



## Cushing Sendromu ve Depresif Hastalıklarda Metiraponun Yeni Perspektifleri

Mansura BABAYEVA<sup>1</sup>, Osman Kağan ÇAKIR<sup>2</sup>, Halis SÜLEYMAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Azerbaycan Tıp Üniversitesi Bilimsel Araştırma Merkezi, Bakü, Azerbaycan.

<sup>2</sup> Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye.

Geliş Tarihi: 26.09.2024,

Kabul Tarihi: 04.10.2024,

Yayın Tarihi: 10.10.2024

### ÖZET

Metirapon, 11-deoksikortizolün kortizole dönüşümünü katalize eden 11-β hidroksilaz enzimini inhibe eder. Metirapon ayrıca 11β-HSD1'i de inhibe eder ve 11β-HSD2 tarafından kortizolün inaktivasyonunu takiben plazma kortizon: kortizol oranında bir artışa neden olur. Bu derleme, metiraponun etki mekanizmalarına ve tedavi olarak kullanımına odaklanmaktadır. Yayınlanmış literatürler PubMed, SciFinder, ScienceDirect, Wiley Online Library, Google Scholar ve Web of Science gibi bilimsel veri tabanlarından Temmuz 2024'e kadar toplanmıştır. Metirapon, Cushing sendromunun tedavisinde yararlı bir tedavi seçeneğidir. Cushing sendromunun tedavisinde metiraponun etkinliği ve güvenliğine ilişkin kanıtlar, klinik uygulamada altmış yılı aşkın süredir kullanılmasının yanı sıra metiraponun hızlı bir etki başlangıcına sahip olduğunu, etkili olduğunu ve genellikle iyi tolere edildiğini gösteren çalışmaların sonuçlarından elde edilmektedir. Metiraponun depresyon tedavisinde kullanımına ilişkin olumlu kanıtlar bulunmaktadır. Ancak metiraponun antidepresan etkisinin kesin mekanizması açık değildir. Olası mekanizmalar arasında glukokortikoid reseptörleri upregülasyonu, ön beyindeki 5HT1A duyarlılığının değiştirilmesi, mineralokortikoid reseptörleri aktivasyonu veya steroid yolundaki diğer hormonlar tarafından indüklenen bir antidepresan etki yer almaktadır. Metiraponun iyi tasarlanmış randomize klinik çalışmalar kullanılarak farmakokinetik, derinlemesine moleküler mekanizmalar ve güvenlik profili üzerine daha fazla araştırma yapılması önerilmektedir.

### New Perspectives of Metyrapone in Cushing's Syndrome and Depressive Disorders

### ABSTRACT

Metyrapone inhibits the enzyme 11-β hydroxylase, which catalyses the conversion of 11-deoxycortisol to cortisol. Metyrapone also inhibits 11β-HSD1 and causes an increase in the plasma cortisone: cortisol ratio following inactivation of cortisol by 11β-HSD2. This review focuses on the mechanisms of action of metyrapone and its use as a treatment. Published literature was collected until July 2024 from scientific databases including PubMed, SciFinder, ScienceDirect, Wiley Online Library, Google Scholar and Web of Science. Metyrapone is a useful treatment option in the treatment of Cushing's syndrome. Evidence for the efficacy and safety of metyrapone in the treatment of Cushing's syndrome comes from more than sixty years of use in clinical practice, as well as from the results of studies showing that metyrapone has a rapid onset of action, is effective and is generally well tolerated. There is positive evidence for the use of metyrapone in the treatment of depression. However, the exact mechanism of the antidepressant effect of metyrapone is not clear. Possible mechanisms include upregulation of glucocorticoid receptors, alteration of 5HT1A sensitivity in the forebrain, activation of mineralocorticoid receptors or an antidepressant effect induced by other hormones in the steroid pathway. Further research into the pharmacokinetics, in-depth molecular mechanisms and safety profile of metyrapone using well-designed randomised clinical trials is recommended.

