

## مقایسهٔ روش انفوژیون ۷ ساعته دگراماتازون با روش کلاسیک دو روزه دگراماتازون 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 روزه دگراماتازون با دوز بالا حساسیت و ویژگی متفاوتی نشان داده است. از سال ۱۹۷۳، آزمون انفوژیون ۷ ساعته دگراماتازون با توجه به مزیت حذف عامل جذب روده‌ای دگراماتازون و سرعت انجام آن مورد توجه بوده است. هدف مطالعه اخیر، بررسی قدرت تشخیصی آزمون انفوژیون 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 دگراماتازون و کورتیزول آزاد ادرار ۲۴ ساعته و آزمون دگراماتازون با دوز پایین بیماری آنها تأیید شده بود، مورد مطالعه قرار گرفتند. در تمام بیماران آزمون دو روزه دگراماتازون با دوز ۸ میلی‌گرم و آزمون انفوژیون ۷ ساعته انجام شد. ملاک مهار در آزمون انفوژیون، کاهش کورتیزول پلاسمای 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. **یافه‌ها:** بیماران با کوشینگ اکتوپیک میانگین سنی بالاتری نسبت به علل هیپوفیزی و آدرنالی داشتند ( $p < 0.05$ ). در کوشینگ اکتوپیک، کاهش وزن، ضعف عضلانی، اکیموز و فشارخون بالا با تفاوت معنی‌دار بیش از موارد هیپوفیزی و آدرنال مشاهده شد ( $p < 0.05$ ). پاسخ مهاری به آزمون انفوژیون در ۹۸٪ موارد بیماری کوشینگ وجود داشت در حالی که در علل خارج هیپوفیزی، موردنی از پاسخ مهاری مطلوب مشاهده نشد. آزمون خوراکی با معیار مهار بیش از ۹۰٪ در ۸۱٪ موارد مثبت کاذب نشان داد. با هدف افتراق ضایعات هیپوفیز از علل خارج هیپوفیزی، آزمون انفوژیون ویژگی ۱۰۰٪، حساسیت ۹۸٪، دقت ۹۸٪ و در مقابل آزمون کلاسیک با ملاک مهار UFC بیش از ۹۰٪، ویژگی ۹۳٪، حساسیت ۹۸٪ و دقت ۹۷٪ را نشان دادند. **نتیجه‌گیری:** در این مطالعه، آزمون انفوژیون ۷ ساعته دگراماتازون با سهولت انجام آن علاوه بر ویژگی و دقت ۹۰٪ نشان داد. نتیجه‌گیری: در این مطالعه، آزمون انفوژیون ۷ ساعته دگراماتازون با سهولت انجام آن علاوه بر ویژگی و دقت تشخیصی بالاتر نسبت به آزمون کلاسیک خوراکی دگراماتازون در افتراق بیماری کوشینگ از موارد خارج هیپوفیزی می‌تواند به عنوان روش انتخابی تشخیصی در نظر گرفته شود.

**واژگان کلیدی:** سندروم کوشینگ، آزمون دگراماتازون با دوز بالا، آزمون انفوژیون ۷ ساعته دگراماتازون

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

## مقدمه

میلی‌گرم دگزامتازون خوراکی دو روزه و آزمون انفوژیون ۷ ساعته برای تمام بیماران انجام شد. آزمون مهاری انفوژیون 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 انفوژیون شد.

سه نمونه اولیه کورتیزول سرم در ۳۰، ۱۵، ۰ دقیقه قبل از آزمون و سه نمونه در زمان‌های ۰:۴۵، ۶:۴۵، ۷ ساعت در پایان آزمون از بیماران گرفته شد. اندازه‌گیری کورتیزول با روش رادیوایمونوواسی فاز جامد 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.

ملک مهار در آزمون انفوژیون 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 ( $7\text{-}6/5$  میکروگرم در نیم لیتر) بوده است. این معیار به دلیل بالا بودن سطح کورتیزول اولیه در کوشینگ اکتوپیک و میزان متوسط کاهش کورتیزول سرم در این مطالعه ( $22\text{-}43\pm 10/2$ ) و وصول این میزان در بیش از ۹۰٪ موارد در آزمون مهاری انفوژیون، 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.

