T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

CUSHİNG SENDROMLU HASTALARDA ERKEN ATEROSKLEROZ BELİRTEÇLERİ VE LİPİD DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cemile ÖZSÜREKCİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. MÜJDE AKTÜRK

ANKARA

EYLÜL 2014

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAV TUTANAĞI

Adı ve Soyadı	Cemile Özsürekci
Baba Adı	Ramazan
Doğum Yeri/Tarihi	27.08.1985 Adana
Diploma Tarihi / Diploma No	29.06.2009/ 09-392-091
Mezun Olduğu Fakülte	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	4 yıl
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Cushing Sendromlu Hastalarda Erken Atheroskleroz Belirteçleri ve Lipid düzeyleri

TEZ SAVUNMA TARİHİ:.29.09.2014

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak başarılı bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Müjde Aktürk

ÜYE

Doç. Dr. Alev Eroğlu Altınova

ÜYE

Prof. Dr. Murat Törüner

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi boyunca ilminden ve tecrübelerinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer tüm hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Bu tezin oluşturulmasında, fikir aşamasından son değerlendirme kısmına kadar geçen süreçte her daim desteğini ve sabrını esirgemeyen değerli hocam ***Doç. Dr. Müjde Aktürk***'e, bu çalışmam sırasında her türlü yardımı sağlayan ***Prof. Dr. Füsun Baloş Törüner*** ve ***Doç. Dr. Alev Altınova***'ya teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamızın biyokimaysal parametrelerinin değerlendirmelerini yapan ***Doç.Dr Özlem Gülbahar ve ekibine*** teşekkürlerimi belirtirim.

Tezimin hazırlanması sırasında beni cesaretlendiren ve her alanda desteklerini esirgemeyen başta ***Uzm. Dr. Çiğdem Özkan*** olmak üzere ***tüm Endokrinoloji A.D. yan dal uzmanlarına ve tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, klinik-poliklinik hemşireleri ve sekreterlerimize*** teşekkürlerimi sunarım.

Beni yetiştiren ve bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan ***aileme*** ve her zaman maddi ve manevi yanımda olan sevgili eşim ***Şükrü Özsürekci***'ye teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Cemile Özsürekci

Ankara, Eylül 2014

İÇİNDEKİLER

Teşekkür……...….i
İçindekiler…….....ii
Kisaltmalar ve Simgeler……..….iv
Tablolar Dizini……..vii
Şekiller ve Grafikler Dizini……...viii

1. GİRİŞ VE AMAÇ ……1
2. GENEL BİLGİLER ……..3
2.1. Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Aks ve Glukokortikoid Sentezi…….....3
2.1.1 Hipofiz Bezi ve Hormonları ……3
2.1.2 Adrenal Bez ve Kortizol Sentezi ……...5
2.1.3. Glukokortikoidlerin Plazmada Taşınması ..…….……6
2.2. Glukokortikoidlerin Fizyolojik Etkileri ...……...7
2.3. Cushing Sendromu .……..9
2.3.1 Cushing Sendromu Tanımı ve Nedenleri .……....9
2.3.2. Cushing Sendromunda Belirti ve Bulgular ……...11
2.3.3.Cushing Sendromu Tanısında Kullanılan Tetkikler ..……..14
2.3.4. Cushing Sendromunda Mortalite ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri....20
2.4. Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri ve Belirteçler ……..……..22
2.4.1. Kardiyovasküler Hastalık ve Ateroskleroz……..……22
2.4.2. Dislipidemi……...……..24
2.4.3. Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA)……...……25
2.4.4. Homosistein……...……..27
2.4.5. Yüksek Sensitif C-reaktif Protein (hsCRP)……...…..28
2.4.6. Lipoprotein İlişkili Fosfolipaz A2 (LP-LPA2)…….29
2.4.7. Karotis İntima Media Kalınlığı (CIMT) ……..30
2.4.8. Ayak bileği-Brakial İndeks Ölçümü (ABI) ……31

3.GEREÇLER VE YÖNTEM …..……...32
3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi, Çalışma Dizaynı …..……..32
3.2. Biyokimyasal Değerlendirme …….....35
3.2.1. Kortizol Düzeyi, ACTH ve DeksametazonSupresyon Testi …….35
3.2.2. Kardiyovasküler Risk Belirteçleri Ölçümleri …….35
3.3.Antropometrik Ölçümler, Ayak bileği-Brakial İndeks Ölçümü ve Karotis Intima Media Kalınlık Ölçümü .……..36
3.3.1. Antropometrik Ölçümler …….36
3.3.2. Ayak bileği-Brakial İndeks Ölçümü .……....37
3.3.3. Karotis Intima Media Kalınlık Ölçümü …..……....37
3.4. İstatistiksel Değerlendirme ……..38
3.5. Bütçe …….....38

4. BULGULAR ..……39
4.1. Tanımlayıcı Bulgular ….……..39
4.2. Korelasyon ve Regresyon Analizi …….……..51
4.2.1. Tüm çalışma grubunda korelasyon analizi ……....51
4.2.2. CS ve Kontrol grubunda korelasyon analizi …….....55
4.2.3. Tüm çalışma grubunda regresyon analizi ……..57

5.TARTIŞMA ……..…..58
6. SONUÇLAR ……..….....76
7. KAYNAKLAR ……..…...78
8. ÖZET …….……...…..100
9. SUMMARY …….……..…..103
10. ÖZGEÇMİŞ …….……..…106

KISALTMALAR VE SİMGELER

ABI	Ayak Bileği-Brakial İndeks Ölçümü
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ADMA	Asimetrik Dimetilarjinin
AKŞ	Açlık kan şekeri
Apo A	Apolipoprotein A
Apo B	Apolipoprotein B
CGB	Kortizol Bağlayan Globulin
CIMT	Karotis İntima Media Kalınlığı
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CS	Cushing Sendromu
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonukleik Asit
DST	Deksametazon Supresyon Testi
ELISA	Enzyme Like ImmunoSorbent Assay
FMD	Akım ilişkili dilatasyon (Flow Mediated Dilation)
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
GH	Büyüme Hormonu (Growth Hormon)
GK	Glukokortikoidler
GNRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HDL	Yüksek (high) Dansiteli Lipoprotein
HHAA	Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Aks
HPLC	Yüksek Performanslı Likit Kromotografi

hsCRP	Yüksek Duyarlı C Reaktif Protein
HT	Hipertansiyon
Igf-1	Insulin Benzeri Büyüme Faktörü
IPSS	Inferior Petrosal Sinus Örneklemesi
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL	Düşük (low) Dansiteli Lipoprotein
LH	Luteinizan Hormon
LP-a	Lipoprotein a
LP-PLA2	Lipoprotein İlişkili Fosfolipaz A2
MR	Magnetik Rezonans
mg/dl	Miligram/Desilitre
µg/dl	Mikrogram/Desilitre
µmol/lt	Mikromol/Litre
ng/dl	Nanogram/Desilitre
nmol/lt	Nanomol/ Litre
ng/ml	Nanogram/Mililitre
pg/dl	Pikogram/Desilitre
POMC	Pro-Opiomelanokortin
PRL	Prolaktin
RIA	RadyoImmunoAssay
RNA	Ribonukleik Asit
TG	Trigliserit

TK	Total Kolesterol
TNF α	Tümör Nekroz Faktör Alfa
TSH	Tiroid Stimulant Hormon
USG	Ultrasound görüntüleme
VKİ	Vücut kitle indeksi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Cushing Sendromu nedenleri

Tablo 2: Cushing Sendromunda belirti ve bulgular

Tablo 3: Cushing Sendromu tanısında kullanılan testler

Tablo 4: Cushing Sendromu ayırıcı tanısında kullanılan testler

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümleri, laboratuar değerleri, CIMT ve ABI değerleri

Tablo 6: CS ve Kontrol grubunda eşlik eden hastalıkların incelenmesi

Tablo 7: Tüm çalışma grubunda homosistein, hsCRP, ADMA, Lp-PLa2, CIMT, ABI ve diğer parametreler arasındaki korelasyon ilişkileri

Tablo 8: Tüm çalışma grubunda ADMA ve CS arasındaki çoklu adımsal doğrusal regresyon analizi

ŞEKİLLER ve GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 1: Hipotalamo-Hipofiz-Adrenal Aksı

Şekil 2: Adrenal Steroid Hormon Sentezi Yolakları

Şekil 3: ADMA Kimyasal Yapısı

Şekil 4: Homosisteinin Kimyasal Yapısı

Şekil 5: CS ve Kontrol gruplarında Total kolesterol düzeyi

Şekil 6: CS ve Kontrol gruplarında LDL kolesterol düzeyi

Şekil 7: CS ve Kontrol gruplarında HDL kolesterol düzeyi

Şekil 8: CS ve Kontrol gruplarında Apolipoprotein A düzeyleri

Şekil 9: CS ve Kontrol gruplarında Apolipoprotein B düzeyleri

Şekil 10: CS ve Kontrol gruplarında ADMA düzeyleri

Şekil 11: CS ve Kontrol gruplarında Lp-PLa2 düzeyleri

Şekil 12: Tüm çalışma grubunda VKİ ve hsCRP arasındaki korelasyon ilişkisi

Şekil 13: Tüm çalışma grubunda Bel çevresi ölçümü ve hsCRP arasındaki korelasyon ilişkisi

Şekil 14: Tüm çalışma grubunda ADMA ve açlık kan şekeri arasındaki korelasyon ilişkisi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Cushing sendromu (CS), endojen kortizol fazlalığı veya eksojen glukokortikoid ilaç kullanımı gibi sebeplerle glukokortikoid fazlalığının yol açtığı klinik durumdur. CS'nda klinik olarak; kardiyovasküler hastalık (KVH) riski, kan basıncı yüksekliği, protein katabolizmasında artış, plazma glukoz düzeyi yüksekliği, kas güçsüzlüğü, osteoporoz, obezite, gonadal disfonksiyon, hirsutizm, cilt değişiklikleri, nöropsikiyatrik değişiklikler görülmektedir (1). CS'ye neden olan kronik hiperkortizolizmin, diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, obezite gibi kardiyovasküler hastalıklara yol açan faktörler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2). KVH gelişmesindeki bu artış CS'de mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir (2-4). Yapılan bir çalışmada mortalite sebepleri arasında KVH %23,4, malignite %19, enfeksiyonlar %17, serebrovasküler olay %12,8 olarak bildirilmiştir (5). Kardiovasküler hastalıkların mortalitede başlıca rol oynaması nedeni ile, CS'li hastaların antropometrik ve biyokimyasal profil (açlık kan glukozu, lipidler, potasyum ve koagülasyon parametreleri), kan basıncı ölçümü ve elektrokardiyogram ile rutin olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (6).

Yüksek kortizol seviyesinin hızlanmış ateroskleroza ve dolayısıyla KVH ′ a yol açtığı bilinmekle birlikte, CS'li hastalarda kardiovasküler risk ve ateroskleroz belirteçlerini inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır. Artan KVH risk bilinen bir gerçek olmakla birlikte, hangi mekanizmalar üzerinden sürecin işlediği tam olarak bilinmemektedir. En bilinen gerçek, CS'da artmış metabolik hastalık görülme düzeyi ve bununla birlikte gelişen KVH riskidir (7). Fakat bununla birlikte çok

farklı mekanizmaların da KVH riskini arttırdığı düşünülmektedir. Dışarıdan glukokortikoid tedavi alan hastaların tıkayıcı damar hastalığı olmadan koroner arter hastalığı geliştirmesi, aterosklerotik risk faktörleri dışında da KVH riskini arttıran başka mekanizmaların olduğunu düşündürmektedir (8). Diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), obezite gibi hastalıklarda aterosklerozun arttığı bilinmektedir. Artmış ateroskleroz durumlarında, asimetrik dimetilarjinin (ADMA), lipoprotein ilişkili fosfolipaz a2 (LP-Pla2), homosistein, C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin ateroskleroz ile anlamlı olarak ilişkili olduğu bulunmuştur (9-15). Ayrıca erken aterosklerozu yansıtan karotis intima media kalınlığı (CIMT) ölçümleri ve periferik arter hastalığı gösteren 'ankle-brachial index'(ABI) ölçümleri de ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur (16-21). CS'li hastalarda ise; homosistein, CRP düzeyleri ve lipid düzeyleri ve CIMT ile ilişkili çalışmalar yapılmıştır (22-25). Erken ateroskleroz göstergesi olabilecek ADMA, LP-Pla2, yüksek sensitif c- reaktif protein (hsCRP), ABI ile yapılan çalışmalara bizim bilgimiz dahilinde literatürde rastlanmamıştır.

Çalışmamızdaki amacımız; kardiovasküler risk belirteçleri olarak kabul edilen homosistein, ADMA, LP-Pla2, hsCRP, lipid düzeyleri (LDL, HDL, Total Kolesterol, Trigliserit, Apolipoprotein A, Apolipoprotein B, Lipoprotein-a) ve erken aterosklerozu yansıtacağı düşünülen karotis intima media kalınlıkları ve periferik arter hastalığını gösteren ABI ölçümlerinin, CS olan hastalarda kontrol grubuna göre düzeylerinin araştırılmasıdır. Bu çalışmada erken ateroskleroz belirteçleri, lipid düzeyleri ve hiperkortizolemi arasındaki ilişki ve olası patogenez mekanizmaları araştırılacaktır.

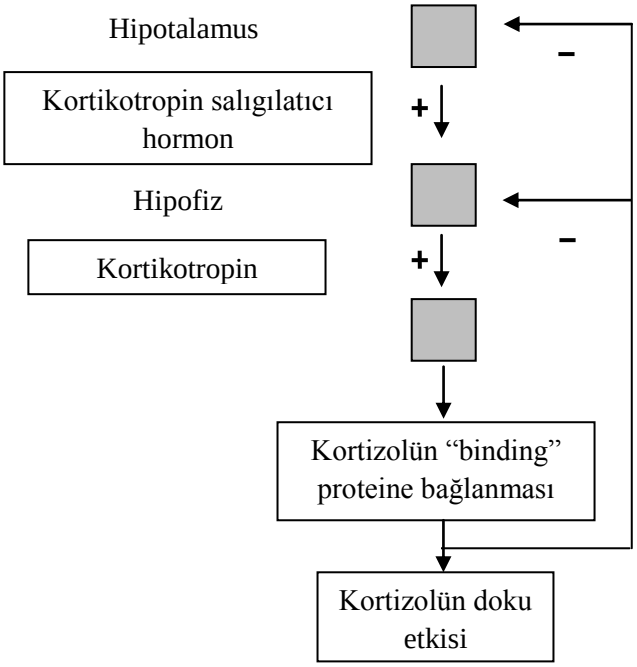
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Aks ve Glukokortikoid Sentezi

2.1.1 Hipofiz Bezi ve Hipofiz Hormonları

Hipofiz bezi kafatası tabanında sfenoid kemikteki sella turcica adı verilen bölgede bulunur. Gestasyonel 5. haftada Rathke kesesinden ön hipofiz; gestasyonel 8. haftada ise ventral hipotalamus ve üçüncü ventrikülden arka hipofiz (nörohipofiz) gelişir. Arteriyel kanlanması internal karotid arterlerden çıkan hipoz arterleri ile sağlanır. Hipotalamusta yapılan ve ön hipofiz hücrelerini uyaran hormonlar, hipotalamik-hipofizer portal dolaşım ile ön hipofize gelir (26). Ön hipofizden peptid yapıda 6 hormon salgılanır; Luteinizan hormon (LH), Folikül stimulant hormon (FSH), pro-opiomelanokortin (ACTH ve β-endorfin), tiroid stimulant hormon (TSH), prolaktin (PRL) ve büyüme hormonu (GH). Bu hormonların salgılanması hipotalamustan salgılanan nörotransmitter ve nöropeptitlerin kontrolündedir.

Kortizol adrenal korteksten salgılanan en etkin glukokortikoid hormondur. Vücutta glukokortikoid salınımı hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezler arasındaki hormonal etkileşimler ile düzenlenir. Beyinden gelen sinirsel uyarı ile hipotalamustan ‘kortikotropin releasing hormon’ (CRH) salgılanır. CRH’nin etkisi ile hipofizer kortikotrop hücrelerden adrenokortikotropik hormon (ACTH) diurnal olarak salgılanır. ACTH ise adrenal bezlerdeki zona fasikülata tabakasından kortizol salınımına neden olmaktadır. Kortizolün ise ACTH ve CRH üzerinde baskılayıcı etkisi vardır (negatif feedback etki) (27).



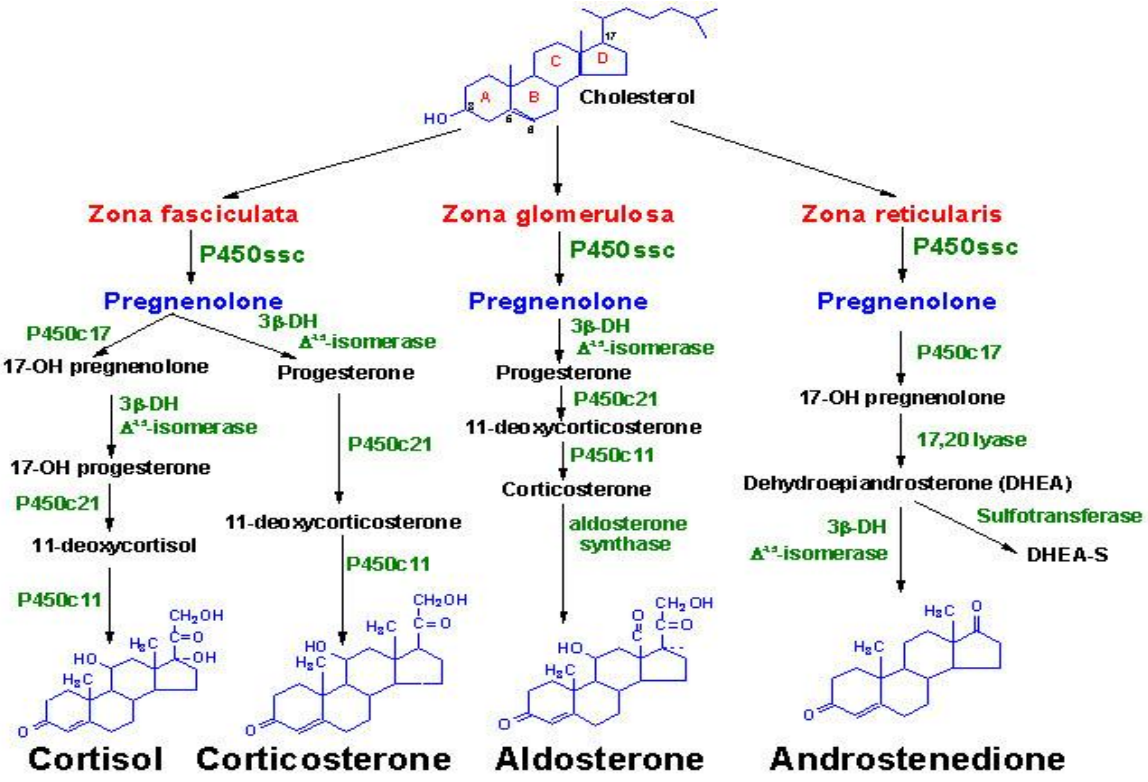
Şekil 1: Hipotalamo-Hipofizer -Adrenal Aksı (27)

ACTH'nın diurnal salınımının etkisi ile plazma kortizol düzeyi gece boyunca artar ve sabah uyanmadan önce plazmadaki en yüksek seviyesine ulaşır. Yine ACTH etkisi ile adrenal korteksten salgılanan kortizol, öğleden sonra sabah seviyelerine göre daha düşük bulunur ve gece 23:00'da en düşük düzeyine ulaşır. Bu siklus hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezlerin hastalıklarından etkilendiği gibi, uyku bozuklukları, fiziksel ve emosyonel stres, anksiyete, ağrı gibi pek çok faktörden etkilenebilmektedir. Hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) aks olarak adlandırılan bu sistemde, hormonların asıl etkisi metabolik dengeyi sağlamak ve stres durumunda nöroendokrin yanıt oluşturmaktır.

2.1.2 Adrenal Bez ve Kortizol Sentezi

Adrenal bezler, intra peritoneal olarak her iki böbreğin üst kesimine yerleşmiş; her biri 8-10 gr ağırlığında olan endokrin bezlerdir. Adrenal bezlerin %90'nı korteksten; %10'u ise medulladan oluşur. Adrenal korteksten kortizol, aldesteron ve adrenal andojenler üretilmektedir. Adrenal medulladan ise adrenalin ve noradrenalin salgılanmaktadır. Ayrıca adrenal korteks dıştan içe doğru zona glomerulosa, zona fasikülata ve zona retikülaristen oluşmaktadır (28). Adrenal korteksdeki farklı zonlarda spesifik enzimlerin bulunması sayesinde spesifik hormon sentezleri olmaktadır.

Glukokortikosteroidler 21 karbonlu steroid hormonlardır. Kortizon, hidrokortizon (kortizol), kortikosteron ve 11-deoksikortikosteron önemli fizyolojik etkileri olan glukokortikoidlerdir. Tüm steroid hormonların biyosentezinde ilk basamak asetil-KoA'dır ve asetil-KoA'dan önce kolesterol sentezlenir. Insanlardaki steroid hormonların tümü kolesterolden sentezlenmektedir. Kolesterolün adrenal korteks içerisine alınması LDL reseptörleri ile olmaktadır. Serbest kolesterolden bir dizi seri yan zincir kopması ve oksidasyonundan sonra pregnanolon oluşur, ki bu dönüşüm ACTH tarafından uyarılır. Pregnanolon spesifik oksijenazlar ve dehidrogenazlar tarafından çeşitli aktif hormonlara çevirilirler (27, 29) .



Şekil 2: Adrenal Steroid Hormon Sentezi Yolakları (29)

2.1.3. Glukokortikoidlerin Plazmada Taşınması

Üretimlerinden sonra da glukokortikoid hormonlarının dolaşımdaki miktarı çeşitli düzenleyici mekanizmalarla kontrol altına alınır. Bu mekanizmaların en önemlisi transport proteinleridir. Kortizol plazmada serbest kortizol, protein bağlı kortizol ve kortizol metabolitleri olarak dolaşır. Serbest kortizol, fizyolojik olarak aktiftir ve dokular üzerinde direkt etkiye sahiptir. Normal olarak plazmada dolaşan serbest kortizol, total kortizolün <%5 kadarıdır. Kortizolün yaklaşık %90-95'i plazma proteinlerine bağlanır. Bunlardan birisi yüksek affinitesi olan kortizol bağlayan globulin (CGB), diğeri ise daha düşük oranda bağlayan albumindir (28).

Kortizol bağlayıcı globulin karaciğerde sentez edilir ve östrojen ile sentezi artar (30). Insulin ve insulin benzeri büyüme hormonu (IGF-1), ise CGB sentezini azaltır (31). CGB'nin plasma yarı ömrü yaklaşık 5 gündür. Kortizol CBG'ye sıkıca bağlanır ve yarı ömrü1,5-2 saattir (29). Albumin glukokortikoidlerin plazmada taşınmasında rol alan önemli bir proteindir. CGB'nin tersine albuminin kortizole karşı affinitesi düşüktür. Plazmada CGB'den daha fazla konsantrasyonda bulunmasına rağmen kortizolün ortalama %5'ini bağlar (28). Serum kortizol ölçümü, CS veya adrenal yetmezlik şüphesi durumlarında rahatlıkla kullanılmaktadır.

2.2 Glukokortikoidlerin Fizyolojik Etkileri

Adrenal korteksten salgılanan kortizolün sadece serbest formu biyolojik olarak aktif kabul edilir. Hücre üzerindeki etkilerini spesifik steroid hormon reseptörüne bağlanarak gösterirler. Resptörün aktive olması ile DNA bağlanması ve sonrasında RNA sentezi gerçekleşir (29).

Glukokortikoidler, hücredeki önemli proteinlerin genellikle enzimlerin düzeylerini arttırarak hücresel olayları etkilerler. Glukokortikoidler stres durumunda vücudun artan metabolik ihtiyacını karşılamak üzere, katabolik etkileri olan hormonlardır. Glukokortikoidler; metabolik, antiinflamatuar, immunosupresif, sekretuvar, osteoporoz yapıcı, surfaktan oluşumunu arttırıcı ve eritropoetik sistemi uyarıcı etiklere sahiptirler.

