



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKROMEGALİ HASTALARINDA IGF-1 VE BÜYÜME HORMONU
İLE SANTRAL AORT BASINCI VE AUGMENTASYON İNDEKSİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Seçkin DERELİ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2016



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKROMEGALİ HASTALARINDA IGF-1 VE BÜYÜME HORMONU
İLE SANTRAL AORT BASINCI VE AUGMENTASYON İNDEKSİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Seçkin DERELİ

UZMANLIK TEZİ

DOÇ. DR. Aysel AYDIN KADERLİ

BURSA-2016

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ	1
1.1. Akromegali	1
1.1.1. GH ve IGF-1'in Kardiyovasküler Etkileri.....	7
1.1.2. Akromegali ve Kardiyovasküler Sistem.....	10
1.2. Normal Endotel ve işlevleri	15
1.2.1. Endotel Disfonksiyonu.....	16
1.2.2. Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz	17
1.2.3. Endotel Disfonksiyonun Klinik Önemi.....	17
1.3. Kan Basıncı Fizyolojisi	18
1.3.1. Periferik Arter Basıncı	19
1.3.2. Santral Arter Basıncı	19
1.3.3. Arteriyel Sertlik (Arterial Stiffness):	24
2. HASTALAR VE YÖNTEM	30
2.1. Hastalar	30
2.1.1. Akromegali Tanısı.....	30
2.1.2. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	30
2.2. Yöntem.....	31
2.2.1. Hastada İlk Klinik Değerlendirme	31
2.2.2. Laboratuvar Ölçümleri.....	31
2.2.3. Arteriyel Sertlik Ölçümü	32
2.3. İstatistiksel analiz	33
2.4. Araştırmanın Etik Yönü	34
3. BULGULAR.....	35
3.1. Hastaların ve kontrol grubu bireylerin demografik, temel klinik özellikleri ve klasik risk faktörleri.....	35
3.2. Hastaların ve kontrol grubu bireylerin biyokimyasal parametrelerinin gruplar arasında dağılımı	38
3.3. Hastaların ve kontrol grubu bireylerin non-invaziv arteriyel sertlik parametreleri.....	39
3.4. Hastalarda ve kontrol grubu bireylerde augmentasyon indeksi ile klinik özellikler ve laboratuvar parametrelerinin korelasyonu	42
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	46

5. KAYNAKLAR.....	54
TABLO LİSTESİ	60
ŞEKİL LİSTESİ.....	61
KISALTMALAR	62
TEŞEKKÜR.....	64



ÖZET

Akromegali aşırı miktarda büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) salınımı ile karakterize bir sendromdur. Akromegalik hastalar arasında kardiyovasküler hastalıkların yüksek prevalansı bildirildikçe, GH ve IGF-1 ile kardiyovasküler sistem arasındaki ilişki daha fazla ilgi çekmeye başlamıştır. Bu hastalarda endotel disfonksiyonuna işaret eden güçlü kanıtlar vardır. Son zamanlarda arteriyel sertlik ve ilişkili endotelyal disfonksiyonu öngörmede augmentasyon indeksi (AIX) ve santral aort basıncı (SAB) gibi yeni parametreler kullanılmaktadır. Çalışmamızda tedavi ile kontrol altına alınan ve alınamayan akromegali hastalarında non-invaziv olarak ölçülen kardiyovasküler risk belirteçleri, büyüme hormonu ve IGF-1 parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya 53 akromegalili hasta ve 20 kontrol grubu dahil edildi. Hastalar 21'i aktif akromegali (AA), 32'si tedavi ile kontrol edilmiş akromegali (KA) olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grubun serumlarında açlık plazma glukozu, kan lipitleri, GH, IGF-1, HgbA1c değerleri ölçüldü ve hastalardan hemogram çalışıldı. Boy ve kiloya göre vücut kitle indeksi hesaplandı. Arteriyel sertlik invaziv olmayan CardioScope II Arteriograf cihazı ile değerlendirildi.

Arteriyel sertlik parametreleri akromegali hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Augmentasyon indeksi; AA grubunda ortalama %98, KA grubunda %92 ve kontrol grubunda %79.5 bulunarak gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı saptandı ($p<0.05$). Santral aort basıncı ise en yüksek AA grubunda izlendi ve KA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklı saptandı ($p<0.05$). Akromegaliklerde kontrol grubuna göre GH, IGF-1, plazma glukozu, trombosit ölçümleri anlamlı derecede yüksek saptandı. Hem AA hem KA hastalarında regresyon analizi sonucunda HgbA1c ve trombosit sayısı ile arteriyel sertlik parametreleri arasında güçlü korelasyon izlendi fakat bu ilişki

IGF-1 ve GH d zelerinde izlenmedi. Kontrol grubunda ise açlık kan ekeri, HgbA1c ve trombosit seviyesi ile augmentasyon indeksi ilişkili saptandı.

Tedavi alan ve almayan akromegali hastalarındaki arteriyel akromegali hastalarındaki değerlendirildiği çalıŐmamız sonucunda; hem AA grubunda hem de KA grubunda arteriyel sertliğin göstergesi olan AIX ve santral kan basıncının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık. Sonuçlar akromegalili hastalarda tedavi ile artmış arteriyel sertliğin bazal değerlere gerilemediğine g sterilmiŐtir.

Anahtar Kelimeler: Akromegali, büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü-1, arteriyel sertlik.

SUMMARY

Evaluation of the association between growth hormone (GH) and insulin like growth factor-1 (IGF-1) with arterial stiffness parameters; central aort pressure and augmentation index in acromegaly patients.

Acromegaly is a syndrome characterized by (GH) and (IGF-1) oversecretion. The relation between GH, IGF-1 and the cardiovascular system has raised great interest as a prevalence of cardiovascular disease has been described in acromegalic patients. There is strong evidence on endothelial dysfunction in hypertensive patients. Recently augmentation index (AIX) and central aortic pressure are used as the new parameters, as predictors of endothelial dysfunction associated with arterial stiffness. In this study, we aimed to investigate the role of GH, IGF-1 and cardiovascular risk predictors in the pathogenesis of arterial stiffness in both active and controlled acromegaly patients.

53 patients and 20 healthy controls were included in the study. We divided patients in two groups: active acromegaly (AA) and controlled acromegaly (KA). Blood glucose, lipids, GH, IGF-1, HgbA1c levels were assayed in sera of the subjects of both groups. White blood cell and platelet were analyzed from full blood count in acromegaly patients and control cases. BMI was calculated according to height and weight values. Arterial stiffness was assessed non-invasively by using CardioScope II Arteriograph

Arterial stiffness parameters were found to be higher in acromegaly patients. Augmentation index (AIX) value was found to be 98% in AA group, 92% KA group and 79.5% in the control group and the difference was statistically significant ($p < 0.05$). Central systolic pressure in AA group was significantly higher than both KA group and the control group ($p < 0.05$). Also GH, IGF-1, Plasma glucose, platelet levels were significantly higher in both

AA and KA group ($p < 0.05$). Age, white blood cell, hemoglobin and lipid levels were similar comparing patients and controls. Regression analysis revealed HgbA1c, platelet level inversely, as significantly and independently associated with AIX in acromegaly patients. In control cases plasma glucose, HgbA1c and BMI were correlated with AIX.

In a result of our study that evaluate arterial stiffness in acromegaly patients whom either receive treatment or not; it's found that both group AA and group KA have higher AIX and central blood pressure which shows arterial stiffness than control group. Results show that in acromegaly patients arterial stiffness hasn't regressed with treatment.

Key words: Acromegaly, growth hormone, insuline like growth hormone-1, arterial stiffness.

1. GİRİŞ

1.1. Akromegali

Akromegali, genel olarak hipofiz bezinde büyüme hormonu salgılayan bir adenomun neden olduğu, tipik somatik bozuklukların ve sistemik tutulumun görüldüğü nadir bir hastalıktır. İnsidansı milyonda 3-4/yıl olarak bilinir. Prevalansı ise milyonda 40-70/yıl arasında seyrederek (1). Tarihte ilk kez 1864 yılında, İtalya Modena Anatomi Müzesinin koleksiyonuna Verga tarafından eklenen bir hasta profilinde prosopektasia [Yunan kelimeleri *prosopon* (yüz), *ektasis* (genişleme)] kardiyak aritmi ve osteoartropati bulunması ile belirtilmiştir. Hastanın postmortem incelemesinde hipofiz bezinin büyümüş olduğu belirlenmekle birlikte mevcut tablo premenapozun ait bulgular olarak değerlendirilmiştir. Ardından 1881 yılında yine benzer morfolojik belirtileri olan İtalyan aktör Ghirlenzoni'nin otopsi incelemesinde hipertrofik hipofiz bezi saptanmış fakat hastadaki bulgular primer kemik hastalığı olarak kabul edilmiştir. Beş yıl sonra Pierre Marie iki vakada akromegali kliniğini tarif etmiştir. Harvey Cushing tarafından 1909 yılında parsiyel hipofizektomi sonrası akromegali belirtilerinin gerilediği gösterildikten sonra hastalığın hipofiz bezi kaynaklı olduğu tamamen kabul edilmiştir (2). GH hipersekresyonu, en sık (%98) hipofiz bezi yerleşimli somatotrop adenoma bağlı olarak görülse de nadiren bu durumdan hipofiz dışı lezyonlar da sorumlu olabilir (Tablo 1) (3). Hipofiz bezindeki somatotrop adenomlar, seyrek veya yoğun granüllü hücrelerden oluşmaktadır. Vakaların %25'inde, adenomu mammosomatotrop ya da asidofilik kök hücreleri oluşturmakta ve GH'a ek olarak prolaktin salgılanmaktadır. Nadiren diğer ön hipofiz hormonlarının [tiroid stimüle edici hormon (TSH), adrenokortikotropik hormon (ACTH)] da salgılandığı plurihormonal adenomlar görülmektedir (4). Somatotrop adenomların 70'den fazlası tanı anında makroadenomdur, diğer yandan parsiyel boş sella tanısı almış hastalarda, sıkışmış hipofiz bezi içinde GH hipersekresyonuna yol açan küçük adenomlar bulunabilmektedir. Bu hastalarda parsiyel boş sella tablosunun, daha önce varolan büyük bir

adenomun spontan nekrozu sonucu gelişmiş olabileceği düşünülmektedir. Orta hattaki sinüslerde ve nazofarinkste de ektopik yerleşimli hipofiz dokusuna bağlı olarak nadiren somatotrop adenom gelişebilmektedir (5). Hipofiz bezi dışında GH hipersekresyonu izole pankreas adacık hücre tümörü ve lenfoma vakalarında gösterilmiştir. Ailesel akromegali sendromları ise oldukça nadirdir (Tablo 1).

Tablo 1: Akromegaliye yol açan çeşitli klinik sendromlar

Artmış GH sekresyonu	Hipofiz dışı GH sekresyonu artışı	GHRH fazlalığı
<p>Hipofizer</p> <p>1.Yoğun veya seyrek granüllü GH adenomu</p> <p>2.Karışık GH ya da prolaktin adenomu</p> <p>3.Mammosomatotrop adenom</p> <p>4.Plurihormonal adenom</p> <p>5.GH hücre karsinomu, metastaz</p>	<p>1.Pankreas adacık hücre tümörü</p> <p>2.Lenfoma</p> <p>3.İyatrojenik</p>	<p>Santral</p> <p>1.Hipotalamik hamartom</p> <p>2.Koristoma</p> <p>3.Ganglionöroma</p>
<p>Familial Sendromlar</p> <p>1.Multiple endokrin neoplazi Tip 1</p> <p>2.McCune-Albright Sendromu</p> <p>3.Familyal Akromegali</p> <p>4.Carney Kompleksi</p>		<p>Periferik</p> <p>1.Bronşial karsinoid</p> <p>2.Pankreatik adacık hücre tümörü</p> <p>3.Küçük hücreli akciğer kanseri</p> <p>4.Adrenal adenom</p> <p>5.Medüller tiroid karsinomu</p>

GH: Büyüme hormonu, **GHRH:** Büyüme hormonu salgılatıcı hormon

Akromegali hastalarında klinik bulgular yıllar içinde yavaşça ortaya çıkar ve ilerleme gösterir. Genellikle semptomların başlaması ile tanı arasında ortalama 7-10 yıllık bir süre geçer (5). Hastalık, kadın ve erkeklerde benzer oranlarda görülmektedir. Erişkin hasta grubunda tipik olarak

ekstremitelerde ve yüzde lokal kemik büyümesi görülürken çocuk ve adolesanda lineer büyüme hızlanır ve gigantizm tablosu ortaya çıkar. Akromegalik hastalar genel olarak yüzde kabalaşma, ekstremitelerde büyüme, başağrısı, aşırı terleme yakınmaları ile başvurur. Klinik özellikler, hipofiz bezi yerleşimli tümörün direkt etkisiyle ve GH / insülin benzeri büyüme faktörü IGF-1 fazlalığına bağlı olarak gelişir. Belirti ve bulguların varlığı ve şiddeti GH ve IGF-1 yüksekliğinin derecesi, tümör büyüklüğü, tümör invazyonunun derecesi ve tanı öncesi belirtilerin toplam süresi ile ilişkilidir. Vücutta GH ve IGF-1 reseptörlerinin geniş dağılımı sebebiyle hastalık sürecinde çok sayıda sistem etkilenebilmektedir (Tablo 2).



Tablo 2: Akromegalide görülen klinik belirti ve bulgular

<p>Lokal tümör etkisi</p> <p>Hipofizde genişleme Görme alanı defekti Kranial sinir felci Baş ağrısı</p> <p>Kas iskelet sistemi</p> <p>Akral büyüme Deri kalınlığında artış Yumuşak doku hiperplazisi Gigantizm Prognatizm Çene maloklüzyonu Artralji, artrit Karpal tünel sendromu Akroparestezi Frontal kemik hipertrofisi</p> <p>Cilt</p> <p>Hiperhidrozis Yağlı cilt Cilt katlantıları</p> <p>Gastrointestinal sistem</p> <p>Kolon polipi Safra taşı (tedavi ile)</p> <p>Malignansi</p> <p>Kolon kanseri Tiroid kanseri Meme kanseri</p> <p>Kardiyovasküler sistem</p> <p>Sol ventrikül hipertrofisi Asimetrik septal hipertrofi Kardiyomiyopati Hipertansiyon Konjestif kalp yetmezliği</p> <p>Pulmoner sistem</p> <p>Uyku bozuklukları Uyku apnesi (santral ve obstruktif) Narkolepsi Kifoskolyoz nedeniyle restriktif tipte Kısıtlanma</p>	<p>Endokrin ve metabolik sistem</p> <p>Menstruel bozukluklar Galaktore Azalmış libido, impotans Multiple endokrin neoplazi Tip 1 Hiperparatirodizim Pankreas adacık hücre tümörü Karbonhidrat metabolizması Bozulmuş glukoz toleransı İnsülin direnci ve hiperinsülinemi Diabetes mellitus Lipid metabolizma bozuklukları Hipertrigliseridemi Mineral Hiperkalsiüri 25 hidroksi Vitamin D3 düzeylerinde artış Elektrolit imbalansı Düşük renin düzeyi Artmış aldosteron düzeyi Nodüler guatr Düşük tiroksin bağlayıcı globulin düzeyi</p> <p>Viseromegali</p> <p>Dil Tiroid bezi Tükrük bezleri Karaciğer Dalak Böbrek Prostat</p>
---	--

Hastalarda gelişen iskelet bozuklukları en önemli morbitide sebebidir ve yaşam kalitesinin ileri derecede bozulmasına yol açabilir. Makroglossi, nazal polipler, yumuşak doku şişmesi ve lenf dokusu hipertrofisi sonucu üst solunum yollarında obstruksiyon gelişebilmektedir. Hastaların %90'ında görülen uyku apne sendromu ve %21'inde görülen kifoskolyoz sonucu solunumsal disfonksiyon görülebilmektedir. Akromegali hastalarında artan IGF-1 düzeyinin intrinsik trofik etki ile epitel hücrelerinin çoğalmasına yol açarak kanser riskini arttırdığı düşünülmektedir. Premalign olarak kabul edilen kolon polipi hastaların %30-45'inde tespit edilmiştir (6).

Akromegali ve kanser ilişkisinin incelendiği en geniş çaplı derlemede İngiltere'de 1362 akromegali hastasında kolon kanseri insidansının genel popülasyondan farklı olmadığı fakat kolon kanserine bağlı mortalitenin daha yüksek olduğu gözlenmiştir [standardize edilmiş mortalite oranı 2.47 [(%95 CI, 1.31-4.22)] (6). Kolon taraması yapılan prospektif kontrollü çalışmalarda, akromegalide kolon kanseri riskinin genel popülasyondaki değere göre iki kat arttığı kaydedilmiştir (7). Ayrıca akromegali seyrinde tiroid bezinde nodüllerin daha sık görüldüğü ve bu nodüllerde malignite görülme riskinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Akromegali hastalarında mortalite %60 oranında kardiyovasküler tutulum, %25 solunum sistemi hastalıkları ve %15 oranında malignansi nedeniyle gerçekleşmektedir. GH düzeyi ölüm sebebinden bağımsız bir şekilde en önemli sağkalım belirtecidir. Tedavi alan hastalarda GH ve IGF1 düzeylerinin normalizasyonu mortalite oranlarında azalma gözlenmektedir. GH hipersekresyonu kontrol altına alındığında mortalite oranının akromegalik olmayan popülasyona benzer oranlara indiği gözlenmiştir (8). Yüksek GH düzeyi yanında hipertansiyon ve kardiyovasküler tutulum varlığı da diğer en önemli mortalite belirleyicileridir. Kontrolsüz diyabet, dislipidemi ve kanser varlığının mortaliteye katkısı daha azdır (8)

Akromegali hastalarının büyük kısmı tipik morfolojik belirti ve bulguların varlığı ile birlikte hastalıktan şüphenilmesi sonucu tanı alır. Pulsatil salınımı bilinen GH düzeyinin tek başına ölçümü hastalık tanısında değerli değildir. Uyku, yaş ve beslenme durumu da GH düzeylerinin yanlış

ölçülmesine yol açabilmektedir (9). Tanı için GH sekresyonundaki otonominin gösterilmesi gereklidir. Oral glukoz tolerans testi (OGTT), akromegali tanısında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan en basit ve en spesifik dinamik testtir. Sağlıklı bireylerde OGTT (75-100 g glukoz) sırasında iki saat içinde yarım saat ara ile bakılan GH düzeyleri 1 mikrogram/L'nin altındadır. Klinik bulguların varlığına ek olarak OGTT sırasında GH düzeylerinin 1 mikrogram/L'nin üzerinde olması akromegali tanısını destekler. Hepatik ve renal hastalık, kontrolsüz diyabet, malnutrisyon, gebelik, östrojen kullanımı gibi durumlarda OGTT sırasında GH baskılanmayabilir. Ayrıca tanı amaçlı yalnız OGTT kullanıldığında hastaların %25 kadarının tanısının atlanabileceği gösterilmiştir (10). OGTT ile birlikte GH'un periferik biyolojik etkisinin göstergesi olan IGF-1 düzeyleri de değerlendirilmelidir. Dolaşımdaki IGF bağlayıcı protein (IGF-BP3) ve serbest IGF-1 ölçümünün ek tanısal katkısı gösterilememiştir (10). Tanısal incelemenin son basamağında anterior hipofiz yerleşimli tümörün tespit edilmesi bulunmaktadır. İki milimetre (mm) ve üzeri adenomların tespitine olanak tanıyan ve lezyonun lokal yayılımının değerlendirilebileceği yüksek çözünürlüklü kontrastlı hipofiz manyetik rezonans görüntülemesi (MRG), tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Nadiren ektopik yerleşimli GH ya da GHRH hipersekresyonu düşünülüyorsa toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG'den yararlanılabilmektedir (11).