**Keywords:** Aldosterone, Cortisol, Cushing's Syndrome, Metyrapone.

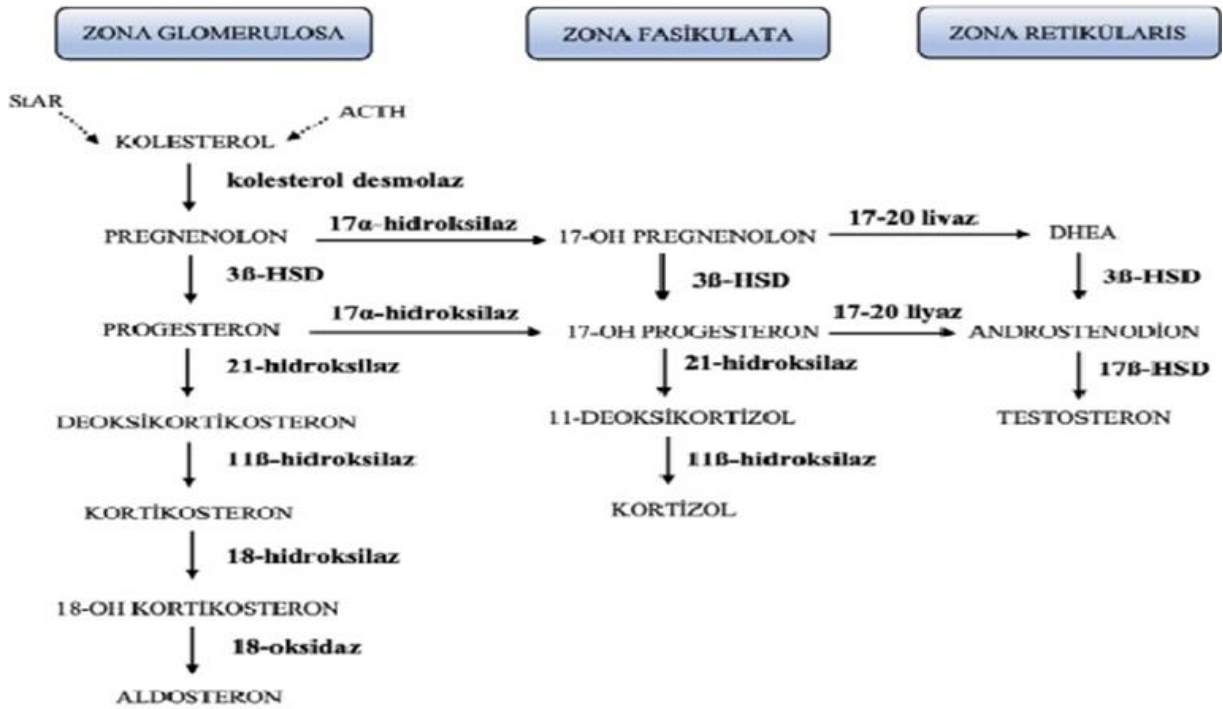
**Sorumlu Yazar:** Halis SÜLEYMAN, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye.

**E-mail:** [halis.suleyman@gmail.com](mailto:halis.suleyman@gmail.com)

**Bu makaleye atıf yapmak için:** Babayeva, M., Çakır, OK., & Süleyman, H. (2024). Cushing Sendromu ve Depresif Hastalıklarda Metiraponun Yeni Perspektifleri. *Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1(1), 1-10.

## 1. GİRİŞ

Metirapon, 11-deoksikortizolün kortizole dönüşümünü katalize eden 11- $\beta$  hidroksilaz enzimini inhibe eder (Şekil 1). Metirapon ayrıca 11 $\beta$ -Hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1'i de inhibe eder ve 11 $\beta$ -Hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 tarafından kortizolün inaktivasyonunu takiben plazma kortizon: kortizol oranında bir artışa neden olur. Metirapon ayrıca aldosteron üretimini de inhibe eder. İnsanlarda, metirapon oral uygulamayı takiben hızla emilir. Kan seviyeleri alımdan 1 saat sonra zirve yapar. Yarılanma ömrü 20-26 dakikadır. Metiraponun ana aktif metaboliti -metirapol- ana bileşiğin iki katı yarı ömre sahiptir. Metirapon idrarla metirapon veya metirapol olarak atılır.



Şekil 1. Steroid sentez yolu. Metirapon, 11-deoksikortizolün P450c11 (11 $\beta$  hidroksilaz) tarafından kortizole dönüştürülmesini bloke ederek etki eder.