Glukokortikoidlerin karbonhidrat metabolizması üzerine etkisi insuline zıt etki oluşturacak şekildedir. Glukoneogenez enzimlerini (fosfoenolpiruvat karboksilaz, fruktoz- 1, 6- difosfataz, glukoz-6-fosfataz, transaminaz) indüklerler. Hücre içine glukoz girişini azaltırlar, glikojen sentaz'ı indükleyerek karaciğerde ve çizgili kaslarda glikojen sentezini ve depolanmasını arttırırlar (28).

Glukokortikoidler kas dokusu içerisine aminoasit girişini azaltarak protein sentezini azaltır ve protein yıkımını da arttırırlar. Karaciğer hücrelerinde ise protein sentezini arttırırlar (28).

Glukokortikoidlerin adipoz doku metabolizması üzerine etkileri, birçok farklı mekanizma üzerinden gerçekleşmektedir. Bu mekanizmaların bir kısmı iyi tanımlanmış olmakla birlikte bazılarının daha iyi tanımlanmaya ihtiyacı vardır. Glukokortikoid etkisi ile artan lipoprotein lipaz aktivitesi ve buna bağlı trigliserit hidrolizi ile artan şilomikronlar, VLDL, dolaşımdaki yağ miktarını arttırmakta ve karaciğer, kas, santral adipositlerde ektopik yağ birikimini hızlandırmaktadır. Glukokortikoidler aynı zamanda yağ asid sentaz ekspresyonunu arttırarak, hepatositlerde de-novo lipid üretimini artırmaktadır. Ayrıca olgun liposit gelişimini uyararak adipoz dokuda hiperplazi yapmaktadır. Glukokortikoidlerin adipositler üzerinde akut anti-lipolitik etkisi vardır, fakat lipoliz üzerindeki uzun dönem etkileri belirsizliğini korumaktadır (32, 33). Kortizol düzeyinin çok yüksek miktarda olması durumunda periferik yağ dokularında lipoliz artmakta, karşıt insulin salınımı artmaktadır (34). Salınan insulin karaciğerde lipid depolanmasını ve VLDL sentezini de arttırmakta; lipogenetik etki yapmakta, vücudun atipik bölgelerinde yağ dokusunda artış ortaya çıkmaktadır.

Glukokortikoidler, kandaki lenfosit ve eosinofil miktarını azaltır, dolaşımdaki alyuvar miktarı ve nötrofil sayısı ise artar. Kortizol ayrıca trombosit sayısını da arttırır. Glukokortikoidler, yüksek plazma seviyesinde immun fonksiyonları azaltarak özellikle lökositlerin travma bölgesine kemotaksisini geciktirmektedir. Lipokortin sentezini atrttırılıp fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederler. Makrofajların aktivasyonunu engellerler. Proinflamatuvar sitokinlerden TNF-α ve interlökin-1 sentezini inhibe ederler. Aktive olmuş T lenfositlerden interlökin-2 salınımını engelleyerek sitotoksik hücrelere dönüşümü azaltırlar. Kompleman sistemini inhibe ederler (35). Tüm bu faktörler ile antiinflamatuvar ve immun sistemi baskılayıcı etki gösterirler.

2.3. Cushing Sendromu

2.3.1 Cushing Sendromu Tanımı ve Nedenleri

Cushing sendromu (CS), çeşitli nedenlerle glukokortikoid fazlalığının yol açtığı bir klinik durumdur. En sık sebebi iatrojeniktir. Endojen CS sebepleri ACTH bağımlı (%80-85) ve ACTH bağımsız CS (%15-20) olarak ayrılır. ACTH bağımlı CS'da, Cushing hastalığı %80, ektopik ACTH sendromu %10, ektopik CRH sendromu %1 sıklıkta görülmektedir. ACTH bağımsız CS' da adrenokortikal adenom %10, adrenokortikal karsinom %5, primer pigmente nodüler hastalık <%2, makronodüler hiperplazi<%2 olarak görülmektedir (1) (Tablo 1).

CS her yaşta ortaya çıkmakla birlikte en sık 20-40 yaş arası görülmektedir (36). Prepubertal dönemde her iki cinsiyette eşit sıklıkla görülmektedir. Kadınlarda hipofiz ilişkili adrenal hiperplazi erkeklerden yaklaşık 3 kat fazla görülmektedir. Erkeklerde ise 40 yaş sonrası ektopik ACTH sendromu daha fazla görülmektedir (36). CS insidansı 2/milyon/yıl olarak bildirilmiştir (1).

Tablo 1: Cushing Sendromu Nedenleri

Cushing Sendromu Nedenleri	**Sıklık**
Endojen Nedenler	
ACTH bağımlı	%80-85
-Hipofizer ACTH aşırı salınımı	%80
-ACTH/CRH salgılayan endokrin dışı tümör	%10 vs. %1
ACTH bağımsız	%15-20
- Adrenal makronodüler hiperplazi	<%2
- Adrenal neoplazi (Adenom vs. Karsinom)	%10 vs %5
- Adrenal micronodüler displazi (Sporadik vs. Ailevi)	<%2
Eksojen(Iatrojenik) Nedenler	

2.3.2. Cushing Sendromunda Belirti ve Bulgular

CS'nda klinik belirti ve bulgular glukokortikoidlerin aşırı yapımı ile ilgilidir. CS'nda klinik olarak; kan basıncı yüksekliği, protein katabolizmasında artış, plazma glukoz düzeyi yüksekliği, kas güçsüzlüğü, osteoporoz, obezite, gonadal disfonksiyon, hirsutizm, cilt değişiklikleri, nöropsikiyatrik değişiklikler görülmektedir (36).

Periferik dokuların katabolik sürece cevabı; kas güçsüzlüğü, yorgunluk, halsizlik, olarak kendini gösterir. Hastaların %60'ında proksimal kas güçsüzlüğü özellikle alt ekstermitelerin tutulumu görülür. Epidermiste altındaki kollojen doku zayıflığına bağlı ciltte çabuk morarma, mor renkli stria oluşumu, yüzde pletore görülebilir. ACTH bağımlı CS'da ise MSH reseptör aşırı uyarımı sonucunda dirsek, el, kıvrım bölgelerinde pigmentasyon artışı görülebilir.

Kortizol yüksekliği ile hastalarda osteoporoz görülmektedir. Azalmış kemik mineralizasyonu ile çocuklarda büyüme ve gelişme geriliği; erişkinlerde osteoporoz ve buna bağlı kemik kırıkları görülebilir (37).

Artmış hepatik glukoneogenez ve insulin direnci ile, bozulmuş glukoz toleransı vardır. Hastaların < %20'sinde diyabet gelişir. Hipertansiyon da sıklıkla görülmektedir. Genellikle hipertansiyonun kontrolü zordur. Hipertansiyon ile birlikte tromboembolik olaylar da sıktır (38). Hepatik lipoprotein sentezi uyarılır ve kolesterol ve trigliserid seviyelerinde artış görülür. CS olan hastalarda hızlanmış ateroskleroz vardır (39).

Hiperkortizolizm, yağ dokusunda lipolizi arttırır fakat gelişen insulin direnci nedeni ile atipik bölgelerde yağ birikimi görülmektedir. Buna bağlı olarak hastalarda tipik 'aydede yüzü', interskapular alanda birikime bağlı 'buffalo hörgücü', supraklavikular yağ birikimi ve mezenterik yatakta yağ birikimine bağlı 'abdominal obezite' görülmektedir. CS hastalarda, dislipidemi %40-70 oranında bildirilmektedir. En sık total kolesterol (TK), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL), çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), trigliserit düzeyinde artış görülmektedir (40).

Kadınlarda artmış androjen sentezine bağlı hirsutizm, oligomenore veya amenore görülebilir. Her iki cinsiyette de libido kaybı görülebilir. GnRH'nın kortizol tarafından baskılanması nedeni ile hipogonadizm görülebilir. Çocuklarda erken veya geç puberte saptanabilir.

Ayrıca; CS'lu hastalarda yorgunluk, irritabilite, hafif huzursuzluktan ağır depresyona varan geniş bir skalada duygu durum değişiklikleri de görülmektedir. Bu bulgular hiperkortizolemi derecesi ile paralellik gösterir. Tedavi sonrası nöropsişik değişimler düzelebilir.

Tablo 2: Cushing Sendromunda Belirti ve Bulgular (37)

Belirti ve Bulgular	**Hastalarda Görülme Yüzdesi**
Tipik görünüm (Sentripedal obezite, yüzde	97
Artmış vücut kitle indeksi, kilo alımı	94
Halsizlik, yorgunluk	87
Hipertansiyon (Kan basıncı>150/90)	82
Hirsutizm	80
Amenore	77
Vücutta mor stria	67
Emosyonel değişiklikler	66
Ekimoz	65
Proksimal kas güçsüzlüğü	62
Ödem	62
Cilt bulguları (Çabuk morarma, akne)	35-40

Tüm bu bulgular içerisinde CS'nin tipik özellikleri olarak aydede yüz, gövdesel obezite, pletore ve hirsutismus sayılabilir. CS'de görülen belirti ve bulgular başka hastalıklarda ve durumlarda da görülebilir. Gebelik, depresyon ve diğer pskiyatrik bozukluklar, alkolizm, glukortikoid direnci, morbid obezite, kötü kontrollü diabetes mellitus gibi özel durumlarda CS olmaksızın kortizol yüksekliği ile birlikte klinik özellikler de görülebilir Tüm bu durumlarda ayırıcı tanı yapmak için tarama testleri kullanmak faydalı olacaktır.

2.3.3.Cushing Sendromu Tanısında Kullanılan Tetkikler

Cushing sendromunun olası varlığı hastalığın belirti ve bulguları ile öngörülmektedir. Ne yazık ki, bu bulguların hiçbirisi (örneğin, obezite, hipertansiyon, adet düzensizliği, ve glukoz intoleransı) hastalık için patognomonik ve spesifik değildir. Bunun sonucu olarak, hastalığın tanısı biyokimyasal testler ile teyit edilmelidir. Biyokimyasal testler yapılmadan önce hastalarda mutlaka eksojen steroid kullanımı sorgulanıp aydınlatılmalıdır.

Hastalığın taranması sırasında idrar kortizol düzeyi, gece tükrük kortizolü, kortizol sirkadiyan ritmi ve düşük doz deksametazon supresyon testi (DST) kullanılmaktadır (41). Kortizol ölçümü önerilen her test (idrar, serum, tükrük) tarama testleri için son basamaktır.

Tablo 3: Cushing Sendromu Tanısında Kullanılan Testler

Birinci basamak testleri
En az iki kez 24 saatlik idrar kortizol ölçümü
İki kez gece tükrük kortizolu ölçümü
1mg gecelik deksametazon supresyon testi veya özel durumlarda 2mg 48 saatlik deksametazon supresyon testi

Normal şartlarda plazma kortizolünün %10'u serbest kortizol olarak plazmada bulunur. Kortizol böbreklerden filtre olur, büyük bir kısmı reabsorbe olurken bir kısmı idrar ile atılır. 24 saatlik idrar serbest kortizolü ölçümü en iyi tarama testidir (42). Tarama testi olarak idrar serbest kortizolü kullanılacak ise en az 2 kez ölçüm gereklidir. Kullanılan ölçüm yöntemine (ELISA, RIA, HPLC) bağlı olarak idrar serbest kortizolü için belirlenen normal sınırlar farklılık gösterebilir. HPLC ile ölçüm yapmak altın standarttır (41). İdrar serbest kortizolü ölçüm yapılan yöntem için belirlenen aralıkta ise normal olarak değerlendirilir. İdrar serbest kortizolü > 4 x normalin üst sınırı patolojik olarak kabul edilir ve bu duruma yol açan genellikle CS'den başka neden bulunamaz. (42). Orta-ciddi böbrek bozukluğunda idrar serbest kortizol değeri düşük bulunur. Kreatinin klirensi 60ml/dk'nın altında ise yanlış negatif idrar serbest kortizolü görülebilir. Bu nedenle kreatinin klirensi bozulmuş olan hastalarda 1 mg DST yapılması daha uygundur.

Tükrük kortizol değeri plazma kortizolü ile korele olan bir testir. Normalde gece yarısı tükrük kortizol düzeyleri <4 nmol/lt'dir. CS tanısı koymada testin sensitivitesi %92–100; spesifitesi %93–100'dür (41, 43). Bu testin Türkiye'de sınırlı kullanımı olması en önemli dezavantajıdır. Siklik CS düşünülen hastalarda tükrük kortizolü ve 24 saatlik idrar kortizolü bakılması daha uygun olacaktır (42). Düşük doz DST yapılırken, gece 23 veya 24:00 de 1 mg Dekort " 2x0.5 mg tb" verilip, sabah 08-09:00'da kortizol değeri ölçülür. Kortizol < 1,8 μg/dl ise normal kabul edilir (1, 41). Bu tesin sensitivitesi % 100, spesifitesi % 85 dir. Bu tarama testleri birinci basamak testler olup sonrasında kesin tanı testi yapılması gerekir.

CS'dan şüphelenilen kişilerde test sonuçları normal olarak gelirse, hastalığın klinik bulguları ilerlerse testleri 6 ay sonra yenilemek gereklidir.

Birinci basamak tarama testlerinden sonra hastalarda kesin tanı testleri için ikinci basamak testler yapılmalıdır. Kesin tanı için gece yarısı serum kortizol düzeyi bakılması, düşük doz 2 gün 2 mg DST veya 2gün 2 mg DST+CRH uyarı testi yapılır. Düşük doz 2 mg DST'de sabah 09:00'dan itibaren 6 saatte bir 0.5 mg deksametazon/ 2 gün verilir; 3.gün saat 08-09:002da ölçülen kortizol < 5 μg/dl (RIA) veya < 1,8 μg/dl (HPLC) ise normal olarak kabul edilir (41, 42).

Deksametazon+CRH uyarı testi, CS ile psödo Cushing sendromu ayırıcı tanısında kullanılır. Test ilk gün saat 12:00'da başlatılır, 6 saatte bir 0.5 mg deksametazon 2 gün boyunca verilir; son dozdan 2 saat sonra 1 μg/kg CRH verilir. CRH verilmesinden 15 dk sonra bakılan plazma kortizol değeri >1,4 μg/dl ise CS vardır denilir ve psödo CS'dan ayrım yapılır (41, 42).

Kortizol salınımı, ACTH'nın diurnal salınımına paralel olarak sabah en yüksek, gece yarısı en düşük düzeydedir (44). Gece serum kortizolünün düşmesi CS'da görülmez ve bu durum gece yarısı serum kortizolü ölçümü testinin temelini oluşturur. Sirkadiyan ritm taranırken bakılan gece yarısı kortizolü (23-24:00) <1.8 μg/dl normal değerlerdir. CS tanısı için gece yarısı uykuda bakılan kortizol değeri >1,8 μg/dl, uyanıklıkta bakılan kortizol değeri >7.5 μg/dl olarak kabul edilir. Bu testin sensitivitesi %100, spesifitesi % 85 olarak kabul edilir (41, 42).

CS tanısı alan hastalarda kortizol fazlalığına neden olan sebepler de araştırılmalı ve ayırıcı tanı yapılmalıdır, bu nedenle ACTH düzeyleri ölçülür. İki

farklı zamanda yapılan ölçümlerde ACTH <5 pg/ml ise ACTH'dan bağımsız hastalık, >15 pg/ml ise ACTH bağımlı hastalık vardır denilebilir (42) .

Ölçülen plazma ACTH düzeyleri 10 pg/ml'den yüksek ise ACTH kaynağı araştırılmalıdır. Hipofizer Cushing hastalığında ACTH artar, kortizol düşük doz DST ile baskılanmaz, fakat yüksek doz DST'de baskılanma olur. Ektopik hastalıkta ise kortizol düzeyleri baskılanmaz. Bu test için 4x2 mg/gün deksametazon 48 saat boyunca verilir ve test bitiminde plazma kortizol düzeyleri ölçülür. Kortizol düzeyinde %50' den fazla baskılanma pozitif kabul edilir ve hipofizer Cushing hastalığı için anlamlıdır. Bu test için idrar kortizol düzeyleri baz alınacaksa %90 baskılanma pozitif kabul edilirse testin sensitivitesi hipofizer CS için %100'e ulaşır (42).

Metirapon testi de ikinci basamak testler arasında sayılır. Metirapon 11 β hidroksilazı inhibe ederek kortizol düzeyini düşürür ve ACTH düzeyini arttırır. Metirapon 750 mg 4 saatte bir 24 saat boyunca verilir. Hipofizer Cushing hastalığı olanlarda ACTH düzeyi abartılı olarak artar. Ektopik ACTH artışında metirapon testine yanıt minimaldir veya yoktur. Primer adrenal patolojilerde ise metirapon testine yanıt alınmaz. Son dönemde yaygın kullanılan görüntüleme yöntemleri nedeni ile metirapon testinin kullanımı sınırlanmıştır (41).

Hipofizer Cushing hastalığının, ektopik ACTH salgılayan kaynaklardan ayırmak için kullanılan en önemli test inferior petrosal sinus örneklemesi (IPSS) dir. IPSS testi yapılırken eş zamanlı CRH uyarısı yapılmalıdır. 100 μg insan kaynaklı CRH verilir. Eş zamanlı olarak inferior petrozal sinus ve periferden 3, 5

ve 10 dk sonra kan örnekleri alınarak ACTH ölçülür. Santral/periferal ACTH plazma oranının bazalde >2, CRH sonrası >3 olması hipofizer Cushing hastalığı lehinedir. Ektopik ACTH salınımında santral/periferal ACTH oranı bazalde <2, CRH sonrası <3 olarak bulunur. Bu test aynı zamanda görüntüleme yöntemi ile saptanmış hipofizer adenomun lateralizasyonunun yapılması için de kullanılır (41, 42). Sağ ve sol petrosal sinusten alınan örneklerin periferik venöz örnekler ile oranlaması yapılır ve oranın 1,4'den fazla olması durumunda lateralizasyon yapılabilir (45). Fakat bazı adenomların santral yerleşimli olabileceği unutulmamalıdır. Bu yöntemin pahalı olması, derin ven trombozu ve pulmoner emboli gibi komplikasyonlarının olması nedeni ile kullanımı seçilmiş vakalarda uygulanmalı ve deneyimli merkezlerde yapılmalıdır.

Hastalığın tanısı sırasında görüntüleme yöntemleri de sıkça kullanılmaktadır. Hipofizer hastalığın düşünüldüğü durumlarda hipofiz MR görüntüleme yaptırılmalıdır. MR görüntülemede çoğunluğu mikroadenom (<10 mm) olan hipofiz tümörleri rahatlıkla görüntülenmektedir. Fakat hipofiz bezinde insidentalomaların da sık olduğu unutulmamalı, özellikle biyokimyasal testler hipofizer hastalık düşündürmüyorsa bu durum göz önüne alınmalıdır. Adrenal görüntüleme yöntemleri için de aynı durum söz konusudur. Adrenal insidentalomalar %5 gibi sık bir oranda görüldüğü için adrenal görüntüleme yöntemleri biyokimyasal olarak adrenal kaynaklı CS düşünülen vakalarda istenmelidir. Görüntüleme yöntemi olarak BT ilk seçenek olsa da MR görüntüleme de kullanılabilir. Ektopik ACTH durumunda ise tümörün yerini tespit etmek amacı ile toraks, abdomen, pelvis BT/MR kullanılabilir. Ayrıca bu

tümörlerin çoğunda somatostatin reseptörü olduğu için oktreotide sintigrafisi de kullanılabilir (42).

Tablo 4: Cushing Sendromu Ayırıcı Tanısında Kullanılan Testler

Plazma ACTH düzeyi
Yüksek doz (8mg) deksametazon baskılama testi
Metirapon testi
Corticotropin-Releasing Hormon (CRH) testi
İnferior petrözal sinüs örneklemesi
Görünteleme yöntemleri

2.3.4. Cushing Sendromunda Mortalite ve Kardiyovasküler Hastalık

CS'da mortalite ile ilgili yapılan ilk yayınlarda hastalığın 5 yıllık sağkalım süresinin %50 olduğu ve mortalitenin en önemli sebeplerinin kardiyavasküler hastalıklar ve enfeksiyonlar olduğu bildirilmiştir (46). Günümüzde ise yeni tedavi yöntemleri ve kortizolün ideal serum değerinde tutulması ile CS hastalarda mortalitenin sağlıklı kişiler ile benzer düzeye çekilebileceği bildirilmektedir (47). CS tedavi sonrasında kortizol düzeyleri normalleşebilir, fakat hastalığın tüm

bulguları normale dönmeyebilir. Osteoporoz, kilo artışı, nöropsikiyatrik semptomlar çoğu zaman iyileşir. Tedavi sonrası yaşam kalitesinde iyileşme görülmekle birlikte benzer yaş ve cinsiyetteki kişilere göre daha düşük kalmaktadır (48). Tedaviye rağmen devam eden kortizol yüksekliği olan hastalarda ise mortalite normal popülasyona kıyasla 3,8- 5 kat artmıştır (2, 4). Yakın zamanda yapılmış retrospektif bir çalışmada, endojen kaynaklı Cushing olan hastalar değerlendirilmiş; yapılan analizler ile hipofizer kaynaklı CS'de olası 10 yıllık survi %95,3, adrenal kaynaklı CS'de 10 yıllık survi %95,5 ve ektopik kaynaklı CS'de en düşük seviye olarak 5 yıllık survi %77,6 olarak tespit edilmiştir (49). Bu çalışmada hipofizer CS'de ölümlerin %71,4'ünde sebebin KVH ve enfeksiyonlar olduğu gösterilmiştir. CS de mortalite üzerine önemli etkileri olan faktörler ise tanı anındaki yaş, erkek cinsiyet, hastalığın etyolojisi ve aktif hastalığın süresi olarak sayılabilir (50).

Kardiyovasküler hastalıklar, kalp ve damarları etkileyen tüm dünyada mortalitenin en önde gelen sebeplerindendir (51). Kardiyovasküler hastalıklar içerisine, koroner arter hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, periferik damar hastalıkları, torakal ve abdominal aort anevrizması girmektedir. Kısaca, tüm vasküler yatağı ilgilendiren hastalıklar bu gruba girmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar için vasküler endotelyal hasar ve sonrasında gelişen ateroskleroz süreci başlatan basamaklardır. Kardiyovasküler hastalıklar açısından kötü beslenme, sigara, alkol, fiziksel inaktivite, dislipidemi, hipertansiyon, kötü kan şekeri kontrolü, obezite risk faktörü olarak belirlenmiştir (51).

CS'de mortalite üzerine yapılan bir çalışmada mortalite sebepleri arasında kardiyovasküler hastalıklar %23,4, malignite %19, enfeksiyonlar %17, serebrovasküler olay %12,8 olarak bildirilmiştir (52). Yapılan çalışmalarda da gösterildiği üzere artan KVH risk faktörleri, CS'de mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir (2, 28, 49).

CS'na neden olan kronik hiperkortizolizm; diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, obezite gibi birçok kardivasküler riskin arttığı hastalıklarla ilişkilidir. Aynı zamanda bu hastalıklar endotel disfonksiyonu, bozulmuş vasküler reaktivite ve erken ateroskleroz üzerine de hızlandırıcı etkiye sahiptir (53). Fakat bu faktörler dışında tam olarak tanımlanamamış etkenlerin de kardiyovasküler risk üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir koroner arter hastalığı, inme, kalp yetmezliği gibi durumlar normal populasyona oranla CS'de artmıştır. Kardiyovasküler risk üzerine değişen metabolik durumun etkisi olduğu gibi, değişen kardiyak yapı ve fonksiyonların ve tam tanımlanamamış mekanizmaların da etkisi vardır (39).

