



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

**TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**AKROMEGALİ HASTALARINDA AMBULATUAR
ARTER SERTLİĞİ İNDEKSİNİN KLİNİK ve
LABORATUVAR PARAMETRELERLE
İLİŞKİSİ**

**Uzman Dr. Faruk KILINÇ
YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU**

DİYARBAKIR-2013



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

**TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**AKROMEGALİ HASTALARINDA AMBULATUAR
ARTER SERTLİĞİ İNDEKSİNİN KLİNİK ve
LABORATUVAR PARAMETRELERLE
İLİŞKİSİ**

**Uzman Dr. Faruk KILINÇ
YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU**

DİYARBAKIR-2013

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TABLO LİSTESİ VE ŞEKİL LİSTESİ	vii
KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. BÜYÜME HORMONU	3
2.1.1. Sentez ve Sekresyon.....	3
2.1.1.1. GHRH (BH Salgılatıcı Hormon) ve Somatostatinin	
BH Sekresyonu Üzerine Etkileri	3
2.1.1.2. Nörotransmitterlerin BH Sekresyonu Üzerine	
Etkileri	3
2.1.1.3. BH Sekretegogları (GHSs) ve Ghrelinin BH	
sekresyonu Üzerine Etkileri	4
2.1.1.4. BH Sekresyonunun Nöral ve Metabolik	
Kontrolü.....	4
2.1.1.5. BH Sekresyonunun Feedback Kontrolü.....	5
2.1.2. Büyüme Hormonu Etkileri.....	5
2.1.2.1. Büyüme Hormonunun Protein Metabolizması	
Üzerine Etkileri.....	6
2.1.2.2. Büyüme Hormonunun Glukoz ve Yağ	
Metabolizması Üzerine Etkileri.....	6
2.1.2.3. Büyüme Hormonun Kıkırdak ve Kemik Üzerine	
Etkileri.....	7
2.2. İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRLERİ VE İNSÜLİN BENZERİ	

BÜYÜME FAKTÖRÜ BAĞLAYICI PROTEİNLER-----	7
2.2.1. IGF Bağlayıcı Proteinler (IGFBP)-----	8
2. 3. AKROMEGALİ-----	9
2.3.1. Epidemiyoloji -----	9
2.3.2. Etyoloji-----	9
2.3.3. Sınıflandırma-----	10
2.3.3.1. Histopatolojik Sınıflandırma-----	10
2.3.3.2. Reseptöre Göre Sınıflandırma-----	11
2.3.4. Akromegalinin Tanı ve Ayırıcı Tanısı-----	11
2.3.5. Akromegalinin Klinik Özellikleri-----	13
2.3.5.1. Akral büyüme-----	14
2.3.5.2. Adenomun bası belirtileri-----	14
2.3.5.3. Romatolojik değişiklikler-----	15
2.3.5.4. Deri yumuşak doku değişiklikleri-----	16
2.3.5.5. Nörolojik ve nöromusküler etkiler-----	16
2.3.5.6. Tiroid disfonksiyonu-----	16
2.3.5.7. Akromegali ve diyabet-----	17
2.3.5.8. Seksüel disfonksiyon-----	17
2.3.5.9. Gastrointestinal belirtiler-----	17
2.3.5.10. Kanser-----	17
2.3.5.11. Renal etkiler ve elektrolit dengesi-----	18
2.3.5.12. Uyku apne sendromu-----	18
2.3.5.13. Akromegalide mental değişiklikler-----	18
2.4. AKROMEGALİNİN KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ-----	19
2.4.1. Akromegali ve Dislipidemi-----	20
2.4.2. Akromegali ve Hipertansiyon-----	20
2.5. ARTER SERTLİĞİ (ARTERYEL STİFFNESS)-----	26
2.5.1. Arter Sertliği Ölçüm Yöntemleri-----	27
2.5.2. Ambulatuvar Arter Sertliği İndeksi (AASİ)-----	28
3. MATERYAL ve METOD-----	31
3.1. Hasta seçimi ve Dışlama Kriterleri-----	31
3.2. Biyokimyasal Ölçümler-----	31
3.3. Ambulatuvar Kan Basıncı İzlemi (AKBİ)-----	31
3.4. Ambulatuvar Arter Sertliği İndeksi (AASİ)-----	32

3.5. İstatistik Yöntemi -----	32
4. BULGULAR-----	33
5. TARTIŞMA VE SONUÇ-----	41
6. KAYNAKLAR-----	46

ÖNSÖZ

Yan dal uzmanlık eğitimim sürecinde bilgisini, tecrübesini ve arkadaşça tutumunu esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof Dr Alpaslan Kemal TUZCU'ya teşekkür ederim. Yetişmemde katkıları olan saygıdeğer hocamız Prof Dr Ekrem Müftüoğlu ve İç Hastalıkları A.B.D. başkanımız saygıdeğer Prof Dr M. Emin Yılmaz hocama; Prof Dr Orhan Ayyıldız, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof Dr Kendal Yalçın, Prof Dr Muhsin Kaya, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Doç. Dr. Ebubekir Şenates, Doç. Dr. M.Ali KAPLAN hocalarıma, saygıdeğer meslektaşlarım Yrd. Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Yrd. Doç. Dr. Zülfikar YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Yrd. Doç. Dr. Sinan DAL, Yrd. Doç. Dr. Zuhat Urakçı, Uzm. Dr. Nazım EKİN, Uzm. Dr. Zafer Pekkolay, Biyoistatistik ABD 'dan Yrd.Doç.Dr. İsmail Yıldız ve İç Hastalıkları Anabilim Dalında görev yapan tüm asistan doktorlarımıza, yardımcı sağlık personelimize canı gönülden teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde bana sonsuz emekleri geçen çok kıymetli anneme ve babama, desteğini gördüğüm eşime ve kızıma sabırlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Diyarbakır-2013

Uz. Dr Faruk KILINÇ

ÖZET

Akromegali hastalarında ambulator arter sertliği indeksinin klinik ve laboratuvar parametrelerle ilişkisi

Giriş ve amaç: 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, büyüme hormonu ve kardiyovasküler sistem arasındaki ilişki daha fazla ilgi çekmeye başlamıştır. Akromegalide hipertansiyon sıktır (ortalama % 35) ve kardiyovasküler hastalıklar ölüm nedenleri arasında ilk sıradadır. Koroner kalp hastalığı, aritmiler ve kalp yetmezliği akromegalik hastalarda mortalitenin başlıca sebepleridir. Yirmidört saatlik ambulator kan basıncı ölçümü (ABPM) hipertansiyon ve gelecekteki kardiyovasküler olay riskini belirlemede daha doğru bir teknik olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte son yıllarda kardiyovasküler risk faktörü olarak arter sertliğine ilişkin çalışmalar artmaktadır. Ambulator arter sertliği indeksi (AASI), 24 saatlik kan basıncı kayıtlarından rahatlıkla elde edilebilen yeni bir indeks olup son yıllarda arter sertliğinin bir göstergesi olarak çalışılmaya başlanmış ve kardiyovasküler mortaliteye dair prognostik bilgi sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, Akromegalili hastalarda AASİ ile ölçülen arter sertliğinin klinik ve laboratuvar veriler ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Materyal-metod: Bu çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Anabilim Dalı'na başvuran 65 akromegalili hasta (33 kadın; 32 erkek) dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik verileri kaydedildi. Ölçülen laboratuvar sonuçlarının (tam kan sayımı, elektrolitler, böbrek fonksiyon testleri, albumin, lipid profili, GH, IGF-1, OGTT) son 1 yıla ait ortalaması alındı. Tüm hastalarda 24 saatlik ambulator kan basıncı izlemi gerçekleştirilerek AASİ hesaplandı. Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS 16.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 65 hasta alındı. 33' ü kadın (% 50.8) ve 32'si erkek (% 49.2). Çalışmaya 65 kişilik kontrol grubu alındı. Hastaların yaş ortalaması 43.10 ± 12.2 yıl idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 45.14 ± 16.30 saptandı. Kontrol hastalarının 31 i erkek (% 47.7), 34 ü kadın (% 52.3) idi. Hastaların 12 sinde (% 18.4) diyabet, 21 inde (% 32) hipertansiyon mevcuttu. Ortalama AASİ değeri 0.41 ± 0.14 olarak bulundu. Kontrol grubu AASI değeri 0.24 ± 0.09 olarak bulundu. GH düzeyleri ile AASİ değeri arasında pozitif korelasyon saptandı. İstatiksel açıdan anlamlıydı. Hipertansif bireylerde AASİ değeri normotansif bireylerden daha yüksek saptandı. Fakat istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Sonuç: Çalışmamız Akromegali hastalarında AASİ'nin değerlendirildiği bir çalışma olup literatürdeki diğer arter sertliği ölçüm yöntemlerine dair bilgilere benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu uygulanması kolay yöntemin klinikte kullanımının yerleşmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akromegali, kardiyovasküler hastalık, ambulator arter sertliği indeksi

ABSTRACT

Association of clinical and laboratory parameters with ambulatory arterial stiffness index in patients acromegaly

Introduction and Purpose: Acromegaly is a syndrome characterized by growth hormone (GH) and insulin like growth factor-1 (IGF-1) oversecretion. The relation between growth hormone and the cardiovascular system has raised great interest as a prevalence of cardiovascular disease has been described in acromegalic patients. In Acromegaly, hypertension is common (mean % 35) and cardiovascular diseases is the principal cause of death. Coronary heart disease, arrhythmias and heart failure are the predominant cause of increased mortality in acromegaly. Twenty-four hours ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was reported to be a more accurate determinant of hypertension and the risk of future cardiovascular event. Recently, research has focused increasingly on arterial stiffness as a cardiovascular risk factor. Ambulatory Arterial Stiffness Index (AASI), a novel, easy-to-obtain method, which is derived from 24 hour ambulatory blood pressure recordings, has been proposed recently as an indicator of arterial stiffness and shown to provide prognostic information on cardiovascular mortality. In this study, we aimed to determine the relation between AASI clinical and laboratory parameters in patients with Acromegaly.

Material-method: 65 patients with acromegaly, who applied to Dicle University Medical Faculty Department of Endocrinology (33 female – 32 male) were included in this study. Demographic and clinical data were recorded. Laboratory data (whole blood count, blood urea nitrogen, creatinine, electrolytes, albumin, lipid profile, GH, IGF-1, OGTT) performed last 1 years were evaluated. AASI were obtained from 24 hour ambulatory blood pressure monitoring records in all patients. Statistical evaluation was performed using SPSS 16.0 computer program of study. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Findings: 65 patients were included in the study. 33 were women (% 50.8) and 32 men (% 49.2). The study control group consisted of 65. The average of age of patients were 43.10 ± 12.2 years. The mean age of the control group was found 45.14 ± 16.30 . Control patients were 34 were women (% 52.3) and 31 men (% 47.7). In 12 patients (% 18.4), diabetes mellitus, 21 patients (% 32), hypertension. Mean AASI value was 0.41 ± 0.14 . Control group mean AASI value was 0.25 ± 0.09 . GH levels were positively correlated with the AASI value. Statistically significant. AASI value was higher in hypertensive subjects normotensive individuals. But not statistically significant.

In conclusion: This is the a study which evaluated AASI in patients with Acromegaly. We obtained the results similar previously acknowledgment in the literature about other arterial stiffness measures. Larger studies are needed to become established for routine use of that easy method.

Keywords: Acromegaly, cardiovascular disease, ambulatory arterial stiffness index

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Akromegali Nedenleri -----	10
Tablo 2. Akromegali hastalarının bulguları -----	33
Tablo 3. Hasta grubuna ait klinik ve laboratuvar veriler-----	35
Tablo 4. Akromegali ve kontrol grubu hastalara ait ambulatuvar kan basıncı ölçümleri ve ortalama kalp atım hızının karşılaştırılması-----	36
Tablo 5. Akromegali hastalarında OGTT ile 30, 60, 90 ve 120. dk'larda bakılan GH düzeyleri ile AASI değerlerinin ilişkisi ve karşılaştırılması.-----	38
Tablo 6. Hasta grubu ve kontrol grubuna ait AASI ölçüm değerleri-----	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Atriyal natriüretik peptid salınımındaki düşüş sonucu hipertansiyon gelişimi-----	23
Şekil-2: Normal (üstte) ve sertleşmiş (altta) arterlerden elde edilen nabız basıncı dalgaları -----	27
Şekil-3: Bir bireye ait 24 saatlik AKBİ kayıtlarından elde edilen AASI-----	29
Şekil-4: Dört ayrı bireye ait sistolik ve diyastolik kan basıncının işaretlenmesinden elde regresyon eğrileri-----	37
Şekil 5: Çalışma grubunda AASI değerlerinin dağılımı-----	38

KISALTMALAR

AAKİ	: Ambulatuvar arteryel kalınlık indeksinin
AASİ	: Ambulatuvar arteryel stiffness indeks
ABPM	: Ambulatory blood pressure monitoring
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AIx	: Augmentation index
AKBİ	: Ambulatuvar kan basıncı izlemi
ALS	: Asid Labil Subunit
ANP	: Atrial natriüretik peptid
BH	: Büyüme hormonu
CT	: Computerized tomography
DKB	: Diastolik kan basıncı
DM	: Diyabetes Mellitus
EMG	: Elektromyografi
GH	: Growth hormone
GHRH	: Growth hormone releasing hormone
GHSs	: Growth hormon sekretegogları
GHRP	: Growth hormone releasing peptid
HDL	: High-density lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
IGF-1	: İnsülin like growth faktör -1
IGF-2	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-2
IGFBP	: İnsülin like growth faktör bağlayıcı protein
JAK2	: Janus tyrosine kinase
KB	: Kan basıncı
LDL	: Low density lipoprotein
Lp	: Lipoprotein

MRI	: Manyetik rezonans
NO	: Nitrik oksit
OGTT	: Oral glikoz tolerans testi
OSAS	: Obstrüktif sleep apnea syndrome
PRA	: Plazma renin aktivitesi
PWV	: Pulse wave velocity
PRL	: Prolaktin
RAAS	: Renin anjiotensin aldesteron sistemi
SKB	: Sistolik kan basıncı
SYA	: Serbest Yağ Asitleri
T3	: Triiyodotironine
T4	: Tirosinin
TG	: Trigliserid
TK	: Tirozin kinaz
TSH	: Tiroid stimulan hormon
VLDL	: Very low density lipoprotein

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akromegali, hipofiz bezinde büyüme hormonu salgılayan adenomun neden olduğu nadir görülen bir hastalıktır. Klinik sendrom uzun süre aşırı GH ve IGF-1 salınması sonucu gelişir. İnsidansı milyonda 3-4/yıl olarak bilinir. Prevalansı ise milyonda 40 ile 70 arasında seyredir. % 95 ön hipofizden aşırı büyüme hormonu salınımına bağlıdır. Hipofiz glandında oluşan ve otonom çalışan bir somatotrof adenoma bağlıdır. Tüm hipofiz adenomlarının üçte birini oluşturur. Nadiren MEN-1, McCune Albright sendromu, ailesel akromegali ve Carney kompleksi gibi genetik sendromlar ile birlikte görülür. Hastalığın başlaması ile tanı arasında geçen sürenin 6-10 yıla kadar uzayabileceği bilinmektedir.

Akromegali, büyüme hormon aşırı sekresyonunun oluşturduğu metabolik etkiler ve hipofiz adenomunun oluşturduğu direkt kitle etkisi ile morbidite ve mortalitede artış ile seyredir. Akromegalik hastalarda kardiyovasküler hastalıklar, solunum hastalıkları ve kansere bağlı olarak mortalitenin 2-4 kat kadar arttığı bilinmektedir. Özellikle kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite en sık görülmektedir. Akromegalinin kardiyovasküler komplikasyonları konusuna son zamanlarda büyük ilgi bulunmaktadır. Kardiyak komplikasyonlar; erken ve ileri evrelerde egzersizle azalmış diastolik fonksiyon ve kardiyak outputla karakterize kardiyomiopatiyi ve daha ileri evrelerde dilate kardiyomiopatiyle birlikte ileri konjestif kalp yetmezliğini içerir. İlave olarak, akromegali aterosklerotik hastalıkları hızlandırabilecek artmış hipertansiyon, hiperlipidemi ve tip 2 diabetes mellitus prevalansı ile ilişkilidir. Hastaların % 25.2' sinde hipertansiyon, % 15'inde kardiyomegali mevcuttur. Kardiyak büyüme genellikle hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalığına sekonderdir. Kardiyak fonksiyonlardaki bozulma akromegalide mortalitenin önemli bir belirleyicisidir. Tanı anında kardiyak hastalığı bulunan hastaların genellikle tamamı on beş yıl içinde kaybedilir. Ambulatuvar ölçümle elde edilen kan basıncı değerlerinin klinikte konvansiyonel yöntemle elde edilen kan basıncı değerleriyle karşılaştırıldığında hipertansiyon komplikasyonlarını ve kardiyovasküler morbiditeyi ön görmede çok daha değerli olduğu bilinmektedir. Akromegalik hipertansiflerde HT 'un tanısında ve kardiyovasküler risk tayininde yirmi dört saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü (ABPM) klinik ölçümlerden daha değerli bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda, ambulatuvar arteriyel kalınlık indeksinin, kan basıncı yüksekliğinden bağımsız artmış olup, akromegali hastalarında kardiyovasküler hastalığı önlemede önemli bir önleyici belirteç olabilir.

Bizim çalışmamızda amaç; 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçülerek, bu ölçümlerden elde edilen değerlerle bireysel ambulatuvar arteriyel kalınlık indeksinin (AAKİ) hesaplanması

ve bu indeksin akromegali hastalarında artış durumu ve bu durumun klinik ve laboratuvar belirteçlerle ilişkisini saptamaktır. Kalınlık indeks yüksekliğinin akromegalili hastalardaki oranına, kan basıncı yüksekliği ile ilişkisine ve kardiovasküler hastalığı önlemedeki rolü hakkında bizlere fikir vermesi amaçlandı. Hastalık aktivitesinin kardiovasküler etkileri açısından ambulator arteriyel kalınlık indeksinin erken bir belirteç olup olmadığı hakkındaki tespitlere bakılacak.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.BÜYÜME HORMONU

2.1.1. Sentez ve Sekresyon

Büyüme hormonu (BH) hipofiz bezindeki hormonal içeriğin % 10'nu oluşturur ve hipofiz bezinin lateral bölgelerinde lokalize olan somatotrof hücrelerde depolanıp pulsatil olarak sekrete edilir. BH'nun insanda en sık bulunan izoformu, 191 amino asitten oluşan 22 kDa moleküler ağırlığa sahip bir peptid hormondur (1). BH sekresyonu birbiri ile sıkı bir şekilde ilişkili olan nöral, hormonal ve metabolik faktörleri içeren entegre bir sistem tarafından kontrol edilir. BH sekresyonu 3-4 saatte bir bağımsız ritimler halinde olmasına rağmen günlük toplam BH sekresyonunun çoğunluğu uyku sırasında ve özellikle yavaş dalga uykusu sırasında olmaktadır (2).

2.1.1.1. GHRH (BH Salgılatıcı Hormon) ve Somatostatinin BH Sekresyonu Üzerine Etkileri

GHRH ve somatostatin hipotalamik düzeyde hipofizyel-portal sisteme salgılanan iki ana peptid hormondur. GHRH arkuat ve ventromedial nükleuslarda sentezlenir ve BH'nun hem sentezini hemde sekresyonunu uyarır. Somatostatin ise periventriküler ve paraventriküler nükleuslarda sentezlenir ve BH sentezini etkilemeden sekresyonunu azaltır (3). Ayrıca GHRH BH pulslarının başlaması için gereklidir ancak puls amplitüdleri somatostatin ile regüle edilebilir. Bunun en önemli kanıtı GHRH antagonistlerinin uygulanması sonrası BH pulslarının kaybolmasıdır (4). GHRH somatotroflar üzerinde bulunan spesifik reseptörlerine bağlanır ve intrasellüler cAMP düzeyini artırarak GH sentezini ve sekresyonunu artırır. GHRH'nın etkisi somatostatin ile parsiyel olarak bloke edilir (5). GHRH sağlıklı bir insana uygulandığında dakikalar içinde BH sekresyonunu artırır, 30 dk. da pik düzeye ulaşır ve etki 60-120 dk. Sürer. Somatostatin de BH sekresyonunu azaltıcı etkisini spesifik reseptörleri üzerinden somatotrof hücrelerde cAMP üretimini azaltarak gerçekleştirir (2).

2.1.1.2. Nörotransmitterlerin BH Sekresyonu Üzerine Etkileri

Hipotalamustan GHRH ve somatostatinin intermittan salınımının majör nöral sistemler veya daha üst merkezler tarafından kontrol edildiği bilinmektedir. GHRH ve somatostatinerjik nöronlara, ekstra- hipotalamik bölgelerden gelen nöral inputlar mediobazal hipotalamusta sinaps yaparlar ve BH sekresyonunun entegre bir şekilde kontrolünde rol oynarlar (2). GH sekresyonunu temel olarak kolinerjik ve adrenerjik reseptörler modifiye ederler. Muskarinik kolinerjik ve α -2 adrenerjik reseptörlerin farmakolojik olarak agonizmi ile GH sekresyonunun

uyarıldığı gösterilmiştir (6). Klonidin (α -2 adrenerjik) ve atropinin (muskarinik kolinerjik antagonist) birlikte uygulandığı zaman BH sekresyonunun artması α -2 adrenerjik sistemin daha baskın olduğunu düşündürmektedir (7). Bu nörotransmitterler ya GHRH 'nu uyararak, ya somatostatini baskılayarak veya her ikisini birden yaparak BH sekresyonunu uyarırlar (8). Kolinerjik yollar genellikle somatostatin salınımını baskılar ve kolinerjik agonist varlığında GHRH ile BH sekresyonunda artış, kolinerjik antagonist varlığında ise azalma gösterilmiştir (9).