Akromegali hastalarındaki başlıca tedavi hedefleri şu şekilde sıralanabilir:

1. GH ve IGF-1 değerlerinin normal düzeye gelmesi
2. Hipofiz adenomunun kitle etkisinin kaldırılması (başağrısı, optik sinir gibi)
3. Hipofiz fonksiyonlarının korunması ve adenomun oluşturduğu endokrin yetersizliklerinin ortadan kaldırılması
4. Hipertansiyon, kardiyomiyopati, uyku apnesi ve artrit gibi birlikte seyreden diğer hastalıkların kontrol altına alınması
5. Hipofiz adenomunun rekürrensini önlenmesi (12).

Akromegalik her hastada cerrahi tedavi ilk tedavi seçeneği olarak kabul edilmiştir. Sadece kardiyomiyopati, kontrolsüz diabetes mellitus, ciddi hipertansiyon ve solunum yolu problemleri nedeniyle anestezi için yüksek risk taşıyan hastalarda medikal tedavi ilk tedavi olarak tercih edilmelidir. Bu hastalarda medikal tedavi ile klinik bulgularda klinik düzelme sağlandıktan sonra hastalar cerrahi açıdan tekrar değerlendirilmelidir. Mikroadenomu olan ve preoperatif GH düzeyi 45 mikrogram/Lden daha düşük olanlarda cerrahi başarı oranı %70-80'e kadar çıkmaktadır. Makroadenom varlığında bu oran %50'lere inmektedir. Başarılı cerrahi sonrası birinci saatte serum GH düzeyi hızla kontrol altına alınır. Fakat kür açısından değerlendirmenin yapılacağı en uygun zaman postoperatif üçüncü aydır. GH düzeyinin 2.5 mikrogram/L'nin altına düşmesi, OGTT sırasında en düşük GH düzeyinin 1 mikrogram/L'den düşük olması ve IGF-1 düzeyinin normal olması kür kriterleri olarak kabul edilmiştir (12). Cerrahi sonrası normal IGF-1 ve GH değerleri olan fakat OGTT'de GH düzeyleri 1 mikrogram/L'nin altına düşmeyen hastaların kür olmadığı ancak hastalığın kontrol altında olduğu kabul edilir. Medikal tedavide somatostatin analogları (oktreotid, lanreotid), dopamin agonistleri, GH reseptör antagonistleri kullanılır. Genellikle medikal tedavi cerrahi sonrası dönemde kullanılmakla birlikte seçilmiş hastalarda primer tedavi olarak da başlanabilir. Radyoterapi, cerrahi tedavi sonrası rezidüel GH hipersekresyonu olan hastalarda, hastalığın kontrolü amacıyla medikal tedaviye adjuvan olarak verilir. Konvansiyonel yöntemlerden çok günümüzde 'Gamma Knife ve Cyberknife' gibi stereotaktik yöntemler ön planda tercih edilmektedir

1.1.1. GH ve IGF-1'in Kardiyovasküler Etkileri

GH ve IGF-1, kalbin yapısal gelişiminde ve bu yapının korunmasında önemli role sahip hormonlardır. Kalbin çeşitli fizyolojik ve patolojik adaptasyon süreçlerinde rol almaktadır. GH fazlalığı (akromegali) ve eksikliğinde kardiyak mortalitede artış olması, sağ ve sol ventrikül disfonksiyonu gelişmesi ve bu hastalıkların tedavisi ile mortalite dahil kardiyovasküler parametrelerin düzelmesi, GH/IGF-1 aksı ve kardiyovasküler sistem arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (13). Birçok

deneysel çalışmada GH ve IGF-1'in kalbin büyüme faktörleri olduğunu gösteren şu kanıtlar kaydedilmiştir;

1) GH protein sentezini aktive ederek hem iskelet hem kalp kasında anabolik etki oluşturur .

2) Miyokard dokusunda diğer dokulara oranla GH reseptör geni daha fazla oranda eksprese olmaktadır (14).

3) GH yetersizliği olan hastalarda kalpte atrofi görülmekte ve GH replasmanı ile atrofi kısmi olarak geri dönmektedir (13).

4) Serum IGF-1 düzeyi ile kalp kitlesi arasında ilişki olduğu görülmüştür (13).

5) IGF-1 mRNA insan fetüslerinin epikardiyumunda ve koroner damarlarında bulunmaktadır. IGF-1 immünreaktivitesi, gerilim ve duvar stresinin yüksek olduğu sol ventrikül (LV)'ün iç katmanlarında artmıştır ve epikardiyal yüzeye yaklaştıkça azalır, IGF-1 uygulaması ile miyositlerde hipertrofi olduğu ve apoptozisin geciktiği gözlenmiştir (13).

6) Akromegali hastalarında, biventriküler hipertrofi gelişmekte ve bu tablo GH baskılayıcı tedavi ile gerilemektedir (13).

7) Hacim ve basınç yüklenmesi ile kalpte IGF-1 gen ekspresyonu artmıştır (13).

GH ve IGF-nin miyokard üzerindeki yukarıda sanılan fizyolojik trofik etkileri ile kardiyak performansta değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Normal bireylerde ve GH eksikliği olan bireylerde GH uygulaması yapılan çalışmalarda, kardiyak debide, fraksiyonel kısalmada ve atım hacminde artış, total vasküler rezistansta azalma gözlenmiştir (13). IGF-1 uygulaması yapılan çalışmalarda ise, relatif duvar kalınlığında değişiklik olmadan, GH'a göre daha az oranda büyümeyle birlikte sol ventrikül fonksiyonlarında benzer artış kaydedilmiştir (13). IGF-1 uygulanması sonrası eksantrik yeniden şekillenme daha ön plandadır ve LV diyastolik hacmi genellikle daha büyüktür. Çünkü IGF-1 ile total vasküler dirençte daha belirgin bir azalma (intrinsik nitrik oksit aracılı vazodilatör etki) ve sıvı yüklenmesi sonucu venöz dönüşte artış görülür. GH ve IGF-1'in kardiyak performansı arttırıcı etkisi, genellikle sistolik duvar gerilimi ve total sistemik vasküler dirençte azalma sağlaması ile

açıklanmaktadır. Fakat nörohormonal ve sistemik vasküler etkilerin bertaraf edildiği perfüzyon çalışmalarında, bu hormonların miyokardiyal kontraktileti de artırarak kardiyak performansı arttırdığı gösterilmiştir (15). GH ve IGF-1, aksiyon potansiyeli süresini uzatır, kardiyomiyositlerde hücre içine kalsiyum girişini artırıp miyofilamentlerin kalsiyum duyarlılığını artırır ve bu şekilde miyokardiyal kontraktilete artar (15).

GH ve IGF-1'in kardiyovasküler sisteme etkileri incelendiğinde kalp yapısı ve fonksiyonlarına olan etkisi dışında aterosklerotik süreçle ilişkisinden de bahsetmek gerekir. Epidemiyolojik çalışmalarda, IGF-1 düzeyi düşük veya normalin alt sınırında olan bireylerde, orta veya yüksek normal olanlara göre iskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler olay gibi aterosklerotik hastalıkların daha sık görüldüğü gözlenmiştir (16). IGF-1 düzeyleri yüksek normal değerlerdeyken, düşük kan basıncı, azalmış vasküler tonus, artmış insülin duyarlılığı oluşmaktadır. Bu etkiler, IGF-1'in endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinin korunması, plak stabilizasyonu ve antiinflamatuvar etkileri ile birleşince aterosklerotik hastalıklardan koruyucu etki ortaya çıkmaktadır. GH ve IGF-1'in kardiyovasküler sisteme olan tüm bu yapısal ve fonksiyonel etkileri GH eksikliği olan bireylerde yapılan incelemelerde ortaya konulmuştur. Bu bireylerde ekokardiyografik incelemelerde LV posteriyor duvarı ve interventriküler septum kalınlığında azalma gözlenmiştir. Ayrıca LV kitle indeksi ve LV iç çapı daha düşük bulunmuştur. Bu da klinikte kendini kardiyak performansta azalma ile göstermektedir (17). GH eksikliği olan bireylerde ayrıca endotele direkt etki ile, indirekt olarak da hiperkoagulabilite, abdominal obesite, insülin direnci, dislipidemi, ateroskleroz, egzersiz kapasitesinde ve pulmoner kapasitede azalma ortaya çıkmakta ve kardiyovasküler riskte artış görülmektedir. GH eksikliği olan vakalarda, GH replasmanı kardiyovasküler parametrelerde düzelme sağlamıştır (17). Sonuç olarak, kalbin normal yapısal gelişimini tamamlaması, yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü koruması ve aterosklerotik sürecin engellenmesi için normal GH ve IGF-1 düzeylerine ihtiyaç vardır. Bu hormonlardaki eksiklik kardiyak performansın azalmasına, aterosklerotik kalp hastalıklarının gelişmesine yol

açarken, spektrumun diğer ucu olan hormon fazlalığı benzer şekilde kardiyak disfonksiyona yol açan yapısal değişiklikler gözlenmektedir.

1.1.2. Akromegali ve Kardiyovasküler Sistem

GH ve IGF-1 yüksekliğinin görüldüğü akromegali hastalarında, bu hormonların hedef dokularından biri olan kardiyovasküler sistemde de yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ortaya çıkar (18). Bu hormonlardaki yükseklik, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi patolojik süreçlerin ortaya çıkma riskini artırır. Akromegalide artmış kardiyovasküler risk, aterosklerotik risk faktörlerinin yüksek prevalansına bağlanmakla birlikte, klasik risk faktörlerinin yokluğunda kardiyovasküler hastalıklar gelişebilmektedir. Bu risk artışının GH ve IGF'in kalp ve vasküler sistem üzerine direkt etkileri ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (18). Akromegalik kardiyomiopati, bu direkt etkiler sonucu kalpte ortaya çıkan klinik tablodur. Akromegali hastalarında aritmi, daha çok egzersiz sırasında görülmektedir. Ekstra vurular, paroksizmal atrial fibrilasyon, paroksizmal supraventriküler taşikardi, dal blokları en sık gözlenen ritm ve ileti sistemi bozukluklarıdır. Hastaların yaklaşık %40'ında ileti bozuklukları görülmektedir (19). Mitral ve aort kapağı başta olmak üzere kalp kapak tutulumu, akromegali hastalarında görülen bir diğer kardiyak etkilenmedir (20). Kalp kapak tutulumu, akromegalide hastalık kontrol altına alınsa da geri dönüşlü değildir (20). Hipertansiyon, akromegalide kardiyovasküler profili komplike eden en önemli tablodur. Ayrıca bu hastalarda insülin direnci, diabetes mellitus, dislipidemi, hiperkoagulabilite nedeniyle de artmış ateroskleroz riski altındadır.

1.1.2.1. Akromegalik kardiyomiopati

Terminolojik olarak akromegali hastalarında spesifik kalp tutulumu akromegalik kardiyomiopati (AKM) şeklinde adlandırılır. AMK'nin sık rastlanan şekli, biventriküler konsantrik hipertrofidir (18). GH ve IGF-1 üzerinden oluşan kardiyomiyosit uyarısı sonucu ventriküler hipertrofi gelişir. Histolojik incelemede temel bulgu interstisyel fibrozistir. Hücre dışında kollajen birikimi, miyofibriler düzenin bozulması, monosit nekroz alanlarının oluşması ve lenfomononükleer infiltrasyon nedeniyle hücresel yapı bozulur (1). Otopsi incelemelerinde kardiyomiyosit apoptozisinde, interstisyel

fibroblastlarda artış gözlenmiştir (21). AMK akromegali sürecinde erken dönemde ortaya çıkabilmektedir. Yaşlanma ve uzun süre devam eden GH ve IGF-1 yüksekliği, kalp tutulumunun temel belirleyicileridir. Uzun süreli hastalığı olan vakalarda kardiyak hipertrofi oranının %90'a kadar ulaştığı gözlenmiştir (21). Diğer yandan kısa süreli hastalığı olanlarda da kalpte yapısal değişiklikler olduğu görülmüştür. Kırk yaş altı akromegalik hastaların sol ventrikül kitle indeksi sağlıklı kontrollere göre %30 oranında artmış olarak bulunmaktadır. Bu hastalarda %60 oranında sol ventrikül hipertrofisi olduğu kaydedilmiştir (22). Akromegali hastalarında kardiyak hipertrofi hipertansiyon varlığından bağımsız olarak gerçekleşmektedir. Hipertansiyon ve diabetes mellitus varlığı, bu tabloyu daha da kötüleştirilmektedir. Çok basamaklı regresyon analizi yapıldığında, diyastolik kan basıncının hipertrofi varlığının anlamlı bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (23).

Akromegalik kardiyomiyopati klinik süreci üç evreye ayrılır:

- 1) Erken fazda, kardiyak hipertrofi, kalp hızında artış, kardiyak 'output'ta artış ile karakterize hiperkinetik durum,
- 2) Orta fazda, hipertrofi daha belirginleşir, diyastolik disfonksiyon belirti ve bulguları ile birlikte eforla sistolik disfonksiyon,
- 3) Son evrede, dinlenme sırasında sistolik disfonksiyon, dilate kardiyomiyopati ile birlikte kalp yetmezliği gelişir.

Hastalık süresi arttıkça, yaşla birlikte gözlenen kalbe ait yapısal ve fonksiyonel değişiklikler de tabloya eklenir. Normal yaşlanma sürecinde hafif sol ventrikül hipertrofisi, kalp hızında minimal düşme, erken doluş hızında hafif azalma görülürken; diyastol sonu ve sistol sonu ölçümlerde, atım hacminde ve ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) değişme gözlenmez. Akromegalide tanı anında LV hipertrofisi gözlenirse de çoğu hastada LVEF normaldir. Kardiyak hipertrofi sonucu kalpte çeşitli fonksiyonel değişiklikler ortaya çıkar. Standart transtorasik ekokardiyografi ve yeni ekokardiyografik yöntemler ortaya çıkan bu fonksiyonel değişiklikler konusunda erken dönemde diyastolik doluş bozulur, erken diyastolik doluş azalırken atriyal kontraksiyonun önemi artmıştır. Miyokardiyal liflerin elastikiyetindeki azalma nedeniyle izovolumetrik relaksasyon zamanı uzamıştır. Bu tablo klinik olarak

aşık hale gelmeden önce yıllarca asemptomatik kalabilir. Diyastolik bozukluk varlığında, yeterli önyük sağlanamaması sebebiyle fiziksel efor sırasında sistolik parametrelerde de bozukluk görülebilir (18). Framingham Kalp Çalışması (Framingham Heart Study) sonuçlarına göre, LV kitlesinde artışa paralel olarak kardiyovasküler sebeplere bağlı ölüm dahil olmak üzere klinik olay sıklığı da artmaktadır . LV kitlesi ve klinik olaylar arasındaki bu ilişki, yaş, diyastolik kan basıncı, nabız basıncı, antihipertansif tedavi varlığı, sigara, DM, obesite, total kolesterol/HDL-kolesterol gibi faktörler açısından düzenleme yapıldıktan sonra da korunmuştur (24). Bu sebeple, AKM'de diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin yokluğunda dahi vasküler olay riskinin arttığı kabul edilmektedir.

1.1.2.2. Akromegali ve Aritmi

Akromegali hastalarında yapılan elektrokardiyogram (EKG) ve Holter kayıtlarında, aritmiler sıklıkla tespit edilmektedir. Supraventriküler prematür atım, normal popülasyona benzer oranda görülürken ektopik atımlar, paroksizmal atrial fibrilasyon, paroksizmal supraventriküler taşikardi, hasta sinüs sendromu, ventriküler taşikardi, dal blokları egzersiz sırasında daha belirgin olmak üzere sıkça görülür (19). Tanı anında hastaların %40'ında ileti bozuklukları mevcuttur. Ventriküler aritmiler akromegalik hastalarda hem daha sıktır hem de daha şiddetli bir klinik tablo oluşturur. Kompleks ventriküler aritmiler normal popülasyonda %12 civarında iken, akromegali hasta grubunda %48 dolayında bulunmuştur (19). Hastalık süresi uzadıkça ve LV kitlesi arttıkça ventriküler aritmi sıklığı da artmaktadır. Kontrolsüz akromegali hastalarında %56 oranında aritmiye predispozan bir faktör olan geç potansiyeller tespit edilmiştir (19).

1.1.2.3. Akromegali ve Valvüler Kalp Hastalıkları

Kalp kapak hastalıkları akromegali hastalarında atlanabilen bir tanıdır. Lie ve Grossman, kendi otopsi serilerinde %19 oranında mitral ve aort kapakta bozukluk tespit etmiştir (25). Colao ve arkadaşlarının incelediği seride de aktif akromegali hasta grubunda mitral ve aort kapak disfonksiyonu oranının artmış olduğu kaydedilmiştir (20). Kalp kapağı disfonksiyonu genel olarak LV hipertrofisi ile ilişkilendirilmiştir.

1.1.2.4. Akromegali ve Hipertansiyon

Arteriyel hipertansiyon, akromegali hastalarında önemli kardiyovasküler risk faktörlerinden biridir. Hastaların yaklaşık olarak üçte birinde hipertansiyon mevcuttur. Akromegalide hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan faktörlerden biri plazma hacmindeki artıştır. Hem normotansif, hem de hipertansif akromegalik hastalarda, toplam değiştirilebilir sodyum miktarında artış kaydedilmiştir (26). Plazma hacmi ve sodyum artışı başlangıçta aldosteron sekresyonundaki değişikliklerle ilişkilendirilse de, yapılan klinik çalışmalarda aldosteron ve prekürsörleri olan kortikosteron ve 11-doeksikortikosteron düzeylerinin normal olduğu görülmüş ve bu fikirden uzaklaşmıştır. Katekolaminerjik sistem, atrial natriüretik peptid ve renin-anjiotensin sistemi ile de ilişki saptanmamıştır (27,28). İnsülin direnci ve DM, akromegalide HT'un ortaya çıkmasına katkıda bulunan faktörlerdendir. Diyabetik akromegali hastalarında hipertansiyon, diyabetik olmayanlara göre daha sık bulunmuştur (23). Akromegalik hastalara 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takibinin yapıldığı bir çalışmada, diyabetik alt grupta kan basıncının daha yüksek olduğu ve nondipper tablosunun daha sık görüldüğü kaydedilmiştir (28). Akromegalide kardiyak output ve kardiyak indeks artarken sistemik vasküler direncin düşmesi, HT için başka bir predispozan faktör olarak değerlendirilmiştir. Son dönemdeki çalışmalarda hastalık sürecinde endotel disfonksiyonu ve arteriyel tonustaki lokal değişiklikler nedeniyle sistemik vasküler rezistansın bazı bölgelerde artarken, bazı bölgelerde de azaldığı gösterilmiştir. Folkow'un hipotezi, GH fazlalığı ile birlikte rezistans damarlarının duvarlarının kalınlaşması sonucunda kan basıncının yükseldiğine işaret etmektedir (27).