## 2. Cushing Sendromunda Metirapon Kullanımı:

Cushing sendromu, kortizol hipersekresyonundan kaynaklanan, önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili nadir bir hastalıktır (Hakami ve ark., 2021). Cushing sendromu genel olarak adrenokortikotropik hormon (ACTH) bağımlı [ $\approx$  %80; ACTH salgılayan hipofiz adenomu (Cushing hastalığı; %60-70) ve ektopik ACTH sendromu (EAS; %5-10) dahil] ve ACTH bağımsız olarak gruplandırılabilir (Lacroix ve ark., 2015). Cushing sendromunun tedavisi, ilişkili belirti ve semptomları ortadan kaldırmak ve hastanın yaşam kalitesini iyileştirmek için hiperkortizolizmin birincil nedenini ortadan kaldırmayı ve remisyon sağlamayı amaçlamaktadır

(Nieman ve ark., 2015). Metirapon Avrupa Birliğinde endojen Cushing sendromlu hastaların tedavisi için onaylanmıştır. Metirapon, Cushing sendromundaki farmakolojik etkisini, kortizol sentezindeki son basamaktan sorumlu olan 11 $\beta$ -hidroksilaz enzimini güçlü bir şekilde inhibe ederek adrenallerde kortizol üretimini azaltarak gösterir (Daniel & Newell-Price, 2015; Rigel ve ark., 2010). Serum kortizol seviyelerinde ortaya çıkan azalma, ACTH ve 11deoksikortizol konsantrasyonlarında sonuç olarak bir artışla ilişkilidir. ACTH seviyelerindeki bu telafi edici artış, daha fazla steroidogenezi yönlendirebilir ve metirapon tarafından uygulanan blokajın üstesinden gelebilir (Daniel & Newell-Price, 2015). Metirapon ve aktif metaboliti metirapol, 11-hidroksilazın iki yüksek homolog izoformu olan 11 $\beta$ -hidroksilaz ve 18-hidroksilazı doz bağımlı olarak inhibe eder ve sonuç olarak kortizol ve aldosteron üretimini engeller (Daniel & Newell-Price, 2015).

Metirapon ayrıca plazma kortizol seviyelerinin düşmesine katkıda bulunan periferik glukokortikoid metabolizmasını etkileyerek adrenal dışı etkiler de göstermiştir (Levin ve ark., 1978; Sampath-Kumar ve ark., 1997); sağlıklı gönüllülerde metiraponun (40mg/kg) oral uygulamasını takiben, kortizol seviyeleri 15-30 dakika içinde düşmeye başlar, kortizol seviyelerinde maksimum düşüş  $\approx$  2 saat içinde elde edilir ve doz sonrası  $\approx$  7 saat boyunca devam eder, bu etki süresi dozlama sıklığını ayarlama daha fazla esneklik sağlar (örn. günde üç veya dört kez) (Schöneshöfer ve ark., 1980). Oral uygulamayı takiben, metirapon hızla emilir ve plazmadan elimine edilir; pik plazma konsantrasyonuna uygulamadan 1 saat sonra ulaşılır ve metiraponun eliminasyon yarı ömrü  $\approx$  2 saattir. Metiraponun ana aktif metaboliti olan metirapolün plazmadan elimine edilmesi metirapondan iki kat daha uzun sürer. Başlangıç metirapon dozunu takiben, toplam dozun %5,3'ü ve %38,5'i metirapon ve metirapol olarak idrarla atılmıştır (Al-Salama, 2021).

Metirapon kapsülleri Avrupa Birliğinde endojen Cushing sendromlu hastaların tedavisinde endikedir. Metirapon 750 mg/gün (3 kapsül) dozunda başlatılabilir, ancak başlangıç metirapon günlük dozu hiperkortizolizmin şiddetine ve Cushing sendromunun nedenine bağlı olarak değişebilir. Hafif Cushing sendromu, adrenal adenom veya hiperplazisi olan hastalarda daha düşük bir başlangıç metirapon dozu kullanılabilirken, şiddetli hastalığı olan hastalar için daha yüksek bir başlangıç dozu (1500 mg/gün'e kadar; 6 kapsül) kullanılabilir. Günlük metirapon dozu birkaç gün sonra ayarlanmalı ve gerektiğinde daha fazla doz ayarlamasına izin vermek için haftalık izleme yapılmalıdır; kortizol seviyeleri optimal seviyelere yaklaştığında daha az sıklıkta izleme gereklidir. Alternatif olarak, metirapon ile kortizol blokajını tamamlamak için fizyolojik kortikosteroid replasman tedavisinin eklendiği bir blok ve replasman rejimi uygun

