

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

HAFİF OTONOM KORTİZOL SEKRESYONU
OLGULARINDA HİPERKOAGÜLABİLİTENİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Selman ÇAĞLAYAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Alev Eroğlu ALTINOVA

ANKARA
EKİM 2024

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

HAFİF OTONOM KORTİZOL SEKRESYONU
OLGULARINDA HİPERKOAGÜLABİLİTENİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Selman ÇAĞLAYAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Alev Eroğlu ALTINOVA

ANKARA
EKİM 2024

KABUL ONAY



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Selman Çağlayan
Baba Adı	
Doğum Yeri/Tarihi	
Diploma Tarihi / Diploma No	
Mezun Olduğu Fakülte	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 4 ay
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Sınav Tarihi	15/10/2024

UZMANLIK TEZİNİN ADI:

Hafif Otonom Kortizol Sekresyonu Olgularında Hiperkoagülabilitenin Değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI:

Hafif Otonom Kortizol Sekresyonu Olgularında Hiperkoagülabilitenin Değerlendirilmesi isimli tezi, komisyonumuzca yapılan tez sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.
Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof. Dr. Alev Eroğlu Altınova

ÜYE

Prof. Dr. Müjde Aktürk

ÜYE

Prof. Dr. Füsun Baloş Törüner

TEŞEKKÜR

Eğitimime olan katkılarından dolayı başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Yasemin Erten olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen, tecrübe ve akademik bilgisi ile bana her daim yol gösteren, çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Alev Eroğlu Altınova'ya,

Tezimin her aşamasında değerli katkıları olan Uz. Dr. Tuğba Barlas'a, yol göstericiliği ve ağabeyliği ile her zaman yanımda olan Doç. Dr. Osman Sütçüoğlu'na,

Beni yetiştiren ve bu günlere gelene kadar beni her zaman destekleyen, yanımda olan canım aileme,

Uzmanlık eğitimim süresince yanımda olan, meslektaşlarım, dostlarım Dr. Tahsin Taner Karaevren, Dr. Mustafa Koç, Dr. Mehmet Kiracı'ya, fakülte yılları, ev arkadaşlığı ve asistanlık yıllarında da hep beraber olduğumuz Dr. Ahmet Giritlioğlu'na ve birbirinden güzel zamanlar geçirdiğim Gazi Dahiliye ailesine,

Tüm zorlukları birlikte aştığım, sevgisi, desteği ve anlayışıyla her zaman yanımda olan biricik eşim Aysel Çağlayan ve güzelleri güzeli kızım Ece Defne Çağlayan'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Selman Çağlayan

İÇİNDEKİLER

KABUL ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vii
FİGÜRLER DİZİNİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Hipotalamo-hipofiz-adrenal aks	5
2.2. Cushing Sendromu.....	6
2.3. Hafif Otonom Kortizol Sekresyonu (MACS).....	7
2.3.1. Hafif Otonom Kortizol Sekresyonunda Tedavi	10
2.4. Adrenal İnsidentaloma.....	11
2.4.1. Adrenal İnsidentolama Saptanan Hastalarda Görüntüleme	12
2.4.2. Adrenal İnsidentalomada Hormonal Değerlendirme	14
2.5. Koagülasyon Sistemi	17
2.5.1. Primer Hemostaz.....	17
2.5.2. Sekonder Hemostaz.....	18
2.5.3.Fibrinolizis	19
2.6. Hiperkortizolemi Hemostaz İlişkisi	20

2.6.1. Cushing Sendromlu Hastalarda Temel Pıhtılaşma Testleri	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi, Çalışma Dizaynı	24
3.1.1. Hasta Grubu	24
3.1.2. Kontrol grubu	25
3.1.3. Çalışma Dizaynı	26
3.1.4. Metabolik ve Hormonal Değerlendirme	26
3.1.5. Biyokimyasal değerlendirme	27
3.1.6. Vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi	28
3.2. İstatistiksel analiz.....	29
4. BULGULAR	30
5.TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇLAR	58
7.KAYNAKÇA	59
8. EKLER	70
8.1. EK-1 Olgu Rapor Formu	70
8.2. EK-2 Etik Kurul Onayı	71
9. ÖZGEÇMİŞ.....	73

KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
AT-III	: Antitrombin-III
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
CS	: Cushing sendromu
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DM	: Diabetes mellitus
DST	: Deksametazon supresyon testi
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
HPA	: Hipotalamus hipofizer adrenal aks
HT	: Hipertansiyon
HU	: Hounsfield ünitesi
MACS	: Hafif otonom kortizol sekresyonu
MR	: Manyetik rezonans
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1
PT	: Protrombin zamanı
tPA	: Doku plazminojen aktivatörü
TRH	: Tiroid salgılatıcı hormon

TT	: Trombin zamanı
VKi	: Vücut kütle indeksi
VTE	: Venöz tromboemboli
vWF	: von Willebrand faktör
vWF:RCo	: vWF ristocetin kofaktörü



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Adrenal insidentaloma sebepleri	13
Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik verileri.....	32
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun koagülasyon parametreleri yönünden karşılaştırılması	33
Tablo 4. Obezitesi olan ve olmayan hastaların koagülasyon parametreleri yönünden karşılaştırılması.....	36
Tablo 5. Kadın ve erkeklerin koagülasyon parametreleri yönünden karşılaştırılması	37
Tablo 6. Hastalarda sosyodemografik özellikler, klinik veriler ile koagülasyon parametrelerinin ilişkisi.....	40
Tablo 7. Hastalarda sosyodemografik özellikler, klinik veriler ile koagülasyon parametrelerinin ilişkisi	41
Tablo 8. Kontrol grubunun sosyodemografik özellikler, klinik verileri ile koagülasyon parametrelerinin ilişkisi.....	42
Tablo 9. Kontrol grubunun sosyodemografik özellikler, klinik verileri ile koagülasyon parametrelerinin ilişkisi.....	43
Tablo 10. MACS ile koagülasyon parametreleri ilişkisinin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi	44
Tablo 11. MACS grubunda Faktör VIII düzeylerini öngörebilecek lineer regresyon modeli	45
Tablo 12. MACS grubunda AT-III düzeylerini öngörebilecek lineer regresyon modeli.....	45

FIGÜRLER DİZİNİ

Figür 1. Nonfonksiyone adenom ve MACS doğal seyri	10
Figür 2. Cushing sendromunda koagülasyon kaskadındaki başlıca değişiklikler	21
Figür 3. MACS ve kontrol grubu arasında faktör VIII düzeylerinin karşılaştırılması	34
Figür 4. MACS ve kontrol grubu arasında vWF:RCo düzeylerinin karşılaştırılması	34
Figür 5. MACS ve kontrol grubu arasında AT-III düzeylerinin karşılaştırılması	35
Figür 6. MACS ve kontrol grubu arasında fibrinojen düzeylerinin karşılaştırılması	35

ÖZET

Hafif Otonom Kortizol Sekresyonu Olgularında Hiperkoagülabilitenin Değerlendirilmesi

Hafif otonom kortizol sekresyonu (MACS) olguları, Cushing sendromunun spesifik belirti ve bulguları olmadan hafif otonom glukokortikoid fazla salınması durumudur. Literatürde Cushing sendromunda hiperkoagülopatinin insidansının ve mekanizmasının incelendiği çalışmalar bulunmaktadır. Ancak ülkemizde ve dünyada, Cushing sendromunun spesifik belirti ve bulgularının gözlenmediği, insidental olarak saptanan ve takip edilen MACS olgularında bildiğimiz kadarıyla pıhtılaşma sistemiyle ilgili yalnızca bir çalışma vardır.

Çalışmamız tek merkezli, prospektif olarak yürütülmüş olup, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Poliklinik'lerinde Ocak 2024–Temmuz 2024 tarihleri arasında başvuran MACS olguları ve yaş, cinsiyet, ek hastalıkları, VKİ açısından benzer olan kontrol grubu olarak toplam 60 olgu dahil edilmiştir. Tüm grupta d-dimer, fibrinojen, PT, aPTT, TT, faktör VIII, AT-III, vWFag ve vWF:RCo düzeyleri bakılmıştır ve sosyodemografik ve klinik verileri not edilmiştir.

MACS grubunda faktör VIII ($p=0,040$), vWF:RCo ($p=0,034$), fibrinojen ($p<0,001$) seviyeleri yüksek bulundu. MACS grubunda AT-III düzeyi kontrole grubuna göre düşük bulundu ($p=0,013$). MACS grubu obezitesi olan ve olmayan

olarak ikiye ayrıldığında gruplar arasında d-dimer seviyeleri obezitesi olan grupta anlamlı yüksek bulundu ($p=0.008$). Lojistik regresyon analizinde MACS grubunda faktör VIII, vWF:RCo, fibrinojen, AT-III arasında en ilişkili olanların fibrinojen ve AT-III olduğu görüldü. Lineer regresyon analizinde AT-III ile kortizol arasında negatif yönde bir ilişki ve LDL kolesterol ile arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu saptandı.

Sonuç olarak, MACS hastalarında obezite, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL) gibi ek hastalıklardan bağımsız olarak koagülasyon kaskadında tromboza eğilim yönünde önemli değişiklikler olduğu ve bunların metabolik parametreler ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hafif otonom kortizol sekresyonu, MACS, hiperkortizolizm, tromboz, koagülasyon, fibrinoliz

ABSTRACT

Evaluation of Hypercoagulability in Cases with Mild Autonomous Cortisol Secretion

Mild autonomous cortisol secretion (MACS) refers to the condition where there is a mild excess of glucocorticoids without the specific signs and symptoms of Cushing's syndrome (CS). In the literature, several studies have examined the incidence and mechanisms of hypercoagulopathy in CS. However, to the best of our knowledge, there is only one study investigating the changes in the coagulation cascade, and associated risk factors in cases of MACS.

Our study was a single-center, prospective study conducted between January 2024 and July 2024 at the Endocrinology and Metabolism Outpatient Clinics of Gazi University Faculty of Medicine Hospital. A total of 60 subjects, including individuals diagnosed with MACS and a control group matched for age, gender, comorbidities, and body mass index (BMI), were included. Coagulation parameters such as d-dimer, fibrinogen, PT, aPTT, TT, factor VIII, AT-III, vWF, and vWF were evaluated in all participants, along with sociodemographic and clinical data.

The MACS group showed significantly higher levels of factor VIII ($p=0.040$), vWF ($p=0.034$) and fibrinogen ($p<0.001$) compared to the control group. Additionally, AT-III levels were significantly lower in the MACS group ($p=0.013$). When the MACS group was divided into those with and without obesity, d-dimer levels were found to be significantly higher in the obese

subgroup ($p=0.008$). Logistic regression analysis identified fibrinogen and AT-III as the most associated parameters among factor VIII, vWF, fibrinogen, and AT-III. Linear regression analysis revealed a negative correlation between cortisol and AT-III levels and a positive correlation between cortisol and LDL cholesterol levels.

In conclusion, our study found significant changes in the coagulation cascade indicating a tendency toward thrombosis, which were associated with metabolic parameters, in cases with MACS independent of comorbid conditions such as obesity, diabetes mellitus (DM), hypertension (HT), and hyperlipidemia (HL).

Keywords: Mild autonomous cortisol secretion, MACS, hypercortisolism, thrombosis, coagulation, fibrinolysis

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Cushing sendromu (CS), aşırı kortizol salgılanmasıyla ile karakterize, ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan nadir bir endokrin bozukluktur (1). Endojen CS etyolojisi, adrenokortikotropik hormon (ACTH) bağımlı ve bağımsız durumlar olarak ikiye ayrılır. ACTH'ya bağımlı nedenler arasında ACTH üreten hipofiz adenomu (Cushing hastalığı) en sık görülür. ACTH bağımsız olanda ise en yaygın etiyoloji iyi huylu adrenal adenomdur. Genel olarak, CS'nun yıllık insidansı milyonda 1,8 ila 3,2 vaka arasında değişmektedir (2).

CS tip 2 diabetes mellitus (DM), obezite, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), osteoporoz gibi hastalıklara yol açabildiği gibi, hiperkortizolizme bağlı olarak koagülasyon kaskadında bozulmaya ve bunun sonucunda da tromboza yatkınlık gelişmesine neden olabilmektedir (3). Çalışmalarda hiperkortizolemisi olan hastalarda, hormonal bozukluğu olmayanlara göre daha fazla venöz tromboembolik olay geliştiği gösterilmiştir (4).

Glukokortikoidlerin protrombotik etkisi hem hiperkortizolizmin pıhtılaşma sistemini aktive etmesi ve fibrinoliz inhibisyonu üzerindeki doğrudan etkisi ile gelişir. Bunlara ek olarak bu endokrinopatinin seyri sırasında ortaya çıkan kronik kortizol maruziyetinin metabolik etkileri de trombozua eğilime katkı sağlamaktadır (5-7). Hiperkortizolemik bireylerde pıhtılaşma faktörleri V, VIII, von Willebrand Faktör (vWF), IX ve XI'in plazma konsantrasyonlarında yükselme gösterilmiştir (8, 9). Bugüne kadar yapılan araştırmalar, hiperkortizolemik hastaların fibrinojen düzeylerinin arttığını göstermiştir; bu, yalnızca plazma

pıhtılaşma kaskadında değil, aynı zamanda trombosit agregasyonunu artırarak birincil hemostazda da önemli bir rol oynar (10, 11). Bu bulgular CS'daki hemostatik parametreleri değerlendiren başka çalışmalarla desteklenmiştir ki; fonksiyonel hiperkoagülabileiteyi gösteren aktive parsiyel tromboplastin zamanının (aPTT) kısalması ve artmış fibrinojen, Faktör VIII, ve vWF seviyeleri veya aktivitesi en göze çarpan sonuçlardır (12, 13).

Hafif otonom kortizol sekresyonu (MACS) olguları, CS'nun spesifik belirti ve bulguları olmadan hafif otonom glukokortikoid fazla salınması durumudur ve çoğunlukla adrenal bez kaynaklıdır. Tanısı genellikle insidental olarak adrenal kitle tespit edilen hastalarda biyokimyasal olarak glukokortikoid fazlalığı saptanması ile konulmaktadır (14). Deksametazon baskılama testleri, idrarda serbest kortizol tayini, gece yarısı serum ve tükürük kortizol konsantrasyonları, ACTH düzeyi tanı ve ayırıcı tanıda kullanılmaktadır. Hiperkortizolizmin klinik etkileri gözlenmediği sürece bu hastalar sıklıkla takip edilmektedir (15).

Literatürde aşikar CS'da hiperkoagülopatinin insidansının ve mekanizmasının incelendiği çalışmalar bulunmaktadır (16, 17). Bununla birlikte CS'daki hiperkoagülabileite durumunun altında yatan mekanizma tam olarak açıklanamamıştır (18, 19). Ülkemizde ve dünyada, CS'nun spesifik belirti ve bulgularının gözlenmediği, insidental olarak saptanan ve çoğunlukla cerrahi planlanmadan takip edilen MACS olgularında koagülasyon kaskadındaki değişiklikleri, tromboz insidansını ve risk faktörlerini inceleyen çalışma eksikliği bulunmaktadır.

Biz çalışmamızda MACS olgularında tromboza eğilim olup olmadığını belirlemek üzere PT, aPTT, d-dimer, fibrinojen, faktör VIII, vWf, vWF Ricof, Antitombin-.III, trombin zamanı parametreleri ve bunların hastaların klinik özellikleri ile ilişkilerini kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak incelemeyi amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

Hipotalamus, talamusun altında ve orta beyin üstünde bulunan diensefalonun bir bileşenidir. Otonom sinir sisteminin en üst düzenleyicisi olarak görev yapar. Uyku-uyanıklık, yemek yeme, su içme, glukoz homeostazının korunmasında ve Kortikotropin Salgılatıcı Hormon (CRH), Gonatropin Salgılatıcı Hormon (GnRH), Tiroid Salgılatıcı Hormon (TRH), Somatostatin, Dopamin gibi hormonları salgılar (20).

Hipofiz bezi, sfenoid kemiğin (sella turcica) orta kranial fossasının median kısmının girintisinde yer alır ve manyetik rezonans görüntüleme ile radyolojik olarak kolayca ayırt edilebilen ön lob (adenohipofiz) ve arka lob (nörohipofiz) olmak üzere iki ana bileşenden oluşur. Ön lob, pars distalis, pars intermedia ve pars tuberalis olmak üzere üç alt bölüme sahiptir. Pars distalis, ön hipofizin büyük kısmını oluşturur ve ön hipofiz hormonlarının (FSH, LH, PRL, ACTH, GH, TSH) periferik dolaşıma salgılanmasından sorumludur (21).

Adrenal bezler aynı zamanda böbrek üstü bezleri olarak da adlandırılır, endokrin sisteminin önemli bir parçasıdır. Sağ adrenal bezi karaciğerin hemen altında, inferior vena kavanın arkasında ve diyaframın önünde yer alır. Sol adrenal bezi dalağın medialinde, splenik arter ve venin üstünde, abdominal aortun lateralinde ve diyaframın önünde yer alır (22).

Böbrek üstü bezi korteks ve medulla olarak iki ayrı dokudan oluşur. Korteks üç ayrı bölgeden oluşur:

Zona Glomerulosa (dış tabaka)

Zona glomerulosa, en önemlisi aldosteron olan mineralokortikoidlerin sentezinden sorumludur. Bu hormon, elektrolit dengesinde ve kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar.

Zona Fasciculata (orta tabaka)

Zona fasciculata, baskın hormonu kortizol olan glukokortikoidler üretir. Bu hormon, glukoneogenez yoluyla kan şekerinin düzenlenmesinde rol oynar. Kortizol ayrıca bağışıklık sistemini düzenler ve yağ, protein ve karbonhidrat metabolizmasını düzenler. Kortizolün salgılanması, hipofiz bezinden salgılanan ACTH düzenlemesi altındadır.

Zona Reticularis (iç tabaka)

Zona retikularis androjen üretir ve ikincil cinsel özelliklerin gelişiminde rol oynar. Zona retikulariste üretilen birincil androjen, dehidroepiandrosterondur (DHEAS). Böbrek üstü bezi tarafından üretilen progesteron, östrojen, kortizol ve testosteron gibi birçok diğer hormonun sentezi için öncü görevi görür. Böbrek üstü bezi medullası katekolaminleri sentezler (22).

2.1. Hipotalamo-hipofiz-adrenal aks

Hipotalamus hipofiz adrenal aks (HPA), insan metabolizmanın strese karşı tepkisinin önemli bir unsurudur (23). HPA hipotalamustan CRH, ön hipofizden ACTH'nin ve adrenal korteksten kortizol üretimi, hormonlar arasındaki fizyolojik geri bildirimi ve bütüncül kontrolü kapsar (24).

HPA aksının aktivasyonu, hipotalamusta CRH üretiminin artması ve ardından hipofiz hücrelerinden ACTH üretimi ve salgılanmasındaki artış ile karakterizedir. Bu olaylar zinciri, böbrek üstü korteksinden glukokortikoidlerin sentezlenmesi ve salgılanmasıyla sonuçlanır (25).

2.2. Cushing Sendromu

CS, glukokortikoidlere uzun süreli ve uygunsuz maruziyet sonucu oluşan kronik ve sistemik bir klinik durumdur (26). CS'nun klinik tablosu, hafif, sinsi bir durumdan şiddetli bir vakaya kadar geniş bir yelpazede değişir ve hastalığın kliniği birkaç ay içinde gelişebilir (27).

