlinde idrar 17-Hidroksisteroidler bakılırken modern formunda deksametazon öncesi ve sonrası 24 saatlik idrar veya serum kortizolü bakılmaktadır (11). Serum veya 24 saatlik idrar serbest kortizol seviyesinde %50'den fazla düşme pozitif yanıt olarak kabul edilir. Bu kriter ile Cushing hastalarının sadece %80 kadarında ve ektopik ACTH sendromu olanların ise %30'dan fazlasında süpresyon görülmesi testin doğruluğunun çok düşük olmasına neden olur. Daha sıkı kriterler (kortizol seviyesinde %80-%90 azalma) ile sensitivitenin düşmesi pahasına spesifite %100'lere ulaşabilmektedir (14,15).

Gecelik yüksek doz DST ile benzer sensitivite ve spesifiteye sahip olması, buna karşılık uygulamasının çok daha zor olması nedeniyle 2 gün 8 mg DST klinikte kullanım alanını kaybetmektedir (4).

Deksametazon Süpresyon Teslerinde Hatalı Sonuç Nedenleri

Deksametazon süpresyon testleri, özellikle de düşük doz ile yapılanlar genel olarak güvenlidirler. Kontrolsüz diyabet, kontrolsüz hipertansiyon gibi metabolik istikrarsızlık durumunda testin metabolik kontrol sağlanana kadar ertelenmesi gerekebilir. Ağır hastalık, enfeksiyon, postoperatif periyod gibi organizmanın stres altında olduğu durumlarda hipotalamus-hipofiz-adrenal aks uyarılmış olacağı ve normal süpresyon sağlanamayacağı için test yapılmamalıdır (2).

Organ disfonksiyonları ve deksametazonun metabolizmasını veya kortizol bağlayıcı protein seviyesini değiştiren faktörler testin sonucunu etkileyebilir. Çölyak hastalığı, gastrik by-pass, kısa bağırsak sendromu gibi emilim yüzeyinin kaybına sebep olan barsak hastalıkları yeterli deksametazon seviyesine ulaşılamamasına ve yanlış negatif sonuca sebep olabilir. Malabsorpsiyon nedeni ile yeterli deksametazon seviyelerine ulaşılamadığı gösterilmişse intravenöz (i.v.) deksametazon kullanımı içeren protokollerden birisi denenebilir (16,17). Böbrek yetmezliğinde deksametazon metabolizması genellikle normaldir fakat emilim bozulmuş olabilir. Gecelik 1 mg DST ile genellikle normal süpresyon sağlanamaz ama 2 gün 2 mg DST böbrek yetmezliği hastalarında daha iyi performans sergiler (18). Karaciğer yetmezliğinde deksametazon metabolizmasının yavaşlaması ise yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir (8).

Deksametazonun metabolize edilmesi sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) enzimi aracılığıyla gerçekleşir. CYP3A4 enzim aktivasyonu veya inhibisyonu yapan ilaçlar metabolizma hızını değiştirerek yanlış pozitif veya negatif sonuçlara yol açabilirler. Deksametazon metabolizmasını ve kortizol bağlayıcı globülin seviyesini değiştirerek hatalı sonuçlara sebep olabilecek ilaçların listesi Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2: Deksametazon metabolizmasını veya kortizol bağlayıcı globülin seviyesini değiştirerek Cushing sendromu araştırmasında test sonuçlarını etkileyebilecek ilaçlar (8).

CYP 3A4 indüksiyonu yaparak deksametazon metabolizmasını hızlandıran ilaçlar	CYP 3A4 inhibisyonu yaparak deksametazon metabolizmasını yavaşlatan ilaçlar	Kortizol Bağlayıcı Globülin seviyesini artırarak yanlış yüksek kortizol seviyesine sebep olan ilaçlar
Fenobarbital	Aprepitant/fosaprepitant	Estrojen
Fenitoin	İtrakonazol	Mitotan
Karbamezapin	Ritonavir	
Pirimidone	Fluoksetin	
Rifampin	Diltiazem	
Etosüksimid	Simetidin	
Pioglitazone		

Serum deksametazon seviyesini değiştiren faktörler nedeniyle yanlış sonuçlara karşı alınabilecek bir önlem eşzamanlı olarak deksametazon seviyesinin ölçülmesidir. Likit - tandem mass spektrometri yöntemiyle ölçülen serum deksametazon seviyesinin 3,3-3,6 nmol/L seviyesinde olması endojen kortizol üretiminin baskılanması için yeterlidir (19).

