مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دورهٔ هفتم، شمارهٔ ۳، صفحه‌های ۲۳۸ ـ ۲۳۱ (پاییز ۱۳۸۴)

مقالهٔ پژوهشی

مقایسهٔ روش انفوزیون ۷ ساعتهٔ دگزامتازون با روش کلاسیک دو روزهٔ دگزامتازون با دوز بالا در تشخیص افتراقی سندروم کوشینگ: گزارش ۲۰۷ مورد

دکتر رادینا اشتیاقی، دکتر علیرضا استقامتی، دکتر امیرعباس یوسفی‌زاده، دکتر منوچهر نخجوانی

چکیده

مقدمه: تشخیص اتیولوژیک سندروم کوشینگ، یکی از چالش‌های مهم در بررسی آن است. در مطالعات مختلف، آزمون خوراکی دو روزهٔ دگزامتازون با دوز بالا حساسیت و ویژگی متفاوتی نشان داده است. از سال ۱۹۷۳، آزمون انفوزیون ۷ ساعتهٔ دگزامتازون با توجه به مزیت حذف عامل جذب روده‌ای دگزامتازون و سرعت انجام آن مورد توجه بوده است. هدف مطالعهٔ اخیر، بررسی قدرت تشخیصی آزمون انفوزیون در مقایسه با روش خوراکی کلاسیک است. مواد و روش‌ها: ۲۰۷ بیمار مبتلا به سندروم کوشینگ که با آزمون‌های غربالگری شامل آزمون شبانه یک میلی‌گرم دگزامتازون و کورتیزول آزاد ادرار ۲۴ ساعته و آزمون دگزامتازون با دوز پایین بیماری آنها تأیید شده بود، مورد مطالعه قرار گرفتند. در تمام بیماران آزمون دو روزهٔ دگزامتازون با دوز ۸ میلی‌گرم و آزمون انفوزیون ۷ ساعته انجام شد. ملاک مهار در آزمون انفوزیون، کاهش کورتیزول پلاسما به بیش از ۵۰٪ میزان اولیه و در آزمون کلاسیک مهار کورتیزول آزاد ادرار به میزان بیش از ۵۰٪ و ۹۰٪ نسبت به میزان پایه بوده است. نتایج تصویربرداری و نمونه‌های پاتولوژیک در تشخیص اتیولوژیک بیماران استفاده شد. یافته‌ها: بیماران با کوشینگ اکتوپیک میانگین سنی بالاتری نسبت به علل هیپوفیزی و آدرنالی داشتند (۵۸/۲ در مقابل ۳۱/۵ سال، p<۰/۰۱). در کوشینگ اکتوپیک، کاهش وزن، ضعف عضلانی، اکیموز و فشارخون بالا با تفاوت معنی‌دار بیش از موارد هیپوفیزی و آدرنال مشاهده شد (p<۰/۰۵). پاسخ مهاری به آزمون انفوزیون در ۹۸٪ موارد بیماری کوشینگ وجود داشت در حالی که در علل خارج هیپوفیزی، موردی از پاسخ مهاری مطلوب مشاهده نشد. آزمون خوراکی با معیار مهار بیش از ۹۰٪ در ۸/۱٪ موارد مثبت کاذب نشان داد. با هدف افتراق ضایعات هیپوفیز از علل خارج هیپوفیزی، آزمون انفوزیون ویژگی ۱۰۰٪، حساسیت ۹۸/۱٪، دقت تشخیصی ۹۸/۵٪ و در مقابل آزمون کلاسیک با ملاک مهارUFC بیش از ۹۰٪، ویژگی ۹۳٪، حساسیت ۹۸/۱٪ و دقت ۹۷٪ را نشان دادند. منحنی ROC، سطح زیر منحنی ۰/۹۹ را در آزمون انفوزیون در مقابل ۰/۹۶، در آزمون کلاسیک با ملاک مهاری ۹۰٪ نشان داد. نتیجه‌گیری: در این مطالعه، آزمون انفوزیون ۷ ساعتهٔ دگزامتازون با سهولت انجام آن علاوه بر ویژگی و دقت تشخیصی بالاتر نسبت به آزمون کلاسیک خوراکی دگزامتازون درافتراق بیماری کوشینگ از موارد خارج هیپوفیزی می‌تواند به عنوان روش انتخابی تشخیصی در نظر گرفته شود.