şekilde kullanılabilir (örn. hızlı doz artırımı durumunda veya siklik Cushing sendromu olan hastalar için). Serum veya idrar kortizolü normal aralıkta olduğunda fizyolojik kortikosteroid replasman tedavisine başlanmalıdır. Kortizol sekresyonunun tamamen baskılanmasını sağlamak için metirapon dozları artırılmalıdır (Al-Salama, 2021).

Metirapon ile tedavi dolaşımdaki kortizol seviyelerinde hızlı bir düşüşe (ve potansiyel olarak hipokortizolizm/hipoadrenalizme) yol açabilir. Bu nedenle klinik ve biyokimyasal yanıtların bir uzman gözetiminde izlenmesi önerilir. Metiraponun etkileşim potansiyelinin kısmen bilinmediği göz önüne alındığında, diğer tıbbi ürünlerle tedaviye başlarken veya tedaviyi keserken dikkatli olunması önerilir. Metiraponun veya birlikte uygulanan ilacın etkisinde ve/veya güvenliliğinde değişiklikler görülürse uygun önlemler alınmalıdır (Al-Salama, 2021).

Cushing sendromunun tedavisinde metiraponun etkinliğine ilişkin kanıtlar (temel çalışmalarda %50-70 aralığında) prospektif ve retrospektif çalışmaların yanı sıra vaka serileri ve bireysel vaka raporlarında gösterilmiştir. Mevcut verilere dayanarak, metirapon ile tedavi hızlı bir etki başlangıcı ile ilişkilendirilmiş ve kortizol seviyelerini düşürmede ve hastalığın klinik ve/veya biyokimyasal özelliklerini ve kortizol ile ilişkili komorbiditeleri iyileştirmede etkili olmuştur. Metirapon, Cushing sendromunun tedavisinde 60 yılı aşkın bir süredir yaygın olarak kullanılmaktadır (Daniel & Newell-Price, 2015). Kümülatif literatür verileri (vaka serileri ve vaka raporları dahil) metiraponun tüm etiyojilere sahip Cushing sendromlu  $\approx$  700 hastada kullanıldığını göstermektedir. Yayımlanan vakaların çoğunluğu (%56) Cushing hastalığı vakalarıdır [yayımlanan vakaların %26'sı EAS ve %16'sı adrenal adenom tümörleri (benign ve malign) ve hiperplazidir]. Metirapon, cerrahi mümkün olmadığında veya cerrahi başarısızlıktan sonra birincil tedavi olarak veya cerrahi öncesi tedavi olarak da dahil olmak üzere çeşitli klinik ortamlarda kullanılmıştır. Metirapon monoterapi olarak veya diğer ajanlarla (örn. ketokonazol, mitotan) kombinasyon halinde kullanılmıştır.

Metirapon hızlı bir etki başlangıcına sahiptir ve endojen Cushing sendromlu hastalarda serum kortizol seviyelerini kontrol etmek için etkili bir uzun süreli tıbbi tedavidir. Primer tedavi olarak (n = 16) veya cerrahi başarısızlıktan sonra (n = 15) 1 ay boyunca metirapon ile tedavi edilen Cushing sendromlu hastaların (n = 31) yakın tarihli prospektif, gözlemsel boylamsal çalışmasından bazı önemli kanıtlar mevcuttur. Yapılan bu çalışmada medyan tedavi süresi 9 ay ve son ziyaretteki medyan metirapon dozu 1000 mg (4 kapsül) idi; sırasıyla 25, 18, 13 ve 6 hasta 3, 6, 12 ve 24 aylık metirapon tedavisini tamamladı. Metiraponun hızlı bir etki başlangıcı ve sürekli etkinliği vardı ve tedavi edilen hastaların çoğunda idrar serbest kortizol (UFC)