Östrojen tedavisi kortizol bağlayıcı globülin seviyesini ve dolayısıyla serumda bakılan total kortizol seviyesini artırarak yanlış pozitif sonuçlara yol açar. Örneğin oral kontraseptif alan kadınların %50'sinde gecelik DST pozitif bulunmuştur. Östrojen içeren preparatların kullanımı testten 6 hafta önce kesilmiş olmalıdır (20,21). Öte yandan çok ağır hastalık, nefrotik sendrom gibi kortizol bağlayıcı globülin seviyesinin düşmesine neden olan durumlarda yanlış negatif sonuçlar alınabilir (22).

Deksametazon süpresyon testi sırasında ve sonrasında ortaya çıkabilecek yan etkiler (pituitar tümöral apopleksi (23), öfori, insomni, karakter değişimi, şiddetli depresyon ve gözle görülür psikotik manifestasyonlar) açısından takip edilmelidir.

Deksametazon etken maddesine karşı aşırı hassasiyeti olduğu bilinen şahıslarda, akut enfeksiyonlarda, sistemik fungal enfeksiyonlarda, herpes zoster'de, gözünde ülserli herpes simpleks olanlarda ve canlı aşı uygulaması yapılanlarda DST kontrendikedir. Oküler herpes simpleksi olan hastalarda korneal perforasyon olasılığı nedeniyle kortikosteroidlerin kullanımı konusunda ihtiyatlı olunmalıdır. Gebelik kategorisi C' dir. Kortikosteroidler annenin alacağı faydanın fetüse verilecek zarardan daha fazla olması hâlinde kullanılabilir. Kortikosteroidlerin etkinlik ve güvenliği, çocuklarda ve yetişkinlerde benzerdir (24).

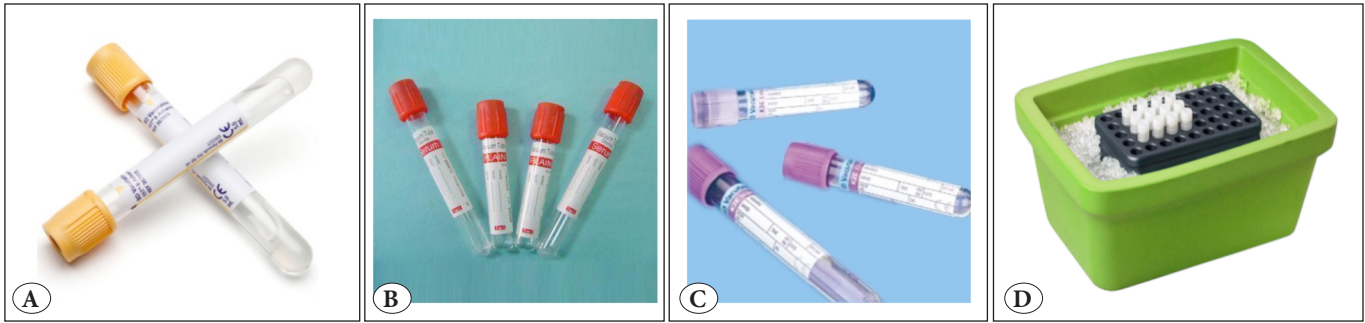
Test Gereçleri

Kortizol örnek serumu ayırıcı (sarı kapaklı jelli) veya pıhtı aktivatörlü (kırmızı kapaklı) tüplere alınabilir (Şekil 2A,B). Kanın alınmasında sonraki iki saat içerisinde santrifüj edilip serum ayrılmalıdır. Santrifüj edilen örnekler buzdolabında (2-8 derecede) 5 gün, derin dondurucuda (-20 derece) 3 ay saklanabilirler (25).

ACTH: ACTH'nin peptidazlar tarafından parçalanması nedeniyle alınan örnek hızla soğutulmalı ve laboratuvarında çalışılacağı ana kadar soğuk kalması (soğuk zincir) sağlanmalıdır. Bu amaçla kan daha önce soğutulmuş enjektör ile soğutulmuş EDTA'lı (mor kapaklı) tüpe alınır ve su-buz

çözeltisi içerisine konur. Laboratuvara yine su-buz çözeltisi içerisinde ve en kısa sürede nakledilir (Şekil 2C,D). Mümkün olan en kısa sürede santrifüjde çevrilerek plazma hücrelerden ayrılmalıdır. Örnek santrifüj edildikten sonra derin dondurucuda (-20 derecede) bir ay saklanabilir (26).

Baskılama testleri sonrası serum veya plazma kortizol ölçümlerinin yöntemleri ve sonuçların yorumlanması önemlidir. Hiperkortizolizm tanısı sırasında güvenilir serum veya plazmada kortizol, tükürük kortizolü, idrar serbest kortizolü ve ACTH ölçümlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Farklı test prensiplerine göre mevcut yöntemler Tablo 3, Tablo 4, Tablo 5 ve Tablo 6'da görülmektedir.