Endojen CS iki gruptan oluşur: vakaların %70-80 ini ACTH bağımlı nedenler oluşturur. Geri kalan kısmında ACTH'den bağımsız nedenler oluşturur (28). Cushing hastalığı, kortikotrop hipofiz adenomu ve kortikotropinoma olarak da bilinir ve ACTH bağımlı CS'nun en yaygın şeklidir (%80-90) (29, 30). Hipofiz dışı ACTH salgılayan tümörler (ektopik ACTH salgısı), ACTH bağımlı formların %10-20'sini oluşturur (31, 32). ACTH'den bağımsız CS'nun en sık nedenleri unilateral adrenal adenomlar (%70) ve adrenal karsinomlar (%20-30)'dır (26, 33). Adrenal CS'nun %10'u primer bilateral adrenokortikal hiperplazilerden kaynaklanmaktadır (26).

CS yaygın klinik sunumları arasında kilo alımı, libido azalması, yuvarlak yüz, buffalo hump, menstrasyon değişiklikleri, hirsutizm, ödem, proksimal kas zayıflığı, HT, kolay morarma, depresyon bulunur (34). CS hastaları kardiyovasküler (ateroskleroz, sol ventrikül hipertrofisi, sistolik ve diyastolik

disfonksiyon), metabolik (dislipidemi, santral obezite, DM), trombotik bozukluklar, kemik bozuklukları (osteoporoz), immün yetmezlik, bilişsel ve nöropsikolojik bozukluklar gibi çok sayıda komplikasyon ile ilişkilidir (35).

Tarama için şu anda üç test önerilmektedir. Bu testler gece tükürük kortizolü, idrarda serbest kortizol ve 1 mg deksametazon supresyon testidir (Dst) (29). Çoğu hastada hiperkortizolizmin doğrulanması için en az iki pozitif test gereklidir (36). Bir hiperkortizolizm olgusunda plazma ACTH düzeyinin çeşitli ölçümlerde 15 pg/mL üzerinde olması, ACTH bağımlı CS düşündürür. Eğer değişik zamanlardaki ölçümlerde (en az iki) ACTH düzeyi 5 pg/mL altında olması durumunda ACTH bağımsız CS düşünülür (37).

2.3. Hafif Otonom Kortizol Sekresyonu (MACS)

MACS, adrenokortikal lezyonu olan bir hastada CS ilişkili klasik belirti ve bulguların izlenmemesi veya silik izlenmesi ve laboratuvar testleri ile de adrenal bez kaynaklı ılımlı hiperkortizolemi bulgularının saptanmasını ifade eden bir tanımdır (38). Sublinik cushing tanımı kullanılan bu hasta grubunun aşikar CS gelişimi açısından yüksek risk taşıması nedeniyle tanımı MACS olarak son kılavuzlarda güncellenmiştir (39). Adrenal insidentaloma, adrenal hastalık şüphesiyle ilişkili olmayan nedenlerle yapılan görüntülemelerde tespit edilen adrenal kitledir. Adrenal insidentaloma bulunan bireylerde, MACS en sık görülen hormonal anormalliktir (39).

MACS, 1 mg Dst'yi takiben baskılanmamış serum kortizol düzeyi >50 nmol/l (>1,8 µg/dl) olarak saptanmasıyla teşhis edilir. Testin tekrarı tanımın doğrulaması için önerilir (39).

MACS'lı hastalarda muayenede belirgin fiziksel değişikliklere neden olmayan hafif ila orta dereceli hiperkortizolizm vardır, ancak hiperkortizolizmle ilişkili metabolik komorbiditeler tetiklenmiş olabilir. HT, hiperglisemi ve osteoporoz gibi metabolik anormallikler de mevcut olabilir (38). HT, tip 2 DM veya bozulmuş glukoz toleransı, santral obezite, osteoporoz/omurga kırıkları ve dislipidemi kronik hafif kortizol fazlalığının zararlı etkileri olarak düşünülebilir (40).

Kortizol fazlalığının insülin salgılanmasını, glukoz alımını ve glikojen sentezini inhibe ettiği, insülin duyarlılığını kötüleştirdiği ve glukoneogenezi artırdığı gösterilmiştir. Bu mekanizmalar, çeşitli çalışmalarda bulunan MACS ile tip 2 DM arasındaki ilişkiyi açıklar (41, 42).

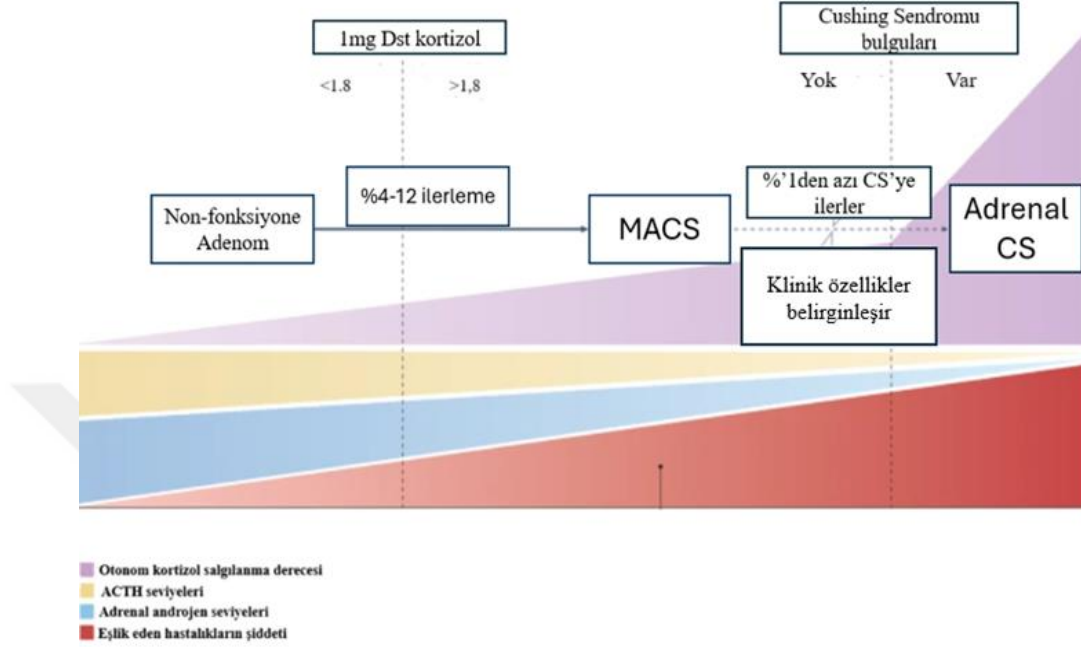
1mg Dst'yi takiben baskılanmamış serum kortizol düzeyi >50 nmol/l (>1,8 µg/dl) olarak saptanmasının artmış kardiyovasküler olay riski ve mortalite ile ilişkili olduğunu düşündüren bulgular mevcuttur (43, 44). MACS'ın, koroner kalp hastalığı için başlı başına bağımsız bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür, çünkü bu hastalarda aterosklerotik plaklar sağlıklı kontrollere göre daha sıktır. Bu parametreler MACS hastalarında artmış bir kardiyovasküler risk profili oluşturur (45).

MACS hastalarında obezite prevalansı %30'un üzerindedir (46). MACS'lı hastalarda visseral yağın arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (47). Hiperkortizolizm, yağ dokusunun vücudun periferik bölgelerinden merkezi bölgelerine, esas olarak gövde bölgesinde ve visseral depolarda yeniden dağılmasıyla karakterizedir (48). MACS artmış vücut kütle indeksi (VKİ) ve majör bir kardiyovasküler risk faktörü olan visseral obezite ile ilişkilidir (49).

Hiperkortizolemi; kemik formasyonunda azalmaya ve osteoklastların sayısında artışına ve kemik rezorpsiyonun artmasına neden olur (50, 51). Osteoblast fonksiyonunu ve kemik oluşumunu engeller. Sonrasında kemik rezorpsiyonu giderek azalır, osteoblastik aktivite kalıcı inhibe olur ve bu, kemik yoğunluğu ve kalitesinde kayıp ve sonrasında fraktüre neden olur (52). MACS'lı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, vertebral kırıkların ve fragilite kırıklarının normal popülasyona göre arttığı gösterilmiştir (53).

Figür 1'de nonfonksiyone adenom ve MACS doğal seyri gösterilmiştir (54).

Figür 1. Nonfonksiyone adenom ve MACS doğal seyri



Prete A, Nature Reviews Endocrinology, 2024:1-14'den uyarlanmıştır.

2.3.1. Hafif Otonom Kortizol Sekresyonunda Tedavi

Cerrahi; kuşkuolu veya malign radyolojik görünümü olan hastalara, aşıkâr hormon hipersekresyonu geliştiği durumda, lezyon boyutunun izlemde 10 mm veya üzerinde arttığı hastalarda, glukokortikoid fazlalığı ile ilişkili komorbiditelerin medikal tedaviyle düzelmediği MACS olgularında önerilmelidir (37). Özellikle; cerrahi tedavi, konservatif tedaviye kıyasla, hipertansiyon, glukoz metabolizması ve obezite gibi MACS ile ilişkili metabolik hastalıkları iyileştirmede daha yüksek etkinlik göstermektedir (55).

Sistematiik bir derlemede, adrenailektomi geçiren hasta grubunda %72'sinin kan basıncı kontrolünde, %46'sının glukoz metabolizmasında ve %39'unun kilo

yönetiminde iyileşme ortaya konmuştur (56). Çalışmalar, cerrahisiz takip edilen gruptaki MACS'lı hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin kötüleştiğini ileri sürmektedir (49, 57).

Konservatif tedaviler (farmakoterapi ve yaşam tarzı değişiklikleri), cerrahi müdahalenin riskli olduğu veya cerrahi müdahaleyi reddeden hastalar için alternatif bir tedavi yaklaşımı sunar. Bu yöntem ayrıca, semptomları kontrol etme ve komplikasyonları azaltmada cerrahi tedaviye kıyasla daha az etkili olmasına rağmen, daha az invaziv olma ve hastanın günlük yaşamı üzerinde daha az etkiye sahip olma avantajlarına sahiptir (58).

2.4. Adrenal İnsidentaloma

Adrenal insidentaloma, daha önce şüphelenilmeyen ve farklı bir nedenden dolayı yapılan bir görüntüleme çalışmasında tesadüfen bulunan bir adrenal kitledir. Asemptomatik adrenal kitlelerin çoğunluğu işlevsiz adrenokokortikal adenomlar olsa da ayırıcı tanıda hormonol olarak aktif veya işlevsiz ve kötü huylu veya iyi huylu olmak üzere çok çeşitli patolojiler göz önünde bulundurulmalıdır (59).

Adrenal insidentalomaların prevalansı, otopside bulunan adrenal nodüller ve adrenal görüntüleme verileri kullanılarak birleştirilmiş otopsi verileri (71.206 vaka) incelendiğinde, klinik olarak sessiz bir adrenal nodülün ortalama sıklığı, cinsiyet açısından önemli farklılıklar olmaksızın %2,3'tür (60, 61).

Adrenal insidentaloma ile karşılaşan herhangi bir hekimin iki ana konuyu belirlemesi gerekir: birincisi, lezyonun malign mi yoksa benign mi olduğu; ikincisi, hormonal olarak aktif mi yoksa nonfonksiyone mi olduğu. Kesin cevaplara ulaşmak için uygun görüntüleme ve endokrin testler yapılmalıdır. Bu soruların cevapları, takipten cerrahi rezeksiyona kadar değişebilen tedavi stratejisine rehberlik edecektir (62).

Asemptomatik adrenal kitlelerin çoğunluğu nonfonksiyone adrenokortikal adenomlar olsa da, ayırıcı tanıda hormonal olarak aktif veya nonfonksiyone ve malign veya benign olmak üzere çok çeşitli patolojiler göz önünde bulundurulmalıdır (59).

2.4.1. Adrenal İnsidentolama Saptanan Hastalarda Görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi (BT), adrenal insidentaloma tanısında birinci basamak incelemedir. Aşağıdaki morfolojik kriterler analiz edilir: boyut, şekil, prekontrast dansite değeri (Hounsfield ünitesi [HU] cinsinden), tümör homojenliği veya heterojenliği ve regresif değişikliklerin ve kalsifikasyonların varlığı. Ek olarak, 3 cm'den küçük tümörler genellikle benignidir, oysa 6 cm'den büyük olanlar daha sıklıkla maligndir (63).

BT ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme lezyonun yağ içeriğine duyarlı görüntüleme yöntemleridir. Adrenal adenomların büyük bir kısmında (%70) yağ içeriği çok yüksektir. Kontrastsız görüntülemelerde atenüasyonun ≤ 10 HU olarak saptanması lezyonun benign olma olasılığını oldukça arttırmaktadır (duyarlılık > %90, özgüllük %50–100). Adrenal adenomların %30'unda ve

malign lezyonlarda ise yağ içeriği düşük olduğu için atenüasyon > 10 HU'dur (37).

Malign tümör özellikleri düzensiz kenarlar, homojen olmayan yapı (kavitasyon ve kalsifikasyonlar dahil) ve boyutta hızlı ilerlemedir (yılda > 6-10 mm) (64). Adrenal insidentaloma sebepleri Tablo 1 'de verilmiştir (65).

MR, kontrastsız BT'nin adenom tipinin tanısında kesin sonuç vermediği veya feokromositoma şüphesi olan vakalarda yapılan ikinci basamak incelemedir. Çok miktarda lipid iyi huylu bir lezyonu düşündürür. Bu incelemenin avantajı, en küçük lipid miktarlarını bile tespit etme olasılığıdır, bu nedenle vakaların %90'ında adenomlar ve diğer lezyonlar arasında ayırım yapılmasına olanak tanır (66). T2 görüntülerde karaciğer ve dalağa göre artmış sinyal yoğunluğu göstermeleri (hiperintens olmaları) nedeniyle feokromositomaları tespit edebilir. MR ile feokromositomalar ile karsinomlar arasındaki ayırım çoğunlukla zordur (67).

Tablo 1. Adrenal insidentaloma sebepleri

Etiyoloji	Prevalansı (%)
Adrenokortikol tümör	
Nonfonksiyone adenom	85 (71-93)
Hafifi otonom kortizol sekresyonu	6,4 (4,4-8,3)
Conn Sendromu	0,6 (0-1,2)
Adrenomedüller tümör	
Feokromositoma	3,1 (1,8-4,3)
Metastaz	0,7 (0-1,4)
Diğerleri	<5

2.4.2. Adrenal İnsidentalomada Hormonal Değerlendirme

Güncel kılavuzlar adrenal insidentalomalar için adrenal hormon fazlalığının semptomları ve belirtileri için klinik bir değerlendirme ve ayrıca 1 mg Dst önermektedir (68).

Adrenal insidentalomalarda feokromositomayı dışlamak için plazma serbest veya idrar fraksiyone metanefrinlerinin ölçülmesi önerilmektedir. Ancak, son çalışmalar, kontrastsız BT'de ≤ 10 HU olan bir adrenal kitlenin feokromositoma olma ihtimalinin düşük olduğunu göstermiştir (69). Bu nedenle son kılavuzlarda kontrastsız görüntülemelerde ≤ 10 HU olan adrenal insidentaloma hastalarında plazma serbest veya idrar fraksiyone metanefrinlerinin ölçülmesini önermemektedir. Adrenal insidentaloma hastalarının %4-7'sinde feokromositoma tanısı konur. Kan basıncı yüksekliği, kızarma, şiddetli baş ağrısı, titreme, solukluk ve anksiyete gibi katekolamin hipersekresyonunun klinik belirtileri ve semptomları araştırılmalıdır. Normotansif hastalarda bile feokromositomanın dışlanması için hormonal değerlendirme her zaman yapılmalıdır, çünkü bazı feokromositomalar klinik olarak sessizdir. Plazma serbest metanefrinlerinin veya 24 saatlik idrar fraksiyone metanefrinlerinin ölçümü (sırtüstü pozisyonunda) tercih edilen testlerdir (62).

Tüm kılavuzlar, hipertansiyonu veya açıklanamayan hipokalemisi olan hastalarda plazma aldosteron/renin oranına bakılmasını önermektedir (70).

2.4.2.1. 1 mg Deksametazon Supresyon Testi

1 mg deksametazonun gece 23'de oral yoldan alınmasından sonra kortizol salgısının baskılanmasının gözlemlenmesinden oluşur. Gece boyunca aç kaldıktan sonra ertesi gün sabah 08-09'da ölçülen kortizol konsantrasyonunun $< 50 \text{ nmol/L}$ ($< 1,8 \text{ ug/dL}$) olması hiperkortizolemiyi dışlar (66).

Yanlış pozitif testin olası nedenleri arasında deksametazon metabolizmasını hızlandıran fenitoin veya karbamazepin gibi sitokrom P450 indükleyicilerinin kullanımı, kortizol bağlayıcı globulin ve toplam dolaşımdaki kortizol seviyelerini artıran östrojenler (oral kontraseptifler gibi) ve obezite yer alır. Sonuçları yorumlarken seviyelerin terapötik olduğundan emin olmak için sabah kortizolüyle birlikte deksametazon seviyesi ölçmek faydalı olabilir (71). Hastanın klinik olarak CS bulguları yoksa ve 1 mg dst sonrası baskılanmamış kortizol değerleri varsa ($>1,8 \text{ ug/dL}$) MACS olarak sınıflandırılır (72, 73).

2.4.2.2. 2 gün 2 mg Deksametazon Supresyon Testi

Deksametazon 0,5 mg, her 6 saatte bir, tipik olarak sabah 09'da, öğleden sonra 15'te, akşam 21'de ve sabah 03'te, 2 gün boyunca oral yoldan uygulanır ve toplam 4 mg'lık bir doz elde edilir. Serum kortizol seviyeleri, son uygulanan dozdan 6 saat sonra, tipik olarak sabah 09'da alınır (74).

Fizyolojik hiperkortizolizm durumları; kronik alkol alımı, depresyon ve diğer nöropsikiyatrik bozukluklar, obezite, kontrolsüz tip 2 DM, insülin direnci, polikistik over sendromu, kronik böbrek hastalığı, anoreksi, kronik yoğun

egzersizde 2 gün 2 mg deksametazon supresyon testinin kullanılması önerilmektedir (75, 76).

2.4.2.3. 24 saatlik İdrar Serbest Kortizolü

Normal koşullar altında, serum kortizolünün yaklaşık %10'u bağlanmamış ve fizyolojik olarak aktiftir. Çoğunluğu böbrek tübüllerinde yeniden emilse de, küçük bir kısmı (yaklaşık %1) değişmeden atılır. İdrar serbest kortizolünün ölçülmesi, dolaşımdaki serbest kortizolün doğrudan değerlendirilmesini sağlar (77). Hastanın 24 saatlik biriktirdiği idrarın uygunluğu kreatinin ve volüm değerinden anlaşılır. Testin doğruluğu için idrar biriktirdiği sırada aşırı sıvı alımından kaçınılmalı ve topikal tedaviler dahil steroid içeren preparatlar kullanılmamalıdır (76). Bazı durumlar idrar serbest kortizolünü etkileyebilir, en önemlisi idrar serbest kortizolünü yalancı negatif gösteren böbrek yetmezliğidir. İdrar serbest kortizolü günden güne oldukça değişkendir ve ara sıra normal olabilir, bu da en az 2 defa toplanmaya ihtiyaç duyulduğunu vurgular (78). MACS'lı hastalarda ılımlı bir hiperkortizolemi olduğu için yüksek idrar serbest kortizol düzeyleri sıklıkla saptanmaz (79, 80).