normalleşmesi (birincil son nokta) elde edildi. Metirapon tedavisinin ilk ayından sonra, ortalama UFC (mUFC) seviyelerinde başlangıçtan itibaren medyan azalma -% 67 iken 3 aylık tedaviden sonra, başlangıçtan itibaren medyan azalma % 70 olmuştur. Özellikle, başlangıçta şiddetli hiperkortizolizmi olan hastalar arasında (n = 10), tedavinin ilk ayından sonra mUFC seviyelerindeki medyan azalma -% 86 idi. Hafif, orta ve şiddetli hiperkortizolizmi olan hastalarda mUFC'nin normalleşmesi tedavinin ilk ayında sağlanırken, çok şiddetli hiperkortizolizmi olan hastalarda kortizol salgısının kontrolü tedavinin 3-6 ayı içinde sağlanmıştır (Pivonello ve ark., 2020).

Metirapon, mevcut kanıtlara dayanarak Cushing sendromlu hastaların tedavisinde kullanıldığında genellikle iyi tolere edilir. Metirapon ile en sık bildirilen advers olaylar, metiraponun sütle birlikte veya yemeklerden sonra alınmasıyla en aza indirilebilen gastrointestinal rahatsızlıklardır; advers olaylar en sık tedaviye başlarken veya dozajı artırırken meydana gelmiştir (Pivonello ve ark., 2020). Örneğin, uzun vadede, metirapon genellikle iyi tolere edilmiştir, hastaların %25'inde advers olaylar bildirilmiştir, en yaygın olarak görülen advers etkiler gastrointestinal rahatsızlık (%23) , hipoadrenalizm (%7) ve baş dönmesi, hipotansiyon, biyokimyasal konfirmasyon semptomları ile); advers olaylar genellikle geçicidir ve tipik olarak metirapon başlangıcını (2 hafta içinde) veya doz artışını takiben meydana gelmiştir (Simoes Correa Galendi ve ark., 2021).

### **3. Depresif Hastalıklarda Metirapon Kullanımı:**

Metiraponun depresif hastalıkların tedavisinde kullanımına ilişkin az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bunlar metiraponun hayvan depresyon modelleri üzerindeki etkisinin incelendiği klinik öncesi çalışmalar; Cushing sendromu ve ikincil depresif hastalığı olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalar ve depresyonlu hastalarda metiraponun etkisine ilişkin klinik çalışmalardır. Klinik öncesi çalışmalardan elde edilen veriler, metirapon tedavisinin sıçan depresyon modellerinin davranışları veya sıçanların beyin nörokimyası üzerindeki etkisine ilişkin çalışmalara dayanmaktadır. Healy ve arkadaşları, iki kemirgen depresyon modelinde metiraponun etkisini desipramin ve plasebo tedavisinin etkisiyle karşılaştırmıştır: olfaktör bulbektomize sıçan ve zorunlu yüzme testi (Healy ve ar., 1999). Olfaktör bulbektomize sıçanlarda, metirapon (50 mg/kg) veya desipramin ile 14 günlük tedavi olfaktör bulbektomize ile ilişkili hiperaktiviteyi hafifletmiştir. zorunlu yüzme testinde, birinci ve ikinci yüzme arasında sıçanlara üç doz metirapon veya desipramin uygulanması, ikinci yüzme sırasında hareketsizlik sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ile sonuçlanmıştır. Aynı

makalede yazarlar, metirapon ile 18 günlük tedavinin ardından somatodendritik (5-HT1A) duyarlılığında bir azalma olduğunu bildirerek, metiraponun olfaktör bulbektomize sıçan ve zorunlu yüzme testi uygulanan depresyon modellerinde gözlenen 'antidepresan' etkisine olası bir açıklama getirmişlerdir. Yapılan bir çalışmada, metirapon ve imipraminin akut uygulamasının sıçanlarda zorunlu yüzme testi üzerindeki etkisini araştırmıştır (Rogóz ve ark., 2003). Hareketsizlik süresindeki en büyük azalma, her iki ilacın tek başına uygulanmasından ziyade imipramin ile birlikte metiraponun uygulanmasıyla görülmüştür. Ayrıca yazarlar, kombine metirapon-imipramin tedavisinin 'antidepresan' etkisinin (hareketsizlik süresindeki azalma) 5-HT1A antagonisti veya D2/3 antagonisti (sülpirid) kullanılarak engellenebildiğini, ancak prazosin ( $\alpha$ 1 adrenerjik reseptör antagonisti) kullanıldığında engellenemediğini bulmuşlardır. Bu durum metiraponun doğrudan veya dolaylı olarak 5-HT1A veya D2/3 reseptörünün hassasiyetini veya sayısını değiştirebileceğini göstermektedir.