واژگان کلیدی: سندروم کوشینگ، آزمون دگزامتازون با دوز بالا، آزمون انفوزیون ۷ ساعته دگزامتازون

دریافت مقاله: ۸۴/۳/۱۰ ـ دریافت اصلاحیه: ۸۴/۵/۸ ـ پذیرش مقاله: ۸۴/۵/۱۵

بیمارستان ولی‌عصر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تهران، **نشانی مکاتبهٔ نویسندهٔ مسؤول:** تهران، انتهای بلوار کشاورز، بیمارستان ولی‌عصر، آزمایشگاه غدد، دکتر رادینا اشتیاقی E-mail: eshradina@yahoo.com

Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir at 13:48 +0330 on Tuesday March 19th 2019

Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir at 13:48 +0330 on Tuesday March 19th 2019

مقدمه

از سال ۱۹۶۰ که طرح اولیهٔ آزمون دو روزهٔ دگزامتازون با دوز بالا (HDDST) با اندازه‌گیری ۱۷- هیدروکسی کورتیکواستروئیدهای ادراری توسط لیدال ارایه شد، این آزمون یکی از آزمون‌های اصلی در اقدامات تشخیصی سندروم کوشینگ شده است.[۱] آزمون دو روزهٔ دگزامتازون با دوز ۸ میلی‌گرم تا حدود ۱۳٪ منفی کاذب در تشخیص بیماری کوشینگ و ۲۴٪ مثبت کاذب در بیماران با کوشینگ اکتوپیک (EAS) نشان می‌دهد؛[۲] بنابراین، روش‌های جایگزین از جمله آزمون ۸ میلی‌گرم شبانه و آزمون انفوزیون ۷-۵ ساعت دگزامتازون جهت رفع اشکالات تشخیصی آن، مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در دو دههٔ اخیر، روش انفوزیون دگزامتازون به دلیل اندازه‌گیری مستقیم کورتیزول سرم، سرعت انجام، حذف عامل جذب روده‌ای دگزامتازون مورد توجه بوده است.[۳،۴] شواهدی در دست است که انفوزیون داخل وریدی دگزامتازون به میزان یک میلی‌گرم در ساعت، در افراد طبیعی و چاق موجب مهار سریع کورتیزول سرم تا حد ۳ میکروگرم در دسی‌لیتر می‌شود. این مهار تا ۹ صبح روز بعد نیز باقی می‌ماند. مهار کورتیزول سرم در بیماری کوشینگ به بیش از ۵۰٪ سطح اولیه می‌رسد ولی در موارد کوشنیگ خارج هیپوفیزی مهاری مشاهده نمی‌شود.[۴] مطالعهٔ اخیر، با هدف تعیین کاربرد عملی آزمون مهاری انفوزیون دگزامتازون در تشخیص افتراقی سندروم کوشینگ در مقایسه با روش دو روزهٔ خوراکی دگزامتازون (روش کلاسیک) طراحی شده است.

مواد و روش‌ها

۲۰۷ بیمار با علایم بالینی سندروم کوشینگ که بین سال‌های ۷۸-۱۳۷۱ به کلینیک داخلی یا غدد بیمارستان امام خمینی مراجعه و در بخش جنرال یا غدد بستری شده بودند، تحت بررسی قرار گرفتند. تأیید سندروم کوشینگ در این بیماران با آزمون‌های غربالگری شامل آزمون شبانهٔ ۱ میلی‌گرم دگزامتازون و کورتیزول آزاد ادرار ۲۴ ساعته و آزمون دگزامتازون با دوز پایین انجام گرفته است. این بیماران میانگین سنی ۱۰/۷±۳۱/۸ سال با محدودهٔ سنی ۷۳-۱۴ سال داشتند و نسبت زن به مرد ۶ به ۱ بوده است. آزمون ۸ میلی‌گرم دگزامتازون خوراکی دو روزه و آزمون انفوزیون ۷ ساعته برای تمام بیماران انجام شد. آزمون مهاری انفوزیون دگزامتازون بر اساس پروتکل زیر اجرا شد:

آزمون، بعد از مصرف صبحانه بدون نیاز به ناشتا بودن بیمار شروع می‌شد.

۷ میلی‌گرم دگزامتازون در نیم لیتر سرم نرمال‌سالین با سرعت یک میلی‌گرم در ساعت در مدت ۷ ساعت انفوزیون شد.

سه نمونهٔ اولیهٔ کورتیزول سرم در ۳۰، ۱۵، ۰ دقیقه قبل از آزمون و سه نمونه در زمان‌های ۶:۳۰، ۶:۴۵، ۷ ساعت در پایان آزمون از بیماران گرفته شد. اندازه‌گیری کورتیزول با روش رادیوایمونواسی فاز جامد[i] غالباً با کیت‌های ساخت Amersham تهیه شده توسط شرکت کاوشیار صورت گرفت. میزان Inter-assay variation کمتر از ۹٪ در آزمون UFC و کورتیزول سرم بوده است.