2.4.2.4. Gece Tükrük Kortizolü

Normal uyku-uyanıklık döngülerine sahip ve akut hastalığı olmayan hastalarda, HPA eksenini düzenli bir sirkadiyen ritim içinde çalışır. Bu bireylerde plazma kortizol seviyeleri 07-08 arasında maksimum seviyededir ve gün boyunca düşerek gece yarısı civarında en düşük seviyeye ulaşır (81). CS'lu hastalarda bu sirkadiyen ritimdeki değişiklik ilk olarak 1960 yılında tanımlanmış ve o zamandan

beri doğrulanmıştır. CS'lu hastalardaki biyokimyasal anormalliklerden biri, gece geç saatlerde kortizol seviyelerinin normal seviyelerin üzerine çıkmasıdır (81, 82).

Tükürükteki kortizol, plazma serbest kortizol ile anlık denge halindedir ve serum bağlayıcı proteinlerden etkilenmez. Bu ilişki yaştan veya tükürük akış hızlarından bağımsızdır ve tükürük örneklemesinin CS tanısı için kullanılmasına olanak tanır (83).

2.5. Koagülasyon Sistemi

Kan pıhtılaşması kavramı, Davie, Ratnoff ve Macfarlane'in proteolitik bölünme yoluyla aktive olan ve daha sonra "aşağı akış" enzimlerini aktive eden bir dizi proenzimin temel prensibini ana hatlarıyla açıkladıkları Nature and Science'da makaleler yayınladıkları 1960'lara dayanır (84, 85). Kanamanın durması olarak tanımlanan hemostaz, Yunanca'da kan anlamına gelen haeme ve durdurmak anlamına gelen stasis kelimelerinden gelir (86).

2.5.1. Primer Hemostaz

Birincil hemostazın adezyon, aktivasyon ve agregasyon olmak üzere 3 fazı vardır (87). Birincil hemostazı başlatmak için endotel hasarı sonrası subendotelial matrinden kollajen, doku faktörü ve vWF salınımına neden olur. vWF, endoteldeki Weibel-Palade cisimciklerinden salınır (88).

Normalde trombositler sağlam vasküler endotele yapışmaz. Vasküler yaralanmadan sonra trombositler subendotelial dokudaki kollajen ve vWF'ye

yapışır ve düzensiz bir yüzey olarak morfolojik bir değişime uğrar, çok sayıda psödopod oluşturur ve böylece yüzey alanlarını önemli ölçüde artırır (89).

Trombositlerin kollajene yapışması, yaralanmış dokudan salınan vWF tarafından kolaylaştırılır. Bu, trombosit aktivasyonu ve trombosit yüzey glikoproteinleri reseptörleri glikoprotein Ib-IX-V (GPIb-IX-V) ve glikoprotein VI (GPVI) 'nın sırasıyla vWF ve sub-endotel kollajen ile etkileşimi sonrasında meydana gelir (90, 91). Aktifleştirilmiş trombositler, trombosit-trombosit etkileşimlerini ve kollajen, VWF, fibrinojen ve fibronektine bağlanmalarını sağlayan yüzey integrinlerin artmış aktivitesini sergiler (92, 93). Trombosit fosfolipid çift katmanlı zarı trombosit aktivasyonunu takiben yeniden düzenlenir ve daha sonra sekonder hemostaz sırasında pıhtılaşma kaskadını desteklemek için negatif yüklü hale gelir (94). Oluşan bu trombosit tıkaçı ayrıca pıhtılaşma kaskadı tarafından üretilen çözünmeyen fibrinin birikmesiyle de stabilize edilir (90).

2.5.2. Sekonder Hemostaz

İkincil hemostaz, trombin tarafından çözünür fibrinojenin parçalanmasıyla sonuçlanan koagülasyon serin proteazlarının kaskadından oluşur. Trombin parçalanması, yaralanma bölgesinde çapraz bağlı bir fibrin ağı oluşturan çözünmeyen fibrin üretir. Fibrin üretimi, trombosit agregasyonu ile aynı anda gerçekleşir (95, 96).

Vasküler sistem yaralandığında, kan, serin proteaz faktör VIIa'nın bir kofaktörü olan doku faktörü açısından zengin olan ekstravasküler dokulara maruz kalır (93). Doku faktörü ve faktör VIIa kompleksi, faktör X ve faktör IX'u aktive

eder. Bu aktivasyon yolu, tarihsel olarak pıhtılaşmanın ekstrinsik yolu olarak adlandırılır. Faktör IXa, kofaktörü faktör VIIIa'nın varlığında faktör X'u da aktive eder. Faktör Xa, yine kofaktörü faktör Va'nın varlığında, trombin oluşturmak için protrombini aktive eder (97).

vWF'nin trombositlerin subendotele yapışmasını ve trombosit agregasyonunu kolaylaştırdığı birincil hemostazdaki önemli rolünün yanı sıra, vWF aynı zamanda Faktör VIII'in bir taşıyıcı proteinidir ve böylece Faktör VIII'in aktive edilmiş protein C tarafından proteolitik bozunmasını önler. vWF ristocetin kofaktörü (vWF:RCo) aktivitesi vWF'nin işlevsel bir ölçümüdür. vWF:RCo aktivitesi, bir hastanın plazmasının antibiyotik ristocetin varlığında trombositleri aglütine etme yeteneğini ölçer. Ristocetin kaynaklı aglütinasyon oranı, plazma VWF'nin işlevsel aktivitesiyle ilişkilidir (17).

Trombin, pıhtılaşma kaskadındaki merkezi serin proteazdır ve birkaç kritik reaksiyonu yürütür (98). Trombin, çözünmeyen fibrin oluşturmak için fibrinojeni parçalar (99). Trombin ayrıca pıhtı yayılımı için kritik olan pıhtılaşmanın pozitif geri bildirim aktivasyonundan da sorumludur. Trombin, daha sonra faktör IX'u aktive eden faktör XI'i aktive eder ve trombin kofaktör VIII ve V'i aktive eder (98). Bu aktivasyon yolu tarihsel olarak pıhtılaşmanın intrinsik yolu olarak adlandırılmıştır (100).

2.5.3.Fibrinolizis

Fibrinoliz, çok basit bir şekilde, fibrinin parçalanarak dolaşımdan bir kan pıhtısının temizlenmesini sağlayan proteolitik süreçtir. Merkezi enzim olan

plazmin, dolaşımdaki zimojen olan plazminojenin parçalanmasıyla oluşur. Plazminojen aktivasyonundan birincil olarak sorumlu olan enzimler, doku tipi ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörleridir (sırasıyla doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA) (101).

Hemostazın bu aşamasında, trombin trombomoduline bağlanır. Bu, trombinin prokoagülan etkilerini söndürür. Ayrıca, trombin artık protein C'yi aktive etme (APC oluşturma) yeteneğini kazanır. APC ve protein S, FVa ve FVIIIa'yı etkisiz hale getirir ve daha fazla trombin oluşumunu engeller. Hasarlı hücreler tPA salgılar. TPA, plazminojeni plazmine dönüştürür. Plazmin, çapraz bağlı fibrini parçalayarak D-dimerler gibi fibrin bozunma ürünlerini serbest bırakır (102).

Trombüs oluşumunun temel ilkelerinden biri, hemostatik tıkaç oluşumunda trombositler tarafından aracılık edilen birincil hemostaz kavramıdır ve bunu trombosit trombüsünü stabilize etmek için bir fibrin ağının oluşturulması olan ikincil hemostaz izler. Ancak, trombüs oluşumunun in vivo çalışmalarından artık trombosit birikiminin ve fibrin oluşumunun aynı anda gerçekleştiği gösterilmiştir (95).

2.6. Hiperkortizolemi Hemostaz İlişkisi

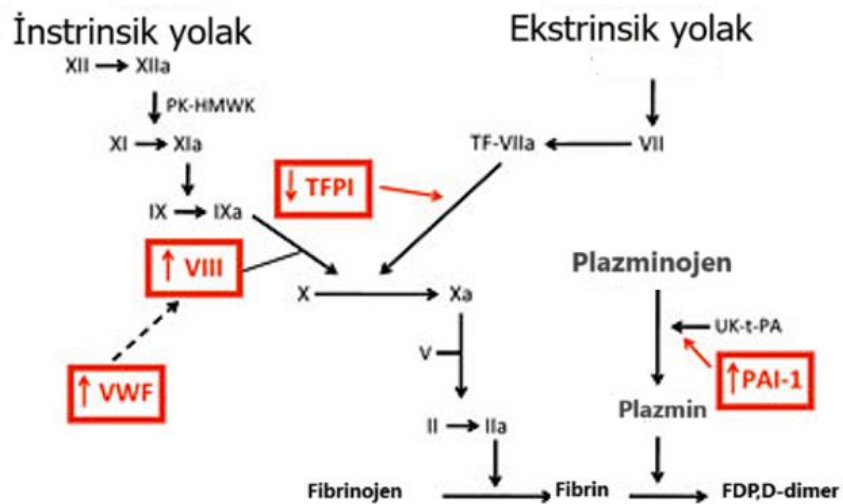
Glukokortikoidlerin hemostaz üzerinde önemli bir etkiye sahip hormonlar olduğu genel olarak kabul edilmektedir. Bu hormonların koagülasyon ve fibrinoliz parametreleri üzerindeki etkileri defalarca gösterilmiştir. Sonuç olarak, kortizol

fazlalığında tromboembolik komplikasyonların insidansında artış görülmektedir (103).

Glukokortikoidlerin protrombotik etkisi hem hiperkortizolizmin pıhtılaşma sistemi aktivasyonu ve fibrinoliz inhibisyonu üzerindeki doğrudan etkisinden hem de bu hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan metabolik durumdan kaynaklanmaktadır [6,7].

CS'lu hastalarda trombosit sayısında, obezite veya yaşa göre eşleştirilmiş kontrollere kıyasla önemli bir artış olduğunu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (11, 104). CS'lu hastalarda artmış trombosit agregasyonunu daha önce gösterilmiş olup bu durum CS'da trombosit işlevselliğinde muhtemel bir artışın olabileceğini göstermektedir (105).

Figür 2. Cushing sendromunda koagülasyon kaskadındaki başlıca değişiklikler



Trementino L, Neuroendocrinology, 2010;92(Suppl. 1):55-59'den uyarlanmıştır.

2.6.1. Cushing Sendromlu Hastalarda Temel Pıhtılaşma Testleri

Protrombin zamanı (PT) ve aPTT, kan pıhtılaşma kaskadının ekstresek ve intrinsek yollarındaki pıhtılaşma faktörlerinin çoğunluğunun entegre etkilerini yansıtan rutin pıhtılaşma testleridir. PT, ekstrinsik pıhtılaşma kaskadının bütünlüğünü değerlendirir ve CS'lu hastalarda çoğunlukla korunur (12, 18). CS'lu hastalar üzerinde yapılan bir dizi çalışmada, aPTT değerlerinde anlamlı azalmalar bulunmuştur (7, 8, 10, 19).

Tromboz, CS'da plazma hiperkoagülabilesi ile ilişkilidir. Özellikle aşık hiperkortizolizmi olan hastalarda, önceki çalışmalar esas olarak vWf ve faktör VIII ayrıca IX, X ve XI olmak üzere içsel ve ortak yollarda yer alan çeşitli prokoagülan faktörlerin düzeylerinde artış olduğunu göstermiştir (106).

CS'da fibrinoliz parametreleri kapsamlı bir şekilde araştırılmamıştır, ancak CS'da gözlemlenen plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1 (PAI-1) artışı, fibrinolizin hiperkortizolizm tarafından da modüle edilebileceğini düşündürmektedir (107).

Sonuç olarak, CS'da hemostaz üzerine yapılan çeşitli çalışmalarda en göze çarpan bulgular kısalmış aPTT ve artmış Faktör VIII, fibrinojen, vWF ve PAI-1 düzeyleridir (17).

MACS'da hemostaz üzerine yapılan bir çalışmada aPTT'de azalma, faktör VIII ve vWF yüzdesinde bir artışla intrinsek yolda değişiklikler yaparak hiperkoagülabilité durumuna neden olduğu gösterilmiştir (108). CS'da pıhtılaşma

kaskadındaki öne sürülen başlıca protrombotik değişiklikler Figür 2’de özetlenmiştir (109).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza prospektif olarak Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Poliklinik’lerinde Ocak 2024 – Temmuz 2024 tarihleri arasında tetkik, tedavi ve takipleri yapılan, öykü, fizik muayene ve laboratuvar testleri ile MACS tanısı almış 30 hasta ile yaş, cinsiyet, VKİ, ek hastalıkları benzer olan 30 gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun (27. 11. 2023 tarihli toplantısında karar no: 900) onayı alınarak çalışma yapılmıştır. Tüm hastalara ve kontrol grubuna çalışma öncesi bilgi verilerek yazılı onam formları alınmıştır.

3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi, Çalışma Dizaynı

3.1.1. Hasta Grubu

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniğinde takip edilen veya yeni başvuran MACS tanısı alan hastalar dahil edildi. Hipofizer kaynaklı cushing hastalığı, klinik olarak aktif CS, tromboz öyküsü olan, antikoagulan ilaç kullanımı olan, gebeler ve 18 yaşından küçük olgular çalışmaya alınmadı. Hastaların tip 2 DM, hiperlipidemi, sigara kullanımı ve kullandıkları ilaçlar sorgulandı ve kaydedildi. Yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlıkları, VKİ ve muayene bulguları kaydedildi. Hasta grubunun poliklinik istemlerinde olan ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi laboratuvarlarında çalışılan; Tam Kan Sayımı, Açlık Kan Şekeri, Kreatinin, ALT, HbA1c, Total

Kolesterol, LDL Kolesterol, Trigliserid ve HDL Kolesterol değerleri kaydedildi. Hastalardan rutin tetkikleri için kan alındığı sırada sonradan çalışılmak üzere d-dimer, fibrinojen, PT, aPTT, trombin zamanı (TT), faktör VIII, antitrombin-III (AT-III), vWFag ve vWF:RCo düzeyleri için 4,5 ml venöz kan rneği alındı ve santrifüj edilerek - 80 C’de saklandı.

3.1.2. Kontrol grubu

Kontrol grubu MACS hastalarının yaş, cinsiyet, VKİ, Tip 2 DM ve HT ve HL tanılarının varlığına göre eşlenecek şekilde oluşturuldu. Kontrol grubunun tip2 DM, hiperlipidemi, sigara kullanımı ve kullandıkları ilaçlar sorgulandı ve kaydedildi. Yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlıkları, VKİ ve muayene bulguları kaydedildi. Başvuran olguların obezite, kilo alma, kilo verememe gibi nedenlerle yapılan deksamatazon supresyon testlerinin sonuçları kayıt edildi. Tromboz yks olan, antikoagulan ilaç kullanımı ve 18 yaşından küçük olgular çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubunun poliklinik istemlerinde olan ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi laboratuvarlarında çalışılan; Tam Kan Sayımı, Açlık Kan şekeri, Kreatinin, ALT, HbA1c, Total Kolesterol, LDL Kolesterol, Trigliserid ve HDL Kolesterol değerleri kayıt edilmiştir. Rutin tetkikleri için kan alındığı sırada sonradan çalışılmak üzere d-dimer, fibrinojen, PT, aPTT, TT, faktör VIII, AT- III, vWFag ve vWF:RCo düzeyleri için 4,5 ml venöz kan rneği alındı ve santrifüj edilerek - 80 C’de saklandı.

3.1.3. Çalışma Dizaynı

Bu çalışma tek merkezli, kesitsel, girişimsel olmayan ilaç dışı klinik çalışmadır. Poliklinik kontrolleri sırasında seçilen hasta ve kontrol grubunun ayrıntılı anamnezleri alındı, kullanılan ilaçlar ve komplikasyon taramaları kontrol edilerek kayıt edildi ve fizik muayeneleri yapıldı. Tüm katılımcılardan 4,5 ml venöz kan örneği alındı ve sitratlı tüplere yerleştirildi. Bu numuleler daha sonra 10 dk santrifüj edildi. Plazmaları ayrıldı. Plazma örnekleri ölçümler yapılana kadar -80 C' de saklandı.

Tüm koagülasyon testleri Diagnostica-Stago, Paris, Fransa veya Dade Behring, Marburg, Almanya'dan alınan otomatik pıhtılaşma analizörleri, rekatifleri ve standartları kullanılarak Stsmex® CS-5100 Hemostasis System isimli cihazda Gazi Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Laboratuvar'ında çalışıldı.

3.1.4. Metabolik ve Hormonal Değerlendirme

Dosya incelemelerinde serum kortizol, ACTH düzeyleri, dst, kanda DHEAS, 24 saatlik idrar serbest kortizol düzeyleri ve hastanın son poliklinik başvurusundaki açlık kan şekeri, Total Kolesterol, LDL Kolesterol, HDL Kolesterol, trigliserid, HbA1c, Kreatinin, ALT, Tam Kan Sayımı laboratuvar tetkikleri çalışma formuna kayıt edildi.

Çalışmadaki tanımlamalar;

MACS, Abdomen BT ve MR görüntüleri ile adrenal adenom saptanan, fonksiyonalite testi olarak yapılan 1mg DST sonrası sabah 08:00'de ölçülen serum

kortizol değeri 1,8 µg/dl üstü olan, klinik olarak CS bulgularının olmadığı veya silik olarak gözlendiği hastalar olarak değerlendirildi (38, 39).

Metabolik komorbidite açısından hastaların kayıtlardaki öyküleri, dosyaları değerlendirildi.

DM tanısı açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl ve HbA1c $\geq \%6,5$ veya 75 gr OGTT’de 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl olması olarak tanımlandı (110). Tip 2 DM’u olan hastaların oral antidiyabetik, insülin veya GLP-1 analogu kullanımları kaydedildi.

Sistolik kan basıncı ≥ 140 ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg tespit edilmesi Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporuna göre hipertansiyon olarak tanımlandı (111). Hipertansiyon tanısı olan hastaların antihipertansif ilaç kullanımları kaydedildi.

Hiperlipidemi tanısı Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Hiperlipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu’na göre total kolesterol >200 mg/dl, LDL >160 mg/dl, trigliserid >200 mg/dl olarak tanımlandı. Tip 2 DM’u olan hastalar için LDL >100 mg/dl ve trigliserid >150 mg/dl değeri, dislipidemi için sınır değer olarak kabul edilmiştir (112). Hiperlipidemi tanısı olan hastaların statin veya fibrat kullanımları kaydedildi.