Metirapon, Cushing hastalığının psikiyatrik komplikasyonlarının tedavisi için önerilmektedir. 1979'da Jeffcoate ve arkadaşları, Cushing sendromuna bağlı depresif hastalığı olan 22 hasta üzerinde metiraponun etkisini bildirmişlerdir (Jeffcoate ve ar., 1979). Metirapon 22 hastanın tümünde kortizol seviyelerini normale düşürmüştür. Şiddetli depresyonu olan tüm hastalar (5) depresif semptomlarından kurtulurken, hafif depresyonu olan 13 hastanın sadece 6'sında iyileşme görülmüştür. Metiraponun antidepresan etkisi, normal kortizol seviyelerinin oluşmasından sonraki 2 ay içinde görülmüştür.

#### **4. SONUÇ**

Metirapon, Cushing sendromunun tedavisinde yararlı bir tedavi seçeneğidir. Cushing sendromunun tedavisinde metiraponun etkinliği ve güvenliğine ilişkin kanıtlar, klinik uygulamada 60 yılı aşkın süredir kullanılmasının yanı sıra metiraponun hızlı bir etki başlangıcına sahip olduğunu, etkili olduğunu ve genellikle iyi tolere edildiğini gösteren çalışmaların (uzun dönem dahil) sonuçlarından elde edilmektedir. Metirapon tedavisi hiperkortizolizmin kontrolü (UFC ve/veya geç saat tükürük kortizolü (LNSC) kullanılarak değerlendirilmiştir) ve hastalığın klinik ve/veya biyokimyasal özelliklerinde ve kortizolle ilişkili komorbiditelerinde iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. Metiraponun etkinliği, hastalığın tüm etiyolojilerinde ve çeşitli klinik ortamlarda gösterilmiştir. Steroidojenik enzimlerdeki genetik farklılıklar, Cushing sendromunda adrenal bloke edici ajanlara verilen yanıtlardaki bireyler arası değişkenliğe katkıda bulunabilir (Braun & Reincke, 2020). CYP17A1 genindeki yaygın bir polimorfizmin, Cushing sendromlu hastalarda steroidojenez inhibitörlerine (metirapon

ve/veya ketokonazol) terapötik yanıtı etkilediği bulunmuştur (Braun & Reincke, 2020). Gastrointestinal rahatsızlıklar, metirapon tedavisi ile en sık bildirilen advers olaylardır. Cushing sendromlu hastalarda metiraponun tolere edilebilirlik profili göz önünde bulundurulduğunda, advers olayların tedaviyle mi yoksa Cushing sendromunun doğal geçmişiyle mi ilgili olduğunu belirlemek zor olabilir.

Cushing sendromunun tedavisi için mevcut Endokrin Derneği Klinik Uygulama Kılavuzları, Cushing hastalığı olan hastalarda transsfenoidal selektif adenomektomi sonrası ikinci basamak tedavi olarak (radyasyon tedavisi / radyocerrahi ile birlikte veya radyocerrahi olmadan), gizli veya metastatik ektoptik ACTH sendromu hastalarında ektoptik ACTH sendromunun birincil tedavisi olarak ve adrenokortikal karsinomda kortizol seviyelerini düşürmek için yardımcı tedavi olarak steroidogenez inhibitörlerinin (metirapon dahil) kullanılması için öneriler içermektedir. Klinik normalizasyon (kortizol seviyeleri değerlendirilerek) medikal tedavinin hedefidir ve blok ve replasman rejimi veya ökortizolizme ulaşmak için bir normalizasyon stratejisi ile elde edilebilir. Medikal tedavinin seçimi etkinlik, bireysel hasta faktörleri ve maliyete göre yapılmalıdır. Kılavuzlar ayrıca şiddetli hiperkortizoleminin kontrolünü artırmak için metirapon artı ketokonazol ile kombinasyon tedavisinin rolünü de kabul etmektedir (Fleseriu ve ark., 2021).