Şekil 2. A) Serum Ayırıcı Tüp, B) Pıhtı Aktivatörlü Tüp, C) EDTA'lı Tüp, D) Su-Buz Çözeltisinde taşınan tüpler

Tablo 3: Serum veya Plazma Kortizol ölçümü için mevcut yöntemler (27)

Metodoloji / Test Prensipli	Referans Aralıkları	Duyarlılık*
Kütle spektrometrisi, LC-MS / MS (Şirket içi)	Performans laboratuvarına göre değişir.	
EIA (Yarışmalı, kemilüminesans) 30 dk	Sabah: 6,7-22,6 mg / dL Akşam: <10 mg / dL	0,4 mg / dL (LOD)
ECLIA (Yarışmalı elektrokemilüminesans immünoassay) 18 dk. <i>Not: Biotin yüksek kortizol sonucuna neden olabilir.</i>	Sabah (6-10): 6,02-18,4 mg / dL Akşam (4-8): 2,68-10,5 mg / dL	≤0,05 mg / dL (LOD) ≤0,11 mg / dL (LOQ)
EIA (Yarışmalı, kemilüminesans) 18 dk.	Sabah (7-9): 5,27-22,45 mg / dL Akşam (3-5): 3,44-16,76 mg / dL	0,14 mg / dL (LOD) 0,31 mg / dL (LOQ)
EIA (Yarışmalı, kemilüminesans) 30 dk	Sabah: 5-25 mg / dL Akşam: ~ ½ AM değerleri	0.20 mg / dL (LOD)
CMIA (Yarışmalı Chemiluminescence Microparticle Immunoassay) 30 dk	10: 00'dan önce: 3,7-19,4 mg / dL 17:00 sonra: 2,9-17,3 mg / dL	≤0,8 mg / dL (LOD) ≤1,0 mg / dL (LOQ)
EIA (Yarışmalı, kemilüminesans) 38 dk. <i>Not: Biotin yüksek kortizol sonucuna neden olabilir. Ayrıca hemoliz ve lipemi hatalı sonuçlara neden olabilir.</i>	Sabah: 4,46-22,7 mg / dL Akşam: 1,7-14,1 mg / dL	0,10 mg / dL (LOD) 0.16 mg / dL (LOQ)
AIA-PACK Test Kupaları EIA (Yarışmalı, kuru teknoloji kemilüminesans) 10 dk	Sabah 8-25 mg / dL Akşam 1-17 mg / dL	0.20 mg / dL (LOD)

* Duyarlılık, analitik duyarlılık (Limit of Detection, LOD) veya fonksiyonel duyarlılık (Limit of Quantitation, LOQ). ** Listelenen Numune Boyutu, gereken minimum hacim olan numune kabının "ölü hacmini" içermez. Ölü hacim, kullanılan kaba bağlı olarak 50-250 mL arasında değişebilir.

Tablo 4: İdrar Serbest Kortizol ölçümü için mevcut yöntemler (27)

Test Prensi / Metodolojisi	Referans Aralıkları	Duyarlılık*
Kütle spektrometrisi, LC-MS / MS (Şirket içi)	Performans laboratuvarına göre değişir	
EIA (Yarışmalı kemilüminesans) 30 dk	58-403 mg / 24 saat (ekstrakte olmayan yöntem)	0,4 mg / dL (LOD)
	21-111 mg / 24 saat (ekstrakte edilmiş yöntem)	
ECLIA (Yarışmalı ElectroChemiluminesence Immunoassay) 18 dk.	36-137 mg / 24 saat	≤0,036 mg / dL (LOD)
Not: Biotin yüksek kortizol sonucuna neden olabilir.		≤0,308 mg / dL (LOQ)
EIA (Yarışmalı, kemilüminesans) 18 dk.	20.9-292.3 mg / 24 saat (ekstrakte olmayan yöntem)	0,45 mg / dL (LOD)
	9.5-136.2 mg / 24 saat (ekstrakte yöntemi)	0,44 mg / dL (LOQ)
CMIA (Yarışmalı Kemilüminesans Mikropartikül İmmünoassay) 30 dk	4.3-176 mg / 24 saat	≤0,8 mg / dL (LOD)
		≤1,0 mg / dL (LOQ)
EIA (Yarışmalı, kemilüminesans) 38 dk.	12.9-253 mg / 24 saat (ekstrakte yöntemi)	0,10 mg / dL (LOD)
Not: Biotin yüksek kortizol sonucuna neden olabilir. Ayrıca idrarda kan olması ve / veya numune bulanıklığı hatalı sonuçlara neden olabilir.		0,16 mg / dL (LOQ)

* Duyarlılık, analitik duyarlılık (Limit of Detection, LOD) veya fonksiyonel duyarlılık (Limit of Quantitation, LOQ) olarak ifade edilir.