ملاک مهار در آزمون انفوزیون ۷ ساعته، کاهش کورتیزول سرم به میزان بیش از ۵۰٪ نسبت به مقدار اولیه در نظر گرفته شد. میزان cut off در برخی منابع، کاهش کورتیزول سرم بیماران حداقل به میزان ۱۹۰ نانومول در لیتر (۶/۵-۷ میکروکرم در دسی‌لیتر) بوده است. این معیار به دلیل بالا بودن سطح کورتیزول اولیه در کوشینگ اکتوپیک و میزان متوسط کاهش کورتیزول سرم در این مطالعه (۱۰/۲±۲۲/۴۳-) و وصول این میزان در بیش از ۹۰٪ موارد در آزمون مهاری انفوزیون، ویژگی آزمون را کاهش می‌دهد و در تشخیص افتراقی علل سندروم کوشینگ در بیماران ما کارایی و ویژگی لازم را نداشت و به این دلیل مورد استفاده قرار نگرفت.

ملاک مهار در آزمون دو روزهٔ ۸ میلی‌گرم دگزامتازون، کاهش UFC به میزان بیشتر از ۵۰٪ و ۹۰٪ میزان پایه بود. در ۳۷٪ درصد موارد به علت عدم همکاری لازم بیمار و مشکلات گرداوری ادرار ۲۴ ساعته، جهت وصول به نتایج قابل استناد، آزمون خوراکی دو روزهٔ ۸ میلی‌گرم دگزامتازون بیش از یک‌بار تکرار شد. تشخیص اتیولوژیک بیماران بر اساس روش‌های تصویربرداری سی‌تی‌اسکن و یا MRI بوده که در تعدادی از بیماران در چند نوبت انجام شده و نیز نمونه‌های پاتولوژی بعد از جراحی بوده است. در

i- Solid-phase

Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir at 13:48 +0330 on Tuesday March 19th 2019

جدول ۱- ویژگی بالینی بیماران به تفکیک علل سندروم کوشینگ

	ACTH اکتوپیک	بیماری کوشینگ	بیماری آدرنال
تعدادبیماران	۶	۱۶۴	۳۷
سن (سال)	۵۸/۲ (۱۲/۶)	۳۵/۹ (۹۰۴)	۳۱/۴ (۱۱/۲)*
تغییرات وزن	*-۴/۷ (۱/۲)	۷/۶ (۲/۵)	۹/۹ (۲/۷)*
ضعف عضلانی (٪)	۱۰۰	۸۸	۷۰†
استریاپوستی (٪)	۵	۵۶	۴۳†
اکیموزیس (٪)	۱۰۰	۷۶	۵۴†
ادم (٪)	۰	۷۴	۲۷†
فشار خون بالا (٪)	۱۰۰	۷۶	۴۸*
افسردگی (٪)	۶۰	۴۱	۶۷

*کاهش وزن درگروه اکتوپیک مقابل در مقابل افزایش وزن در دو گروه دیگر با میزان معنی داری قابل توجه است. اعداد درون پرانتز انحراف معیار را نشان می‌دهد. * p<۰/۰۱؛ † p<۰/۰۵

مدت ۸ سال، پنجاه بیمار به دلیل عدم همکاری لازم در انجام آزمون‌های تکمیلی از مطالعه کنار گذاشته شدند. امکان انجام نمونه‌گیری از سینوس پتروزال تحتانی (IPSS) در ۱۳ بیمار فراهم شد. در ۱۱۳ مورد، جراحی ترانس اسفنوئیدال (TSS) انجام شد و در ۴۵ مورد با وجود تأیید روش‌های تشخیصی و تصویربرداری، به دلیل نبود شرایط مناسب جهت TSS، آدرنالکتومی دو طرفه صورت گرفت.

آنالیز آماری

آزمون‌های مربع کای، آزمون t و ANOVA جهت تعیین تفاوت‌های میانگین‌ها و فراوانی‌ها استفاده شد و محاسبهٔ حساسیت، ویژگی و دقت آزمون‌ها با تعیین ۹۵٪ فاصلهٔ اطمینان انجام گردید. منحنی ROC[i] جهت مقایسهٔ پوشش تشخیصی دو روش آزمون مهاری با محاسبهٔ AUC[ii] مورد استفاده قرار گرفت. آنالیز توسط SPSS 12.0 انجام و مقادیر p<۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

ویژگی‌های بیماران: ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی در تمام موارد بر اساس تشخیص اتیولوژیک بیماری طبقه‌بندی شده است (جدول ۱).