3.1.5. Biyokimyasal değerlendirme

MACS düşünülen hastaların tanısı ve ayırıcı tanısı için merkezimizde en az 8 saatlik açlık sonrası sabah saat 08:00-09:00 arasında biyokimyasal

incelemeler için kan örnekleri alındı ve MACS olan hasta grubunda sabah serum kortizölü ($\mu\text{g/dl}$), plazma ACTH (pg/ml), 2 mg dst sonrası kortizöl düzeyi ($\mu\text{g/dl}$) ve 24 saatlik idrar kortizöl düzeyi parametreleri elektrokemiluminesans metodu ile ölçüldü. Serum bazal kortizöl düzeyi ve dst sonrası kortizöl düzeyi, 'Beckman Coulter Dxl 800' (USA) cihazıyla, ACTH düzeyi (Siemens Immulite 2000, Germany) ile merkezimizde ölçüldü.

DHEAS, Access Immunoassay Sistemleri kullanılarak (Beckman Coulter A10826, USA) ve aldesteron düzeyi ise 43 radioimmunoassay yöntemi (DIAsource ImmunoAssays S.A. RCW-100, Belgium) ile merkezimizde ölçüldü.

Total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri enzimatik kalorimetre yöntemi (Beckman Coulter AU2700, USA) ile çalışıldı. Serum glukoz düzeyi hegzokinaz ile enzimatik referans yöntem ile, HbA1c düzeyi ise yüksek performanslı likid kromatografisi ve kitle spektroskopisi yöntemiyle merkezimizde bakıldı.

3.1.6. Vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi

Biyoelektrik impedans analizi, alternatif akım yardımı ile vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Ölçüm, akımın farklı vücut dokularının yapısına bağlı olarak farklı şekilde iletilmesi esasına dayanmaktadır. İşlemin kolay, hızlı, maliyetinin düşük olması ve uzmanlık gerektirmeyen basit kullanımı nedeni ile tercih edilmektedir. Çalışmamızda Tanita BC-418 MA Body Composition Analyzer (TANITA corp, Tokyo, Japonya) cihaz

kullanıldı. Toplam yağ yüzdesi ve kütlesi, yağsız vücut kütlesi, trunkal yağ yüzdesi ve kütlesi, yağsız vücut kütlesi verileri elde edildi.

3.2. İstatistiksel analiz

Verilerin analizi IBM SPSS 26.0 paket programıyla yapılmıştır. Verilerin tanımlanmasında kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (%25-75 yüzdeler) çeyrekler arası aralık değerleri dağılıma uygun şekilde kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluna, çarpıklık (skewnes) değeri, basıklık (kurtosis) değeri ve Kolmogorov Smirnov testi ile karar verilmiştir.

Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ki kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırmalarında t testi veya Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Hematolojik parametreler ile doğrusal ilişkisi olan değişkenleri belirlemek için pearson veya spearman korelasyon testi kullanılmıştır.

MACS ile koagülasyon parametreleri arasındaki ilişkiyi belirlemek için Lojistik Regresyon Analizi yapılmıştır. Model bağımsız değişkenlerden “Backward” yöntemi kullanılarak elde edilmiştir.

Faktör VIII, vWF:RCO, AT-III ve Fibrinojen parametreleri ile ilişkili faktörleri belirlemek için lineer regresyon analizi yapılmıştır. Model bağımsız değişkenlerden “Enter” yöntemi kullanılarak elde edilmiştir.

$p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 30 MACS ve 30 gönüllü kontrol olmak üzere toplam kişi dahil edilmiştir.

Hastaların yaş ortalaması $56,0 \pm 7,8$ yıl, kontrol grubunun ise $55,3 \pm 6,9$ olup gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür ($p=0,716$). Hastaların 25'i kadın (%83,3), 5'i (%16,7) erkek, kontrol grubunda 25 kadın (%83,3), 5 erkek (%16,7) olup gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktur ($p=1,0$). VKİ hastalar için ortalama $29,1 \text{ kg/m}^2$ (24,3-33,9) kontrol grubu için ise $29,0 \text{ kg/m}^2$ (24,5-33,5) olup gruplar arasında anlamlı farklılık mevcut değildir ($p=0,935$).

Hasta grupta 14 kişide (%46,7) eşlik eden tip 2 DM tanısı olup, kontrol grubunda 10 kişide (%33,3) tip 2 DM tanısı mevcut olup gruplar arasında anlamlı farklılık mevcut değildir ($p=0,292$). Hasta grupta 22 kişide (%73,3) eşlik eden HT tanısı olup, kontrol grubunda da 22 kişide (%73,3) HT tanısı mevcut olup gruplar arasında anlamlı farklılık mevcut değildir ($p=1,0$). Hasta grubunda 13 kişide (%43,3) hiperlipidemi tanısı olup, kontrol grubunda 11 kişide (%36,7) hiperlipidemi tanısı mevcut olup gruplar arasında anlamlı farklılık mevcut değildir ($p=0,598$). Hasta ve kontrollerin tip 2 DM ($p=0,292$), HT ($p=1,0$) ve hiperlipidemi ($p=0,598$) için tedavi alma yüzdeleri benzerdi. Sigara kullanımı hasta grubunda 16 kişi (%53,3), kontrol grubunda 12 kişi (%40) olup gruplar arasında anlamlı farklılık mevcut değildir ($p=0,301$).

Hastaların median açlık kan şekeri 98 mg/dl (89,8-107,3) iken kontrol grubunda 95,5 mg/dl (90,0-107,3) olup gruplar arasında anlamlı farklılık mevcut değildir ($p=0,728$). Hastaların median HbA1c değerleri % 6,1 (5,9-6,6) iken kontrol grubunda %5,9 (5,7-6,4) gruplar arasında anlamlı farklılık mevcut değildir ($p=0,059$).

Hastaların median total kolesterolü 187,6 mg/dl (145,7-229,5) iken, kontrol grubunda 217,6 mg/dl (173,6-261,6) olup gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0,009$). Hastaların median LDL kolesterolü 110,5 mg/dl (73,6-147,4) iken, kontrol grubunun median LDL kolesterolü 137,6 mg/dl (106,9-168,3) olup gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0,003$). Hasta ve kontrol grubu arasında median HDL kolesterol ($p=0,143$) ve trigliserid ($p=0,979$) düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Hastaların median 1 mg Dst sonrası kortizol 3,3 mcg/dl (2,9-4,1) iken kontrol grubunda 0,8 mcg/dl (0,6-1,1) olup gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Hasta ve kontrol grupları arasında total yağ yüzdesi ($p=0,630$), trunkal yağ yüzdesi ($p=0,534$) ve yağsız vücut kütlesi ($p=0,094$) sonuçları anlamlı farklılık içermemektedir. Hasta ve kontrol grupları arasında hemoglobin ($p=0,802$), lökosit sayısı ($p=0,778$), kreatinin ($p=0,177$), ALT ($p=0,797$) sonuçları anlamlı farklılık içermemektedir. Hasta ve kontrol grubu verileri Tablo 2’ de gösterilmektedir.

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik verileri

	Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	p
Yaş, yıl	56,0 ± 7,8	55,3 ± 6,9	0,716
Cinsiyet, K n (%)	25 (83,3)	25 (83,3)	1,0
VKİ (kg/m ²)	29,1 ± 4,8	29,0 ± 4,5	0,935
Sigara Kullanımı n (%)	16 (53,3)	12 (40,0)	0,301
Tip 2 Diyabet n (%)	14 (46,7)	10 (33,3)	0,292
Hipertansiyon n (%)	22 (73,3)	22 (73,3)	1,0
Hiperlipidem n (%)	13 (43,3)	11 (36,7)	0,598
Hemoglobin (g/dl)	13,9 ± 1,3	14,0 ± 1,3	0,802
Lökosit sayısı (10 ³ /µl)	7,2 ± 1,9	7,1 ± 1,6	0,778
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	98 (89,8-107,3)	95,5 (90,0-107,3)	0,728
HbA1c (%)	6,1 (5,9-6,6)	5,9 (5,7-6,4)	0,059
Kreatinin, (mg/dl)	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,1	0,177
ALT (U/l)	20,1 ± 7,0	20,6 ± 7,9	0,797
Total Kolesterol (mg/dl)	187,6 ± 41,9	217,6 ± 44,0	0,009
LDL Kolesterol (mg/dl)	110,5 ± 36,9	137,6 ± 30,7	0,003
HDL (mg/dl)	47,8 ± 9,8	52,1 ± 12,2	0,143
Trigliserid (mg/dl)	146,4 ± 55,9	146,9 ± 77,9	0,979
Total Yağ (%)	36,7 ± 8,4	35,6 ± 9,6	0,630
Trunkal Yağ (%)	33,9 ± 8,2	32,5 ± 9,3	0,534
Yağsız vücut kütlesi (kg)	46,9 ± 7,0	50,2 ± 7,9	0,094
1 mg Dst (mcg/dl)	3,3 (2,9-4,1)	0,8 (0,6-1,1)	<0,001
Kortizol (mcg/dl)	19,1 ± 6,4	-	-
ACTH (pg/ml)	8,9 (5,3-16,1)	-	-
DHEAS (ng/ml)	43,3 (32,2- 78,8)	-	-
2 mg Dst (mcg/dl)	3,7 ± 1,4	-	-
İdrar kortizol (mg/24 saat)	14,3 (10,8-22,0)	-	-

Normal dağılıma uyanlar Ortalama ±ss, Normal dağılıma uymayanlar ortanca (çeyrekler arası aralık)
T testi, Mann Whitney U, ki kare testleri kullanılmıştır

Hasta grubunda median Faktör VIII yüzdesi 149,3 (131,8-160,0) iken kontrol grubunda 131,9 (117,4-151,4) olup hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür (p=0,040). Hasta grubunda median vWF:RCo yüzdesi 143,1 (121,3-160,0) iken kontrol grubunda 129,0 (108,0-149,8) olup hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür (p=0,034). Hasta grubunda median vWf yüzdesi 143,1 (121,3-160,0) kontrol grubuna göre 131,7

(111,5-158,5) yüksek olup ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,336).

Hasta grubunda ortalama AT-III yüzdesi 110,0 (94,1-125,9) kontrol grubuna göre 119,5 (106,9-132,1) düşük olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,0013). Hasta grubunda median fibrinojen düzeyi 408,2 g/l (349,8-466,6) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (p<0,001).

Hasta ve kontrol grubu arasında platelet sayısı (p=0,905), TT (p=0,662), PT (0,359), Inr (p=0,111), aPTT (p=0,648), d-dimer (p=0,470) sonuçları istatistiksel olarak anlamlı farklılık içermemektedir.

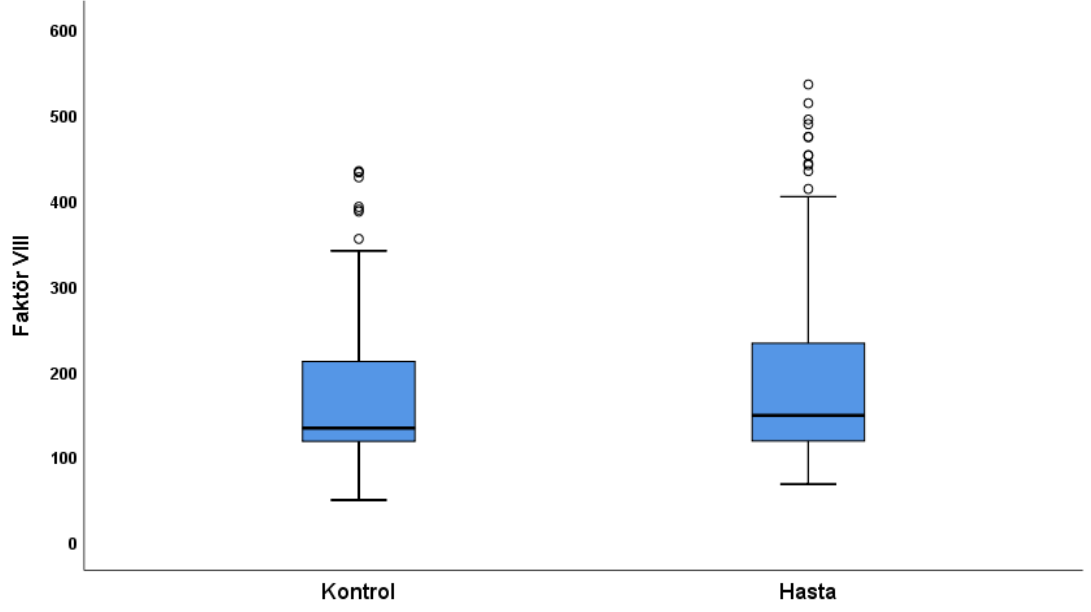
Koagülasyon parametreleri yönünden hasta ve kontrol grubunun karşılaştırmaları Tablo 3’de gösterilmektedir.

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun koagülasyon parametreleri yönünden karşılaştırılması

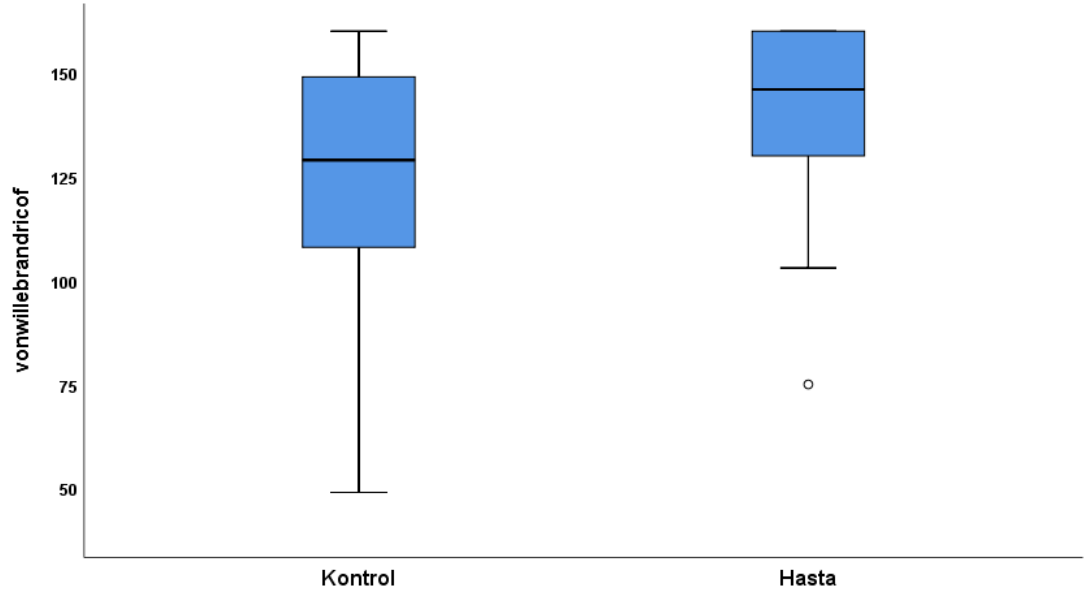
	Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	P
INR	0,94 (0,87-0,97)	0,95 (0,94-0,99)	0,111
Faktör VIII, (%)	149,3 (131,8-160,0)	131,9 (117,4-151,4)	0,040
Vwf, (%)	143,1 (121,3-160,0)	131,7 (111,5-158,5)	0,336
vWF:RCO, (%)	146,0 (128,0-160,0)	129,0 (108,0-149,8)	0,034
AT-III, (%)	110,0 ± 15,9	119,5 ± 12,6	0,013
TT (sn)	17,2 (16,5-18,5)	17,1 (16,4-18,2)	0,662
PT (sn)	10,9 (10,6-11,4)	11,1 (10,8-11,4)	0,359
aPTT (sn)	24,2 ± 3,5	24,6 ± 2,7	0,648
D-dimer, (mcg/ml)	0,30 (0,19-0,39)	0,32 (0,24-0,46)	0,470
Fibrinojen (g/l)	408,2 ± 58,4	330,9 ± 51,2	<0,001
Platelet (x10 ⁹ /l)	276,9 ± 65,5	285,8 ± 63,4	0,595

Normal dağılıma uyanlar Ortalama ±ss, Normal dağılıma uymayanlar ortanca (çeyrekler arası aralık) T testi ve Mann Whitney U testleri kullanılmıştır.

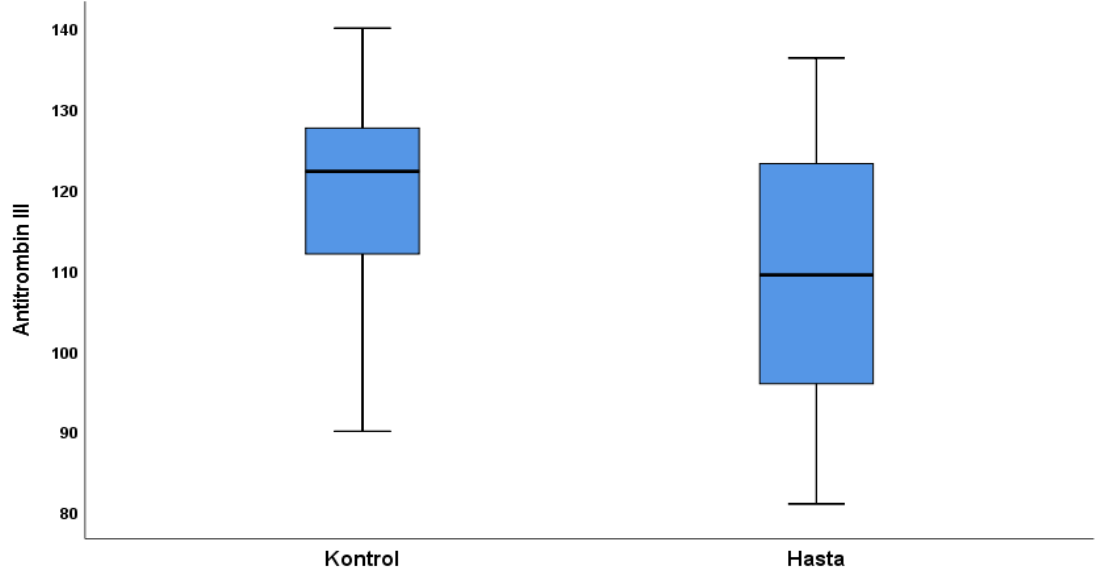
Figür 3. MACS ve kontrol grubu arasında faktör VIII düzeylerinin karşılaştırılması



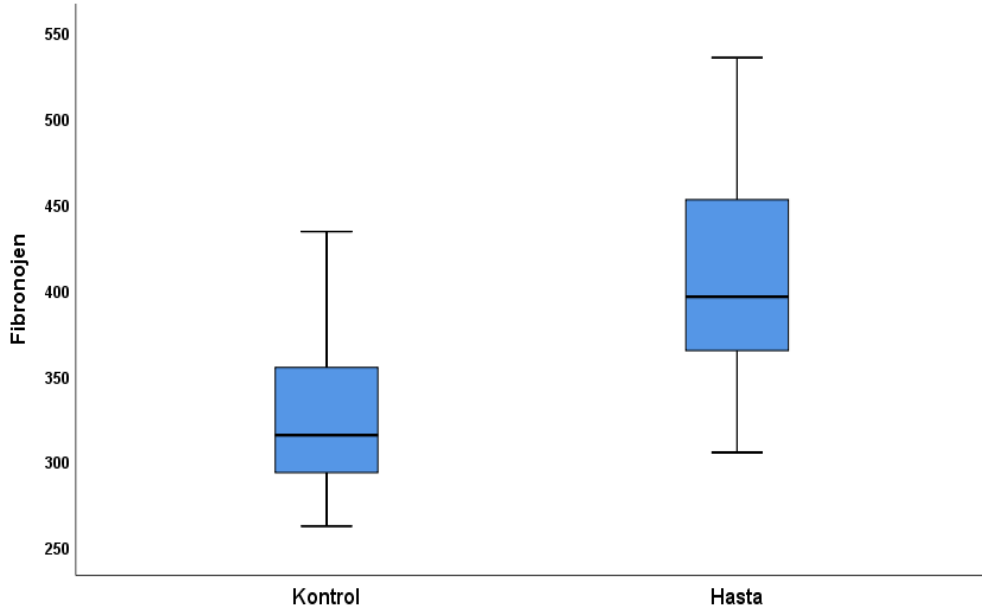
Figür 4. MACS ve kontrol grubu arasında vWF:RCo düzeylerinin karşılaştırılması



Figür 5. MACS ve kontrol grubu arasında AT-III düzeylerinin karşılaştırılması



Figür 6. MACS ve kontrol grubu arasında fibrinojen düzeylerinin karşılaştırılması



Hasta grubu obezitesi olan ve olmayan şeklinde yeniden gruplandırılmıştır.