Sonuç olarak, Akromegali hastalarında ortaya çıkan hipertansiyonun etiopatogenezi net olarak ortaya koyulamamıştır. Esansiyel hipertansiyon patogenezi benzer temel özellikler taşımaktadır. Her iki durumda da hücre dışı kompartmandaki sıvı hacmi artışına ikincil olarak kardiyak debi başlangıçta artabilmektedir. Bu yanıt arteriyel basıncı arttırarak, hipertansiyonun sürekliliğini sağlayan damar yatağındaki değişikliklere zemin hazırlamaktadır.

1.1.2.5. Akromegali ve Endotel Disfonksiyonu

Akromegali hastalarının periferik mikrodolaşım sistemi incelendiğinde, kapiller sayısında ve boyutunda azalma olduğu, kapillerler yerine daha çok düzensiz vasküler yapıların olduğu gösterilmiştir (29). Kontrolsüz ve kür elde edilmiş akromegali hastalarında karotid intima media kalınlığında artış olduğu kaydedilmiştir. Fakat bu hastalarda iyi sınırlı aterosklerotik plak görülme sıklığı kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (30). Kür sağlanmış hasta grubu dahil hastalarda insülin düzeylerinin yüksek olmasının IMT'daki artışa yol açabileceği bildirilmiştir. Endotel disfonksiyonu belirteci olan endotel bağımlı vazodilatasyon (brakial arter ölçümü), aktif akromegalik hastalarda klasik risk faktörleri varlığında beklenen düzeyden daha fazla bozulmuş olarak bulunmuştur. Bu sebeple GH ve IGF-1'in endotel fonksiyonlarını direkt olarak bozduğu, glukoz intoleransı, dislipidemi, sigara kullanımı gibi ek negatif faktörlerin de tabloyu daha da kötüleştirdiği düşünülmektedir.

1.1.2.6. Akromegali ve Koroner Arter Hastalığı

Akromegali hastalarında koroner arter hastalığının incelendiği çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Hastalarda koroner perfüzyon hemodinamisini inceleyen yeterli sayıda invaziv çalışma bulunmamaktadır. Akromegali hastalarında koroner arter hastalığı sıklığı serilerde %3-37 arasında değişmektedir (31). Postmortem incelemelerde, küçük damarlarda tutulum olduğu ve vakaların yaklaşık %22'sinde intramural damarlarda kalınlaşma olduğu gösterilmiştir. Proksimal arterler genellikle normal olmakla birlikte, bazen büyümüş, kıvrımlı ve nadiren de stenotik görülebilmektedir. Bu tablo klinikte nadiren angina pectoris ataklarına yol açmaktadır. Hastalarda görülen koroner arter hastalığı, GH ve IGF-1 hipersekresyonundan çok, eşlik eden diğer aterosklerotik risk faktörleri ile ilişkilendirilmektedir.

1.1.2.7. Akromegali tedavisinin kardiyovasküler hastalık üzerine etkisi

GH ve IGF-1'in normal düzeylere getirilmesi, hastalarda kalp bozukluklarının ilerlemesini durdurur. Epidemiyolojik çalışmalarda tedavi başarısı ile kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin azaldığı gözlenmiştir

(31). Cerrahi sonrası GH düzeylerinin düşmesine paralel olarak LV kitlesinde küçülme ve diyastolik fonksiyonlarda düzelme olduğu görülür (32). Somatostatin analoglarının kullanımı ile LV kitlesinde belirgin küçülme gözlenmiş, histolojik incelemelerde de miyokardiyal fibrozisin azaldığı görülmüştür (33). Konjestif kalp yetmezliği olan akromegalik hastalarda tedavi ile kardiyak outputta artış gözlenmiştir (33). Somatostatin analogu tedavisi ile kalp hızında azalma, QT aralığında kısalma ortaya çıkmış, bu tablo hastalığın kontrol altına alınmasının yanında kalpte bulunan somatostatin reseptörleri aracılığıyla ilacın kalbe direkt etki etmesiyle açıklanmıştır. Tedavi sonrası kardiyak fonksiyonlardaki düzelme oranı yaş ve hastalık süresi ile ilişkilendirilmiştir. Kırk yaşın altındaki hastalarda LV hipertrofisinde %100 gerileme görülmekteyken, daha ileri yaştaki hastalarda bu oran %50'lerde kalmaktadır (34). Bu veriler, akromegalide erken tanı ve tedavinin nedenli önemli olduğunun bir diğer göstergesidir.

1.2. Normal Endotel ve İşlevleri

Endotel kan damarlarının iç yüzeyini oluşturan yüksek seçici geçirgenliğe sahip, kesintisiz ve nontrombojenik bir yüzey sağlayan tek katlı özelleşmiş hücrelerden oluşan bir organ sistemidir (35). Endotel tabakası homeostazın sağlanması, damar gerginliğinin ayarlanması (vazoregülasyon), damar geçirgenliği, inflamatuvar yanıt ve anjiyogenezin düzenlenmesi gibi görevleri vardır. (35) Endotel yalnızca kan damarlarının iç yüzeyini kaplayan pasif yarı geçirgen bir tabaka değil; aksine sentezlediği ve salgıladığı mediatörler ile damar homeostazda çok önemli rol oynayan endokrin bir organdır. Endotel yalnızca kan damarlarının iç yüzeyini kaplayan pasif yarı geçirgen bir tabaka değil; aksine sentezlediği ve salgıladığı mediatörler ile damar homeostazda çok önemli rol oynayan endokrin bir organdır. Endotel hücreleri fizyolojik ve patolojik uyarılara yanıt olarak çeşitli vazoaktif maddeler salgılayarak damar düz kas hücresinin tonusunu ayarlar ve normal kan akışını devam ettirir. Normal endotel antitrombotik, antikoagülan ve fibrinolitik özelliğe sahiptir (36). Endotel farklı fonksiyonları olan birçok mediatörün kaynağı olarak da işlev görür; damar tonusunun düzenlenmesinde prostasiklin, NO, endotel kökenli hiperpolarize edici factor (EDHF) ve

endotelin; antiplatelet etkili prostasiklin ve NO; antikoagülan etkili heparin benzeri proteoglikan ve trombomodulin; profibrinolitik etkili doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinaz; antifibrinolitik etkili plazminojen aktivasyon inhibitörü (PAI-1); inflamasyon ve hücre adezyonunda görev alan selektinler, interselüler adezyon molekülü (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1), monosit kemoatraktan protein (MCP-1), ve interlökin-8 (IL-8) bunlardan bazıları olarak sayılabilir (37). Endotelin esas görevi normal kan akışını korumaktır. Bu prostoglandin I2 (PGI2), NO, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör ve C tip natriüretik peptid gibi çeşitli vazoaaktif maddelerin salınımı yoluyla gerçekleştirilir. PGI2 ve NO ana vazodilatatörler olmalarının yanında plateletler üzerinde antiagregan etkiye de sahiptirler. Vazodilatasyonu dengelemek için endotelden endotelin 1, anjiotensin 2, tromboksan A2 gibi vazokonstriktörler de salınır. Damar açıklığının sağlanması ve akışın devam ettirilmesi esas olarak endotelden NO ve PGI2 salınımı ile gerçekleşir. Ayrıca endotel tabakası damar duvarına ve dokulara kanda bulunan maddelerin ve hücrelerin geçişini düzenler. Sağlıklı bir damarda lökositler, eritrositler ve trombositler endotele yapışmaz veya dokulara göç etmez. Normal endotel doku hasarının olduğu bölgelere olan inflamatuvar hücre göçünü de düzenler. Endotel hücreleri salgıladıkları yüzey adezyon molekülleri ve sitokinler aracılığıyla inflamatuvar yanıtta katkıda bulunur. Hücre adezyonunda; selektinler (P-selektin, L-selektin, E-selektin), β2 integrinler (CD11/CD18) ve immunglobulin süper ailesi [(ICAM-1, VCAM-1] gibi mediatörler görev alırlar (37,38).

1.2.1. Endotel Disfonksiyonu

Normal endotel fonksiyonu damar açıklığı ve akışının sağlanması, KB'nın dengelenmesi, trombozun inhibisyonu ve fibrinolizin uyarılması, okside LDL'nin birikimini bloke etmek ile karakterize iken; endotel disfonksiyonu endotel bağımlı vasodilatasyonun bozulması yanında endotel aktivasyonu denilen ve aterosklerozun tüm evrelerinde etkili proinflamatuvar, proliferatif ve prokoagulan yapının oluşması ile karakterize bir durumdur (39). Endotel hasarı damar hastalıklarının patogeneğinde ve trombüs oluşumunda kritik bir rol oynar. Antitrombotik-protrombotik, vazodilatator, vazokonstriktör,

büyüme inhibitörleri-uyaranları, antiinflamatuvar-proinflamatuvar olaylar arasındaki fizyopatolojik denge bozulur. Endotel tabakası fizyolojik fonksiyonlar üzerine uygunsuz ve anormal uyarılar gönderir. Klinik olarak endotel disfonksiyonu vazospazm, trombüs oluşumu, HT ve ateroskleroz olarak karşımıza çıkar. Endotel disfonksiyonunun sıklık sonucu aterosklerozdur (40). Endotel disfonksiyonu HT, KAH, KKY, kronik böbrek hastalığı (KBH), DM ve şişmanlık gibi pek çok durumla ilişkilendirilmiştir (41).

1.2.2. Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz

Ateroskleroz inflamatuvar, immunolojik ve genetik olayların neden olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır (42). Endotel disfonksiyonu aterosklerotik süreçteki temel mekanizmalardan biridir. Klasik ve yeni belirlenen risk faktörleri endotelde vazodilatatör cevabın azalmasına yol açan kronik hasarlanma yaratırlar. Böylece endotelde oluşan vazokonstriksiyon, inflamatuvar hücrelerin birikimi, düz kas hücrelerinin migrasyonu, sitokin üretiminin artışı gibi faktörler aterosklerotik plak oluşumuna neden olurlar. Endotel disfonksiyonu yalnız plak formasyonuna neden olan aterosklerotik sürecin ilk basamağı olmakla kalmaz, ayrıca oluşan plağın büyümesine, rüptürüne ve trombojenik olayların tetiklenmesine de neden olur (43). Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz arasındaki ilişkinin ortaya konmasından sonra yapılan çalışmalarda koroner hastalıklar için risk faktörleri olan ancak anjiyografik olarak kardiyovasküler hastalık bulgusu olmayan bireylerde hem ana damarlarda, hem de mikrovasküler düzeyde endotel disfonksiyonu olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar aterosklerozun prelinik döneminde de endotel disfonksiyonu olduğunu gösterir.

1.2.3. Endotel Disfonksiyonun Klinik Önemi

Endotel disfonksiyonu aterosklerozun erken fazında görülmesinden dolayı kardiyovasküler hastalıkların başlangıç aşamasında saptanması ile tanı, tedavi ve takibinde yararlı olabilir (42). Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz arasındaki ilişkinin gösterilmesi, endotel fonksiyonunun değerlendirilerek ateroskleroza kişisel eğilimin belirlenebileceği ve endotel fonksiyon bozukluğunun kötü KD prognoz belirteci olabileceği ile ilgili görüşlerin öne sürülmesine neden olmuştur (42). Normal endotel fonksiyonu

damar açıklığı ve akışının sağlanması, kan basıncının dengelenmesi, trombozun inhibisyonu ve fibrinolizin uyarılması, okside LDL'nin birikimini bloke etmek ile karakterize iken; endotel disfonksiyonu endotel bağımlı vasodilatasyonun bozulması yanında endotel aktivasyonu denilen ve aterosklerozun tüm evrelerinde etkili proinflamatuvar, proliferatif ve prokoagulan yapının oluşması ile karakterize bir durumdur (39). Endotel hasarı damar hastalıklarının patogenezinde ve trombüs oluşumunda kritik bir rol oynar. Antitrombotik-protrombotik, vazodilatator, vazokonstriktör, büyüme inhibitörleri-uyaranları, antiinflamatuvar-proinflamatuvar olaylar arasındaki fizyopatolojik denge bozulur. Endotel tabakası fizyolojik fonksiyonlar üzerine uygunsuz ve anormal uyarılar gönderir. Klinik olarak endotel disfonksiyonu vazospazm, trombüs oluşumu, HT ve ateroskleroz olarak karşımıza çıkar (40). Endotel disfonksiyonu HT, KAH, KKY, kronik böbrek hastalığı (KBH), DM ve Şişmanlık gibi pek çok durumla ilişkilendirilmiştir (41).

1.3. Kan Basıncı Fizyolojisi

Kalp debisi birim zamanda kalp tarafından pompalanan kan miktarıdır, atım hacmi ile kalp hızının çarpımıyla elde edilmektedir. Kan basıncı, kanın arter duvarına uyguladığı gücün ölçümü olup kalp debisi ve periferik vasküler direnç tarafından oluşturulmaktadır (Kan basıncı= Kalp debisi x total periferik vasküler direnç) . Kan basıncı, sabit faz (steady-state) ve pulsatil faz olmak üzere iki birleşenden oluşmaktadır. Sabit faz, kardiyak output ve periferik vasküler dirençle ilişkili olan ortalama kan basıncı (OKB) ile karakterizedir (44). Pulsatil komponent ise arter dolaşımının esnekliğine ek olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve atım hacmi ile belirlenmektedir.

Arterin esnekliği kan basıncı değişikliğine cevaben arter hacminde meydana gelen değişiklik olarak tanımlanmaktadır. Aortun elastik yapısı, pulsatil akımın olduğu sol ventrikülden, daha az pulsatil akımın olduğu distal damar yatağı ve pulsatil akımın olmadığı kapiller yatağa doğru kan akışını sağlamaktadır. Bu sistem sayesinde mikrodolaşım, basınca bağlı olarak damar duvarında oluşabilecek hasardan korunmaktadır (45). Yaşlanma ve hipertansiyon ile birlikte, aort ve karotis gibi büyük arterlerde dejeneratif

değişiklikler meydana gelirken brakial ve radial arter gibi periferik müsküler yapıdaki arterlerde bu değişiklikler daha az olmaktadır (45).

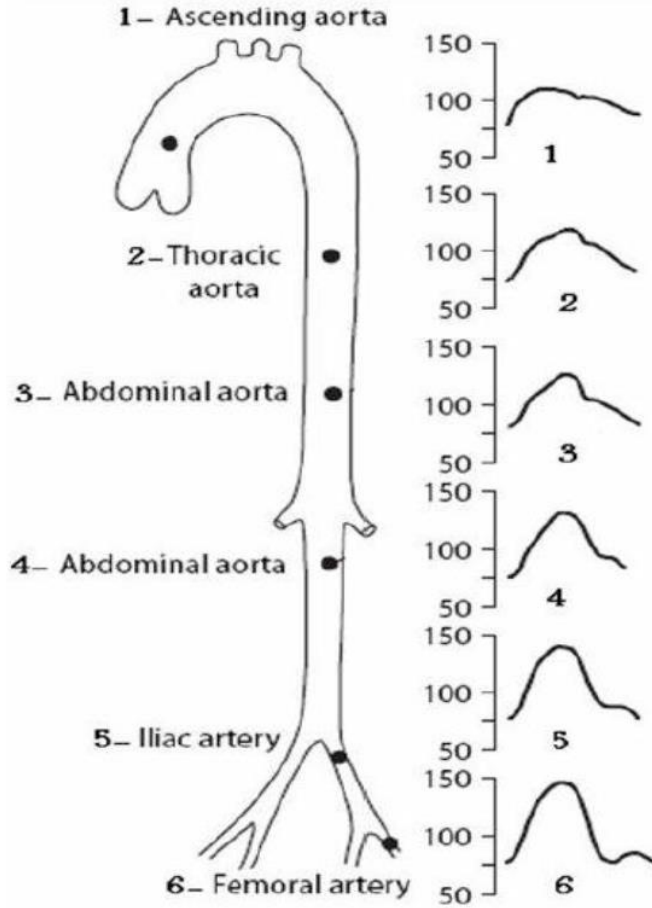
1.3.1. Periferik Arter Basıncı

Günümüzde periferik kan basıncı ölümü için oskltatuar veya osilometrik yarı-otomatik sfingomanometreler kullanılmaktadır. Sfingomanometre ilk kez Riva-Rocci tarafından bulunmuş, sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı lm (DKB) ise Korotkov tarafından geliştirilmiştir (46). Ofis kan basıncı ölümü için ideal olan en az 3-5 dakika istirahat sonrası her iki üst ekstremiteden ölümdür. İki ekstremitenin arasında 10 mmHg 'nın üzerinde bir fark var ise sonraki ölümler en yüksek ölüm alınan ekstremiteden alınmalıdır. Ayrıca yaşı, DM tanısıyla takipli veya ortostatik hipotansiyona başka nedenler yüzünden yatkınlığı olan kişilerde en az 1-3 dakika ayakta kalındıktan sonra kan basıncı ölümü yapılması önerilmektedir. Ölüm için manşonun kesesi brakial arter üzerine yerleştirilir, oskltatuar arayı önlemek amacıyla radial nabzın kaybolduğu düzeyin 20-30 mmHg üstüne kadar şişirilir. Steteskop brakial arter üzerine yerleştirilir ve kontrol valvi açılarak saniyede 2-4 mmHg hızla indirilir. Oskültasyon yöntemi ile ölüm yapıldığında manşonun basıncı azaltılmaya başlandıktan sonra sesin ilk duyulduğu anda (Korotkoff faz 1) okunan değer SKB, sesin artık işitilmez olduğu anda okunan değer ise (Korotkoff faz 5) DKB olarak kabul edilir. Osilometrik cihazlar en yaygın olarak kullanılan ve en doğru ölümü yaptığı düşünülen cihazlardır. Bunlar kan basıncı manşonu ile brakial arter pulsasyonu sırasında gelişen kan hacmindeki ufak değişikliklerin tespit edilmesine dayalı çalışmaktadırlar. İstirahat halindeki kalp hızı değerlerinin kardiyovasküler morbidite ve olaylar için prediktör olduğu bilinmektedir. Bu nedenle kan basıncı ölümleri her zaman kalp hızı ölümü ile korele olarak yapılmalıdır (47).

1.3.2. Santral Arter Basıncı

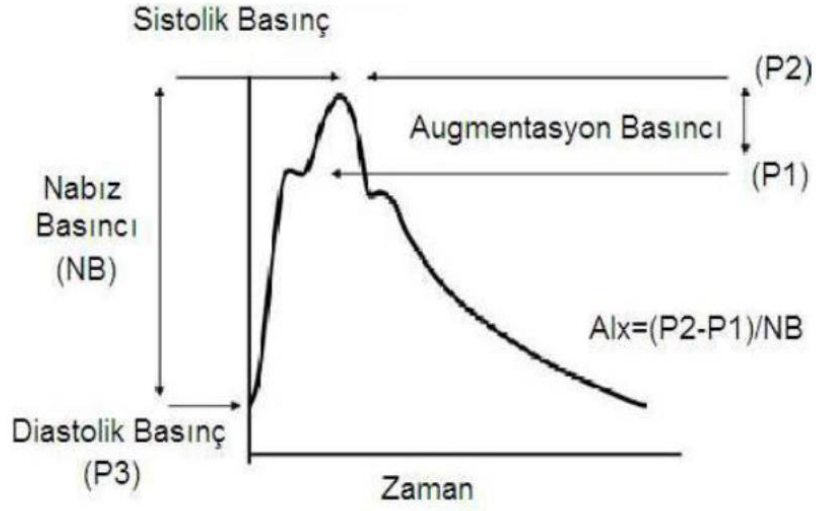
Hipertansiyon hastalarında santral aort basıncı ölümü, kardiyovasküler olaylar ve antihipertansif ilaçların etkinliğinin daha iyi değerlendirilebilmesi için son yıllarda önem kazanmaktadır. Santral aort basıncının kalp, böbrek, beyin ve büyük arterler üzerindeki yükü daha iyi

yansıttığı düşünülmektedir (48). Santral aort basıncı kardiyak output ve periferik vasküler direncin yanı sıra büyük damarların sertlik ve dalga yansımalarının süresi ve büyüklüğüyle de ilişkilidir. Genç ve sağlıklı bireylerde santral aort SKB, periferik SKB'den daha düşüktür (Şekil 1) (49). Santral ve periferik kan basınçları arasındaki fark yaşlanmayla veya arteriyel sertlik yapabilen diğer kardiyovasküler risk faktörleriyle birlikte azalmaktadır. Bir çalışmada EF'si bozulmuş olan hastalarda periferik SKB, DKB ve nabız basıncı (NB) benzer olmasına rağmen santral olarak ölçülen SKB ve NB daha düşük bulunmuştur. Bu durum santral aort basıncının EF ile direkt olarak ilişkili olduğunu göstermektedir (50).