بیماری کوشینگ ۷۹٪ موارد را شامل شده است که از این تعداد، ۱۵۶ نفر (۹۵٪) میکروآدنوم و ۸ نفر ماکروآدنوم (۵٪) هیپوفیز داشتند. تومورهای آدرنال ۱۵٪ موارد را تشکیل می‌دادند. تولید اکتوپیک ACTH در ۶ نفر (۳٪) مشاهده شد که همگی بدخیمی ریه داشتند. به طور کلی، بیماران مبتلا به EAS میانگین سنی ۵۸/۲ در مقابل ۳۱ سال در مورد سایر علل داشتند (p<۰/۰۱). در این گروه، کاهش وزن بر خلاف افزایش وزن در سایر موارد مشاهده شد و ضعف عضلانی، اکیموز و فشارخون بالا در ۱۰۰٪ کوشینگ اکتوپیک در مقابل ۴۸-۷۶٪ علل آدرنالی و بیماری کوشینگ مشاهده شد (p<۰/۰۵). (در واقع، فشارخون بالا در علل وابسته به ACTH بیش از علت آدرنالی مشاهده شد). این بیماران به میزان معنی‌داری میزان کورتیزول ادرار ۲۴ ساعته (۲۶۸۳ در مقابل ۶۶۵ میکروگرم در روز) و کورتیزول سرم (۷۳ در مقابل ۳۸ میکروگرم در دسی‌لیتر) بالاتری را نسبت به سایر موارد نشان دادند (p<۰/۰۱) (جدول ۲).

۱۲۰ نفر از بیماران TSS شدند که در ۳۵ نفر (۲۹/۲٪) از این تعداد، طی پیگیری متوسط ۵۳/۴±۲۴/۷ ماه عود بیماری مشاهده شد. از این تعداد، ۲۸ نفر میکرو و ۷ مورد ماکروآدنوم هیپوفیز داشتند.

i- Receiver operating characteristics
ii- Area Under the Curve

Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir at 13:48 +0330 on Tuesday March 19th 2019

جدول ۲- یافته های آزمایشگاهی اولیهٔبیماران به تفکیک اتیولوژی

متغیرها	ACTH اکتوپیک	بیماری کوشینگ	تومورهای آدرنال
قند خون ناشتا (mg/dL)	۱۸۰±۸۷	۱۰۸±۴۶	۱۰۷±۲۶
پتاسیم سرم (mEq/L)	۴/۴±۰/۳	۴/۸±۰/۴	۵/۵±۰/۳
کورتیزول سرم اولیه (mg/dL)	* ۷۳/۱±۱۳/۷	۳۸/۴±۱۱/۴	۳۸/۴±۷/۳
ACTH اولیه (pg/mL)	۴۵۹/۵±۱۳۷/۳	۱۸۴/۷±۲۴۵/۹	۵۰/۵±۷/۱
کورتیزول سرم بعد از آزمون خوراکی HDDST	۳۶±۱۲/۳	†۱/۴±۲/۷	۳۱/۴±۱۰/۸
کورتیزول ۲۴ ساعته ادرار بعد از آزمون خوراکی HDDST	۱۰۶۶±۲۴۱	‡ ۲۷/۵±۹۹/۵	۴۳۲±۱۵۱
کورتیزول سرم قبل از آزمون انفوزیون	۶۸/۷±۱۱/۸	۳۴/۵±۹/۸	۳۷/۷±۸/۴
کورتیزول سرم بعد از آزمون انفوزیون	۴۹/۲±۱۰/۳	۸/۹±۵/۴	۲۸/۴±۷/۲

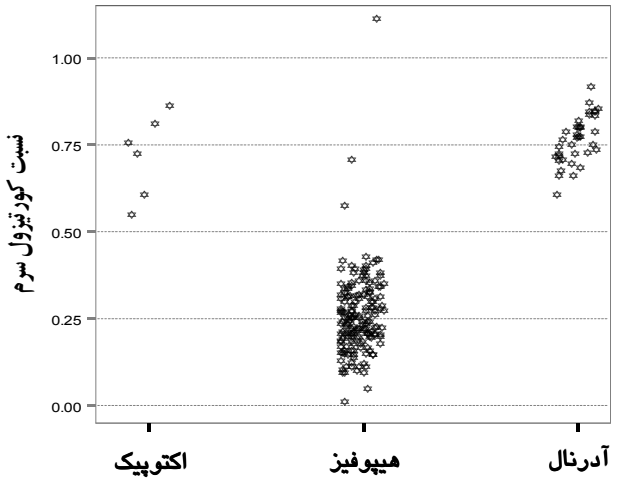
* در مقایسه با هر دو گروه معنی دار بوده است؛ † در مقایسه با هر دو گروه معنی دار بوده است؛ ‡ تفاوت معنی‌دار در مقایسه با هر دو گروه داشته است.

مشخصات آزمون‌های مهاری خوراکی و تزریقی: آزمون انفوزیون در ۹۸٪ از موارد بیماری کوشینگ، پاسخ مهاری لازم را در کورتیزول سرم نشان داد. در سه مورد از این بیماران مهار لازم مشاهده نشد که هر سه نفر ماکروآدنوم هیپوفیز داشتند. در هیچ یک از مبتلایان به EAS و توده‌های آدرنال ملاک مهاری لازم (پاسخ مثبت) به دست نیامد (جدول ۳).