Bu nedenlerden dolayı mortaliteyi azaltmak amacı ile kardiyak risk faktörlerinin tanımlanması; bu amaçla kullanılabilecek belirteçlerin seçilmesi ve takip sürecinde kontrol altına alınması gerekmektedir. CS'li hastalar antropometrik ve biyokimyasal profil (açlık kan glukozu, lipidler, potasyum ve koagülasyon parametreleri), kan basıncı ölçümü ve elektrokardiyogram ile rutin olarak değerlendirilmelidir (6). Hastalarda kan glukoz düzeyi, kan basıncı ve hiperlipidemi agresif şekilde tedavi edilmelidir.

2.4. Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri ve Belirteçler

2.4.1 Kardiyovasküler Hastalık ve Ateroskleroz

Kardiyovasküler hastalık, kalp ve kan damarlarını kısacası tüm dolaşım sistemini etkileyen hastalıklara verilen genel bir isimdir. Koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler olay ve inme, periferik damar hastalıkları, torakal ve abdominal aort anevrizması bu gruba dahil olan hastalıklardır. Dünya sağlık örgütü verilerine göre mortalitenin başta gelen iki önemli sebebi iskemik kalp hastalıkları ve inmedir (54).

Kardiyovasküler hastalıkların etyolojisinde birçok risk faktörü bulunur ve bu risk faktörlerinin çoğu bir arada bulunur. Bu risk faktörleri arasında ileri yaş, hipertansiyon, dislipidemi, diyabetes mellitus, sigara içimi, obezite sayılmaktadır (55). Kişilerin KVH risklerinin tanımlanması ve belirlenmesi, mortalite ve morbiditeyi azaltmak için bu risklerin azaltılması önemlidir.

Ateroskleroz; arterleri etkileyen, damar duvarında plak oluşumu sonucu elastikiyetinin kaybolmasına sebep olan patolojik bir durumdur. Plak içerisinde kolesterol, fibrin, beyaz küre ve hücre artıkları ve kalsiyum bulunmaktadır.

Ateroskleroz gelişimi için çok farklı patogenetik teoriler konuşulmuştur. Kardiovasküler hastalık ve ateroskleroz oluşumunda, dislipidemi ve oksidatif stresin tetiklediği endotelyal disfonksiyon patogenezde ilk basamak sayılır. Ayrıca dislipidemi ve oksidatif stres dışında diyabet, hipertansiyon, kalp yetmezliği, sigara içmek ve ileri yaş da endotel disfonksiyonu yapan sebepler arasındadır (56, 57).

Bazal durumda endotel, damar lümeninin dilate durumda olmasını sağlar. Stres durumunda ise endotel damar lümeninin dilatasyonunu 'akış aracılı dilatasyon'(flow-mediated dilation –FMD-) ile sağlar. Fakat endotelin değişen fizyolojik şartlara yanıt kapasitesi sınırlıdır. Bu endotel kaynaklı yanıt mekanizması, endotel hücrelerinden nitrik oksit salınımı ile düzenlenir (56). Nitrik oksit, endotel hücrelerinde L-arjininden nitrik oksit sentetaz enzimi ile sentezlenir (58). Yapılan çalışmalar ile major kardiyovasküler risk faktörlerinin, nitrik oksit biyoyaralanımını azaltarak endotelyal disfonksiyon yaptığı bilinen bir gerçektir (59).

Endotel disfonksiyonu sonrası trombositler hasarlanan endotelin altına yapışır ve daha sonra bölgeye T hücreleri ve monositler gelir. Salgılanan sitokinler ve inflamatuar mediyatörler sonucunda düz kas hücreleri intima media'da çoğalmaya başlar, bağ dokusunun artması ile birlikte fibröz plak oluşur (57).

Yine tanımlanan başka bir hipotez de yukarıda bahsedilen hipotezden ayrılmamakta ve benzer özellikler içermektedir. Oksidize olan LDL molekülleri arter duvarında birikmekte ve inflamasyon oluşturmaktadır. Bunun sonucunda hücre içi adezyon molekülleri salınmakta ve bölgeye inflamatuar hücreler birikmektedir. İnflamatuar hücreler, matriks proteinlerinin yıkılmasına, makrofajların aktive olmasına ve düz kasların uyarılmasına neden olmakta; active olan makrofajlar oksidize LDL'yi içerisine alarak 'köpüksü' hücreler oluşturmaktadır (57). Tüm bu patolojik oluşumlar sonrasında ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar ortaya çıkmakta ve günümüzde mortalitenin en önemli sebeplerini oluşturmaktadır.

2.4.2 Dislipidemi

Dislipidemi, plazmadaki lipid fraksiyonlarının (kolesterol-trigliserid) belirlenen normal aralık dışında seyretmesine denir. Normal aralık, epidemiyolojik ve prospektif randomize çalışmaların verilerinden elde edilir.

Lipidler hidrofobik yapıda olduğu için, amfipatik yapıdaki taşıyıcı sistemlere ihtiyaç duyarlar. Lipoproteinler lipid taşınmasında amfipatik özellik gösteren taşıyıcılardır. Lipoproteinlerin protein komponentleri apolipoprotein olarak bilinir ve apolipoproteinler kofaktör görevi görürler. İnsanlarda şilomikron, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve trigliseritler olmak üzere 5 majör lipoprotein bulunmaktadır.

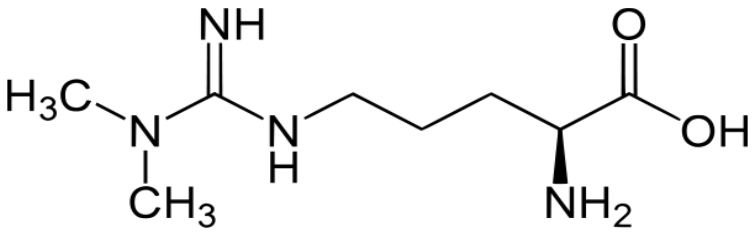
Dislipideminin KVH gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu daha önce yapılan bir çok çalışmada gösterilmiş ve KVH tedavi ve izlem kılavuzlarında yer almıştır (51, 55, 60, 61). LDL kolesterol düzeylerinin yüksek olması (62) ve HDL kolesterol düzeylerinin düşük olmasının (63) ateroskleroz gelişimi için önemli olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Okside LDL endotel hasarı yaparak plak oluşumu ve plak değişimi gelişmesinden sorumludur (64). Yüksek HDL seviyeleri ise endotel fonksiyonunun korunmasından, tromboz gelişiminin engellenmesinden sorumludur (60, 63). Hipertrigliserideminin etkileri tam olarak net olmamakla birlikte trigliserid düzeyinin >200 mg/dl olduğu durumlarda koroner hastalık riskinin arttığı belirtilmiştir (65, 66).

Lipoprotein a (LP-a), LDL ve yüksek molekül ağırlıklı Apo A'dan oluşan aterojenik bir moleküldür. LP-a, vasküler plak oluşumu ve dolayısı ile ateroskleroz oluşumuna neden olan bir moleküldür. Yapılan bir çok çalışma ile koroner hastalık ile ilişkili bulunmuştur (67, 68). HDL ile ilişkili Apo A ve LDL-VLDL ile ilişkili olan Apo B düzeylerinin yüksek olması, Apo B/Apo A oranının yüksek olması da endotelyal disfonksiyon gelişimine, ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunmaktadır (69, 70).

CS'li hastalarda, subklinik CS da dahil olmak üzere, dislipidemi %40-70 oranında bildirilmektedir (25). En sık total kolesterol (TK), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL), çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), trigliserit düzeyinde artış görülmektedir. Bununla birlikte aterojenik etkileri olan Apo A, Apo B ve Lipoprotein-a düzeyleri ile ilgili bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

2.4.3 Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA)

Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), S-adenosilmetionin protein N-metiltransferaz olarak adlandırılan enzim ile katalize edilerek protein metilasyonu sonucunda oluşur (71). ADMA oluşumu için transfer edilen metil grupları homosistein oluşumu sırasında ara bir madde olarak türetilen Adenozilmetionin'den gelir (71). ADMA'nın eliminasyonu dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimi tarafından gerçekleşir ve atılımı idrar ile olur (72).



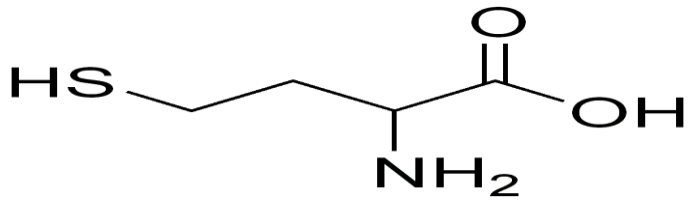
Şekil 3: ADMA Kimyasal Yapısı

ADMA nitrik oksit sentaz aktivitesini inhibe ederek endotel disfonksiyonuna katkıda bulunmaktadır (73). Artmış plazma ADMA düzeylerinin ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık ve genel mortalite üzerine bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (74, 75). Yüksek ADMA düzeylerinin Tip 1, tip 2 diyabet, gestasyonel diyabetes mellitus, morbit obezite, dislipidemi, erektil disfonksiyon, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, ateroskleroz gibi durumlar ile ilişkili olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (14, 76-80).

Plazmada ADMA ölçümü için yüksek performanslı likit kromotografi (HPLC) ilk metod olarak kullanılmıştır (81). HPLC yönteminin kullanılması için labaratuar ortamında örneklerin ayrıştırılması, bir dizi işleme tabi tutulması, bu konuda deneyimli ve donanımlı labaratuar ve personel gerekliliğini doğurmaktadır. Bu nedenle daha sonraları kolay kullanılabilen ELISA yöntemi geliştirilip geçerlilik almıştır (82). ELISA ve HPLC yöntemleri karşılaştırıldığında her iki yöntemle yapılan ölçümlerin korele olduğu gösterilmiştir (83).

2.4.4 Homosistein

Homosistein sülfür grubu içeren ve erken ateroskleroza yol açan bir amino asittir. Metiyonin'in C terminalindeki metil grubunun kaldırılması ile sentez edilir. Homosistein, B vitaminlerinin etkisi ile yeniden metiyonin ve sisteine çevirilebilir.



Şekil 4: Homosistein Kimyasal Yapısı

Kanda homosistein düzeyi erkeklerde kadınlara göre genellikle daha yüksektir ve yaş ile birlikte seviyesi artar (84, 85). Serumdaki seviyesi >15 μmol/L olduğu zaman hiperhomosisteinemiden söz edilir. Uzun süre yüksek düzeyde homosisteine maruz kalmak, ADMA'yı yıkan enzimlerin aktivitesini düşürerek dolaylı yoldan NO sentezini azaltmakta ve endotel hasarı yapmaktadır (86, 87). Bunun sonucunda vasküler inflamasyon gelişir ve bu basamaklar aterogenez ve iskemik hasar ile sonuçlanabilir. Bununla birlikte, homosistein lökosit kemoatraksiyonunu arttırmakta (88), vasküler düz kas hücrelerinin ve kollajenin proliferasyonunu sağlamakta (89), homosistein metabolitleri LDL ile kombinasyon oluşturup arteryal intima tabakasında birikerek aterosklerotik plak oluşumuna katkıda bulunmaktadır (90). Tüm bu faktörler birleşerek homosisteinin

serebrovasküler, periferik vasküler, koroner arter hastalığı ve tromboembolik hastalık için bağımsız bir risk faktörü olmasına neden olmaktadır.

Homosistein, bağımsız kardiyovasküler risk faktörü olması nedeni ile yapılan araştırmalarda sıklıkla incelenmiş olup, hipertansiyon (91), diyabet (92), koroner arter hastalığı ve subklinik ateroskleroz (93, 94) ile ilşkili olduğu gösterilmiştir.

2.4.5 Yüksek Sensitif C-reaktif Protein (hsCRP)

C-reaktif protein (CRP), uzun zamadır bilinen bir akut faz reaktanıdır ve inflamasyonun birçok basamağında etki göstermektedir. CRP'nin asıl etkisi patojenlere bağlanarak fagositik hücreler tarafından tanınması ve ortadan kaldırılmasını sağlamaktır. CRP aynı zamanda kompleman sistemini de aktive eder. Böylece inflamasyonun hem humoral hem de selüler basamağında rol almış olur (95).

CRP'nin endotel disfonksiyonundan başlayıp plak oluşumu ve aterotrombotik komplikasyonlara kadar varan aterosklerotik olayların başlamasına yol açtığını gösteren bazı deneysel çalışmalar vardır. CRP ve yüksek sensitiviteli ölçüm olan hsCRP vasküler enflamasyonun güvenilir bir göstergesidir (96, 97). Kardiyovasküler risk taraması sırasında CRP ve hsCRP kullanılabilir. Standart CRP ölçümü ile minimum 3-5mg/L limitinde ölçüm yapılabilmektedir. Normal sağlıklı populasyonda ise CRP değeri bunun çok altındadır. Bu nedenle daha yüksek sensitivitesi olan ve 0,3 mg/l altında da ölçüm yapabilen hsCRP risk taraması sırasında kullanılabilir.

Yapılan meta analizlerde yüksek sensitif CRP düzeyindeki artışın KVH riskini 1,5-1,7 kat arttırdığı gösterilmiştir (15). Bununla birlikte yapılan iki büyük gözlem çalışmasında CRP'nin KVH patogenez mekanizmasındaki rolü gösterilememiştir. Bu çalışmalardan ilki, iskemik kardiyovasküler hastalığı olan ve olmayan 50,000 kişinin dahil edildiği çalışmadır (98). Bu çalışmada serum CRP düzeyi >3 mg/L olan hastalar ile serum CRP düzeyi < 1 mg/L olan kişiler karşılaştırılmış ve CRP düzeyi yüksek olan grupta iskemik kalp hastalıkları riskinin arttığı gösterilmiştir. Yapılan ikinci çalışmada da benzer şekilde dizayn edilmiş ve benzer sonuçlar elde edilmiştir (99).

Çalışmaların sonucunda görülmüştür ki; yüksek CRP düzeyleri ile iskemik kalp hastalığı arasındaki ilişkiyi açıklayacak farklı patogenetik mekanizmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte literatürde mortalitenin en önemli sebebinin KVH olduğu CS'da da; CRP düzeylerinin anti inflamatuar etki ile düştüğünü, tedavi sonrası normal düzeye geldiğini gösteren sadece bir yayın vardır (22).

2.4.6 Lipoprotein İlişkili Fosfolipaz A2 (PL-LPA2)

Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 (Lp-PLA2), inflamatuar hücrelerden salgılanan, '*platelet aktive edici faktör asetilhidrolaz*' olarak da bilinen 441 aminoasitten oluşan bir enzimdir. Dolaşımda %20 HDL'ye; %80 LDL'ye bağlı olarak bulunur. Oksidize fosfolipidleri hidrolize ederek proinflamatuar bir etki gösterir (100). Lp-PLA2, koroner vasküler endotelyal disfonksiyon, endotelyal disfonksiyon, ateroskleroz ve kardiovasküler risk faktörleri ile ilişkili olarak

bulunmuştur (101). İnsanlarda aterosklerotik süreçte LDL'ye bağlı olarak ve aterosklerotik plak içerisindeki inflamatuar hücrelerden sentezlenerek inflamatuar sürece katkıda bulunmakatadır. Plazmada yüksek seviyede bulunması akut myokard enfarktüsü ve serebrovasküler hastalık geçirme riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. Lp-PLA2 düzeylerinin incelenmesi kardiyovasküler risk belirteci olarak kabul görmüştür (102).

2.4.7 Karotis İntima Media Kalınlığı (CIMT)

İntima media kalınlığı (IMT), herhangi bir arter duvarında tunika intima ve tunika media arasındaki kalınlığın ölçülmesi ile bulunur. Ölçümler genellikle eksternal USG cihazları ile yapılmaktadır, fakat invazif intravasküler USG cihazları ile de ölçüm yapılabilmektedir.

Intima media kalınlık ölçümleri (CIMT), erken ateroskleroz belirteci olarak kullanılmaktadır. İnvazif bir yöntem olmaması ve klinikte kolay uygulanması nedeni ile tercih edilir. 2003 yılında Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti yüksek riskli hipertansif kişilerde uç organ hasarını belirlemek için IMT ölçümü kullanmayı önermiştir (103). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda da koroner arter hastalığı riskinin erken belirlenmesinde, dolayısı ile KVH mortalite ve morbiditesinin önlenmesinde CIMT ölçümlerinin yararlı olduğu bildirilmiştir (104).

2.4.8 Ayak bileği-Brakial İndeks Ölçümü (ABI)

Ankle-Brachial Index (ABI), periferik vasküler hastalıkların belirlenmesinde kolaylıkla uygulanabilen invazif olmayan bir testtir. ABI ayak bileğindeki sistolik kan basıncının koldaki sistolik kan basıncına oranlanması ile elde edilir. Genellikle her iki ayak bileğinde dorsalis pedis veya posterior tibial arterden basınç ölçümü yapılır ve yüksek olan sistolik basınç seçilir. Her iki koldan brakial arterden basınç ölçümü alınır. En yüksek ayak bileği basıncı, en yüksek kol basıncına oranlanır. Bu oran ≥0,9 ise normal olarak kabul edilir. Düşük ABI (≤0,9) periferik vasküler hastalığın, dolayısı ile kardiyovasküler mortalitenin önemli bir belirteci sayılır (105, 106).

Tüm bu veriler ışığında, CS'lu hastalarda artmış kardiyovasküler mortalite görülmektedir. İlginç olarak artan KVH mortalitesine rağmen CS'li hastalarda erken ateroskleroz belirteçlerini inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır. Çalışmamızdaki amacımız, erken ateroskleroz belirteçlerinden ve KVH risk faktörlerinden olan lipid düzeyleri, Apo A, Apo B, lipoprotein-a, homosistein, hsCRP, ADMA ve Lp-Pla2 düzeylerini incelemektir. Ayrıca hastaları CIMT ve ABI ölçümleri ile değerlendirilerek KVH gelişiminde önemli yeri olan endotel disfonksiyonu ve erken aterosklerozun, kontrol hasta popülasyonu ile olan olası farklılıkları incelenecektir. Çalışmamızın sonuçlarının bu alandaki bilgi birikimine katkıda bulunacağına inanmaktayız.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamıza, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinololoji Bilim Dalı polikliniğine ve kliniğine başvuran, öykü, fizik muayene ve laboratuar testleriyle "aktif Cushing hastalığı" tanısı konulan hastalar ve yaş cinsiyet, eşlik eden sekonder hastalık yönünden (DM, HT vs) hasta grubuyla bire bir uyumlu olan sağlıklı gönüllüler kontrol grubu olarak alınmıştır. Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun (25.11.2013 tarihli toplantısında karar no:207) onayı alındıktan sonra, hasta ve kontrol grubundan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınarak çalışma başlatıldı.

3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi, Çalışma Dizaynı

Çalışmamıza iatrojenik nedenlerle CS gelişen hastalar ve steroid kullanan kişiler dahil edilmemiştir. CS nedeniyle opere olan, radyoterapi tedavisi uygulanan veya medikal tedavi ile hiperkortizolemisi kontrol edilmeye çalışılan hastalarda, CS'u aktif devam ediyorsa -bu bilgileri kayıt edilerek- çalışmaya alınmıştır. Çalışmamızı yürüttüğümüz Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim dalı, ülke genelinde hastaların refere edildiği üçüncü basamak bir sağlık merkezidir. Bilim dalımıza refere edilen hastaların bir kısım tetkikleri dış merkezlerde yapılmış olup, tekrar eden tetkiklerden kaçınmak amacı ile, CS tanısı için kullanılan bazı testler yapılmamıştır. Bu şekilde çalışmaya alınan hastalar için tanı doğrulama amacı ile sadece DST yapılmıştır. Ülkemiz genelinde tükrük kortizolü bakılması kolay ulaşılabilir bir test olmadığı için her hastamızda bakılamamıştır. Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim

dalımızda tanı alan hastalar için DST ve 24 saat idrar kortizol taraması ile tanı kesinleştirilmiştir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların özellikleri:

- Klinik olarak hiperkortizolizm bulguları
- Labaratuar değerlerinde 2 mg DSTsonrası kortizol düzeyi >1,8 μg/dl olması

Çalışmamıza kontrol grubu olarak, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi polikliniklerine başvuran kişiler davet edilmiştir. Kontrol grubu olarak alınacak gönüllüler; hasta grubu ile yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi dışında Cushing Sendromunda görülebilecek DM, HT, vb komorbidite yönünden de birebir eşleştirilmiş olarak seçilmiştir. Seçilen kontrol grubundaki kişilerin hepsi CS'da görülebilecek bulgular açısından dikkatlice incelenmiş, öyküleri ayrıntılı olarak sorgulanmış ve dikkatli bir fizik muayene sonrasında CS düşünülmeyen kişilerden seçilmiştir. Çalışmaya kontrol grubu olarak alınan kişiler mutlak gönüllülük esasına göre çalışmaya dahil edilmiştir.

CS olan hastalar ve kontrol grubu için dışlama kriterleri aşağıda sıralanmaktadır :

- <18 yaş ve >65 yaş hastalar
- Gebelik (Son 1 yıl içerisinde) ve laktasyon
- Psikiyatrik hastalıklar (anoreksia nervosa, major depresyon, psikoz vs.)
- Steroid tedavisi alıyor olmak
- Akut enfeksiyon

- Hiperkortizolizme sekonder hastalıklar dışındaki kronik hastalıklar (Kronik böbrek hastalığı, malignite vs.)
- Bilinen koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık öyküsü olmak

Çalışmaya dahil olma kriterleri uygun olan, çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve katılmayı kabul eden hasta ve kontrol grubundaki gönüllülerin; bir gecelik açlık sonrası sabah saat 07:00-09:30 arasında kan örnekleri "etilendiamin tetraasetik asit"li (EDTA) ve EDTA'sız biyokimya tüplerine alınarak, serum ve plazma örnekleri ayrılıp santrifirüj edilmiştir. ADMA, LP-pla2, homosistein, hsCRP, Apo A, Apo B, Lipoprotein-a analizi daha sonra yapılmak üzere -80 derecede derin dondurucuda saklanmıştır. AKŞ ve lipid düzeyleri hastaların rutin tetkikleri içerisinde yapılmasından dolayı tekrar edilmemiştir. Hasta ve kontrol grubunda, poliklinik başvurusu sırasında boy, kilo, bel çevresi, cilt altı yağ dokusu kalınlık ölçümü alınmıştır. Hastaların mutlak dinlenme anında sağ ve sol karotis arterde intima kalınlığı ölçülmüştür. Ayrıca her iki alt ve üst ekstremitede mutlak dinlenme anında taşınabilir el doppler cihazı ile 'ayak bileği-brakial indeks' için ölçümler alınmıştır.

3.2. Biyokimyasal Değerlendirme

3.2.1. Kortizol Düzeyi, ACTH ve Deksametazon Supresyon Testi

CS tanısı düşünülen hastalardan en az 10 saatlik açlık sonrası sabah saat 07:00-09:30 arasında biyokimyasal incelemeler için kan örnekleri alındı. CS olan hasta grubunda kortizol (µg/dl), ACTH (pg/ml), 2 mg DST sonrası kortizol düzeyi (µg/dl) parametreleri elektrokemiluminisans metodu ile ölçülmüştür. Serum bazal kortizol düzeyi ve DST sonrası kortizol düzeyi (*Cobas e 6000 otoanalizör, USA)* için en düşük ölçüm düzeyi 0,018 µg/dl'dir. ACTH düzeyi *(Siemens Immulite 2000, Germany)* için ölçüm aralığı 0-46 pg/dl'dir

3.2.2. Kardiyovasküler Risk Belirteçleri Ölçümleri

Hastalardan ve kontrol grubundan alınan serum ve plazma örnekleri vaka alımı bittikten sonra aynı anda çalışılmıştır. ADMA düzeyi plazmadan, ELISA kiti (*Immundiagnostik AG, Human ADMA ELISA kit, Bensheim, Germany*) kullanılarak ölçülmüştür. Testin normal ölçüm aralığı 0,26-0,64 µmol/lt, sensitivitesi 0,05 µmol/lt'dir.

Lp-Pla2 ölçümü aynı şekilde plazmadan, sandwiç enzim ELISA kiti (*Human lipoprotein-associated phospholipase (Lp-PLA2) ELISA kit, Hangzhou Eastbiopharm CO, China*) kullanılmıştır. Testin ölçüm aralığı 0,3-90 ng/ml arasındadır. Testin sensitivitesi 0,14 ng/ml'dir.