Obezitesi olan hastalarda d-dimer 0,35 (0,26-0,64) obezitesi olmayan gruba göre

0,19 (0,19-0,32) istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir (p=0,008). Gruplar arasında platelet sayısı, PT, Inr, a PTT, TT, fibrinojen, vWf, vWF:RCo, faktör VIII sonuçları anlamlı farklılık içermemektedir (p>0,05).

Koagülasyon parametleri yönünden obez ve nonobez hastaların karşılaştırmaları Tablo 4’de sunulmuştur.

MACS hastaları arasında Tip 2 DM tanısı olan ile olmayanlar karşılaştırıldığında gruplar arasında PT, aPTT, D-dimer, fibrinojen, TT, vWf, vWF:RCo, faktör VIII, AT-III parametreleri anlamlı farklılık içermemektedir (p>0,05). Hiperlipidemisi olan MACS hastalarında statin kullanan ile kullanmayanların koagülasyon parametreleri incelendiğinde; fibrinojen düzeyi statin kullananlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olup (p=0,030), PT, aPTT, D-dimer, TT, vWf, vWF:RCo, faktör VIII, AT-III parametreleri anlamlı farklılık içermemektedir (p>0,05).

Tablo 4. Obezitesi olan ve olmayan hastaların koagülasyon parametreleri yönünden karşılaştırılması

	Obez (n=15)	Nonobez (n=15)	p
INR	0,93 (0,86-0,97)	0,94 (0,92-1,00)	0,285
Faktör VIII (%)	149,6 (134,3-160,0)	149,0 (124,3-160,0)	0,838
Vwf (%)	148,0 (132,5-160,0)	133,6 (120,0-153,1)	0,217
vWF:RCo (%)	144,0 (119,0-160,0)	148,0 (130,0-157,0)	0,713
AT-III (%)	108,9 ± 14,7	111,2 ± 17,4	0,694
TT (sn)	17,5 (16,5-18,4)	16,9 (16,4-18,6)	0,775
PT (sn)	10,9 (10,5-11,2)	10,9 (10,6-11,7)	0,074
aPTT (sn)	23,2 ± 2,9	25,2 ± 3,9	0,131
D-dimer (mcg/ml)	0,35 (0,26-0,64)	0,19 (0,19-0,32)	0,008
Fibrinojen (g/l)	414,1 ± 59,5	402,4 ± 58,7	0,592
Platelet (x10 ⁹ /l)	286,3 ± 80,0	267,4 ± 48,0	0,440

Normal dağılıma uyanlar Ortalama ±ss, Normal dağılıma uymayanlar ortanca (çeyrekler arası aralık) T testi ve Mann Whitney U testleri kullanılmıştır

Tablo 5. Kadın ve erkeklerin koagülasyon parametreleri yönünden karşılaştırılması

	Kadın (n=50)	Erkek (n=10)	P
INR	0,95 (0,91-0,97)	0,98 (0,95-1,01)	0,028
Faktör VIII (%)	141,5 (123,7-160,0)	137,1 (108,8-155,6)	0,482
Vwf (%)	140,1 (115,8-158,5)	130,1 (116,7-160,0)	0,873
vWF:RCo, (%)	138,5 (115,3-155,0)	146,0 (121,8-158,5)	0,486
AT-III (%)	116,1±15,4	107,9±11,0	0,116
TT (sn)	17,1 (16,4-18,1)	18,1 (16,6-19,9)	0,180
PT (sn)	10,9 (10,7-11,3)	11,5 (11,0-11,8)	0,036
aPTT (sn)	24,3±3,3	24,7±1,8	0,737
D-dimer (mcg/ml)	0,33 (0,19-0,48)	0,26 (0,21-0,30)	0,142
Fibrinojen (g/l)	373,9± 67,5	347,7±63,0	0,262
Platelet (x10 ⁹ /l)	288,3±64,2	246,5±53,3	0,059

Normal dağılıma uyanlar Ortalama ±ss, Normal dağılıma uymayanlar ortanca (çeyrekler arası aralık) T testi ve Mann Whitney U testleri kullanılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen erkeklerde median Inr 0,98 (0,95-1,01), kadınların median Inr 0,95 (0,91-0,97) olup istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0,028). Çalışmaya dahil edilen erkeklerde median PT 11,5 sn (11,0-11,8), kadınlarda median PT 10,9 sn (10,7-11,3) olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p=0,036).

Tablo 6 ve 7’de hastaların sosyodemografik özellikleri, klinik verileri ile koagülasyon parametreleri arasındaki korelasyon sonuçları detaylı olarak gösterilmiştir. Her bir koagülasyon parametresinin yaş, VKİ, açlık kan şekeri, HbA1c, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, total yağ yüzdesi, trunkal yağ yüzdesi, yağsız vücut kütlesi, kortizol, ACTH, DHEAS, 1 mg Dst ve 24 saatlik idrar serbest kortizolü ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

MACS grubunda Inr ile trigliserid arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır ($p=0,024$). Inr ile trunkal yağ yüzdesi arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Diğer sosyodemografik ve klinik veriler ile Inr arasında korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

MACS grubunda faktör VIII ile yağsız vücut kütlesi arasında orta düzeyde negatif yönde korelasyon saptanmıştır ($p=0,027$). Diğer sosyodemografik ve klinik veriler ile faktör VIII arasında korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

MACS grubunda vWf ile yağsız vücut kütlesi arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır ($p=0,032$). Diğer sosyodemografik ve klinik veriler ile vWf arasında korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

MACS grubunda vWF:RCo ile yağsız vücut kütlesi arasında orta düzeyde negatif korelasyon ($p=0,041$) ve vWF:RCo ile yaş arasında orta düzeyde pozitif korelasyon ($p=0,020$) saptanmıştır. Diğer sosyodemografik ve klinik veriler ile vWF:RCo arasında korelasyon saptanmamıştır.

MACS grubunda AT-III ile açlık kan şekeri arasında orta düzeyde negatif korelasyon ($p=0,041$), HbA1c ile orta düzeyde negatif korelasyon ($p=0,003$), total kolesterol ile orta düzeyde pozitif korelasyon ($p=0,005$), LDL kolestrol ile orta düzeyde pozitif korelasyon ($p=0,014$), kortizol ile orta düzeyde negatif korelasyon ($p=0,023$) saptanmıştır. Diğer sosyodemografik ve klinik veriler ile AT-III arasında korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

MACS grubunda TT ile kortizol arasında orta düzeyde pozitif korelasyon ($p=0,003$), yaş ile arasında orta düzeyde pozitif korelasyon ($p=0,043$)

saptanmıştır. Diğer sosyodemografik ve klinik veriler ile TT arasında korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

MACS grubunda PT ile HbA1c arasında orta düzeyde negatif korelasyon ($p=0,040$), HDL ile arasında orta düzeyde pozitif korelasyon ($p=0,040$), trigliserid ile arasında orta düzeyde negatif korelasyon ($p=0,008$), trunkal yağ yüzdesi ile arasında orta düzeyde negatif korelasyon ($p=0,041$) saptanmıştır.

MACS grubunda D-dimer ile VKİ arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır

($p=0,006$). MACS grubunda platelet sayısı ile trunkal yağ yüzdesi ile orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,042$).

Tablo 6. Hastalarda sosyodemografik özellikler, klinik veriler ile koagülasyon parametrelerinin ilişkisi

		INR	Faktör VIII	vWf	vWf:RC _o	AT-III
Yaş yıl	r	0,105	0,310	0,287	0,422*	-0,292
	p	0,580	0,095	0,125	0,020	0,118
VKİ (kg/m ²)	r	-0,270	-0,128	0,033	-0,127	-0,088
	p	0,149	0,500	0,861	0,505	0,645
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	r	-0,178	0,150	0,256	0,195	-0,376*
	p	0,347	0,429	0,171	0,301	0,041
HbA1c (%)	r	-0,237	-0,003	0,035	0,065	-0,530**
	p	0,207	0,987	0,856	0,732	0,003
Total Kolesterol (mg/dl)	r	-0,208	0,189	0,184	0,123	0,478**
	p	0,270	0,317	0,330	0,516	0,008
LDL Kolesterol (mg/dl)	r	-0,149	0,217	0,191	0,162	0,428*
	p	0,432	0,248	0,312	0,392	0,018
HDL (mg/dl)	r	0,242	0,071	0,216	0,025	0,199
	p	0,197	0,711	0,251	0,895	0,317
Trigliserid (mg/dl)	r	-0,411*	0,030	-0,007	-0,020	0,208
	p	0,024	0,876	0,969	0,917	0,270
Tanita Yağ (%)	r	-0,281	0,067	0,103	-0,040	0,001
	p	0,132	0,726	0,587	0,833	0,996
Trunkal Yağ (%)	r	-0,363*	0,074	0,103	-0,058	-0,005
	p	0,049	0,699	0,588	0,759	0,981
Yağsız vücut kütlesi (kg)	r	0,183	-0,405*	-0,391*	-0,376*	-0,181
	p	0,334	0,027	0,032	0,041	0,339
Kortizol (mcg/dl)	r	0,009	-0,017	-0,038	0,006	-0,449*
	p	0,963	0,929	0,841	0,976	0,013
ACTH (pg/ml)	r	0,052	0,097	0,085	0,255	-0,094
	p	0,785	0,608	0,656	0,173	0,622
DHEAS (ng/ml)	r	-0,161	-0,046	-0,028	-0,026	-0,074
	p	0,395	0,810	0,883	0,890	0,697
1 mg Dst (mcg/dl)	r	0,154	0,128	-0,009	-0,119	-0,197
	p	0,417	0,500	0,963	0,533	0,297
İdrar kortizolü (mg/24 saat)	r	-0,251	-0,289	-0,093	-0,307	0,152
	p	0,181	0,121	0,623	0,099	0,423

Kalın yazı olanlar istatistiksel anlamlı korelasyonları göstermektedir (* p<0,05, ** p<0,001)

Tablo 7. Hastalarda sosyodemografik özellikler, klinik veriler ile koagülasyon parametrelerinin ilişkisi

		TT	PT	aPTT	D-dimer	Fibrinojen	PLT
Yaş yıl	r	0,372*	0,065	0,136	0,029	0,092	-0,193
	p	0,043	0,731	0,473	0,878	0,628	0,308
VKİ (kg/m ²)	r	0,050	-0,247	-0,280	0,492**	0,139	0,316
	p	0,792	0,188	0,134	0,006	0,463	0,089
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	r	0,360	-0,249	-0,134	0,161	0,122	-0,048
	p	0,051	0,184	0,482	0,396	0,519	0,803
HbA1c (%)	r	0,338	-0,378*	-0,229	0,078	0,220	0,180
	p	0,068	0,040	0,224	0,683	0,243	0,340
Total Kolesterol (mg/dl)	r	0,057	-0,095	-0,173	0,027	-0,181	-0,176
	p	0,763	0,616	0,361	0,887	0,338	0,352
LDL Kolesterol (mg/dl)	r	0,088	-0,033	-0,211	0,004	-0,230	-0,105
	p	0,645	0,863	0,263	0,982	0,222	0,582
HDL (mg/dl)	r	-0,302	0,389*	0,038	0,171	0,310	-0,322
	p	0,105	0,034	0,842	0,365	0,095	0,083
Trigliserid (mg/dl)	r	0,276	-0,474**	0,005	-0,176	-0,180	-0,046
	p	0,140	0,008	0,979	0,352	0,340	0,809
Tanita Yağ (%)	r	-0,126	-0,315	-0,200	0,292	0,318	0,343
	p	0,507	0,090	0,290	0,117	0,087	0,064
Trunkal Yağ (%)	r	-0,096	-0,376*	-0,230	0,258	0,188	0,374*
	p	0,612	0,041	0,221	0,169	0,320	0,042
Yağsız vücut kütlesi (kg)	r	0,179	0,092	-0,057	-0,077	-0,256	-0,039
	p	0,343	0,628	0,765	0,687	0,172	0,838
Kortizol (mcg/dl)	r	0,523**	-0,116	0,019	-0,159	0,039	-0,096
	p	0,003	0,540	0,919	0,401	0,838	0,612
ACTH (pg/ml)	r	0,069	0,086	0,068	-0,239	0,155	-0,078
	p	0,719	0,652	0,719	0,203	0,412	0,683
DHEAS (ng/ml)	r	-0,129	-0,090	-0,202	0,330	0,103	0,316
	p	0,496	0,638	0,284	0,075	0,588	0,089
1 mg Dst (mcg/dl)	r	0,118	0,147	0,009	0,145	-0,032	0,242
	p	0,535	0,437	0,961	0,445	0,868	0,197
İdrar kortizolü (mg/24 saat)	r	-0,053	-0,110	-0,076	0,149	-0,264	-0,113
	p	0,779	0,562	0,689	0,432	0,159	0,551

Kalın yazı olanlar istatistiksel anlamlı korelasyonları göstermektedir (* p<0,05, ** p<0,001)

Tablo 8 ve 9’da kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri, klinik verileri ile koagülasyon parametreleri arasındaki korelasyon sonuçları detaylı olarak gösterilmiştir. Her bir koagülasyon parametresi yaş, VKİ, açlık kan şekeri, HbA1c, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, total yağ yüzdesi, trunkal yağ yüzdesi, yağsız vücut kütlesi, 1 mg Dst ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Kontrol grubunda Inr, faktör VIII, vWf, vWF:RCo, AT-III, PT, fibrinojen, platelet sayısı ile sosyodemografik ve klinik veriler arasında korelasyon saptanmamıştır.

Kontrol grubunda TT ile 1 mg Dst arasında orta düzeyde negatif korelasyon ($p=0.029$), d-dimer ile VKİ arasında orta düzeyde pozitif korelasyon ($p=0.020$), d-dimer ile total yağ yüzdesi arasında orta düzeyde pozitif korelasyon ($p=0.010$), aPTT ile yağsız vücut kütlesi arasında orta düzeyde negatif korelasyon ($p=0.008$) saptanmıştır.

Tablo 8. Kontrol grubunun sosyodemografik özellikler, klinik verileri ile koagülasyon parametrelerin ilişkisi

		INR	Faktör VIII	vWf	vWF:RCo	AT- III
Yaş yıl	r	0,255	0,183	0,121	-0,102	0,288
	p	0,174	0,332	0,524	0,590	0,123
VKİ (kg/m ²)	r	-0,21	0,215	0,044	0,053	0,035
	p	0,240	0,255	0,816	0,781	0,854
HbA1c (%)	r	0,116	0,357	0,235	0,179	0,202
	p	0,543	0,053	0,211	0,345	0,285
Total Kolesterol (mg/dl)	r	-0,036	-0,054	0,046	0,070	0,099
	p	0,852	0,776	0,808	0,712	0,602
LDL Kolesterol (mg/dl)	r	-0,031	-0,164	-0,040	-0,039	0,108
	p	0,869	0,387	0,832	0,839	0,571
HDL (mg/dl)	r	-0,009	-0,118	0,014	-0,062	0,247
	p	0,963	0,535	0,941	0,746	0,187
Trigliserid (mg/dl)	r	-0,099	0,010	0,022	0,295	-0,077
	p	0,604	0,958	0,907	0,113	0,686
Tanita Yağ (%)	r	-0,260	0,187	0,064	0,007	0,089
	p	0,165	0,322	0,737	0,971	0,642
Trunkal Yağ (%)	r	-0,258	0,256	0,111	0,086	0,124
	p	0,168	0,172	0,559	0,652	0,512
Yağsız vücut kütlesi (kg)	r	-0,051	-0,122	-0,088	0,097	-0,230
	p	0,788	0,520	0,642	0,609	0,222
1 mg Dst (mcg/dl)	r	0,145	0,133	0,140	0,129	0,274
	p	0,445	0,484	0,461	0,496	0,143

Tablo 9. Kontrol grubunun sosyodemografik özellikler, klinik verileri ile koagülasyon parametrelerin ilişkisi

		TT	PT	aPTT	D-dimer	Fibrinojen	PLT
Yaş (yıl)	r	0,299	0,345	0,167	-0,031	0,265	-0,026
	p	0,108	0,062	0,377	0,871	0,157	0,891
VKİ (kg/m ²)	r	-0,066	-0,268	-0,304	0,423*	0,026	0,122
	p	0,728	0,151	0,103	0,020	0,893	0,520
HbA1c (%)	r	0,196	0,178	-0,146	0,288	0,273	0,172
	p	0,300	0,346	0,441	0,123	0,145	0,364
Total Kolesterol (mg/dl)	r	-0,211	-0,139	0,354	-0,112	0,256	0,081
	p	0,263	0,463	0,055	0,557	0,171	0,669
LDL Kolesterol (mg/dl)	r	-0,142	-0,115	0,360	-0,126	0,167	0,084
	p	0,455	0,544	0,050	0,506	0,379	0,660
HDL (mg/dl)	r	-0,118	-0,010	0,258	-0,136	0,456	-0,018
	p	0,533	0,957	0,169	0,475	0,011	0,923
Trigliserid (mg/dl)	r	-0,112	-0,244	0,019	0,352	0,072	0,032
	p	0,557	0,194	0,920	0,057	0,705	0,867
Tanita Yağ (%)	r	-0,196	-0,308	-0,133	0,461*	0,084	0,335
	p	0,300	0,097	0,482	0,010	0,657	0,071
Trunkal Yağ (%)	r	-0,235	-0,290	-0,181	0,471**	0,139	0,289
	p	0,211	0,120	0,338	0,009	0,464	0,121
Yağsız vücut ağırlığı (kg)	r	0,220	0,082	-0,385*	-0,004	-0,160	-0,300
	p	0,243	0,667	0,036	0,984	0,399	0,108
1 mg Dst (mcg/dl)	r	-0,399*	0,119	0,226	-0,043	0,197	-0,259
	p	0,029	0,533	0,230	0,821	0,297	0,167

Kalın yazı olanlar istatistiksel anlamlı korelasyonları göstermektedir (* p<0,05, ** p<0,001)

Lojistik regresyon analizine, MACS hastası 30 kişi alınmıştır. Model aday değişkenlerden “Backward” yöntemi kullanılarak elde edilmiştir. Lojistik regresyon analizine ait bulgular Tablo 10’da sunulmuştur.