در مقایسه، آزمون خوراکی با معیار مهار بیش از ۵۰٪ در ۶ مورد از علل خارج هیپوفیزی نیز مهار را نشان داد. این گروه شامل ۲ مورد آدنوم آدرنال و ۳ مورد تولید اکتوپیک ACTH بود. آزمون خوراکی با ملاک مهاری بیش از ۹۰٪ در سه مورد از بیماران با منشأ آدرنال مثبت بود (مثبت کاذب).

شکل‌های ۱ و ۲ نشان‌دهندهٔ میزان همپوشانی پاسخ‌های مهاری در آزمون‌های انفوزیون و خوراکی است. عدم همپوشانی تشخیصی و پاسخ هموزن در آزمون انفوزیون باوجود پاسخ مهاری بیشتر در آزمون کلاسیک خوراکی قابل ملاحظه است. با هدف افتراق ضایعات هیپوفیزی از علل خارج هیپوفیز، ویژگی و حساسیت آزمون انفوزیون دگزامتازون به ترتیب ۱۰۰٪ و ۹۸/۱٪ و دقت تشخیصی آزمون ۹۸/۵٪ بود؛ در حالی که آزمون خوراکی دگزامتازون با دوز ۸ میلی‌گرم با ملاک مهاری UFC بیش از ۹۰٪، حساسیت ۹۸/۱٪، ویژگی ۹۳٪ و دقت تشخیصی ۹۷/۱٪ را نشان می‌داد (جدول ۴).

با هدف مقایسهٔ پوشش تشخیصی دو آزمون خوراکی و انفوزیون، منحنی ROC با تعیین AUC استفاده شد. این منحنی در آزمون انفوزیون دگزامتازون نشان‌دهندهٔ سطح زیر منحنی ۰/۹۹ در مقابل ۰/۹۲ در آزمون خوراکی با ملاک مهار بیش از ۵۰٪ و ۰/۹۶ با معیار مهار بیش از ۹۰٪ بود (شکل ۳).



شکل ۱- پاسخ مهاری به آزمون انفوزیون دگزامتازون به تفکیک علل سندروم کوشینگ. عدم همپوشانی تشخیصی در آزمون انفوزیون قابل ملاحظه است.

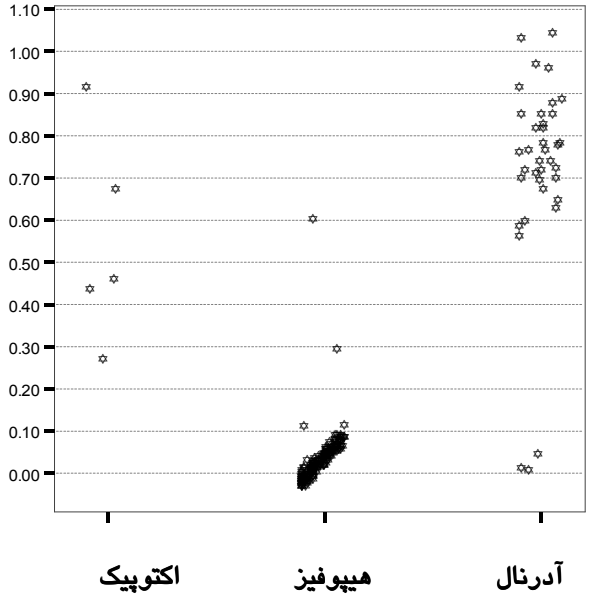
Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir at 13:48 +0330 on Tuesday March 19th 2019

جدول ۳- پاسخ مهاری به آزمون‌های خوراکی و تزریقی دگزامتازون

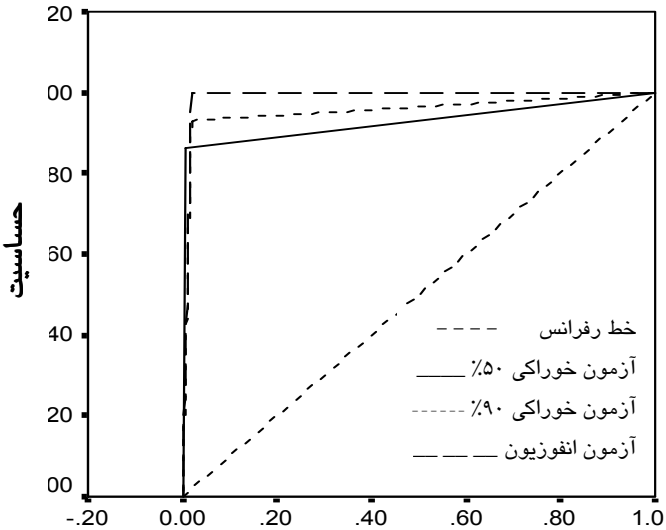
	بیماری کوشینگ	بیماری آدرنال	ACTH اکتوپیک
آزمون انفوزیون دگزامتازون	٪۹۸	عدم مهار	عدم مهار
آزمون خوراکی HDDST با ملاک مهار ٪۵۰<	٪۹۹/۴	٪۸/۱	٪۵۰
آزمون خوراکی HDDST با ملاک مهار ٪۹۰	٪۹۸/۲	٪۸/۱	عدم مهار