Homosistein düzeyi ölçümü serumdan, HPLC yöntemi ile yapılmıştır. HPLC yöntemi için Shimadzu kromatografi sistemi (*Shimadzu Co, Kyoto, Japan*) kullanılmıştır. Homosistein için normal kabul edilen ölçüm aralığı 5-14 μmol/lt olarak belirlenmiştir. hsCRP düzeyi ölçümü, immun nefelometrik yöntem ile (*Siemens Dade Behring, Marburg, Germany*) serum örneğinden yapılmıştır. hsCRP testi için en düşük ölçüm düzeyi 0,175 mg/dl'dir.

Ayrıca total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit lipid düzeyleri enzimatik kolorimetre yöntemi (*Beckman Coulter AU2700, USA*) ile çalışılmıştır. Dislipidemi tanımı için total kolesterol >200 mg/dl, LDL >160 mg/dl, trigliserit >200 mg/dl seviyeleri kabul edilmiştir (107). DM'u olan hastalar için LDL >100 mg/dl ve trigliserit >150 mg/dl değeri, dislipidemi için sınır değer olarak kabul edilmiştir. Apo A, Apo B ve Lipoprotein-a ölçümleri, immun nefelometri yöntemi (*Siemens Dade Behring, Marburg, Germany)* ile yapılmıştır. Apo A değeri için normal aralık 125-215 mg/dl, Apo B değeri için normal aralık 55-125 mg/dl ve Lp-a için normal aralık 4-40 mg/dl olarak belirlenmiştir.

3.3. Antropometrik Ölçümler, Ayak bileği-Brakial İndeks Ölçümü ve Karotis Intima Media Kalınlık Ölçümü

3.3.1 Antropometrik Ölçümler

Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubuna alınan kişilerden, poliklinik başvurusu sırasında kalibrasyonları düzenli olarak kontrol edilmiş cihaz (*DESIS professional weigthing centrum model:EWL, ETS elektronik tartı sistemleri, Türkiye*) ile boy ve kilo ölçümü yapıldı. Ölçümler sonrasında vücut kitle indeksi

(VKİ) hesaplandı. Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubundaki kişileri bel çevresi ölçümleri alınarak kayıt edildi.

Cilt altı kalınlık ölçümü triseps bölgesinde cilt altından alındı. Ölçüm sol koldan akromion ile olekranon arasındaki orta noktadan yapıldı. Dirsek 90'C fleksiyonda iken orta nokta işaretlenip, sonra kol serbest bırakıldı. Bu noktanın 1 cm yukarısındaki deri ve alttaki yağ dokusu iki parmak arasında nazikçe kavranıp özel ölçüm aleti olan kaliperin ağzı işaretlenen noktadan ölçüm alındı. Her hastada iki kez ölçüm yapıldı ve ortalama değerler alınarak kayıt edildi.

3.3.2. Ayak bileği-Brakial İndeks Ölçümü

Çalışmaya katılan hastaların ve kontrol grubundaki kişilerin ölçümleri, en az on dakikalık dinlenme sonrasında, sırt üstü yatar pozisyonda iken alındı. Ayak bileği-brakial indeks ölçümünde, SonoTrax marka taşınabilir el doppler cihazı ve uygun sfigmomanometre kullanıldı. Ölçümler her iki alt ekstremitede arteria dorsalis pedis'ten ve üst ekstremitede arteria brachialis'den mutlak dinlenme anında alındı. Alt ekstremitede en yüksek bulunan basınç değeri, üst ekstremitede en yüksek basınç değerine bölünerek oranı alındı ve sonuçlar kayıt edildi.

3.3.3. Karotis Intima Media Kalınlık Ölçümü

Çalışmamıza katılanların karotis intima media kalınlıkları, General Electiric marka USG cihazı ile, 5-11 mHz prob kullanılarak, bireyin mutlak dinlenme

anında, karotis bifurkasyonunun 1 cm distalinden ölçümler alınarak yapılmıştır. Tunika intima ve tunika media arasındaki kalınlık, birkaç değer alınarak ölçülmüş ve ortalamaları alınarak kayıt edilmiştir.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 22 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma, mediyan [minimum – maksimum] değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki kare testi ile araştırıldı. Sayısal değişkenlerin normalliği Kolmogrov Simirnoff testi ile, varyansların homojenliği ise Hosmer Lemeshow testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından bağımsız gruplar arası farklılıklar, parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi ile, parametrik test varsayımlarının sağlanmaması durumunda Mann Whitney U testi ile incendi. Sayısal değişkenler arası ilişki dağılımın düzenli olmadığı değişkenleri de içerdiğinden Spearman korelasyon katsayısı ile verildi. Sayısal değişkenleri etkileyen faktörler çoklu adımsal doğrusal regresyon analizi ile araştırıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3.5. Bütçe

Araştırmamız kısmi olarak Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Derneği tarafından desteklenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı bulgular

Çalışmamıza fizik muayene ve laboratuvar testleriyle aşikar Cushing hastalığı konulan 27 hasta ve yaş, cinsiyet, VKI ve eşlik eden hastalık yönünden birebir eşleştirilmiş 27 gönüllü kişi alınmıştır. Çalışmaya alınan 21 hasta hipofizer (%78), 6 hasta adrenal kaynaklı (%22) Cushing hastasıydı. Ayrıca CS'li hastalardan 9 kişi cerrahi ve/veya gama knife tedavisi sonrası nüks hipofizer kaynaklı CS (%33) hastası olup, 18 hasta (%66) yeni tanı almış hastalardır. CS'li hastalarda bazal kortizol değeri ortama 23±15,5 μg/dl, 2 mg DST sonrası kortizol düzeyi 13,4 μg/dl (min:2,3 μg/dl, max:30 μg/dl), ACTH değeri 48,93 pg/ml (min:1,6 pg/ml, max: 155 pg/ml) olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan CS hasta grubunda 24 kadın (%88,9) 3 erkek (%11,1) hasta vardır. Kontrol grubunda ise 24 kadın (%88,9), 3 erkek (%11,1) vardı. Hasta ve kontrol grubu cinsiyet açısından benzerdir (p=1). Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 42,07±11,7 yıl ve kontrol grubuna alınan kişilerin yaş ortalaması 42,0±11,2 yıl bulunmuştur (p:0,98). Hasta ve kontrol grubunun ölçülen yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümleri, laboratuar değerleri, CIMT ve ABI ölçüm sonuçları Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümleri, laboratuar değerleri, CIMT ve ABI değerleri

	CS Grubu (n:27)	Kontrol Grubu(n:27)	P değeri
Yaş (yıl)	42,07±11,58	42±11,25	0,98
Cinsiyet (K/E)	24/3	24/3	1
VKİ (kg/m²)	32,29±5,17	31,77±5,09	0,71
Bel çevresi (cm)	112,56±10,66	107,67±14,13	0,51
Cilt altı kalınlığı(cm)	1,32±0,33	1,43±,46	0,30
AKŞ (mg/dl)	108,07(67-212)	105,00(70-191)	0,416
T.Kolesterol (mg/dl)	228,33±53,39	187,85±33,84	**0,002**
LDL (mg/dl)	136,07±42,56	114,44±23,96	**0,025**
HDL (mg/dl)	53,85±23,20	42,73±5,83	**0,04**
Trigliserit (mg/dl)	184,26±78,87	150,67±93,44	0,519
Apo A (mg/dl)	140,14±23,28	125,43±16,42	**0,04**
Apo B (mg/dl)	109,77±32,7	87,93±18,70	**0,01**
Lp-a (mg/dl)	21,03(8,9-86,3)	16,32(8,9-74,7)	0,223
hsCRP (mg/dl)	0,35(0,017-1,11)	0,37(0,031-1,11)	0,337
Homosistein(µmol/lt)	16,63(9-50)	15,11 (9-35)	0,537
ADMA (µmol/lt)	0,94(0,63-1,47)	1,12 (0,36-1,64)	**0,013**
Lp.Pla2 (ng/ml)	21,71(3,11-89,5)	16,87(0,3-96)	0,085
CIMT*(n:25/27)(mm)*	0,62±0,11	0,61±0,03	0,56
ABI	1,04±0,192	1,04±0,128	0,913

VKİ: Vücut kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, Lp-a: lipoprotein-a, hsCRP: yüksek sensitif CRP, CIMT: Karotid intima media kalınlığı, ABI: Ayak bileği-Kol indeksi

***Normal dağılım gösteren değerler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca [minimum-maksimum] olarak verilmiştir**

Hasta grubuna alınan kişilerde %58,3 sıklıkta hipertansiyon, %48 sıklıkta diyabetes mellitus, %26 sıklıkta hiperlipidemi saptandı. Kontrol grubuna alınan kişilerde %51,2 sıklıkta hipertansiyon, %48 sıklıkta diabetes mellitus, %30 sıklıkta hiperlipidemi saptandı. Her iki grup arasında ek hastalık açısından anlamlı fark saptanmadı.

Dislipidemi tanımı için total kolesterol >200 mg/dl, LDL >160 mg/dl, trigliserit >200 mg/dl seviyeleri kabul edilmiştir. Diyabetes Mellitus'u olan hastalar için LDL >100 mg/dl ve trigliserit >150 mg/dl değeri dislipidemi için sınır değer olarak kabul edilmiştir (108). Hasta ve kontrol grubuna alınan kişiler için ek hastalık durumları tablo 6'da verilmiştir.

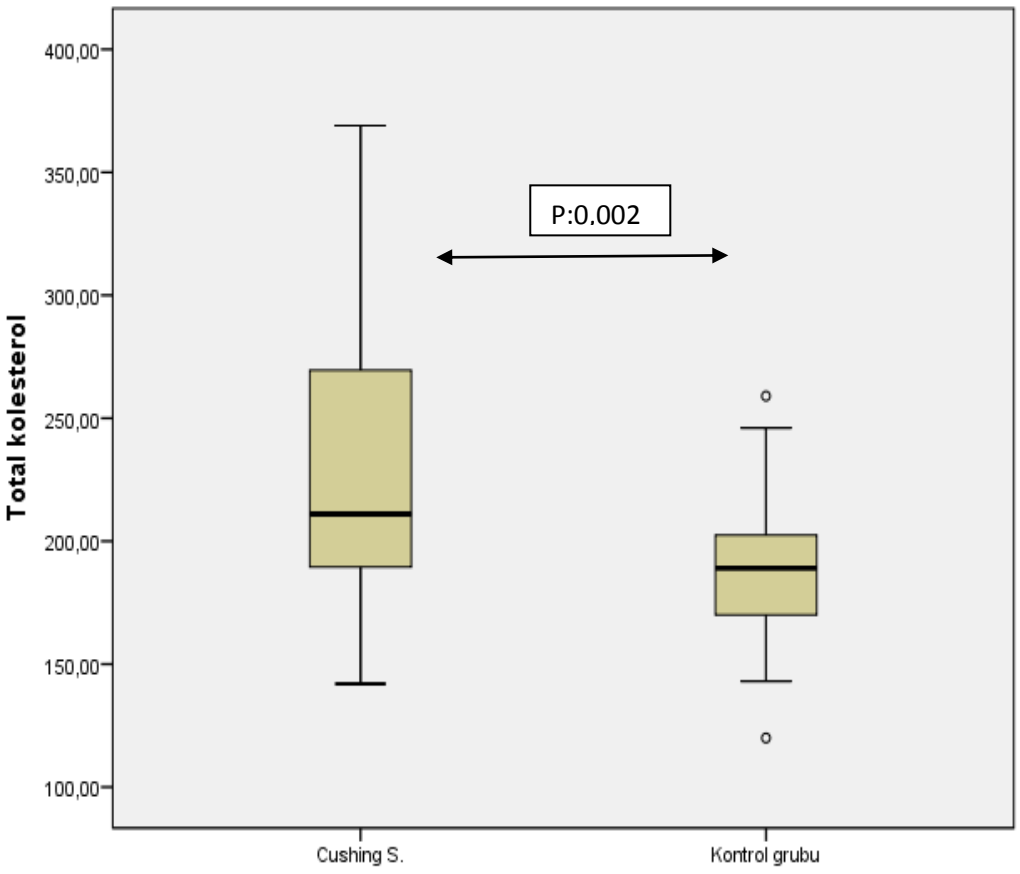
Tablo 6: CS ve Kontrol grubunda eşlik eden hastalıkların incelenmesi

		Hipertansiyon		**Diyabet**		**Hiperlipidemi**	
		yok	**var**	**yok**	**var**	**yok**	**var**
Cushing S.	N	11(%41,7)	16(%58,3)	14(%52)	13(%48)	20(%74)	7 (%26)
Kontrol Grubu	N	13(%48,1)	14(%51,2)	14(%51,9)	13(%48)	19(%70)	8(%30)
P değeri		**0,58**		**1**		**0,76**	

CS ile komorbidite ve VKİ benzer olarak çalışmaya alınan kontrol grubu karşılaştırıldığında; vücut kitle indeksi, bel çevresi ölçümleri ve triseps cilt altı kalınlığı ölçümleri ortalama değerlerine bakılmıştır. Çalışmaya alınan CS'li hasta grubunun ortalama VKİ'i 32,29 kg/m² ve kontrol grubuna alınan kişilerin ortalama VKİ'i 31,77 kg/m² bulunmuştur (p:0,71). CS olan hastalarda bel çevresi ölçümü 112,56±10,66 cm, kontrol grubunda da 107,67±14,13 cm olarak bulunmuştur. Triseps cilt altı kalınlık ölçümü CS'li grupta 1,32±0,33 cm, kontrol grubunda 1,43±,46 cm olarak belirlenmiştir. Bel çevresi ve triseps cilt altı kalınlığı ölçümleri arasındaki bu farklılık ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

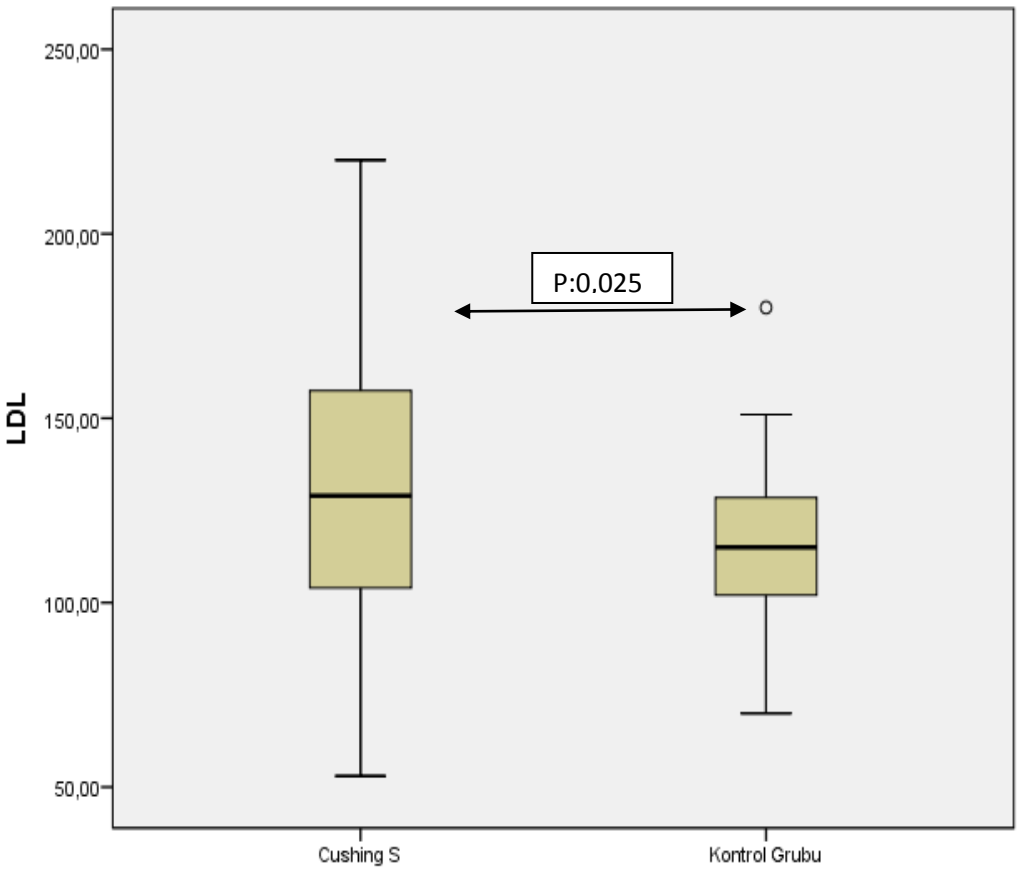
CS ve kontrol grubu hastalarında açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid düzeyleri incelenmiştir. CS'li hasta grubunda ortalama açlık kan şekeri değeri 108,07 (min:67- max:212) mg/dl olarak; kontrol grubunda ortalama açlık kan şekeri değeri 105,00 (min:70-max:191) mg/dl olarak ölçülmüştür. Her iki grup karşılaştırıldığında, kan şekeri ölçümü için aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,416).

CS'li hasta grubunda ortalama total kolesterol değeri 228,33±53,39 mg/dl, kontrol grubunda ortalama total kolesterol değeri 187,85±33,84 mg/dl ölçülmüştür. CS grubunda kontrol grubuna göre, total kolesterol değerleri arasındaki fark istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p:0,002) (şekil 5).



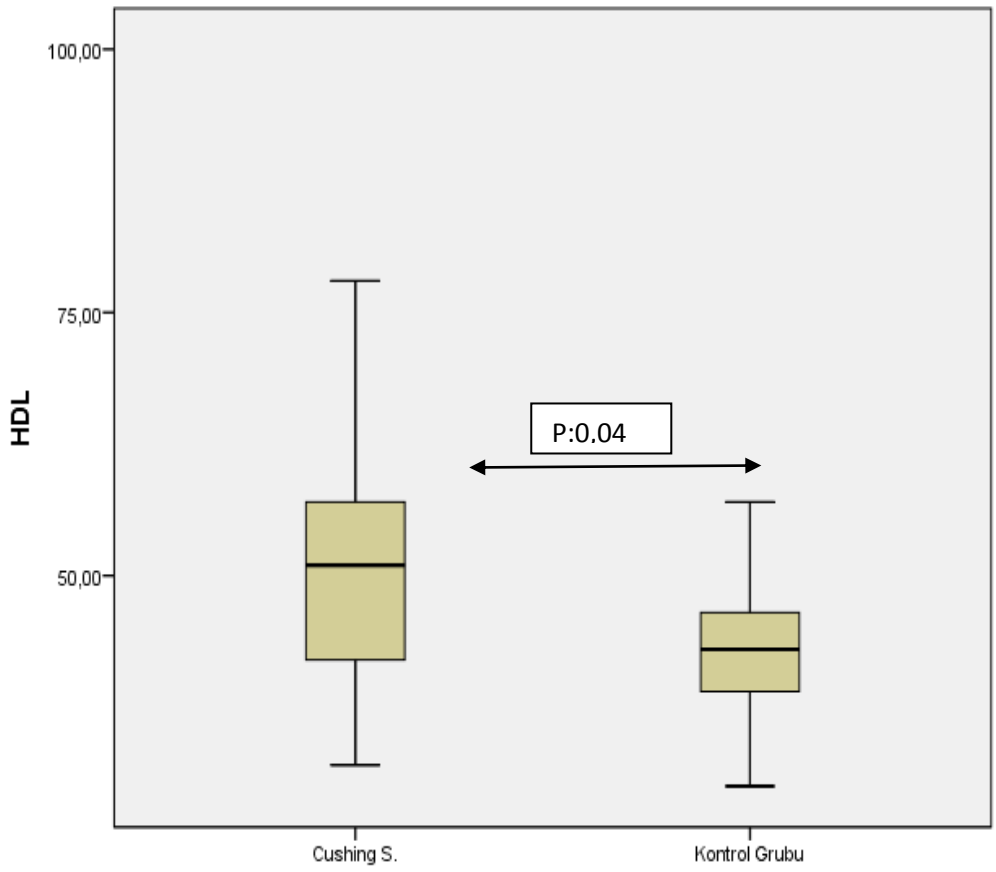
Şekil 5: CS ve Kontrol grubunda Total kolesterol düzeyleri

CS'li hasta grubunda ortalama LDL değeri 136,07±42,56 mg/dl, kontrol grubunda ortalama LDL değeri 114,44±23,96 mg/dl ölçülmüştür. CS grubunda kontrol grubuna göre, LDL değerleri arasındaki fark istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p:0,025) (Şekil 6).



Şekil 6: CS ve Kontrol gruplarında LDL kolesterol düzeyi

CS'li hasta grubunda ortalama HDL değeri 53,85±23,20 mg/dl olarak; kontrol grubunda ortalama HDL değeri 42,73±5,83 mg/dl olarak ölçülmüştür. CS grubunda kontrol grubuna göre, HDL değerleri arasındaki fark istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p:0,04) (şekil 7).



Şekil 7: CS ve Kontrol gruplarında HDL kolesterol düzeyleri

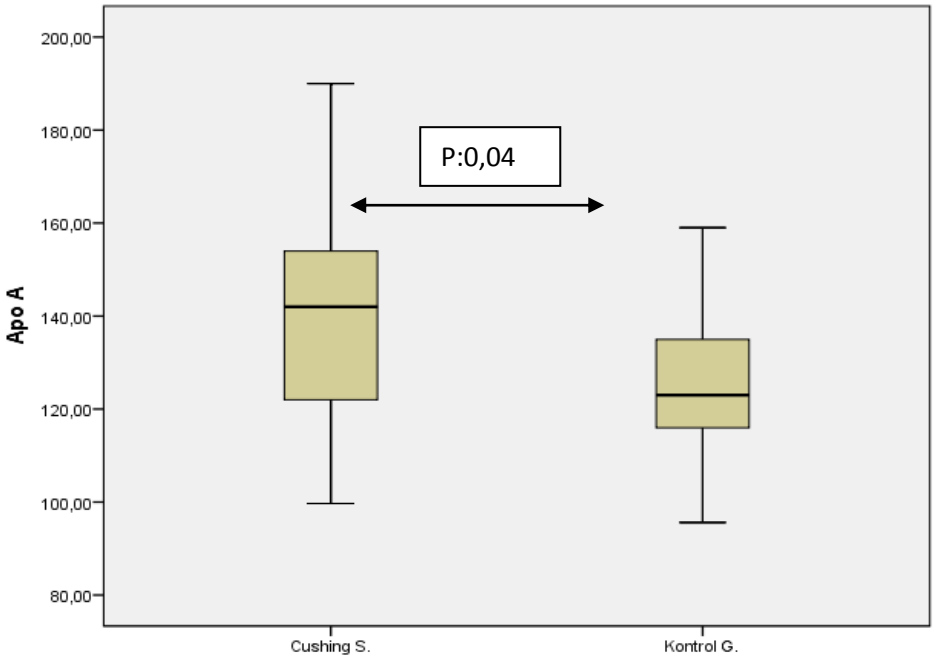
CS olan hastalar ve kontrol grubunda trigilserit düzeyleri ölçülmüştür. CS olan grupta ortalama trigliserit değeri 184,26±78,87 mg/dl; kontrol grubunda trigliserit değeri 150,67±93,44 mg/dl'dir. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p: 0,519).

CS olan hastalar ve kontrol grubunda lipoprotein düzeyleri ölçülmüştür. Apo A, Apo B ve lipoprotein-a düzeyleri her iki grup arasında karşılaştırılmıştır. CS olan grupta Apo A düzeyi 140,14±23,28 mg/dl, kontrol grubunda 125,43±16,42 mg/dl olarak bulunmuştur. CS grubunda kontrol grubuna göre, Apo A değerleri arasındaki fark istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p:0,04) (şekil 8). Apo B düzeyi CS olan grupta 109,77±32,7 mg/dl, kontrol grubunda 87,93±18,70 mg/dl olarak saptanmıştır. CS grubunda kontrol grubuna göre, Apo B değerleri arasındaki fark istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p: 0,01) (şekil 9).