Modelde MACS grubunda AT-III, Fibrinojen, vWF:RCo, Faktör VIII parametreleri hepsi bir arada incelenmiş ve MACS ile en ilişkili parametrelerin AT-III (p=0,016) ve Fibrinojen (p<0,001) olduğu görülmüştür.

Tablo 10. MACS ile koagülasyon parametreleri ilişkisinin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Değişken	β	OR	%95 G.A	p
Antitrombin III, (%)	-0,067	0,935	0,885-0,998	0.016
Fibrinojen (g/L)	0,029	1,029	1,014-1,045	<0.001

Backward LR Lojistik Regresyon modelinde değerlendirilen bağımsız değişkenler: FaktörVIII, vWF Ricof, Antitrombin III, Fibrinojen

Farklı prediktörlerden Faktör VIII, vWF:RCO, AT-III ve Fibrinojen değerlerini öngörebilecek bir model oluşturmak ve bu değerler üzerinde bağımsız etkisi olan faktörleri belirlemek için lineer regresyon analizi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen bağımlı değişkenlerden Faktör VIII ve vWF:RCO için cox box dönüşümü uygulandıktan (normal dağılıma uygunluğu sağlandıktan) sonra lineer regresyon analizi yapılmıştır. Hasta grupta oluşturulan modellerin her birinde yaş, cinsiyet, VKİ, 1 mg Dst, LDL, Kortizol, Açlık kan şekeri, HDL, yağsız vücut kütlesi ve HbA1c değişkenlerinden uygun görülen yedi (7) adet değişken dahil edilmiştir. Lineer regresyon modeli “Enter” yöntemi ile oluşturulmuştur. vWF ricof ve Fibrinojen değerlerine yönelik oluşturulan modeller istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan Lineer regresyon modelleri Tablo 11 ve Tablo 12’de sunulmuştur.

MACS grubunda, (cox box dönüşümü yapılmış) Faktör VIII değerleri oluşturulan model ile %48,2 oranında tahmin edilebilmiştir ($p=0.025$, $R^2=0.482$, $Adj.R^2=0.317$). Yağsız vücut kütlesinin Faktör VIII düzeylerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,023$).

MACS grubunda, AT-III değerleri oluşturulan model ile %57,9 oranında tahmin edilebilmiştir ($p=0.004$, $R^2=0.579$, $Adj.R^2=0.445$). Kortizol ve LDL kolesterolün AT-III düzeylerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla; $p=0,014$, $p=0,001$).

MACS grubunda Fibrinojen ve vWF:RCo düzeyleri için yapılan lineer regresyon analiz modelleri istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Bu nedenle verilmemiştir.

Tablo 11. MACS grubunda Faktör VIII düzeylerini öngörebilecek lineer regresyon modeli

Değişken	B	%95 G.A	Beta	p
Yaş (yıl)	0,002	-0,009;0,012	0,066	0,754
Cinsiyet*	0,117	-0,129;0,363	0,236	0,336
1 mg Dst (mcg/dl)	-0,026	-0,079;0,027	-0,166	0,328
Kortizol (mcg/dl)	-0,002	-0,013;0,010	-0,056	0,771
Yağsız vücut kütle (kg)	-0,018	-0,033;-0,003	-0,659	0,023
LDL (mg/dl)	0,001	-0,001;0,003	0,187	0,259
Açlık kan şekeri (mg/dl)	0,001	-0,001;0,004	0,190	0,309

B:Standartlaştırılmamış katsayı, Beta: Standartlaştırılmış katsayı $F=2,924$, $p=0.025$, $R^2=0.482$, $Adj. R^2=0.317$, $SE=0.15514$.

*Erkek=1, Kadın=0 (referans)

Tablo 12. MACS grubunda AT-III düzeylerini öngörebilecek lineer regresyon modeli

Değişken	B	%95 G.A	Beta	p
Yaş (yıl)	-0,420	-1,130;0,289	-0,207	0,232
Cinsiyet*	-4,720	-17,443;8,004	-0,113	0,450
1 mg Dst (mcg/dl)	-3,612	-7,620;0,396	-0,276	0,075
Kortizol (mcg/dl)	-1,029	-1,832;-0,225	-0,417	0,014
LDL (mg/dl)	0,238	0,108;0,368	0,552	0,001
Açlık kan şekeri (mg/dl)	-0,023	-0,223;0,177	-0,043	0,817
VKİ (kg/m^2)	-0,406	-1,526;0,713	-0,122	0,460

B: Standartlaştırılmamış katsayı, Beta: Standartlaştırılmış katsayı $F=4,321$, $p=0.004$, $R^2=0.579$, $Adj. R^2=0.445$, $SE=11.84671$.

*Erkek=1, Kadın=0 (referans)

5.TARTIŞMA

CS, hem arteriyel hem de venöz tromboembolik olayların artmış insidansı ile ilişkili hiperkoagülabilité durumudur (12, 113). CS’da bu durumla ilgili çalışmalar literatürde mevcuttur. MACS; tesadüfen adrenal kitlesi saptanan bireylerde teşhis edilen en yaygın hormonal bozukluk olmasına rağmen, bildiğimiz kadarıyla bu hastalarda pıhtılaşma sistemiyle ilgili yalnızca bir çalışma vardır. Araştırmamız MACS olguları ile yaş, cinsiyet, VKİ ve ek hastalıkları benzer olan kontrol grubunda yapılmış olup; MACS’ın koagülasyon parametreleri üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık. MACS’ı olan hastalarda koagülasyon kaskadındaki değişikliklerin saptanmasının, olası komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşıdığını düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda MACS grubunda Fibrinojen, Faktör VIII ve vWF:RCo aktivitesinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu ve AT-III’ün düşük olduğu saptanmıştır. MACS ve kontrol grubu arasında platelet sayısı, PT, Inr, aPTT, D-dimer, TT düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. MACS grubunda vWf yüzdeleri kontrol grubuna göre yüksek olup ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır.

CS’da yapılan çalışmalar incelendiğinde Tirosh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada herhangi etiyolojiye sahip CS’lu hastalarda, sırasıyla endojen prokoagülanlar faktör VIII, vWF düzeyleri ve protein C aktivitesi kontrol grubuna kıyasla daha yüksek, AT-III seviyeleri benzer bulunmuştur. Ayrıca, CS’lu hastaların kontrollere kıyasla daha kısa aPTT’leri saptanmıştır (114). 2019 yılında

Wagner ve arkadaşları tarafından yapılan 26 makalenin sistematik meta analizinde CS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında protrombotik ve antitrombotik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterilmiştir; bu farklılıklar vWf, fibrinojen, protein C'de, protein S ve faktör VIII'de artışlar ve aPTT'de azalma şeklinde olmuştur (16). Çalışmamızda MACS grubunda faktör VIII ve fibrinojen seviyelerini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulduk. Literatürde MACS hastalarında koagülasyon parametrelerinin çalışıldığı tek çalışmada Swiatkowska-Stodulska ve arkadaşları aşık CS, MACS hastaları ve sağlıklı kontrol grubuyla koagülasyon parametrelerini kıyaslamıştır. Çalışmalarının sonucunda aşık CS hastalarında faktör VIII, faktör IX, faktör X, faktör XI, vWf düzeylerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulmuşlardır. MACS grubunda ise kontrol grubuna göre vWf'ün anlamlı olarak artmış olduğunu ancak faktör VIII düzeylerinde de artış olduğunu ancak anlamlılığa ulaşmadığını göstermişlerdir (103).

Trombosit adezyonunda ve ayrıca faktör VIII stabilizasyonunda rol oynayan, vWf'ün endojen CS'lu hastalarda arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (10, 19, 115). Glukokortikoidlerin vWf aktivitesi üzerindeki etkisinin karmaşık bir geçmişi vardır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, bu hormonların yalnızca vWf sentezini, mRNA transkripsiyonunu ve anormal derecede büyük vWf multimerlerinin aşırı ekspresyonunu uyarak değil, aynı zamanda endotel hücrelerinden salınımını da artırdığı gösterilmiştir (8, 17, 109). Casonato ve arkadaşları vWf genindeki spesifik polimorfizmlerin (promoter haplotipleri), CS'lu hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek vWF seviyeleriyle

ilişkili olduğunu bulmuşlardır (116). Daidone ve arkadaşları tarafından yapılan ilginç bir çalışma, CS'lu hastalarda glukokortikoid kaynaklı vWF konsantrasyonlarındaki artışın vWF geninin promotör bölgesindeki belirli tek nükleotid polimorfizmlerinin varlığına bağlı olabileceğini öne sürmüştür. Normal vWF konsantrasyonlarına sahip CS hastalarıyla karşılaştırıldığında, yüksek vWF konsantrasyonlarına sahip hastalarda vWF geninin promotör bölgesinde haplotip 2'ye kıyasla haplotip 1'in daha yüksek bir yaygınlığa sahip olduğu gösterilmiştir (117). Buna ek olarak steroidlerin protrombotik etkisi, bir dizi hemostaz parametresi üzerindeki doğrudan etkilerinin yanı sıra eşlik eden metabolik bozukluklardan ve glukokortikoidlerin çeşitli transkripsiyon faktörlerini değiştirerek pıhtılaşma faktörlerinin sentezini uyarmalarıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (118, 119). Literatürde hiperkortizolemi derecesi ile vWf düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon tanımlanmıştır (10, 120, 121). Çalışmamızda vWf ile kortizol, 1mg Dst, 24 saatlik idrar kortizolü arasında korelasyon saptanmamıştır. Biz bu durumun kortizol sekresyonunun MACS grubunda aşırı CS'a göre daha az olmasından kaynakladığını düşünmekteyiz. VWf düzeylerindeki artışın ise vWf'nin glukokortikoidlerden güçlü bir şekilde etkilenmesinden dolayı olabileceğini düşünmekteyiz.

Bildiğimiz kadarıyla literatüre bakıldığında vWF:RCo aktivitesinin MACS grubunda çalışıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda MACS grubunda vWF'nin işlevsel bir ölçümü olan vWF:RCo aktivitesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır. VWf'de gruplar arası farklılık olmazken, ristosetin ile indüklenen vWf aktivitesi yüksek saptanmıştır. Bu bulgu

vWF:RCo'un MACS hastalarında koagülasyon kaskadına etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Aşkar CS'da vWF:RCo ile yapılan çalışmalarda CS'da aktivitesinin arttığı gösteren çalışmalar mevcuttur (8, 121, 122). İkkala ve arkadaşları CS'lu hastalarda prokoagülan protein üretiminin arttığını göstermiştir. Cushing hastalığı olan hastalarda Faktör VIII ve vWF:RCo aktivitesinin yükseldiği bildirilmiştir (122). Boscaro ve arkadaşlarının 232 CS'lu hasta ile yaptıkları bir çalışmada tedavi öncesi koagülasyon parametrelerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında PT, aPTT, faktör VIII, vWf, vWF:RCo, fibrinojen seviyelerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca aPTT seviyeleri ile 24 saatlik serbest idrar kortizolü arasında negatif korelasyon saptanmıştır (121). Bizim çalışmamızda aPTT iki grup arasında fark göstermemiş olup, MACS grubunda 24 saatlik serbest idrar kortizolü ile aPTT arasında korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda faktör VIII yüzdesi MACS grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur. Litaretürde MACS grubunda faktör VIII yüzdesi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Aşkar CS'da faktör VIII yüzdesinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (8, 12, 121, 123-125). CS'da prevalansı arttığı gösterilen venöz tromboemboli (VTE) ile koagülasyon parametreleri ilişkisini inceleyen çalışmalarda yüksek faktör VIII düzeylerinin, klinik açıdan önemli VTE riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (108, 126). Zanon ve arkadaşlarının, CS'lu hastaların ameliyat öncesi ve sonrası değerlendirildiği bir çalışmada kortizol ve faktör VIII'in tedaviden önce arttığı ve tedaviden sonra yavaşça azalarak 3-4 ayda normale döndüğü saptanmıştır. Diğer pıhtılaşma testleri önemli değişiklikler göstermemiştir. Bu sonuçlar yüksek plazma kortizol seviyelerinin faktör VIII

seviyesini arttırdığını işaret etmektedir (125). Çalışmamızda faktör VIII seviyeleri ile hiperkortizolemi göstergeleri olan kortizol, 1mg Dst, 24 saatlik idrar kortizolü seviyerleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

Casonato ve arkadaşları CS'lu 20 hastada (11'inde Cushing hastalığı, 7'sinde CS ve 2'sinde ektopik CS) faktör VIII aktivitesi, vWf antijeni ve vWF:RCo aktivitesinin arttığı ve bunun da aPTT'nin kısalmasına yol açtığı göstermişlerdir. Ameliyatın sonucundan bağımsız olarak, faktör VIII ve vWF:RCo ve vWf konsantrasyonları 1 ay sonra tekrar değerlendirildiğinde daha da artmıştır. Ameliyattan sonraki 3. aydan itibaren, bu seviyeler başarılı bir şekilde ameliyat edilen hastalarda azalmaya başlamış ve nihayetinde cerrahi tedaviden 1 yıl sonra normale dönmüştür. (8). Patrassi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada aşikar CS'lu 30 hasta (bunların 19'unda Cushing hastalığı vardı) ve 30 kontrol arasında hastalarda vWF'nin plazma konsantrasyonlarında, Faktör VIII seviyelerinde artış nedeniyle aPTT'nin kısaldığını ve PAI-1 seviyelerinde artış saptandığını bildirdiler. Dahası, venöz oklüzyon testini takiben plazminojen aktivatörlerindeki artış, kontrollerle karşılaştırıldığında hastalarda bozulmuş olduğunu rapor etmişlerdir ve bu da CS'da bozulmuş fibrinolitik kapasiteyi düşündürmektedir (19). Çalışmamızda Faktör VIII, vWF:RCo aktivitesinin arttığı görülmüştür ancak vWf antijen yüzdesinin ve aPTT'de anlamlı istatistiksel değişiklik saptanmamıştır. Bu durumun CS'da hastalık şiddetiyle de bu parametrelerin değişmesine (123) ve MACS grubunda kortizol sekresyonunun ılımlı düzeyde olmasıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda MACS grubunda fibrinojen seviyelerinin kontrol grubuna yüksek olduğu tespit edilmiştir. Literatürde CS'nda, fibrinojen seviyelerinin arttığını gösteren birçok çalışma vardır (11, 16, 107). Fibrinojen, bir inflamasyon belirteci ve kardiyο-serebrovasküler hastalıklar için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Fibrinojen, obezite, sigara, DM, total kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri gibi diğer risk faktörlerinin trombojenik etkilerini artırır ve bu risk faktörlerinin çoğu CS ile ilişkilidir. Fibrinojen, trombosit agregasyonu, plazma viskozitesi ve fibrin oluşumundaki rolü nedeniyle doğrudan kardiyovasküler hastalık riskini de artırabilir (7). Tauchmanovà ve arkadaşlarının MACS grubunda kardiyovasküler risk ile ilgili yaptıkları bir çalışmada fibrinojenin MACS grubunda artmış gibi görünmesine rağmen, PT ve aPTT'de anlamlı bir değişiklik tanımlanmamıştır (45). Lippi ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada sabah serum kortizol düzeyinin yüksek olmasının fibrinojenin düzeylerini arttırdığını ancak aPTT üzerine etkisinin olmadığını gösteriyor (127). Literatürde fibrinojen seviyeleri ile ilgili farklı çalışmalar da mevcut olup Patrassi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, aşikar CS'lu 30 hasta (bunların 19'unda Cushing hastalığı vardı) ve 30 kontrol arasında fibrinojen seviyelerinde bir fark göstermemiştir (19). Bildiğimiz kadarıyla literatüre bakıldığında MACS grubunda fibrinojenle yapılmış koagülasyon üzerine bir çalışma bulunmamaktadır.

AT-III pıhtılaşmada kritik rol oynar, AT-III eksikliği durumları tromboz ile ilişkili bulunmuştur (128, 129). Literatürde CS'nda AT-III düzeyleri ile ilgili çelişkili yayınlar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada aşikar CS'lu yirmi dört hasta

(13'ü Cushing hastalığı, 10'u adrenal adenom ve 1'i adrenokortikal karsinom) yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında Faktör V, VII, VIII, IX ve X'un aktivitesinde, vWF ve Protein C ve S aktivitesinde ve TAFI konsantrasyonlarında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Aksine, hastalarda aPTT'de önemli ölçüde kısalma ve fibrinojen, AT-III ve PAI-1 seviyelerinde yükselme saptanmıştır. Esas olarak trombini bağlayan ve inaktive eden önemli bir antikoagülan molekül olan AT-III'teki artışın, bu hastalardaki hiperkoagülabilité durumuna yönelik bir telafi mekanizması olduğu ileri sürülmüştür (11). Tirosh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AT-III seviyeleri Cushing hastalığı olanlarda kontrole grubuna göre yüksek, adrenal CS'lu hastalarda kontrol grubuna benzer bulunmuştur (114). MACS açısından ise yapılan tek bir çalışma olan Swiatkowska-Stodulska ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada AT-III yüzdelerinde MACS ve sağlıklı kontroller arasında fark olmadığı bildirilmiştir (130). Bizim çalışmamızda MACS grubuna, CS'da sık görülen ek hastalıklar açısından benzer kontrol grubu alınarak, sadece kortizol fazlalığının hemostaz ile ilişkisi incelenmiştir ve sonuçta kontrol grubuna kıyasla AT-III düzeyi anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.

Kastalen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CS'lu hastalarda 24 saatlik idrar serbest kortizol ile AT-III aktivitesi ile pozitif korelasyon gösterilmiştir (131). Çalışmamızda AT-III ile 24 saatlik idrar serbest kortizolü arasında korelasyon saptanmamıştır. Literatürde LDL kolesterol ile AT-III seviyeleri pozitif korelasyon saptayan çalışmalar vardır (132). Çalışmamızda LDL ve AT-III seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösterdik. MACS

grubunda kortizol ve LDL'nin AT-III üzerine etkisi regresyon analizi ile gösterilmiştir. Bulgumuzu destekler şekilde adrenokortikal adenomların gen profilini inceleyen bir çalışmada kortizol sekresyonu ile kolesterol metabolizmasında yer alan genlerin ekspresyonu arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir (133). Diğer taraftan çalışmamızın önemli bir bulgusu regresyon analizinde AT-III ile kortizol arasında negatif yönde ilişki saptanmış olmasıdır. Literatürde böyle bir ilişkiden henüz bahsedilmemiştir. Bu sonuç MACS hastalarındaki ılımlı düzeyde kortizol fazlalığının bile AT-III seviyelerini azaltarak bu hastalarda aterotrombotik olaylara zemin hazırlayabileceğini işaret etmektedir. Bu durumun MACS tedavisinde cerrahi veya medikal takip kararı alınırken göz önünde bulundurulması gerekliliği daha geniş çaplı çalışmalarla ortaya konmalıdır.