Tablo 5: Tükürük Kortizolünün ölçümü için mevcut yöntemler (27)

Test Prensi / Metodolojisi	Referans Aralıkları *	Duyarlılık
Kütle spektrometrisi LC-MS / MS (Şirket içi)	Performans laboratuvarına göre değişir.	
ECLIA (Yarışmalı)18 dk.	8-10 Sabah: <0,69 mg / dL	≤0,036 mg / dL (LOD)
Not: Biotin sahte olarak yüksek kortizol sonucuna neden olabilir.	2: 30-3: 30 Akşam: <0,43 mg / dL	≤0,308 mg / dL (LOQ)

Tablo 6: ACTH ölçümü için mevcut yöntemler (27)

Test Prensi	Referans Aralıkları	Duyarlılık*
ICMA (İki bölge sıralı, sandviç) 1 saat	<46 pg / mL	5.0 pg / mL
ECLIA (İki bölge sıralı, sandviç) 18 dk.	7,2-63,3 pg / mL	1,0 pg / mL
Not: Biotin düşük ACTH sonucuna neden olabilir.		

Hiperkortizolizm ayırıcı tanısı yaparken Kortizol Bağlayıcı Globulin (CBG) ve 11-Deoksikortizol (S Bileşik) gibi çeşitli ve uyarılmayan ölçümler de vardır. Kortizol Bağlayıcı Globulin kortizolün çoğunu (~% 92) bağlayan bir serum proteindir. Gebelikte, oral kontraseptif veya östrojen kullanan hastalarda CBG seviyeleri artar. Ayrıca hiperinsülinemik durumlarda, nefrotik sendromda, akut ve kronik karaciğer hastalığında azalır. Bu test beklenmedik serum kortizol değerlerinin değerlendirilmesi için kullanışlıdır. Büyük referans laboratuvarları tarafından bir radyoimmünoassay

yöntemi kullanılarak ölçülür. 11-Deoksikortizol (S Bileşik), kortizolün öncüsüdür ve tipik olarak ACTH yükseldiğinde veya 11 beta-hidroksilaz eksikliğinde artar. LC-MS / MS teknolojisi ile 11-deoksikortizol ölçümü yapılır (27).

SONUÇ

Deksametazon süpresyon testleri endojen hiperkortizolizmin değerlendirilmesinde ve glukokortikoid yanıtı hiperaldosteronizm tanısında kullanılır. Güçlü glukokortikoid aktivitesinin olması, mineralokortikoid aktivitesinin olma-

ması ve kortizol ölçümlerine girmemesi sebebiyle deksametazon tercih edilir. "Tarama testi" olarak gecelik "1 mg DST", tarama testi pozitif çıkarsa, 2 gün 2 mg DST yapılır. Endojen hiperkortizolizm doğrulandığında (serum kortizol düzeyi ≥ 1.8 mcg/dL), ayırıcı tanı için ölçülen plazma ACTH ölçülemeyecek kadar düşükse ACTH bağımsız Cushing sendromu, normal veya yüksek ise ACTH bağımlı Cushing sendromu düşünülür. ACTH bağımlı Cushing sendromunda uygulanan yüksek doz DST (8 mg) ile ACTH baskılanırsa hipofizer Cushing, baskılanmazsa ektoptik ACTH salınımı düşünülür (Şekil 1). Test sırasında, örnekler uygun bir şekilde alınmalı, doğru tüplerde ve saklama koşullarında taşınmalıdır.

Teşekkür

COVID-19 pandemisi sürecinde yaşamını kaybeden sağlık çalışanlarını anarak tüm sağlık çalışanlarına teşekkür ederiz.

Yazarların Makaleye Katkı Beyanı

Yazarların katkıları fikir ve tasarım: **Taner Bayraktaroğlu, Sakin Tekin**, Kaynak Araştırma ve Yazım: **Taner Bayraktaroğlu, Sakin Tekin, Ömercan Topaloğlu**, Eleştirel Yaklaşım ve Yorumlama: **Taner Bayraktaroğlu, Sakin Tekin, Ömercan Topaloğlu**.

Çıkar Çatışması

Yazı için yazarların bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Yazı için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Derleme olduğundan etik kurul oluru gerekmemiştir.