جدول ۴- پارامترهای تشخیصی آزمون‌های خوراکی و تزریقی در تشخیص علل هیپوفیزی ـ خارج هیپوفیزی

(95% CI)	حساسیت	ویژگی	دقت تشخیصی
آزمون انفوزیون دگزامتازون	۹۸-۱ (۱۰۰-۸۳)	۱۰۰ (۱۰۰-۷۱)	۹۸/۵ (۱۰۰-۸۴/۵)
آزمون خوراکی با ملاک مهار ٪۵۰	۹۹/۳ (۱۰۰-۸۴/۵)	۸۶ (۱۰۰-۵۷)	۹۶/۶ (۱۰۰-۸۰)
آزمون خوراکی با ملاک مهار ٪۹۰	۹۸/۱ (۱۰۰-۸۳)	۹۳ (۱۰۰-۶۵)	۹۷ (۱۰۰-۸۴)



شکل ۲- پاسخ مهاری به آزمون خوراکی دگزامتازون با ۸ میلی‌گرم به تفکیک علل سندروم کوشینگ. همپوشانی تشخیصی در ملاک مهار ٪۵۰ بارز است و با ملاک مهار ٪۹۰ نیز ۳ مورد تومور آدرنال مهار نشان می‌دهند.



شکل ۳- منحنی‌های ROC برای آزمون مهاری دگزامتازون خوراکی (با دو معیار) و انفوزیون دگزامتازون سطح زیر منحنی (AUC): در آزمون انفوزیون 0.99(95% CI:0.98-1) در مقایسه با آزمون خوراکی با ملاک مهار بیش از ٪۹۰ و ٪۵۰ به ترتیب 0.96 (95% CI:0.91-1) و 0.92(95% CI:0.87-0.98) بوده است.

Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir at 13:48 +0330 on Tuesday March 19th 2019

بحث

تعیین علل اتیولوژیک در سندروم کوشینگ از چالش‌های مهم در بررسی سندروم کوشینگ است. فرم اولیهٔ آزمون دو روزهٔ ۸ میلی‌گرم دگزامتازون در سال ۱۹۶۰ توسط لیدل با تعیین ۱۷ـ هیدروکسی کورتیکواستروئید ادراری طراحی شد. به طور کلی، حساسیت و ویژگی آزمون کلاسیک خوراکی در افتراق بیماری کوشینگ از موارد خارج هیپوفیزی به ترتیب در حد ۸۸-۸۰٪، ۱۰۰-۸۸٪ بوده و دقت تشخیصی آن ۸۷-۷۶٪ گزارش شده است.[۵-۷] آزمون خوراکی دگزامتازون با دوز بالا ۱۳٪ منفی کاذب در بیماری کوشینگ و ۲۶٪ مثبت کاذب در موارد کوشینگ اکتوپیک نشان داده و در بیماران با تومورآدرنال نتیجهٔ مثبت کاذب در حد ۵٪ داشته است.[۲،۶] پاسخ‌های نامتناسب در آزمون‌های خوراکی می‌تواند به علت سطح ناکافی سرمی دگزامتازون ناشی از جذب روده‌ای مختل، افزایش کلیرانس و همکاری کم بیمار باشد.[۸] به علاوه، آزمون خوراکی ۴۸ ساعتهٔ دگزامتازون به دلیل اندازه‌گیری کورتیزول آزاد ادرار ۲۴ ساعته نیاز به همکاری کامل بیمار و تجربهٔ کافی پرسنل بخش دارد. لزوم تکرار آزمون خوراکی ۴۸ ساعتهٔ دگزامتازون در ۳۷٪ از بیماران ما نیز نشان‌دهندهٔ مشکلات انجام این آزمون است که مستلزم صرف وقت و تحمیل هزینهٔ بالاتر است. به علاوه، عدم دقت کافی در اندازه‌گیری UFC ۲۴ ساعته به دلیل نیاز به استخراج متابولیت‌ها، اثرات دارویی، بیماری‌های کبدی و کلیوی از نقایص این آزمون به شمار می‌رود.[۸] استفاده از کورتیزول سرم به جای سطوح استروئیدهای ادراری که توسط اشکرافت و همکاران توصیه شده است، دسترسی و قابلیت انجام آزمون را افزایش می‌دهد ولی دقت تشخیصی آزمون را بالاتر نمی‌برد.[۹] در مقابل، آزمون شبانهٔ خوراکی ۸ میلی‌گرم با اندازه‌گیری سطح کورتیزول سرم با حساسیت ۹۲-۵۷٪ و ویژگی ۱۰۰-۵۷٪ پیشنهاد شده است.[۱۰،۱۱] گرچه تعدای از این موانع با روش ۸ میلی‌گرم شبانه دگزامتازون قابل رفع است، این روش در حساسیت و ویژگی این آزمون افزایش بارزی ایجاد نمی‌کند.[۱۱] اندازه‌گیری میزان ACTH اولیه در تشخیص افتراقی سندروم کوشینگ حساسیت در حد ۱۰۰٪ دارد ولی ویژگی آن فقط در حد ۲۱٪ است.[۲،۶]