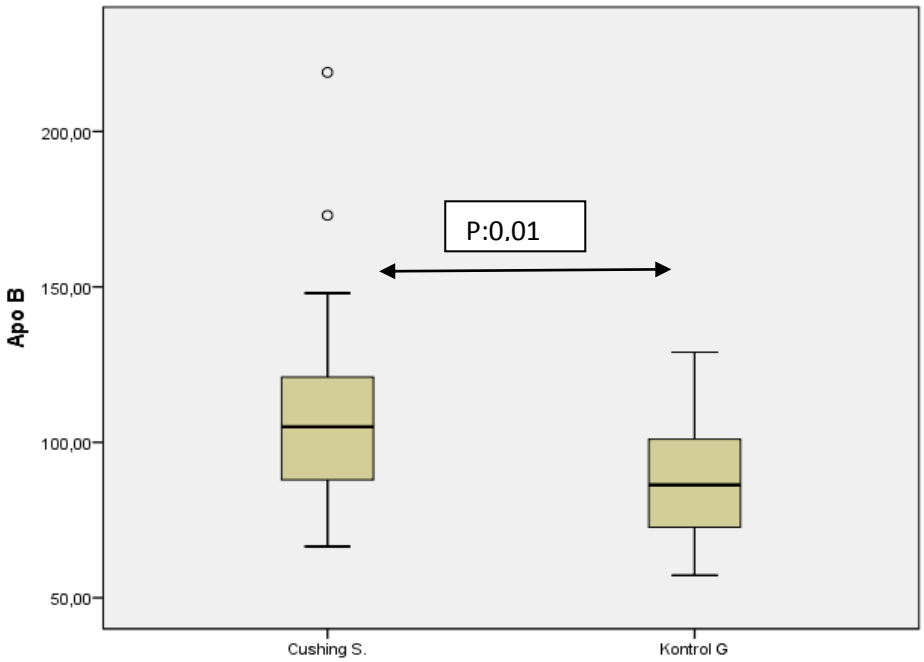
Aterojenik etkisi olduğu bilinen Lp-a düzeyleri CS olan grupta ortalama 21,03 mg/dl, kontrol grubunda 16,32 mg/dl olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (p:0,223).

CS olan hastalar ve kontrol grubunda homosistein düzeyleri ölçülerek karşılaştırıldığında, homosistein düzeyi CS olan grupta 16,63 μmol/lt, kontrol grubunda 15,11 μmol/lt bulunmuş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p:0,53).

CS grubunda hsCRP düzeyleri 0,35 (min:0,017-max:1,11) mg/dl, kontrol grubunda 0,37 (min:0,031-max:1,11) mg/dl'dir. İki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0,337).

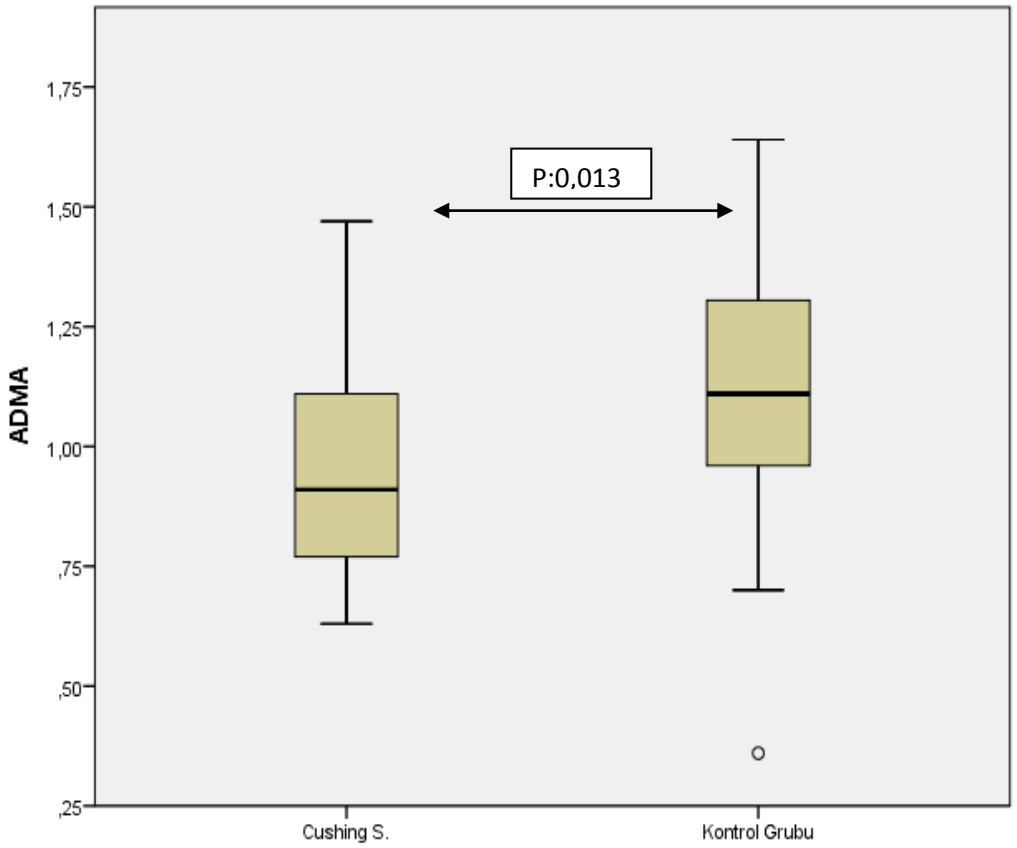


Şekil 8: CS ve Kontrol gruplarında Apolipoprotein A düzeyleri



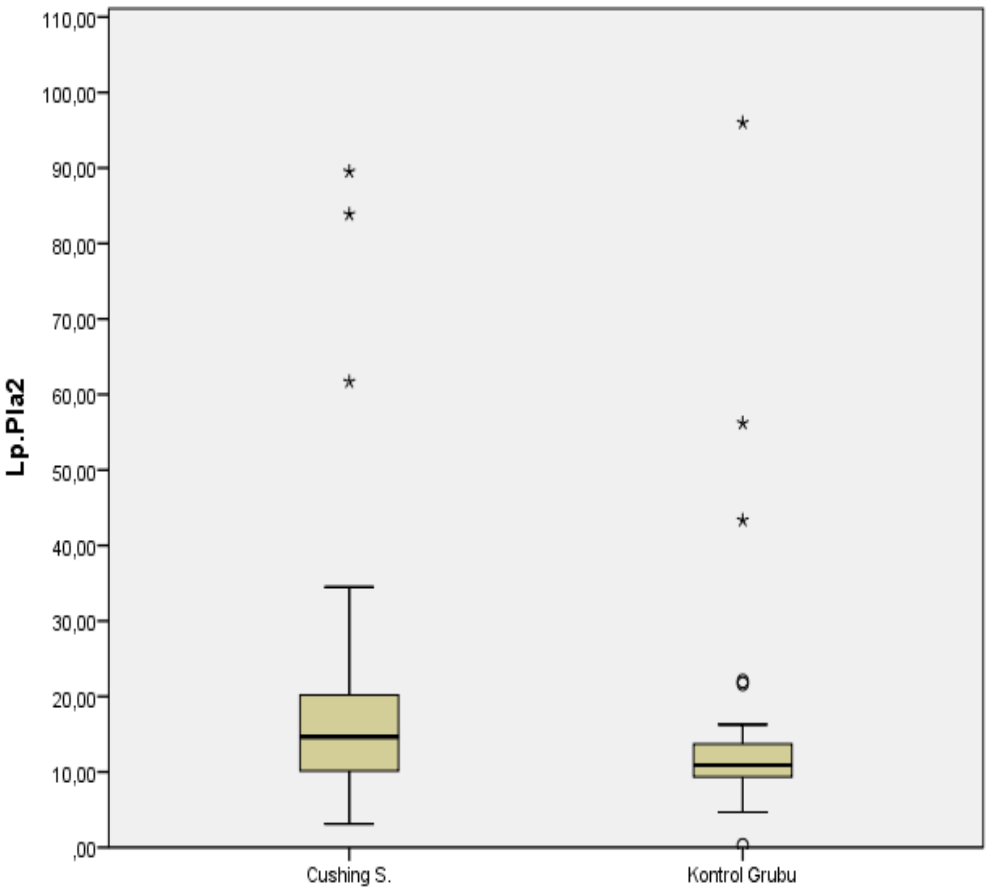
Şekil 9: CS ve Kontrol gruplarında Apolipoprotein B düzeyleri

CS olan hastalar ve kontrol grubunda olan hastalarda ADMA ve Lp-PLa2 düzeyleri ölçülmüştür. Ölçülen ADMA düzeyi CS olan grupta, kontrol grubundan daha düşük saptanmıştır. CS olan grupta ADMA 0,94 (min:0,63- max:1,47) µmol/lt, kontrol grubunda 1,12 (min:0,36- max:1,64) µmol/lt olarak bulunmuştur. Her iki grup arasındaki ADMA düzeyi farkı istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (p:0,013) (Şekil 10).



Şekil 10: CS ve Kontrol gruplarında ADMA düzeyleri

CS olan hastalar ve kontrol grubunda Lp-PLa2 düzeyleri ölçülerek karşılaştırıldığında, Lp-PLa2 düzeyi CS olan grupta 21,71 ng/ml, kontrol grubunda 16,87 ng/ml bulunmuştur. Bu değer CS grubunda daha yüksek olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşmamıştır (p:0,085) (şekil 11).



Şekil 11: CS ve Kontrol gruplarında Lp-PLa2 düzeyleri

CS olan hastalar ve kontrol grubunda olan hastalarda CIMT ve ABI ölçümleri yapılmıştır. Yapılan ölçümler sonucunda CIMT ölçümleri, CS hasta grubunda ortalama 0,62 mm, kontrol grubunda ise CIMT ölçümleri ortalama 0,61 mm saptanmıştır. CIMT değerleri her iki grup arasında karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık görülmemiştir (p:0,56). ABI ölçümleri ise CS olan grupta ortalama 1,04, kontrol grubunda ortalama 1,04 olarak benzer bulunmuştur. CS ve kontrol grubunda ABI ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,913).

Hasta ve kontrol grubunda eşlik eden DM, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi hastalıkları olan hastalar dışlandıktan sonra ADMA ve Lp-PLa2 değerleri yeniden analiz edildiğinde ADMA düzeylerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın devam ettiği görüldü (p: 0,001). CS olan grupta ADMA düzeyi 0,76 μmol/lt, kontrol grubunda ise 1,08 μmol/lt'dir. Yine yapılan alt grup analizinde ek hastalığı olmayan CS ve kontrol grubu arasında Lp-PLa2 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,9).

4.2. Korelasyon ve regresyon analizleri

4.2.1 Tüm çalışma grubunda korelasyon analizi

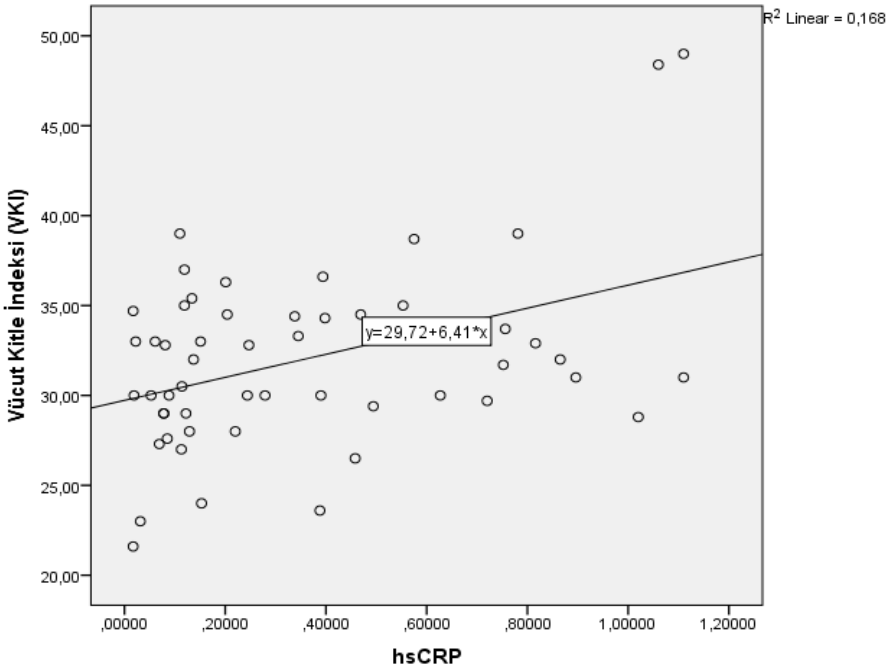
Tüm çalışma grubunda (CS olan hasta grubu ve kontrol grubu, n:54), hsCRP ile ölçülen diğer parametreler arasında yapılan korelasyon analizleri sonucunda, VKİ ile hsCRP değerleri arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (r:0,410 p:0,002). Bel çevresi ölçümleri ile hsCRP arasında pozitif yönde korelasyon ilişkisi bulunmuştur (r:274, p:0,045).

Apo A düzeyleri ile değerlendirilen diğer parametrelerden AKŞ arasında negatif yönde korelasyon olduğu görülmüştür (r:-0,268, p:0,05). Ayrıca Apo A düzeyi ve HDL düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon ilişkisi olduğu saptanmıştır (r:645, p<0,001). Apo B ve bel çevresi ölçümleri arasında pozitif yönde korelasyon ilişkisi olduğu görülmüştür (r:0,344, p:0,011). Apo B ve total kolesterol düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon ilişkisi olduğu görülmüştür (r:0,75, p<0,001). Apo B ve LDL arasında da pozitif yönde korelasyon ilişkisi saptanmıştır (r:0,637 p:0,000). Apo B ve trigliserit düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon ilişkisi saptanmıştır (r:0,609, p<0,001). Tüm çalışma grubunda yapılan korelasyon analizleri sonucunda, ADMA düzeyi ile açlık kan şekeri arasında pozitif yönde korelasyon ilişkisi olduğu görülmüştür (r: 0,307, p:0,024).

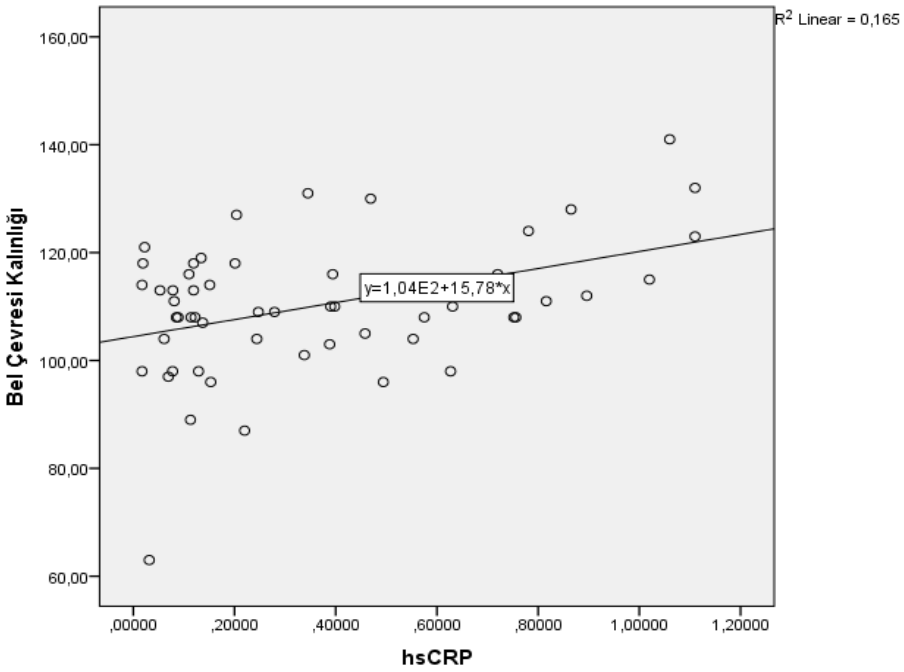
Tablo 7: Tüm çalışma grubunda homosistein, hsCRP, ADMA, Lp-PLa2, CIMT, ABI ve diğer parametreler arasındaki Speraman korelasyon ilişkisi

	hsCRP		Homosistein		ADMA		Lp.Pla2		CIMT		ABI	
	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P
VKİ	0,291	***0,033***	0,086	0,538	-0,022	0,877	0,084	0,545	0,135	0,340	-0,166	0,235
Bel çevresi	0,274	***0,045***	0,098	0,480	-0,041	0,770	-0,048	0,731	0,078	0,583	-0,136	0,330
Cilt altı	0,196	0,156	0,104	0,452	0,125	0,369	-0,109	0,432	-0,066	0,642	-0,040	0,774
AKŞ	-0,006	0,966	-0,148	0,285	0,307	***0,024***	-0,016	0,908	0,085	0,551	0,009	0,950
T.kolesterol	-0,014	0,919	0,210	0,127	0,225	0,102	0,019	0,892	0,264	0,059	-0,130	0,352
LDL	0,126	0,365	0,135	0,329	0,158	0,255	0,072	0,605	0,181	0,199	-0,073	0,604
HDL	-0,046	0,740	0,185	0,179	-0,094	0,500	0,157	0,257	0,039	0,782	-0,079	0,575
Trigliserit	-0,128	0,357	0,110	0,427	0,210	0,127	-0,209	0,129	0,222	0,113	-0,113	0,421
Apo A	-0,140	0,312	0,129	0,354	-0,014	0,919	0,187	0,176	-0,021	0,883	-0,015	0,917
Apo B	0,080	0,563	0,168	0,226	0,189	0,171	0,046	0,742	0,171	0,224	-0,125	0,374
Lp-a	0,222	0,107	0,208	0,131	-0,268	0,050	0,078	0,574	0,076	0,593	-0,082	0,558
hsCRP	1,000	.	-0,048	0,729	-0,147	0,289	0,074	0,594	-0,066	0,644	-0,113	0,422
Homosistein	-0,048	0,729	1,000	.	-0,039	0,782	-0,080	0,563	-0,135	0,338	0,082	0,561
ADMA	-0,147	0,289	-0,039	0,782	1,000	.	-0,251	0,067	0,122	0,389	0,243	0,080
Lp.Pla2	0,074	0,594	-0,080	0,563	-0,251	0,067	1,000	.	-0,084	0,554	-0,052	0,712
CIMT	-0,066	0,644	-0,135	0,338	0,122	0,389	-0,084	0,554	1,000	.	-0,237	0,094
ABI	-0,113	0,422	0,082	0,561	0,243	0,080	-0,052	0,712	-0,237	0,094	1,000	.

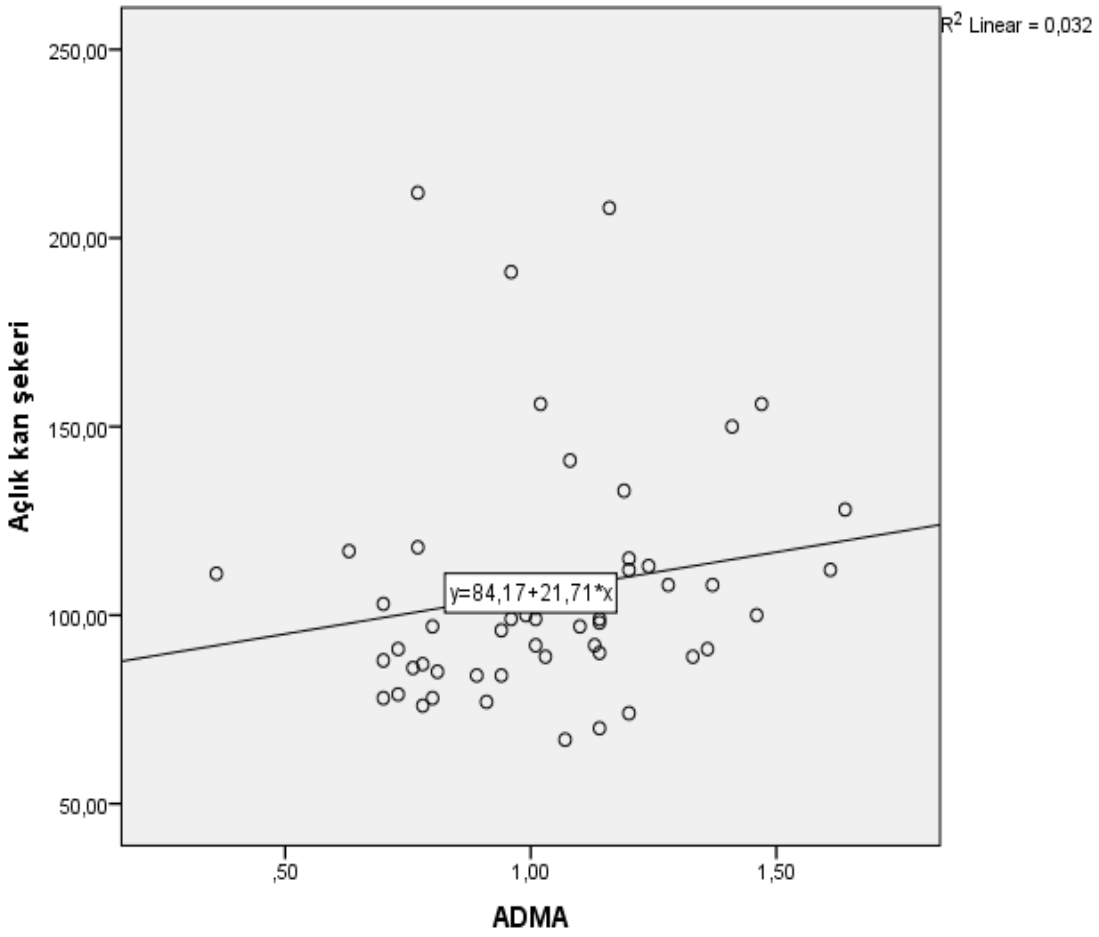
* R: Spearman (rho) korelasyon katsayısı



Şekil 12: Tüm çalışma grubunda VKİ ve hsCRP arasındaki korelasyon ilişkisi



Şekil 13: Tüm çalışma grubunda Bel çevresi ölçümü ve hsCRP arasındaki korelasyon ilişkisi



Şekil 14: Tüm çalışma grubunda ADMA ve açlık kan şekeri arasındaki korelasyon ilişkisi

4.2.2. CS ve Kontrol grubunda korelasyon analizi

CS olan hasta grubunun kendi içerisinde korelasyon analizleri yapıldığında, VKİ ve bel çevresi ölçümü (r:0,562, p:0,002) ile, VKİ ve cilt altı kalınlık ölçümü arasında (r:0,593, p:0,001) pozitif yönde ilişki olduğu saptanmıştır. VKİ ile Apo A arasında pozitif yönde ilişki olduğu görülmüştür (r:0,391, p:0,044). CS olan hasta grubunda bel çevresi ölçümlerinin cilt altı ölçümü ile pozitif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır (r:0,600, p:0,01). CS olan hasta grubunda bel çevresi ölçümlerinin Lp-a ile pozitif yönde ilişkili olduğu bulunmuştur (r:0,434, p:0,024).

CS olan hasta grubunda açlık kan şekeri ile ADMA düzeyi arasında pozitif yönde ilişki olduğu saptanmıştır (r:0,382, p: 0,05). CS olan hasta grubunda açlık kan şekeri ile total kolesterol seviyesi arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon olduğu saptanmıştır (r:0,481, p: 0,011). CS olan hasta grubunda LDL ile Apo B düzeyi arasında pozitif yönde ilişki olduğu saptanmıştır (r:0,481, p:<0,001). HDL ile Apo A düzeyi arasında pozitif yönde ilişki olduğu bulunmuştur (r:0,681, p<0,001). CS olan hasta grubunda trigliserit düzeyi ile Apo A düzeyi arasında negatif yönde korelasyon olduğu bulunmuştur (r:-0,384, p:0,011). CS olan hastalarda homosistein ile CIMT ölçümleri arasında pozitif yönde ilişki olduğu saptanmıştır (r:0,510, p:0,009).