2.1.1.3. BH Sekretegoları (GHSs) ve Ghrelinin BH sekresyonu Üzerine Etkileri

GHRP-6 (BH salgılatıcı peptid) in vivo olarak GH sekresyonunu artıran ilk sentetik GHS'dur. Ayrıca peptid yapıda olmayan ve oral olarak aktif olan moleküllerde üretilmiştir. Bu grubun en tipik örneği MK- O677'dir (10). GHS reseptörleri başlıca hipotalamus ve hipofizde yüksek düzeyde eksprese olmakla birlikte santral sinir sisteminde ve periferik dokularda da ekspresyonu gösterilmiştir (11). GHS reseptörleri klonlanmasına rağmen endojen ligandı daha sonra gösterilebilmiştir. Bu nedenle GHSH reseptörleri başlangıçta orphan reseptör (endojen ligandı bilinmeyen öksüz reseptör) olarak tanımlanmıştır. Kojima ve ark. 1999'da midede üretilen ve GHS reseptör tip 1a'nın endojen ligandı olan 28 amino asitlik peptid yapısında Ghrelin'i tanımlamışlardır (12). Ghrelin'in oroksijenik ve enerji homeostazisi üzerine etkileri dışında, doza bağımlı olarak GH sekresyonunu potent olarak artırdığı gösterilmiştir (13).

2.1.1.4. BH Sekresyonunun Nöral ve Metabolik Kontrolü

BH sekresyonu uykudan 1-4 saat sonra pik düzeylere ulaşır. Gece oluşan bu sekresyon 24 saatlik toplam BH sekresyonunun % 70'ini oluşturur ve yaşla birlikte azalır (14). Ayrıca egzersiz ve stres durumları (travma, emosyonel, fiziksel, kimyasal, pirojen ile oluşan) BH sekresyonuna neden olmaktadır. Hipoglisemi ve hipogliseminin oluşturduğu stres durumu da BH sekresyonunu artırır. Hipogliseminin bu etkisi intraselüler hipoglisemiye bağlanmıştır. BH sekresyonunu etkileyen temel metabolik faktörler vücudumuzda enerji kaynağı olarak kullanılan protein, karbonhidratlar ve yağ asitleridir. Protein içerikli bir gıda veya arginin gibi bir aminoasidin i.v. infüzyonu BH sekresyonunun tetikler. Paradoks olarak protein enerji malnütrisyonu da IGF-1 (insülin like growth faktör -1) üretiminin azalıp BH üzerindeki negatif feedbackin azalmasına bağlı olarak BH sekresyonunu artırır (2).

2.1.1.5. BH Sekresyonunun Feedback Kontrolü

BH'nun direkt olarak somatotrofların sekresyonu üzerine akut negatif feedback etkisinin olduğu uzun süredir bilinmektedir. Bu negatif feedback etki muhtemelen tekrarlayan GHRH uygulamalarından sonra BH cevabının azalması yani somatotrof desensitizasyonu fenomenine de katkıda bulunmaktadır (15). BH'a bağlı olarak karaciğerde sentez edilen IGF -1 de hem hipofizer hem de hipotalamik düzeyde negatif feedback etkiyle büyüme hormonu sekresyonunu baskılar (2).

Glukoz da BH sekresyonunun feedback kontrolü için önemli bir faktördür. Glukoz, BH sekresyonunu azaltıcı etkisini hipotalamik somatostatin düzeyinin artırarak yapmaktadır (15). Glukoz insanlarda akut olarak BH sekresyonunu baskılar ancak 3-4 saat sonra BH düzeylerinde bir miktar artış olur fakat diyabetli hastalarda olduğu gibi kronik glukoz yüksekliği genellikle artmış BH sekresyonuna neden olur. Kronik glukoz yüksekliğinin BH sekrete edici etkisi, glukozun hipotalamik düzeyde sensitivitesinin azalması veya düşük IGF-1 düzeyleri nedeniyle negatif feedback etkisinin azalmasıyla açıklanmıştır. Serbest yağ asitleri de BH sekresyonunu etkiler ve plazma serbest yağ asitlerinin artışı in vivo olarak BH sekresyonunu baskılar. Obeziteye bağlı BH sekresyonu azalmasında da kısmen artmış serbest yağ asitlerinin negatif feedback etkisi sorumludur. Tiroid hormonları, gonadal hormonlar ve glukokortikoidlerin BH sekresyonunun feedback kontrolünde, hem hipofizer hem de hipotalamik düzeyde önemli olduğu düşünülmektedir (2).

2.1.2. Büyüme Hormonu Etkileri

BH, vücutta büyüme yeteneğine sahip olan hemen tüm dokuların büyümesine neden olur. Hücrelerin mitozunu aktive ederek sayısal çoğalmayı, boyutunu artırarak büyümeyi sağlar. Büyümeye neden olan genel etkisinin yanı sıra metabolik etkileri de vardır. BH, etkisini BH reseptörüne bağlanarak gösterir. Karaciğer bol miktarda, kas ve yağ dokusu gibi diğer dokular ile ılımlı düzeyde BH reseptörü içerir. Reseptör 620 amino asitli, 70-kd protein olup, sınıf 1 sitokin-hematopoetin reseptör ailesindendir. Hücre dışı, transmembran ve hücre içi bölümü vardır. Hormon ve reseptör dimerizasyonu sonrası JAK2 (Janus tyrosine kinase) tirozin kinazların aktivasyonu, hücre içi sinyal molekülerinin (signal transducers and activators of transcription, STAT 1, 2, 5) fosforilasyonu gerçekleşir. Fosforile STAT proteinleri hücre çekirdeğinde gen ekspresyonuna neden olur. BH; büyüme, kıkırdak ve kemik dokusu, protein, yağ ve glukoz metabolizması üzerine etkilerini somatomedin C (insulin benzeri büyüme faktörü-1, IGF-1) aracılığı ile gerçekleştirir. IGF-1 büyüme hormonunun uyarıcı etkisi ile

karaciğer ve diğer dokularda yapılan ve salgılanan polipeptid yapılı insulin benzeri bir maddedir (16).

2.1.2.1. Büyüme Hormonunun Protein Metabolizması Üzerine Etkileri

BH, protein anabolizmasını protein sentezini uyarak artırır. Protein sentezinin artırmasını sağlayan olası mekanizmaları şu şekilde sıralayabiliriz:

1. BH doğrudan etkisi ile hücre membranından amino asit taşınmasını artırır.
2. Ribozomlarda protein yapımını sağlayan RNA translasyonunu artırır. Bu durumda hücrelerde aminoasitler artmadığı zaman bile sitoplazmadaki ribozomlar tarafından protein yapılır.
3. RNA oluşumu için çekirdekte DNA transkripsiyonunu artırır.
4. Protein ve amino asit katabolizmasını azaltır. BH protein yapımındaki artışa ek olarak hücre proteininin yıkımını da azaltır. BH protein yapımındaki artışa ek olarak hücre proteininin yıkımını da azaltır. Enerji kaynağı olarak yağ dokusundan serbest yağ asitlerini serbestleştirir. Bu durumda, BH güçlü bir protein koruyucusudur.

BH, tirosinin (T4) triiyodotironine periferel deiyodinasyonunu da artırır. Sodyum, potasyum ve su retansiyonunu artırır ve inorganik fosfor düzeyini artırır (16).

2.1.2.2. Büyüme Hormonunun Glukoz ve Yağ Metabolizması Üzerine Etkileri

BH'nun hücredeki glukoz metabolizması üzerindeki etkileri, insulin etkilerine zıttır. BH iskelet kası ve yağ dokusu gibi bazı dokularda glukoz tutulmasını azaltır. Karaciğerde glukoz yapımını artırır. Oluşan hiperglisemiye ortadan kaldırmak için insulin salgısı kompensatuar olarak artar. Hipofiz bezi ve glukoz metabolizması arasındaki ilişki Houssay tarafından gözlenmiştir. Hipofizektomili hayvanlarda, insuline artmış duyarlılığın ön hipofiz eksresi verildikten sonra geri döndüğü rapor edilmiştir. Kırk yıl önce Rabinowitz ve ark. Deneysel model olarak insan ön kolu kullanarak, BH ve insulinin tek başına ve birlikte, kas ve yağ dokusu metabolizması üzerine etkisini incelemiştir. İnsulinin tek başına intraarterial verilmesi, glukoz alımını iskelet kasında on kat artırdığı, bölgesel yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin serbestleştirilmesini azalttığı gösterilmiştir. Buna zıt olarak, BH'nun tek başına verilmesi SYA'nin yağ dokusundan serbestleştirilmesini ve kas dokusuna alımını uyardığı, glukozun alımını ise azalttığı rapor edilmiştir. BH ve insulin beraber verildiğinde yağ dokusundan SYA 'i salınımı yanı sıra, ön kol glukoz alımı bloke olduğu görülmüştür (17).

2.1.2.3. Büyüme Hormonun Kıkırdak ve Kemik Üzerine Etkileri

BH, tüm dokuların büyümesini uyarmasına rağmen en belirgin etkisi iskeletin büyümesini artırmasıdır. Bunu kemik üzerine çok yönlü etkileri ile sağlamaktadır. Bu etkileri kemik büyümesine neden olan kondrositik ve osteojenik hücrelerde protein depolarını ve hücrelerin çoğalma hızını artırır. BH, kemik üzerindeki etkilerinin önemli bir kısmını IGF-1 aracılığı ile gösterir. Kemik büyümesinde iki temel mekanizma vardır. Birincisi, BH ile uyarılmaya bağlı olarak uzun kemiklerin ucundaki epifiz kıkırdaklarında yeni kıkırdak yapımını (kondrogenezi) ve bu kıkırdağın yeni kemik dokusuna dönüşümünü sağlar. Böylece kemiğin gövdesi uzar, epifizler de biri birinden uzaklaşır. Epifiz kıkırdakları giderek tükenir, gövde ve epifizler arasında kemik kaynaşması olduktan sonra kemik boyunda uzama olmaz. Kemik büyümesinin ikinci mekanizması, kemik periostundaki ve bazı kemik kavitelerindeki osteoblastların eski kemik yüzeylerinde yeni kemik depolamasıdır. Osteoklastlar ise, eş zamanlı olarak eski kemiği ortadan kaldırır. BH kemik üzerine etkisini direkt ve indirekt yollardan gösterebilir. BH protein metabolizması üzerine anabolik etkisi ile kas kitlesini ve gücünü artırır. BH, kemik üzerine olumlu etkileri olan gonad steroidlerinin yapımını da olumlu yönünde etkilemektedir. BH'nun akut kullanımında vitamin D düzeyinin arttığı, kronik kullanımda ise değişmediği gözlenmiştir. BH, barsak epitelinin vitamin D'ye duyarlılığını da artırır (18).

2.2. İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRLERİ VE İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ BAĞLAYICI PROTEİNLER

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri (IGF) genellikle lokal olarak etki gösteren ve spesifik hücrelerde büyümeyi uyaran, primer aminoasid dizilimleri birbirlerine ve insan proinsüline benzeyen küçük peptidlerdir. Yapısal ve fonksiyonel olarak growth faktörler ailesi içerisinde yer alır. Kısmen büyüme hormonuna (GH) bağımlı ve GH'nın anabolik ve mitojenik etkilerinden birçoğuna aracılık eden bir peptid grubudur. İlk etapta, IGF'lere; baskılanamayan insülin benzeri aktivite ismi verilmiştir. Daha sonra, baskılanamayan insülin benzeri aktivitenin aslında birbiriyle alakalı iki farklı protein olduğu tanımlanmıştır ve bunlar insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü-2 (IGF-2) olarak isimlendirilmişlerdir (19).

IGF-1, growth hormonun büyümeyi hızlandırmada major mediatörü olarak görev alan ve 7647 dalton ağırlığında küçük bir peptiddir. Postnatal yaşam boyunca dolaşımda anlamlı seviyelerde bulunur ve insüline benzer dozlarda glukoregülatuar ve mitojenik özellik gösterir. IGF-2'de yapısal olarak IGF-1'e benzer fakat başka bir gen tarafından kodlanmıştır. IGF-

2'nin fetal büyüme üzerine önemli etkilerinin olduğu ve doğumdan sonrada birçok dokuda büyümeyi ve diferansiyasyonu artırdığı düşünülmektedir (19).

IGF-1, serumda yüksek afiniteli bağlayıcı proteinlere bağlanarak dolaşımda bulunur. IGF-1 % 99'undan fazlası proteinlere bağlı olarak bulunur. IGF-1, GH'nun kontrolü altında karaciğerde sentez edilir ve kana salınır. IGF-1 kemik gibi periferel dokularda da otokrin/parakrin sentezlenebilmektedir. IGF-1'in bu sentezi GH ve bu dokuların etrafındaki hücre tiplerince lokal olarak sentez edilen faktörlerce kontrol edilir (19).

IGF-1: IGF-1 reseptörleri aracılığı ile etki gösterir. Bu reseptörler geniş olarak dağılmışlardır. Pek çok organ ve doku arasında büyüme dengesinin koordinasyonu kanda taşınan IGF-1 aracılığı ile bu reseptörler vasıtasıyla sağlanır. IGF-1 reseptörleri pek çok doku ve organda bulunur. Simetrik büyüme dengesinin sağlanmasında etkisi muhtemelen buna bağlıdır. Reseptör sayısı GH, tiroksin tarafından düzenlenir ve her hücre için 20 ile 35000 reseptör arasında sıkıca kontrol edilir. IGF-1 reseptörleri iki alfa subüniti ve iki beta subüniti olan heterotetramerik glikoprotein yapısındadır. Alfa subüniti IGF-1 için 10 M sabit afiniteli IGF bağlayıcı domain içerir. Bunun afinitesi IGF-2 için altı kat ve insülin için 200-300 kat daha düşüktür. Beta subüniti bir tirozin kinaz (TK) domainini takiben bir transmembran domain içerir. Bu domain bir ATP bağlayıcı birim 1003 pozisyonunda bir katalitik lizin içerir. Bu TK aktivitesi için gereklidir (19).

2.2.1. IGF Bağlayıcı Proteinler (IGFBP)

IGFBP'ler altı yüksek afiniteli protein ailesinin bir üyesidir (IGFBP1-6). Temel yapıyı yeri karaciğerdir. IGF-1 ve -2 için afinitesi IGF-1 reseptörlerinden daha fazladır (20). Bu ailenin bir veya daha fazla üyesi bütün ekstraselüler sıvılarda bulunur ve bunlar IGF-1 ve IGF -2'nin reseptöre bağlanmasını kontrol eder. IGFBP'lerin başlıca fonksiyonu IGF taşınmasıdır. IGF'nin serbest yarı ömrü 30 dk iken IGFBP'ye bağlı yarı ömrü 12-15 saattir. IGFBP-3 plazmada en fazla bulunanıdır ve IGF-1 için afinitesi en yüksek olanıdır. IGFBP-2 ikinci en bol bulunanıdır. Daha az konsantrasyonda olmasına rağmen, IGFBP-1 serbest IGF-1'deki en büyük değişikliklere neden olanıdır, genellikle doymamıştır. IGFBP-4 sıklıkla IGF aktivitesini engeller. Pek çok ekstraselüler sıvıda bulunan proteazlarca proteolitik olarak parçalanır. IGFBP-5 ekstraselüler matrikse bağlanır, IGF-1 için afinitesi 8 kat daha düşüktür. IGFBP-6, O-gliklizdir. Pek çok biyolojik test sistemlerinde inhibitör etkilidir (21).

2. 3. AKROMEĞALİ

2.3.1.Epidemiyoloji

Akromegali, büyüme hormonun (GH) aşırı salınımına bağlı gelişen bir klinik sendromdur. Klinik sendrom uzun süre aşırı GH ve IGF-1 salınması sonucu gelişir. Senelik insidansı 3-4'dür. Tanı yaşı ortalama 40-45'dir. Akromegali tanımı ilk olarak 1886 yılında Pierre Marie tarafından kullanılmıştır. Kadın ve erkekte aynı sıklıkta bulunur. (22, 23).

İngiltere'de yapılan bir çalışmada Newcastle bölgesinde Akromegali prevalansı ortalama milyonda 55 olarak belirlenmiştir. Kuzey İrlanda'da milyonda 63, İsveç'te Göteborg'ta milyonda 69 ve İspanya'da milyonda 60 bulunmuştur. Bu çalışmalardan insidans senede ortalama milyonda 3-4 yeni vaka olarak hesaplanmıştır. ABD' de 250 milyon nüfusa senede 750-100 yeni vaka eklenmektedir. Türkiye'de de 70 milyon nüfusa senede 250 yeni vaka eklenmektedir (24).

Başlama yaşı genellikle ortalama olarak 32-34, tanı konma yaşı ortalama 40-45 olarak bulunmuştur. Ortalama tanı süresi 7-10 yıldır. Gençlerde görülen tümörler daha agresiftir. Prognoz erken tanı ve tedaviye bağlıdır (24).

2.3.2. Etyoloji

% 95 ön hipofizden aşırı büyüme hormonu salınımına bağlıdır. Hipofiz glandında oluşan ve otonom çalışan bir somatotrof adenoma bağlıdır. Tüm hipofiz adenomlarının üçte birini oluşturur. % 40'ında guanin nukleotidi uyaran protein (Gs-alfa) geninin alfa subünitesinde aktive edici bir mutasyon vardır. Mutasyon adenil siklazın aktivasyonuna yol açar; hücre bölünmesi artar ve aşırı GH salgınır. Pituitier transforming gen somatotrof adenomlarda aşırı eksprese olur. Bu tümörün invaziv olduğunu gösterir (22).

Tipik olarak GH sekrete eden somatotrop adenomlara ek olarak karışık mammosomatotrop tümörler ve asidofilik kök hücre adenomları hem GH hem de PRL salgılayabilirler. Asidofilik kök hücre adenomu olan hastalarda, hiperprolaktineminin (hipogonadizm, galaktore) klinik bulguları klinik olarak daha az belirti veren olan akromegali bulgularından daha baskındır. Bazen, GH' a ilaveten ACTH, glikoprotein hormon alfa-subunit veya TSH sekrete eden karışık plurihormonal tümörlerle karşılaşılır. Parsiyel boş sella sendromu olan hastalarda baskılanmış hipofiz dokusu içerisinde bulunan küçük bir GH salgılayan adenoma bağlı olarak GH hipersekresyonu olabilir (25).

Akromegalinin nadir diğer bir nedeni GH- salgılatan hormon (GHRH)'un hipotalamustan aşırı salınımıdır. Karsinoid tümörler, küçük hücreli akciğer kanserlerinden ektopik olarak GH-RH ve GH salgılanabilir. Birçok herediter sendromla birlikte olabilir (Tablo 1) (22, 25).

Tablo 1. Akromegali Nedenleri

Akromegali Nedenleri	Prevalans, %
Aşırı büyüme hormonu sekresyonu	
<i>Pitüiter</i>	98
Yoğun ya da seyrek granüle GH hücreli adenom	60
Karışık GH hücreli ve PRL hücreli adenom	25
Mammosomatotrop hücreli adenom	10
Plurihormonal adenom	
GH hücreli karsinom veya metastazlar	
Multipl endokrin neoplazi-1 (GH hücreli adenom)	
McCune-Albright sendromu	
Ektopik sfenoid veya parafarengeal sinüs adenom	
<i>Pitüiter dışı tümör</i>	<1
Pankreatik adacık hücre tümörü	
Aşırı büyüme hormonu-releasing hormon sekresyonu	
<i>Santral</i>	<1
Hipotalamik hamartom, koristoma, ganglionörom	<1
<i>Periferik</i>	<1
Bronşial karsinoid, pankreatik adacık hücre tümörü, küçük hücreli akciğer kanseri, adrenal adenom, meduller tiroid karsinom, feokromasitoma	

2.3.3. Sınıflandırma

2.3.3.1. Histopatolojik Sınıflandırma

1. Yoğun granüllü GH-salgılayan adenoma
2. Seyrek granüllü GH-salgılayan adenoma

3. GH ve prolaktin GH-salgılayan adenoma
4. Asidofilik kök hücreli GH-salgılayan adenoma
5. Somatomammotrof hücreli GH-salgılayan adenoma
6. GH salan adenoma
7. Pluri hormonal (prolaktüri, TSH)

En sık ilk ikisi görülür (26).

2.3.3.2. Reseptöre Göre Sınıflandırma

Hipotalamik salgılatıcı hormon, özellikle somatostatin reseptörleri içerir. Beş adet somatostatin reseptörü vardır. Hipofizde 1, 2 ve 5. Tipleri bulunur. Akromegalinin tıbbi tedavisinde, özellikle uzun etkili somatostatin analogları ile tedavide rol oynar. Ayrıca somatostatin sintigrafisi ile somatostatin reseptör pozitif tümör dokusu bulunabilir ve tümör tanınabilir (26).

2.3.4. Akromegalinin Tanı ve Ayırıcı Tanısı

Akromegali tanısı tam bir klinik değerlendirme, hastalık aktivitesini değerlendirmek için genel ve spesifik hormonal değerlendirmeyi de içeren biyokimyasal doğrulama, görsel kampimetri ve sellanın MRI veya CT ile değerlendirilmesini içerir. Hastalarda tanı genellikle semptomlar başladıktan 7-10 yıl sonra konmaktadır. Bundan dolayı akromegali tanısı konulur konmaz ve tedavi planlanır planlanmaz ön hipofiz hormonları ve komplikasyonlar değerlendirilmelidir. Akromegalinin klinik olarak düşünülmesi durumunda biyokimyasal değerlendirme bazal GH, IGF-1 tayini ve 75 gr glukoz yükleme testi ile GH'nun baskılanamamasını içerir. Biyokimyasal tanı GH'nun otonom salgılanmasının değerlendirilmesi ile yapılmaktadır. Bu standart 2 saat süresince 75 gr glukoz ile yapılan şeker yükleme testi sırasında GH ölçümleri ile yapılır. İlave olarak, artmış GH düzeyleri ile ortaya çıkan klinik değişiklikler ve IGF-1 değerlendirilmelidir. Her ne kadar GH düzeyleri hastalık aktivitesini anlamamıza yardımcı olsa da, çoğu zaman hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermez. Bu nedenle doğru tanı koymamız için açık klinik bulguların yanında, hem GH hem de IGF-1 için doğru referans değerlerine de sahip olmalıyız. Hem aktif hastaların remisyon olarak değerlendirilmemesi hem de tedavi olmuş hastaların aktif olarak değerlendirilmemesi için doğru referans değerlerinin saptanması gerekmektedir. Akromegali tanısı için bazal GH tanısı önemlidir. Bununla beraber pulsatil salınım vasfı nedeni ile tek bir GH tayini günlük salınım paterni hakkında yeterli bilgi sağlamaz. Akromegali ve normal hastaların tek GH değeri ile değerlendirilmesi normal bireylerde pulsatil salınım olması ve

GH'un fiziksel, psikolojik ve gıda gibi faktörlerden etkilenmesi nedeni ile yanıltıcı olabilir. Her ne kadar sabah alınan random GH ölçümü, GH salınım paternini değerlendirmede düşük tanısal sensifite ve spesifiteye sahip olsa da, belirli bir limitin altında GH düzeyi iyileşmiş veya remisyonda hastayı yansıtabilir. Bu limit farklı laboratuvarlarda kullanılan farklı ölçüm metoduna, farklı antikora, kontrol olarak kullanılan standart preparatlara bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Gün içinde ne kadar çok sayıda örnek alınırsa tedavi yeterliliğinin değerlendirilmesi de o denli sağlıklı olmaktadır (27).