ملک مهار در آزمون دو روزه 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 روزه 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

از سال ۱۹۶۰ که طرح اولیه آزمون دو روزه 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.<sup>۱</sup> آزمون دو روزه 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؛<sup>۲</sup> بنابراین، روش‌های جایگزین از جمله آزمون ۸ میلی‌گرم شبانه و آزمون انفوژیون ۵-۷ ساعت دگزامتازون جهت رفع اشکالات تشخیصی آن، مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در دو دهه اخیر، روش انفوژیون دگزامتازون به دلیل اندازه‌گیری مستقیم کورتیزول سرم، سرعت انجام، حذف عامل جذب روده‌ای دگزامتازون مورد توجه بوده است.<sup>۳</sup> شواهدی در دست است که انفوژیون 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 کوشینگ خارج هیپوفیزی مهاری مشاهده نمی‌شود.<sup>۴</sup> مطالعه اخیر، با هدف تعیین کاربرد عملی آزمون مهاری انفوژیون دگزامتازون در تشخیص افتراقی سندروم کوشینگ در مقایسه با روش دو روزه خوراکی دگزامتازون (روش کلاسیک) طراحی شده است.

## مواد و روش‌ها

۲۰۷ بیمار با علایم بالینی سندروم کوشینگ که بین سال‌های ۱۳۷۱-۷۸ به کلینیک داخلی یا غدد بیمارستان امام خمینی مراجعه و در بخش جنرال یا غدد بستره شده بودند، تحت بررسی قرار گرفتند. تأیید سندروم کوشینگ در این بیماران با آزمون‌های غربالگری شامل آزمون شبانه ۱ میلی‌گرم دگزامتازون و کورتیزول آزاد ادرار ۲۴ ساعته و آزمون دگزامتازون با دوز پایین انجام گرفته است. این بیماران میانگین سنی  $21/8\pm 10/7$  سال با محدوده سنی ۱۴-۷۳ سال داشتند و نسبت زن به مرد ۶ به ۱ بوده است. آزمون ۸

جدول ۱- ویژگی بالینی بیماران به تفکیک علل سندروم کوشینگ

بیماری آدرنال	بیماری کوشینگ	ACTH اکتوپیک	تعداد بیماران
۳۷	۱۶۴	۶	سن (سال)
۲۱/۴ (۱۱/۲)*	۲۵/۹ (۹۰/۴)	۵۸/۲ (۱۲/۶)	تغییرات وزن
۹/۹ (۲/۷)*	۷/۶ (۲/۵)	*-۴/۷ (۱/۲)	ضعف عضلانی (%)
۷۰†	۸۸	۱۰۰	استریاپوستی (%)
۴۲†	۵۶	۵	اکیموزیس (%)
۵۴†	۷۶	۱۰۰	adem (%)
۲۷†	۷۴	۰	فشار خون بالا (%)
۴۸*	۷۶	۱۰۰	افسردگی (%)
۶۷	۴۱	۶	

\*کاهش وزن در گروه اکتوپیک مقابله در مقابله افزایش وزن در دو گروه دیگر با میزان معنی داری قابل توجه است. اعداد درون پرانتز انحراف

معیار را نشان می دهد. \* p<0.01 † p<0.05

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 می دادند. 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 ( $p<0.01$ ). در این گروه، کاهش وزن برخلاف افزایش وزن در سایر موارد مشاهده شد و ضعف عضلانی، اکیموز و فشارخون بالا در ۱۰۰٪ کوشینگ اکتوپیک در مقابل ۷۶-۴۸٪ علل آدرنالی و بیماری کوشینگ مشاهده شد ( $p<0.05$ ). (در واقع، فشارخون بالا در علل وابسته به ACTH بیش از علت آدرنالی مشاهده شد). این بیماران به میزان معنی داری میزان کورتیزول ادرار ۲۴ ساعته (۲۶۸۳) در مقابل ۶۶۵ میکروگرم در روز) و کورتیزول سرم (۷۳ در مقابل ۲۸ میکروگرم در دسی لیتر) بالاتری را نسبت به سایر موارد نشان دادند ( $p<0.01$ ) (جدول ۲).

۱۲۰ نفر از بیماران TSS شدند که در ۳۵ نفر (۲۹٪) از این تعداد، طی پیگیری متوسط  $53/4 \pm 24/7$  ماه عود بیماری مشاهده شد. از این تعداد، ۲۸ نفر میکرو و ۷ مورد ماکروآدنوم هیپوفیز داشتند.