Kontrol grubunun kendi içerisinde korelasyon analizleri yapıldığında, VKİ ile bel çevresi ölçümü (r:0,705, p<0,001) ve VKİ ile cilt altı kalınlık ölçümü arasında (r:0,454, p:0,017) pozitif yönde korelasyon ilişkisi olduğu bulunmuştur. Kontrol grubunda, bel çevresi ölçümlerinin cilt altı kalınlığı ölçümleri ile pozitif yönde korelasyonu olduğu bulunmuştur (r:0,405, p:0,036). Kontrol grubu hastalarında, bel çevresi ölçümlerinin hsCRP düzeyi ile pozitif yönde korelasyon ilişkisi olduğu saptanmıştır (r:0,435, p:0,023). Kontrol grubu hastalarında, açlık kan şekeri düzeyleri ile Apo A düzeyi arasında negatif yönde korelasyon ilişkisi olduğu saptanmıştır (r:-0,398, p:0,04). Kontrol grubu hastalarında total kolesterol ve ADMA düzeyleri arasında pozitif korelasyon ilişkisi olduğu bulunmuştur (r:0,466, p:0,014). Kontrol grubu hastalarında total kolesterol düzeyleri ve Apo B düzeyleri arasında pozitif korelasyon ilişkisi olduğu bulunmuştur (r: 0,844, p<0,001). Benzer şekilde Apo B düzeyleri ile LDL (r: 0,642, p<0,001) ve trigliserit düzeyleri (r:0,778, p<0,001) arasında pozitif korelasyon ilişkisi olduğu saptanmıştır. Kontrol grubu hastalarında ADMA ve ABI ölçümleri arasında pozitif korelasyon ilişkisi olduğu görülmüştür (r: 0,414, p:0,032). Kontrol grubu hastalarında ABI ve Lp-a düzeyleri arasında negatif korelasyon ilişkisi olduğu saptanmıştır (r: -0,426, p:0,027).

4.2.3. Tüm çalışma grubunda regresyon analizi

Tüm çalışma grubunda (n:54), ADMA ile ilişkili faktörler, normal dağılmayan faktörlerin dönüşüm metodları ile normal dağılımları sağlandıktan sonra, çoklu adımsal doğrusal regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, ADMA düzeyini etkileyen asıl faktörün CS varlığı olduğu görülmüştür. Ayrıca ADMA düzeyinin total kolesterol tarafından etkilendiği saptanmıştır.

Tablo 8: Tüm çalışma grubunda ADMA ve CS arasındaki çoklu adımsal doğrusal regresyon analizi

	Beta katsayısı(B)	**Standartlaştırılmış beta katsayısı(*β***	**p değeri**	**%95 CI**	**R square**
CS tanısı	-0,174	-0,341	**0,012**	[-0,308] [-0,041]	0,116
Total kolesterol	0,002	0,431	**0,002**	[0,001] [0,004]	0,296

Bağımlı değişken : ADMA düzeyi
Bağımsız değişken: Cushing sendromu, ABI, AKŞ, Lp.Pla2, Lp-a, total kolesterol, LDL, HDL

5 . TARTIŞMA

Cushing sendromunda diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, santral obezite gibi kardiyovasküler hastalıklara yol açan faktörler sıklıkla görülmektedir (36). CS olan kişilerde KVH gelişmesinde artış olduğu ve KVH gelişiminin CS olan hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli sebebi olduğu bildirilmektedir (52). Çalışmamızda artmış KVH riski bulunan CS hastalarında aterosklerozun erken belirteçleri, olası artmış endotel disfonksiyonu, erken ateroskleroz bulguları araştırılmıştır. CS olan hastalar, yaş, VKİ, eşlik eden hastalık yönünden benzer kişilerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. CS olan hastalar antropometrik ölçümler, açlık kan glukozu, lipid değerleri, Apo A, Apo B, Lp-a, ADMA, Lp-PLa2, homosistein, hsCRP, CIMT ve ABI ölçümleri ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda CS olan kişilerde, KVH riskini erken belirlemek amacıyla kullanılabilecek risk belirteçlerinin varlığı araştırılmıştır.

Çalışmamızda CS olan grupta hastaların %89'unun kadın, %11'inin erkek olduğu görülmüştür. Hastaların yaş ortalaması 42 yıldır. Ayrıca CS'li hastaların %78'i hipofizer kaynaklı, %22'si adrenal kaynaklı hiperkortizolizmi olan hastalardır. CS'nun genellikle genç yaşlarda (20-40 yaş) ortaya çıktığı bilinmektedir (37).

Framingham çalışmasında da bildirildiği üzere, obezite KVH gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür. Özellikle artmış bel çevresi KVH gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur (108). Bu nedenle çalışmamızda bel çevresi ölçümü, VKİ ve cilt altı kalınlığı ölçümleri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda hasta grubu ve kontrol grubu VKİ benzer olarak seçilmiştir. Her iki grup arasında VKİ benzer

olmasına rağmen, CS'li hastalarda bel çevresi ölçümü daha fazla, triseps cilt altı kalınlığı daha az olarak bulunmuş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Daha önce yayınlanan derleme bir çalışmada (109) belirtildiği gibi, glukokortikoidlerin santral obezite gelişimine katkıda bulunduğu ve periferal yağ dokularını azalttığı bildirilmiştir. Yayınlanan başka bir çalışmada (110), 14 CS'li hasta, yaş cinsiyet ve VKİ benzer kontrol grubu ile kıyaslanmış, santral yağ dokusunun arttığı, kol ve bacaklarda cilt altı yağ dokusunun azaldığı görülmüştür. Framingham Kalp Çalışmasında kadınlar için bel çevresi>88 cm, erkekler için bel çevresi>102 cm KVH için riskli olarak belirtilmiştir (108). CS hastalarda ortalama bel çevresi ölçümleri 112 cm'dir ve tek başına artan KVH riski için gösterge olarak kabul edilebilir. Benzer şekilde, CS olan hastalarda VKİ ortalaması >30 kg/m² olup, hastaların obezitesinin olması da KVH riskini arttırmaktadır. Ancak, gruplar arasında bel çevresi ve triseps cilt altı kalınlık ölçümü için istatistiksel anlamlı farklılık olmamasının nedeni, kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilen hastaların DM, hiperlipidemi gibi hastalıklar açısından benzer olması olabilir. Bu hastalıklarda da, gövdesel yağ oranının artmış olması beklenir (111).

KVH ve erken ateroskleroz için en iyi bilinen risk faktörlerinden birisi dislipidemidir. Özellikle LDL kolesterol yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü KVH gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (60). HDL düzeylerinin yüksek olmasının ise KVH'a karşı koruyucu olduğu bilinmektedir. CS'li hastalarda, dislipidemi %40-70 oranında bildirilmektedir (25). En sık total kolesterol (TK), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL), çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), trigliserit düzeyinde artış görülmektedir. Çalışmamızda CS olan

hastaların %27'sinde dislipidemi olduğu görülmüştür. Bu oran literatürde bildirilen oranlardan daha düşüktür (25). Fakat çalışmamıza alınan hastaların %66'sı yeni tanı CS olduğundan, kortizol yüksekliğine uzun süre maruz kalmadıkları için dislipidemi gelişimi için yeterli süre geçmemiş olabilir. Çalışmamıza alınan hasta ve kontrol gruplarında hiperlipidemi sıklığı benzer olmakla birlikte, CS olan hastalarda total kolesterol, LDL, trigliserit düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte kolesterol ve LDL düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı olsa da, trigliserit düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. CS olan hastalarda hiperkortizolemi etkisi ile bir yandan, adipositlerin içerisinde hormona duyarlı lipaz aktivitesinin artması ile trigliserit hidroliz artar (112). Öte yandan, hiperinsulineminin de katkısı ile aktivitesi artan lipoprotein lipaz etkisi ile dolaşımdaki serbest yağ asitleri miktarı artmaktadır (112). Dolaşımdaki serbest yağ asitleri portal dolaşım ile karaciğere geldiğinde triaçilgliserol şeklinde depolanır veya VLDL-LDL kolesterol sentezlenerek yeniden dolaşıma katılır (112). Bu patofizyolojik yolak nedeni ile CS olan hastalarda dislipidemi gelişir. Daha önce literatürde yayınlanan derleme çalışmalara göre CS'de total kolesterol, LDL ve trigliserit düzeylerinin yüksek olması beklenilen bir sonuçtur (25, 112, 113). Çalışmamızda da literatür bilgileri ile uyumlu olarak total kolesterol ve LDL düzeyi artmış olarak bulunmuştur. İlginç olan, çalışmamızda kontrol grubu vakaları CS olan vakalarla dislipidemi varlığı yönünde eşleştirilmiş olmasına rağmen, total kolesterol ve LDL kolesterolün CS olan hasta grubunda daha yüksek seviyede olmasıdır. Trigliserit düzeylerindeki artış ise istatistiksel olarak anlamlı

değildir. Bunun nedeni CS olan hastalarda total kolesterol artışı %25-52 arasında bildirilmiş iken, trigliserit artışının %7-35 arasında daha düşük seviyede kalması ile ilişkili olabilir (25).

LDL-VLDL ile ilişkili olan Apo B düzeylerinin yüksek olmasının endotelyal disfonksiyon oluşumuna ve ateroskleroz gelişimine etkisi olduğu bilinmektedir (70). Bu amaçla Apo B düzeylerinin CS olan hastalarda incelenmesinin bu alandaki bilgi birikimine katkı sağlayacağı düşünüldü. Her iki grup için değerlendirilen Apo B düzeyi, CS hasta grubunda 109,77 mg/dl, kontrol grubunda 87,9 mg/dl olarak bulundu. İlginç olarak, CS'da hiperlipidemi olduğu bilinmekle beraber, bildiğimiz kadarıyla tek bir çalışmada araştırılmıştır. Barahona ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (114), 14 aktif CS hastası, 37 remisyonda olan CS hastası ve 85 yaş, cinsiyet benzer kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre remisyonda olan CS'li hastalarda, kontrol grubuna göre Apo B düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada aktif CS (hiperkortizolizm) olan hastalar ile remisyonda olan hastalar arasındaki Apo B seviyesinde fark olup olmadığı belirtilmemiştir. Bu nedenle, çalışmamızdaki Apo B düzeyleri ile ilgili bulgularımız literatürdeki bilgiler ile karşılaştırılamamaktadır. Çalışmamızda, Apo B düzeylerinin CS olan hastalarda yüksek olmasının nedeni, artan lipoprotein lipaz aktivitesi ile dolaşımdaki LDL kolesterol düzeylerinin yükselmesi ile ilişkili olabilir. Apo B KVH yönünden yaygın olarak kabul edilen bir parametredir. ADA/ACC kılavuzunda Apo B için hedeflenen tedavi eşik değeri 80 mg/dl'dir (115). Bizim çalışmamızda, Apo B düzeyi CS olan hastalarda hedeflenen eşik

değerin çok üzerindedir be nedenle Apo B seviyesi ölçümü, CS olan hastalarda KVH riskin araştırılmasında yardımcı olabilir.

KVH için yüksek HDL düzeylerinin koruyucu olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda CS olan hastalarda, kontrol grubuna göre daha yüksek HDL düzeyleri bulunmuştur. Bildiğimiz kadarı ile literatürde CS'de HDL seviyesinde net artış olduğunu bildiren bir çalışma yoktur. Artan KVH sıklığı olan CS'lu hastalarda HDL düzeylerinde düşüklük beklenebilir, fakat literatürde yayınlanmış olan çalışmalar CS'li hastalarda HDL düzeylerinin değişken olduğunu bildirmektedir (52, 113, 116). Mancini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (116), CS olan 49 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan 49 hastanın 7'sinde HDL düzeyinde düşüş olduğu (< 35 mg/dl) bildirilmekle birlikte diğer hastalarda HDL düzeylerinin ne yönde etkilendiği bildirilmemiştir (116). Buna karşın, Faggiano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (113), CS olan 25 hasta, yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş 32 kontrol grubu (grup 1) ve VKİ eşleştirilmiş 32 kontrol grubu (grup 2) ile karşılaştırılmıştır. Başlangıçta CS olan hastaların HDL düzeyleri grup 1 olan kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş, fakat grup 2 ile aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. Choi ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı bir çalışmada (117) ise, eksojen glukokortikoid kullanımı olan 20 yaş üstü 15,004 kişi incelenmiş; ≥ 60 yaş olan kişilerde artmış HDL seviyeleri olduğu, fakat ≤ 60 yaş olan kişilerde HDL seviyelerinin değişmediği bulunmuştur. Endojen ve eksojen glukokortikoid fazlalığı durumunda hangi patogenetik mekanizmalarla HDL seviyesinin etkilendiği henüz net değildir.

HDL ile ilişkili olduğu bilinen Apo A düzeyleri de çalışmamızda araştırılmıştır. CS olan hastalarda Apo A düzeyi 140,14 mg/dl, kontrol grubunda 125,4 mg/dl olarak bulundu. Her iki grup arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Daha önce literatürde yayınlanan çalışmalar gözden geçirildiğinde ve CS'de Apo A düzeylerini inceleyen bir çalışma olmadığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda Apo A düzeylerinin yüksek olarak bulunması; çalışmamızda da gösterdiğimiz CS olan hastalarda artmış HDL düzeyleri ile ilişkilidir.

Aterojenik etkisi olan lipoprotein moleküllerinden birisi de lipoprotein-a'dır. Yapılan meta analizlerde Lp-a'nın KVH için pozitif prediktif değere sahip olduğu görülmüştür (118). Bizim çalışmamızda CS olan hasta grubu ve kontrol grubunda Lp-a seviyesi için gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. CS ve LP-a anahtar kelimeleri kullanılarak yapılan literatür taramasında, konu ile ilgili tek çalışma olduğu görülmüştür. Colao ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada (119) aktif hastalığı olanlar değil, 5 yıllık remisyonda olan 15 hasta çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet benzer 30 kişi ve VKİ benzer 30 kişi olmak üzere iki kontrol grubu çalışmaya alınmıştır. Remisyonda olan CS hastalarda yaş ve cinsiyet benzer grupla kıyaslandığında daha yüksek total kolesterol, LDL ve Lp-a düzeyleri olduğu görülmüş, bununla birlikte VKİ benzer grup ile kıyaslandığında Lp-a düzeylerinde fark olmadığı görülmüştür. Bu çalışmada hormonal olarak remisyon sağlansa da metabolik olarak KVH riskinin uzun süre kalabileceği belirtilmiştir. Kontrol grubu ile CS olan hasta grubunda aralarında anlamlı bir fark olmaması yaş, cinsiyet, VKİ ve eşlik eden hastalık

yönünden birebir benzer hastaların kontrol grubu olarak seçilmesi ile ilişkili olabilir. Ayrıca geniş hasta populasyonları ile yapılan klinik çalışmaların sonucunda Lp-a için 30 mg/dl (300 mg/lt) ve üzerindeki değerlerin KVH için risk oluşturduğu düşünülmektedir (120). Bizim çalışmamızda CS olan hasta grubu ve kontrol grubunda Lp-a seviyesi belirlenen sınır değerin altında bulunmuştur. Bu nedenle Lp-a seviyesinin, CS olan hastalarda eşlik eden komorbit hastalıklardan bağımsız olarak erken aterosklerozu ve KVH riskini belirlemek için kullanılmasını destekler bulgu çalışmamızda saptanmamıştır.

KVH ve erken ateroskleroz için dislipidemi dışında homosistein ve inflamatuar belirteçler de bilinen risk faktörlerinden kabul edilirler. KVH durumlarında serum düzeylerinin arttığı bilinen homosistein ve hsCRP düzeyleri de çalışmamızda incelendi. Hasta grubunda homosistein düzeyi 16,6 µmol/L, kontrol grubunda 15,1 µmol/L olarak bulunmuştur. Plazma homosistein düzeyleri; yaş, cinsiyet, gebelik, böbrek fonksiyonları, tiroid fonksiyonları, sigara kullanımı, metilentetrahidrofolatredüktaz gen mutasyonu gibi durumlardan etkilenmektedir (121). Sağlıklı bir yaşam tarzı süren ve yeterli vitamin alan sağlıklı bireylerde homosistein normal değeri 5-15 µmol/L olarak kabul edilmektedir (121). Çalışmamızda CS'li hasta grubunda ve kontrol grubunda homosistein değerleri normalin üst sınırında bulunmuştur. Her iki grup arasında homosistein ölçümleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Terzolo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (23), aktif CS olan 41 hasta, remisyonda olan 16 hasta ve 105 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Yapılan araştırma sonucunda CS olan grupta homosistein düzeyi ortalama 17,8 µmol/L

olarak bulunmuştur. CS olan gruptaki homosistein düzeyleri, remisyonda olan CS ve normal sağlıklı populasyondan daha yüksek bulunmuştur. Zacharieva ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada (122), CS olan 9 hasta ve normal sağlıklı populasyondan 9 kişi seçilmiş, renin-anjiotensin reseptör blokeri tedaviye eklenip homosistein düzeyleri araştırılmıştır. Tedavi öncesinde CS olan hasta grubu ve kontrol grubu arasında homosistein düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Renin-anjiotensin reseptör blokeri tedavisi verildikten sonra da her iki grup arasında plazma homosistein düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamış, çalışmanın sonucunda homosisteinin CS olan hastalarda KVH risk faktörü olarak kullanılamayacağı belirtilmiştir (122). Bizim çalışmamızda, CS'li hastalarda homosistein düzeyi normal aralığın üst sınırında bulunmuştur. Çalışmamızın bu sonucu, kılavuzlarda KVH açısından risk faktörü olarak yer alan homosistein düzeylerinin normal aralığın üst sınırında yer almakla beraber, CS olan hastalarda eşlik eden hastalıklar yönünden benzer kişilerden oluşan kontrol grubuna göre belirgin artmadığı saptanmıştır. Bu nedenle DM, HPL, HT vb CS'a eşlik eden hastalıkların etkisi dışında, hiperkortizoleminin farklı bir patogenetik mekanizma ile homosistein düzeylerini arttırma etkisi olduğu düşünülmemiştir.

Ateroskleroz oluşması sürecindeki kronik inflamatuar yolağa dair bilgiler tanımlandıkça, ateroskleroz ve KVH'lar için inflamatuar belirteçler de değer kazanmaya başlamıştır. Daha önce yapılan meta analizler incelendiğinde hsCRP düzeylerinin KVH riski ve mortalitesi ile ilişkili olduğu görülmüştür (123, 124). Çalışmamızda bu nedenle KVH riski ve mortalitesinin arttığını bildiğimiz CS'de

hsCRP düzeylerini inceledik. CS olan grupta hsCRP düzeyleri 0,35 mg/dl, kontrol grubunda 0,37 mg/dl bulundu. CS olan grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak fark saptanmamıştır. 2008 yılında Kristo ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada, 28 CS'li hasta ve sağlıklı 24 kişi çalışmaya alınmış, takipleri sonrasında remisyona giren 21 hasta da ayrı bir grup olarak incelenmiştir (22). Aktif hastalığı olan grupta CRP düzeyleri sağlıklı gruba göre daha düşük bulunmuş, remisyona giren hastalarda normal populasyon ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Son yıllarda, hsCRP'nin KVH riskini göstermede önemli bir gösterge olduğu düşünülmekte ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak ilginç olarak, KVH nedeniyle mortalitenin çok arttığı bilinen CS'lu hastalarda hsCRP düzeyi, yukarıda belirtilen CRP düzeyinin ölçüldüğü araştırma hariç, bildiğimiz kadarıyla daha önce araştırılmamıştır. Çalışmamızda, daha önce de belirttiğimiz gibi, kontrol grubu tamamen sağlıklı kişilerden oluşmamaktadır. Kontrol grubundaki hastaların eşlik eden DM, HT, hiperlipidemi, obezite vb hastalıklarının olması hsCRP düzeyinin kontrol grubunda yüksek bulunmasına neden olmuş olabilir. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmaması bununla ilgili olabilir. Ancak Kristo ve arkadaşlarının yaptığı çalışma (22) sonucunda, CS'de glukokortikoid fazlalığının sistemik anti inflamatuar etki göstererek hsCRP düzeylerinde düşüklüğe neden olabileceğini de düşündürmüştür. Ancak çalışmamızın sonuçları bu hipotezi desteklememektedir. CS olan hastaların hormonal ve metabolik olarak remisyona girdiği, antiinflamatuar etkinin ortadan kalktığı prospektif olarak yapılacak veya CS olan

hastaların sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmalar bu konunun aydınlatılmasına katkıda bulunacaktır.

ADMA, son yıllarda tanımlanmış, endotel disfonksiyonunu gösteren bir belirteç ve KVH gelişimi için çok önem kazanmış bir risk faktörüdür (75). KVH durumlarında serum düzeylerinin arttığı bilinen ADMA düzeyi çalışmamızda incelenmiştir. Teorik olarak KVH riski yüksek olan CS'li olgularda ADMA düzeyinin yüksek olarak bulunması beklenebilir. Fakat ilginç olarak, bizim çalışmamızda ADMA düzeylerinin CS olan kişilerde kontrol grubundan daha düşük olduğu saptanmıştır. Yaptığımız literatür araştırması sonucunda, bildiğimiz kadarı ile CS olan hastalarda ADMA düzeylerini inceleyen bir çalışma yoktur. CS olan hasta grubunda ADMA düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olmasının farklı nedenleri olabilir. ADMA, nitrik oksit sentetaz aktivitesini inhibe ederek NO sentezini azaltmakta ve bu mekanizma üzerinden endotelyal disfonksiyon gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (73). ADMA yıkımı ise dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz enzimi tarafından gerçekleştirilmekte ve çoğunlukla renal klirense uğramaktadır (72). Teorik olarak bakıldığında, ADMA yapımının azalması, dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz enzimi ile yıkımının artması, renal ve hepatik klirensinin artması, ADMA düzeylerinin düşük olmasında etkili olabilir. Literatür verileri araştırıldığında yüksek glukokortikoid etkisine maruz kalmanın ADMA yapımını azalttığı, sentez basamaklarını etkilediği yönünde veya renal ve hepatik klirensi arttırdığı yönünde herhangi bir bilgiye ulaşılamadı. Bu nedenle yapım azlığı veya klirensin artması olasılıkları tartışılabilir bir teori düzeyinde kalacaktır. Oksidatif stres durumlarında

dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz enzim aktivitesi azalmakta ve sonuç olarak ADMA düzeyleri yükselmektedir (125, 126). CS'de kortizol fazlalığı sistemik anti inflamatuar etki göstererek, dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz enzim aktivitesini arttırarak ya da bir başka deyişle, ADMA yıkımı CS'da dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz enzimi ile artabilir ve ADMA düzeylerinin göreceli olarak düşük olmasına katkıda bulunuyor olabilir. Nickel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut ve kronik stres durumunda endotel fonksiyonu incelenmiş; deksametazon ve CRH ile inkübe edilmiş hücrelerde ADMA, NO, oksidatif stres değerlendirilmiştir (127). Çalışmanın sonucunda deksametazon ve CRH ile inkübe edilen hücrelerde ADMA düzeyinde anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür. NO düzeylerinin ise kısa süreli (6 saat) deksametazon maruziyeti sonrasında arttığı görülmüş, uzun süreli (24 saat) maruziyet durumunda NO değerlerinde farklılık saptanmaıştır (127). Daha önce Zwan ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada inflamatuar durum ve ADMA düzeyleri incelenmiştir (126). Bu çalışmaya 267 sağlıklı kişi, 190 bozulmuş glukoz toleransı olan kişi, 289 tip 2 DM olan kişi katılmıştır. İnflamatuar belirteç olarak CRP ve myeloperoksidaz düzeyleri incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda ADMA düzeylerinin inflamatuar belirteçler ile, özellikle myeloperoksidaz ile ilişkisi olduğu, inflamatuar durumda ADMA düzeyinin artışının, dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz enziminin inhibe olması nedeni ile olduğu görülmüş. Bu sonuç ile antiinflamatuar durumda ADMA düzeyinin düşük olabileceği çıkarımı yapılabilir.