Normal bireylerde GH, OGTT'ye yanıt olarak azalırken, akromegaliklerde bu baskılanmanın olmaması veya yetersiz olması akromegali tanısında artık altın standart olarak kabul görmektedir. 75 gr glukoz ile yapılan OGTT'ye yanıt olarak bazal, 30, 60, 90 ve 120 dk. larda bakılan GH değerlerinden en düşük olan referans değer ile karşılaştırılmaktadır. Eğer bu değer referans değerinin altında ise akromegali tanısı dışlanırken, üzerinde ise aktif hastalık lehine yorumlanmaktadır. Piyasada bulunan birçok ölçüm metodunda $\mu\text{g/L}$ 'nin altında tek bir GH değerinin saptanması tanıyı dışlamaktadır (28, 29). Son 30 yıl boyunca akromegali tanısında referans değeri 5-6 $\mu\text{g/L}$ 'den 1 $\mu\text{g/L}$ 'ye düşmüştür. 1 $\mu\text{g/L}$ değeri 2000 yılında gerçekleştirilen son konferansta yayınlanmıştır (30, 31). 0,3 $\mu\text{g/L}$ 'den daha düşük GH düzeyleri ölçen bazı ultrasensitif ölçüm metodları ile akromegali olmayan ve biyokimyasal olarak kontrol altında olan ile aktif hastalığı olanların ayırımı güvenilir bir şekilde yapılabilmektedir (32, 33). Oldukça hassas GH ölçüm yöntemlerinin kullanılması ile 1 $\mu\text{g/L}$ değerinin altında referans değerleri artık kabul görmeye başlamış ve 0,3 $\mu\text{g/L}$ değeri artık bu hassas metodları kullanan birçok laboratuvar tarafından referans değeri olarak kabul edilmektedir (34, 35). Yine OGTT'ye GH yanıtı testinde 30 dk. da bir bakılan GH değerinin en düşük olanı değerlendirilmektedir. Ama yapılan çalışmalarda sadece 120. dk. da bakılmasının diğer test kadar güvenilir olduğunu göstermektedir (36). Puberte, obezite, anoreksiya nevroza, karaciğer sirozu, insüline bağlı diabet ve malnutrisyon oral glukoz yükleme testine GH yanıtını değiştirebileceği için değerlendirme IGF-1 ile birlikte yapılmalıdır. Biyokimyasal tanıyı güçleştiren GH'nun pulsatil salınımı, salınımın uykuya olan hassasiyeti, hormon düzeylerinde yaş ve beslenme durumu ile olan değişimi gibi birçok faktör vardır (37). GH düzeyi ve OGTT'ye GH yanıtı normal olsa bile yaş ve cinsiyet ile düzeltilmiş IGF-1 düzeyi yüksek olması halinde aktif akromegali tanısı konabilir (34). Bu nedenle tanı konma güçlüğü ortadan kaldırmak için hem GH hem de IGF-1 beraber değerlendirmek gerekir. Normal kişilerde dolaşımdaki IGF'lerin % 75'i IGFBP-3 ve ALS (Asid Labil Subunit)'ye bağlanarak terniyary kompleks oluşturur. IGF-1'in GH bağımlılığı, uzun yarılanma ömrü ve terniyary kompleksin parçalarının stabilitesi sirkadiyan GH salınımını

göstermede bu parametreleri ideal indeks yapmaktadır. Bu parametrelerin ölçümü GH ölçümü için kullanılan tanısal testlerin, çok sayıda GH ölçümü için gerekliliği en azından başlangıçta azalmaktadır. Her ne kadar GH: IGF-1, IGFBP-3 VE ALS için ana düzenleyici ise de, besinler ve insulin olduğu kadar; tiroid, sex steroidi hormon, sitokinlerbu peptidlerin karaciğerde üretimini indükleyebilir. Her ne kadar total IGF-1, IGFBP-3 ve ALS'ye göre metodolojik problemler gösterse de en yüksek sensitiviteye sahiptir (% 100). Daha sonra ALS (% 89), IGFBP-3 (% 27) hatalı negatiflik ile takip etmektedir (38).

Bazı hastalarda ise yükleme testi sonrası GH düzeyi emisyon ile uyumlu olsa da, IGF-1 düzeyleri yüksek izlenmektedir. Bu hastalarda akromegali olup olmadığının tayini için hipofizin magnetik rezonans görüntülemesi yapılmalıdır. GH düzeyi akromegali tanısı için yeterlidir. Ama GH düzeyinin normal bireylerle aynı aralıkta gelmesi durumunda akromegali tanısını koymak için IGF-1 tayinine ihtiyaç vardır. GH üretimi; karaciğer hastalığı olan, böbrek yetmezliği olan, kontrolsüz diabeti olan, malnutrisyon veya anoreksisi olan, gebe olan ve östrojen alan hastalarda baskılanamayabilir. GH'nun en düşük değerinin tayini ile birlikte IGF-1 düzeyi tayini yapılmalıdır, çünkü her ikisinin düzeyinin beraber tayini biyokimyasal tanının konması için tamamlayıcıdır. Geç adolesan dönemde kontrast madde kullanılarak yapılan hipofiz MRI, aşırı GH kaynağının tayini için kullanılan en hassas görüntüleme metodudur. 2 mm'den büyük adenomlar görüntülenebilmektedir. Aynı zamanda, optik sinir devamlılığı, tümör boyutu ve invazivlikte de görüntülenebilmektedir (34).

2.3.5. Akromegalinin Klinik Özellikleri

Akromegalinin klinik özellikleri, büyüme hormonu ve insulin benzeri büyüme faktörü-1'in hormonal etkisi ve tümörün lokal kitle etkisiyle ilişkilidir (39). Akromegalinin sistemik klinik özellikleri periferik dozu üzerine hem GH hem de IGF-1'in etkisinin bir sonucudur. GH artışının somatik etkisi mukozal yüzeyleri içeren birçok epitel dokunun, kemik, kıkırdak, bağ dokusu ve deri gibi çeşitli dokuların uyarılmasına bağlıdır. Anabolik etkisinden dolayı IGF-1'in artması doku büyümesine yol açar. Kas kitlesi ve yumuşak doku kitlesi artar, visseral organlar büyür. GH fibroblast üretimini de uyararak bağ dokunun kalınlaşmasına yol açar. GH'nun antinatriüretik, lipolitik ve anti-insulin etkisi gibi IGF-1 den bağımsız etkileri de vardır. Lipolitik etki akromegalide yağ kitlesindeki azalmayı açıklar. GH'nun anti insulin ve sodyum tutucu özelliği total vücut sodyum ve sıvısında artışa sebep olarak hipertansiyon gelişimine ve yumuşak doku şişliğine yol açar (40, 41). Akromegali sinsi belirtilerle başlar ve 6.6 – 10.2 yıl gibi bir tanı gecikmesi görülür (42). Tanı gecikmesi hastalar için şanssızlıktır, çünkü tümör küçük boyutta iken cerrahi kür şansı daha fazladır. Kemiklerde belirgin

değişiklikler olduğunda tedaviden sınırlı şekilde fayda görürler. Makroadenomu (>10 mm) olanlarda kranial sinir basısına bağlı belirtiler, en sık bitemporal hemianopsi olmak üzere görme alanı defektleri ve baş ağrısı sık görülür. Nadir vakalarda hipofiz tümörünün kavernoöz sinüse uzanımı göz etrafındaki vasküler dokuları etkileyerek proptozise neden olabilir. Dil, tükürük bezleri, tiroit, kalp, karaciğer ve dalak genellikle büyümüştür (43).

2.3.5.1. Akral büyüme: Hastalar erken dönemde başvurduğunda yüz bulguları ve periferik bulgular genellikle belirgin değildir. Eski fotoğrafların seri olarak incelenmesi sıklıkla dikkat çekici olmayan fizksel değişikliklerin fark edilmesine yol açabileceği gibi hastalığın başlangıcını öğrenmemize de yardımcı olur. Büyümüş eller, burun, dil ve dudaklar karakteristik bulgulardır. Ellerdeki şişlikler ödemden daha çok cilt altı dokusundaki değişikliklere bağlı oluşur. Yüzük, eldiven, şapka ve ayakkabı numarasındaki artışlar, kafatasındaki aşırı büyümeye bağlı dental maloklüzyon, prognatizm, mandibüler büyüme ve frontal belirginleşme hastalığın bulgularıdır. Dişlerin maloklüzyonu ve öne çıkık çene hastaların kendileri veya diş hekimleri tarafından fark edilebilir. Takma dişlere uyumsuzluk da görülen bulgulardan biridir (41).

2.3.5.2. Adenomun bası belirtileri

Baş ağrısı: Hastaların yaklaşık % 60'ında başlangıç belirtisi olan baş ağrısı akromegali hastaları için karakteristiktir. Tanı anında hastaların % 75'inde makroadenom olması baş ağrısının en sık rastlanan başlangıç belirtisi olmasının muhtemel nedenidir. Benzer büyüklükte olan diğer hipofiz tümörlerinden daha şiddetli ağrıya yol açabilir. Bu durum ağrının ortaya çıkmasında farklı nedenlerin etkili olduğunu düşündürmektedir. İlginç bir tespit de somatostatin analogu olan oktreotitin akromegalide baş ağrısını hızlı bir şekilde tedavi etmesidir. Bunun nedeninin somatostatin reseptörleri aracılığı ile direk analjezik etki göstermesi olduğu sanılmaktadır (44).

Görme bozuklukları: Optik sinir ve optik kiazma pituiter glandın üst kısmında bulunur. Hipofiz tümörlerinin bir kısmı suprasellar veya parasellar yayılım gösterebilirler. Hipofizer tümörün suprasellar yayılımı optik kiazmayı etkileyebilir. Bu özellik sadece akromegaliye özgü değildir, hipofizde kitle oluşturan herhangi bir lezyona bağlı olarak da oluşabilir. Akromegalide tipik olarak görülen görme alanı defekti skotomlu veya skotomsuz bitemporal hemianopsi şeklindedir. Bu bulgu büyük hipofiz tümörü olanlarda oldukça tipik olmasına karşın görme alanı defekti hastaların yalnızca % 4-5, 2'sinde vardır. Görme alanı defekti tek taraflı veya iki taraflı olabilir. Tutulum sıklıkla bir gözde başlar ve tümör büyümesine bağlı

olarak her iki görme alanını da etkileyebilir. Optik kiazma içinde farklı fibrillerin tutulması ve tümör büyümesinin yönüne bağlı olarak görme alanının birçok bölgesi etkilenebilir. Görme keskinliği de etkilenebilir. Hipofiz adenomların diğer oftalmolojik bulguları: Papiller defekt, optik atrofi ve santral skotomdur (41).

Galaktore: Tümörün prolaktin salgılaması sonucu olabileceği gibi hipofizer tümörün stalka basısı sonucu bir bası belirtisi olarak da oluşabilir (39).

Kraniyal sinir tutulumu: Sella tursikanın lateral duvarları kavernoöz sinüsü oluşturur. Burada okülomatör, troklear ve trigeminal sinirin oftalmik ve maksiler dalları ile nervus abducens bulunur. Kavernoöz sinüse doğru hipofiz adenomunun lateral uzanımı bu sinirleri etkileyerek sinir paralizi belirtileri oluşturabilir. Oftalmopleji, ptosis, pupiller anomaliler, trigeminal ağrı, parestezi ve reflekslerde azalma olabilir (41).

Panhipopituitarizm: Tümörün kitle etkisine bağlı olarak hipofizin hormon salgılayan diğer kısımlarına basısı sonucu ortaya çıkan bir klinik durumdur (39).

2.3.5.3. Romatolojik değişiklikler: Akromegalili hastalarda kas ve iskelete ait belirtiler ciddi işlevsel bozukluklara sebep olurlar (45). Hastaların yaklaşık yarısı günlük aktivitelerini sınırlayan şiddetli eklem belirtilerinden yakınıdır. Artropati hastaların % 70'inde görülebilir. Bu hastaların çoğunda eklem şişliği, hipermobilité ve kıkırdakta kalınlaşma eklem sertleşmesine veya deformiteye yol açar. Eklem hastalığı inflamatuvar olmayan osteoartrit bozuklukla başlar ve şiddetli eklem ve kıkırdak dejenerasyonu ile sonuçlanır. Hastalığın tedavisi sonucunda şikayetlerde ve eklem işlevlerinde rahatlama olsa da yapısal değişiklikler görülmez (46). Artralji, hastaların en sık yakınmalarından biri olup yaklaşık % 70 'inde mevcuttur (47). Ağrı ve eklemler içindeki kıkırdak doku ve kemik üzerine GH ve IGF-1'in uyarıcı etkisine bağlı oluşur (48). Akromegalide kronik olarak artmış GH, eklem dokuları ve eklemlerde yerel IGF-1'in artışına yol açar. Fazla kollejenöz büyüme eklem mimarisini bozar. Sonuç olarak büyüme gösteren yeni kıkırdak kalsifiye olur ve eklem aralığında genişleme olur. GH ve IGF-1 birlikte osteoblast aktivitesini uyarır ve eklem komşu alanlarda dejeneratif değişikliklere yol açar ve nonakromegalik osteoartrite benzer radyolojik özellikler oluşturur. Sinovyal doku ve kıkırdak büyümesi diz, ayak bileği, kalçalar, spina ve diğer eklemlerde hipertrofik artropatiye yol açar. Bel ağrısı, hipofiz tümörüne sekonder gelişen gonadal yetmezliğe bağlı olarak gelişen osteoporoza bağlı kırıklar neticesi olabilir. Direk grafide distal falankslarda genişleme, eklem aralığında genişleme ve tendonlarda kalsifikasyon görülebilir. Spinal tutulum osteofitozis, distal aralığında genişleme ve artmış anteroposterior vertebral uzunluğa yol açabilir. Bu durum dorsal kifozla sonuçlanabilir (49).

2.3.5.4. Deri yumuşak doku değişiklikleri: Deride kalınlaşma ve çok sayıda deri eklentileri (skin tags) görülebilir. Hiperhidrozis ve kötü kokulu, yağlı cilt erken bir bulgu olup hastaların % 70 'inde görülebilir. Bu durum yağ ve ter bezlerinin fazla aktivite göstermesine bağlıdır ve itici bir vücut kokusu ortaya çıkar. Muhtemelen artmış yağ bezlerine bağlı oluşan akne vulgaris akromegalinin tedavisi ile düzelir. İnsülin direncinin göstergesi olarak akantozis nigrikans görülebilir. Yüzde kırışıklık, nazolabial oluklarda ve topukta kalınlaşma ve vücut kıllarında kabalaşma olabilir. Bu durum bağ dokusu içinde kollajen üretiminde ve glikozaminoglikan depolamasında meydana gelen artıştan dolayıdır. Sodyum ve su tutulumu akromegalide tipik olup tedaviye iyi cevap verir, tedavinin ilk birkaç haftasında anlamlı düzelme görülür. Yumuşak doku değişiklikleri arasında derin nazolabial oluk, vokal kord kalınlaşmasına bağlı kalın-boğuk ses, dilde büyüme, karpal tunnel sendromu sayılabilir (50-53).

2.3.5.5. Nörolojik ve nöromusküler etkiler: Nöral büyüme ve el bileğindeki doku şişliğine bağlı olarak vakaların % 50'sinde karpal tunnel sendromu gelişebilir. Ekstremitelerdeki parastezileri akromegalide % 50 oranında bildirilmiştir ve bu olguların yaklaşık % 6'sında karpal tunnel sendromu vardır (50, 54). Karpal tunnel sendromunun tedaviyi izleyerek 6 hf -2 yıllık bir sürede iyileştiği bildirilmiştir (55). Halsizlik aktif akromegalisi olan hastaların en sık şikayetlerinden biridir. Kas kitlesi artmasına rağmen kuvvetsizlik ve EMG'de proksimal miyopati ile uyumlu değişiklikler vardır (56). Proksimal miyopati aynı zamanda kaslarda ağrı, kramp ve EMG'de nonspesifik değişikliklerle birlikte. Periferik akroparestezi ve simetrik periferik nöropati diyabetik nöropatiden ayırtedilmelidir (57). Bazı hastalarda tuzak nöropatiyle ilişkisiz olarak simetrik sensorimotor periferik nöropati gelişebilir (45). Vibrasyon duyusu, yüzeysel, hafif dokunma, ısı ve reflekslerinde azalma olduğu ancak bunların sıklıkla belirti vermediği bildirilmiştir. Hastaların % 42'sinde unlar ve popliteal sinirler büyümüş ve nörofizyolojik ölçümler anlamlı olarak azalmıştır. Çalışmalarda GH veya karbonhidrat intoleransı ile bir ilişki bulunamamıştır. Akromegali hastalarının periferik sinir biyopsisinde küçük çaplı sinir liflerinde hafiften şiddetliye kadar değişebilen demiyelinizasyon olduğu gösterilmiştir (58, 59).

2.3.5.6. Tiroid disfonksiyonu: Akromegali hastalarında en sık nontoksik guatr olmak üzere tiroit anormalliklerine rastlanır. Guatr ve nodül oluşumu serum IGF-1 düzeyleri, TSH düzeyleri veya akromegalinin süresiyle ilişkilendirilmiştir. Hipertiroidi varlığı kardiyak anomalileri kötüleştirebilir. Hipertiroidi varken TSH düzeyi artmış ise hipofizde TSH

adenomu da olabileceği akla gelmelidir. Yapılan bir çalışmada aktif akromegalide tiroit vaskülaritesinin arttığı ve bu artışın hastalığın aktif olmasının belirlenmesinde bir parametre olabileceği ifade edilmiştir (60, 61).

2.3.5.7. Akromegali ve diyabet: Akromegalide insülin rezistansı, hastaların % 60'ında bozulmuş glukoz toleransı ve % 25'inde tip 2 diyabet oluşmasına yol açar. GH metabolik substrat olarak yağ asiti ve gliserol oluşumunu artıran lipolitik etkisinden dolayı glikoz üretimini artırır. Ayrıca insülin aracılığı ile olan hepatik glikoneogenezide inhibe eder. Fazla GH salınımı hiperinsülinemi ile kompanse edilir (40, 62, 63).

2.3.5.8. Seksüel disfonksiyon: Akromegalide makroadenomlarda tümörün kitle etkisine bağlı olarak, mikroadenomlarda ise muhtemelen hiperprolaktinemiye bağlı olarak hipogonadizm görülebilir. Kadınlarda GH artışının hiperandrojenemi yaparak hipogonadizme yol açtığı da düşünülmektedir. Bu etkinin GH/IGF-1'in over ve adrenal üzerine direk etkisi sonucu veya GH/IGF-1 aracılığıyla oluşan hiperinsülinemi nedeniyle hiperandrojenemi gelişebilir. Akromegalide görülebilen libido kaybının hastada ve partnerinde hastalığın getirdiği strese bağlı olabileceği de ileri sürülmektedir. Ayrıca genç hastalarda bile prostat büyümesi görülebilir ki prostat muayenesi bu nedenle önemlidir (64, 65, 66).

2.3.5.9. Gastrointestinal belirtiler: Safra kesesi taşı % 16-27 arasında bulunmaktadır. Bu hastalarda normal bireylere göre daha büyük safra kesesi olması ve barsak geçiş süresinin uzun olmasının taş oluşumuna katkıda bulunduğu sanılmaktadır. Akromegalinin tedavisinde kullanılan somatostatin analoglarının da safra kesesi taşına yol açabileceği gösterilmiştir. Oktreotitin safra kesesinin boşalma süresini uzattığı, oddi sfinkterinin relaksasyonunu inhibe ettiği tespit edilmiştir (67, 68, 69).

2.3.5.10. Kanser: Akromegali ve kanser arasındaki ilişki tartışmalıdır. GH/IGF-1'in etkisi bilinmesine rağmen akromegalide kanser artışı tartışmalıdır. Birçok çalışmada akromegali ile ilişkili olarak gastrointestinal, deri, göğüs, kemik, beyin, timus, tiroid, paratiroid ve hematolojik sistem malignitelerinin olabildiği gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalar büyük oranda seçilmiş gruplarda yapılan retrospektif çalışmalar, kontrolsüz vaka raporları veya küçük seriler şeklindedir. Akromegalide kanser insidansının artmadığını gösteren büyük çaplı çalışmalar da vardır. Akromegali ile kanser insidansı arasındaki ilişkiyi daha iyi anlayabilmemiz için prospektif kontrollü çalışmalara gereksinim vardır. Ancak yine de ailesel

polipozis ve herediter nonpolipozis kolorektal kanser gibi çok yüksek riskli hastalarda ve ailesinde kolorektal kanser öyküsü olan yüksek riskli hastalarda erken tanı için düzenli kolonoskopi yaptırmak gereklidir. Akromegalide eğer kanser varsa artmış GH/IGF-1 tümörde büyümeye yol açabilir ve kanserle ilişkili mortalite ve morbiditeyi artırabilir (40, 70, 71, 72, 73, 74).

2.3.5.11. Renal etkiler ve elektrolit dengesi: Akromegalide kalsiyum, fosfat, sodyum ve su dengesi etkilenir. GH 1 alfa hidroksilazı aktive ederek 1,25-dihidroksikolekalsiferol düzeyinde artışa yol açar. Sonuçta barsaklardan kalsiyum absorpsiyonu artarak hiperkalsiüriye yol açar. Kemik yapımı ve yıkımı GH/IGF-1 tarafından uyarılır ve kanda kalsiyum ve fosfor değerleri artar ki bu da vakaların % 10'unda görülen böbrek taşı için bir risk oluşturur. Oktreotit ile akromegalinin tedavisi parathormon seviyesinde artışa yol açarken, cerrahi tedavi parathormon düzeyinde bir değişikliğe yol açmaz. Primer hiperparatiroidizm ile akromegali birlikte ise multipl endokrin neoplazi tip 1 akla gelmelidir. Akromegalide görülen sodyum ve su retansiyonu, HT'nun ortaya çıkmasında önemli bir faktördür. Bu böbrek tübülleri düzeyinde sodyum transportunun uyarılması, renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu veya aldosteron aracılığı ile olabilir. Sıvı retansiyonu, akromegalide belirleyici bir özellik olan yumuşak doku şişliklerinin nedenidir. Vücut sıvısı ve sodyum düzeyi artışı, hastaların % 30'unda görülen karpal tunnel sendromu gibi bası nöropatilerin ve yumuşak doku şişliğinin oluşmasında rol oynar (75, 76).