مدت ۸ سال، پنجاه بیمار به دلیل عدم همکاری لازم در انجام آزمون های تکمیلی از مطالعه کنار گذاشته شدند. امکان انجام نمونه گیری از سینوس پتروزال تحتانی (IPSS) در ۱۲ بیمار فراهم شد. در ۱۱۳ مورد، جراحی ترانس اسفنوئیدال (TSS) انجام شد و در ۴۵ مورد با وجود تأیید روش های تشخیصی و تصویربرداری، به دلیل نبود شرایط مناسب جهت TSS آدرنالکتونی دو طرفه صورت گرفت.

### آنالیز آماری

آزمون های مرتبه کای، آزمون t و ANOVA جهت تعیین تفاوت های میانگین ها و فراوانی ها استفاده شد و محاسبه حساسیت، ویژگی و دقت آزمون ها با تعیین ۹۵٪ فاصله اطمینان انجام گردید. منحنی ROC جهت مقایسه پوشش تشخیصی دو روش آزمون مهاری با محاسبه AUC مورد استفاده قرار گرفت. آنالیز توسط SPSS 12.0 انجام و مقادیر  $p<0.05$  به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

### یافته ها

ویژگی های بیماران: ویژگی های بالینی و آزمایشگاهی در تمام موارد بر اساس تشخیص اتیولوژیک بیماری طبقه بندی شده است (جدول ۱).

i- Receiver operating characteristics  
ii- Area Under the Curve

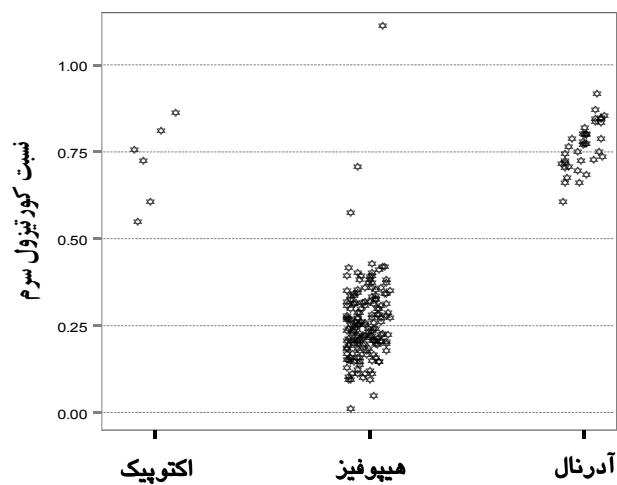
جدول ۲- یافته های آزمایشگاهی اولیه بیماران به تکیک اتیولوژی

متغیرها	کورتیزول سرم اولیه (mg/dL)	پاتاسیم سرم (mEq/L)	قند خون ناشتا (mg/dL)
کورتیزول سرم بعد از آزمون خوراکی HDDST	۷۲/۱±۱۲/۷	۴/۴±۰/۲	۱۰۸±۴۶
کورتیزول سرم قبل از آزمون خوراکی HDDST	۴۵۹/۵±۱۳۷/۳	۱۸۴/۷±۲۴۵/۹	۵۰/۵±۷/۱
کورتیزول سرم بعد از آزمون انفزیون	۳۶±۱۲/۳	۲۸/۴±۱۱/۴	۲۸/۴±۷/۳
کورتیزول سرم قبل از آزمون انفزیون	۱۰۶۶±۲۴۱	۲۷/۵±۹۹/۵	۴۳۲±۱۵۱
کورتیزول سرم بعد از آزمون انفزیون	۶۸/۷±۱۱/۸	۳۴/۵±۹/۸	۳۷/۷±۸/۴
	۴۹/۲±۱۰/۳	۸/۹±۵/۴	۲۸/۴±۷/۲

\* در مقایسه با هر دو گروه معنی دار بوده است؛ <sup>†</sup> در مقایسه با هر دو گروه معنی دار بوده است؛ <sup>\*</sup> تفاوت معنی دار در مقایسه با هر دو گروه داشته است.

با هدف مقایسه پوشش تشخیصی دو آزمون خوراکی و انفزیون، منحنی ROC با تعیین AUC استفاده شد. این منحنی در آزمون انفزیون دگزامتازون نشان دهنده سطح زیر منحنی  $0.99/0.90$  در مقابل  $0.92/0.90$  در آزمون خوراکی با ملاک مهار بیش از  $50\%$  و  $96\%$  با معیار مهار بیش از  $90\%$  بود (شکل ۳).