در دو دههٔ گذشته، آزمون انفوزیون دگزامتازون با توجه به اندازه‌گیری کورتیزول سرم، مدت انجام کوتاه و عدم تأثیرپذیری از تغییرات جذب روده‌ای یا متابولیسم کبدی و عدم لزوم اندازه‌گیری سطح خونی دگزامتازون مورد توجه خاص بوده است.

پروتکل اولیهٔ آزمون انفوزیون در ۱۹۷۳ توسط کرو و همکاران به صورت انفوزیون ۵ ساعتهٔ دگزامتازون با سرعت یک میلی‌گرم در ساعت با معیار کاهش سطح کورتیزول پلاسما به کمتر از ۵۰٪ میزان اولیه طراحی شد.[۲] در سال۱۹۷۷ در مطالعهٔ لامبرت و همکاران در ۳۳ بیمار نتایج قابل توجهی داشته است.[۱۲]روش انفوزیون ۷ ساعته در ۱۰۱ بیمار توسط بایموند و همکاران در سال ۱۹۹۰ با معیار کاهش کورتیزول سرم بیش از ۱۹۰ نانومول در لیتر با حساسیت ۱۰۰٪ و ویژگی ۹۰٪ نشان‌دهندهٔ قابلیت اطمینان بالا بود و هم پوشانی تشخیصی فقط در دو مورد تومور سازندهٔ CRH مشاده شد.[۱۳] در سال ۱۹۹۹ بوگارت و همکاران با حفظ معیار قبلی، حساسیت ۹۵٪ و ویژگی ۶۳٪ را گزارش کردند.[۱۴] استفاده از ملاک مهاری بیش از ۱۹۰ نانومول در لیتر (۶/۵-۷ میکروگرم در دسی‌لیتر) به دلیل سطح بالای کورتیزول سرم و UFC پایه در کوشینگ اکتوپیک و باتوجه به میزان متوسط کاهش کورتیزول سرم در آزمون انفوزیون در بیماران مطالعهٔ حاضر که در حد ۱۰/۲±۲۲/۴- بود، موجب افزایش موارد مثبت کاذب و کاهش شدید در ویژگی آزمون می‌شود. به همین دلیل، در مطالعهٔ ما این معیار مورد استفاده قرار نگرفت و معیار کاهش بیش از ۵۰٪ ملاک مهار کورتیزول در نظر گرفته شد. از قابلیت‌های دیگر آزمون انفوزیون دگزامتازون، افتراق سندروم کوشینگ از چاقی است که توسط ابوسمرا و همکاران گزارش شده است.[۴]

در مطالعهٔ اخیر، آزمون خوراکی کلاسیک، سه مورد مهار را در موارد آدرنالی نشان داد (مثبت کاذب) که این یافته با مطالعات دیگر همخوانی دارد.[۶] هیچ یک از علل خارج هیپوفیزی اعم از EAS و تومورهای آدرنال معیار مهاری لازم را در آزمون انفوزیون دگزامتازون نشان ندادند. بنابراین، ویژگی این آزمون در مقابل آزمون خوراکی افزایش می‌یابد. آزمون انفوزیون دگزامتازون در افتراق بیماری کوشینگ از علل خارج هیپوفیزی حساسیت مساوی با آزمون خوراکی دگزامتازون با دوز ۸ میلی‌گرم نشان داد.

منحنی ROC جهت مقایسهٔ پوشش تشخیصی دو آزمون خوراکی و تزریقی استفاده شده است که نشان‌دهندهٔ سطح

Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir at 13:48 +0330 on Tuesday March 19th 2019

زیر منحنی ۹۹٪ در روش انفوزیون در مقایسه با ۹۶٪ در آزمون خوراکی کلاسیک با معیارهای ۹۰٪ بوده است. این نکته، نشان‌دهندهٔ توانایی بیشتر آزمون انفوزیون در افتراق ضایعات هیپوفیزی از علل خارج آن است.