KAYNAKLAR

- Liddle GW. Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1960;20:1539-1560.
- T.E.M.D. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2019.
- Cronin C, Igoe D, Duffy MJ, Cunningham SK, McKenna TJ. The overnight dexamethasone test is a worthwhile screening procedure. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990;33:27-33.
- Invitti C, Pecori Giralardi F, de Martin M, Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: Results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):440-448.
- Van Cauter E, Refetoff S. Evidence for two subtypes of Cushing's disease based on the analysis of episodic cortisol secretion. *N Engl J Med.* 1985;312:1343-1349.
- Montwill J, Igoe D, McKenna TJ. The overnight dexamethasone test is the procedure of choice in screening for Cushing's syndrome. *Steroids.* 1994;59:296-298.
- Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocrine Practice.* 2009;15:1-20.
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1526-1540.
- Yanovski JA, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Nieman LK. Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. A new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *JAMA.* 1993;269:2232-2238.
- Isidori AM, Kaltsas GA, Mohammed S, Morris DG, Jenkins P, Chew SL, Monson JP, Besser GM, Grossman AB. Discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5299-5306.
- Aron DC, Raff H, Findling JW. Effectiveness versus efficacy: The limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1780-1785.
- Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ. *Williams Textbook of Endocrinology.* 14th edition, Philadelphia, Elsevier, 2020.
- Tyrrell JB, Findling JW, Aron DC, Fitzgerald PA, Forsham PH. An overnight high-dose dexamethasone suppression test for rapid differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Ann Intern Med.* 1986;104: 180-186.
- Dichek HL, Nieman LK, Oldfield EH, Pass HI, Malley JD, Cutler GB Jr. A comparison of the standard high dose dexamethasone suppression test and the overnight 8-mg dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:418-422.
- Flack MR, Oldfield EH, Cutler GB Jr, Zweig MH, Malley JD, Chrousos GP, Loriaux DL, Nieman LK. Urine free cortisol in the high-dose dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann Intern Med.* 1992;116:211-217.
- Abou Samra AB, Dechaud H, Estour B, Chalendar D, Fevre-Montange M, Pugeat M, Tourniaire J. Beta-lipotropin and cortisol responses to an intravenous infusion dexamethasone suppression test in Cushing's syndrome and obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 61: 116-119.
- Atkinson AB, McAteer EJ, Hadden DR, Kennedy L, Sheridan B, Traub AI. A weight-related intravenous dexamethasone suppression test distinguishes obese controls from patients with Cushing's syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1989;120:753-759.

18. Workman RJ, Vaughn WK, Stone WJ. Dexamethasone suppression testing in chronic renal failure: Pharmacokinetics of dexamethasone and demonstration of a normal hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:741-746.
19. Ueland GÅ, Methlie P, Kellmann R, Bjørgaas M, Åsvold BO, Thorstensen K, Kelp O, Thordarson HB, Mellgren G, Løvås K, Husebye ES. Simultaneous assay of cortisol and dexamethasone improved diagnostic accuracy of the dexamethasone suppression test. *Eur J Endocrinol.* 2017;176:705-713.
20. Nickelsen T, Lissner W, Schöffling K. The dexamethasone suppression test and long-term contraceptive treatment: Measurement of ACTH or salivary cortisol does not improve the reliability of the test. *Exp Clin Endocrinol.* 1989;94:275-280.
21. Qureshi AC, Bahri A, Breen LA, Barnes SC, Powrie JK, Thomas SM, Carroll PV. The influence of the route of oestrogen administration on serum levels of cortisol-binding globulin and total cortisol. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66:632-635.
22. Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2004;350:1629-1638.
23. Kuzu F, Unal M, Gul S, Bayraktaroğlu T. Pituitary apoplexy due to the diagnostic test in a Cushing's disease patient. *Turk Neurosurg.* 2018;28:323-325.
24. Deksametazon. Kısa Ürün Bilgisi. (Accessed Date:30.01.2021, <https://pdf.ilacprospektusu.com/1264-dekort-8mg-2ml-im-iv-enjektabl-solusyon-iceren-ampul-kub.pdf>)
25. Mayo Clinic Laboratories Test Catalog. (Accessed Date:30.01.2021 <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Overview/65484>)
26. Mayo Clinic Laboratories.Test Catalog. (Accessed Date:30.01.2021 <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Overview/8411>)
27. Yeo KJ, Babic N, Hannoush ZC, Weiss RE. Endocrine Testing Protocols: Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis. (Accessed Date:30.01.2021, <https://www.endotext.org/chapter/endocrine-testing-protocols-hypothalamic-pituitary-adrenal-axis/>)