2.3.5.12. Uyku apne sendromu: Obstrüktif tipte uyku apne sendromu (OAS) akromegalide sık görülür. Bunun muhtemel nedenleri arasında dil, retro ve parafaringeal dokuların hipertrofisi bulunmaktadır. Ancak OAS 'nın santral veya hormonal etkilere bağlı olabileceği de ileri sürülmüştür. OAS'unda çoğunlukla üst hava yollarının intermittan obstrüksiyonuna bağlı olarak horlama, hipoksi, hiperkapni olmaktadır. Ayrıca geceleri uykunun bölünmesine bağlı olarak gün içinde uyuklama da görülebilmektedir. Bu durum yaşam kalitesini bozduğu gibi mortalitenin de artmasına neden olur. Bu etkilerin yanında konsantrasyon bozukluğu, reaktif depresyon, impotansa da yol açabilmektedir. OAS, koroner arter hastlığı, hipertansiyon, serebral infarkt, ülümcül trafik kazaları gibi risklere de sahiptir (77, 78, 79).

2.3.5.13. Akromegalide mental değişiklikler: Akromegalinin fiziksel bulgularının çok fazla olması ve hastanın fiziksel görünümünü ve bireyin mental durumunu olumsuz etkilemektedir. Akromegalili hastalarda sık olarak depresyon ve yorgunluk görüldüğü bilinmektedir. Bununla

birlikte bunun nedeninin GH/IGF-1 düzeyine mi yoksa hastalığın debilize edici etkisine mi bağlı olduğu net olarak anlaşılamamıştır. Akromegalili hastalarda motivasyon kaybı ve spesifik tutkular olduğu yapılan çalışmalar sonucu gösterilmiştir. Ruhsal durum bozuklukları tedaviden sonra düzelmektedir (80).

2.4. AKROMEGALİNİN KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ

Akromegalinin kardiyovasküler komplikasyonları konusuna son zamanlarda büyük ilgi bulunmaktadır. Kardiyak komplikasyonlar; erken ve ileri evrelerde egzersizle azalmış diyastolik fonksiyon ve kardiyak outputla karakterize kardiyomiyopatiyi ve daha ileri evrelerde dilate kardiyomiyopatiyle birlikte ileri konjestif kalp yetmezliğini içerir (81, 82). İlave olarak, akromegali aterosklerotik hastalıkları hızlandırabilecek artmış hipertansiyon, hiperlipidemi ve tip 2 diabetes mellitus prevalansı ile ilişkilidir (83-85). Son çalışmalar şunu gösterdi ki bu sağlığa zararlı kardiyovasküler profil diğer risk faktörleriyle de beraberdir. Örneğin akromegalide homosistein seviyeleri yüksektir ve platelet nitrik oksit konsantrasyonları düşüktür (86, 87). Her iki risk faktörü de kardiyovasküler hastalıklara katkıda bulunabilir. Ronconi ve ark (87). Platelet nitrik oksit konsantrasyonlarının her iki büyüme hormonu ve IGF-1 seviyeleriyle ve hastalık gidişatıyla ters olarak ilişkili büyüme hormonu fazlalığıyla bağlantılı olduğunu ve hastalarda vasküler değişikliklere katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Akromegali, artmış prematür mortalite riskiyle ilişkilidir. Kardiyovasküler nedenli ölüm akromegalide mortaliteyi artıran en önemli nedendir. Yakın zamanda yapılmış olan 1219 olgulu İspanyol Akromegali Kayıt çalışmasında, 56 ölüm mevcuttu ve en sık neden kardiyovasküler ölümdü (88).

Kardiyak fonksiyonlardaki bozulma akromegalide mortalitenin önemli bir belirleyicisidir (89). Bu fonksiyon bozuklukları arasında konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, kardiyak aritmi, koroner arter hastalığı bulunmaktadır. Bu popülasyonda kardiyak hastalığın belirtileri sistolik disfonksiyon (kardiyomiyopati) veya izole diastolik disfonksiyona bağlı kalp yetmezliğine bağlı oluşmaktadır. Ancak akromegalinin bu kardiyak komplikasyonlarının patofizyolojisi net olarak anlaşılamamıştır. GH veya IGF-1'deki artışın hücre dışı matrikste bozulmaya yol açarak hem sistolik hem de diastolik disfonksiyona yol açabileceği hipotezi hala geçerliliğini korumaktadır (90). Histolojik incelemeyle bu hastalarda hücre dışı kollajen birikimi, miyofibriller düzensizlik, interstisyel fibrozis, lenfomononükleer infiltrasyon gibi organın mikromimarisini bozan patolojik bulgular tespit edilmiştir. Sol ventrikül hipertrofisi, sistolik disfonksiyon ve özellikle diastolik disfonksiyon olduğu gösterilmiştir (91). İlerlemiş kalp yetmezliği olanlarda bile tedavi ile kardiyak fonksiyonlarda belirgin düzelme olur (92).

Akromegalide disritmi, özellikle egzersiz sırasında artan ektopik atımlar, paroksizmal atrial fibrilasyon, paroksizmal supraventriküler taşikardi, hasta sinüs sendromu, dal bloğu gibi ritim bozuklukları görülmektedir (93). Ritim bozuklukları akromegalinin tedavisinden sonrada devam edebilmektedir. İstirahat elektrokardiyogramı hastaların % 50'sinde anormaldir ve bu anormallikler arasında; ST segment depresyonu, T dalga anormallikleri, iletim defektleri ve aritmiler yer almaktadır. İntersitisyel fibrozis ventriküler aritmide tetikleyici bir faktör olabilir (91). Akromegalide HT, glikoz intoleransı, dislipidemi nedeniyle bu hatalarda kardiyovasküler hastalığın yüksek olması beklenir. Akromegalide koroner arter hastalığı insidansı % 3-37 arasında bildirilmiş ve koroner arter hastalığına bağlı mortalite 3.3 kat daha yüksek bulunmuştur (91). Ancak bir çalışmada akromegalik hastalarda karotis aterosklerozunun akromegalik olmayanlardan daha fazla olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ateroskleroz olmayan grupta IGF-1 düzeyi daha yüksek bulunmuştur ki IGF-1 vasküler endotelial hücrelerden nitrik oksit salgısını artırarak koruyucu etki oluşturabilir (94).

2.4.1. Akromegali ve Dislipidemi: Aktif akromegalide apolipoprotein A1, Lp(a) ve serum trigliserid (TG) düzeyleri yüksektir. Serum total kolesterol düzeylerinin arttığını, normal olduğunu ve düştüğünü gösteren çalışmalar vardır (95). LDL normal olabilmesine rağmen artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olan küçük/yoğun LDL, total LDL'nin hakim kısmını oluşturmaktadır (96). TG düzeylerindeki artış insülin rezistansı ile ilişkili olabilir. Buna bağlı olarak hepatik VLDL yapımında artış ve lipoprotein lipaz düzeyinde azalma olabilir. Akromegalide HDL düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (97). GH reseptör antagonisti olan pegvisomant ile serum total kolesterol düzeyinde artış olur ki bu tedavi uygulanırken lipid parametreleri takip edilmelidir (95).

2.4.2. Akromegali ve Hipertansiyon: Birçok klinik çalışma akromegalinin artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Akromegalide kardiyovasküler hastalıklar % 60 sıklıkla birinci sırayı alır, bunu % 25 ile respiratuar hastalıklar ve % 15 ile kanserler izler (98). Tanı anında kardiyak hastalığı bulunan hastaların genellikle tamamı on beş yıl içinde kaybedilir. Akromegaliye diabetes mellitusun eşlik ettiği hastaların ise yirmi yıl içinde % 80'i kaybedilir (100). GH seviyesi, HT ve kalp hastalığı akromegalide yaşam beklentisini olumsuz yönde etkileyen major göstergelerdir (99).

Akromegalide HT'un gerçek prevalansı net değildir. Farklı klinik serilerde % 18- % 60 arasında değiştiği, ortalama % 35 olduğu bildirilmiştir. İki geniş seride HT prevalansı % 30 olarak ölçülmüştür (101, 102). Sonuçlardaki değişkenlik, hasta seçimindeki farklılıklara ya da

klirik ölçüm sırasında kan basıncı değerlerini etkileyen teknik ve çevresel faktörlere bağlı olabilir. Kırk akromegali hastasında HT prevalansının yirmi dört saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü (ABPM) tekniği ile araştırıldığı bir çalışmada; klinik ölçüm tekniği ile prevalans % 42.5, ABPM tekniği ile % 17.5 saptanmıştır (103). Akromegali hastalarının farklı serilerinde saptanan HT prevalansı ile ilgili farklar, yüksek KB ile ilgili spesifik risk faktörleriyle de ilişkili olabilir. Aşağıda belirtilen bu risk faktörleri klinik çalışmalarda nadir olarak değerlendirilmişlerdir.

Yaş ve cinsiyet: 500 akromegali hastasını içeren geniş bir seride Ezzat ve arkadaşları yaşlı hastaların geniş olanlardan daha yüksek sistolik ve diastolik kan basıncına sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bariz HT ve sınırda HT sırayla % 49 ve % 51 oranlarında rapor edilmiştir. Yaş ve KB arasındaki korelasyon hem konvansiyonel hem de ABPM ile anlamlı bulunmuştur (104, 105).

Kraatz ve arkadaşları 158 akromegali hastasını içeren bir seride stabil HT prevalansını sadece kadınlarda anlamlı yüksek bulmuşlardır. Sınırdaki HT ise hem kadın hem de erkekte anlamlı derecede yüksek olarak bildirilmiştir (106).

Genetik Faktörler: Ohtsuka ve arkadaşları Japonyadaki genel popölasyon ile karşılaştırıldığında akromegalide daha yüksek insidanda HT gözlemlemiştir (107).

İrsal Farklılıklar: HT siyahlarda daha sıktır ve seyri daha ağırdır.

DM veya bozulmuş glukoz toleransı ve diğer ön hipofiz bozuklukları (hiper veya hipotiroidizm, adrenal yetmezlik): Paisley ve arkadaşları 44 akromegali hastasını içeren bir seride HT prevalans ve karakteristiklerini randomize klinik KB ve ABPM ile karşılaştırmışlardır ve 25 hasta non-dipet (ortalama gündüz KB değerinin gece % 10'dan daha az düşmesidir) bulunmuştur. ABPM ile rutin KB ölçümü arasında korelasyon bulunamamıştır. Akromegalik hipertansiflerde HT' un tanısında ve kardiyovasküler risk tayininde ABPM klinik ölçümlerden daha değerli bulunmuştur (108).

HT Patogenezi: Bugüne kadar akromegalide HT patogenezi tam olarak ortaya çıkarılamamıştır. Birkaç mekanizma ileri sürölmüştür.

1.Plazma hacmi artışı: Aktif akromegalide değiştirilebilir ve total vücut sodyumu; ekstraselüler su ve plazma hacminin artmış olduğu gösterilmiştir (109). Değiştirilebilir sodyum olarak ölçölen GH 'un Na tutucu etkisi, KB'ı ve GH'un log konsantrasyonu ile pozitif koreledir. Başarılı tedavi ile GH'daki düşüş değiştirilebilir sodyumda düşüş ile sonuçlanır. Bunun ise daha az belirgin olarak KB'ındaki azalma ile pozitif olarak korele olduğu gösterilmiştir (110). Bu nedenle Na retansiyonu ve volüm artışı akromegalide HT gelişimine yol açabilir. Ancak GH fazlalığının Na tutucu etki mekanizması henüz tamamıyla

anlaşılamamıştır. IGF-1 ile distal tübüler Na kanallarını direkt aktivasyonunun Na ve sıvı absorpsiyonunun artmasından sorumlu olduğu öne sürülmüştür (111). GH verilimi glomerüler filtrasyon hızında ve renal kan akımında artışa neden olur. Bu muhtemelen IGF-1'in prostaglandin veya nitrikoksit sistemleri üzerinden etkisine bağlıdır. GH'un Na tutucu özelliğine kas hücrelerinden Na akışını uyaran IGF-1 aracılığı etkinin de yol açtığı ileri sürülmüştür (112).

2. Renin–anjiotensin–aldesteron sistemi (RAAS): Bazal plazma renin aktivitesi (PRA) birçok çalışmada normal, uyarıya cevabı ise bozulmuş olarak bulunmuştur. Renin aktivitesinin hastalık aktivitesiyle veya HT ile korele olmadığı saptanmıştır (113-115). Buna karşılık PRA seviyesini bazı çalışmalarda azalmış olduğu veya hipernatremi ile orantısız şekilde azaldığı bildirilmiştir. RAAS 'deki değişiklikler primer bir olaydan ziyade akromegalinin kendisiyle ilişkilidir ve bu nedenle RAAS akromegali hastalığındaki HT'un patogenezinin öncelikli olarak sorumlu değildir (115, 116).

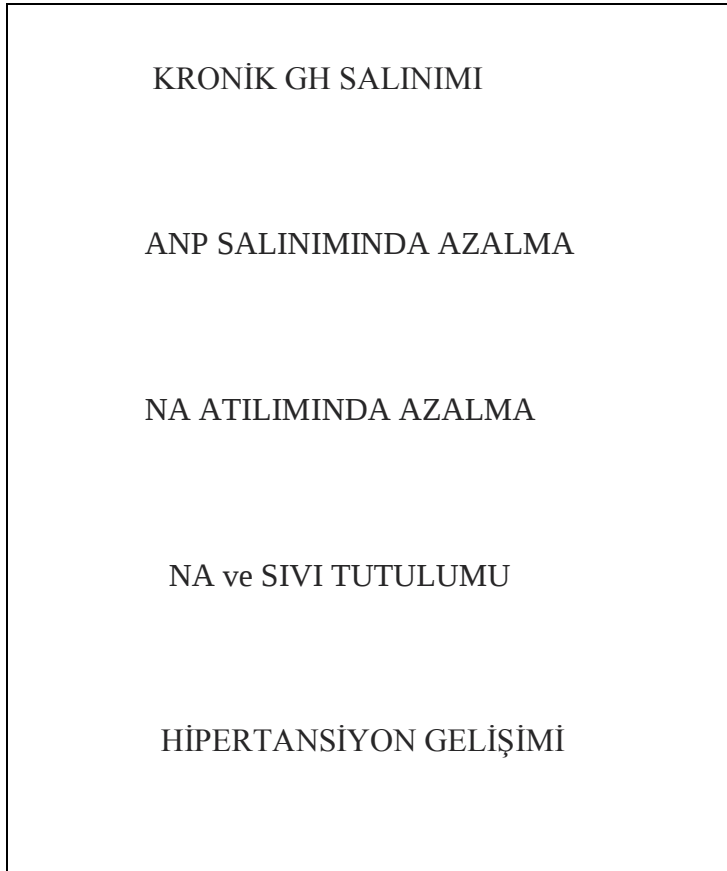
3. Adrenerjik sistem: Adrenerjik sistem de patogeneizde araştırılmıştır. Fakat sempatik tonusun akromegalide değiştiği ile ilgili açık bir kanıt bulunamamıştır. Plazma epinefrin ve/veya norepinefrin seviyeleri normal veya artmış bulunmuştur. Üriner katekolamin seviyeleri ise normal veya artmış saptanmıştır. Akromegalili hastalar iskelet düz kasında normal sempatik aktiviteye sahiptirler. İnsülinin sempatik uyarıcı etkisine normal norepinefrin cevabı verirler (117, 118).

IGF-1'in adrenerjik medulla katekolamin sentezini in vitro artırdığı bulunmuş olmasına rağmen normal gönüllüler IGF-1 infüzyonu boyunca epinefrin seviyelerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Bu bulgu IGF-1'in endotelden salgılanan vasorelaksan bir madde olan NO salınımını da artırdığı göz önüne alındığında, yüksek IGF-1 düzeyinin akromegali hastalarında HT gelişiminde önemli rolü olmadığını düşündürür (119, 120). Bondanelli ve ark. Akromegalili hastalarda cerrahi öncesi ve sonrasında plazma katekolaminlerinin yirmi dört saatlik profillerini ve kan basıncını değerlendirmişlerdir. Yirmi dört saatlik plazma katekolamin seviyesi normal olgularda fark göstermemiştir. Fakat akromegalili hastalarda katekolaminlerin fizyolojik sirkadiyen ritmi kaybolmuştur. Bu hastaların norepinefrin ve kan basınçlarının yirmi dört saatlik profillerinin düzleşmiş ve nokturnal düşüşün olmadığı gösterilmiştir. Ancak bu profil başarılı cerrahi sonrası tekrar normale dönmüştür. Yine aynı şekilde cerrahi tedavi ardından sistolik ve diastolik kan basıncının kadınlarda anlamlı düşüş gösterdiği saptanmıştır (106, 121).

Bu bilgilerle uyumlu olarak Terzolo ve ark. 16 aktif akromegalisi olan hastalarda ABPM ölçümü ile ilgili yaptıkları bir çalışmada, diastolik ve sistolik kan basıncını kontrole göre daha

yüksek ve kan basıncının fizyolojik sirkadiyen ritmini kaybolmuş buldular (10 hasta non-dipper idi, % 62) (122, 123). Bu bilgi klinik olarak anlamlı olabilir, çünkü non-dipper patern kardiyovasküler komplikasyonlarda artış ile ilişkilidir. Akromegalili hastalarda beta reseptör sensitivitesinin azaldığı gösterilmiştir (124).

4. Atriyal natriüretik peptid (ANP) salınımı: GH'un sebep olduğu ANP'deki düşüşün GH fazlalığı olan hastalardaki sodyum atılımında azalmaya yol açtığı düşünülmektedir (şekil 1) (125).



Şekil 1: Atriyal natriüretik peptid salınımındaki düşüş sonucu hipertansiyon gelişimi

Tuz yüklenmesine ANP cevabında bozulma akromegalili hastalarda bildirilmiştir (113). Normal olgularda 14 gün boyunca yüksek dozda GH verilmesi plazma ANP'sinde anlamlı düşüğe, ekstraselüler hacimde anlamlı artışa yol açar (126). Benzer olarak IGF-1 uygulanması (50 mikrog/kg sc, günde 3 kez, 6 gün boyunca) plazma NH2 terminal proANP düzeyini baskılar ve üriner sodyum atılımını azaltır. GH'un ANP salınımı üzerinde inhibitör etkisi olduğunu destekleyen bu çalışmalar yanında bazal ANP seviyesinin akromegalili hastalarda

normal, hastalık aktivitesi ile ilişkisiz veya kontrollerdeki gibi artmış olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (114, 126).

5. Hiperinsülinemi: DM, bozulmuş glukoz toleransı ve hiperinsülinemi/insülin rezistansı gibi metabolik bozukluklar sıkça akromegaliye eşlik eder. İnsülin rezistansı ve DM akromegalide HT'un başlangıcında muhtemelen rol oynamaktadır (127, 128).

Glukoz toleransı bozuk veya DM olan akromegalili hastalarda, normal glukoz toleransı olanlardan anlamlı olarak daha yüksek KB düzeyleri bulunmuştur (129).

Glukoz tolerans bozukluğu yirmi dört saatlik ABPM ile ölçülen KB'ını bağımsız olarak etkilemektedir ve non-dipping profili hem normotansif hem de hipertansif akromegalili hastalarda insülin rezistansı ile ilişkili bulunmuştur (105, 123).

GH fazlalığı ile ilişkili plazma insülin seviyelerinde artış, böbrek sodyum reabsorbsiyonu ve sempatik sinir aktivitesini uyarak HT patogenezinde muhtemelen rol oynar. İnsülin vasküler RAAS ve vasküler düz kas hücrelerinin büyümesini uyarır. İnsülin rezistansı; NO üretimi, sodyum pompa aktivasyonunda bozulma ve bunların sonucu olarak vasodilatasyon ile ilişkilidir (130, 131).

Bazı akromegali hastalarında kan basıncı ve glukoz yükleme sonrası plazma insülini arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir. Ancak daha geniş serilerde ne açlık ne de yükleme sonrası plazma insülin seviyeleri hipertansif ve normotansif hastalar arasında fark göstermemiştir. İnsülinin akromegalide HT patogenezinde önemli rolü olabilir fakat genel popülasyonda olduğu gibi hastalar arasında da değişkenlik bulunduğundan değerlendirmede diğer ek faktörlerinde hesaba katılması gereklidir (128, 132).

6. Uyku Apnesi: Günümüzde HT için bir risk faktörü olan uyku apnesi, akromegalili hastaların % 60-75'inde gözlenmektedir. Obstrüktif uyku apneli hipertansif erkeklerde katekolaminlerin üriner metabolitlerinin arttığı gösterilmiştir. Bu bulgu obstrüktif uyku apnesinde adrenerjik aktivitenin arttığına işaret etmektedir. Genel popülasyonda obstrüktif uyku apnesi sendromu ve hipertansiyon arasında güçlü bir ilişki bildirilmiştir. Apnenin kan basıncını arttırıcı etkisinin bir sonucu olarak uyku apnesinde gece kan basıncı düşüşü gözlenmez (non-dipper patern). Hipertansif akromegalilerde % 50'ye varan non-dipper paterni nedeni de obstrüktif uyku apnesi olabilir (133, 134)

7. Kardiyak Hiperkinezi: Akromegalide hipertansiyonu açıklamak için öne sürülen birkaç mekanizma içinde, kardiyak output ve kardiyak indekste artış, sistemik vasküler rezistansta azalma yer alır (135, 136).

Miyokard büyümesi ve fonksiyonunun düzenlenmesinde GH ve IGF-1'in önemli rolleri vardır. Bu durum direkt kardiyak hipertrofiye ve miyokardiyal kontraktilitede artışa neden

olurlar. Akromegalide GH artışı spesifik bir kardiyomiyopatiden sorumludur ve hipertansiyonun birlikteliği kardiyomiyopatiyi kötüleştirebilir. Akromegali ve hipertansiyon olan hastalarda hipertansiyonu olmayan akromegalili hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksek prevalansta sol ventrikül hipertrofisi, diastolik ve sistolik fonksiyonlarda bozulma gösterilmiştir (137).