Şekil 1. Santral aort ve periferik arter basınçlar

1.3.2.1 Santral Aort Basıncı ve Hemodinamik Parametreler



Şekil 2. Basıncı dalga eğrileri

1.3.2.2. Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncı

Sistolik ve diyastolik kan basıncı artan yaşla birlikte farklı eğriler çizmektedir. DKB 50 yaşa kadar plato çizerek, sonrasında düşmeye başlarken SKB 50 yaşın üzerinde artmaya devam eder. Diyastolik, sistolik kan basıncı ve nabız basıncının koroner arter hastalığını öngörmedeki değeri de yaşla birlikte değişim göstermektedir. 60 yaş üzerinde, diyastolik kan basıncı ile koroner arter hastalığı arasında negatif korelasyon mevcuttur. NB ve SKB kardiyovasküler olayları öngörmeye diyastolik kan basıncına göre daha üstün bulunmuştur (51).

1.3.2.3. Nabız Basıncı

Nabız basıncı, sistolik kan basıncından diastolik kan basıncının çıkarılması ile elde edilir. Artmış NB, genel popülasyonda, hipertansiyon nedeniyle tedavi alan ya da almayanlarda, sağlıklı kişilerde ve DM'lilerde kardiyovasküler hastalıklar için yüksek risk göstergesi olarak kabul edilmektedir (52). Yine ileri yaşta artmış nabız basıncı konjestif kalp yetersizliği için öngördürücü bir faktör olarak kabul edilmektedir (53). Asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu ve sistolik kalp yetmezliği gelişmiş olan hastalarda artmış NB ile istenmeyen kardiyovasküler olaylar arasında

ilişki olduğu gösterilmiştir. Ancak dekompanse sol kalp yetersizliği gelişmiş olan hastalarda NB ile sonlanım noktaları arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiş, nabız basıncının düşük olması mortalite için risk faktörü olarak bulunmuştur (54). Santral NB periferik değerlere göre endotel disfonksiyonunu göstermede daha anlamlı bulunmuştur (55). Santral NB başlıca arteriyel sertlik ile belirlenir, bunun yanında sol ventrikül atım hacmi hızı ve basınç dalga yansımalarından da etkilenmektedir (56)

1.3.2.4. Dalga Yansıması (Wave Reflection)

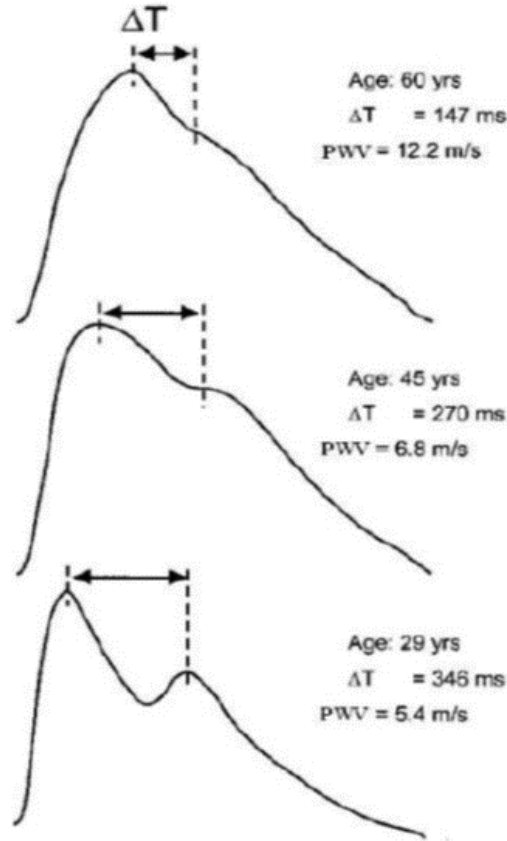
Basınç dalgası sol ventrikül kaynaklı olup ejeksiyon ile birlikte tüm arteriyel ağaç boyunca periferik arterlere doğru ilerlemektedir. İleriye doğru olan bu dalga periferik arterler ile etkileştikten sonra geriye, çıkan aorta doğru giden bir yansıyan dalga oluşturmaktadır. Bu yansımanın derecesi arter yapısı, basınç dalgalarının gitmesi gereken uzaklık ve arter fonksiyonlarına bağlıdır. Çıkan aorta ve santral arterler dalgaların yansıdıkları yerlerden uzaktadır. Genç ve sağlıklı bireylerde santral arterlerdeki yansıyan dalga, nabız dalga hızı (NDH) ve arteriyel uzaklığa bağlı olarak gecikir ve diyastolde izlenir. Basınç dalga yansıması iki ana fayda sağlamaktadır (57). Bunlardan birincisi diyastolde santral aorta geri dönen yansıyan basınç dalgasının koroner arterlerin diyastolik perfüzyonunu artırmasıdır. Diğer faydası ise pulsatil enerjinin periferik gidişini kısıtlayarak mikrodolaşım yatağının daha az hasar görmesini sağlamaktır (56). Gençlerde santral arterlerde dalga yansıması diyastolik dalgada başlayarak diyastolik kan basıncını artırırken yaşlanmayla birlikte yansıyan dalga daha erken geri dönerek sistolde görülmeye başlar .

1.3.2.5. Nabız Dalga Hızı (Pulse Wave Velocity)

Nabız dalga hızı, nabız dalgasının arteriyel segment boyunca ilerleme hızı olup arteriyel sertliğin ölçülmesinde kullanılmaktadır. İki nokta arasındaki uzaklığın nabız dalgasının hedef noktaya ulaşmasına kadar geçen süreye bölünmesiyle elde edilir. Bu ölçümde nabız dalgasının kat ettiği mesafenin ölçümü için en güvenilir yöntem invaziv anjiyografik yöntem gibi gözükmele birlikte eko-kardiyografik olarak ölçülen aort çapı ve sfigomanometre ile ölçülen kan basıncı değerleri ile hesaplanan sonuçların

benzer olduğu bildirilmiştir (58). NDH referans değerleri genç santral arterler için 5 m/s olup yaşlı periferik arterlere doğru gidildikçe 15 m/s'ye kadar yükselmektedir. NDH'nın yaşlara göre dağılımı şekil 3'te gösterilmiştir. European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) 2007 kılavuzuna göre 12 m/s üzerindeki değerlerin özellikle orta yaş grubundaki hipertansif hastalarda arteriyel fonksiyonlarda önemli değişiklikleri yansıttığı düşünülmektedir.

Nabız dalga hızı, arteriyel sertliğin değerlendirilmesi ve yüksek kardiyovasküler risk altındaki hastaları tanımlamak için kullanılmaktadır. Ayrıca son dönem böbrek yetmezliği, hipertansiyon ve yaşlı hastalarda kardiyovasküler olayları öngörmeye bağımsız bir göstergedir (59).



Şekil 3. Nabız dalga hızının yaşlara göre dağılımı. 1- 60 yaş, 2- 45 yaş, 3-29 yaş

1.3.2.6. Artırma İndeksi (Augmentation Index)

Sol ventrikül ejeksiyonunu takiben periferden geri dönen dalganın oluşturduğu basınç aort kökünde basınç artışına neden olmaktadır, bu değişim artırma basıncı (AP) olarak tanımlanmaktadır. Geri dönen bu basınç dalgasının ölçülebildiği nokta ise artırma noktası olarak tanımlanır (60). Artırma indeksi (AIX) ; artırma noktasının matematiksel ifadesi olup artırma basıncının santral nabız basıncına oranı ile hesaplanmakta ve yüzde olarak verilmektedir (61). AIX sol ventrikül sistolik yüklenmesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir ve koroner arter hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi (62), diyabetik retinopati, kardiyovasküler olaylar ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili bulunmuştur (63). Hipertansiyon nedeniyle bir yılın üzerinde tedavi edilmiş hastalarda tedavi sonucunda oluşan AIX'deki değişiklik SV kitlesindeki değişiklik için güçlü bir gösterge olarak bulunmuştur. AIX SV ejeksiyonu, NDH, refleksiyon zamanı, arteriyel tonus, periferik yansıma bölgelerinin yapısı, kan basıncı, yaş, cinsiyet, boy ve kalp hızı gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Kalp hızında her 10 atım/dakikalık artış AIX'de yaklaşık %4 azalmaya neden olmaktadır (64).

1.3.3. Arteriyel Sertlik (Arterial Stiffness):

Birçok yeni çalışmada gösterildiği gibi arteriyel sertlik artışı erken mortalite için kuvvetli bir risk faktörüdür ve yaş, cinsiyet, sigara ve dislipidemi gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinden daha fazla klinik öneme sahiptir (65). Arteriyel sertliğin koroner arter hastalığı, diyabet, hipertansiyon ve tiroid hastalıkları gibi klinik durumlarda artmış olduğu gösterilmiştir. Aort sertliği santral ve periferik dolaşım arasında direnç uyumsuzluğuna neden olarak, nabız dalga hızında artma ve sonuçta yansıyan basınç dalgasının diyastolden sistole doğru kaymasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda SKB'de artma, DKB'de azalma ile nabız basıncında genişleme meydana gelmektedir. Ayrıca AP'deki artış, AIX ve NDH'de yükselmeye neden olmaktadır. Bunların sonucunda diyastolde koroner perfüzyon azalmakta ve mikrodolaşıma giden pulsatil enerji artmaktadır (57). Bu değişiklikler SVH ve koroner iskemide artış ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca arter sertliğinde artma sonucunda aterosklerotik plak rüptür riski de artmaktadır (66). Bundan dolayı,

arteriyel sertleşmenin değerlendirilmesi ve diğer risk faktörlerinin kontrolü kardiyovasküler olaylardan korunma ve erken tedavide önemlidir (65). Arteriyel sertlik 'esneklik' ve 'gerilebilirlik' azalması ile eş anlamlı olarak kullanılsa da bu iki kavramın aksine, direkt bir ölçüm metodu yoktur (67). Non-invaziv bir yöntem olan transtorasik ekokardiyografi ile aortun sistol ve diyastoldeki çap değişiklikleri, gerilim ve esnekliği ölçülebilir. Ancak bu indirekt bir değerlendirme sağlamakta olup arteriyel sertliğin direkt olarak ölçülmesi için çeşitli metotlar geliştirilmiştir. İnvaziv yöntemlerle olan bu değerlendirmelerde NDH, AIX hesaplanması gibi yöntemler mevcut olsa da altın standart karotis-femoral NDH ölçümü olarak belirtilmektedir (68). Aortik NDH ile ölçülmüş olan aort sertliği artışı son dönem böbrek yetmezliği, esansiyel hipertansiyon ve tip 2 DM hastalarında mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur. Yaşlı kişilerde arter sertliğinin değerlendirilmesinde NDH oldukça duyarlı bir gösterge iken, genç kişilerde arter yaşlanmasının değerlendirilmesinde AIX daha duyarlı olduğu düşünülmektedir (69).

1.3.3.1. Arteriyel Sertliğin İlişkili Olduğu Durumlar

1.3.3.1.1. Yaş:

Vasküler sistemde yaş ile ilişkili bir takım değişiklikler ortaya çıkar. Bu da kardiyovasküler hastalık gelişmesinde rol oynar. Bizim için majör problem yaşın kardiyovasküler sistemdeki etkilerinin hastalığa bağlı değişikliklerle karışabilmesidir. Yaşın, sol ventrikül önyükü ve kan basıncındaki etkileri adaptasyonda kritik rol oynar. Bu değişiklikler kan akımındaki değişikliklere, ateroskleroza, mikrovasküler bozukluklara katkıda bulunur. Arteriyel sistemin yapısında yaşa bağımlı değişiklikler yapısal ve fonksiyonel özellikler içerir. Yaşın etkileri arteriyel intimayı içerse de göze çarpan en önemli değişiklik mediadadır. Kollajen içeriği artar ve elastin bozulur. Yaş artmasıyla elastik lifler kaybolur, incelme ve kırılmalar gözlenir. Yaşlanmayla birlikte artmış elastaz aktivitesi hem elastinin parçalanmasına hem de içeriğinde bir azalmaya katkıda bulunur (70). Dejenere olan mediada kalsiyum depolanır. Arteriyel sertlik, santral damarlarda periferik damarlara göre daha fazla artar. Leorayd ve Taylor çalışmalarında insan damar duvarının viskoelastik özelliklerinin yaşla birlikte değiştiğini göstermişlerdir.

Betaadrenerjik medyatörlerin yaşla birlikte azalması vasküler tonus, vasodilatör kapasite ve damar kompliyansındaki değişikliklere katkıda bulunabilmektedir (71). Arter intimasındaki endotelden salgılanan dilatatör faktörlerin yaşa bağımlı azalması düz kas tonusunun azalmasına katkıda bulunabilir. Vasküler sertliğin artması, kompliyansın azalması yaşlı popülasyonda sol ventrikül kitlesinin artması ile sonuçlanır. Otopsi ve EKO ile yapılan kardiyak morfoloji çalışmalarında ilerleyen yaşla çeşitli derecelerde miyokardiyal hipertrofi gösterilmiştir. Adaptif sol ventrikül hipertrofisi de kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunmuştur.

1.3.3.1.2. Ateroskleroz:

Arteriyel kompliyanstaki değişiklikler aterosklerozla birlikte dökümanite edilmiştir. Farror ve arkadaşlarının maymunlarda yaptığı çalışmada aterosklerozun gelişmesiyle nabız dalga hızı ile saptanan aortik distensibilitenin azaldığı gösterilmiş, aterosklerozun gerilemesiyle aortik distensibilite düzelmiştir. Karşıt olarak insan aortasında yapılan in vitro çalışmada aterom içeren ve içermeyen örneklerde farklılık gösterilememiştir (72). Daha yeni çalışmalarda ultrason teknikleri kullanılarak plak bulunan koroner arterlerin fiziksel karakteristiklerindeki değişikliklerle birlikte duvar distensibilitesinin (belli bir basınç artışına karşılık gelen göreceli çap yada alan değişikliği) azaldığı gösterilmiştir. Bu durumun plağın büyüklüğü, intrinsik karakteristikleri ve tavrıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (72).

1.3.3.1.3. Hipertansiyon:

Hayvan ve insan otopsilerinde kronik hipertansiyon varlığında arter duvar kalınlaşması ve sol ventrikül hipertrofisi gösterilmiştir. Hipertansiyonda vasküler rezistansın artması damar yapısının değişmesi ile açıklanabilir. Media tabakasının kalınlığı artmakta ve lümen çapı azalmaktadır. Esansiyel hipertansiyon olan hastalarda antihipertansif tedavi damar yapısını nadiren normalleştirir. Damar duvar kalınlığının artması sonucu arteriyel kompliyans azalır, sertlik artar ve bunların sonucunda nabız basıncını artırır. Sistemik vasküler rezistans veya ortalama arteriyel basınca etki etmeksizin diyastolik kan basıncında azalma ve sistolik kan basıncında artma olmaktadır. Hipertansiyon sırasında arter düz kas hücre fenotipinde değişiklikler ortaya

çıkabilir. Bu değişiklikler mekanik ve kimyasal stimuluslar sonucu oluşmaktadır. Fenotipteki bu değişiklik immatüriteye doğru olup, düz kas hücre kontraktil özelliğinin kaybıyla ilişkilidir. Bu olayı ilginç olarak diüretik tedavi verilmesinin önlediği bu etkinin'de kan basıncı ve vasküler medial hipertrofidan bağımsız olduğu rapor edilmiştir (73). Sonuç olarak; hipertansiyon damar ve kalp yapısını etkilerken, sol ventrikül hipertrofisi gelecekteki kardiyovasküler olayların bağımsız belirleyicisidir.

1.3.3.1.4. Diabetes Mellitus:

Diyabet ile arterlerde fonksiyonel ve yapısal değişiklikler oluşmaktadır. Bu değişikliklere bağlı olarak kişilerde artmış mortalite ve morbidite gözlenmektedir (74). Anjiyografi ve otopsi çalışmalarında diyabetik hastalarda daha ciddi ve yaygın ateromatöz hastalık gözlenmiştir. Diyabet, damar yatağında arter duvarında konsantrik hiyalin kalınlaşması, bazal membran kalınlaşması ve doku proteinlerinin yıkımını içeren değişiklikler oluşturur. Bu değişiklikler arteriyel kompliyans ve sertliği değiştirmektedir. Monier ve arkadaşları insülin bağımlı hastalarda diyabetik olmayan kontrol grubuna göre arteriyel sertliğin arttığını göstermişlerdir (75). ARIC çalışmasında Tip 2 diyabetik hastalarda glikoz seviyesi ile karotis arterin artan sertlik değeri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (76).

1.3.3.1.5. Cinsiyet :

Sağlıklı bir kadında arteriyel sertlik menapozu kadar erkeklerinkinden düşük olma eğilimindedir; ancak postmenapozal dönemde kadın östrojen almaya başlamazsa aradaki fark tedricen azalır (77). Akut östrojen uygulanması aort sertliğini düzeltmekte ve koroner arter hastalıklı ya da hastalısız postmenapozal kadınlarda arter dalga yansımalarını düşürmektedir.

Kadınlar ve erkekler sadece hormonlar açısından farklı değildirler. Ayrıca ortalama kadın boyu erkeğin boyundan daha kısadır. London ve arkadaşları, kadınların elektif arteriyel sisteminin daha kısa olmasından dolayı, artış indeksinin daha büyük olduğu bildirilmiştir. Premenopozal kadınlarda bu zararlı etkiler, östrojenin yararlı etkileriyle telafi edilmektedir(78).

1.3.3.1.6. Boy :

Kısa boy yüksek sistolik basınç, yüksek nabız basıncı ve yüksek sıklık arteriyel stres anlamına gelmektedir. Kısa boylu kadınların da menopozdan sonra östrojenin yararlı etkileri azaldığı için artmış arteriyel sertliğe maruz kalıyor olabilirler. London ve arkadaşları son dönem renal yetmezlikli hastalarda kısa boyun, artmış sertlik indeksiyle ilgili en önemli faktör olduğunu göstermiştir (79).

1.3.3.1.7. Hormonal Durum :

Östrojen; premenopozal ve postmenopozal kadınlar ile hormon replasmanı alan ve almayan postmenopozal kadınların elastik arter özelliklerinin başlıca belirleyicisidir. Post menopozal dönemde arteriyel sertlik artmaktadır (80).