Metirapon sirkadiyen ritmin geri kazanılmasına katkıda bulunur ve subklinik Cushing sendromunda günün geri kalanında kortizol seviyelerini değiştirmeden bırakırken nokturnal kortizol maruziyetini azaltır. Cushing sendromlu hastalarda günün geri kalanında da yüksek kortizol seviyelerinin iyileştirilmesi/kontrolü gereklidir. Metiraponun hızlı etki başlangıcı ve kısa etki süresi, zamanlama ve dozajın hassas bir şekilde ayarlanmasına olanak tanır ve normal sirkadiyen ritmin iyileştirilmesini veya restorasyonunu sağlayabilir (Castinetti, 2023).

Metiraponun depresyon tedavisinde kullanımına ilişkin olumlu kanıtlar bulunmaktadır. Ancak metiraponun antidepresan etkisinin kesin mekanizması açık değildir. Olası mekanizmalar arasında glukokortikoid reseptörleri upregülasyonu, ön beyindeki 5HT1A duyarlılığının değiştirilmesi, mineralokortikoid reseptörleri aktivasyonu veya steroid yolundaki diğer hormonlar tarafından indüklenen bir antidepresan etki yer almaktadır. . Johnson, Grant, Ingram, & Gartside'in yaptığı bir çalışmada kortizolde önemli bir azalma olmaması ve başka bir çalışmanın (Raven ve ark., 1996) metirapon tedavisine yanıt ile kortizol seviyeleri arasında bir korelasyon gösterememesi nedeniyle, plazma kortizolünde basit bir azalmanın metiraponun antidepresan etkisinin mekanizması olmasına karşı çıkmaktadır. Ancak bu bulgular,

metiraponun neden olduğu kortizol dinamiklerindeki daha ince değişikliklerin (örneğin çukur seviyelerinde bir azalma) terapötik etkinin altında yatıyor olabileceği olasılığını dışlamamaktadır. Metiraponun antidepresan etkisinin olası bir açıklaması, metirapon tedavisi sırasında metabolik yolda kortizolden önce gelen öncüllerin veya hormonların konsantrasyonundaki artıştır. Metirapon tedavisi 11-deoksikortizol, ACTH ve dehidroepiandrosteronun (DHEA) plazma konsantrasyonunda artışa yol açmaktadır. Johnson ve meslektaşları, durumu metirapona yanıt veren hastalarda ACTH ve 11-deoksikortizolün daha yüksek olduğunu, ancak bunun istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığını bulmuşlardır (Johnson ve ark., 2007). Metiraponun iyi tasarlanmış randomize klinik çalışmalar kullanılarak farmakokinetik, derinlemesine moleküler mekanizmalar ve güvenlik profili üzerine daha fazla araştırma yapılması önerilmektedir.

### **Yazar Katkıları**

Yazının/çalışmanın ortaya çıkması ve sürdürülmesinde fikir/görüş sahibi olma ya da katkıda bulunma: M.B., O.K.Ç., H.S.; Plan ve tasarlama: M.B., H.S.; Verilerin toplanması veya toplanan verilerin analize hazırlanması için işleme: M.B., O.K.Ç.; Veri analizi veya analizin yorumlanması: O.K.Ç.; Literatürün gözden geçirilmesi: M.B., O.K.Ç., H.S.; Son kontrol etme ve gözden geçirme: O.K.Ç., H.S.

### **Çıkar Çatışması**

Yazarlar veya yazarların aile üyeleri arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır. Yazarların herhangi bir şirkette potansiyel çıkar çatışmasına yol açabilecek danışmanlık, uzmanlık, çalışma koşulları, hissedarlık veya benzeri durumları bulunmamaktadır.

### **Finansal Destek**

Bu çalışma sırasında ne araştırma konusu ile doğrudan bağlantılı herhangi bir ilaç firmasından ne de değerlendirme sürecini olumsuz etkileyebilecek tıbbi alet ve malzeme sağlayan veya üreten bir firmadan maddi veya manevi destek alınmamıştır.

### **KAYNAKLAR**

- Al-Salama, Z. T. (2021). Metyrapone in Cushing's syndrome: a profile of its use. *Drugs & Therapy Perspectives*, 37(9), 393-406.
- Braun, L. T., & Reincke, M. (2020). What is the role of medical therapy in adrenal-dependent Cushing's syndrome? *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 34(3), 101376.