Chanson ve ark. direkt brakial arter hemodinamiklerini akromegalili hastalarda ölçmüşler ve sonuçlar kontroller ile karşılaştırıldığında daha düşük bölgesel kan akımı ve lokal rezistansta artış olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgu kardiyak outputtaki heterojen dağılımı gösterir. Folkow'un hipotezine göre GH fazlalığındaki kan basıncındaki yükselme, rezistans damarlarının duvarındaki kalınlık artışından kaynaklanır (138, 139).

GH geni için transgenik olan farelerde (TGHM) Dilley ve Schwartz kan basıncında artış olmaksızın duvar kitlesinde artışı tarif etmişlerdir. Hipertansif damarlar tipik olarak artmış duvar/lümen oranına sahiplerdir. TGHM farelerinde ise damar duvar/lümen oranında artış torasik aorta veya karotit arterde değil mezenterik damarların uç dallarında bulunmuştur. Kan basıncı yüksek bulunan TGHM farelerinde vasküler reaktivite veya endotelial fonksiyonda değişiklik olmaksızın rezistans damarlarında anlamlı yapısal daralma bulunmaktaydı. Bu bulgu TGHM farelerinde hipertansiyonun özellikle periferik vasküler rezistans artışına bağlı olduğu hipotezini destekler. Akromegalide kısa dönemde kardiyak hiperkineziden periferik kan akımında artışın sorumlu olduğu bunun ise uzun dönemde akromegalide HT gelişiminde rol oynadığı öne sürülmüştür (140).

8. GH ve IGF-1: Hayvan çalışmaları GH'un arter duvarında yapısal değişiklikleri uyarıcı, çap ve kollajen içeriğinde artışa yol açtığı gösterilmiştir. Akromegalili hastalarda arteria karotis kommunis intima-media kalınlığında anlamlı artış saptanmıştır. Bu bulgular hipertansiyondan sorumlu olabilir (141).

GH ve/veya IGF-1 ile KB arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda değişken sonuçlar bulunmuştur. Plazma GH seviyeleri için normotansif veya hipertansif akromegalili hastaları fark göstermemişlerdir. KB ile GH ve/veya IGF-1 seviyeleri arasında korelasyon bulunamamış (142).

IGF-1 geni endotel ve vasküler düz kasta eksprese olur ve IGF-1 bu hücreler için önemli bir mitojendir. IGF-1 anjiotensinojen üretimini vasküler düz kas kültürlerinde uyarır. IGF-1'in hem büyümeyi uyarıcı etkisi hem de vasküler tonus üzerindeki etkisinin sonucu olabileceği öne sürülmüştür (143, 144).

2.5. ARTER SERTLİĞİ (ARTERYEL STİFFNESS)

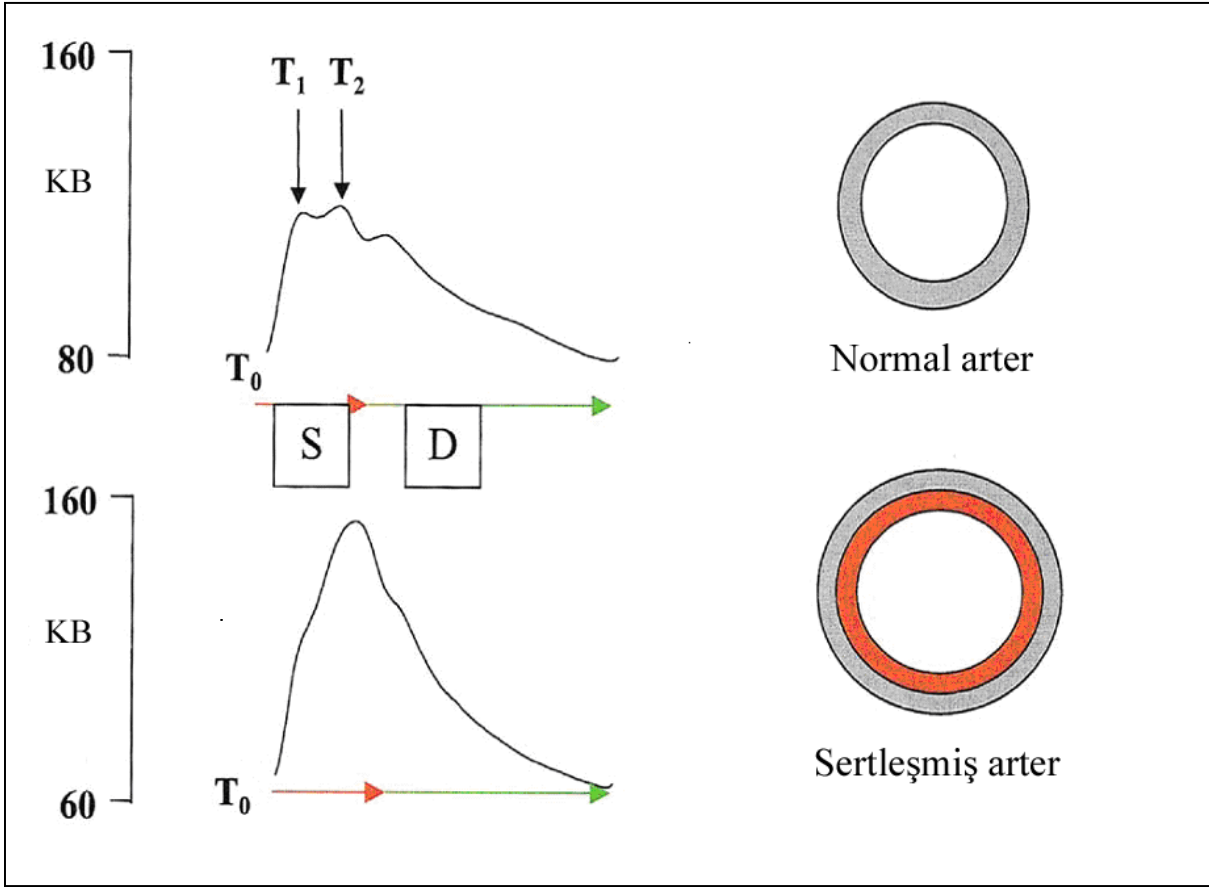
Ateroskleroz, okside olmuş düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterole inflamatuvar cevap olarak tanımlanabilir. Aterom oluşumu damar intimasında yağ içeren köpük hücrelerinin toplanması ile başlar, lipidler, düz kas hücreleri ve kollajen kas liflerinin damar duvarına penetre olmaları ile devam eder. Bu sürecin temel kısmında kalsifikasyon yer alır ve genellikle intimayı tutar. Aterosklerotik lezyonlar arterin uzunluğu boyunca yamalı tarzda dağılım gösterir ve lokal darlıklara neden olur. Arter sistemindeki kan akımı damar genişliğine bağlı olduğu için damar çapında azalmaya yol açan bu durum akımda bozulmaya ve iskemiye yol açabilir (145).

Son on yılda genel toplumda yapılan kardiyovasküler araştırmalar “arterioskleroz” üzerine yoğunlaşmıştır. Bu durum lokal yerleşim gösteren aterosklerozun tersine yaygın arter sertleşmesi halidir (146). Yaşın ve yüksek kan basıncı gibi değişik diğer faktörlerin etkisi ile büyük damar duvarlarının viskoelastik özelliklerinde yoğun yeniden yapılandırma oluşur. Bu durum daha sert arterlerle, diğer bir deyişle azalmış arter esnekliği veya kompliyansı ile karakterize olan yaygın arterioskleroz süreci ile sonuçlanır (146).

Arterler sertleştikçe genişlikleri artar ve arter duvarı kalınlaşır. Bu durum kliniğe yükselmiş sistolik kan basıncı (SKB), azalmış diyastolik kan basıncı (DKB) ve genişlemiş nabız basıncı şeklinde yansır. Bu üç değişiklik genel toplumda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin ana belirleyicileri olarak bilinmektedir (146). Yüksek kan basıncı da arter sertleşmesini kendi başına arttırarak bu kısır döngüyü sürdürür (147).

Arter sertliği başta elastik arterler olmak üzere tüm arterleri etkiler ve tipik olarak yaşla ilişkilidir. Aterosklerozdan farklı olarak arterioskleroz hem intima hem de mediadaki kalınlaşmayı içerir. Arterioskleroz kısaca “remodelling” olarak tanımlanan artmış duvar kalınlığı, lümen genişlemesi, arter uzunluğunun artması ile karakterize olan vasküler hipertrofi ile birliktedir. Remodellingin bir sonucu olarak arterlerin “yastıklama” etkisinde bir azalma oluşur ve bu ventriküler ejeksiyon sırasında oluşan pulsatil akımın arter tarafından yumuşatılmasını engeller. Yastıklama etkisi arter duvarının viskoelastik özellikleri ile ilişkilidir. Bu özellikler uyum, genişleyebilirlik veya sertlik olarak tanımlanır. Aorta ve büyük arterlerin elastisitesi sistol sırasında enerjinin emilimi için kritik öneme sahiptir. Pompalanan kan hacminin yalnızca yarısı sistolde doğrudan periferik dokulara ulaşır. Geri kalanı ise aorta gibi arter duvarı genişleyebilen ve ek hacime ve enerjiye uyum gösterebilen ana arterlerde bekletilir. Diyastolde, biriken enerji aorttan geri çekilir ve kalan kan periferik dolaşıma gönderilir. Sonuç olarak sol ventrikülün aralıklı akımı periferik damarlara etkisi hafifletilmiş ve sarsıntısız bir şekilde gönderilmiş olur. Artmış kalsifikasyon ve remodelling gibi

durumlarda arter genişleyebilirliği azaldığında atım hacminin büyük bölümü sistolde perifere dağıtılır. Bu durum arter nabız dalgası büyüklüğünde ve SKB’ de artışa neden olur. Beraberinde ise DKB düşer. Büyük arterlerin sertliği arttıkça DKB’ de daha fazla düşüş gözlenir. Koroner kan akımını düzenleyen kuvvet DKB olduğundan DKB’ deki düşüş koroner perfüzyonun bozulmasına neden olur. Arter nabız basınç dalgasının kalpten çıkışındaki hızı “nabız dalga hızı” olarak isimlendirilir. Nabız dalga hızı, arter sertleşmesi ile artar (148, 149) (Şekil 2).



Şekil 2. Normal (üstte) ve sertleşmiş (altta) arterlerden elde edilen nabız basıncı dalgaları
T₀: Kardiyak siklusun başlangıç zamanı; T₁: Basınç piki zamanı; T₂: Yansıyan dalganın pik zamanı; S: Sistol; D: Diyastol
T₁ ve T₂ sertleşmiş arterde aynı ana rastlamakta ve arteryel basıncı güçlendirmektedir.

2.5.1. Arter Sertliği Ölçüm Yöntemleri

Klinik çalışmalarda arter sertliğinin çeşitli parametreleri araştırılmıştır. Bunlardan ikisi özellikle kaydadeğer anlamlı bulunmuştur: pulse wave velocity (PWV) (nabız dalga hızı) ve

augmentation index (AIX) (güçlendirme indeksi). Bu yöntemlerin değeri, tekrarlanabilir olmaları, prospektif olarak prognoz ile ilişkili olmalarından kaynaklanmaktadır (146).

2.5.2. Ambulatuvar Arter Sertliği İndeksi (AASI)

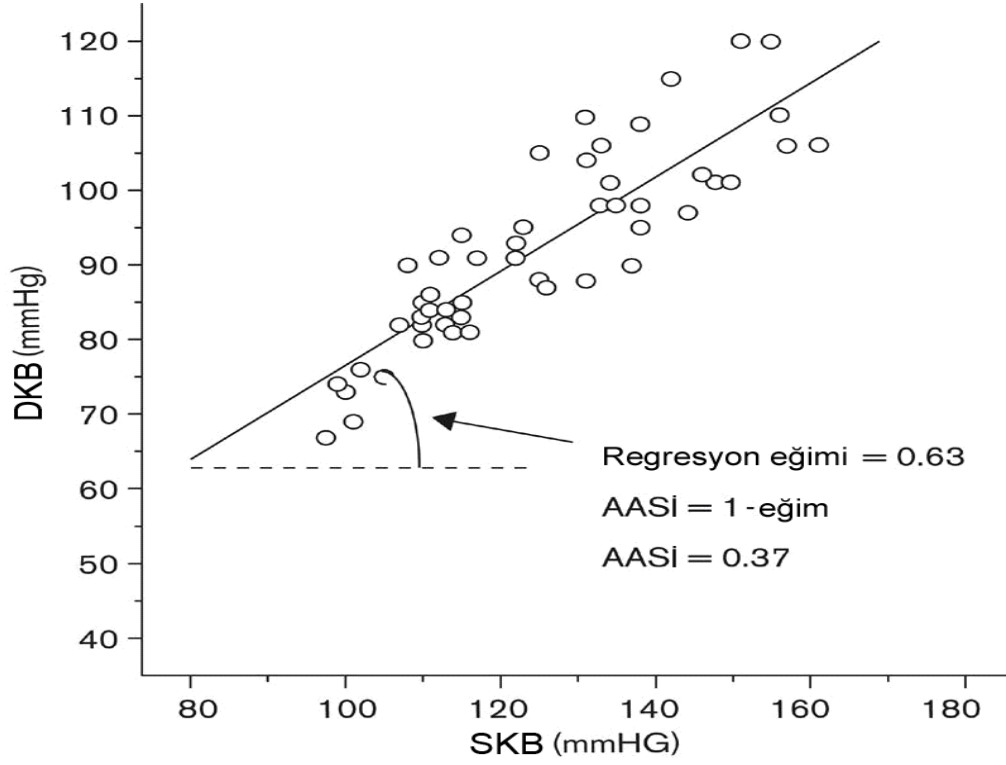
Ambulatuvar kan basıncı izlemi (AKBİ), hastanın günlük aktivitesini engellemeden bir ya da birkaç günlük dönemde otomatik olarak kan basıncını ölçme tekniğidir. Ekipmanın daha taşınabilir, sonuçların daha kesin, bilgisayar yazılım programlarının daha güçlü hale gelmesi ve doktorlar tarafından avantajlarının kabul edilmesi ile popülaritesi giderek artan bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, Ulusal ve Uluslararası Hipertansiyon Derneklerinin son rehberleri bu yöntemin kullanımını beyaz önlük hipertansiyonu gibi zor vakalar için kısıtlamaktadır (150).

Kardiyovasküler komplikasyonların güçlü bir göstergesi olarak kabul edilen arter sertliğinin belirlenmesi için yukarıda da bahsedildiği gibi günümüzde birkaç ölçüm yöntemi kullanılmakla birlikte, bu yöntemlerin zorluğu ve kısıtlamaları üzerine devam eden tartışmalar mevcuttur. Özellikle ekipman ve deneyimli gözlemciler gerektirdiğinden kardiyovasküler risk belirlenmesinde rutin klinik pratikte kullanımları kısıtlı kalmıştır (151, 152). Son zamanlarda, AKBİ kayıtlarından elde edilen, hesaplanması kolay, yeni bir indeksin arter sertliğinin (azalmış arter esnekliğinin) bir göstergesi olarak kullanılması önerilmektedir. AASI'nin, PWV ve AIX gibi klasik arter sertliği ölçüm yöntemleri ile güçlü bir şekilde korele olduğu ve kardiyovasküler mortalite hakkında prognostik bilgi sağladığı gösterilmiştir (153, 154).

1914' de MacWilliam ve Melvin tarafından arteriyel sistemde elastisite kaybının diyastolik basıncın yüksekliğini ve diyastolik basıncın sistolik basınçla ilişkisini etkilediği ifade edilmiştir (155). Bu görüşten yola çıkarak bir grup araştırmacının gerçekleştirdiği birbirini tamamlayıcı iki çalışmada yazarlar, 24 saatlik ambulatuvar izlem süresince diyastolik ve sistolik kan basınçları arasındaki dinamik ilişkinin arter duvarı sertliği üzerine bilgi sağlayabileceğini öne sürmüşlerdir (153, 154).

Araştırmacılar öncelikle AASI ölçüm metodolojisi üzerine çalışmalar gerçekleştirmişlerdir ve ifade ettikleri gibi her bir bireyden elde edilen sistolik kan basıncı değerlerine karşılık diyastolik kan basıncı değerleri işaretlenerek bir regresyon eğrisi elde edilmiş ve 1'den bu regresyon eğiminin çıkarılması ile AASI değerleri elde edilmiştir (155, 156) (Şekil 3). 11291 kişilik çalışmada hem AASI hem de nabız basıncı kadınlarda erkeklerden daha yüksek olarak saptanmıştır. Araştırmacılar bu durumu kadınların daha kısa boy ortalamasına sahip olmasına bağlı olabileceği şeklinde açıklamışlardır (155). Normotansif

katılımcılardan elde edilen AASİ değerleri için % 95'lik dilimi içine alan sınır belirlenmiş ve Çinli bireylerde 0.55 ve Avrupalı bireylerde 0.57 olarak ifade edilmiştir (156).



Şekil 3. Bir bireye ait 24 saatlik AKBİ kayıtlarından elde edilen AASİ

Sonraki çalışmalarında AASİ'nin arter sertliği ölçümü için yeni bir metot olduğu görüşlerini güçlendirici şekilde, AASİ'nin aortik PWV ve santral ve periferik AIX ile oldukça korele olduğunu ortaya koymuşlardır. Yine bu çalışmada AASİ'nin yaş ve ortalama arter basıncı ile doğru orantılı ancak boy ile ters orantılı olduğu, diğer değişkenler sabitlendiğinde kadınlarda erkeklerden ve hipertansif bireylerde normotansif olanlardan daha anlamlı derecede daha yüksek AASİ değerleri gösterilmiştir (153).

Dolan ve ark, prospektif olarak gerçekleştirdikleri çalışmalarında AASİ'nin hem hipertansif hem de normotansif hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi güçlü bir şekilde tahmin ettirdiğini göstermişlerdir (157).

Dolan ve ark, benzer 24 saatlik ayaktan kan basıncı ve nabız basıncı seviyelerinde AASİ'nin kaydadeğer ölçüde değişebileceğini ve AASİ'nin ek hemodinamik bilgi sağladığını

belirtmişlerdir (157). AASİ'nin, özellikle genç normotansif bireylerde ölümcül inme için anlamlı bir gösterge olduğunu ileri sürmüşlerdir (157). Böylece yüksek AASİ değerleri kardiyovasküler nedenler dışında serebrovasküler mortaliteyi de predikte etmekte iken nabız basıncı sadece kardiyovasküler mortalite ile ilişkili bulunmuştur (157).

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Hasta seçimi ve Dışlama Kriterleri

Bu çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniğince takip edilen akromegali tanısı almış, tedavisi devam eden ve kür sağlanan tüm hastalar dahil edilmiştir. Hastalara araştırmaya niçin dahil edildikleri araştırmacı tarafından hastalara açıklanmış ve yazılı onay alınmıştır. Bu çalışma için üniversitenin medikal araştırma etik kuruluna yazılı başvuru yapılarak onay alınmıştır (Proje Numarası: 700, Onay Tarihi, 08.10.2012). Çalışmaya 33 kadın (% 50.8) ve 32 erkek (% 49.2) olmak üzere toplam 65 hasta alındı.

3.2. Biyokimyasal Ölçümler

Endokrinoloji kliniğimizce hastalığın derecesine bağlı olarak 1-3 aylık düzenli kontrol peryotlarıyla takip ve tedavisi yapılmaktadır. Bu kontrollerde hastalardan rutin olarak büyüme hormonu, IGF-1, OGTT ile büyüme hormonu düzeyleri (hastalık progresyon ve regresyonu için yapılan kan şekeri yükleme testi), kan şekeri ve hastalıkla ilgili diğer biyokimyasal belirteçler, radyolojik tetkikler istenmektedir. Bizim çalışmamızda rutin yapılan bu işlemler dışında sadece hastalardan tek sefere mahsus 24 saatlik ambulator kan basıncı düzeyleri istenip, istatistiksel yöntemlerle buradan hastanın bireysel ambulator arteriyel kalınlık indeksi hesaplandı. Çalışma grupları hipertansif ve normotansif akromegalili hastalar ve kontrol gruplarından oluşturuldu. Yaş, cinsiyet ve daha önceki kronik hastalıkları dikkate alındı. Buradaki indeks hesaplaması; hastanın ölçülen sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri istatistiki olarak ayrı ayrı ve tek tek girilerek ölçüldü. Ambulator arteriyel sertlik indeksinin hastanın kliniği, laboratuvar parametreleri ve kardiovasküler hastalık ile ilişkisine bakıldı. Esas alınan laboratuvar parametreleri; hastaların rutin takibinde kullanılan bazal büyüme hormonu, Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), Insulin-like growth factor binding protein 3 (İGFBP-3) ve oral glukoz tolerans testi sırasında bakılan büyüme hormonu düzeylerini kapsamaktaydı. Hastalardan aktif hastalığı devam eden, aktif hastalığı kontrol altında olup takipte olanların tümü çalışmaya dahil edildi.

3.3. Ambulator Kan Basıncı İzlemi (AKBİ)

Bütün hastalara AKBİ başlamadan önce ofis kan basıncı ölçümleri yapıldı. AKBİ, 24 saat süreyle osilometrik yöntemle çalışan noninvaziv bir kan basıncı izlem aracı (Oscar2 24-Hr ABP; SunTech Medical, Raleigh, North Carolina, USA) ile gerçekleştirildi. Araç takıldıktan

sonra hastaların günlük yaşantılarına dönmeleri sağlandı. Araç 60 dakikalık aralıklarla kan basıncı ölçümünü yapacak şekilde programlandı. Böylece bütün hastalarda ortalama 24 adet/gün olacak şekilde sistolik ve diyastolik kan basınçları ile kalp atımları elde edildi. Tüm kayıt periyodu süresince en az % 80 oranında teknik olarak geçerli okuma elde edilmiş ise işlem başarılı olarak kabul edildi ve tüm hastalarda bu hedefe ulaşıldı. Kalınlık indeksinin hipertansiyonu olan ve olmayan hastalardaki oranına bakıldı. Kalınlık indeks yüksekliğinin akromegalili hastalardaki oranına, kan basıncı yüksekliği ile ilişkisine ve kardiovasküler hastalığı önlemedeki rolü hakkında bizlere fikir vermesi amaçlandı. Hastalık aktivitesinin kardiovasküler etkileri açısından ambulator arteriyel kalınlık indeksinin erken bir belirteç olup olmadığı hakkındaki tespitlere bakıldı.