ADMA düzeylerinin yüksekliği KVH için risk belirteci olmakla beraber, bildiğimiz kadarıyla kılavuzlarda önerilen bir eşik değer bildirilmemiştir. ADMA seviyesinin belirlenmesi için HPLC ve ELISA yöntemi kullanılabilir. Bu nedenle önerilen genellikle hangi yöntemin kullanılacağına bağlı olarak her laboratuarın kendi eşik değerlerini belirlemesidir. Bununla birlikte Schulze ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 19-75 yaş arası sağlıklı 500 kişi ile yapılan çalışmada ortalama ADMA düzeyinin 0,69 μmol/lt olduğu görülmüş (128). Yine Schulze ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çok merkezli çalışmada KAH olduğu bilinen 131 kişi ve yaş, cinsiyet, VKİ benzer 131 kişi kontrol grubu olarak çalışmaya alınmış; KAH olanların ADMA düzeyi 0,70 μmol/lt, kontrol grubunda olanların ADMA düzeyi 0,60 μmol/lt olarak bulunmuştur (129). Bizim çalışmamız için kullandığımız ADMA ELISA kiti için yapılan analizlerde tamamen sağlıklı rastgele seçilmiş kişilerden elde edilen veriler ile normal ölçüm aralığı 0,26-0,64 μmol/lt olarak belirlenmiştir. ADMA ELISA kiti için verilen diğer sınır değerler ile kıyasladığımızda CS ve kontrol grubundaki hastaların ADMA düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (Cushing S: 0,94 μmol/lt, Kontrol Grubu:1,12 μmol/lt). Bu durum eşlik eden komorbit hastalıklara ve metabolik problemlerle ilişkili olabilir. Yapılan alt grup analizlerinde, diyabetes mellitusu, hipertansiyonu, dislipidemisi vb ek hastalıkları olan hastalar dışlandıktan sonra bakılan ADMA düzeyleri, CS'li grupta kontrol grubundan yine daha düşük olduğu görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Fakat bu değerler de, yukarıda belirtilen diğer sınır değerden daha yüksektir. Ek hastalıkları olmayan grupta devam eden ADMA değerindeki yükseklik, CS ve kontrol grubundaki hastaların VKİ değerleri

> 30 olması nedeni ile açıklanabilir. İlave olarak, çalışma grubumuzda yapılan yapılan korelasyon analizlerinde ADMA düzeyi ile açlık kan şekeri düzeyi arasında pozitif yönde ilişki olduğu görülmüştür. Sadece CS olan grupta da ADMA düzeyi ile açlık kan şekeri düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon ilişkisi olduğu saptanmıştır. ADMA, düzeyinin DM ve gestasyonel DM olan hastalarda artmış olduğu ve kan şekeri düzeyleri ile korelasyonu olduğu bilinmektedir (79, 130). Çalışmamızda ADMA düzeyini öngören en önemli parametrelerin CS varlığı ve total kolesterol düzeyi olduğu saptanmıştır. ADMA düzeyi, CS olan hastalarda negatif olarak etkilenmekteyken, total kolesterol düzeyi artışı ile pozitif yönde etkilenmektedir. Daha önce dislipidemisi olan hastalarda incelenen ADMA düzeyleri, dislipidemisi olmayan kişilere göre artmış olarak bulunmuştur (14,77). Bu sonuçlar, bizim çalışmamızdaki bulgularımızı destekler niteliktedir.

CS olan hastalarda Lp-PLa2 düzeyleri, çalışmamızda CS ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur. Lp-PLa2, vasküler inflamasyon, ateroskleroz ve KVH riski için yeni ve önemli bir belirteçtir (102). Lp-PLa2 platelet-aktive edici faktör'ün yıkılmasında rol oynayarak platelet birikimini ve belki aterojenik etkiyi inhibe etmektedir (102). Diğer yandan özellikle arteryel intima içindeki oksitlenmiş LDL partikülleri üzerinde bulunan oksitlenmiş fosfolipitleri hidrolize ettiği kanıtlanmıştır ve proaterojenik etkisi olduğu düşünülmektedir (131). Lp-PLa2'nin KVH riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir, bu nedenle KVH değerlendirmesi için belirteç olarak kullanılabileceği birçok yayın ve kılavuzda önerilmektedir (60, 132, 133). Çalışmamızda bakılan Lp-PLa2 düzeyi, CS olan

grupta daha yüksek (21,7 ng/ml), kontrol grubunda daha düşük (16,87 ng/ml) olarak bulunmuştur. Her iki grup karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Bildiğimiz kadarı ile CS olan hastalarda Lp-Pla2 düzeylerini inceleyen bir çalışma literatürde mevcut değildir. Lp-PLa2 düzeyi için ≥200 ng/ml üstündeki değerlerde KVH riskinin arttığı bildirilmektedir (134). Çalışmamızda kullandığımız Lp-PLa2 ELISA kiti için verilen referans değerleri 3-90 ng/ml'dir. Bu nedenle, çalışmamızda bulduğumuz Lp-PLa2 düzeylerinin KVH riskini arttırıp arttırmadığı hakkında yorum yapılamamaktadır.

KVH'lar ile ilgili yapılan çalışmalar, subklinik aterosklerozların büyük koroner olay gelişimi için risk olduğunu göstermiştir (135, 136). Bu nedenle subklinik aterosklerozları belirlemek için basit, ucuz, invazif olamayan tetkikler geliştirilmiştir. Subklinik aterosklerozu belirlemek amacı ile geliştirilen testlerden birisi CIMT ölçümüdür. CIMT ölçümü biraz pahalı ve her zaman uygulanamayan bir testtir. Ateroskleroz gelişim basamaklarındaki endotel disfonksiyonu, düz kas hücre hipertrofisi, inflamasyon basamakları düşünüldüğünde, CIMT ölçümünün intima media da düz kas hipertrofisini, karotis aterosklerozunu ve dolaylı olarak koroner aterosklerozu yansıttığı düşünülmektedir (104). Çalışmamızda CS olan hasta grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında CIMT ölçümleri her iki grupta da benzer bulunmuştur. Colao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (119), 5 yıldır remisyonda olan 15 CS'li hasta çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet benzer 30 kişi ve VKİ benzer 30 kişi olmak üzere iki kontrol grubu çalışmaya alınmıştır. Remisyonda olan CS hastalarda her iki kontrol grubundan daha yüksek CIMT ölçümü saptanmıştır. Yine Faggiano ve

arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada (113), 25 CS olan hasta çalışmaya katılmış, hastalığın aktif döneminde ve 1 yıllık remisyon sağlandıktan sonra da değerlendirilmişlerdir. Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet uyumlu 32 kişi grup 1 olarak, VKİ benzer 32 kişi grup 2 olarak seçilmiştir. Aktif hastalığı olan kişilerin her iki kontrol grubundan daha fazla CIMT olduğu görülmüştür. Hastalar remisyona girdiklerinde CIMT ölçümlerinin azaldığı, fakat yine de her iki kontrol grubundan daha yüksek kaldığı görülmüştür. Albiger ve arkadaşlarının (137) benzer şekilde kurguladığı çalışmada, CIMT ölçümlerinin, CS olan hastalarda daha fazla olduğu görülmüştür. Yukarıda özetlenen Faggiano ve Albiger'in yaptığı çalışmalarda, bizim çalışmamızdan farklı olarak VKİ, yaş ve cinsiyet dışında, KVH artışına neden olabilecek DM, HT, HPL vs gibi benzer grup alınmamıştır. Çalışmamızda literatürde yayınlanmış olan çalışmalardan farklı olarak, CS olan hastalar ile komorbidite ve VKİ yönünden benzer grup incelendiği için her iki grupta CIMT ölçümlerini benzer bulunmuş olabilir. Diğer bir olası açıklama da, CS olan vakaların 2/3'nün yeni tanı olması, bu nedenle hiperkortizolizme kısa süre maruz kalması nedeniyle olabilir. Daha önce Türkiye'de Beşir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (138), yaşları 18-79 arasında değişen 2298 sağlıklı kişiden yapılan CIMT ölçümlerine göre sonuçlar değerlendirilmiştir. Çalışma sonrasında ateroskleroza yol açacak herhangi bir hastalığı olmayan 151 kişi analiz edilmiş, CIMT değeri erkeklerde ortalama 0,45 mm kadınlarda ortalama 0,47 mm olarak bulunmuştur. Yaş için her on yıllık dekad artışında da CIMT kalınlığının anlamı bir şekilde arttığı gösterilmiştir. Türkiyeden yapılan bu çalışmanın bulguları ile bizim çalışmamızın CIMT ölçümü

sonuçları yorumlandığında, CS olan kişilerde CIMT ölçümünü artmış bulmakla beraber (CS olan hastalarda 0,62 mm, kontrol grubunda 0,61 mm), eşlik eden hastalıklar ve demografik özellikler yönünden eşleştirilmiş kontrol grubuna göre, daha belirgin atheroskleroz olduğu gözlenmemiştir.

Subklinik aterosklerozları belirlemek için geliştirilen ABI ölçümü kolay ulaşılabilen ve uygulanılabilen, periferik arter hastalığını gösteren bir testtir. ABI ölçümleri için 0,9 ve üzerindeki değerler normal olarak kabul edilmektedir ve gizli periferik arter hastalığı olmadığı söylenebilir. Bizim çalışmamızda, CS olan grupta ölçülen ABI oranı 1,04, kontrol grubunda ABI oranı 1,04 olarak bulunmuştur ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Diabetes mellitusu, hipertansiyonu, dislipidemisi vb ek hastalıkları olan hastalar dışlandıktan sonra bakılan ABI oranı, CS ve kontrol grubunda yine benzer olarak bulunmuştur. Daha önce CS olan hastalarda ABI ölçümü ile literatürde bildiğimiz kadarı ile bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamız bu konuda yapılan ilk çalışmadır. Çalışmamızın sonucunda CS olan hastaların periferik arter hastalığı riski yönünden kontrol grubundaki hastalarla benzer bulunmuştur. Periferik arter hastalığı gelişimi için risk olan faktörler (ileri yaş, dislipidemi, DM, HT vb), global KVH'lar için de risk faktörüdür (51). Biz çalışmamızda CS hasta grubu ile komorbidite olarak benzer kontrol grubu seçtiğimiz için gruplar arasında farklılık bulunamamış olabilir. Hiperkortizoleminin periferik arter hastalığı gelişimi üzerine olan etkileri daha uzun süren prospektif çalışmalar ile veya farklı kontrol grubu seçim kriterleri kullanılarak yapılacak çalışmalar ile incelenebilir.

Bildiğimiz kadarı ile çalışmamız erken ateroskleroz ve KVH risk belirteci olarak kabul edilen ADMA, Lp-PLa2, hsCRP, Apo A düzeylerini ve ABI ölçümünü inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızın güçlü yanları, CS olan hastaların artmış KVH riskine sahip benzer komorbiditesi olan kontrol grubu ile kıyaslanmış olması ve bilinen KVH olan hastaların çalışmaya alınmamasıdır. Araştırmamızın tek merkezden yapılması, CS insidansının düşük olması (popülasyonda milyonda/ 2 vaka gibi) (1) nedeniyle çalışmamıza alınan vaka sayısının sınırlı olması, hastaların hormonal ve metabolik olarak remisyona girdikten sonra incelenememesi, çalışmamızın kısıtlı yönleridir.

Sonuç olarak; KVH riskinin CS olan hastalarda yüksek olduğu bilinmesine karşın, inflamasyon göstergesi olan hsCRP, KVH risk faktörü olan hiperhomosisteinemi, ADMA, Lp-Pla2, periferik arter hastalığını gösteren ABI değerlendirilmesi, ilk defa bizim çalışmamızda araştırılmıştır. Çalışmamızda CS olan hastalarda hsCRP, homosistein, Lp-PLa2 düzeyleri, CIMT ve ABI ölçümü; yaş, cinsiyet, VKİ, eşlik eden komorbid hastalıklar yönünden eşleştirilmiş kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Hasta grubunda CS tanısı yeni konulan hastaların oranının yüksek olması, CS'nun ve dolayısıyla hiperkortizolemi maruziyetinin göreceli olarak çok uzun olmaması ve bu nedenle aterosklerotik yapının daha az aşikar olmasına yol açmış olabilir. Bunun dışında, CS olan hastalarda yukarıda da ayrı ayrı belirttiğimiz gibi ölçülen ADMA, homosistein, hsCRP, Apo A, Apo B ve CIMT, ABI değerleri genel olarak, beklenen normal aralığın üstünde bulunmuştur. CS'nun varlığı, DM, HT, dislipidemi, obezite vb hastalıkların gelişim sıklığını arttırarak KVH riskini arttırmaktadır (49). Ancak, CS'nun bu

hastalıkları arttırması dışında, KVH riskinin daha belirgin olduğu çalışmamızda saptanmamıştır. Bu nedenle hsCRP, homosistein, CİMT, ABI ölçümleri KVH için genel risk göstergeleri olsa da, CS olan hastalarda eşlik eden komorbid hastalıklardan bağımsız olarak hiperkotizolizm için özgün belirteçler olarak görünmemektedir. Ancak Lp-PLa2 düzeyleri, CS grupta daha yüksek bulunmakla beraber, CS ve kontrol grupları arasında istatistiksel farklılık oluşturan değere ulaşmamıştır. Çalışmamızdaki hasta sayısı bu konuda literatürde bildirilen yayınlara göre az olmamakla beraber (22, 119), daha fazla sayıda CS hasta içeren gruplarda yapılacak prospektif çalışmalar sadece Lp-PLa2 değil, diğer belirteçler yönünden de faydalı olabilir. Çalışmamızda ilginç olarak, CS olan hastalarda ADMA düzeyleri düşük bulunmuştur. CS'de kortizol fazlalığının etkisi ile ADMA yıkımı dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz enzimi ile artabilir ve ADMA düzeyleri göreceli olarak düşük olabilir. Fakat çalışmamızda ADMA'nın yıkım metabolitleri araştırlmadığı için bu sonuç bir hipotez olarak kalacaktır. Bu nedenle, kronik kortizol fazlalığının NO-ADMA-Dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz enzimi üzerine etkilerini inceleyecek kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Yapılacak olan çalışmalar sonrasında, hiperkortizoleminin endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gelişimi için risk faktörlerini arttırıcı etkisi dışında patogenezde direkt etkisi olup olmadığı veya endotel üzerine anti inflamatuar etkisinin olup olmadığı farklı çalışmalar ile araştırılıp aydınlatılmalıdır.

6. SONUÇLAR

1. CS olan hastalarda total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, Apo A ve Apo B düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.
2. CS olan hastalarda ADMA düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında daha düşük bulunmuştur.
3. CS olan hastalarda LP-PLa2 düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında benzer olarak bulunmuştur.
4. CS olan hastalarda homosistein ve hsCRP düzeylerinde benzer komorbiditesi olan kişilere göre farklılık saptanmamıştır. Ancak, bu parametreler için daha önceki çalışmalarda bildirilen eşik değerlere göre değerlendirldiğinde, ölçümlerin normalin üst sınırında olduğu saptanmıştır.
5. CS olan hastalarda CIMT ve ABI ölçümlerinde benzer komorbiditesi olan kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.
6. Tüm çalışma grubunda yapılan korelasyon analizlerinde VKİ ve bel çevresi ölçümü ile hsCRP düzeyi arasında pozitif yönde ilişki olduğu görülmüştür.
7. Tüm çalışma grubunda yapılan korelasyon analizlerinde Apo B düzeyi ile bel çevresi ve total kolesterol, LDL, trigliserit düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu görülmüştür.
8. Tüm çalışma grubunda yapılan korelasyon analizlerinde Apo A düzeylerinin, AKŞ ile negatif yönde, HDL düzeyleri ile pozitif yönde kuvvetli şekilde ilişkisi olduğu görülmüştür .
9. Tüm çalışma grubunda yapılan korelasyon analizlerinde ADMA düzeyi ile açlık kan şekeri düzeyi arasında pozitif yönde ilişki olduğu görülmüştür.

10. Tüm çalışma grubunda (n:54), ADMA ile ilişkili faktörler, çoklu adımsal doğrusal regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, ADMA düzeyini etkileyen faktörlerin CS varlığı ve total kolesterol düzeyleri olduğu saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. TEMD Hipofiz Çalışma Grubu. Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği Kılavuzları. 2014.

2. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. Clinical endocrinology. 1994;40(4):479-84.

3. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Roelfsema F, van Aken MO, Voormolen JH, et al. Mortality in patients treated for Cushing's disease is increased, compared with patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(3):976-81.

4. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2001;86(1):117-23.

5. Arnaldi G AA, Atkinson AB, Bertagna, X CF, Chrousos GP, Fava GA,, Find ling JW GR, Grossman AB,, Kola B LA, Mancini T, Mantero F,, Newell-Price J NL, Sonino N, Vance, ML GA, Boscaro M. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:5593–602.

6. Fallo F, Sonino N. Should we evaluate for cardiovascular disease in patients with Cushing's syndrome? Clinical endocrinology. 2009;71(6):768-71.

7. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-

analysis. Journal of the American College of Cardiology. 2010;56(14):1113-32.

8. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, Cooper C, Egberts AC, Leufkens HG, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. Heart. 2004;90(8):859-65.

9. Anuurad E, Boffa MB, Koschinsky ML, Berglund L. Lipoprotein(a): a unique risk factor for cardiovascular disease. Clinics in laboratory medicine. 2006;26(4):751-72.

10. Aso Y, Okumura K, Inoue T, Matsutomo R, Yoshida N, Wakabayashi S, et al. Results of blood inflammatory markers are associated more strongly with toe-brachial index than with ankle-brachial index in patients with type 2 diabetes. Diabetes care. 2004;27(6):1381-6.

11. Bai Y, Sun L, Du L, Zhang T, Xin W, Lan X, et al. Association of circulating levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) with carotid intima-media thickness: evidence from 6168 participants. Ageing research reviews. 2013;12(2):699-707.

12. Cai A, Zheng D, Qiu R, Mai W, Zhou Y. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA): A novel and promising biomarker for cardiovascular risks assessment. Disease markers. 2013.

13. Dietrich M, Jacques PF, Polak JF, Keyes MJ, Pencina MJ, Evans JC, et al. Segment-specific association between plasma homocysteine level and carotid artery intima-media thickness in the Framingham Offspring Study.

Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association. 2011;20(2):155-61.

14. Ercan M, Firtina S, Konukoglu D. Comparison of plasma viscosity as a marker of endothelial dysfunction with nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in subjects with dyslipidemia. Clin Hemorheol Microcirc. 2013.

15. Rietzschel E, De Buyzere M. High-sensitive C-reactive protein: universal prognostic and causative biomarker in heart disease? Biomark Med. 2012;6(1):19-34.

16. Rosa EM, Kramer C, Castro I. Association between coronary artery atherosclerosis and the intima-media thickness of the common carotid artery measured on ultrasonography. Arquivos brasileiros de cardiologia. 2003;80(6):589-92, 285-8.

17. Sciacqua A, Marini MA, Hribal ML, Perticone F, Sesti G. Association of insulin resistance indexes to carotid intima-media thickness. PloS one. 2013;8(1):e53968.

18. Tartiere JM, Kesri L, Safar H, Girerd X, Bots M, Safar ME, et al. Association between pulse pressure, carotid intima-media thickness and carotid and/or iliofemoral plaque in hypertensive patients. Journal of human hypertension. 2004;18(5):325-31.

19. Brasileiro AC, Oliveira DC, Victor EG, Oliveira DA, Batista LL. Association between ankle-brachial index and carotid atherosclerotic disease. Arquivos brasileiros de cardiologia. 2013;100(5):422-8.

20. Ix JH, Biggs ML, Kizer JR, Mukamal KJ, Djousse L, Zieman SJ, et al. Association of body mass index with peripheral arterial disease in older adults: the Cardiovascular Health Study. American journal of epidemiology. 2011;174(9):1036-43.

21. Kim ES, Wattanakit K, Gornik HL. Using the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease and assess cardiovascular risk. Cleveland Clinic journal of medicine. 2012;79(9):651-61.

22. Kristo C, Ueland T, Godang K, Aukrust P, Bollerslev J. Biochemical markers for cardiovascular risk following treatment in endogenous Cushing's syndrome. J Endocrinol Invest. 2008;31(5):400-5.

23. Terzolo M, Allasino B, Bosio S, Brusa E, Daffara F, Ventura M, et al. Hyperhomocysteinemia in patients with Cushing's syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2004;89(8):3745-51.

24. Geer EB, Shen W, Strohmayer E, Post KD, Freda PU. Body composition and cardiovascular risk markers after remission of Cushing's disease: a prospective study using whole-body MRI. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2012;97(5):1702-11.

25. Greenman Y. Management of dyslipidemia in Cushing's syndrome. Neuroendocrinology. 2010;92 Suppl 1:91-5.

26. Fauci AK, D. Longo,D. Braunwald,E. Hauser,S. Disorder of Anterior Pituatry and Hypothalamus-Anatomy&Development. Harrison's Principles of ınternal Medicine 17 ed 2008. 2195-216 p.

27. Nieman LK. Adrenal Steroid Biosynthesis-UpToDate November, 2012. Available from: http://www.uptodate.com/contents/adrenal-steroid-biosynthesis.

28. Fauci AK, D. Longo,D. Braunwald,E. Hauser,S. Harrison's Principles of İnternal Medicine Disorders of Adrenal Cortex. 17 ed2008. 2247-55 p.

29. Graner D. Hormones of The Adrenal Cortex. 21 ed. Graner DIMR, Mayes, PA, editor. Los Altos, California: Appleton&Lange; 1998. 557-8 p.

30. Brien TG. Human corticosteroid binding globulin. Clinical endocrinology. 1981;14(2):193-212.

31. Fernandez-Real JM, Grasa M, Casamitjana R, Pugeat M, Barret C, Ricart W. Plasma total and glycosylated corticosteroid-binding globulin levels are associated with insulin secretion. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1999;84(9):3192-6.

32. Peckett AJ, Wright DC, Riddell MC. The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. Metabolism: clinical and experimental. 2011;60(11):1500-10.

33. Macfarlane DP, Forbes S, Walker BR. Glucocorticoids and fatty acid metabolism in humans: fuelling fat redistribution in the metabolic syndrome. J Endocrinol. 2008;197(2):189-204.

34. Vegiopoulos A, Herzig S. Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases. Molecular and cellular endocrinology. 2007;275(1-2):43-61.

35. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. Molecular and cellular endocrinology. 2011;335(1):2-13.

36. Nieman LK. Epidemiology and Clinical Manifestations of Cushing's Syndrome. June 2014 Available from: http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-cushings-syndrome.

37. Fauci AK, D. Longo,D. Braunwald,E. Hauser,S. Hyperfunction of The Adrenal Cortex. Harrison's Principles of İnternal Medicine- 17 ed2008. 2254-8 p.

38. Dekkers OM, Horvath-Puho E, Jorgensen JO, Cannegieter SC, Ehrenstein V, Vandenbroucke JP, et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2013;98(6):2277-84.

39. De Leo M, Pivonello R, Auriemma RS, Cozzolino A, Vitale P, Simeoli C, et al. Cardiovascular disease in Cushing's syndrome: heart versus vasculature. Neuroendocrinology. 2010;92 Suppl 1:50-4.

40. Taskinen MR, Nikkila EA, Pelkonen R, Sane T. Plasma lipoproteins, lipolytic enzymes, and very low density lipoprotein triglyceride turnover in Cushing's syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1983;57(3):619-26.

41. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society

Clinical Practice Guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2008;93(5):1526-40.

42. TEMD Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği 2014.

43. Gilbert R, Lim EM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. The Clinical biochemist Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists. 2008;29(3):103-6.

44. Krieger DT, Allen W, Rizzo F, Krieger HP. Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1971;32(2):266-84.

45. Wind JJ, Lonser RR, Nieman LK, DeVroom HL, Chang R, Oldfield EH. The lateralization accuracy of inferior petrosal sinus sampling in 501 patients with Cushing's disease. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2013;98(6):2285-93.

46. Plotz CM, Knowlton AI, Ragan C. The natural history of Cushing's syndrome. The American journal of medicine. 1952;13(5):597-614.

47. Swearingen B, Biller BM, Barker FG, 2nd, Katznelson L, Grinspoon S, Klibanski A, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery for Cushing disease. Annals of internal medicine. 1999;130(10):821-4.

48. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. Annals of internal medicine. 2004;141(10):764-70.