مشخصات آزمون های مهاری خوراکی و تزریقی: آزمون انفزیون در  $98\%$  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 توده های آدرنال ملاک مهاری لازم (پاسخ مثبت) به دست نیامد (جدول ۳).



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

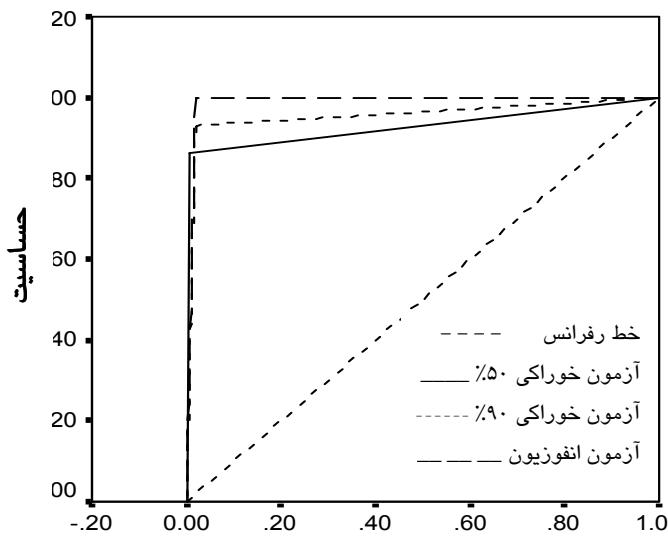
در مقایسه، آزمون خوراکی با معیار مهار بیش از  $50\%$  در ۶ مورد از علل خارج هیپوفیزی نیز مهار را نشان داد. این گروه شامل ۲ مورد آدنوم آدرنال و ۳ مورد تولید اکتوپیک ACTH بود. آزمون خوراکی با ملاک مهاری بیش از  $90\%$  در سه مورد از بیماران با منشأ آدرنال مثبت بود (مثبت کاذب). شکل های ۱ و ۲ نشان دهنده میزان همپوشانی پاسخ های مهاری در آزمون های انفزیون و خوراکی است. عدم همپوشانی تشخیصی و پاسخ هموزن در آزمون انفزیون با وجود پاسخ مهاری بیشتر در آزمون کلاسیک خوراکی قابل ملاحظه است. با هدف افتراق ضایعات هیپوفیزی از علل خارج هیپوفیز، ویژگی و حساسیت آزمون انفزیون دگزامتازون به ترتیب  $100\%/\text{۹۸/۱}$  و  $98\%/\text{۹۸/۵}$  و دقت تشخیصی آزمون  $98/5\%$  بود؛ در حالی که آزمون خوراکی دگزامتازون با دوز ۸ میلی گرم با ملاک مهاری UFC بیش از  $90\%$  حساسیت  $98/1\%$ ، ویژگی  $93\%$  و دقت تشخیصی  $97/1\%$  را نشان می داد (جدول ۴).

جدول ۳- پاسخ مهاری به آزمون‌های خوراکی و تزریقی دگزامتازون

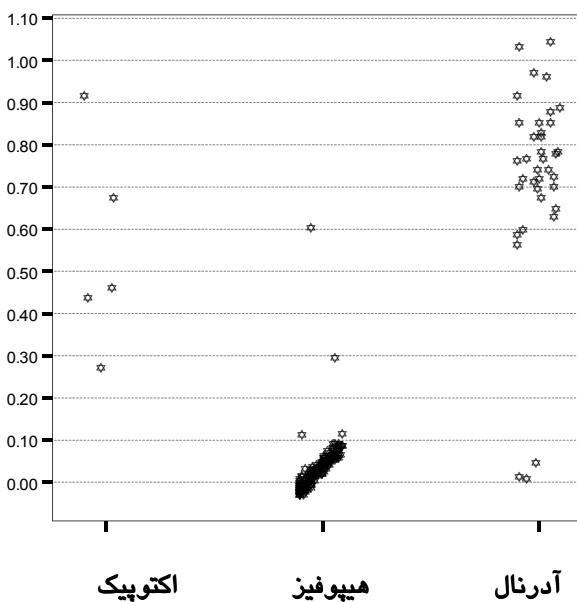
بیماری کوشینگ	بیماری آدرنال	عدم مهار	عدم مهار	آزمون انفوزیون دگزامتازون
		%۹۸		آزمون خوراکی HDDST با ملاک مهار >%۵۰
		%۹۹/۴	%۸/۱	آزمون خوراکی HDDST با ملاک مهار %۹۰
		%۹۸/۲	%۸/۱	آزمون خوراکی HDDST با ملاک مهار