3.4. Ambulator Arter Sertliği İndeksi (AASI)

Her hasta için 24 saatlik kan basıncı kayıtlarından elde edilen sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri x ve y düzlemlerinde işaretlenmesi sonucunda elde edilen regresyon eğrisinin eğimi hesaplandı. AASI, “ $1 - \text{regresyon eğimi}$ ” olarak tanımlandı (Şekil 3). Arteriyel sistem sertliği arttıkça regresyon eğimi sıfıra, AASI ise 1’e yaklaşmaktadır.

3.5. İstatistik Yöntemi

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS 16.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama $\pm$ SD ve yüzde (%) olarak verildi. Gruplar arasındaki karşılaştırma normal dağılım gösteren değişkenlerde student t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U-testi kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ve parametrik olmayan değişkenler için Spearman analizi ile test edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 65 hastanın, çalışmanın gidişatını ve sonuçlarını yanlış etkileyebilecek ileri düzeyde kardiovasküler ve metabolik bir hastalığı olmayıp, hastaların yaş ortalaması 43.10 ± 12.2 yıl olarak ölçüldü. Hastaların 12' sinde (% 18.4) diyabet, 21'inde (% 32) hipertansiyon mevcuttu.

Çalışma hasta sayısına paralel olarak 65 kişi kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Kontrol grubu kronik hastalığı ve ilaç kullanma öyküsü olmayan yaş ve cinsiyet oranları çalışma hastalarına yakın olan kişilerden seçildi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 45.14 ± 16.30 olarak saptandı (çalışma hastalarına yakın oranda). Kontrol hastalarının 31 i erkek (% 47.7), 34 ü kadın (% 52.3) idi.

Akromegali hastalarının bulguları tablo 2'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Hastalara ve kontrol grubuna ait ambulatuvar kan basıncı ölçümleri ve bu değerlerin karşılaştırılması tablo 4'te özetlenmiştir. Hastaların klinik ve laboratuvar bilgileri Tablo 3' de, AKBİ verileri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 2. Akromegali hastalarının bulguları

YAŞ	CİNS	HAST. YILI	IGF-1	HT ÖYKÜ	HAST. KÜR	AASI	OGTT 2 SAAT	BAZAL GH
46.0	2.0	4.0	185.0	1.0	1.0	0.4	168.0	0.35
37.0	1.0	1.0	882.0	2.0	2.0	0.59	70.0	9.9
32.0	2.0	2.0	208.0	2.0	1.0	0.29	80.0	2.2
23.0	1.0	1.0	330.0	2.0	2.0	0.48	73.0	23.3
32.0	1.0	1.0	711.0	2.0	2.0	0.25	80.0	3.6
47.0	1.0	1.0	596.0	2.0	2.0	0.47	90.0	2.9
52.0	1.0	5.0	109.0	2.0	2.0	0.65	109.0	0.43
44.0	2.0	8.0	271.0	2.0	2.0	0.57	90.0	0.42
27.0	2.0	1.0	514.0	2.0	2.0	0.5	140.0	3.9
40.0	1.0	7.0	506.0	2.0	2.0	0.24	116.0	2.8
57.0	1.0	1.0	375.0	1.0	2.0	0.64	107.0	1.5
57.0	2.0	11.0	815.0	1.0	2.0	0.28	diyabet	5.5
46.0	1.0	5.0	194.0	2.0	2.0	0.51	68.0	0.3
63.0	2.0	7.0	605.0	2.0	2.0	0.24	138.0	2.94
46.0	1.0	14.0	144.0	2.0	2.0	0.26	185.0	0.16
43.0	2.0	2.0	129.0	1.0	2.0	0.74	101.0	0.25
27.0	1.0	1.0	43.0	2.0	1.0	0.42	80.0	0.07
71.0	1.0	2.0	145.0	1.0	2.0	0.41	196.0	2.93
51.0	2.0	5.0	69.0	1.0	1.0	0.38	diyabet	0.65
28.0	2.0	6.0	291.0	2.0	2.0	0.55	100.0	2.83
40.0	1.0	7.0	314.0	2.0	2.0	0.24	132.0	0.31
53.0	2.0	3.0	185.0	2.0	1.0	0.36	diyabet	2.02
69.0	2.0	9.0	205.0	1.0	2.0	0.64	80.0	1.49
36.0	2.0	5.0	506.0	2.0	2.0	0.8	103.0	2.23

38.0	2.0	5.0	269.0	2.0	2.0	0.33	58.0	2.06
57.0	2.0	20.0	206.0	2.0	2.0	0.32	95.0	0.26
29.0	1.0	9.0	444.0	2.0	2.0	0.46	108.0	1.12
23.0	2.0	6.0	224.0	2.0	2.0	0.52	81.0	0.71
30.0	1.0	3.0	181.0	2.0	2.0	0.38	87.0	0.27
42.0	2.0	8.0	762.0	1.0	2.0	0.42	77.0	7.6
34.0	1.0	7.0	183.0	2.0	2.0	0.3	75.0	0.75
46.0	1.0	1.0	172.0	2.0	2.0	0.21	106.0	0.1
39.0	1.0	2.0	649.0	1.0	2.0	0.23	diyabet	1.05
39.0	1.0	7.0	45.0	1.0	2.0	0.27	diyabet	6.6
44.0	2.0	6.0	79.0	1.0	2.0	0.23	57.0	1.4
34.0	1.0	1.0	935.0	2.0	2.0	0.51	92.0	14.8
44.0	1.0	1.0	320.0	1.0	2.0	0.44	diyabet	2.68
58.0	2.0	8.0	245.0	1.0	2.0	0.22	diyabet	1.42
43.0	2.0	3.0	463.0	2.0	2.0	0.3	139.0	1.85
25.0	2.0	1.0	537.0	2.0	2.0	0.24	88.0	6.44
43.0	1.0	5.0	461.0	2.0	2.0	0.73	95.0	1.93
50.0	1.0	3.0	140.0	1.0	1.0	0.38	71.0	1.98
31.0	1.0	2.0	134.0	2.0	1.0	0.22	80.0	0.52
60.0	2.0	6.0	291.0	2.0	2.0	0.46	diyabet	0.65
35.0	1.0	2.0	133.0	2.0	2.0	0.2	68.0	0.14
59.0	2.0	5.0	273.0	1.0	2.0	0.35	75.0	0.8
54.0	1.0	3.0	321.0	1.0	2.0	0.24	92.0	0.7
65.0	1.0	4.0	157.0	1.0	2.0	0.72	107.0	4.89
41.0	2.0	3.0	678.0	1.0	2.0	0.31	84.0	1.83
53.0	2.0	1.0	789.0	1.0	2.0	0.48	102.0	6.83
31.0	2.0	4.0	400.0	2.0	2.0	0.33	87.0	1.7
57.0	2.0	6.0	156.0	1.0	2.0	0.38	diyabet	1.6
39.0	1.0	4.0	506.0	2.0	2.0	0.45	107.0	7.46
64.0	1.0	9.0	905.0	1.0	2.0	0.66	101.0	17.8
23.0	2.0	2.0	920.0	2.0	2.0	0.55	86.0	20.0
36.0	1.0	8.0	162.0	2.0	1.0	0.27	60.0	0.2
35.0	2.0	1.0	910.0	2.0	2.0	0.4	78.0	8.02
39.0	1.0	8.0	135.0	2.0	2.0	0.39	105.0	0.3
43.0	2.0	4.0	301.0	2.0	2.0	0.32	133.0	1.12
51.0	2.0	7.0	405.0	2.0	2.0	0.24	diyabet	2.2
29.0	2.0	3.0	331.0	2.0	2.0	0.34	139.0	0.6
34.0	1.0	3.0	467.0	2.0	2.0	0.46	111.0	1.1
63.0	2.0	6.0	382.0	2.0	2.0	0.55	diyabet	3.7
52.0	1.0	4.0	417.0	2.0	2.0	0.42	diyabet	2.4
23.0	2.0	8.0	568.0	2.0	2.0	0.45	87.0	1.1

IGF-1: İnsülin like growth faktör -1, AASI: Ambulatuvar arteriyel stiffness indeks, HT : Hipertansiyon, OGTT: Oral glikoz tolerans testi, GH: Growth hormone

Tablo 3. Hasta grubuna ait klinik ve laboratuvar veriler

<i>Parametre</i>	<i>Sonuç</i>
Yaş (yıl)	43.10 ± 12.2 (23–71)
Cinsiyet (E/K)	32 / 33
Kontrol grubu yaş (yıl)	45.14 ± 16.3 (35–50)
Sigara kullanımı (n / %)	13 (% 20)
VKİ (kg/m ²)	27.0 ± 4.7 (18–35)
IGF-1	375.2 ± 243.13
Bazal GH	3.25 ± 4.72
Hemoglobin (gr/dl)	12.6 ± 1.4 (8.6–19)
Trombosit (/mm ³)	275.7 ± 57.4 (135-550)
Açlık glukoz (mg/dl)	97.8 ± 30.0 (66-196)
BUN (mg/dl)	34.3 ± 13.0 (26-55)
Kreatinin (mg/dl)	0.9 ± 0.2 (0.2-1.5)
Kalsiyum (mg/dl)	9.1 ± 0.7 (8.3–10.4)
Fosfor (mg/dl)	3.2 ± 0.7 (1.8–4.1)
LDL kolesterol (mg/dl)	97.9 ± 34.7 (50.0 – 182.0)
Trigliserid (mg/dl)	213.6 ± 198.9 (51.0–442.0)
Albumin (gr/dl)	4.0 ± 0.4 (2.9–4.8)
ALT:	22 ± 2.4 (9-42)

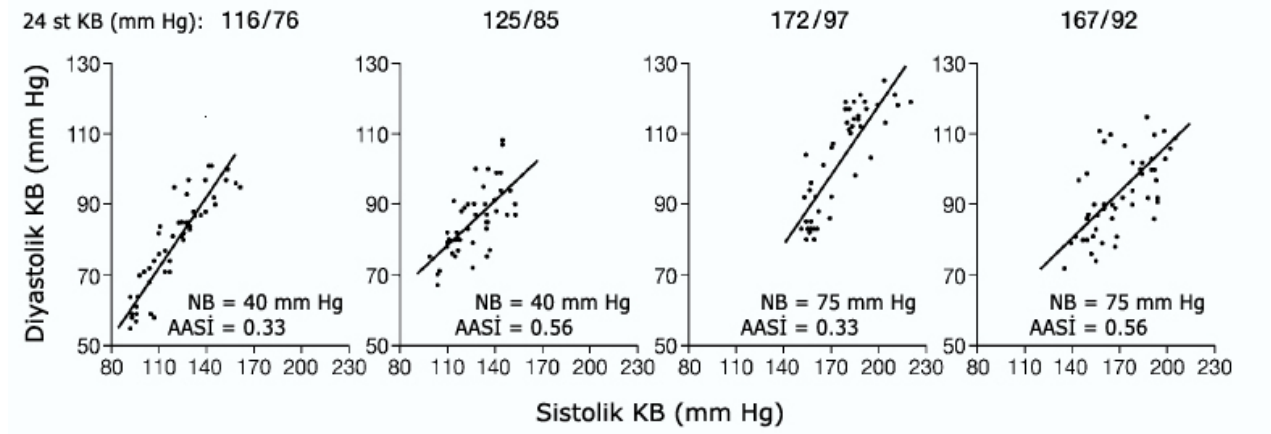
VKİ: Vücut kitle indeksi; BUN: Kan üre nitrojeni; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; GH: Growth hormone; IGF-1: İnsülin like growth faktör -1; ALT: Alanin transaminaz

Tablo 4. Akromegali ve kontrol grubu hastalara ait ambulatuvar kan basıncı ölçümleri ve ortalama kalp atım hızının karşılaştırılması

<i>Parametre</i>	<i>Akromegali hastaları</i>	<i>Kontrol hastaları</i>	<i>P değeri</i>
Ortalama SKB (mmHg)	133.6 ± 24. 3 (54–158)	122.83±16.97 (62–142)	0,004*
Ortalama DKB (mmHg)	81.4 ± 14. 2 (44-112)	80.46 ± 16.03 (58-110)	0,72
Gündüz SKB (mmHg)	135.7 ± 18. 8 (55-169)	125.61± 17. 3 (53-146)	0,002*
Gündüz DKB (mmHg)	83.0 ± 16. 4 (48-118)	82.38 ± 19. 6 (60-104)	0,85
Gece SKB (mmHg)	129.5 ± 23. 3 (53-150)	114.46 ± 18. 4 (62-134)	0,000*
Gece DKB (mmHg)	80.6 ± 18. 4 (42-106)	73.30 ± 17. 8 (59-93)	0,023
Ortalama kalp atım hızı (/dak)	81.5 ± 12. 0 (54-102)	82.69 ± 7. 8 (60-93)	0,51

SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı

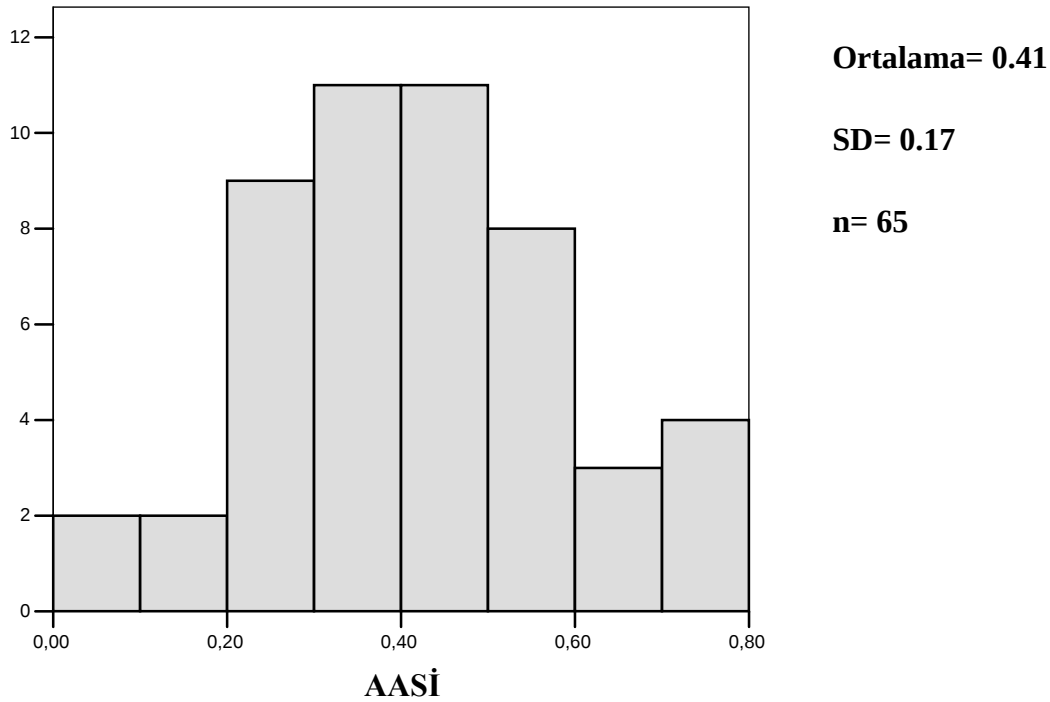
Bütün hastaların 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü (AKBİ) yapıldı. Böylece bütün hastalarda ortalama 24 adet/gün olacak şekilde sistolik ve diyastolik kan basınçları ile kalp atımları elde edildi. Her hasta için 24 saatlik kan basıncı kayıtlarından elde edilen sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri x (sistol) ve y (diastol) düzlemlerinde işaretlenmesi sonucunda elde edilen regresyon eğrisinin eğimi hesaplandı. “*I-regresyon eğimi*” den AASİ değeri hesaplandı (Şekil 4).



Şekil 4. Dört ayrı bireye ait sistolik ve diyastolik kan basıncının işaretlenmesinden elde edilen regresyon eğrileri

KB: Kan basıncı, NB: Nabız basıncı

Hastaların ortalama AASİ değeri 0.41 ± 0.17 ve ortanca (medyan) AASİ değeri 0.4 olarak saptandı (Şekil 5).



Şekil 5. Çalışma grubunda AASİ değerlerinin dağılımı

Bulunan AASI değeri merkezi değer olarak kabul edilip;

Akromegali hastaları ile kontrol grubunun AASI değerleri karşılaştırılması istatistiksel olarak yapıldı. Çalışma hasta sayısına (akromegalili hastalar) paralel olarak, 65 kişi kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Kontrol grubunun AASI ortalaması 0.24 ± 0.09 olarak tespit edildi. Hasta grubun AASI ortalaması (0.41 ± 0.14) kontrol grubu (0.24 ± 0.09) ile karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı olarak ($p < 0.001$) yüksek tespit edildi.

Tablo 5. Akromegali hastalarında OGTT ile 30, 60, 90 ve 120. dk’larda bakılan GH düzeyleri ile AASI değerlerinin ilişkisi ve karşılaştırılması.

AASI	GH 0.dk	GH 30. Dk	GH 60. Dk	GH 90.dk	GH 120.dk
r değeri	0.257	0.193	0.235	0.251*	0.280*
p değeri	0.039	0.126	0.062	0.046	0.025
n	65	65	65	65	65

Akromegalili hastalarda bazal GH düzeyi ile AASI ilişkisine bakıldı. Hastalar pearson korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde AASI değeri ile hastaların GH değerleri karşılaştırıldığında GH değeri artıkça anlamlı farklılık olduğu görüldü. ($r=0.257$, $p=0.039$), yani; GH değeri artıkça buna paralel olarak AASI değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptandı ($p=0,039$).

Ayrıca akromegali hastalarında OGTT ile 30, 60, 90, 120. dk’larda bakılan GH düzeyleri ile AASI değerlerinin ilişkisi ve kendi içinde pearson korelasyon analizi ile karşılaştırılması yapıldı. Özellikle 90 ve 120. dk ‘larda bakılan GH düzeyleri ile AASI arasında anlamlı ilişki saptandı (tablo 5).

Akromegalili kadın ve erkek hastaların AASI değerleri karşılaştırıldı. Kadın ve erkekler AASI açısından karşılaştırıldığında her iki cins arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü (0.41 ± 0.13 ’e 0.40 ± 0.16 , $p=0.98$).

Akromegalili hastalarda yaş artıkça AASI değerinin değişimine bakıldı. AASI değeri ile hastaların yaşı karşılaştırıldığında yaş artıkça anlamlı farklılık olmadığı görüldü. ($r=0.108$, $p=0.39$).

Akromegalili hastalarda IGF-1 düzeyi ile AASI ilişkisine bakıldı. AASI değeri ile hastaların IGF-1 değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında IGF-1 değeri artıkça AASI değerinde IGF-1 yüksekliğine paralel bir yükselmenin görüldüğü ancak istatistiki olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı ($r = 0.15$, $p = 0.23$),

Hastalık yılı ve AASI ilişkisine bakıldı. AASI değeri ile hastalık yılı karşılaştırıldığında yılı artıkça anlamlı farklılık olmadığı görüldü. ($r = -0.92$, $p = 0.46$), hatta pearson korelasyon analizinde negatif eğilim saptandı. Yani yaş artıkça AASI de düşme eğilimi mevcuttu.

Hipertansif akromegalili hastalar ile normotansif akromegalili hastaların AASI değerlerinin karşılaştırılması yapıldı. Hipertansiyon öyküsü olan (21 hasta) ve olmayan (44 hasta) akromegalili hastaların AASI değerlerinde tansiyon olan grupta 0.42 ± 0.16 , tansiyon olmayan grupta 0.40 ± 0.14 olarak saptanmıştır. Fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0.016$).

Akromegali hastalarında diyabetes mellitus sıklığı, diyabetik hastaların non diyabetiklerle AASI değerlerinin karşılaştırılması yapıldı. Çalışmaya alınan 65 kişilik akromegali hastasının 12 sinde diyabetes mellitus mevcuttu. Bu da % 18.4 e tekabül etmekteydi. Bu değer akromegali hastalarında diyabet sıklığının normal toplumdan daha yüksek olduğunu teyit etmekteydi. Diyabetik hastalarda AASI değeri 0.34 ± 0.11 saptandı. İstatistiksel olarak nondiyabetik grup ile anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastalığı kontrol altında olan (kür) akromegali hastaları ile aktif hastalığı devam eden ve medikal tedavisi devam eden akromegalili hastaların AASI değerlerinin karşılaştırıldı. Çalışmaya alınan 65 hastanın 8 inde hastalığı kontrol altında olup 57 akromegali hastasında akromegali tablosu aktif olarak devam etmekte olup medikal tedavi almaktaydı. Kür olan grupta AASI 0.34 ± 0.07 , aktif hastalığı olan grupta 0.42 ± 0.16 olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak ($p = 0.28$) anlamlı fark bulunmasa da aktif hastalığı olan gruba pozitif eğilim vardı.

Tablo 6. Hasta grubu ve kontrol grubuna ait AASI ölçüm değerleri

	ERKEK AKROMEGALİ n: 32	KADIN AKROMEGALİ n: 33	HİPERTANSİF AKROMEGALİ n: 21	NON HT AKROMEGALİ n: 44	KONTROL GRUBU n: 65
AASI	0.40 ± 0.16	0.41 ± 0.13	0.42 ± 0.16 ,	0.40 ± 0.14	0.24 ± 0.09

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Akromegali, büyüme hormonun (GH) aşırı salınımına bağlı gelişen bir klinik sendromdur. Kadın ve erkekte aynı sıklıkta bulunur (22, 23). Akromegalinin klinik özellikleri, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1'in hormonal etkisi ve tümörün lokal kitle etkisiyle ilişkilidir (39).