1.3.3.1.8. Genetik Faktörler:

Kardiyovasküler sistem regülasyonunda görev alan proteinleri kodlayan polimorfik genler üzerinde yapılan çalışmalar yüksek riskli hastaları belirleyebilir. Benetos ve arkadaşları renin- anjiyotensin- aldoosteron sisteminde, endotelin reseptörlerinde ve nitrik oksit sentazda genotipin rolünü değerlendirmiştir (81,82). Gen analizinde arteriyel sertliğin ölçülmesi için çift bölge tanımlanmıştır. Örneğin; değişik vasküler sertlik modelleri IGF-1, fibrillin-1, kollajen 1a1, endotelin A ve B reseptör, anjiyotensin tip 1 reseptör ya da anjiyotensin dönüştürücü enzim polimorfik genleri ile ilişkilidir.

1.3.3.1.9. Sigara:

Sigaranın arteriyel sertlik üzerindeki akut etkileri, düzenli sigara kullananlar üzerinde Kool ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır. Akut sigara içiminden sonra karotid ve brakial arter genişleyebilme yeteneğinin %7 ile %18 azaldığı ancak sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında uzun dönemde bazal farklılık olmadığı bildirilmiştir. Akut sigara içiminin aort genişleyebilme yeteneğini önemli ölçüde azalttığı Stefanadias ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur (83).

Aterosklerozun önlenmesi ve yeni erken tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ile ilişkili birçok araştırma yapılmaktadır. Endotel disfonksiyonu aterosklerozun erken fazında görülmektedir. Dolayısıyla endotel

disfonksiyonunun erken dönemde saptanması kalp ve damar hastalıklarının başlangıç aşamasında tespit edilmesi ile tanı, tedavi ve takipte yararlı olabilir. Arteriyel sertliği ölçen çalışmalar, kalp ve damar hastalıklarının erken dönemde saptanmasını sağlayan bazı parametrelerin varlığını ortaya koymuştur. Arteriyel sertliğin temel parametreleri NDH ve AIX. Arteriyel sertlik arttıkça NDH artar, nabız dalgası aort köküne normalden erken döner. Dolayısıyla sistolik kan basıncı ve NB artar. Aort nabız basıncı arteriyel sertliğin en basit belirleyicisidir. Artmış aortik nabız basıncı, yansımış erken dalgalarla birlikte sol ventrikül ve büyük arterlerin dolumunu artırır. Bu durum ventriküler ve arteriyel hipertrofi ile birlikte fibrozise yol açar. Arteriyel sertlik arttıkça aort NDH, aort AIX ve santral NB artmaktadır. Bu parametreler, araştırma ve klinik kullanım için önem kazanmaya devam etmektedir. Özellikle arteriyel sertliği girişim gerektirmeyen cihazlarla ölçmek klinik pratikte giderek yaygınlaşmaktadır.

Akromegali hastalarında büyüme hormonu ve IGF-1 düzeyinin arteriyel sertlikte artışa yol açtığı ve santral aortik basınç ile birlikte augmentasyon indeksi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma ile akromegali tanısı alan, tedavi ile kontrol altına alınan ve alınamaan olgularda arteriel sertliğin değerlendirilmesi planlandı.

2. HASTALAR VE YÖNTEM

2.1. Hastalar

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji polikliniğinde düzenli aralıklarla takiplerini yaptıran ve Mayıs 2015 – Ağustos 2015 tarihleri arasında ayaktan başvuran 53 akromegalik hasta alındı. Olguların 21'i aktif akromegali (AA), 32'si tedavi ile kontrol edilmiş akromegali (KA) hastalardı. Benzer yaş ve risk faktörü bulunan 20 olgu kontrol grubuna dahil edildi. Bu gruptaki bireyler akromegalik hastalar değildi ve aynı zamanda büyüme hormonu eksikliği olanlar dışlanmıştı. Kontrol grubunu oluşturan bireyler yaş ve cins açısından hasta grubu ile istatistiksel olarak benzer seçildi.

Aşağıdaki hasta grupları çalışmaya alınmamıştır:

- Kalp ritm bozukluğu
- Koroner arter hastalığı
- Ciddi kalp yetmezliği(NYHA klas III-IV)
- Kanser hastaları
- Major cerrahi ve travma geçiren hastalar(3 ay içinde)
- Ciddi Böbrek yetmezliği (krea. >2 mg/dL) veya karaciğer yetmezliği

(ALT>2x üst limit)

- Akut ya da kronik enfeksiyöz hastalıklar ya da otoimmün hastalıklar

2.1.1. Akromegali Tanısı

Hastalarda akromegali tanısı, klasik klinik özelliklerin varlığı ile birlikte, serum IGF- 1 düzeyinin yaşa göre normal aralığından yüksek olması ve 75 gram OGTT sonrası GH konsantrasyonlarının 1 µg/L (ng/mL)' üstünde sebat etmesi ile konuldu.

2.1.2. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Akromegali hastaları, daha önce konsensus kurallarınca tanımlanmış olan kür kriterleri açısından incelenerek hastalık aktivitesine göre aktif akromegali (AA) ve kontrol edilmiş akromegali (KA) olarak iki grupta sınıflandırıldı (44). OGTT sonrası GH düzeyleri 1 µg/L (ng/mL) altına inen ve

IGF-1 düzeyleri yaşa göre düzeltilmiş normal sınırlar içinde olan hastalar tedavi edilmiş / kontrol edilmiş akromegali grubuna dahil edildi. Aktif hastalık; IGF-1 düzeyinin yaş ve cinsiyete göre normalin üzerinde olması ve OGTT sonrası 2. saatte GH > 1 µg/L (ng/mL) olarak tanımlandı.

Çalışmada, kür kriterlerini sağlayan 32 hasta kontrol edilmiş akromegali grubunu oluşturdu. Ayrıca 4'ü yeni tanı almış akromegali hastası, 17'i devam etmekte olan hormon baskılayıcı tedaviye rağmen kür kriterlerini sağlamayan hastalar olmak üzere toplam 21 hasta da aktif akromegali grubuna dahil edildi.

2.2. Yöntem

2.2.1. Hastada İlk Klinik Değerlendirme

Tüm hastalar, tanı öncesi klinik belirtilerin süresi, takipte aldıkları tedaviler ve geçirilmiş hipofiz cerrahisi açısından sorgulandı. Hastalar, DM, HT, hiperlipidemi, obesite, sigara kullanımı gibi bağımsız kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirildi. Hipertansiyon tanısı için daha önceden tanı almış ve antihipertansif tedavi başlanmış olması kriteri alındı. Diyabet tanısı için hastanın daha önceden tanı almış olup medikal tedavi alıyor olması, hiperlipidemi tanısı için ESC dislipidemi kılavuzu kriterleri temel alındı

Hastaların boy (cm), vücut ağırlığı (kg), ölçülerek kaydedildi. Vücut ağırlığı / boy formülü ile vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı ve kg/m² olarak ifade edildi. Hastalığın tetkik ve tedavi sürecinde yapılan rutin tetkikler retrospektif olarak çalışmada kullanıldı. Çalışmaya zemin oluşturacak kan biyokimyası ile hemogramı içeren laboratuvar bilgileri eksiksiz olarak hasta dosyalarından tarandı. Ayrıca çalışmaya dahil edilen akromegali hastalarının GH ve IGF-1 düzeyleri düzenli poliklinik takiplerinde altı ayda bir çalışılmaktaydı.

2.2.2. Laboratuvar Ölçümleri

Tüm hastalarda;

- Rutin biyokimya değerleri
- Açlık plazma glukozu (mg/dL)
- Total kolesterol (mg/dL), trigliserid (mg/dL), HDL (mg/dL), LDL (mg/dL),

- GH (ng/mL), IGF-1 (ng/mL)
- Hemoglobin, trombosit, lökosit sayıları
- HGBA1c (mg/dL) değerleri dosyalar taranarak kaydedildi.

Total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL kolesterol düzeyleri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında Abbott Architect C16000 marka cihaz kullanılarak çalışıldı. Hemogram ise Sysmex XT-1800i marka cihaz ile çalışıldı. GH ve IGF-1 ölçümü İmmulite 2000 cihazı kullanılarak kemiluminesans immunometrik yöntemi ile yapıldı.

2.2.3. Arteriyel Sertlik Ölçümü

Hastalar endokrinoloji poliklinik kontrolü sonrası dış uyarılardan uzak duracak şekilde 15 dakika dinlendirildi. Aygıt ile basınç ölçümü yapıldıktan sonra manşon güncel olarak tespit edilen sistolik basınç değerinin üstünde şişirildi (en az 35 mmHg). Böylece brakial arter oklüzyonu gerçekleştirildi ve ölçüm süresi boyunca (ortalama 8-20 saniye) işlem koşulu olarak kan akımı durduruldu. Bu çok özel durumda (stop-flow condition) akımın durduğu yerde şişirilmiş manşonun üst sınırında brakial arterde bir membran oluşmaktadır. Santral basınç değişiklikleri ile erken (direkt P1) ve geç (geriye akseden P2) sistolik ve diyastolik dalgalar, oklüzyonun olduğu yere ulaştıklarında tıpkı pulsatil akıma sahip olan kanın bir zara vurması gibi membranda sezilir hale gelmektedir. Üst kol dokusu aktarıcı bir ortam gibi akan sıvının bası etkisiyle oluşan küçük fakat sezilebilir değişiklikleri deri ve manşon sınırı boyunca manşona aktarıp generalize hale gelmelerini sağlar. Bu küçük, zayıf basınç değişikliklerini arteriyografin yüksek çözünürlükteki basınç sensörleri sezebilecek güçtedir ve bunu takiben de özel bir tonometre ile bunlar güçlendirilip taranmaktadır. Tonometre aracılığıyla elde edilen sinyaller işlenmesi ile ölçülen AIX ve santral aort basıncı değerleri kaydedilmektedir.

Çalışmamızda arteriyel sertlik ölçümleri invaziv olmayan ve kardiyoloji anabilim dalının demirbaş cihazları arasında bulunan BP+ Central Blood Pressure CardioScope II cihazı ile brakial arterden yapılmıştır. Ölçülen nabız dalgasının iki komponenti, kalpten gelen atım dalgası ile periferdeki yansıma dalgası analiz edilmiştir.



Şekil 3: Arteriograf cihazı

2.3 İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenler sıklık, ortalama ya da ortanca şeklinde belirtilmiştir. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma ($X \pm SD$), normal dağılıma uymayan değişkenler ortanca ve çeyreklikler arası fark 25 ve 75 (IQR 25 ve 75) olarak verilmiştir. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov –Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Ortalama ve standart sapma ile verilen değerler için t-test ya da tek yönlü ANOVA, ortanca ile verilen değerler için Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Sıralı değişkenlerse ki-kare testi, Fischer exact testi ile analiz edildi. Sürekli değişkenler arasında ilişkiler korelasyon analizi ile değerlendirildi. İlişki katsayısı “r” ile, önemlilik değeri “p” ile ifade edildi. Kategorik değişkenler ile sürekli değişkenlerin ilişkisi student t testi ile değerlendirildi.

2.4 Araştırmanın Etik Yönu

Prospektif, kesitsel, tedavi müdahalesiz, tetkik müdahaleli, vaka kontrollü bir kohort çalışma yapıldı. Tüm olgulardan yazılı onam formu alındı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı.



3. BULGULAR

3.1. Hastaların ve kontrol grubu bireylerin demografik, temel klinik özellikleri ve klasik risk faktörleri

Çalışmaya daha önce tanımlanan hastalık aktivitesi kriterleri doğrultusunda 21 AA ve 32 KA hastası alındı. Kontrol grubu olarak aralarında DM veya HT tanısı olan 20 birey ile karşılaştırma yapıldı. AA grubundaki 21 hastanın 12'si (%57.1) kadın, 9'u (%42.9) erkek iken, KA grubundaki 32 hastanın 15'i (%46.8) kadın, 17'si (%53.2) erkek idi. Kontrol grubu ile her iki hastalık grubu arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Yaş ortalamaları aktif akromegali grubunda 45.5 ± 14.2 yıl, kür akromegali grubunda 48.7 ± 12.7 yıl idi ve kontrol grubu 39.5 ± 10.3 ile kıyaslandığında kontrol grubu istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha genç bireylerden oluşmaktaydı. Vücut kitle indeksi hem AA hem de KA grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p=0.03$) (Tablo 3).

Akromegali hastaları, medikal öyküleri, almakta oldukları tedavileri açısından incelendi. Aktif akromegali ve kür akromegali grubunda tedavi süreleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.85$). Değerlendirmeye alınma sürecinde 2 yeni tanı almış ve henüz cerrahi uygulanmamış hasta dışında tüm hastalara cerrahi uygulanmış olduğu görüldü. 54 akromegali hastasının 9'una radyoterapi uygulanmıştı. AA ve KA gruplarında radyoterapi ile tedavi açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0.78$). AA grubunda 11 (%52.2), KA grubunda 12 (%37.5) hasta somatostatin analogu kullanırken, AA grubunda 3 (%14.2), KA grubunda da ise 1 (%3.1) hastanın ayrıca dopamin agonisti aldığı görüldü. Alınan medikal tedaviler açısından gruplara bakıldığında, beklendiği gibi aktif akromegali grubunda ilaç kullanımı daha fazla idi ($p=0.03$). KA grubundan medikal tedavi alan hasta oranının daha düşük görünmesi, bu grupta tedavi edilmiş ve kür sağlanmış hastaların mevcudiyeti ile ilişkilendirildi.

Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri açısından iki akromegalik hasta ve kontrol grupları incelendi (Tablo 3). Aşikâr diabetes mellitus, AA

grubunda 11 (%52), KA grubunda 8 (%25) hastada mevcutken kontrol grubunda 5 (%25) bireyde görüldü. Üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.535$). Hipertansiyon; AA ve KA gruplarında sırasıyla 8 (%38) ve 10 (%31) hastada görülürken kontrol grubunda 5 (%25) bireyde izlendi. HT sıklığı açısından karşılaştırıldığında, her iki hastalığın oranının benzer olduğu izlendi ve istatistiksel olarak fark saptanılmadı ($p=0.665$). İki grup arasında diğer kardiyovasküler risk faktörü olan hiperlipidemi ve sigara kullanımı yönünden istatistiksel farklılık mevcut değildi ($p=0.54$). Obezite açısından bakıldığında AA grubunda 7 (%33), KA grubunda 7 (%21) hastada ve kontrol grubunda 1 hastada izlendi ve istatistiksel açıdan KA ve AA grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek sıklıkta saptandı ($p=0.03$).

Tablo 3: Olguların demografik, temel klinik özellikleri ve klasik risk faktörleri

	AA (n=21)	KA (n=32)	Kontrol (n=20)	P
Yaş (yıl)	45.5 ± 14.2	48.7± 12.7	39.5± 10.3	0.535
Cinsiyet (K/E)	12/9	15/17	9/11	0.665
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	29,3±4.1 ^b	29,4±4.5 ^c	24,5±3.6	0.003
Diabetes mellitus	8 (%38)	8 (%25)	5 (%25)	0.535
Hipertansiyon	11 (%52)	10 (%31)	5 (%25)	0.665
Hiperlipidemi	4 (%19)	8 (%25)	3 (%15)	0.76
Obezite	7 (%33) ^b	11 (%34) ^c	1 (%5)	0.003
Sigara	7 (%33)	7 (%21)	4 (%20)	0.544
Operasyon	20/21	31/32	-	0.474
İlaç kullanımı				
Somatostatin ananloğu	11	12	-	
Dopamin agonisti	3	1	-	
Growth hormon reseptör antagonisti	2	1	-	
TOPLAM İLAÇ KULLANIMI	16 (%76) ^a	14 (%46)	-	0.003
Radyoterapi	4/21	5/32	-	
Tedavi süresi (yıl)	7.8 ± 5.0	7.4± 3.9	-	0.85

AA: Aktif akromegali, KA: Kontrol edilmiş akromegali

a: AA ve KA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var (p<0.05)

b: AA ve Kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var (p<0.05)

c: KA ve Kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var (p<0.05)

3.2. Hastaların ve kontrol grubu bireylerin biyokimyasal parametrelerinin gruplar arasında dağılımı

Büyüme hormonu ve IGF-1 düzeyleri beklenildiği şekilde AA grubunda en yüksek değerde idi (GH düzeyi; AA: 2.37 (1.1-40.0) ng/mL, KA: 0.46 (0.06-0.99) ng/mL, Kontrol: 0.51 (0.43-1.63) ng/mL; $p<0.01$) Ayrıca, KA grubunda tedavi IGF-1 kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. (IGF-1 düzeyi; AA: 265 (91-982) ng/mL, KA: 206 (49-417)ng/mL, Kontrol: 157 (121-203) ng/mL $p<0.01$). Açlık plazma glukozu, AA grubunda hem KA grubu hem de kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (AA: 120.4 ± 23.7 mg/dL, KA: 105.2 ± 40.5 mg/dL, Kontrol: 99.6 ± 8.7 mg/dL $p<0.01$). Her iki hasta grubu, total kolesterol, HDLkolesterol, LDL-kolesterol düzeyleri açısından birbiriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, istatistiksel farklılık tespit edilmedi. Trigliserit düzeyi ise kontrol grubunda diğer akromegali hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (Trigliserit düzeyi AA: 136 (64-441) mg/dL, KA: 115(26-272) mg/dL, Kontrol: 187 (103-303) mg/dL; Kontrol vs AA, Kontrol vs KA, $p<0.01$). Her iki hasta grubu, hemoglobin düzeyi ve lökosit sayısı açısından birbiriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Trombosit sayısı hem aktif hem kontrol edilmiş akromegali grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu. (Trombosit sayısı AA: 286900 ± 64100 $10^3/uL$, KA: 297000 ± 48200 $10^3/uL$, Kontrol: 235000 ± 48200 $10^3/uL$ $p=0.06$) HgbA1c düzeyi ise aktif akromegali grubunda hem KA hem DE kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı [HgbA1c düzeyi AA: 6.1 (5.1-12.5) mg/dL KA: 5.6 (5.0-9.5) mg/dL, Kontrol: 5.5 (5.0-9.69) $p=0.0253$] (Tablo 4).