- Castinetti, F. (2023). Pharmacological treatment of Cushing's syndrome. *Archives of Medical Research*, 102908.
- Daniel, E., & Newell-Price, J. D. (2015). Therapy of endocrine disease: steroidogenesis enzyme inhibitors in Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 172(6), R263-R280.
- Rogóz, Z., Skuza, G., Wójcikowski, J., & Daniel, W. A. (2003). Effects of combined treatment with imipramine and metyrapone in the forced swimming test in rats. Behavioral and pharmacokinetic studies. *Polish journal of pharmacology*, 55(6), 993–999.
- Fleseriu, M., Auchus, R., Bancos, I., Ben-Shlomo, A., Bertherat, J., Biermasz, N. R., Boguszewski, C. L., Bronstein, M. D., Buchfelder, M., Carmichael, J. D., Casanueva, F. F., Castinetti, F., Chanson, P., Findling, J., Gadelha, M., Geer, E. B., Giustina, A., Grossman, A., Gurnell, M., Ho, K., ... & Biller, B. M. K. (2021). Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 9(12), 847–875
- Hakami, O. A., Ahmed, S., & Karavitaki, N. (2021). Epidemiology and mortality of Cushing's syndrome. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 35(1), 101521.
- Healy, D. G., Harkin, A., Cryan, J. F., Kelly, J. P., & Leonard, B. E. (1999). Metyrapone displays antidepressant-like properties in preclinical paradigms. *Psychopharmacology*, 145, 303-308.
- Igaz, P., Tombol, Z., Szabo, P., Liko, I., & Racz, K. (2008). Steroid biosynthesis inhibitors in the therapy of hypercortisolism: theory and practice. *Current Medicinal Chemistry*, 15(26), 2734-2747.
- Jeffcoate, W., Silverstone, J., Edwards, C., & Besser, G. (1979). Psychiatric manifestations of Cushing's syndrome: response to lowering of plasma cortisol. *QJM: An International Journal of Medicine*, 48(3), 465-472.
- Johnson, D. A., Grant, E. J., Ingram, C. D., & Gartside, S. E. (2007). Glucocorticoid receptor antagonists hasten and augment neurochemical responses to a selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant. *Biological psychiatry*, 62(11), 1228-1235.
- Lacroix, A., Feelders, R. A., Stratakis, C. A., & Nieman, L. K. (2015). Cushing's syndrome. *The lancet*, 386(9996), 913-927.
- Levin, J., Zumoff, B., & Fukushima, D. K. (1978). Extraadrenal effects of metyrapone in man. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 47(4), 845-849.
- 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.
- Pivonello, R., Ferrigno, R., De Martino, M. C., Simeoli, C., Di Paola, N., Pivonello, C., Barba, L., Negri, M., De Angelis, C., & Colao, A. (2020). Medical treatment of Cushing's

- disease: an overview of the current and recent clinical trials. *Frontiers in Endocrinology*, *11*, 648.
- Raven, P., O'Dwyer, A.-M., Taylor, N., & Checkley, S. (1996). The relationship between the effects of metyrapone treatment on depressed mood and urinary steroid profiles. *Psychoneuroendocrinology*, *21*(3), 277-286.
- Rigel, D. F., Fu, F., Beil, M., Hu, C.-W., Liang, G., & Jeng, A. Y. (2010). Pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of the aldosterone synthase inhibitor FAD286 in two rodent models of hyperaldosteronism: comparison with the 11 $\beta$ -hydroxylase inhibitor metyrapone. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *334*(1), 232-243.
- Sampath-Kumar, R., Yu, M., Khalil, M., & Yang, K. (1997). Metyrapone is a competitive inhibitor of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 reductase. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, *62*(2-3), 195-199.
- Schöneshöfer, M., Schefzig, B., & Arabin, S. (1980). Short-term kinetics of serum adrenal steroids and plasma ACTH after a single dose of metyrapone in man. *Journal of Endocrinological Investigation*, *3*, 229-236.
- Simões Corrêa Galendi, J., Correa Neto, A. N. S., Demetres, M., Boguszewski, C. L., & Nogueira, V. D. S. N. (2021). Effectiveness of medical treatment of cushing's disease: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, *12*, 732240.