49. Ntali G, Asimakopoulou A, Siamatras T, Komninos J, Vassiliadi D, Tzanela M, et al. Mortality in Cushing's syndrome: systematic analysis of a large series with prolonged follow-up. Eur J Endocrinol. 2013;169(5):715-23.

50. Yaneva M, Kalinov K, Zacharieva S. Mortality in Cushing's syndrome: data from 386 patients from a single tertiary referral center. Eur J Endocrinol. 2013;169(5):621-7.

51. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.

52. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2003;88(12):5593-602.

53. Chandran DS, Jaryal AK, Jyotsna VP, Deepak KK. Impaired endothelium mediated vascular reactivity in endogenous Cushing's syndrome. Endocr J. 2011;58(9):789-99.

54. World Health Organisation . The Top 10 Causes of Death. 2014; Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/.

55. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation. 2008;117(6):743-53.

56. Widmer RJ, Lerman A, Mohler ER. Coronary Artery Endothelial Dysfunction-UpToDate 2014. Available from: http://www.uptodate.com/contents/endothelial-dysfunction.

57. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. Circulation. 2004;109(21):2617-25.

58.mJanssens SP, Shimouchi A, Quertermous T, Bloch DB, Bloch KD. Cloning and expression of a cDNA encoding human endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide synthase. The Journal of biological chemistry. 1992;267(21):14519-22.

59. Wilson WFP. Overview of The Possible Risk Factors for Cardiovascular Disease. June 2014. Available from: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-possible-risk-factors-for-cardiovascular-disease.

60. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002;106(25):3143-421.

61. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). Heart. 2014;100 Suppl 2:ii1-ii67.

62. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High

Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). JAMA : the journal of the American Medical Association. 1993;269(23):3015-23.

63. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. The American journal of medicine. 1977;62(5):707-14.

64. Vink H, Constantinescu AA, Spaan JA. Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer : implications for platelet-endothelial cell adhesion. Circulation. 2000;101(13):1500-2.

65. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. Circulation. 2007;115(4):450-8.

66. Sarwar N, Sattar N. Triglycerides and coronary heart disease: have recent insights yielded conclusive answers? Current opinion in lipidology. 2009;20(4):275-81.

67. Berglund L, Ramakrishnan R. Lipoprotein(a): an elusive cardiovascular risk factor. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2004;24(12):2219-26.

68. Tsimikas S, Mallat Z, Talmud PJ, Kastelein JJ, Wareham NJ, Sandhu MS, et al. Oxidation-specific biomarkers, lipoprotein(a), and risk of fatal and nonfatal coronary events. Journal of the American College of Cardiology. 2010;56(12):946-55.

69. Emoto T, Sawada T, Morimoto N, Tenjin T, Wakimoto T, Ikeda F, et al. The apolipoprotein B/A1 ratio is associated with reactive oxygen metabolites and endothelial dysfunction in statin-treated patients with coronary artery disease. J Atheroscler Thromb. 2013;20(7):623-9.

70. Eckel RH, Cornier MA. Update on the NCEP ATP-III emerging cardiometabolic risk factors. BMC medicine. 2014;12(1):115.

71. Rawal N, Rajpurohit R, Lischwe MA, Williams KR, Paik WK, Kim S. Structural specificity of substrate for S-adenosylmethionine:protein arginine N-methyltransferases. Biochimica et biophysica acta. 1995;1248(1):11-8.

72. Richir MC, Bouwman RH, Teerlink T, Siroen MP, de Vries TP, van Leeuwen PA. The prominent role of the liver in the elimination of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and the consequences of impaired hepatic function. JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition. 2008;32(6):613-21.

73. Sibal L, Agarwal SC, Home PD, Boger RH. The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease. Curr Cardiol Rev. 2010;6(2):82-90.

74. Lu TM, Ding YA, Lin SJ, Lee WS, Tai HC. Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. European heart journal. 2003;24(21):1912-9.

75. Meinitzer A, Seelhorst U, Wellnitz B, Halwachs-Baumann G, Boehm BO, Winkelmann BR, et al. Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic

coronary artery disease (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study). Clinical chemistry. 2007;53(2):273-83.

76. Landim MB, Casella Filho A, Chagas AC. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and endothelial dysfunction: implications for atherogenesis. Clinics (Sao Paulo). 2009;64(5):471-8.

77. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. Circulation. 1998 Nov 3;98(18):1842-7.

78. Raptis V, Kapoulas S, Grekas D. Role of asymmetrical dimethylarginine in the progression of renal disease. Nephrology (Carlton). 2013;18(1):11-21.

79. Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, Siasos G, Latsios G, Tentolouris K, et al. Diabetes mellitus-associated vascular impairment: novel circulating biomarkers and therapeutic approaches. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(8):667-76.

80. Akturk M, Altinova A, Mert I, Dincel A, Sargin A, Buyukkagnici U, et al. Asymmetric dimethylarginine concentrations are elevated in women with gestational diabetes. Endocrine. 2010;38(1):134-41.

81. Martens-Lobenhoffer J, Krug O, Bode-Boger SM. Determination of arginine and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in human plasma by liquid chromatography/mass spectrometry with the isotope dilution technique. J Mass Spectrom. 2004;39(11):1287-94.

82. Schulze F, Wesemann R, Schwedhelm E, Sydow K, Albsmeier J, Cooke JP, et al. Determination of asymmetric dimethylarginine (ADMA) using a novel

ELISA assay. Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC. 2004;42(12):1377-83.

83. Schulze F, Schwedhelm E, Maas R, Boger RH. Comparison of HPLC method and commercial ELISA assay for asymmetric dimethylarginine (ADMA) determination in human serum. Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences. 2006;831(1-2):333.

84. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE, et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. JAMA : the journal of the American Medical Association. 1995;274(19):1526-33.

85. Refsum H, Nurk E, Smith AD, Ueland PM, Gjesdal CG, Bjelland I, et al. The Hordaland Homocysteine Study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease. J Nutr. 2006;136(6 Suppl):1731S-40S.

86. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani LE, Mullins M, Singel D, et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. J Clin Invest. 1993;91(1):308-18.

87. Stuhlinger MC, Tsao PS, Her JH, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. Circulation. 2001;104(21):2569-75.

88. Poddar R, Sivasubramanian N, DiBello PM, Robinson K, Jacobsen DW. Homocysteine induces expression and secretion of monocyte

chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human aortic endothelial cells: implications for vascular disease. Circulation. 2001;103(22):2717-23.

89. Majors A, Ehrhart LA, Pezacka EH. Homocysteine as a risk factor for vascular disease. Enhanced collagen production and accumulation by smooth muscle cells. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 1997;17(10):2074-81.

90. McCully KS. Homocysteine and vascular disease. Nat Med. 1996;2(4):386-9.

91. Baszczuk A, Kopczynski Z, Thielemann A. [Endothelial dysfunction in patients with primary hypertension and hyperhomocysteinemia]. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2014;68:91-100.

92. Li J, Zhang H, Yan L, Xie M, Chen J. Fracture is additionally attributed to hyperhomocysteinemia in men and premenopausal women with type 2 diabetes. J Diabetes Investig. 2014;5(2):236-41.

93. Schaffer A, Verdoia M, Cassetti E, Marino P, Suryapranata H, De Luca G. Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study. Thromb Res. 2014.

94. Zawada AM, Rogacev KS, Hummel B, Berg JT, Friedrich A, Roth HJ, et al. S-adenosylhomocysteine is associated with subclinical atherosclerosis and renal function in a cardiovascular low-risk population. Atherosclerosis. 2014;234(1):17-22.

95. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. Clin Immunol. 2005;117(2):104-11.

96. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. Circulation. 2005;112(7):976-83.

97. Tzoulaki I, Murray GD, Price JF, Smith FB, Lee AJ, Rumley A, et al. Hemostatic factors, inflammatory markers, and progressive peripheral atherosclerosis: the Edinburgh Artery Study. Am J Epidemiol. 2006;163(4):334-41.

98. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. The New England journal of medicine. 2008;359(18):1897-908.

99. Elliott P, Chambers JC, Zhang W, Clarke R, Hopewell JC, Peden JF, et al. Genetic Loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2009;302(1):37-48.

100. MacPhee CH, Moores KE, Boyd HF, Dhanak D, Ife RJ, Leach CA, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylhydrolase, generates two bioactive products during the oxidation of low-density lipoprotein: use of a novel inhibitor. Biochem J. 1999;338 (Pt 2):479-87.

101. Yang EH, McConnell JP, Lennon RJ, Barsness GW, Pumper G, Hartman SJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent marker for

coronary endothelial dysfunction in humans. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2006;26(1):106-11.

102. Mallat Z, Lambeau G, Tedgui A. Lipoprotein-associated and secreted phospholipases A(2) in cardiovascular disease: roles as biological effectors and biomarkers. Circulation. 2010;122(21):2183-200.

103. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2003;21(6):1011-53.

104. Zuo G, Zhang M, Jia X, Zheng L, Li Y, Zhao H, et al. Correlation Between Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity, Carotid Artery Intima-Media Thickness, Ankle-Brachial Index, and the Severity of Coronary Lesions. Cell Biochem Biophys. 2014.

105. Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. BMJ. 1996;313(7070):1440-4.

106. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 1999;19(3):538-45.

107. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Hiperlipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2013

108. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 1998;97(18):1837-47.

109. Lee MJ, Pramyothin P, Karastergiou K, Fried SK. Deconstructing the roles of glucocorticoids in adipose tissue biology and the development of central obesity. Biochimica et biophysica acta. 2014;1842(3):473-81.

110. Robaczyk M, Krzyzanowiska-Swiniarska B, Andrysiak-Mamos E, Kulig G, Pilarska K. Plasma leptin levels in relation to body composition and body fat distribution in patients with Cushing's syndrome. Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej. 2003;110(5):1299-308.

111. Ogbera AO. Prevalence and gender distribution of the metabolic syndrome. Diabetology & metabolic syndrome. 2010;2:1.

112. Arnaldi G, Scandali VM, Trementino L, Cardinaletti M, Appolloni G, Boscaro M. Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome. Neuroendocrinology. 2010;92 Suppl 1:86-90.

113. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, De Martino MC, Filippella M, Di Somma C, et al. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2003;88(6):2527-33.

114. Barahona MJ, Sucunza N, Resmini E, Fernandez-Real JM, Ricart W, Moreno-Navarrete JM, et al. Persistent body fat mass and inflammatory

marker increases after long-term cure of Cushing's syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2009;94(9):3365-71.

115. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. Journal of the American College of Cardiology. 2008;51(15):1512-24.

116. Mancini T, Kola B, Mantero F, Boscaro M, Arnaldi G. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. Clinical endocrinology. 2004;61(6):768-77.

117. Choi HK, Seeger JD. Glucocorticoid use and serum lipid levels in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis and rheumatism. 2005;53(4):528-35.

118. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. Circulation. 2000;102(10):1082-5.

119. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, Ferone D, Filippella M, et al. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1999;84(8):2664-72.

120. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. European heart journal. 2010;31(23):2844-53.

121. Rosenson RS, Kang DS. Overview of homocysteine July 2014. Available from:http://www.uptodate.com/contents/overview-of-homocysteine

122. Zacharieva S, Kirilov G, Orbetzova M, Elenkova A, Shigarminova R, Lozanov V, et al. Homocysteine, renin and aldosterone in patients with Cushing's syndrome. Methods and findings in experimental and clinical pharmacology. 2008;30(3):221-4.

123. Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. Annals of internal medicine. 2009;151(7):483-95.

124. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. Lancet. 2010;375(9709):132-40.

125. Wadham C, Mangoni AA. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulation: a novel therapeutic target in cardiovascular disease. Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 2009;5(3):303-19.

126. Van der Zwan LP, Scheffer PG, Dekker JM, Stehouwer CD, Heine RJ, Teerlink T. Systemic inflammation is linked to low arginine and high ADMA plasma levels resulting in an unfavourable NOS substrate-to-inhibitor ratio: the Hoorn Study. Clin Sci (Lond). 2011;121(2):71-8.

127. Nickel T, Deutschmann A, Hanssen H, Summo C, Wilbert-Lampen U. Modification of endothelial biology by acute and chronic stress hormones. Microvascular research. 2009;78(3):364-9.

128. Schulze F, Maas R, Freese R, Schwedhelm E, Silberhorn E, Boger RH. Determination of a reference value for N(G), N(G)-dimethyl-L-arginine in 500 subjects. European journal of clinical investigation. 2005;35(10):622-6.

129. Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, Bartling A, Osterziel KJ, Goudeva L, et al. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study. American heart journal. 2006;152(3):493 e1-8.

130. Altinova AE, Arslan M, Sepici-Dincel A, Akturk M, Altan N, Toruner FB. Uncomplicated type 1 diabetes is associated with increased asymmetric dimethylarginine concentrations. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2007;92(5):1881-5.

131. Lanman RB, Wolfert RL, Fleming JK, Jaffe AS, Roberts WL, Warnick GR, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2: review and recommendation of a clinical cut point for adults. Preventive cardiology. 2006;9(3):138-43.

132. Cai A, Zheng D, Qiu R, Mai W, Zhou Y. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA(2)): a novel and promising biomarker for cardiovascular risks assessment. Disease markers. 2013;34(5):323-31.

133. Rosenson RS, Stafforini DM. Modulation of oxidative stress, inflammation, and atherosclerosis by lipoprotein-associated phospholipase A2. Journal of lipid research. 2012;53(9):1767-82.

134. Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ, Anderson JL, Gorelick PB, Jones PH, et al. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. The American journal of cardiology. 2008;101(12A):51F-7F.

135. Smith SC, Jr., Greenland P, Grundy SM. AHA Conference Proceedings. Prevention conference V: Beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention: executive summary. American Heart Association. Circulation. 2000;101(1):111-6.

136. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. Circulation. 2000;101(1):E16-22.

137. Albiger N, Testa RM, Almoto B, Ferrari M, Bilora F, Petrobelli F, et al. Patients with Cushing's syndrome have increased intimal media thickness at different vascular levels: comparison with a population matched for similar cardiovascular risk factors. Hormone and metabolic research 2006;38(6):405-10.

138. Besir FH, Yazgan S, Celbek G, Aydin M, Yazgan O, Erkan ME, et al. Normal values correlates' of carotid intima- media thickness and affecting parameters in healthy adults. Anadolu Kardiyol Der. 2012;12(5):427-33.

7. ÖZET

CUSHİNG SENDROMLU HASTALARDA ERKEN ATEROSKLEROZ BELİRTEÇLERİ VE LİPİD DÜZEYLERİ

Cushing sendromuna, diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, obezite gibi KVH hastalıklara yol açan risk faktörleri sıklıkla eşlik etmektedir. KVH gelişmesindeki bu artış, CS'de mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Bu nedenle Cushing Sendromu olan hastalarda artan KVH göstergesi sayılabilecek homosistein, ADMA, LP-Pla2, hsCRP, lipid düzeyleri (LDL, HDL, TK, Tg, Apo A, Apo B, Lpa) ve erken aterosklerozu yansıtacağı düşünülen ayak bileği-brakial indeksi (ABI) ve karotis intima media kalınlıklarının (CIMT) incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza Endokrinoloji polikliniğine başvurarak Cushing Sendromu tanısı konulan, aktif hastalığı olan 27 hasta ve yaş, cinsiyet, VKİ, eşlik eden sekonder hastalıklar bakımından bire bir uyumlu gönüllüler kontrol grubu olarak alınmıştır. Hasta ve kontrol grubundaki kişileri boy, kilo, bel çevresi ve triseps cilt altı kalınlığı ölçülmüştür. Hasta ve kontrol grubundaki vakalardan alınan serum ve plazma örneklerinden; ADMA ve Lp-PLa2 düzeyi ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. Homosistein HPLC yöntemi ile, hsCRP nefelometre yöntemi ile, lipoprotein-a, Apo A, Apo B analizleri immunnefelometre yöntemi ile yapılmıştır. Vakaların mutlak dinlenme anında sağ ve sol karotis arterde intima kalınlığı ölçülerek ortalama değerler alınmıştır. Ayrıca her iki alt ve üst ekstremitede mutlak dinlenme anında 'ankle-brachial index' için ölçümler alınmıştır.

CS olan hastalar ve kontrol grubunda, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve eşlik eden komorbit hastalıklar benzer olarak bulunmuştur. CS olan hastalarda bel çevresi ölçümü ve triseps cilt altı kalınlığı benzer olarak bulunmuştur. CS olan grupta dislipidemi sıklığı kontrol grubu ile benzer olmasına rağmen, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, Apo A ve Apo B düzeyleri CS olan hastalarda kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Açlık kan şekeri ve trigliserit düzeyleri daha yüksek olmak ile birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). CS olan grupta ADMA düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p:0,013). hsCRP düzeyi CS olan hasta grubu ile konrol grubunda benzer bulunmuştur (p:0,337). CS olan hastalarda LP-PLa2 düzeylerinde benzer komorbiditesi olan kişilere göre farklılık saptanmamıştır (p: 0,085). CS olan hastalarda homosistein düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,537). CS olan hastalarda CIMT benzer komorbiditesi olan kişilere göre farklılık saptanmamıştır (p: 0,56). CS olan hastalarda ABI ölçümlerinde benzer komorbiditesi olan kişilere göre farklılık saptanmamıştır (p:0,917).

Tüm çalışma grubunda yapılan korelasyon analizlerinde VKİ'nin ve bel çevresi ölçümlerinin hsCRP değerleri ile pozitif yönde korelasyon ilişkisi saptanmıştır. Apo A düzeylerinin, AKŞ ile negatif yönde, HDL düzeyleri ile pozitif yönde kuvvetli şekilde ilişkisi olduğu görülmüştür. Tüm çalışma grubunda yapılan korelasyon analizlerinde Apo B ile, bel çevresi, total kolesterol, LDL, trigliserit düzeyi arasında pozitif yönde ilişki olduğu görülmüştür. Tüm çalışma grubunda yapılan korelasyon analizleri sonucunda, ADMA düzeyi ile açlık kan

şekeri arasında pozitif yönde ilişki olduğu görülmüştür. Yapılan regresyon analizi sonucunda ADMA düzeyini etkileyen en önemli faktörlerin CS varlığı ve total kolesterol düzeyi olduğu görülmüştür.

CS olan hastalarda gelişen komorbid hastalıklar (DM, HT, dislipidemi, obezite vb) dışında, hiperkortizoleminin KVH risk faktörlerinde ve belirteçlerinde artışa neden olduğuna dair bulgu çalışmamızda saptanmamıştır. ADMA düzeyleri belirtilen diğer KVH risk faktörlerinden farklı olarak düşük bulunmuştur. CS'nun varlığı, DM, HT, dislipidemi, obezite vb hastalıkların gelişim sıklığını arttırarak KVH riskini arttırmaktadır. Ancak, CS'nun bu hastalıkları arttırması dışında, KVH riskinin daha belirgin olduğu çalışmamızda saptanmamıştır. Bu nedenle hsCRP, homosistein, CİMT, ABI ölçümleri KVH için genel risk göstergeleri olsa da, CS olan hastalarda hiperkotizolizm etkileri için özgün belirteçler olarak görünmemektedir. Bununla birlikte, bu belirteçlerin hastalığı remisyonu sonrası ne yönde değişeceği, düşük ADMA seviyesinin patogenetik mekanizmada rolü, kortizol fazlalığının endotel üzerine anti inflamatuar etkisinin olup olmadığı farklı çalışmalar ile araştırılıp aydınlatılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Cushing sendromu, Kardiovasküler Hastalık, Endotel Disfonksiyonu, ADMA, Lp-PLa2, Dislipidemi, Apo A, Apo B, karotis intima media kalınlığı, ayak bileği- brakial indeksi

8. SUMMARY

CUSHİNG'S SYNDROME EARLY ATHEROSCLEROSİS MARKERS AND LİPİD LEVELS IN CUSHİNG'S SYNDROME

Cushing's syndrome is a clinical condition caused by cortisol excess. Cardiovascular disease (CVD) risk, high blood pressure, protein catabolism, increase in plasma glucose level, muscle weakness, osteoporosis, obesity, gonadal dysfunction, hirsutism, skin changes, neuropsychiatric changes are seen in Cushing's syndrome. Cushing's syndrome is related to diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension and obesity; these factors also lead to CVD. İncrease in the development of CVD in CS is the major cause of mortality and morbidity. Therefore, CS patients could investigate with homocysteine, ADMA, Lp-PLA2, hsCRP, lipid levels (LDL, HDL, TC, TG and Apo AI, Apo B, Lp), ankle-brachial index (ABI) and carotid intima-media thickness (CIMT) measurements.

Our study was included 27 CS patients with active disease and age-sex- body mass ındex (BMI) and comorbid diseases matched 27 control patients. BMI waist circumference, and triceps skin fold thickness was measured in both groups. Serum and plasma samples were collected from the subjects. ADMA and Lp-PLA2 levels were determined by ELISA. Homocysteine level was determined by HPLC, hsCRP level was measured by nephelometer method, lipoprotein-a, Apo A, Apo B level determined by using immunonephelometry analysis method. Right and left common carotid artery intima media thickness measured with doppler

ulrasound machine at absolute resting time. Also 'ankle-brachial index' measured in both upper and lower limbs at rest.

Age, sex, BMI and concomitant comorbid diseases were found to be similar in CS patients and the control groups. In CS group, waist circumference and triceps skin fold thickness measured similarly with control group. Total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, apo AI and apo B levels were higher ($p < 0.05$) in CS patients.

ADMA levels in patients with CS were low compared to control group (p:0,013). We were not found any statisticaly difference in Lp-PLA2 levels between CS and control groups (p:0,085). Homocysteine levels were similar between CS and control groups (p:0,537). We found no significant difference in hsCRP levels between CS and control group (p: 0,337). When CIMT measurements compared between CS and control group, there were no statistically significant differences (p:0,56). And also ABI measurements were similar in CS and control group (p: 0,913).

In the correlation analysis of the whole study group, BMI and waist circumference were positively correlated with hsCRP values. ApoA levels was negatively correlated with blood glucose levels, and in positively correlated with HDL levels. There was positive relationship between Apo B and total cholesterol, LDL, triglyceride levels. Moreover, positive relationship between ADMA levels and fasting blood glucose was found. In the regression analysis, the most important factors predicting the level of ADMA were CS diagnosis and total cholesterol levels.

CS patients had comorbid diseases (diabetes, hypertension, dyslipidemia, obesity, etc.) which may lead to CVD. According to our results, there is no significant effect of hypercortisolism on CVD risk and markers, except these comorbidities. However, ADMA levels were low, which was different from other CVD risk factors. hsCRP, homocysteine, CIMT, ABI measurements are indicators for overall CVD risk, but these are not spesific markers for CS. However, there are need to future studies to investigate pathogenic role of low ADMA levels, anti-inflammatory effect of cortisol excess on endothelium, whether these markers are changed after remission of the disease.

Key words: Cushing's syndrome, cardiovascular disease, endothelial dysfunction, ADMA, Lp-PLA2, Dyslipidemia, Apo A, Apo B, carotid intima-media thickness, ankle-brachial index

9. ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyadı:

CEMİLE ÖZSÜREKCİ

Doğum Yeri / Tarihi:

Adana-1985

Eğitim Durumu:

1. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi 2003-2009

2. Adana Fen Lisesi 2000-2003

3. Ç.E.A.Ş. Seyhan Anadolu Lisesi 1996-2000

Yabancı Dili:

İngilizce

Son Üç Yıldaki Yayın :

1.İnal S, Gülbaş C, Oneç K, Okyay G, Derici UB. Methoxy Polyethylene Glycol-Epoetin Beta (Cera) İnduced Restless Legs Syndrome. Ther Apher Dial. 2012 Aug;

2.Kızılarslanoğlu MC, Kılıç MM, Özsürekci C, Köklü H, Ülger Z. Geriatri Bilim Dalı Olan Bir Üniversite Hastanesinde Geriatri Tanınma Oranları. Türk İç Hastalıkları Dergisi. 2013,3 Sayı,20 Cilt.

3.Gülbaş C, Güz G. Hipertansiyon Tedavisinde Farmakolojik Olmayan Yaklaşımlar. Numune Sağlık Dergisi Hipertansiyon Özel Sayısı Ekim-Kasım 2011.