Obezitenin derin ven trombozu gelişimi için risk faktörü olduğu ve koagülasyon üzerine etkileri olduğu bilinmektedir (134, 135). Çalışmamızda MACS ve kontrol grubunun hem VKİ hem de yağ dağılımı açısından benzer olması, obezitenin ve vücut yağ kompozisyonunun koagülasyon parametreleri üzerine etkisini minimize etmeyi ve sadece ılımlı kortizol seviyesinin etkisi inceleyebilmeyi mümkün kılmıştır. Obezite ve hemostaz arasındaki bağlantı iyi bilinmesine rağmen nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır. Obezite ve karbonhidrat metabolizması bozuklukları, hiperlipideminin çeşitli düzeylerde hemostatik bozukluklara yol açtığı bilinmektedir. Bunun önemli bir tetikleyicisi hiperinsülinemi ve insülin direnci gibi görülmektedir. Bu durumun pıhtılaşma faktörleri VII, VIII, IX, X ve vWf'nin konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir

(136-139). Kilo fazlası ve obezitesi olan hastalarda daha yüksek VTE riskiyle metabolik sendromun yakından ilişkili olabileceği varsayılabilir. Altta yatan önemli patofizyolojik mekanizma, artan fibrinojen ve faktör VIII seviyeleri ve azalan fibrinolitik aktivite nedeniyle oluşan hiperkoagülabilité olarak görülebilir (140). Çalışmamızda MACS grubunu obezitesi olan ve obezitesi olmayan olarak ayırdığımızda koagülasyon parametrelerinde sadece d-dimer obezitesi olan grupta anlamı yüksek bulundu. Diğer parametrelerde farklılık saptanmadı. Hem hasta hem kontrol grubunda VKİ ile d-dimer arasında pozitif korelasyon saptamamız, obezitenin d-dimer seviyelerini arttırdığı çalışmalarla (141) uyumludur.

Çalışmamızda hastaların vücut kompozisyon ölçümleri, total yağ yüzdesi, visseral yağ yüzdesi, yağsız vücut ağırlığı gruplar arasında benzerdi. Bu durumun önemli olduğunu gösteren bir çalışmada Mary Cushman ve arkadaşları vücut ölçümleri, hemostatik ve inflamatuvar belirteçler ile venöz tromboz riskini araştırmışlardır. 20.914 kişiyi 12,6 yıl takip edildiği bu çalışmada vücut kilo, boy, bel, kalça çevresi, baldır çevresi, vücut kütle indeksi, bel-kalça oranı, yağ kütlesi ve yağsız vücut kütlesi artmış seviyeleri, venöz tromboemboli riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Aynı çalışmada koagülasyon parametreleri ile vücut yağ dağılımı ölçümleri arasında korelasyon analizlerinde yağsız vücut kütlesi ile faktör VIII ve fibrinojen arasında negatif korelasyon bulunmuştur (142). Çalışmamızda MACS grubunda yağsız vücut kütlesi ile faktör VIII, vWf, vWF:RCo arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Başka bir deyişle yağsız vücut kütlesi azaldıkça, ki bu dolaylı olarak vücut yağının artması demektir, protrombotik faktörlerin düzeyi artmaktadır. Visseral yağ yüzdesi ile hemostaz

parametreleri arasında ilişki bulunmamasının sebebi ile ilişkili olarak, kortizolün trunkal yağlanmadaki artışa olan güçlü etkisinin karıştırıcı bir faktör olduğunu düşünmekteyiz.

DM varlığının hemostaz parametreleri üzerine etkisini ortadan kaldırmak amacıyla çalışmamızda tip 2 DM varlığı açısından gruplar benzer alınmıştır. Tip 2 DM hastalarında vWf, faktör VIII, fibrinojenin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (143-145). Yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi, hiperglisemi pıhtılaşmadaki birçok değişikliğin kaynağıdır ve iyi glisemik kontrolünün, birçok pıhtılaşma proteininin plazma konsantrasyonunu normalleştirmek, trombosit hiperaktivasyonunu ve agregasyonunu, endotel disfonksiyonunu ve mikropartiküllerin plazma seviyelerini azaltmak dahil olmak üzere birçok durumu büyük ölçüde azalttığı gösterilmiştir (146, 147). Çalışmamızda hasta grupları arasında açlık kan glukozu ve HbA1c açısından da gruplar arasında farklılık yoktur.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur; ilki, hasta sayısının göreceli olarak az olmasıdır. Çalışmanın kohortu arttığında bazı parametrelerin anlamlılık derecesinin artabileceğini düşünmekteyiz. Diğeri ise çalışmanın kesitsel özelliği özelliğidir çünkü koagülasyon parametreleri birçok faktörden etkilenmektedir. Bir diğer kısıtlılık da; adrenalektomi kararı alınan bazı hastaların cerrahi sonrası hemostaz parametrelerinin incelenip, yüksek bulunan verilerin düşüp düşmediğini veya ne kadar sürede azaldığı prospektif olarak incelenememiştir. Bulgularımızın bu şekilde destekleneceği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Son olarak hastaların bir kısmı komorbiditelerine yönelik çeşitli tedaviler almaktaydı. Özellikle HL

açısından bazı hastalar statin kullanıyordu ve hastalar güncel lipid değerleriyle değerlendirildi. Statin tedavisinin LDL ve AT-III arasındaki ilişkiye olası katkısı bulunabilir. Bu tedavilerin sonuçlarımıza etkisi olabileceği düşünülebilir, fakat kontrol grubunun da benzer tedaviler almaları ve tedavi alma yüzdelerinin istatistiksel olarak anlamlı olmamasının bu olası etkiyi mümkün olduğunca azalttığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın güçlü yanı koagülasyon parametrelerini etkileyebileceği düşünülen yaş, cinsiyet, VKİ, vücut yağ dağılımı, tip 2 DM, HT, HL varlığı hasta ve kontrol grubunda benzer olmasıdır. Daha önemlisi, literatürde çalışma sayısının bir çalışmayla sınırlı olması ve Türk popülasyonunda MACS grubunda koagülasyon parametrelerini inceleyen ilk çalışma olmasıdır. Çalışmamızın diğer güçlü yanı ise prokoagülan, antikoagülan ve fibrinolitik sistem gibi farklı yollardan farklı belirteçlerinin bir arada kullanılması ve koagülasyon sistemini daha iyi ortaya koyabilmemizdir. Faktör VIII, vWF Ricof, fibrinojen yüksekliği, AT-III düşüklüğü birbirini destekler ve koagülasyon kaskadının her aşamasına uyumlu bulgulardır.

MACS hastalarında gösterilen koagülasyon parametrelerinin değişimi kardiyovasküler hastalık riskinin artmasında rolü olabilir. MACS hastalarında yüksek gece kortizolü ile belirlenen sirkadien ritm bozukluğu ve bunun artmış kardiyovasküler riske katkısı literatürde gösterilmiştir (148). Öte yandan hemostaz parametrelerinin sirkadien ritmi olabileceği literatürde bildirilmektedir (149). Dolayısıyla MACS ile artmış protrombotik durum arasındaki ilişki sirkadien ritimdeki değişiklikler üzerinden gelişiyor olabilir şeklinde bir hipotez

öne sürmek mümkündür. Bununla ilgili yapılacak yeni çalışmalar konuyu aydınlatacaktır diye düşünmekteyiz. Öte yandan bulgularımız MACS hastalarında artmış protrombotik durumu ortaya koymaktadır. Bu durum cerrahi planlanan hastalarda özellikle operasyon sonrası VTE riskinin artıp artmayacağı sorusunu akla getirmektedir. MACS hastalarında cerrahi planlandığı zaman antikoagülan profilaksi gerekli olup olmayacağı açısından ileriki çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, çalışmamızda MACS olgularında Faktör VIII, vWF:RCo, fibrinojen yüksekliği, AT-III düşüklüğü saptanmıştır. Ayrıca Faktör VIII ve vWfRCo'nun yağsız vücut kütlesi, AT-III'ün kortizol, açlık kan şekeri, HbA1c, total kolesterol, LDL kolesterol ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bulgularımız MACS olgularında obezite, DM, HT, HL gibi ek hastalıklardan bağımsız olarak koagülasyon kaskadında tromboza eğilim yönünde önemli değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur.

6. SONUÇLAR

- Çalışmamızda MACS hastalarında Faktör VIII yüzdesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterildi.
- MACS hastalarında AT-III yüzdesinin kontrol grubuna göre düşük olduğu gösterildi.
- MACS hastalarında vWF:RCo yüzdesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterildi.
- MACS hastalarında fibrinojen seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterildi.
- MACS hastalarında obezitesi olanlarda olmayanlara göre D dimer seviyeleri yüksek bulundu. Inr, faktör VIII, vWf, vWF:RCo, AT-III, PT, aPTT, fibrinojen, platelet sayısında fark izlenmedi.
- MACS hastalarında faktör VIII, vWf, vWF:RCo ile yağsız vücut kütlesi arasında negatif bir ilişki bulundu.
- MACS hastalarında AT-III ile kortizol, açlık kan şekeri, HbA1c arasında negatif bir ilişki saptanmıştır. AT-III ile total kolesterol, LDL kolesterol arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır.
- MACS hastalarında yağsız vücut kütlesinin faktör VIII düzeyleri üzerine en etkili parametre olduğu gösterildi.
- MACS hastalarında kortizol ve LDL kolesterolün AT-III düzeyleri üzerine en etkili parametreler olduğu gösterildi.
- vWF:Rco'nun MACS hastalarında çalışıldığı ilk çalışmadır.

7. KAYNAKÇA

1. Clayton R, Raskauskiene D, Reulen R, Jones P. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(3):632-42.
2. Hakami OA, Ahmed S, Karavitaki N. Epidemiology and mortality of Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(1):101521.
3. Favero V, Cremaschi A, Parazzoli C, Falchetti A, Gaudio A, Gennari L, et al. Pathophysiology of mild hypercortisolism: from the bench to the bedside. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(2):673.
4. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BM, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2016;4(7):611-29.
5. Swiatkowska-Stodulska R, Babińska A, Sworczak K. Effect of selected hormones on particular parameters of hemostasis. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. 2007;60(7-8):390-3.
6. Swiatkowska-Stodulska R, Babińska A, Sworczak K. Hypercortisolism and hemostasis. *Polski Merkuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2009;26(152):142-4.
7. Miljic P, Miljic D, Cain JW, Korbonits M, Popovic V. Pathogenesis of vascular complications in Cushing's syndrome. *Hormones*. 2012;11:21-30.
8. Casonato A, Pontara E, Boscaro M, Sonino N, Sartorello F, Ferasin S, et al. Abnormalities of von Willebrand factor are also part of the prothrombotic state of Cushing's syndrome. *Blood coagulation & fibrinolysis*. 1999;10(3):145-52.
9. Jacoby RC, Owings JT, Ortega T, Gosselin R, Feldman EC. Biochemical basis for the hypercoagulable state seen in Cushing syndrome. *Archives of Surgery*. 2001;136(9):1003-7.
10. Manetti L, Bogazzi F, Giovannetti C, Raffaelli V, Genovesi M, Pellegrini G, et al. Changes in coagulation indexes and occurrence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: results from a prospective study before and after surgery. *European Journal of Endocrinology*. 2010;163(5):783-91.
11. Erem C, Nuhoglu I, Yilmaz M, Kocak M, Demirel A, Ucuncu O, et al. Blood coagulation and fibrinolysis in patients with Cushing's syndrome: increased plasminogen activator inhibitor-1, decreased tissue factor pathway inhibitor, and unchanged thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels. *Journal of endocrinological investigation*. 2009;32:169-74.
12. Van Zaane B, Nur E, Squizzato A, Dekkers OM, Twickler MB, Fliers E, et al. Hypercoagulable state in Cushing's syndrome: a systematic review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(8):2743-50.

13. 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 & Metabolism*. 2004;89(8):3745-51.
14. Morelli V, Ghielmetti A, Caldiroli A, Grassi S, Siri FM, Caletti E, et al. Mental health in patients with adrenal incidentalomas: is there a relation with different degrees of cortisol secretion? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(1):e130-e9.
15. Chiodini I. Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(5):1223-36.
16. Wagner J, Langlois F, Lim DST, McCartney S, Fleseriu M. Hypercoagulability and risk of venous thromboembolic events in endogenous Cushing's syndrome: a systematic meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;9:805.
17. van der Pas R, Leebeek F, Hofland L, De Herder W, Feelders R. Hypercoagulability in Cushing's syndrome: prevalence, pathogenesis and treatment. *Clinical endocrinology*. 2013;78(4):481-8.
18. Fatti L, Bottasso B, Invitti C, Coppola R, Cavagnini F, Mannucci P. Markers of activation of coagulation and fibrinolysis in patients with Cushing's syndrome. *Journal of endocrinological investigation*. 2000;23:145-50.
19. Patrassi G, Sartori M, Viero M, Scarano L, Boscaro M, Girolami A. The fibrinolytic potential in patients with Cushing's disease: a clue to their hypercoagulable state. *Blood coagulation & fibrinolysis*. 1992;3(6):789-94.
20. Song J, Choi S-Y. Arcuate Nucleus of the Hypothalamus: Anatomy, Physiology, and Diseases. *Experimental Neurobiology*. 2023;32(6):371.
21. Lechan RM, Toni R. Functional anatomy of the hypothalamus and pituitary. *Endotext* [Internet]. 2016.
22. Megha R, Wehrle CJ, Kashyap S, Leslie SW. Anatomy, abdomen and pelvis: adrenal glands (Suprarenal Glands). *StatPearls* [Internet]: StatPearls Publishing; 2022.
23. Holsboer F, Ising M. Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy. *Annual review of psychology*. 2010;61(1):81-109.
24. Raff H, Carroll T. Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. *The Journal of physiology*. 2015;593(3):493-506.
25. Leonard BE, Myint A. The psychoneuroimmunology of depression. *Human Psychopharmacology: clinical and experimental*. 2009;24(3):165-75.
26. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *The lancet*. 2015;386(9996):913-27.
27. Gadelha M, Gatto F, Wildemberg LE, Fleseriu M. Cushing's syndrome. *The Lancet*. 2023;402(10418):2237-52.
28. Hakami OA, Ahmed S, Karavitaki N. Epidemiology and mortality of Cushing's syndrome. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2021;35(1):101521.

29. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2021;9(12):847-75.
30. Giuffrida G, Crisafulli S, Ferraù F, Fontana A, Alessi Y, Calapai F, et al. Global Cushing's disease epidemiology: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2022;45(6):1235-46.
31. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, Chabre O, Baudin E, Tabarin A. Management of endocrine disease: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *European journal of endocrinology*. 2020;182(4):R29-R58.
32. Hayes AR, Grossman AB. Distinguishing Cushing's disease from the ectopic ACTH syndrome: Needles in a haystack or hiding in plain sight? *Journal of Neuroendocrinology*. 2022;34(8):e13137.
33. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E, Berruti A, De Krijger RR, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European journal of endocrinology*. 2018;179(4):G1-G46.
34. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *European journal of endocrinology*. 2015;173(4):M33-M8.
35. Santos A, Resmini E, Pascual JC, Crespo I, Webb SM. Psychiatric symptoms in patients with Cushing's syndrome: prevalence, diagnosis and management. *Drugs*. 2017;77(8):829-42.
36. Petersenn S. Biochemical diagnosis of Cushing's disease: screening and confirmatory testing. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;35(1):101519.
37. TEMD. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği, Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu 2022.
38. Yozamp N, Vaidya A. Assessment of mild autonomous cortisol secretion among incidentally discovered adrenal masses. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;35(1):101491.
39. Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, Tabarin A, Sahdev A, Newell-Price J, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European Journal of Endocrinology*. 2023;189(1):G1-G42.
40. Zografos GN, Perysinakis I, Vassilatou E. Subclinical Cushing's syndrome: current concepts and trends. *Hormones*. 2014;13:323-37.
41. Scaroni C, Zilio M, Foti M, Boscaro M. Glucose metabolism abnormalities in Cushing syndrome: from molecular basis to clinical management. *Endocrine reviews*. 2017;38(3):189-219.

42. Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G, Reimondo G, Bovio S, et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(3):998-1003.
43. Prete A, Subramanian A, Bancos I, Chortis V, Tsagarakis S, Lang K, et al. Cardiometabolic disease burden and steroid excretion in benign adrenal tumors: a cross-sectional multicenter study. *Annals of internal medicine*. 2022;175(3):325-34.
44. Deutschbein T, Reimondo G, Di Dalmazi G, Bancos I, Patrova J, Vassiliadi DA, et al. Age-dependent and sex-dependent disparity in mortality in patients with adrenal incidentalomas and autonomous cortisol secretion: an international, retrospective, cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2022;10(7):499-508.
45. Tauchmanová L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri E-A, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(11):4872-8.
46. Bancos I, Alahdab F, Crowley RK, Chortis V, Delivanis DA, Erickson D, et al. Therapy of endocrine disease: improvement of cardiovascular risk factors after adrenalectomy in patients with adrenal tumors and subclinical Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *European journal of endocrinology*. 2016;175(6):R283-R95.
47. Debono M, Prema A, Hughes TJ, Bull M, Ross RJ, Newell-Price J. Visceral fat accumulation and postdexamethasone serum cortisol levels in patients with adrenal incidentaloma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(6):2383-91.
48. Androulakis II, Kaltsas G, Piaditis G, Grossman AB. The clinical significance of adrenal incidentalomas. *European journal of clinical investigation*. 2011;41(5):552-60.
49. Tsuiki M, Tanabe A, Takagi S, Naruse M, Takano K. Cardiovascular risks and their long-term clinical outcome in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Endocrine journal*. 2008;55(4):737-45.
50. Chiodini I, Morelli V. Subclinical hypercortisolism: how to deal with it? *Cortisol Excess and Insufficiency*. 2016;46:28-38.
51. Di Dalmazi G, Pasquali R, Beuschlein F, Reincke M. Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease? *European journal of endocrinology*. 2015;173(4):M61-M71.
52. Chiodini I, Vainicher CE, Morelli V, Palmieri S, Cairoli E, Salcuni A, et al. Mechanisms in endocrinology: endogenous subclinical hypercortisolism and bone: a clinical review. *European journal of endocrinology*. 2016;175(6):R265-R82.
53. Li D, Kaur RJ, Zhang CD, Ebbelohj A, Singh S, Atkinson EJ, et al. Risk of bone fractures after the diagnosis of adrenal adenomas: a population-based cohort study. *European journal of endocrinology*. 2021;184(4):597-606.
54. Prete A, Bancos I. Mild autonomous cortisol secretion: pathophysiology, comorbidities and management approaches. *Nature Reviews Endocrinology*. 2024:1-14.