Tablo 4: Biyokimya parametrelerin gruplar arasında dağılımı

	AA (n=21)	KA (n=32)	Kontrol (n=20)	p
GH (ng/mL)	2.37 (1,1-40.0) ^b	0.46 (0.060.99) ^c	0.51 (0.431.63)	0.001
IGF-1 (ng/mL)	265 (91-982) ^{a,b}	206 (49-417) ^c	157 (121-203)	0.012
AKŞ (mg/dL)	120.4 ± 23.7 ^{a,b}	105.2 ± 40.5	99.6 ± 8.7	0.009
Total kolesterol (mg/dL)	189 (126-286)	178 (112-374)	176 (128-276)	0.66
HDL-kolesterol (mg/dL)	43.0±10.7	42.5±9.5	43.9±6.7	0.87
LDL-kolesterol (mg/dL)	115 (63-272)	114 (51-292)	112 (79-192)	0.79
Trigliserid (mg/dL)	136 (64-441) ^b	115 (26-272) ^c	187 (103-303)	0.001
Hemoglobin (mg/dL)	13.3±1.44	13.6±1.3	13.5±1.1	0.78
Lökosit sayısı (10 ³ /uL)	7757±1400	8128±1209	7705±1059	0.39
Trombosit sayısı (10 ³ /uL)	286900±64100 ^b	297000±48200 ^c	235000±48200	0.006
HgbA1c (mg/dL)	6.1 (5.1-12.5)	5.6 (5.0-9.5)	5.5 (5.0-9.6)	0.02

AA: Aktif akromegali, KA: Kontrol edilmiş akromegali, GH: Büyüme hormonu, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, AKŞ: Açlık kan şekeri, LDL: Düşük yoğunluklu lipoproteinler, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler, HgbA1c: Glukozillenmiş hemoglobin

a: AA ve KA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var (p<0.05)

b: AA ve Kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var (p<0.05)

c: KA ve Kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var (p<0.05)

3.3. Hastaların ve kontrol grubu bireylerin non-invaziv arteriyel sertlik parametreleri

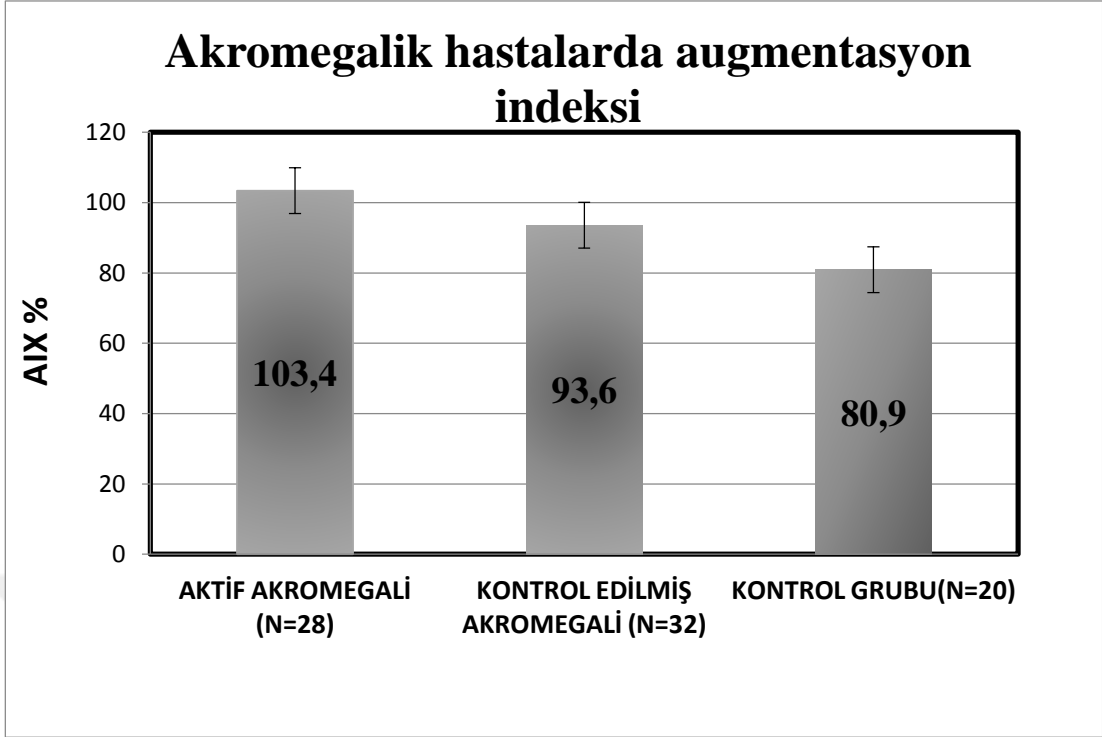
Akromegali hastalarında, kontrol grubuna kıyasla arteriyel sertlik parametrelerinde anlamlı farklılık olduğu saptandı ($p<0,05$). Parametrelere bakıldığında en yüksek değer aktif akromegali grubunda izlenmekle beraber kontrol edilmiş akromegali grubunda da değerlerin kontrol grubundan anlamlı derecede farklı olduğu görüldü (Tablo 5).

Tablo 5:Hastaların arteriyel sertlik parametreleri ve kan basıncı değerleri

	AA (n=21)	KA (n=32)	Kontrol (n=20)	p
AIX (%)	98 (74-145) ^{a b}	92 (75-126) ^c	79.5 (69-96)	0.001
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)	133.8±10.2 ^{a b}	129.9±9.5 ^c	125.5±11.3	0.04
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	84.4±8.2 ^b	83.2±8.7 ^c	77.3±10.7	0.03
Santral sistolik kan basıncı (mmHg)	123.5±10.1 ^{a b}	119.6±9.2 ^c	115.5±11.1	0.04
Santral diyastolik kan basıncı (mmHg)	88.5±9.5 ^{a b}	84.8±7.6 ^c	78.5±10.8	0.003

AA: Aktif akromegali, KA: Kontrol edilmiş akromegali, AIX: Augmentasyon indeksi
a: AA ve KA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var ($p<0.05$)
b: AA ve Kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var ($p<0.05$)
c: KA ve Kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var ($p<0.05$)

Arteriyel sertlik ölçümlerinden AIX gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak gruplar arasında farklı idi (AIX: AA: %98 (74-145) KA: %92 (75-126), Kontrol: %80.9 (69-96) $p=0.001$) (Şekil 4). AIX; AA grubunda en yüksek değerde idi. AIX, AA grubunda KA ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. AIX akromegali tedavi edilmiş KA grubunda da kontrol grubuna göre yüksekti (Tablo 5).

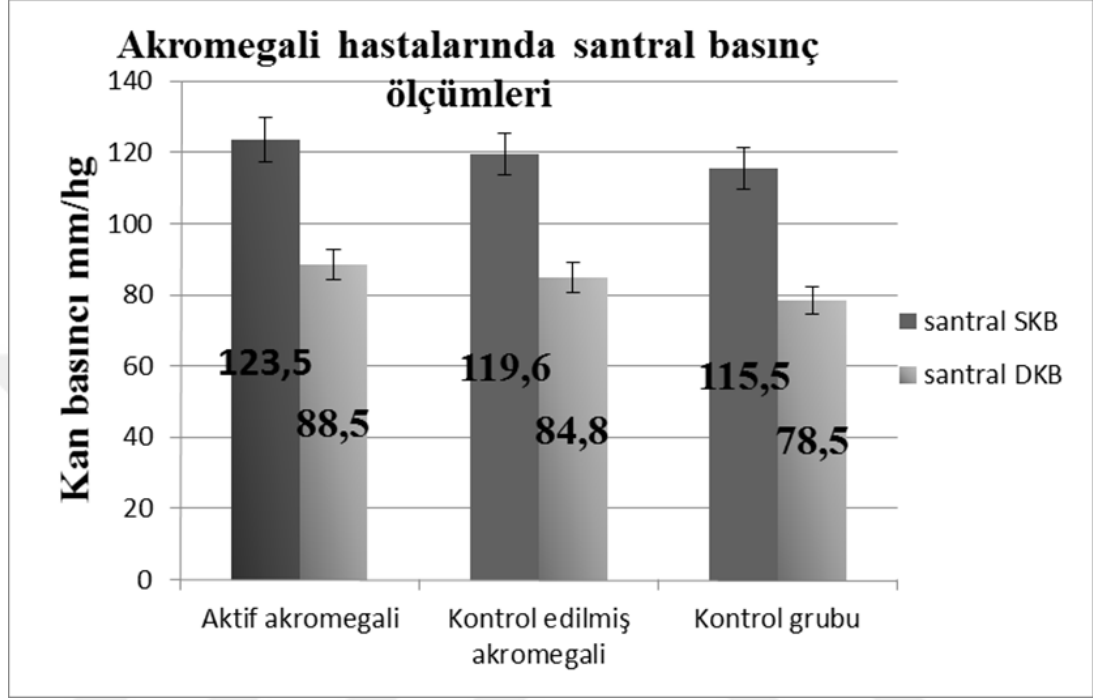


Şekil 4: Hastaların ve kontrol grubunun ortalama augmentasyon indeksi değerleri

Çalışmaya katılan akromegali hastalarında ve kontrol grubunu oluşturan bireylerde non-invaziv olarak brakial arterden ölçülen sistolik ve diyastolik kan basınçları istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı bulundu. (SKB/DKB; AA: $133.8 \pm 10.2 / 84.4 \pm 8.2$ mm/Hg KA: $129.9 \pm 9.5 / 83.2 \pm 8.7$ mm/Hg Kontrol: $125.5 \pm 11.3 / 77.3 \pm 10.72$ mm/Hg $p=0.001$). Sistolik kan basıncı aktif akromegali grubunda en yüksek değere sahipti, hem KA ve hem kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. KA grubunda ise kontrol grubuna göre daha yüksekti. Diyastolik kan basıncı ise kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Fakat AA ve KA grupları arasında fark saptanılmadı (Tablo 5).

Brakial arterden non-invaziv olarak ölçülen santral basınçlar değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. En yüksek değerler yine aktif akromegali grubunda izlenilmekle beraber en düşük değerler kontrol grubu bireylerde ölçüldü (Santral

SKB/DKB; AA:123.5±10.1/88.5±9.5 mm/Hg KA: 119.6±9.2/84.8±7.6mm/Hg
Kontrol: 115.5±11.1/78.5±10.8 mm/Hg p=0.001) (Şekil 5).



Şekil 5: Çalışma gruplarında ortalama santral sistolik ve diyastolik kan basınçları

Santral sistolik kan basıncı periferik sistolik kan basıncından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Diyastolik kan basıncı ise periferik ölçümlerde santral kan basıncı ölçümlerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

3.4. Hastalarda ve kontrol grubu bireylerde augmentasyon indeksi ile klinik özellikler ve laboratuvar parametrelerinin korelasyonu

Akromegali hastalarında ve kontrol grubu bireylerinde augmentasyon indeksi ile ilişkili olabileceği düşünülen laboratuvar değerleri ve diğer non-invaziv ölçülen arteriyel sertlik parametreleri arasında korelasyon varlığı araştırıldı (Tablo 6).

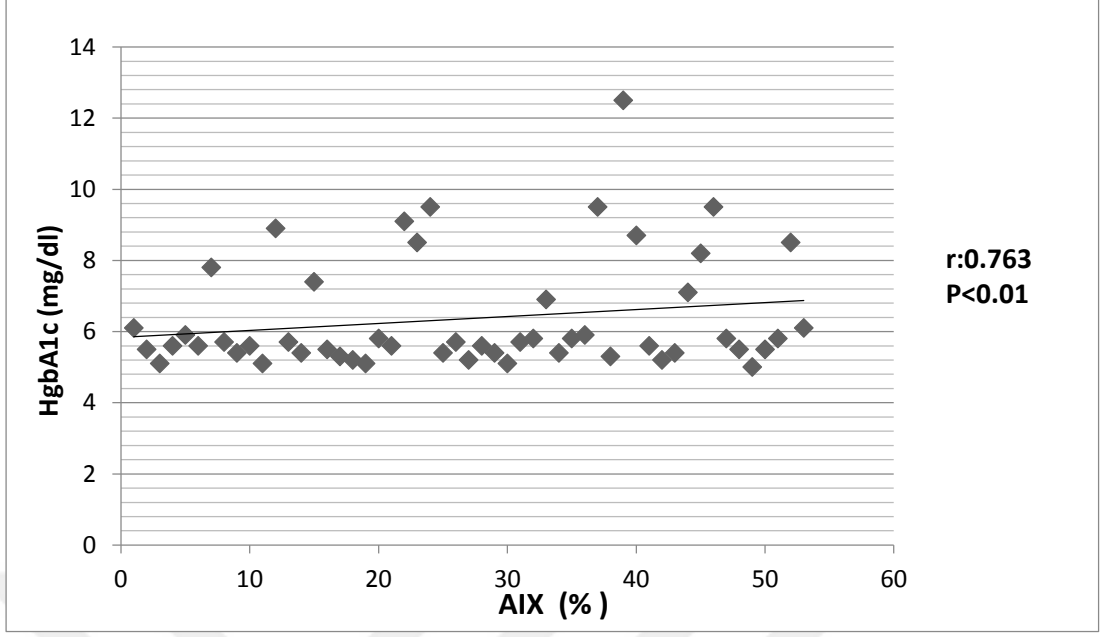
Tablo 6: Akromegali ve kontrol gruplarında augmentasyon indeksi ile çeşitli parametreler arasındaki ilişki

PARAMETRELER	AKTİF AKROMEGALİ (N=21)		KONTROL AKROMEGALİ (N=32)		KONTROL (N=20)	
	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
GH	0.067	p>0.05	0.524	p>0.05	0.148	p>0.05
IGF-1	-0.331	p>0.05	-0.347	p>0.05	0.074	p>0.05
AKŞ	0.410	p>0.05	0.159	p>0.05	0.535	P<0.01
Total kolesterol	0.066	p>0.05	-0.127	p>0.05	0.224	p>0.05
HDL-kolesterol	0.126	p>0.05	0.067	p>0.05	-0.097	p>0.05
LDL-kolesterol	0.175	p>0.05	-0.331	p>0.05	0.259	p>0.05
Trigliserid	-0.077	p>0.05	0.520	p>0.05	-0.066	p>0.05
Hemoglobin	0.166	p>0.05	0.066	p>0.05	0.026	p>0.05
Lökosit sayısı	-0.199	p>0.05	0.023	p>0.05	-0.074	p>0.05
Trombosit sayısı	0.802	p<0.01	0.719	p<0.01	-0.22	p>0.05
HgbA1c	0.763	p<0.01	0.656	p<0.01	0.660	p<0.01
Vücut kitle indeksi	0.355	p>0.05	0.126	p>0.05	0.495	p<0.01

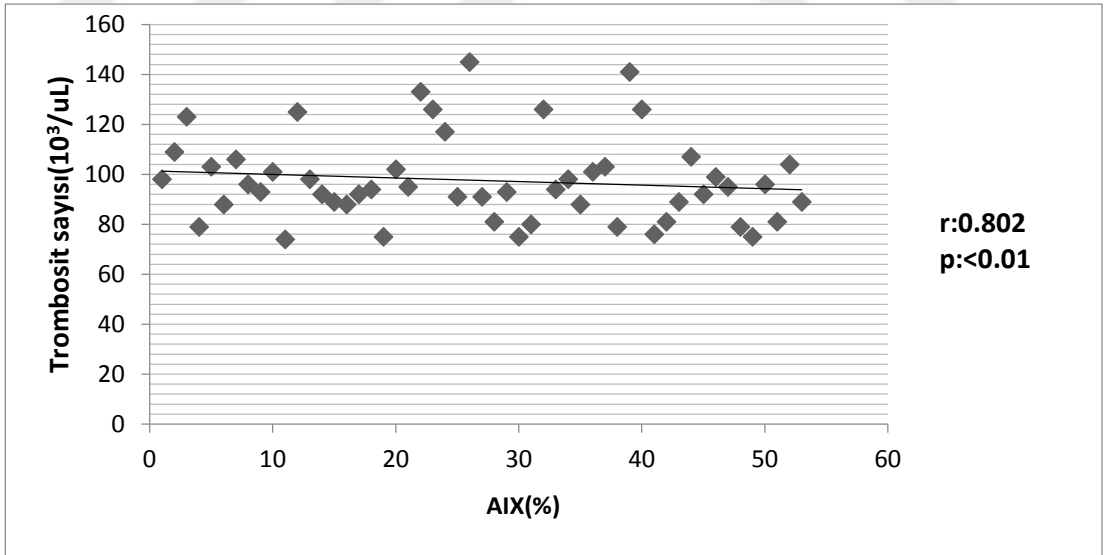
GH: Büyüme hormonu, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, AKŞ: Açlık kan şekeri, LDL: Düşük yoğunluklu lipoproteinler, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler, HgbA1c: Glukozillenmiş hemoglobin

Hem KA hem AA grup hastalarında: AIX ile GH, IGF-1, APG, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, hemoglobin, lökosit sayısı, vücut kitle indeksi arasında bir ilişki mevcut değildi.

Akromegali hastalarında korelasyon analizi incelendiğinde her iki hasta grubunda da augmentasyon indeksi ile HgbA1c ve trombosit sayısı arasında pozitif yönde güçlü koerlasyon saptandı [(HgbA1c AA r:0.763, p<0.01 KA r:0.656, p<0.01) (Trombosit sayısı AA r: 0.802 p<0.01 KA r:0.719 p<0.01] (Şekil 7-8)



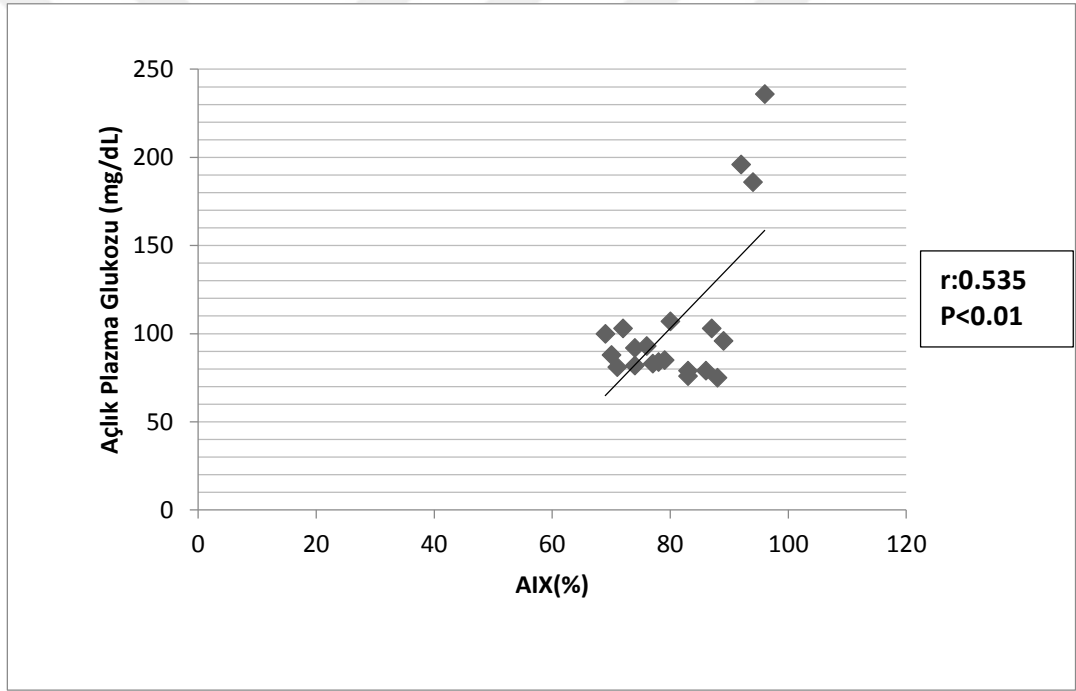
Şekil 7: Aktif akromegali hasta grubunda HgbA1c düzeyi ve augmentasyon indeksi ilişkisi



Şekil 8: Aktif akromegali hasta grubunda trombosit sayısı ve augmentasyon indeksi ilişkisi

Kontrol grubu bireylerde: AIX ile GH, IGF-1, Total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, Trigliserid, Hemoglobin, Trombosit sayısı, Lökosit sayısı, vücut kitle indeksi arasında bir ilişki mevcut değildi. Fakat APG, HgbA1c, vücut kitle indeksi arasında anlamlı korelasyon izlendi.

Kontrol grubunda korelasyon analizi incelendiğinde augmentasyon indeksi ile APG arasında pozitif yönde güçlü korelasyon saptandı (r: 0.535, $P<0.01$) (Şekil 6). Yine aynı grupta HgbA1c ile augmentasyon indeksi aralarında aynı yönde güçlü güçlü korelasyon saptandı (r: 0.660, $p<0.01$). Vücut kitle indeksi ile de augmentasyon indeksi arasında aynı yönde güçlü korelasyon saptandı (r: 0.796, $p<0.01$) (Tablo 6).