Akromegalinin kardiyovasküler komplikasyonları konusunda son zamanlarda büyük ilgi bulunmaktadır. Kardiyak komplikasyonlar; aterosklerotik hastalıkları hızlandırabilecek artmış hipertansiyon, erken ve ileri evrelerde egzersizle azalmış diyastolik fonksiyon ve kardiyak outputla karakterize kardiyomiyopatiyi ve daha ileri evrelerde dilate kardiyomiyopatiyle birlikte ileri konjestif kalp yetmezliğini içerir (81, 82). Son çalışmalar şunu gösterdi ki bu sağlığa zararlı kardiyovasküler profil diğer risk faktörleriyle de beraberdur (86, 87). Akromegali, artmış prematür mortalite riskiyle ilişkilidir. Kardiyovasküler nedenli ölüm akromegalide mortaliteyi artıran en önemli nedendir. Tanı anında kardiyak hastalığı bulunan hastaların genellikle tamamı on beş yıl içinde kaybedilir. (100). GH seviyesi, HT ve kalp hastalığı akromegalide yaşam beklentisini olumsuz yönde etkileyen major göstergelerdir (99). Yakın zamanda yapılmış olan 1219 olgulu İspanyol Akromegali kayıt çalışmasında, 56 ölüm mevcuttu ve en sık neden kardiyovasküler ölümdü (88). Akromegalide HT, glikoz intoleransı, dislipidemi nedeniyle bu hastalarda kardiyovasküler hastalığın yüksek olması beklenir. Akromegalide koroner arter hastalığı insidansı % 3-37 arasında bildirilmiş ve koroner arter hastalığına bağlı mortalite 3.3 kat daha yüksek bulunmuştur (91). Akromegalide HT'un gerçek prevalansı net değildir. Farklı klinik serilerde % 18- % 60 arasında değiştiği, ortalama % 35 olduğu bildirilmiştir. İki geniş seride HT prevalansı % 30 olarak ölçülmüştür (101, 102). Sonuçlardaki değişkenlik, hasta seçimindeki farklılıklara ya da klinik ölçüm sırasında kan basıncı değerlerini etkileyen teknik ve çevresel faktörlere bağlı olabilir. Kırk akromegali hastasında HT prevalansının yirmi dört saatlik ambulator kan basıncı ölçümü (ABPM) tekniği ile araştırıldığı bir çalışmada; klinik ölçüm tekniği ile prevalans % 42.5, ABPM tekniği ile % 17.5 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda akromegali hastalarında % 32 oranında hipertansiyon ve % 18.46 oranında diyabetes mellitus saptanmıştır.

Ambulator kan basıncı izlemi (AKBİ), hastanın günlük aktivitesini engellemeden bir ya da birkaç günlük dönemde otomatik olarak kan basıncını ölçme tekniğidir. Ekipmanın daha taşınabilir, sonuçların daha kesin, bilgisayar yazılım programlarının daha güçlü hale gelmesi ve doktorlar tarafından avantajlarının kabul edilmesi ile popülaritesi giderek artan bir yöntem olarak kullanılmaktadır (150).

1914’de MacWilliam ve Melvin tarafından arteriyel sistemde elastisite kaybının diyastolik basıncın yüksekliğini ve diyastolik basıncın sistolik basınçla ilişkisini etkilediği ifade edilmiştir (155). Bu görüşten yola çıkarak bir grup araştırmacının gerçekleştirdiği birbirini tamamlayıcı iki çalışmada yazarlar, 24 saatlik ambulatuvar izlem süresince diyastolik ve sistolik kan basınçları arasındaki dinamik ilişkinin arter duvarı sertliği üzerine bilgi sağlayabileceğini öne sürmüşlerdir (153, 154). Son zamanlarda arter sertliğinin, 24 saatlik kan basıncı kayıtlarından elde edilen yeni bir indeks olan AASI ile değerlendirildiği çalışmalar yapılmış ve özellikli ekipman gerektiren diğer ölçüm yöntemlerine göre oldukça pratik olup sonuçlarının benzer ve uyumlu olduğu görülmüştür (14). Bizde bu yöntemden istifade ederek hesaplanan ambulatuvar arteriyel stiffness indeksi ile kardiovasküler risk düzeyi yüksek hastaları önceden tespit edip erken müdahale edilme olanığı sunabilecek bir çalışma amaçladık.

Araştırmacılar öncelikle AASI ölçüm metodolojisi üzerine çalışmalar gerçekleştirmişlerdir ve ifade ettikleri gibi her bir bireyden elde edilen sistolik kan basıncı değerlerine karşılık diyastolik kan basıncı değerleri işaretlenerek bir regresyon eğrisi elde edilmiş ve 1’den bu regresyon eğiminin çıkarılması ile AASI değerleri elde edilmiştir (155, 156). Yani sistolik kan basıncında artış AASI değerlerinde artışa yol açmaktadır. Çalışmamızda akromegali hastalar ile kontrol grubu hastaların gündüz sistol-diastol, gece sistol-diastol ve ortalama sistol-diastol değerleri karşılaştırılmıştır. Diastol değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamış olup sistol değerlerinde akromegalili hastaların lehine anlamlı yükseklik saptanmıştır (tablo 4). Sistolik değerlerdeki bu yüksekliğe bağlı olarak çalışmamızda hasta grubun AASI ortalaması (0.41 ± 0.14) kontrol grubu (0.24 ± 0.09) ile karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı olarak ($p < 0.001$) yüksek tespit edildi.

Hasta grubumuzda 24 saatlik kan basıncı izleminden elde edilen ortalama AASI değeri 0.41 ± 0.14 olarak hesaplandı. Bu değer daha önce aralarında hipertansiyonu, diyabeti veya bilinen KVH olan hastaları da içeren 11291 bireylik geniş popülasyon çalışması sonucu rapor edilen ortalama AASI değeri [$0.41 (0.15-0.68)$]’ne benzerdi (51). Yine Uzakdoğu ve Avrupa kökenli normotansif gönüllü bireylerde AASI’nin % 95’lik değerinin sırası ile 0.55 ve 0.57’ nin altında olduğu görülmüş (52). Bizim çalışma grubumuzda da AASI’nin % 95’inin 0.57’nin altında olduğunu gördük.

Genel popülasyonda, PWV ile ölçülen aort ve karotis arter sertliğinin yaş ilerledikçe her 10 yılda yaklaşık % 10–15 arttığı rapor edilmiştir. Arter sertliğinin, kadınlarda aynı yaştaki erkeklerden % 5–10 daha düşük olduğu gösterilmiştir (75). Normotansif sağlıklı ve hipertansif bireylerde AASI ile ölçülen arter sertliği de yaş ile korele bulunmuştur (52, 76,

77), ancak AASI ile bakılan arter sertliği değeri kadınlarda erkeklerden % 15 daha yüksek bulunmuştur (51, 52). Fakat 2010 yılında başkent üniversitesinde Ayşe M. ve ark. yaptıkları çalışmada AASI ile yaş ve cinsiyet arasında bir ilişki saptamamışlardır. Bunu da hasta grubunun nispeten genç (yaş ortalaması 41.9 ± 11.8 yıl) olmasına bağlamışlardır. (158). Ancak ilginç olarak biz de çalışmamızda AASI ile cinsiyet arasında bir ilişki saptamadık. Bizim de hasta grubumuz nispeten genç yaş ortalamasına sahipti (43.10 ± 12.2 yıl).

11291 kişilik çalışmada hem AASI hem de nabız basıncı kadınlarda erkeklerden daha yüksek olarak saptanmıştır. Araştırmacılar bu durumu kadınların daha kısa boy ortalamasına sahip olmasına bağlı olabileceği şeklinde açıklamışlardır. (155). Bizim çalışmamızda da kadınlarda AASI ortalaması 0.41 ± 0.13 , erkeklerde ise 0.40 ± 0.16 saptanmıştır. Fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi tarafından T.C. Sağlık Bakanlığı'nın sahada lojistik işbirliği ile gerçekleştirilen, Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilden 540 merkezde tamamlanan, 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması)'nın saha araştırmasına göre ülkemiz erişkin toplumunda diyabet sıklığının % 13.7 olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmaya alınan 65 kişilik akromegali hastasının 12'sinde diyabetes mellitus mevcuttu. Bu da % 18.4 e tekabül etmekteydi. Bu değer akromegali hastalarında diyabet sıklığının normal toplumdan daha yüksek olduğunu teyit etmekteydi. Diyabetik hastalarda AASI değeri 0.34 ± 0.11 saptandı. İstatistiksel olarak nondiyabetik grup ile anlamlı farklılık saptanmadı. Bu da bize akromegali tanısı alıp sonradan diyabet gelişen hastalarda kardiovasküler hastalık gelişiminin diyabetten ziyade daha önce gelişen akromegaliye sekonder olduğunu desteklemektedir.

Dassie F ve ark. yaptıkları çalışmada; doksan altı aktif akromegali hastada (46 erkek, yaş 49 ± 14 yıl) 24 saat AKBM ve kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesini yapmışlardır. AKBM ölçümüne dayanarak, akromegali hastaları normotansif (64 kişi) ve hipertansif (32 kişi) olarak ayırmışlardır. Ayrıca bunu 35 tanesi normotansif ve 34 ü hipertansif olan 69 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Akromegalili hastalarda AASI değerini kontrol grubundan daha yüksek bulmuşlardır ($P < 0.001$). Kendi içinde akromegali hastalarından hipertansif olanların AASI değeri normotansif olanlardan daha yüksek bulunmuştur ($p = 0.01$). Çoklu lojistik regresyon analizi tüm akromegali grubunda serum IGF1 ($p = 0.034$) ile en yüksek AASI arasında önemli bir ilişki gösterilmiştir (159). Bizim çalışmamızda da hasta grubun AASI ortalaması (0.41 ± 0.14) kontrol grubu (0.24 ± 0.09) ile karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı olarak ($p < 0.001$) yüksek tespit edildi. Hipertansiyon öyküsü olan (21 hasta) ve olmayan (44 hasta) akromegalili hastaların AASI

değerlerinde tansiyon olan grupta 0.42 ± 0.16 , tansiyon olmayan grupta 0.40 ± 0.14 olarak saptanmıştır. Fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0.016$). AASI değeri ile hastaların IGF-1 değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında IGF-1 değeri arttıkça AASI değerinde IGF-1 yüksekliğine paralel bir yükselmenin görüldüğü ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı ($r = 0.15$, $p = 0.23$). AASI değeri ile hastaların GH değerleri karşılaştırıldığında GH değeri arttıkça anlamlı farklılık olduğu görüldü ($r=0.257$, $p=0.039$), yani; GH değeri arttıkça buna paralel olarak AASI değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptandı ($p=0.039$). Biz de bunu GH'nun vücutta büyüme yeteneğine sahip olan hemen tüm dokuların büyümesine neden olduğu, akromegali tanısı ve takibinde en önemli parametre olduğuna, IGF-1'in ise pek çok organ ve doku arasında büyüme dengesinin koordinasyonunu sağladığı, reseptörlerinin pek çok doku ve organda bulunduğu, reseptör sayısının sadece GH tarafından düzenlenmediği (tiroid gibi), farklı malignite ve metabolik durumlarda da düzeyinin değişebilmesine, IGF-1'in periferik dokularda hem GH bağımlı hem de GH bağımsız olarak lokal parakrin etki gösterebilmesine, GH'nun antinatriüretik, sodyum ve su retansiyonu, lipolitik, insülin direnci ve anti-insülin etkisi gibi etkilerinin IGF-1 den bağımsız olmasına, GH'nun IGF-1'den bağımsız olarak fibroblast üretimini de uyatarak bağ dokunun kalınlaşmasına bağladık. GH'nun anti insülin ve sodyum tutucu özelliği total vücut sodyum ve sıvısında artışa sebep olarak hipertansiyon gelişimine ve yumuşak doku şişliğine yol açar.

Yapılan çalışmalarda IGF-1'in vasküler endotelial hücrelerden nitrik oksit salgısını artırarak aterosklerozdan koruyucu etki oluşturabilir (94).

Ayrıca akromegali hastalarında OGTT ile 30, 60, 90 ve 120. dk'larda bakılan GH düzeyleri ile AASI değerlerinin ilişkisi ve kendi içinde karşılaştırılması yapıldı. Özellikle 90 ve 120. dk 'larda bakılan GH düzeyleri ile AASI arasında anlamlı ilişki saptandı. Bu sonuçla OGTT ile bakılan GH düzeylerinden 90 ve 120. dk'larda tespit edilen değerlerin kardiyovasküler hastalık riskini göstermede daha anlamlı olduğu kanaatine vardık.

Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler nedenli ölüm akromegalide mortaliteyi artıran en önemli nedendir. GH seviyesi, HT ve kalp hastalığı akromegalide yaşam beklentisini olumsuz yönde etkileyen major göstergelerdir (99, 100). Bizim çalışmamızda da akromegalili hastalarda bazal GH düzeyi arttıkça buna paralel olarak arteriyel stiffness indekste artış tespit edilmiştir. Buda akromegalili hastalarda GH düzeyi arttıkça kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin arttığını göstermektedir.

Attila N. ve ark. yaptıkları çalışmada, transtorasik eko grafi ölçümlerinden esinlenenerek aortik arteriyel kalınlığı ölçmüşlerdir. Bu yöntemle 16 akromegalik hasta ile önemli derecede

koroner arter hastalığı olan 21 hastanın aortik arteriyel kalınlıklarını karşılaştırmışlar. Akromegalili hastalarda önemli oranda daha yüksek bulmuşlardır ($p<0.05$) (160).

Dolan ve ark, prospektif olarak gerçekleştirdikleri çalışmalarında AASI'nin hem hipertansif hem de normotansif hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi güçlü bir şekilde tahmin ettirdiğini göstermişlerdir (157). Dolan ve ark, benzer 24 saatlik ayaktan kan basıncı ve nabız basıncı seviyelerinde AASI'nin kaydadeğer ölçüde değişebileceğini ve AASI'nin ek hemodinamik bilgi sağladığını belirtmişlerdir (157). AASI'nin, özellikle genç normotansif bireylerde ölümcül inme için anlamlı bir gösterge olduğunu ileri sürmüşlerdir (157). Böylece yüksek AASI değerleri kardiyovasküler nedenler dışında serebrovasküler mortaliteyi de predikte etmektedir (157). Sonraki çalışmalarında AASI'nin arter sertliği ölçümü için yeni bir metot olduğu görüşlerini güçlendirici şekilde, AASI'nin aortik PWV (Pulse wave velocity= Nabız dalga hızı) ve santral ve periferik AIX ile oldukça korele olduğunu ortaya koymuşlardır. Yine bu çalışmada AASI'nin yaş ve ortalama arter basıncı ile doğru orantılı ancak boy ile ters orantılı olduğu, diğer değişkenler sabitlendiğinde kadınlarda erkeklerden ve hipertansif bireylerde normotansif olanlardan daha anlamlı derecede daha yüksek AASI değerleri gösterilmiştir (153). Bizim çalışmamızda da hipertansiyon öyküsü olan (21 hasta) ve olmayan (44 hasta) akromegalili hastaların AASI değerlerinde tansiyon olan grupta 0.42 ± 0.16 iken tansiyon olmayan grupta 0.40 ± 0.14 , kadınlarda AASI ortalaması 0.41 ± 0.13 , erkeklerde ise 0.40 ± 0.16 olarak saptanmıştır.

Lee HT ve ark. 418 tedavi edilmemiş hipertansif hastanın ardışık verilerini retrospektif olarak inceleyip 24 saat ayaktan kan basıncı izleme (AKBM) parametreleri ile AASI değerini hesaplamışlardır. AASI değeri ile sol ventrikül duvar kalınlığı (GDK) ($R = 0.115$, $p = 0.019$), sol ventrikül kitle indeksi (SVKI) ($R = 0.192$, $p < 0.001$), ortalama sistolik kan basıncı (SKB) ($R = 0.232$, $p < 0.001$), ortalama nabız basıncı (PP) ($R = 0.363$, $p < 0.001$), diyastolik kan basıncı SD (DBPR = $- 0.352$, $p < 0.001$), kalp hızı SD (HR) ($R = - 0.268$, $p < 0.001$)'nı karşılaştırmışlardır. Yukarıda görüldüğü gibi AASI değeri ile sol ventrikül duvar kalınlığı, sol ventrikül kitle indeksi, ortalama sistolik kan basıncı ve ortalama nabız basıncı parametreleri ile AASI lehine pozitif korelasyon ($p<0.001$) saptanırken, diastolik kan basıncı ve kalp hızı parametreleri ile AASI lehine negatif korelasyon saptanmıştır (161). Bizim çalışmamızda da sistolik kan basıncı ve nabız basıncı artıkça AASI değerinde buna paralel olarak artış saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda 24 saatlik ambulator kan basıncı ölçümünden elde edilen değerlerle ambulator arteriyel stiffness index değeri hesaplanmıştır. Akromegalili kadın ve

erkek hastaların AASİ değerleri, akromegalili hastalarda yaş artıkça AASİ değerinin değişimi, akromegalili hastalarda IGF-1 düzeyi ile AASİ ilişkisi, akromegalili hastalarda bazal GH düzeyi ile AASİ ilişkisi, hastalık yılı ve AASİ ilişkisi, hipertansif akromegalili hastalar ile normotansif akromegalili hastaların AASİ değerlerinin karşılaştırılması, akromegali hastalarında diyabetes mellitus sıklığı, diyabetik hastaların non diyabetiklerle AASİ değerlerinin karşılaştırılması, hastalığı kontrol altında olan (kr) akromegali hastaları ile aktif hastalığı devam eden ve medikal tedavisi devam eden akromegalili hastaların AASİ değerlerinin karşılaştırılması, akromegali hastaları ile kontrol grubunun AASİ değerleri karşılaştırılması istatistiksel olarak yapıldı. Sonuç olarak, çalışmamız akromegali hastalarında AASİ'nin değerlendirildiği bir çalışma olup sonuçlarımız, literatürde farklı yöntemlerle değerlendirilen arter sertliği ile ilgili çalışmalarda rapor edilenlerle büyük ölçüde uyumlu idi. Bu uygulanması kolay yöntemin klinikte kullanımının yerleşmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Li CH. Human pituitary growth hormone. Clin Orthop Relat 1972;89:123-8.
2. Aron DC. Hypothalamus&pituitary. In: Gardner DG, Shoback D, eds. Greenspan's Basic&Clinical Endocrinology. 8th ed. New York: Lange; 2007.p.101-57.
3. Fukata j, Diamond DJ, Martin JB. Effect of rat growth hormone –releasing factor (Rgh) and somatostatin on the release and synthesis of rGH in dispersed pituitary cells. Endocrinology 1985; 117: 457-67.
4. Jaffe CA, Friberg RD, Barkan AL. Suppression of growth hormone (GH) secretion by a selective GH-releasing hormone (GHRH) antagonist. Direct evidence for involvement of endogenous GHRH in the generation of GH pulses. J Clin Invest 1993;92: 695-701.
5. Frohman LA, Kineman RD. Growth hormone-releasing hormone and pituitary development, hyperplasia and tumorigenesis. Trends Endocrinol Metab 2002;13: 299-303.
6. Muller EE. Neural control of somatotrophic function. Physiol Rev 1987;67:962-1053.
7. Devesa J, Diaz MJ, Tresguerres JA, Arce V, Lima L. Evidence that alpha 2-adrenergic pathways olay a major role in growth hormone (GH) neuroregulation: alpha 2-adrenergic agonism counteracts the inhibitory effect of muscarinic cholinergic receptor blockade on the GH-releasing hormone, while alpha 2 adrenergic blockade diminishes the potentiating effect of increased cholinergic tone on such stimulation in normal men. J Clin Endocrinol Metab 1991;73: 251-6.
8. Magnan E, Cataldi M, Guillamue V, et al. Role of growth hormone (GH) –releasing hormone and somatostatin in the mediation of clonidine-induced GH release in sheep. Endocrinology 1994;134:562-7.
9. Keljiman M, Frohman LA. The role of the cholinergic pathway in growth hormone feedback. J Clin Endocrinol Metab 1991;72: 1081-7.
10. Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD, et al. Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. Endocr Rev 1997;18: 621-45.

11. Petersenn S, Rasch AC, Penshorn M, Beil FU, Schulte HM. Genomic structure and transcriptional regulation of the human growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology* 2001;142:2649-59.
12. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kagawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-60.
13. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 4908-11.
14. Steiger A. Neurochemical regulation of sleep. *J Psychiatr Res* 2007;41:537-52.
15. Dieguez C, Page MD, Scanlon MF. Growth hormone neuroregulation and its alterations in disease states. *Clin Endocrinol* 1998;28:109-43.
16. Moller N, Copeland KC, Nair KS. Growth hormone effects on protein metabolism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:89-100.
17. Jorgensen JOL, Moller L, Krag M, Billestrup N, Christiansen JS. Effects of Growth hormone on Glucose and fat metabolism in human subjects. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36: 75-87.
18. Beshyah SA, Gelding SV, Andres C, Johnston DG, Gray IP. Beta-cell function in hypopituitary adults before and during growth hormone treatment. *Clin Sci(Lond)* 1995;89: 321-8.
19. Meyts P, Whittaker J. Structural biology of insulin and IGF-1 receptors: Implications for drug design. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1: 769-83.
20. Clemmons DR. Use of mutagenesis to probe IGF-binding protein structure/function relationship. *Endocr Rev* 2001; 22:800-17.
21. Kiefer MC, Masiarz FR, Bauer DM, Zapf J. Identification and molecular cloning of two new 30 kDa insulin-like growth factor binding proteins isolated from adult human serum. *J Biol Chem* 1991;266:9043-9.
22. S. Melmed. Clinical manifestations of acromegaly. Uptodate. Co.15.1.2007.
23. Thorner MO, LeeVance M, Laws ER Jr, Horvath E, Kovacs K. The anterior pituitary. *W Textbook of Endocrinol.* 1998;249-340.
24. Acromegaly: Epidemiology, etiology and classification in: *Acromegaly and its management* In: Harris AG. Lipp_Raven NY: 1996. P.17.
25. Harrison's Principles of Medicine, 16th Edition. 2006;44-45.
26. PM Stewart Acromegaly databases- time for European unification. *Eur J Endocrinol* 2004;151:431-2.