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

دقت تشخیصی	ویژگی	حساسیت	(95% CI)
(۸۴/۵-۱۰۰) %۹۸/۵	(۷۱-۱۰۰) ۱۰۰	(۸۳-۱۰۰) ۹۸-۱	آزمون انفوزیون دگزامتازون
(۸۰-۱۰۰) %۹۶/۶	(۵۷-۱۰۰) ۸۶	(۸۴/۵-۱۰۰) ۹۹/۳	آزمون خوراکی با ملاک مهار %۵۰
(۸۴-۱۰۰) %۹۷	(۶۵-۱۰۰) ۹۳	(۸۲-۱۰۰) ۹۸/۱	آزمون خوراکی با ملاک مهار %۹۰



شکل ۳- منحنی‌های ROC برای آزمون مهاری دگزامتازون خوراکی (با دو معیار) و انفوزیون دگزامتازون سطح زیر منحنی (AUC): در آزمون انفوزیون- ۰.۹۹(95% CI: ۰.۹۸-۰.۹۹) در مقایسه با آزمون خوراکی با ملاک مهار بیش از %۹۰ و %۵۰ به ترتیب (۰.۹۱-۰.۹۲) (95% CI: ۰.۹۶-۰.۹۲) بوده است.



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

## بحث

تأثیرپذیری از تغییرات جذب روده‌ای یا متابولیسم کبدی و عدم لزوم اندازه‌گیری سطح خونی دگزامتاژون مورد توجه خاص بوده است.

پروتکل اولیه آزمون انفوژیون در ۱۹۷۳ توسط کرو و همکاران به صورت انفوژیون ۵ ساعته دگزامتاژون با سرعت یک میلی‌گرم در ساعت با معیار کاهش سطح کورتیزول پلاسما به کمتر از ۵۰٪ میزان اولیه طراحی شد.<sup>۲</sup> در سال ۱۹۷۷ در مطالعه لامبرت و همکاران در ۲۳ بیمار نتایج قابل توجهی داشته است.<sup>۳</sup> روش انفوژیون 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٪ نشان‌دهنده قابلیت اطمینان بالا بود و هم پوشانی تشخیصی فقط در دو مورد تومور سازنده CRH مشاده شد.<sup>۴</sup> در سال ۱۹۹۹ بوگارت و همکاران با حفظ معیار قبلی، حساسیت ۹۵٪ و ویژگی ۶۳٪ را گزارش کردند.<sup>۵</sup> استفاده از ملاک مهاری بیش از ۱۹۰ نانومول در لیتر (۷-۶/۵ میکروگرم در دسی‌لیتر) به دلیل سطح بالای کورتیزول سرم و UFC پایه در کوشینگ اکتوپیک و با توجه به میزان متوسط کاهش کورتیزول سرم در آزمون انفوژیون در بیماران مطالعه حاضر که در حد ۲۲/۴±۱۰/۲-بود، موجب افزایش موارد مثبت کاذب و کاهش شدید در ویژگی آزمون می‌شود. به همین دلیل، در مطالعه ما این معیار مورد استفاده قرار نگرفت و معیار کاهش بیش از ۵٪ ملاک مهار کورتیزول در نظر گرفته شد. از قابلیت‌های دیگر آزمون انفوژیون دگزامتاژون، افتراق سندروم کوشینگ از چاقی است که توسط ابوسمرا و همکاران گزارش شده است.<sup>۶</sup>

در مطالعه اخیر، آزمون خوراکی کلاسیک، سه مورد مهار را در موارد آدرنالی نشان داد (مثبت کاذب) که این یافته با مطالعات دیگر همخوانی دارد.<sup>۷</sup> هیچ یک از علل خارج هیپوفیزی اعم از EAS و تومورهای آدرنال معیار مهاری لازم را در آزمون انفوژیون دگزامتاژون نشان ندادند. بنابراین، ویژگی این آزمون در مقابل آزمون خوراکی افزایش می‌یابد. آزمون انفوژیون دگزامتاژون در افتراق بیماری کوشینگ از علل خارج هیپوفیزی حساسیت مساوی با آزمون خوراکی دگزامتاژون با دوز ۸ میلی‌گرم نشان داد. منحنی ROC جهت مقایسه پوشش تشخیصی دو آزمون خوراکی و تزریقی استفاده شده است که نشان‌دهنده سطح