Şekil 9: Kontrol grubunda plazma açlık glukoz düzeyi ve augmentasyon indeksi ilişkisi

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Akromegali, ortaya çıkan kardiyovasküler sorunlar ve malignite sıklığında artış nedeniyle morbiditenin yanında mortalitenin de arttığı bir endokrin hastalıktır. Hastalarda yüksek GH ve IGF-1 düzeylerinin etkisi ile kalpte ve vasküler sistemde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ortaya çıkmaktadır (84). Kalpte ve vasküler yatakta; hipertansiyon, diabetes mellitus gibi faktörler yokluğunda ortaya çıkan bu özellikli değişiklikler hastalığın erken dönemlerinden itibaren ortaya çıkmaktadır, fakat bu değişikliklerin semptom olarak kliniğe yansımaları yıllar içinde gerçekleşmektedir. Bu durum, hastalığın kalp ve damar tutulumunun fark edilmeyip ilerlemesine yol açmaktadır. Akromegali hastalarında kardiyak semptomlar ortaya çıktıktan sonra, çoğunlukla kalpte ventrikül dilatasyonu ve periferik mikrodolaşım sistemi incelendiğinde, kapiller sayısında ve boyutunda azalma olduğu, kapillerler yerine daha çok düzensiz vasküler yapılaşma gibi geri dönüşümsüz değişikliklerin ortaya çıkmış olduğu kabul edilir. Kalp tutulumunun erken evrelerinde verilen küratif tedavi ile kardiyak disfonksiyonun gerilediği birçok çalışmada gösterilmiştir (4). Fakat vasküler yataktaki değişiklikler gerileme istenilen düzeyde olmamıştır, örneğin kür sağlanmış hasta grubu dâhil hastalarda insülin düzeylerinin yüksek olması nedeni ile IMT'daki artışın sebat ettiği bildirilmiştir. Primer hastalığın tedavisi yanında bu hastalarda sıklığı artmış olan diabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi müdahale edilebilir kardiyovasküler risk faktörlerinin de sıkı kontrolü gereklidir. Erken dönemde ortaya çıkan kardiyovasküler patofizyolojik ve yapısal değişiklikler sonucu endotel disfonksiyonu ve arteriyel sertlikte artış izlenmektedir. Akromegali hastalarında kardiyovasküler tutulumu erken asemptomatik fazda belirleyebilen bir yöntem ya da tetkik, bu hastalarda kardiyovasküler hastalıkların erken dönemde tanınmasını ve hastalık ilerlemeden gerekli önlemlerin alınmasını sağlayacaktır.

Çalışma popülasyonu bilinen yapısal kalp hastalığı olmayan akromegali olgularından ve kontrol grubu bireylerden oluşturulmuştur.

Hastalar, hastalık aktivitesinin kardiyak belirteçler üzerine etkisinin incelenebilmesi amacıyla aktif akromegali ve kür olmuş akromegali olarak iki gruba ayrılmıştır.

AA grubu özellikle diyastolik kan basıncında belirgin olmak üzere sistolik kan basıncında da kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Bu çalışmamızda aktif akromegali grubundaki hipertansiyon sıklığı (%52), ülkemizde tespit edilmiş olan hipertansiyon sıklığından (%31.8) belirgin olarak daha yüksektir (85). Hipertansiyon sıklığı akromegalide artmıştır ve artmış plazma hacmi, endotel disfonksiyonu, vasküler yatakta GH'unun direkt etkisi ile ortaya çıkan trofik etki gibi çeşitli faktörler etyopatogeneizde sorumlu tutulmuştur (86,87). Özellikle Folkow'un ortaya attığı hipotezde, akromegali hastalarında GH fazlalığı sonucu, periferik rezistans damarlarının duvarlarında kalınlaşma oluşmaktadır. Bunun sonucunda, periferik vasküler direnç artışı olmakta ve klinikte sistolik hipertansiyondan çok diyastolik hipertansiyon daha belirgin olmaktadır. Framingham kalp çalışmasında diyastolik hipertansiyonun 50 yaş altı popülasyonda en önemli kardiyovasküler belirteç olduğu ortaya konulmuştur. Bu sebeple, diyastolik hipertansiyonun daha ön planda görüldüğü akromegali hastalarında, diyastolik kan basıncının normal tutulması önemli bir tedavi hedefi olarak benimsenmelidir.

Santral aort basıncı ölçümü için birçok metod geliştirilmiştir. Bunlar invaziv ve non-invaziv metodlar olarak ikiye ayrılır. Non-invaziv yöntemler arasında aplanasyon tonometrisi, brakial arter üzerinden ölçüm yapan manşon temelli yöntem ve parmaktan ölçüm yapan fotopletismografik cihaz bulunmaktadır (85-87). Bizim çalışmamızda arteriyel sertlik ölçümü osilometrik metod ile üst kolda brakial arterden suprasistolik basınçta nabız dalgalarının tespiti analizi ile yapıldı. Kan basıncı ölçümüne benzer olarak yapılan ölçüm ile augmentasyon indeksi ve santral aort basınçları ölçüldü. Çalışmamızda santral SKB periferik değerlerden anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Santral diyastolik basıncı ortalaması periferik diastolik kan basıncı ortalamasından daha üksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. İleri yaş, kan basıncı yüksekliği, hiperlipidemi gibi arter sertliğini

artıran durumlar santral aort basıncını da artırmaktadır (88). Akromegali ise diğer sistemik hastalıklardan bağımsız olarak arteriyel sertliği etkilemekle beraber diyastolik santral aort basıncını da arttırmaktadır. Bizim çalışmamızda da diyastolik santral aort basıncı anlamlı olarak yüksek saptandı. Santral aort basıncı kardiyak output ve periferik vasküler direncin yanı sıra büyük damarların sertlik ve dalga yansımalarının süresi ve büyüklüğüyle de ilişkilidir. Akromegali hormonal mekanizmalardaki defisit nedeni ile vasküler yatakta yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olmaktadır. Büyük çaplı arterlerde değişiklikler sonucu akım hızlanmakta ve küçük çaplı arterlerdeki değişiklikler sonucu damar yatağındaki yansıma güçlenmektedir ve bunun sonucunda aorta akım daha hızlı ve güçlü şekilde yansımakta sonuç olarak diyastolik basınç ile augmentasyon indeksinde artış izlenmektedir. Santral ve periferik kan basınçları arasındaki fark yaşlanmayla veya arteriyel sertlik yapabilen diğer kardiyovasküler risk faktörleriyle birlikte azalmaktadır.

Diyabetes Mellitus dünyadaki erişkin nüfusun önde gelen mortalite ve morbidite nedenlerinden birisi olup akromegali hastalarında mortalite ve morbitidenin en önemli belirleyicilerinden biridir. Çalışmamızda, hastalığın aktif olduğu grupta diyabetes mellitus sıklığının (%38) daha fazla olduğu görülmektedir. Ayrıca AA grubu yanında KA grubunda da açlık plazma glukozu değerleri, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bozulmuş glukoz toleransı ve diyabetes mellitus akromegalide sık görülen klinik durumlardır. Farklı serilerde bozulmuş glukoz toleransı akromegali hastalarının %16-46 sında, aşikâr diyabetes mellitus ise %19-56'sında görülmektedir (89). Büyüme hormonunun insülin karşıtı etkileri sonucu karaciğerde ve periferik dokuda insülin direnci ve beraberinde hiperinsülinemi gelişmektedir. Major kardiyovasküler olay riskini arttıran diyabetes mellitus ve glukoz intoleransı, akromegali hastalarında tedavi ile büyük oranda geri döndürülebilmektedir. Fakat tedavi sonrası hastalarda hiperinsülinemi daha düşük düzeyde de olsa devam etmektedir (90).

Yağ doku kitlesi akromegali hastalarında azalmış, akromegali gibi insülin direnci ile ilişkisi olan GH yetersizliğinde artmıştır (91). GH ve insülin

direnci arasındaki ilişki net değildir. Olası mekanizmalardan biri GH uyarımlı lipolizin neden olduğu artan düzeyde serbest yağ asitleridir. Tip2 DM'de yağ doku ve özellikle visseral yağ depozitlerinin insülin direncinde merkezi role sahip olduğu bilinmektedir. Adipositokinlerin yağ doku tarafından salgı ve sentezi bu etkiye katkı sağlar. GH'nin kontrol deneklerine uygulanımı hiperinsülinemi, periferik dokularda bozulmuş insülin ve glukoz intoleransına neden olmaktadır. GH yetmezliği olan yetişkinlerde, GH replasmanı ve normal kişilerde düşük dozda GH ile insülin duyarlılığında bir azalma olduğu rapor edilmiştir (92).

Catena ve ark. yaptığı çalışmada non-diyabetik olan fakat hipertansif seyreden hastalarda hiperglisemi olmasa bile mevcut insülin rezistansı ve hiperinsülinemi ile artmış aortik sertliğin ilişkili olduğunu göstermiştir (93). Bizim çalışmamızda da yapılan alt grup analizinde hipertansif akromegali hastalarında augmentasyon indeksi ve santral aort basıncı ölçümleri kontrol grubu ve diğer alt gruplardan yüksek bulunmuştur. Catena ve arkadaşlarının çalışması bizim verilerimizi desteklemektedir.

Kobayashi ve ark. yaptığı çalışmada insülin değerlerinin yüksek olduğu insülin rezistansı gelişmiş hastalarda, AIX yüksek saptanmakla beraber; postprandiyal hiperglisemi gibi kan glukozunun ataklar halinde yükseldiği durumlarda; bazal AIX'te hecmeler halinde değişiklik olduğu saptanmış (94). Bizim çalışmamızda da ise kontrol grubu bireylerde plazma glukozu ile augmentasyon indeksi arasında güçlü korelasyon izlendi.

American Diyabetes Association (ADA) diyabetik hastalarda uzun dönem glisemik kontrolü takibi için kan HgbA1c'yi önermektedir. Kanımızdaki alyuvarlar görevi oksijen taşımak olan hemoglobin isimli maddeyi içerirler. Dolaşıma katılan alyuvarların ömrü ortalama 120 gündür. Alyuvarlarda bulunan hemoglobin, kan şekere maruz kaldığında glikozillenme denilen bir reaksiyon gerçekleşir. Alyuvarların ömrü olan 120 gün boyunca, hemoglobinin glikozillenme oranı kan şekeri değerlerine paralel olarak artar. HgbA1c testi de yukarıda bahsedilen glikozillenme oranını ölçmektedir. Kan şekeri değerleri yüksek seyrettikçe, hemoglobin moleküllerinin glikozillenme oranı da artar ve dolayısıyla hemoglobin A1c seviyesi artar. Sonuç olarak

HgbA1c kısa dönemli kan şekeri değişikliklerinden etkilenmez ve bize tahlilden önceki 3-4 aya ait kan şekeri profili hakkında fikir verir. Lee ve ark. yaptıkları çalışmada arteriyel sertlik ile HgbA1c seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (95). Bizim çalışmamızda da aktif akromegali grubunda HgbA1c 6.1 mg/dl bulundu ve diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Ayrıca yapılan korelasyon analizinde hem akromegali olan grupta hem de kontrol grubunda HgbA1c düzeyi ile AIX ve diğer arteriyel sertlik parametresi olan santral basınçlarda güçlü ilişki saptandı. Yine Seet ve arkadaşlarının çalışması bizim sonuçlarımızı desteklemektedir.

Çalışmamızda akromegali hasta grubunda vücut kitle indeksi ortalaması kontrol grubundan anlamlı derecede fazla saptandı. Ortalama değerleri aşırı kilolu sınırında izlendi. Risk faktörleri açısından bakıldığında obezite sıklığı akromegali grubunda kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek saptandı. Literatüre bakıldığında ise akromegali hastalarında vücut kitle indeksinin anlamlı olarak kontrol gruplarında yüksek bulunduğu göze çarpmaktadır. Xiaopeng Guo ve arkadaşlarının akromegali hastalarında yaptığı çalışmada VKİ ile sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyon arasında korelasyon olduğu saptandı (96).

Çalışmamızda diğer bulgulardan biri de trombosit sayısı değişkenliği idi. Gruplar arasında bakıldığında en yüksek trombosit sayısı ortalaması KA grubunda saptandı. Yine AA grubunda kontrol grubundan yüksek bulundu. Hastalığın aktivitesi ile trombosit sayısı arasındaki ilişki varsayıldığında IGF-1 ile trombosit arasında korelasyon saptanmadı. Ayrıca AA grubunda yani hastalığın aktif olduğu grupta trombosit sayısı KA grubundan daha düşük saptandı. İki bulgu da akromegalide aktif hastalık ile trombosit sayısı arasından ilişki varsayımını desteklememektedir. Diğer yandan arteriyel sertlik parametreleri ile trombosit sayısı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde literatürde daha önce korelasyonu gösteren çalışma bulunamadı fakat çalışmalarda trombosit sayısı ortalamalarına bakıldığında akromegali grubu ortalaması genellikle yüksek saptandığı görüldü. Literatürde, akromegalide hastalık aktivitesi ile ortalama trombosit hacmi arasında ilişki olduğunu

gösteren çalışmalar mevcuttur. Trombositler ateroskleroz ve akut komplikasyonlarının gelişiminde anahtar rol oynamaktadır. Trombositlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri, trombosit büyüklüğü ile alakalıdır. Büyük yapıdaki trombositler metabolik olarak daha aktiftir (97). Küçük olanlara göre daha fazla alfa granül ve daha fazla platelet kaynaklı maddeler içermekte olup adezyona ve agregasyona daha yatkındırlar (98). Trombosit büyüklüğü, intrasellüler kalsiyum düzeyinde, tromboksan A2 sentezinde, serotonin ve alfa-tromboglobülin salınımında ve adezyon molekülü ekspresyonunda artma gibi trombosit aktivasyon göstergeleri ile ilişkilidir (99). Büyük trombositlerin daha aktif olmasından ötürü trombosit hacmi, trombosit fonksiyonlarının belirleyicilerinden biridir. Daha büyük trombosit hacmini gösteren artmış ortalama trombosit hacmi, trombosit fonksiyonlarının ve aktivasyonunun göstergesi olarak değerlendirilmekte ve artmış kardiyovasküler hastalık riskinin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ülkemizde Ünübol ve ark'nın yaptığı çalışmada ortalama trombosit hacmi ile hem IGF-1 düzeyi hem de AIX arasında korelasyon izlenilmiştir. Üçler ve arkadaşlarının yaptığı diğer çalışmada ise akromegali tedavisi ile ortalama trombosit hacminde düşüş ve aynı zamanda arteriyel sertlik parametrelerinde düzelme sağlanmış.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından biri akromegali hastaları GH düzeyleri ve hastalık süresi gibi parametreler açısından heterojenite göstermesidir. Diğer yandan olgu sayısının azlığı da önemli kısıtlılık sayılabilir. Çalışmamızın başlangıcında hedefimiz GH ve IGF-1 düzeyleri ile arteriyel sertlik parametreleri arasında korelasyonu saptamaktı. Akromegali hastalarında gruplar arasında hormonların ortalamaları arasında farklılık saptamakla beraber korelasyon açısından ilişki saptayamadık. Bunun nedeni olarak ise hastalarda çalışılan dinamik test olan OGTT uygulamasındaki zorluklar nedeniyle hastalığın tanı ve takibinde kullanılan IGF-1 ve GH düzeylerinin hastalığın aktivitesini tam yansıtamaması olarak düşündük.

Akromegali tanısı ve takibinde oldukça sık kullanılan dinamik biyokimyasal test OGTT'dir. Sağlıklı bireylerde GH OGTT'ne yanıt olarak baskılanır ancak bu baskılanma akromegaliklerde gözlenmemektedir. 75 g oral glukoz yüklemesi sonrası 30., 60., 90., ve 120. dakikalarda bakılan en

düşük BH serum düzeyinin referans değerlere göre değerlendirilmesi hastalığın tanısı ve takibi açısından oldukça önemlidir. Ancak pratikte bu testin uygulanması ile bir takım sorunlar yaşanmaktadır. Büyüme hormonu reseptör antagonisiti alan hastalarda sadece IGF-1 ölçümü yapılması önerilmektedir (100). Çok merkezli bir çalışmada OGTT sonrası en düşük BH sonuçlarının %30'unun gerçek tanı ile tutarsız olduğu bildirilmiştir (101). Bazı vakalarda IGF-1 ve GH düzeyleri belirgin yüksekken OGTT'ne ihtiyaç olmayabileceğini belirten yayınlar olduğu gibi, medikal tedavi alan hastalarda hastalığın aktivitesini belirlemek için OGTT'nin kullanılmasının uygun olmayabileceğini belirten yayınlar da mevcuttur (102).

Büyüme hormonu ve IGF-1 değerleri arasındaki çelişki aydınlatılmadığı müddetçe en düşük GH değeri ile IGF-1 düzeyinin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (103). Akromegali hastalarında ve sağlıklı bireylerde GH ve IGF-1 düzeyleri birbiriyle korelasyon göstermektedir. Ancak tedavi sonrası hastaların %30'luk bir kesiminde GH ve IGF-1 düzeyleri arasında uyumsuzluk bildirilmiştir. Bu olguların büyük çoğunluğunda GH normalken IGF-1 yüksek, daha az bir kısmında ise IGF-1 normalken GH yüksektir. Bariz uyumsuz sonuçların bir nedeni GH için rastlantısal ya da dinamik testler esnasında yetersiz GH örnekleme ya da tetkik standardizasyonunda yetersizlik olabilir. Bununla birlikte GH ve IGF-1 arasında uyumsuzluğa neden olabilecek diğer nedenler arasında hormonun yarılanma ömrü, pulsatil salınım, yaş, komorbidite ve genetik farklılıklar sayılabilir. Radyoterapinin, pulsatil salınım yerine daha kararlı GH sekresyonuna neden olması nedeniyle radyoterapi sonrasında IGF-1 düzeyi yüksek olmasına rağmen normal GH düzeyleri görülebileceği bildirilmiştir (104) Postoperatif testlerinin zamanlamasındaki hataların da bariz uyumsuz sonuçlar doğurabileceği unutulmamalıdır. İnsulin like growth factor-1'in, uzun yarılanma ömrü ve IGF-1'i düzenleyen diğer faktörler nedeniyle normal seviyelere inmesi ameliyattan sonra birkaç ayı bulabilir. Operasyondan 3-6 ay sonra IGF-1 düzeyinin yüksek seyrettiği durumlarda ileri test olarak OGTT'ne GH cevabı veya multipl GH örnekleme (iki saatten uzun bir sürede üç-beş defa) uygulanması önerilmektedir (104).

Sonuç olarak; tedavi alan ve almayan akromegalili hastalardaki arteriyel sertliğin değerlendirildiği çalışmamız sonucunda; hem AA grubunda hem de KA grubunda arteriyel sertliğin göstergesi olan AIX ve santral kan basıncının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık. Sonuçlar akromegalili hastalarda tedavi ile artmış arteriyel sertliğin gerilemediğine işaret etmektedir.