فیندلینگ و همکاران سال۱۹۹۱ قدرت پیشگویی علایم بالینی سندروم کوشینگ را در موارد کوشینگ اکتوپیک برابر آزمون دگزامتازون با دوز بالا گزارش کردند و لزوم انجام این آزمون را به طور کلی زیر سؤال بردند.[۱۵] با وجود این، انجام آزمون IPSS به دلیل تهاجمی بودن آن و عدم تجربهٔ کافی در اکثر مراکز به عنوان آزمون جایگزین HDDST در حال حاضر تأیید نشده است.[۱۶] در مطالعهٔ ما، با وجود یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی مشخص در بیماران EAS به دلیل حجم کم نمونه، امکان انجام رگرسیون لجستیک جهت تعیین قدرت پیشگویی علایم بالینی در تشخیص اتیولوژیک میسر نشد. از محدودیت‌های مطالعه، تعداد کمتر موارد EAS نسبت به مطالعات دیگر بود که می‌تواند به دلیل بستری اکثر بیماران EAS در بخش تخصصی ریه و گوارش باشد. انجام مطالعاتی با موارد بیشتر مشکوک به کوشینگ اکتوپیک برای ارزیابی قابلیت تعمیم‌پذیری آزمون ضروری به نظر می‌رسد.

در مطالعهٔ ما در ۳۷٪ از بیماران آزمون دو روزهٔ دگزامتازون به اجبار برای به دست آوردن نتایج قابل قبول در چند نوبت تکرار شد. با توجه به شرایط انجام آزمون کلاسیک و عوامل مخدوش‌کننده از جمله همکاری بیمار و تجربهٔ کافی کادر پرستاری، روشن است که هزینهٔ این روش تشخیصی نسبت به روش ابژکتیو آزمون انفوزیون برای سیستم بیمارستانی بسیار بالاتر است.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج این مطالعه، آزمون انفوزیون دگزامتازون سهولت و سرعت انجام بیشتری در مقایسه با آزمون خوراکی دو روزهٔ دگزامتزون با دوز ۸ میلی‌گرم دارد. پیشنهاد می‌گردد این آزمون با توجه به دقت تشخیصی و ویژگی بالاتر نسبت به آزمون خوراکی کلاسیک در افتراق بیماری کوشینگ از ضایعات خارج هیپوفیزی به عنوان روش انتخابی آزمون HDDST در نظر باشد.

سپاسگزاری

بدین وسیله، نویسندگان این مقاله سپاس خود را از زحمات و همکاری مسؤولان و کارشناسان محترم آزمایشگاه غدد بیمارستان امام خمینی و کارکنان بخش‌های جنرال داخلی و غدد ابراز می‌دارند.

References

1. LIDDLE GW. Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome.J Clin Endocrinol Metab. 1960;20:1539-60
2. Crapo L. Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests.Metabolism. 1979;28(9):955-77.
3. Croughs RJ, Docter R, de Jong FH. Comparison of oral and intravenous dexamethasone suppression tests in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. Acta Endocrinol (Copenh). 1973;72(1):54-62.
4. Abou Samra AB, Dechaud H, Estour B, Chalendar D, Fevre-Montange M, Pugeat M,et all. Beta-lipotropin and cortisol responses to an intravenous infusion dexamethasone suppression test in Cushing's syndrome and obesity.J Clin Endocrinol Metab. 1985;61(1):116-9.
5. 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(6):1780-5
6. Howlett TA, Drury PL, Perry L, Doniach I, Rees LH, Besser GM. Diagnosis and management of ACTH-dependent Cushing's syndrome: comparison of the features in ectopic and pituitary ACTH production.Clin Endocrinol (Oxf). 1986;24(6):699-713.
7. 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 1;116(3):211-7.
8. Meikle AW, Lagerquist LG, Tyler FH. Apparently normal pituitary-adrenal suppressibility in Cushing's syndrome: dexamethasone metabolism and plasma levels. J Lab Clin Med. 1975;86(3):472-8.
9. Ashcraft MW, Van Herle AJ, Vener SL, Geffner DL. Serum cortisol levels in Cushing's syndrome after low- and high-dose dexamethasone suppression. Ann Intern Med. 1982;97(1):21-6.
10. 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(2):418-22.
11. 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 (2):180-6.

12. Lamberts SW, De Jong FH, Birkenhager JC. Evaluation of diagnostic and differential diagnostic tests in Cushing's syndrome.Neth J Med. 1977;20 (6):267-74.
13. Biemond P, de Jong FH, Lamberts SW. Continuous dexamethasone infusion for seven hours in patients with the Cushing syndrome. A superior differential diagnostic test.Ann Intern Med. 1990 15;112(10):738-42.
14. van den Bogaert DP, de Herder WW, de Jong FH, Biemond P, van der Lely AJ, Lamberts SW. The continuous 7-hour intravenous dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 1999;51(2):193-8.
15. Findling JW, Kehoe ME, Shaker JL, Raff H. Routine inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotropin (ACTH)-dependent Cushing's syndrome: early recognition of the occult ectopic ACTH syndrome.J Clin Endocrinol Metab. 1991;73(2):408-13
16. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states.Endocr Rev. 1998;19(5):647-72

Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir at 13:48 +0330 on Tuesday March 19th 2019