تعیین علل اتیولوژیک در سندروم کوشینگ از چالش‌های مهم در بررسی سندروم کوشینگ است. فرم اولیه آزمون دو روزه ۸ میلی‌گرم دگزامتاژون در سال ۱۹۶۰ توسط لیدل با تعیین ۱۷-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 ۸۰-۸۸٪، ۱۰۰-۸۸٪ بوده و دقت تشخیصی آن ۷۶-۸۷٪ گزارش شده است.<sup>۸</sup> آزمون خوراکی دگزامتاژون با دوز بالا ۱۳٪ منفی کاذب در بیماری کوشینگ و ۲۶٪ مثبت کاذب در موارد کوشینگ اکتوپیک نشان داده و در بیماران با تومور آدرنال نتیجه مثبت کاذب در حد ۵٪ داشته است.<sup>۹</sup> پاسخ‌های نامتناسب در آزمون‌های خوراکی می‌تواند به علت سطح ناکافی سرمی دگزامتاژون ناشی از جذب روده‌ای مختلط، افزایش کلیرانس و همکاری کم بیمار باشد.<sup>۱۰</sup> به علاوه، آزمون خوراکی ۴۸ ساعته دگزامتاژون به دلیل اندازه‌گیری کورتیزول آزاد ادرار ۲۴ ساعته نیاز به همکاری کامل بیمار و تجربه کافی پرسنل بخش دارد. لزوم تکرار آزمون خوراکی ۴۸ ساعته دگزامتاژون در ۳۷٪ از بیماران ما نیز نشان‌دهنده مشکلات انجام این آزمون است که مستلزم صرف وقت و تحمل هزینه 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.<sup>۱۱</sup> 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.<sup>۹</sup> در مقابل، آزمون شبانه خوراکی ۸ میلی‌گرم با اندازه‌گیری سطح کورتیزول سرم با حساسیت ۹۲-۹۷٪ و ویژگی ۵۷-۱۰۰٪ پیشنهاد شده است.<sup>۱۰،۱۱</sup> گرچه تعدادی از این موانع با روش ۸ میلی‌گرم شبانه دگزامتاژون قابل رفع است، این روش در حساسیت و ویژگی این آزمون افزایش بارزی ایجاد نمی‌کند.<sup>۱۲</sup> اندازه‌گیری میزان ACTH اولیه در تشخیص افتراقی سندروم کوشینگ حساسیت در حد ۱۰۰٪ دارد ولی ویژگی آن فقط در حد ۲۱٪ است.<sup>۱۳</sup> در دو دهه گذشته، آزمون انفوژیون دگزامتاژون با توجه به اندازه‌گیری کورتیزول سرم، مدت انجام کوتاه و عدم

کلاسیک و عوامل مخدوش‌کننده از جمله همکاری بیمار و تجربه کافی کادر پرستاری، روشن است که هزینه این روش تشخیصی نسبت به روش ابژکتیو آزمون انفوژیون برای سیستم بیمارستانی بسیار بالاتر است.

### نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج این مطالعه، آزمون انفوژیون دگزامتازون سهولت و سرعت انجام بیشتری در مقایسه با آزمون خوراکی دو روزه دگزامتازون 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 آزمون HDDST در نظر باشد.

### سپاسگزاری

بدین وسیله، نویسندهای این مقاله سپاس خود را از زحمات و همکاری مسؤولان و کارشناسان محترم آزمایشگاه غدد بیمارستان امام خمینی و کارکنان بخش‌های جنرا ال داخلى و غدد ابراز می‌دارند.

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

فیندلینگ و همکاران سال ۱۹۹۱ قدرت پیشگویی عالیم 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 برداشتند.<sup>۱۵</sup> با وجود این، انجام آزمون IPSS به دلیل تهاجمی بودن آن و عدم تجربه کافی در اکثر مراکز به عنوان آزمون جایگزین HDDST در حال حاضر تأیید نشده است.<sup>۱۶</sup> در مطالعه‌ما، با وجود یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی مشخص در بیماران EAS به دلیل حجم کم نمونه، امکان انجام رگرسیون لجستیک جهت تعیین قدرت پیشگویی عالیم 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 مطالعه‌ما در ۳۷٪ از بیماران آزمون دو روزه دگزامتازون به اجبار برای به دست آوردن نتایج قابل قبول در چند نوبت تکرار شد. با توجه به شرایط انجام آزمون

### 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-
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 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;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;151(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;133(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.