27. Ho KY, WeisSberger AJ. Characterisation of 24 hour GH secretion in acromegaly: Implications for diagnosis and therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41: 75-83.
28. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, et al. Criteria for cure of acromegaly: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:526-9.
29. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, et al. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 4054-8.
30. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, et al. Criteria for cure of acromegaly: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;8: 526-9.
31. Melmed S, Casenueva F, Cavagnini F, et al. Guidelines for acromegaly measurement. *J ClinEndocrinolMetab* 2002;87: 4054-8.
32. Costa AC, Rossi A, Martinelli CE Jr, Machado HR, Moreira AC. Assesment of disease activity in treated acromegalic patients using a sensitive GH assey: should we achieve strict normal GH level for abiochemical cure? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 3142-7.
33. Freda PU, Nuruzzaman AT, Reyes CM, Sundeen RE, Post KD. Significance of abnormal growth hormone levels after oral glucose in postoperative patients with acromegaly in remission with normal insulin-like growth factor-1 levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 495-500.
34. Freda PU, Reyes CM, Nuruzzaman AT, Sundeen RE, Bruce JN. Basal and glucosesuppressed GH levels less than 1 microg/L in newly diagnosed acromegaly. *Pituitary* 2003;6: 175-80.
35. Freda Cpu, Pitfalls in the biochemical assesment of acromegaly. *Pituitary* 2003;6:135-40.
36. Minito F, Resmino E, Boschetti M, et al. Assesment of disease activity in acromegaly in by means of single blood sample: comparison of the 120th minute postglucose value with spontaneous GH secretion with the IGF system. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61: 138-44.
37. Ho KY, Veldhuis JD, Johnson ML, et al. Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. *J Clin Invest* 1988;81: 968-75.
38. Arosio M, Garrone S, Bruzzi P, Faglia G, Minuto F, Barreca A. Diagnostic value of acid labile subunit (ALS) in acromegaly. Evaluation in comparison

- with insulin like growth factor and IGF binding proteins. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 1091-8.
39. Baumann G. Growth hormone and its disorders. I: Principles and Practices of Endocrinology and Metabolism, In: Becker KL, ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2001.p.129-45.
 40. Melmed S.Unwanted effects of growth hormone excess in the adult. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;9: 369-74.
 41. Harris AG. Clinical Features of Acromegly. In: Acromegaly and its Manegement. In: Harris AG ed. Philedelphia: Lippincott-Raven;1996.p.24-37.
 42. Jadresic A, Banks LK, Child DF, et al. The acromegaly syndrome: Relation between clinical features, growth hormone values and radiological characteristics of the pituitary tumours. *Q J Med* 1982;51: 189-204.
 43. Melmed S, Kleinberg D, Anterior pituitary. In: William Texbook of Endocrinology. In: Larson PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS eds. Saunders 10 ed. Philedelphia: 2003. P.177-279.
 44. Williams G, Ball J, Lawson R, et al. Analgesic effect of somatostatin analogue in headheche associated with pituitary tumors. *BMJ* 1987;295:247-8.
 45. Lieberman SA, Bjorkengren AG, Hoffman AR. Rhematologic and skletal changes in acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21: 615-31.
 46. Dons RF, Rosselet P, Pastakia B, Doppman J, Gorden P. Arthropathy in acromegalic patients before and after treatment: A long-term follow-up study. *Clin Endocrinol* 1988;28: 515-24.
 47. Podgorski M, Robinson B, Weissberger A, Steil J, Wang S, Brooks PM. Articular manifestations of acromegaly. *Aust NZ J Med* 1998; 18:28-35.
 48. Isaksso OG, Lindhal A, Nilsson A, et al. Mechanism of the stimulatory effect of growth hormone on longitudinal bone growth. *Endocrine Rev* 1987;8: 426-38.
 49. Scarpa R, De Brasi D, Pivanello R, et al. Acromegalic axial arthropathy: Aclinal case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 598-603.
 50. Molitch M. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21: 597-614.
 51. Matsuoka LY, Wortsman J,Kupchella CE, et al. Histochemical characterization of the cutaneous involvement of acromegaly. *Arch Intern Med* 1982;142:1820-3.

52. Verde GG, Santi I, Chiodini P, et al. Serum type 3 Procollagen propeptide levels in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63: 1406-10.
53. Nabarro JDN. Acromegaly. *Clin Endocrinol* 1987;26: 481-512.
54. Ezzat S, Foster MJ, Berchtold P, Redelmeier D, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly: clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine* 1994;73:233-40.
55. Lieberman SA, Hoffman AR. Sequelae to acromegaly: reversibility with treatment of the primary disease. *Horm Metab Res* 1990;22: 313-8.
56. Khaleeli AA, Levy RD, Edwards RHT, et al. The neuromuscular features of acromegaly: A clinical and pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47: 1009-15.
57. Jenkins PJ, Sohaib SA, Akker S, et al. The pathology of median neuropathy in acromegaly. *Ann Intern Med* 2000;133:197-201.
58. Jamal GA, Kerr DJ, McLellan AR, Weir AI, Davies DL, Generalised peripheral nerve dysfunction in acromegaly: A study by conventional and novel neurophysiological techniques. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50: 886-94.
59. Dinn JF, Dinn EI. Natural history of peripheral neuropathy. *QJ Med* 1985;57: 833-42.
60. Gasperi M, Martino E, Manetti L, et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly; Results of an Italian multicentric study. *J Endocrinol Invest* 2001;25: 240-5.
61. Fausto Bogazzi, Luca Manetti, Luigi Bartalena, et al. Thyroid vascularity is increased in patients with active acromegaly. *Clin Endocrinol* 2002;57: 65-70.
62. Melmed S. Acromegaly. *NEJM* 1990;322:966-77
63. Ariel L. Barkan, Pia Burman, David R, Clemmons, et al. Glucose Homeostasis and Safety in Patients with Acromegaly Converted from Long-Acting Octreotide to Pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 5684-91.
64. Arafah BM. Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *L Clin Endocrinol Metabol* 1986;62: 1173-9.
65. Katznelson L, Kleinberg D, Vance ML, et al. Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study. *Clin Endocrinol* 2001;54: 183-8.

66. Colao A, Marzullo P, Ferone D, et al. Prostatic hyperplasia: An unknown feature of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 775-9.
67. Popovic V, Damjanovic S, Micic D, et al, Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The pituitary study group. *Clin Endocrinol* 1998;49:441-5.
68. Pines A, Rozen P, Ron E, Gilat T, Gastrointestinal tumors in acromegalic patients. *Am J Gastroenterol* 1985;80: 266-9.
69. Barzilay J, Heatley GJ, Cushing GW, Bening and malignant tumors in patients with acromegaly. *Arch Intern Med* 1991;151:1629-32.
70. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE, Mortality and cancer incidence in acromegaly: A retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 2730-4.
71. Andrew G, Renehan, Sarah T, O'Dwyer and Stephen M. Shalet. Screening colonoscopy for acromegaly in perspective. *Clin Endocrinol* 2001;55:731-3.
72. Montini M, Gianola d, Pagani MD, et al. Cholelithiasis and acromegaly: Therapeutic strategies. *Clin Endocrinol* 1994;40: 401-6.
73. Catnach SM, Anderson JV, Fairclough PD, et al. Effect of octreotide on gall Stone prevalence and gall bladder motility in acromegaly. *Gut* 1993; 34: 270-3.
74. Paisley AN, Roberts ME, Trainer PJ, Withdrawal of somatostatin analogue therapy in patients with acromegaly is associated with an increased risk of acute biliary problems. *Clinical Endocrinology* 2007;66: 723-6.
75. Bijlsma JWJ, Nortier JWR, Duursma SA, Crougns RJM, Bosch R, Thijssen JHH. Changes in bone metabolism during treatment of acromegaly. *Acta Endocrinol* 1983;104:153-9.
76. Aloia J, Powell D, Mendizabal E, Roginsky M. Parathyroid function in acromegaly. *Horm Res* 1975;6: 145-9.
77. Rosenow F, Reuters S, Szeli B, et al. Sleep apnea in acromegaly –prevalence, pathogenesis and therapy. *La Presse Medicale* 1994;23: 1203-8.
78. Grunstein RR, Ho KY, Berthon –Jones M, et al. Central sleep apnea is associated with increased ventilatory response to carbon dioxide and hypersecretion of growth hormone in patients with acromegaly. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;150:496-502.
79. He J, Kryger M, Zorick F, Conway W, Roth T, Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988; 94:9-14.

80. Sablowski N, Pawlik K, Lüdecke DK, Hermann HD, Aspects of personality change in patients with pituitary adenomas. *Acta Neurochir* 1986;83: 8-11.
81. Colao A, Marzullo P, Ferone D, et al. Cardiovascular effects of depot longacting somatostatin analog Sandostatin LAR in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 3132-40.
82. Colao A, Vitale G, Pivonello R, et al. The heart: an end-organ of GH action. *Eur J Endocrinol* 2004;151 (Suppl 1):S93-S101.
83. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21: 597-614.
84. Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, et al. Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63: 470-6.
85. Arosio M, Sartore G, Rossi CM, et al. LDL physical properties, lipoprotein and Lp(a) levels in acromegalic patients. Effects of octreotide therapy. Italian Multicenter Octreotide Study Group. *Atherosclerosis* 2000;151: 551-7.
86. Hekimsoy Z, Ozmen B, Ulusoy S. Homocysteine levels in acromegaly patients. *Neuro Endocrinol Lett* 2005; 26: 811-4.
87. Ronconi V, Giacchetti G, Mariniello B, et al. Reduced nitric oxide levels in acromegaly: cardiovascular implications. *Blood Press* 2005; 14: 227-32.
88. Mestron A, Webb SM, Astorga R, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol* 2004;151:439 - 46.
89. Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, et al. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 71-5.
90. Lombardi G, Colao A, Marzullo P, et al. Is growth hormone bad for your heart? Cardiovascular impact of GH deficiency and of acromegaly. *J Endocrinol* 1997;155:S33-7.
91. Sacca AL, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. *Endocrine Rev* 1994;15: 555-72.
92. Chanson P, Timsit J, Masquet C, et al. Cardiovascular effects of the somatostatin analog octreotide in acromegaly. *Ann Intern Med* 1990;113:921-5.

93. Kahaly G, Olshausen KV, Mohr-Kahaly S, et al. Arrhythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J* 1992; 13:51-6.
94. Michio Otsuki, Kasayama S, Yamamoto H, et al. Characterization of premature atherosclerosis of carotid arteries in acromegalic patients. *Clin Endocrinol* 2001;54: 791-6.
95. Parkinson C, Drake WM, Wieringa G, Yates AP, Bassar GM, Trainer PJ. Serum lipoprotein changes following IGF-1 normalization using a growth hormone receptor antagonist in acromegaly. *Clin Endocrinol* 2002;56: 303-11.
96. Tan KC, Shiu SW, Janus ED, Lam KS, LDL subfractions in acromegaly: relation to growth hormone and insulin-like growth factor-I. *Atherosclerosis* 1997;129: 59-65.
97. Lam KS, Pang RW, Janus ED, Kung AW, Wang CC. Serum apolipoprotein (a) correlates with growth hormone levels in Chinese patients with acromegaly. *Atherosclerosis* 1993;104:183-8.
98. Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality in acromegaly. *Q J Med* 1970;34:1-16.
99. Melmed S 2001 Acromegaly and cancer: not a problem. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 2929-34.
100. Absoch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 3411-8.
101. Nabarro JDN. Acromegaly. *Clin Endocrinol* 1987;26:481-512.
102. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin endocrinol* 1994;41:95-102.
103. Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea ML, Bondanini F, Gulino A, Cassone R, Tamburrano G. Prevalence of hypertension in acromegalic patients: clinical measurement versus 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Clin Endocrinol* 1998;48: 149-52.
104. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Haris AG. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine* 1994;73: 233-40.

105. Jaffrain-Rea ML, Moroni C, Baldelli R, Battista C, Maffei P, Terzolo M, Correr M, Ghiggi MR, Farretti E, Angeli A, Sicolo N, Trischitta V, Liuzzi A, Cassone R, Trambuurrano G. Relationship between blood pressure and glucose tolerance in acromegaly. *Clin Endocrinol* 2001;54: 189-95.
106. Kraatz C, Benker G, Weber F, Ludecke D, Hirche H, Reinwein D. Acromegaly and hypertension: Prevalence and relationship to the renin-angiotension-aldosterone system. *Klin Wochenschr* 1990; 68: 583-7.
107. Ohtuska H, KOmiya I, Aizawa T, Yamada T. Hypertension in acromegaly: hereditary hypertensive factor produces hypertension by enhancing IGF-1 production. *Endocr J* 1995;42: 781-7.
108. Paisley AN, Roberts ME, Heagerty AM, Trainer PJ. 24 hour acromegaly ambulatory blood pressure in patients with acromegaly and the value of clinic blood pressure measurement. *Endocrine Abstracts* 2004;7:P127.
109. Moller J, Nielsen S, Hansen TK. Growth hormone and fluid retention. *Horm Res* 1991;51:116-20.
110. Davies DL, Beastall GH, Connell JM, Fraser R, Mc Cruden D, Teasdale GM. Body composition, blood pressure and the renin-angiotensin system in acromegaly before and after treatment. *J Hypertens* 1985;3: 41—415.
111. Feld S, Hirschberg R. Growth hormone, the insulin-like growth factor system and the kidney. *Endocr Rev* 1996;17: 423-80.
112. Dorup I, Clausen T. Insulin-like growth factor I stimulates active Na-K transport in rat soleus muscle. *Am J Physiol* 1995;268: 49-57.
113. Mc Knight JA, Mc Cance DR, Hadden DR, Kennedy L, Roberts G, Sheridan B, Atkinson AB. Basal and saline-stimulated levels of plasma atrial natriuretic factor in acromegaly. *Clin Endocrinol* 1989;31: 431-8.
114. Deray G, Chanson P, Maistre G, Warnet A, Eurin J, Barthelemy C, Masson F, Martinez F, Lubetzki J, Legrand JC. Atrial natriuretic factor in patients with acromegaly. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: 409-413.
115. Soszynski P, Slowinska-Srzednicka J, Zgliczynski S 1990 Increased activity of digoxin-like substance in low renin hypertension in acromegaly. *Clin Exp Hypertens A* 12: 533-49.
116. Sow MH, Piercy DA, Robson V, Wilkinson R. An investigation into the pathogenesis of hypertension in acromegaly. *Clin Sci Mol* 1997;53:87-91.

117. Cryer PE. Plasma norepinephyrine and epinephyrine in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41: 542-5.
118. Van loon GR. Abnormal plasma catecholamine responses in acromegalics. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48: 784-9.
119. Russel Jones DDL, Umpleby AM, Shojaee-Moradie F, Boroujerdi MA, Jonwe RH, Baxter RC, Sonksen PH. The effect of an intravenous infusion of IGF-1 and insulin on IGBP-1, IGBP-3, acid lable subunit, free and bound IGF-1, catecholamines and potassium in normal volunteers during an amino acid glucose clamp. *Clin. Clin Endocrinol* 1997;47: 685-91.
120. Schini-Kerth VB. Dual effects of insulin-like growth factor-1 on the constitutive and inducible NO in vascular cells. *J Endocrinol Invest* 1999;22: 82-8.
121. Bondanelli M, Ambrosio MR, Franceschetti P, Margutti A, Trasforini G, Degli Uberti EC. Diurnal rhythm of plasma catecholamines in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84: 2458-67.
122. Terzolo M, Matrella C, Boccuzzi A, Luceri S, Borriero M, Reimondo G, Pia A, Rovero E, Paccotti P, Angeli A 1999 Twenty-four hour profile of blood pressure in patients with acromegaly. Correlation with demographic, clinical and hormonal features. *J Endocrinol Invest* 22: 48-54.
123. Pietrobelli DJ, Akopian M, Oliveri AO, Renauld A, Garrido D, Artese R, Feldstein CA. Altered circadian blood pressure profile in patients with acromegaly. Relationship with left ventricular mass and hormonal values. *J Hum Hypertens* 2001;15: 601-5.
124. White WB. Ambulatory blood pressure as apredictor of target organ disease and outcome in the hypertensive patient. *Blood Pres Monit* 1999;4:181-4.
125. Türkiye klinikleri journal of internal medical sciences 2006,2 (20).
126. Moller J, Jorgensen JOL, Moller N, Hansen KW, Pedersen EB, Christiansen JS. Expansion of extracellular volume and supression of atrial natriuretic peptide after growth hormone administration in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:768-72.
127. Slowinska-Srzednicka J, Zgliczynski S, Sosynski P, Zgliczynski W, Jeske W. High blood pressure and hyperinsulinamia in acromegaly and in obesity. *Clin Exp Hypertens A* 1998;11: 407-25.

128. Ikeda T, Terasawa H, Ishimura M, Ochi H, Ohtani I, Fujiyama K, Hoshino T, Tanaka Y, Mashiba H. Correlation between blood pressure and plasma insulin in acromegaly. *J Intern Med* 1993;234: 61-3.
129. Liu JP, Baker J, Perkins AS, Robertson EJ, Efstratiadis A. Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor-1 and type 1 IGF receptor. *Cell* 1993;75:59-72.
130. Reaven GM, Lithell H, Lansberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities-The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Eng J Med* 1996;334:374-81.
131. Kipichnikov D, Sowers JR. Diabetes mellitus and diabetes associated vascular disease. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12:225-30.
132. Muller DC, Elahi D, Pratley RE, Tobin JD, Andres R. An epidemiological test of the hyperinsulinemia-hypertension hypothesis. *L Clin Endocrinol Metab* 1993;76: 544-8.
133. Elmasry A, Lindberg E, Hedner J, Janson C, Boman G. Obstructive sleep apnea and urine catecholamines in hypertensive males: A population based study. *Eur Respir J* 2002;19:511-1
134. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: Population study. *BMJ* 2000;320:479-82.
135. Guron G, Friberg P, Wivkman A, Brantsing C, Gabrielsson B, Isgaard J. Cardiac insulin-like growth factor I and growth hormone receptor expression in renal hypertension. *Hypertension* 1996;27: 636-42.
136. Bruel A, Oxlund H. Growth hormone influences the content and composition of collagen in the aorta from old rats. *Mech Ageing Dev* 2002;123:627-35.
137. Colao A, Baldelli R, Marzullo P, Ferretti E, Ferone D, Gargiulo P, Petretta M, Tamburrano G, Lombardi G, Liuzzi A. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 193-9.
138. Chanson P, Megnien JL, del Pino M, Coirault C, Merli I, Houdoin L, Harris AG, Levenson J, Lecarpentier Y, Simon A, Chemla D. Decreased regional blood flow in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol* 1998;49:725-31.
139. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1992;62: 347-504.

140. Bohlooly-Y M, Carlson L, Olsson B, Gustafsson H, Andersson IJ, Tornell J, Bergstrom G. Vascular function and blood pressure in GH transgenic mice. *Endocrinology* 2001;142:3317-23.
141. Colao A, Spiezia S, Cerbone G, Pivonello R, Marzullo P, Ferone D, Di Somma C, Assanti AP, Lombardi G. Increased arterial intima-media thickness by B-M mode echodoppler ultrasonography in acromegaly. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 515-24
142. Gordon DA, Hill FM, Erzin C. Acromegaly: A review of 100 cases. *Can Med Assoc J* 1992;8.1106-9.
143. King GL, Goodman AD, Buzrey S, Masis A, Kahn CR. Receptors and growth-promoting effects of insulin and insulin-like growth factors on cells from bovine retinal capillaries and aorta. *J Clin Invest* 1985;75:1028-36.
144. Kamide K, Hori MT, Zhu JH, Tagagawa Y, Barret JD, Eggena P, Tuck ML. Insulin and insulin-like growth vfactor-1 promotes angiotensinogen production and growth in vascular smooth muscle cells. *J Hypertens* 2000;18:1051-6.
145. London GM. Cardiovascular calcifications in uremic patients: clinical impact on cardiovascular function. *J Am Soc Nephrol* 14 (suppl 4): 305–09, 2003.
146. Adrian Covic, Paul Gusbeth-Tatomir, David J.A. Goldsmith. Arterial Stiffness in Renal Patients: An Update. *Am J Kid Dis* 45: 965–77, 2005.
147. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 38: 938–42, 2001.
148. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32 (suppl 3): 112–19, 1998.
149. Nitta K, Akiba T, Uchida K, Otsubo S, Otsubo Y, Takei T, Ogawa T, Yumura W, Kabaya T, Nihei H. Left ventricular hypertrophy is associated with arterial stiffness and vascular calcification in hemodialysis patients. *Hypertens Res* 27: 47–52, 2004.
150. Chobanian AV, Bakris GL, Black BK, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42: 1206–52, 2003.

151. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, Kaiser DR, Thuillez C. Clinical applications of arterial stiffness, task force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 15: 445–52, 2002.
152. Schillaci G, Parati G. Ambulatory arterial stiffness index: merits and limitations of a simple surrogate measure of arterial compliance. *J Hypertens* 26: 182–85, 2008.
153. London GM, Blacher J, Pannier B Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 38: 434–38, 2001.
154. Li Y, Wang JG, Dolan E, Gao PJ, Guo HF, Nawrot T, Stanton AV, Zhu DL, O'Brien E, Staessen JA. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 47: 359–64, 2006.
155. Dolan E, Li Y, Thijs L, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E, Stanton A. Ambulatory arterial stiffness index: rationale and methodology. *Blood Press Monit* 11: 103–5, 2006.
156. Li Y, Dolan E, Wang JG, Thijs L, Zhu DL, Staessen JA, O'Brien E, , Stanton A. Ambulatory arterial stiffness index: determinants and outcome. *Blood Press Monit* 11: 107–10, 2006.
157. Dolan E, Thijs L, Li Y, Atkins N, McCormack P, McClory S, O'Brien E, Staessen JA, Stanton AV. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study. *Hypertension* 47: 365–70: 2006.
158. Ayşe M.ve ark. Sürekli ayaktan periton diyalizi hastalarında ambulator arter sertliği indeksinin klinik ve laboratuvar parametrelerle ilişkisi. 32-33: 2009
159. Dassie F, Grillo A, Carretta R, Fabris B, Macaluso L and friends. Acromegaly arterial stiffness indexes in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2012 Feb;166(2):199-205. doi: 10.1530/EJE-11-0835. Epub 2011 Nov 29.
160. Attila N, Henriette G ve ark. Aortic stiffness is increased in acromegaly — A transthoracic echocardiographic study. *International Journal of Cardiology*. Volume 124, issue 1, 20 February 2008.121-123.
161. Lee HT, Lim YH, Kim BK ve ark. The relationship between ambulatory arterial stiffness index and blood pressure variability in hypertensive patients.

Korean Circ J. 2011 May;41(5):235-40. doi: 10.4070/kcj.2011.41.5.235. Epub 2011 May 31.