55. Ren X, Nan M, Zhang X. Evaluating the efficacy of surgical and conservative approaches in mild autonomous cortisol secretion: a meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2024;15:1399311.
56. Iacobone M, Citton M, Scarpa M, Viel G, Boscaro M, Nitti D. Systematic review of surgical treatment of subclinical Cushing's syndrome. *Journal of British Surgery*. 2015;102(4):318-30.
57. Chiodini I, Morelli V, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Torlontano M, Coletti F, et al. Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(6):2736-45.
58. Li X, Xiao S, Zhan X, Yu Y, Zhang C, Xi H, et al. For small (1-3cm) nonfunctional adrenal incidentaloma (NFAI), which option is more appropriate for conservative treatment or surgery? *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1119251.
59. Arnaldi G, Boscaro M. Adrenal incidentaloma. Best practice & research *Clinical endocrinology & metabolism*. 2012;26(4):405-19.
60. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *European journal of endocrinology*. 2003;149(4):273-85.
61. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocrine reviews*. 1995;16(4):460-84.
62. Paschou SA, Vryonidou A, Goulis DG. Adrenal incidentalomas: A guide to assessment, treatment and follow-up. *Maturitas*. 2016;92:79-85.
63. Stajgis M, Stajgis M, Guzikowska-Ruszkowska I, Horst-Sikorska W, Paprzycki W. CT diagnostic imaging of adrenal adenomas. 2005.
64. Boland GW, Dwamena BA, Jagtiani Sangwaiya M, Goehler AG, Blake MA, Hahn PF, et al. Characterization of adrenal masses by using FDG PET: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. *Radiology*. 2011;259(1):117-26.
65. Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahan AH. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(7):2004-15.
66. Cyrańska-Chyrek E, Grzymisławska M, Ruchała M. Diagnostic pitfalls of adrenal incidentaloma. *Endokrynologia Polska*. 2017;68(3):360-77.
67. Schieda N, Siegelman ES. Update on CT and MRI of adrenal nodules. *American Journal of Roentgenology*. 2017;208(6):1206-17.
68. Cuthbertson DJ, Alam U, Davison AS, Belfield J, Shore SL, Vinjamuri S. Investigation and assessment of adrenal incidentalomas. *Clinical Medicine*. 2023;23(2):135-40.
69. Buitenwerf E, Korteweg T, Visser A, Haag CM, Feelders RA, Timmers HJ, et al. Unenhanced CT imaging is highly sensitive to exclude pheochromocytoma: a multicenter study. *European journal of endocrinology*. 2018;178(5):431-7.
70. Park SS, Kim JH. Recent updates on the management of adrenal Incidentalomas. *Endocrinology and Metabolism*. 2023;38(4):373-80.

71. Fleseriu M, Hamrahian AH, Hoffman AR, Kelly DF, Katznelson L. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review: diagnosis of recurrence in Cushing disease. *Endocrine Practice*. 2016;22(12):1436-48.
72. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European society of endocrinology clinical practice guideline in collaboration with the European network for the study of adrenal tumors. *European journal of endocrinology*. 2016;175(2):G1-G34.
73. Lee J-M, Kim MK, Ko S-H, Koh J-M, Kim B-Y, Kim SW, et al. Clinical guidelines for the management of adrenal incidentaloma. *Endocrinology and Metabolism*. 2017;32(2):200.
74. Liddle GW. Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1960;20(12):1539-60.
75. Chabre O, editor The difficulties of pseudo-Cushing's syndrome (or "non-neoplastic hypercortisolism"). *Annales d'Endocrinologie*; 2018: Elsevier.
76. 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 & Metabolism*. 2008;93(5):1526-40.
77. Alexandraki KI, Grossman AB. Is urinary free cortisol of value in the diagnosis of Cushing's syndrome? *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2011;18(4):259-63.
78. Ferriere A, Tabarin A. Cushing's disease. *La Presse Médicale*. 2021;50(4):104091.
79. Cambos S, Tabarin A. Management of adrenal incidentalomas: Working through uncertainty. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;34(3):101427.
80. Araujo-Castro M, Sampedro Núñez MA, Marazuela M. Autonomous cortisol secretion in adrenal incidentalomas. *Endocrine*. 2019;64(1):1-13.
81. Raff H, Findling JW. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. *Annals of Internal Medicine*. 2003;138(12):980-91.
82. Refetoff S, Van Cauter E, FANG VS, Laderman C, GRAYBEAL ML, LANDAU RL. The effect of dexamethasone on the 24-hour profiles of adrenocorticotropin and cortisol in Cushing's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1985;60(3):527-35.
83. Carroll TB, Findling JW. The diagnosis of Cushing's syndrome. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2010;11:147-53.
84. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science*. 1964;145(3638):1310-2.
85. Achneck HE, Sileshi B, Parikh A, Milano CA, Welsby IJ, Lawson JH. Pathophysiology of bleeding and clotting in the cardiac surgery patient: from vascular endothelium to circulatory assist device surface. *Circulation*. 2010;122(20):2068-77.

86. Thornton P, Douglas J. Coagulation in pregnancy. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2010;24(3):339-52.
87. Haginoya S, Thomovsky EJ, Johnson PA, Brooks AC. Clinical assessment of primary hemostasis: A review. *Topics in Companion Animal Medicine*. 2023;100818.
88. André P, Denis CcV, Ware J, Saffaripour S, Hynes RO, Ruggeri ZM, et al. Platelets adhere to and translocate on von Willebrand factor presented by endothelium in stimulated veins. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2000;96(10):3322-8.
89. Andrews RK, Berndt MC. Platelet physiology and thrombosis. *Thrombosis research*. 2004;114(5-6):447-53.
90. Gale AJ. Continuing education course# 2: current understanding of hemostasis. *Toxicologic pathology*. 2011;39(1):273-80.
91. Broos K, Feys HB, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. Platelets at work in primary hemostasis. *Blood reviews*. 2011;25(4):155-67.
92. Brass L, Furie B, Lijnen H, Esmon C. *Hematology: Basic Principles and Practice*. Churchill-Livingston, Inc. 2000.
93. Kirchhofer D, Nemerson Y. Initiation of blood coagulation: the tissue factor/factor VIIa complex. *Current opinion in biotechnology*. 1996;7(4):386-91.
94. Al-Koussa H, AlZaim I, El-Sabban ME. Pathophysiology of coagulation and emerging roles for extracellular vesicles in coagulation cascades and disorders. *Journal of clinical medicine*. 2022;11(16):4932.
95. Falati S, Gross P, Merrill-Skoloff G, Furie BC, Furie B. Real-time in vivo imaging of platelets, tissue factor and fibrin during arterial thrombus formation in the mouse. *Nature Publishing Group US New York*; 2002.
96. Furie B. Pathogenesis of thrombosis. *ASH Education Program Book*. 2009;2009(1):255-8.
97. Dahlbäck B. Blood coagulation. *The Lancet*. 2000;355(9215):1627-32.
98. Lane DA, Philippou H, Huntington JA. Directing thrombin. *Blood*. 2005;106(8):2605-12.
99. Kahn ML, Zheng Y-W, Huang W, Bigornia V, Zeng D, Moff S, et al. A dual thrombin receptor system for platelet activation. *Nature*. 1998;394(6694):690-4.
100. Bouma BN, von dem Borne PAK, Meijers JC. Factor XI and protection of the fibrin clot against lysis—a role for the intrinsic pathway of coagulation in fibrinolysis. *Thrombosis and haemostasis*. 1998;80(07):24-7.
101. Mutch NJ, Medcalf RL. The fibrinolysis renaissance. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2023;21(12):3304-16.
102. Winter WE, Flax SD, Harris NS. Coagulation testing in the core laboratory. *Laboratory medicine*. 2017;48(4):295-313.
103. Swiatkowska-Stodulska R, Skibowska-Bielinska A, Wisniewski P, Sworczak K. Activity of selected coagulation factors in overt and subclinical hypercortisolism. *Endocrine Journal*. 2015;62(8):687-94.

104. SATO T, HIRAMATSU R, IWAOKA T, FUJII Y, SHIMADA T, UMEDA T. Changes of platelets, serum lactic dehydrogenase, γ -glutamyltranspeptidase, choline esterase and creatine phosphokinase levels in patients with Cushing's syndrome. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 1984;142(2):195-200.
105. Karamouzis I, Berardelli R, D'Angelo V, Fussotto B, Zichi C, Giordano R, et al. Enhanced oxidative stress and platelet activation in patients with Cushing's syndrome. *Clinical endocrinology*. 2015;82(4):517-24.
106. Ferrante E, Serban A, Clerici M, Indirli R, Scalabrino E, Carosi G, et al. Evaluation of procoagulant imbalance in Cushing's syndrome after short-and long-term remission of disease. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2022:1-8.
107. van der Pas R, de Bruin C, Leebeek F, De Maat M, Rijken D, Pereira A, et al. The hypercoagulable state in Cushing's disease is associated with increased levels of procoagulant factors and impaired fibrinolysis, but is not reversible after short-term biochemical remission induced by medical therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(4):1303-10.
108. Isidori AM, Minnetti M, Sbardella E, Graziadio C, Grossman AB. Mechanisms in endocrinology: the spectrum of haemostatic abnormalities in glucocorticoid excess and defect. *European journal of endocrinology*. 2015;173(3):R101-R13.
109. Trementino L, Arnaldi G, Appolloni G, Daidone V, Scaroni C, Casonato A, et al. Coagulopathy in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92(Suppl. 1):55-9.
110. TEMD. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi, İzlem Kılavuzu 2022.
111. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abacı A, et al. Türk hipertansiyon uzlaşı raporu 2019. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2019;47(6):535-46.
112. TEMD. Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu. Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2022.
113. Stuijver D, van Zaane B, Feelders RA, Debeij J, Cannegieter S, Hermus AR, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: a multicenter cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(11):3525-32.
114. Tirosh A, Lodish M, Lyssikatos C, Belyavskaya E, Feelders RA, Stratakis CA. Coagulation profile in patients with different etiologies for Cushing syndrome: a prospective observational study. *Hormone and Metabolic Research*. 2017;49(05):365-71.
115. Alves Coelho MC, Vieira Neto L, Kasuki L, Wildemberg LE, dos Santos CV, Castro G, et al. Rotation thromboelastometry and the hypercoagulable state in Cushing's syndrome. *Clinical endocrinology*. 2014;81(5):657-64.
116. Casonato A, Daidone V, Sartorello F, Albiger N, Romualdi C, Mantero F, et al. Polymorphisms in von Willebrand factor gene promoter influence the glucocorticoid-induced increase in von Willebrand factor: the lesson learned from Cushing syndrome. *British Journal of Haematology*. 2008;140(2):230-5.

117. Daidone V, Boscaro M, Pontara E, Cattini MG, Occhi G, Scaroni C, et al. New insight into the hypercoagulability of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2011;93(2):121-5.
118. Kerachian MA, Cournoyer D, Harvey EJ, Chow TY, Neagoe P-E, Sirois MG, et al. Effect of high-dose dexamethasone on endothelial haemostatic gene expression and neutrophil adhesion. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2009;116(3-5):127-33.
119. Hayashi R, Wada H, Ito K, Adcock IM. Effects of glucocorticoids on gene transcription. *European journal of pharmacology*. 2004;500(1-3):51-62.
120. Koutroumpi S, Daidone V, Sartori M, Cattini M, Albiger N, Occhi G, et al. Venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: need of a careful investigation of the prothrombotic risk profile. *Pituitary*. 2013;16:175-81.
121. Boscaro M, Sonino N, Scarda A, Barzon L, Fallo F, Sartori MT, et al. Anticoagulant prophylaxis markedly reduces thromboembolic complications in Cushing's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(8):3662-6.
122. Ikkala E, Myllylä G, Pelkonen R, Rasi V, Viinikka L, Ylikorkala O. Haemostatic parameters in Cushing's syndrome. *Acta Medica Scandinavica*. 1985;217(5):507-11.
123. Sjöberg H, Blombäck M, Granberg P. Thromboembolic complications, heparin treatment and increase in coagulation factors in Cushing's syndrome. *Acta Medica Scandinavica*. 1976;199(1-6):95-8.
124. Patrassi G, Zanon RDB, Boscaro M, Martinelli S, Girolami A. Further studies on the hypercoagulable state of patients with Cushing's syndrome. *Thrombosis and haemostasis*. 1985;54(06):518-20.
125. Zanon RDB, Fornasiero L, Boscaro M, Cappellato G, Fabris F, Girolami A. Increased factor VIII associated activities in Cushing's syndrome: a probable hypercoagulable state. *Thrombosis and haemostasis*. 1982;47(02):116-7.
126. Zilio M, Mazzai L, Sartori MT, Barbot M, Ceccato F, Daidone V, et al. A venous thromboembolism risk assessment model for patients with Cushing's syndrome. *Endocrine*. 2016;52:322-32.
127. Lippi G, Franchini M, Salvagno GL, Montagnana M, Guidi GC. Higher morning serum cortisol level predicts increased fibrinogen but not shortened APTT. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2008;26:103-5.
128. Croles FN, Borjas-Howard J, Nasserinejad K, Leebeek FW, Meijer K, editors. Risk of venous thrombosis in antithrombin deficiency: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2018: Thieme Medical Publishers.
129. Marciniak E, Farley CH, DeSimone PA. Familial thrombosis due to antithrombin III deficiency. *Blood*. 1974;43(2):219-31.
130. Świątkowska-Stodulska R, Kaniuka-Jakubowska S, Wiśniewski P, Skibowska-Bielińska A, Sworczak K. The estimation of selected endogenous anticoagulation system parameters in patients with subclinical Cushing's syndrome. *European journal of endocrinology*. 2011;165(6):865-71.

131. Kastelan D, Dusek T, Kraljevic I, Polasek O, Giljevic Z, Solak M, et al. Hypercoagulability in Cushing's syndrome: the role of specific haemostatic and fibrinolytic markers. *Endocrine*. 2009;36:70-4.
132. Wang H, Cao J, Su J-b, Wang X-q, Zhang D-m, Wang X-h. The relationship between insulin sensitivity and serum antithrombin 3 activity in patients with type 2 diabetes. *Endocrine Connections*. 2021;10(7):667-75.
133. Wilmot Roussel H, Vezzosi D, Rizk-Rabin M, Barreau O, Ragazzon B, René-Corail F, et al. Identification of gene expression profiles associated with cortisol secretion in adrenocortical adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(6):E1109-E21.
134. Després J-P. Health consequences of visceral obesity. *Annals of medicine*. 2001;33(8):534-41.
135. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *The American journal of medicine*. 2005;118(9):978-80.
136. Hess K, Grant PJ. Inflammation and thrombosis in diabetes. *Thrombosis and haemostasis*. 2011;105(S 06):S43-S54.
137. AR F. Impact of weight loss on plasminogen activator inhibitor (PAI-1), factor VII and other hemostatic factors in moderately overweight adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1993;13:162-9.
138. Kohler H-P. Insulin resistance syndrome: interaction with coagulation and fibrinolysis. *Swiss medical weekly*. 2002;132(19-20):241-52.
139. Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. The metabolic syndrome and insulin resistance: relationship to haemostatic and inflammatory markers in older non-diabetic men. *Atherosclerosis*. 2005;181(1):101-8.
140. Ay C, Tengler T, Vormittag R, Simanek R, Dorda W, Vukovich T, et al. Venous thromboembolism—a manifestation of the metabolic syndrome. *Haematologica*. 2007;92(3):374-80.
141. Ceo PT, Petruceli E, Bosco AA, Andrade-Fernandes CM, Russi CV, Carvalho MdG, et al. Negative correlation between D-dimer and plasminogen activator inhibitor-1 levels is absent in obese women. *Blood coagulation & fibrinolysis*. 2012;23(5):402-5.
142. Cushman M, O'Meara ES, Heckbert SR, Zakai NA, Rosamond W, Folsom AR. Body size measures, hemostatic and inflammatory markers and risk of venous thrombosis: The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Thrombosis research*. 2016;144:127-32.
143. Verkleij CJ, Bruijn REd, Meesters EW, Gerdes VE, Meijers JC, Marx PF. The hemostatic system in patients with type 2 diabetes with and without cardiovascular disease. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. 2011;17(6):E57-E63.
144. Erem C, Hacıhasanoğlu A, Çelik Ş, Ovalı E, Ersöz HÖ, Ukinç K, et al. Coagulation and fibrinolysis parameters in type 2 diabetic patients with and without diabetic vascular complications. *Medical principles and practice*. 2005;14(1):22-30.

145. Mansfield MW, Heywood DM, Grant PJ. Circulating levels of factor VII, fibrinogen, and von Willebrand factor and features of insulin resistance in first-degree relatives of patients with NIDDM. *Circulation*. 1996;94(9):2171-6.
146. Sobczak AI, Stewart AJ. Coagulatory defects in type-1 and type-2 diabetes. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(24):6345.
147. Addai-Mensah O, Annani-Akollor ME, Nsafoah FO, Fondjo LA, Owiredu E-W, Danquah KO, et al. Effect of poor glycaemic control on plasma levels and activity of protein C, protein S, and antithrombin III in type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2019;14(9):e0223171.
148. Terzolo M, Bovio S, Pia A, Conton PA, Reimondo G, Dall'Asta C, et al. Midnight serum cortisol as a marker of increased cardiovascular risk in patients with a clinically inapparent adrenal adenoma. *European Journal of Endocrinology*. 2005;153(2):307-15.
149. Haus E, Cusulos M, Sackett-Lundeen L, Swoyer J. Circadian variations in blood coagulation parameters, alpha-antitrypsin antigen and platelet aggregation and retention in clinically healthy subjects. *Chronobiology international*. 1990;7(3):203-16.

8. EKLER

8.1. EK-1 Olgu Rapor Formu

Yaş:

Cinsiyet:

Ek hastalık:

VKI:

K.ilaç:

Tanı tarihi:

Lipid profili:

Tam Kan Sayımı:

Kre:

Alt:

Bazal kortizol:

1 mg DST:

2 mg DST:

ACTH:

24 saat idrar kortizolü:

DHEAS:

Sürrenal görüntülemeye Bilateral / Unilateral

vWFAg:

vWFRiCOF

FVIII

Fibrinojen:

Trombin zamanı:

Pt:

Aptt:

Anti trombin 3 :

D dimer :

8.2. EK-2 Etik Kurul Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU									
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu							
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara							
	TELEFON	0312 202 69 58							
	FAKS	0312 202 46 73							
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr							
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hafif Otonom Kortizol Sekresyonu Olguların Hiperkoagülabilitenin Değerlendirilmesi							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Alev EROĞLU ALTINOVA							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı / GÜTF							
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)								
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar-Uzmanlık tezi							
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver. No	Dili					
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	17.11.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐					
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	17.11.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐					
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı				Açıklama				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒							
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐							
	DİĞER	☐							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 900	Toplantı tarihi: 27.11.2023							
	Hafif Otonom Kortizol Sekresyonu Olguların Hiperkoagülabilitenin Değerlendirilmesi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğuna GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Prof. Dr Ebru ARHAN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla ilişkisi		Katılım			
Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN	Çocuk Sağ. ve Hast. AD. Nöroloji BD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD.	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				

Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tabbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Çiğdem ÖZER ÜYE	Fizyoloji AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	
Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU ÜYE	Enfeksiyon Hast ve Klinik Mikro Kliniği AD.	Sağ.Bil Üniv Ankara Eğt Araşt.Ha st.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Müge AYDOĞDU ÜYE	Goğüs Hastalıkları AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK ÜYE	İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Halit Nahit ŞENDUR ÜYE	Radyoloji AD.	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☒	H ☒	
Doç. Dr. İrem EKMEKÇİ ERTEK ÜYE	Psikiyatri AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Öğr. Gör. Dr. Cansu ÖZBAŞ ÜYE	Halk Sağlığı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av. İlknur YILDIZ ÜYE	Hukukçu	Ankara 1.Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Nejla CAN GÜLER ÜYE	Sivil Temsilci	Sağ.Bak. Avrupa Birl. ve Dış İliş.Gn.M d.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Selman

Soyadı: ÇAĞLAYAN

Doğum yeri ve tarihi:

Eğitimi: Araştırma Görevlisi Dr. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç

Hastalıkları ABD Haziran 2020- Halen

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 2013-2019

Aksaray Fen Lisesi 2009-2013

Yabancı Dili: İngilizce