5. KAYNAKLAR

1. Anat BS, Shlomo M. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008;37:101-22.
2. Lane JA, Laws ER. History of acromegaly. Wass J, ed *Handbook of acromegaly* 2001; Bristol, UK: Bioscientifica:1-16.
3. Melmed S. Medical Progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 2006;355(24):2558-73.
4. Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. *Lancet* 2016;(16)30053-8.
5. Dineen R, Stewart PM, Sherlock M. Acromegaly Review 2016 08:1426-34
6. Renehan AG, Shalet SM. Acromegaly and colorectal cancer: risk assesment should be based on population based studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;69:1887-1909
7. McNally RS, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2730- 34.
8. Orme S, McNally RS, Cartwright RA. Current therapies and mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;83:2730-34.
9. Ho KY, Veldhuis JD, Johnson ML. Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. *J Clin Invest* 1998;12:968-75.
10. Freda PU, Reyes CM, Naruzzaman AT. Basal and glucose supressed GH levels less than 1 microgram/L in newly diagnosed acromegaly. *Pituitary* 2003;6:175-180.
11. Erbas T. Akromegali. TEMD Hipofiz Çalışma Grubu, Hipofiz hastalıkları tanı tedavi ve izlem kılavuzu, genişletilmiş ve güncelletirilmiş 3. Baskı. 2008;16-21.
12. Cook D. AACE medical guidelines for clinical practice fort the diagnosis and treatment of acromegaly. *Endoc Pract* 2004;10:213-24.
13. Colao A. GH, IGF-1 axis and cardiovascular system: Clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(3):347-58.
14. Mathews LS, Enberg B, Norsstedt G. Regulation of rat GH gene expression. *J Biol Chem* 1999;17:9905-10.
15. Freestone NS, Ribaric S, Mason WT. The effect of IGF-1 on adult rat cardiac contractility. *Molec Cell Biochem* 1996;163:223-29.
16. Denti L, Annovi V, Cattadori E. IGF-1 as a predictor of ischemic stroke outcome in elderly. *Am J Med* 2004;117:312-17.
17. Colao A, Di Somma C, Vitale G, et al. Influence of GH on cardiovascular health and disease. *Treat Endocrinol* 2003;347-56.
18. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, et al. Growth hormone and heart. *Clin Endocrinol* 2001;54:137-54.
19. Kahaly G, Olshausen KV, Boor S, et al. Arythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J* 1992;13:51-56.
20. Colao A, Spinelli L, Marcullo P, et al. High prevalance of cardiac valve disease in acromegaly: an observational analytical prospective case control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3196-201.

21. Frustaci A, Chimenti C, Setoguchi M, et al. Cell death in acromegalic cardiomyopathy. *Circulation* 1999;99:1426-34
22. Colao A, Spinelli L, Cuocolo A et al. Cardiovascular consequences of early onset growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3097-104.
23. Colao A, Baldelli R, Marzullo P et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:193-99
24. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, et al. Impact of patient's age and disease duration on cardiac performance in acromegaly: a radionuclide angiographic study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;84:1518-23
25. Lie JT, Grossman SJ. Pathology of heart in acromegaly. *Am Heart J* 1980;100:41-52.
26. Ohtsuka H, Kamiya I, Aizawa T. Hypertension in acromegaly: Hereditary hypertensive factor produces hypertension by enhancing IGF-1 production. *Endocr J* 1995;42:781-87.
27. Davies DL, Beastal GH, Teasdale GM. Body composition, blood pressure and the renin angiotensin system in acromegaly before and after treatment. *J Hypertens* 1995;3:413-15.
28. Bondanelli M, Ambrosio MR, Franceschetti P, et al. Diurnal rhythm of plasma catecholamines in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2458-67.
29. Schiavon F, Maffei P, Martini C, et al. Morphologic study of microcirculation in acromegaly by capillaroscopy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3151-55.
30. Colao A, Spezia S, Marzullo P, et al. Increased arterial intima media thickness by B-M mode Doppler Ultrasonography. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:515-24.
31. Colao A, Ferone D, Marzullo P. Systemic complications of acromegaly: Epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 2004;25(1):102-52.
32. Minniti G, Morani C, Jaffrain ML, et al. Marked improvement in cardiovascular function after successful transsphenoidal surgery in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:307-13.
33. Maison P, Tropeano AI, Macquin P, et al. Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1743-47.
34. Colao A, Marzullo P, Cuocolo A, et al. Reversal of acromegalic cardiomyopathy in young but not in middle aged patients after 12 months of treatment with the depot long acting somatostatin analogue octreotide. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:169-76.
35. Battegay E, Lip G, Bakris G. Hipertansiyonda Vasküler Fonksiyon: Endotel Kaynaklı Faktörlerin Rolü. Hipertansiyon Temelleri ve Uygulama. Edited by Kozan Ö. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık. 2009;99-118.
36. Önder Remzi, Barutcuoglu Burcu. Endotel. İyi isler Matbaası. 2005.
37. Lefer AM, Lefer DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischaemia-reperfusion. *Cardiovasc Res* 1996;32(4):743-51.

38. Pothula A, Serebruany VL, Gurbel PA, et al. Pathophysiology and therapeutic modification of thrombin generation in patients with coronary artery disease. *Eur J Pharmacol* 2000;402(1-2):1-10.
39. Lerman A, Burnett JC. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation* 1992;86:12-9.
40. Galle J, Quaschnig T, Seibold S, et al. Endothelial dysfunction and inflammation : what is the link? *Kidnet Int Suppl* 2003;84:45-49.
41. Roquer J, Segura T, Serena J, et al. Endothelial dysfunction, vascular disease and stroke: the ARTICO study. *Cerebrovasc Dis* 2009;1:25-37.
42. Egashira K. Clinical importance of endothelial function in arteriosclerosis and ischemic heart disease. *Circ J* 2002;66(6):529-33.
43. Esper RJ, Nordaby RA, Vilarino JO, et al. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol* 2006;23:5-14.
44. St John Sutton M. Aortic stiffness: a predictor of acute coronary events? *European heart journal* 2000;21(5):342-4.
45. McVeigh GE, Bratteli CW, Morgan DJ, et al. Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: aging and arterial compliance. *Hypertension* 1999;33(6):1392-8.
46. Korotkov NS. Concerning the problem of the methods of blood pressure measurement. *Journal of hypertension* 2005;23(1):57-63.
47. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *The American journal of cardiology* 2012;109(5):685-92.
48. Sung J, Choi SH, Choi YH, et al. The relationship between arterial stiffness and increase in blood pressure during exercise in normotensive persons. *Journal of hypertension* 2012;30(3):587-91.
49. Morgan T, Lauri J, Bertram D, et al. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *American journal of hypertension* 2004;17(2):118-23.
50. Wilhelm B, Weber MM, Kreisselmeier HP, et al. Endothelial function and arterial stiffness in uncomplicated type 1 diabetes and healthy controls and the impact of insulin on these parameters during an euglycemic clamp. *Journal of diabetes science and technology* 2007;1(4):582-9.
51. Vishram JK, Borglykke A, Andreassen AH, et al. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the Monica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension* 2012;60(5):1117-23.
52. Garcia-Palmieri MR, Crespo CJ, Mc Gee D, et al. Wide pulse pressure is an independent predictor of cardiovascular mortality in Puerto Rican men. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases* 2005; 15(1):71-8.
53. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, et al. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999;281(7):634-9.
54. Voors AA, Petrie CJ, Petrie MC, et al. Low pulse pressure is independently related to elevated natriuretic peptides and increased mortality in advanced chronic heart failure. *European heart journal* 2005;26(17):1759-64.

55. McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, et al. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. *Hypertension* 2006;48(4):602-8.
56. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107(22):2864-9.
57. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004;43(6):1239-45.
58. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, et al. Distensibility of the ascending aorta in coronary artery disease and changes after nifedipine administration. *Chest* 1994;105(4):1017-23.
59. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003;34(5):1203-6.
60. Kingwell BA, Gatzka CD. Arterial stiffness and prediction of cardiovascular risk. *Journal of hypertension* 2002;20(12):2337-40.
61. Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, et al. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? *Mayo Clinic proceedings* 2010;85(5):460-72.
62. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004;109(2):184-9.
63. Weber T, Auer J, O'Rourke M F, et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *European heart journal* 2005;26(24):2657-63.
64. Williams B. Pulse wave analysis and hypertension: evangelism versus scepticism. *Journal of hypertension* 2004;22(3):447-9.
65. Kim JH, Oh SJ, Lee JM, et al. The effect of an Angiotensin receptor blocker on arterial stiffness in type 2 diabetes mellitus patients with hypertension. *Diabetes & metabolism journal* 2011;35(3):236-42.
66. Leung MC, Meredith IT, Cameron JD. Aortic stiffness affects the coronary blood flow response to percutaneous coronary intervention. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2006;290(2):624-30.
67. Hughes SM, Dixon LJ, McVeigh GE. Arterial stiffness and pulse wave velocity: problems with terminology. *Circulation* 2004;109(2):e3.
68. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European heart journal* 2006;27(21):2588-605.
69. McEniery CM, Hall IR, Qasem A, et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) *Journal of the American College of Cardiology* 2005;46(9):1753-60.
70. Stout RW. Aging and atherosclerosis *Age Aging*. 1987;16:65-72.
71. Walsh RA. Cardiovascular effects of aging process. *Am J Med*. 1987;82:34-40.
72. El-Tamimi H, Mansour M, Wargovich TJ, et al. Constrictor and dilator responses in intracoronary acetylcholine in adjacent segments of the same coronary artery in patients with coronary disease. *Circulation* 1994; 89:45-51.

73. Contard F, Abbelkarim S, Glukhova M, et al. Arterial smooth muscle cell phenotype in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1993;22:666-72
74. Joannides R, Richard V, Haefeli WE, et al. Role of basal and stimulated release of nitric oxide in the regulation of radial artery caliber in humans. *Hypertension* 1995;26:327-31.
75. Monnier VM, Wishvanath V, Frank KE, et al. Relation between complications of type 1 diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence. *N Engl J Med* 1986;314:403-8.
76. Salomaa V, Riley W, Kark JD, et al. Non-insulin dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness index. *Circulation* 1995;91: 1432-43.
77. Lehmann ED, Gosling R, Sonksen P. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabet Med* 1992;9:114-119.
78. Rajkumar C, Kingwell BA, Cameron JD, et al. Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women. *JACC* 1997; 30:350-56.
79. London GM, Guerin A P, Pannier B, et al. Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure. *Hypertension* 1995;26:514-19.
80. Poppas A, Shroff SG, Korcarz CE, et al. Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy. *Diabet Med* 1992; 9:114 -19.
81. Benetos A, Gautier S, Ricard S, et al. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin 2 type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation* 1996;94:698-703.
82. Dart AM. Determinants of arterial stiffness in chinese migrants to Australia. *Atherosclerosis* 1995;117:263-272.
83. Stefanadis C, Tsiamis E, Ulachopoulos C, et al. Unfavorable effect of smoking on the elastic properties of the aorta. *Circulation* 1997;95:31-8.
84. Marvan D, Komajda M, Grimaldi A. Cardiac hypertrophy and function in asymptomatic acromegaly. *Eur Heart J* 1999;12:666-72.
85. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with 'normal' coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;293:477-84.
86. Kaski JC, Chester MR, Chen L, et al. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris. The role of complex stenosis morphology. *Circulation* 1995;92:2058-65.
87. Tofler GH, Muller JE. Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies. *Circulation* 2006;114:1863-72.
88. Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, et al. Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326:287-91.
89. Kreze A, Mikulecky M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. *Braz J Med Biol Res* 2001 43:1429-33.
90. Wass JAH, Cudworth AG, Besser GM. An assessment of glucose intolerance in acromegaly and its response to medical treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980;12:53-9.

91. Silha J, Krsek M, Hana V, et al. Perturbations in adiponectin, leptin and resistin levels in acromegaly: lack of correlation with insulin resistance. *Clinical Endocrinology* 2003;58: 736-42.
92. Rosenfalck AM, Maghsoudi S, Fisker S, et al. The Effect of 30 Months of Low-Dose Replacement Therapy with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) on Insulin and C-Peptide Kinetics, Insulin Secretion, Insulin Sensitivity, Glucose Effectiveness, and Body Composition in GH-Deficient Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 4173-81.
93. Catena C, Colussi G, Frangipane A, et al. Carotid artery stiffness is related to hyperinsulinemia and insulin-resistance in middle-aged, non-diabetic hypertensive patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015 Oct;25(10):968-74
94. Kobayashi R, Yoshida S, Okamoto T, et al. Arterial stiffness after glucose ingestion in exercise-trained versus untrained men. *Appl Physiol Nutr Metab* 2015;vv27:1151-6
95. Lee YH, Shin MH, Choi JS, et al. HgbA1c is significantly associated with arterial stiffness but not with carotid atherosclerosis in a community-based population without type 2 diabetes: The Dong-gu study. *Atherosclerosis* 2016;01:21-30
96. Xiaopeng Guo, Lu Gao, Shuo Zhang, et al. Cardiovascular System Changes and Related Risk Factors in Acromegaly Patients: A Case-Control Study. *International Journal of Endocrinology* 2015;14:46-53
97. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, et al. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2004;18:173-6.
98. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002;13:301-6.
99. Bath P, Algert C, Chapman N, et al. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004;35:622-6.
100. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000;20;342(16):1171-7.
101. Pokrajac A, Wark G, Ellis AR, et al. Variation in GH and IGF-I assays limits the applicability of international consensus criteria to local practice. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67(1):65-70.
102. Carmichael JD, Bonert VS, Mirocha JM, et al. The utility of oral glucose tolerance testing for diagnosis and assessment of treatment outcomes in 166 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(2):523-7.
103. Freda PU. Monitoring of acromegaly: what should be performed when GH and IGF-1 levels are discrepant? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71(2):166-70.
104. Van der Klaauw AA, Pereira AM, van Thiel SW, et al. Attenuated pulse size, disorderly growth hormone and prolactin secretion with preserved nyctohemeral rhythm distinguish irradiated from surgically treated acromegaly patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66(4):489-9

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : Akromegaliye yol açan çeşitli klinik sendromlar

Tablo 2 : Akromegalide görülen klinik belirti ve bulgular

Tablo 3 : Olguların demografik, temel klinik özellikleri ve çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri

Tablo 4 : Biyokimya parametrelerin gruplar arasında dağılımı

Tablo 5: Hastaların Arteriyel Sertlik Parametreleri ve Kan Basıncı Değerleri

Tablo 6: Akromegali ve kontrol gruplarında augmentasyon indeksi ile çeşitli parametreler arasındaki ilişki

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : Santral aort ve periferik arter basınçları

Şekil 2 : Basınç dalga eğrileri

Şekil 3 : Nabız dalga hızının yaşlara göre dağılımı

Şekil 4 : Arteriograf cihazı

Şekil 5: Hastaların Arteriyel Sertlik Parametreleri ve Kan Basıncı Değerleri

Şekil 6: Çalışma gruplarında ortalama santral sistolik ve diyastolik kan basınçları

Şekil 7: Akromegali grubunda HBA1c düzeyi ve augmentasyon indeksi ilişkisi

Şekil 8: Akromegali grubunda trombosit sayısı ve augmentasyon indeksi ilişkisi

Şekil 9: Kontrol grubunda plazma açlık glukoz düzeyi ve augmentasyon indeksi ilişkisi

KISALTMALAR

AA: Aktif Akromegali

ACE: Angiotensin converting enzyme

AIX: Artırma indeksi (Augmentation index)

AP: Artırma basıncı (Augmentation pressure)

APG: Açlık plazma glukozu

ARB: Anjiyotensin II reseptör blokeri

ASCOT: Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-The
Conduit Artery Functional Endpoint Study

AT: Anjiyotensin

CAFE: Principal Results of the Conduit Artery Function
Evaluation Study

DKB: Diyastolik kan basıncı

DM: Diabetes mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EDHF: Endotel kökenli hiperpolarize edici factor

EKG: Elektrokardiyogram

ESH/ESC: European Society of Hypertension/European
Society of Cardiology

ET-1: Endotelin-1

FMD: Flow Mediated Dilatation (Akım Bağımlı Dilatasyon)

GH: Büyüme hormonu

HgbA1c: Hemoglobin A1c

HT: Hipertansiyon

ICAM-1: İnterselüler Adezyon Molekülü

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1

IL-8: İnterlökin-8

IMT: İntima media kalınlığı

JNC: Joint National Committee

KA: Kontrol edilmiş/kür akromegali

KAH: Koroner Arter Hastalığı
KB: Kan Basıncı
KBH: Kronik Böbrek Hastalığı
KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği
LV: Sol ventrikül
LVEF: Ejeksiyon fraksiyonu
MCP-1: Monosit Kemoatraktan Protein
MRG: Manyetik rezonans görüntülemesi
NB: Nabız basıncı
NDH: Nabız dalga hızı
NO: Nitrik Oksit
OGTT: Oral glukoz tolerans testi
OKB: Ortalama kan basıncı
PAI-1: Plazminojen Aktivasyon İnhibitörü
PATENT: Prevalence, awareness and treatment of hypertension in
Turkey
PGI2: Prostoglandin I2
PWV: Pulse Wave Velocity (Nabız Dalga Hızı)
RAAS: Renin anjiotensin aldosteron sistemi
RENAAL: The Reduction of Endpoints in NIDDM with the
Angiotensin II Antagonist Losartan
SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation
SKB: Sistolik kan basıncı
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences Program
SV: Sol ventrikül
SVH: Sol ventrikül hipertrofisi
TEKHARF : Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
tPA : Doku Plazminojen Aktivatörü
USG: Doppler ultrasonografi
VCAM-1 : Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VKİ: Vücut Kitle indeksi

TEŞEKKÜR

Bu tezin oluşumunda katkısı olanlara,

Başta bu tezin yürütülmesinde desteklerini esirgemeyen ve uzmanlık eğitimime katkıda bulunmuş Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görevli başta kürsü başkanımız Prof. Dr. Ali Aydınlar olmak üzere Prof. Dr. Osman Akın Serdar, Prof. Dr. Sümeye Güllülü, Prof. Dr. Dilek Yeşilbursa, Prof. Dr. İbrahim Baran, Prof. Dr. Bülent Özdemir, Doç. Dr. Tunay Şentürk hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Aysel Aydın Kaderli, çalışma süresince gerekli bilimsel zemini hazırlamış, araştırmanın tasarım, analiz ve yazım aşamalarında her türlü bilimsel ve manevi desteği sağlamıştır. Uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel rol modeli olarak aldığım kendisine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İç Hastalıkları rotasyonum süresince, İç Hastalıkları hekimliği nosyonunu örnek aldığım, her türlü bilimsel ve manevi desteğini göstermiş olan Prof. Dr. Canan Ersoy'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın yürütülme aşamasında her türlü özveriyi gösteren Kardiyoloji ve Endokrinoloji polikliniklerinde görevli hemşireleri ve personellerine teşekkürlerimi sunarım.

Araştırmaya dahil olan tüm hastalarımıza teşekkürlerimi sunarım.

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım başta abimiz Uzm. Dr. Saim Sağ olmak üzere tüm doktor arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Desteğini hep yanımda hissettiğim çok sevgili eşim Ecz. Beyza Nur'a, kıymetli anne, baba ve kardeşime ve tüm sevdiklerime teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

15.09.1986 tarihinde Düzce'de doğdum. 1992-1996 yılları arasında ilkokulu Düzce, 1997-2001 yılları arasında ortaokulu Trabzon, 2001-2004 yılları arasında lise öğrenimimi Bolu'da tamamladım. 2004 yılında tıp lisans eğitimim için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım. 2010 yılında fakülteyi tamamladıktan sonra 1 yıl Bilecik'te acil hekimi olarak mecburi hizmette bulundum. 2011 yılında girdiğim Tıpta Uzmanlık Sınavı sonucunda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım. Halen bu bölümde uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.