



T.C.

**S.B. ANKARA DİŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
4. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

Klinik Şefi Doç.Dr. Göksal KESKİN

**REMİSYONDA AKROMEĞALİ HASTALARINDA
AORTİK STİFFNESS (SERTLİĞİN)
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Eylem KARATAY

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2009



T.C.
S.B. ANKARA DİŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
4. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

REMİSYONDA AKROMEGALİ HASTALARINDA
AORTİK STİFFNESS (SERTLİĞİN)
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Eylem KARATAY

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Göksal KESKİN

ANKARA
2009

TEŞEKKÜR

Bilgi, tecrübe ve desteğini benden esirgemeyen değerli hocam 4. İç Hastalıkları Klinik Şefi Doç. Dr. Göksal KESKİN'e, Medikal Onkoloji Klinik Şefi Prof. Dr. Mustafa ALTINBAŞ'a, ihtisas sürem boyunca her an yardım ve destekleriyle yanımda olan arkadaşım Uz. Dr. Gülsüm GÖNÜLALAN'a; tez çalışmam sırasında yardımlarını bizden eksik etmeyen Kardiyoloji Kliniği Uzmanı Dr. Mehmet DOĞAN'a, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği Uzmanları Dr. Mustafa ÖZBEK ve Dr. Erman ÇAKAL'a, her an yanımda olan beni destekleyen aileme, yaşama sevincim oğlum Yiğit'e ve eşim Op. Dr. Mete KARATAY'a teşekkürü borç bilirim.

Dr. Eylem KARATAY

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	9
2. GENEL BİLGİLER	11
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	41
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	56
ÖZET	58
ABSTRACT	60
KAYNAKLAR.....	62
ÖZGEÇMİŞ	84

KISALTMALAR

ACT	:	HAdrenokortikotropik hormon
ADÇ	:	Aortun diyastolik ap
AKŞ	:	Açlık kan şekeri
ANP	:	Atrial natriüretik peptid
AS	:	Aortik Stiffness (sertlik)
ASÇ	:	Aortun sistolik apı
BGT	:	Bozulmuş glukoz toleransı
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
DM	:	Diabetes Mellitus
EF	:	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	:	Elektrokardiyografi
EMG	:	Elektromiyografi
GH	:	Büyüme Hormonu, Growth Hormon
GHRH	:	Growth Hormon Serbestleştirici hormon
GTP	:	Guanozin trifosfat
HDL	:	Yüksek dansiteli lipoprotein
IGF-I	:	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGFBP	:	IGF bağlayıcı protein
KAH	:	Koroner arter hastalığı
LDL	:	Düşük dansiteli lipoprotein
LHRH	:	Luteinizan Hormon Serbestleştirici Hormon
MRG	:	Manyetik rezonans görüntüleme
MEN	:	Multipl Endokrin Neoplazi
OGTT	:	Oral glukoz tolerans testi

PRL	:	Prolaktin
PWV (NDH)	:	Nabız dalga hızı
RIA	:	Radyoimmunoassay
RT	:	Radyoterapi
SV	:	Sol ventrikül
TG	:	Trigliserid
TRH	:	Tirotropin serbestleştirici hormon
TSH	:	Tiroid stimulan hormon
TTE	:	Transtorasik ekokardiyografi
VLDL	:	Çok düşük dansiteli lipoprotein

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 4.1. Gruplara Göre Aort Sistolik ve Aort Diastolik Çap Değerleri	32
Şekil 4.2. Gruplara Göre Aortik Stiffness Beta İndeksi Değerleri.....	33
Şekil 4.3. Gruplara Göre Dinstensibilite Değerleri	33



TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol grubunun demografik özellikleri	30
Tablo 4.2. Gruplara Göre Lipid Profili ve Açlık Kan Şekeri Düzeyleri	31
Tablo 4.3. Gruplara Göre Ekokardiyografik Ölçümler ve Hesaplamalar	31
Tablo 4.4. Beta indeksi bağımlı ve diğer bağımsız değişkenler arasındaki ilişki.....	34
Tablo 4.5. Distensibilite bağımlı ve diğer bağımsız değişkenler arasındaki ilişki.....	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akromegali erişkinde büyüme hormonunun (GH) fazla salgılanması sonucu gelişen bir hastalıktır. Akromegali tanımı ilk olarak 1886 yılında Pierre Marie tarafından kullanılmıştır. Kadın ve erkekte aynı sıklıkta bulunur. Genellikle 40–50 yaş arasında ortaya çıkar. Etiyolojide % 99 hipofizer adenom yer almaktadır. Nadir olarak karsinoid, gastrointestinal ve küçük hücreli tümörlerden, adrenal adenomlardan, hipotalamik veya hipofizer gangliositomalardan, ektopik büyüme hormonu salgılatıcı faktör salgılamasına bağlı, akromegali bildirilmektedir (1).

Hipofizer adenom GH salgılayan hücreler, GH ve prolaktin salgılayan hücreler veya her iki gruptaki hücrelerden gelişebilir. GH hücre membranındaki reseptörüne bağlanarak etkisini membran sinyal proteinlerini aktive ederek gösterir. Hipotalamus kaynaklı büyüme hormonu salgılatıcı faktör ile sentez artarken somatostatin ile sentez baskılanmaktadır. GH salgılanması derin uyku, egzersiz, stres, açlık, arjinin lösin gibi aminoasitlerin alımıyla, üremide, insülin azaldığı durumlarda ve östrojen etkisi ile artarken; REM uykusu, obezite, hiperglisemi, hiperinsülinemi, serbest yağ asitlerinin artması, hipotiroidi ve glukokortikoidler ile sekresyonu azalır.

GH diğer sistemler üzerindeki etkilerini direkt olarak veya indirekt olarak insülin benzeri büyüme faktörü–1 (IGF–I) ile göstermektedir. IGF–I en fazla karaciğerde olmak üzere birçok dokuda sentezlenmektedir (2).

Akromegali hastalarında en sık ölüm nedeni kardiyovasküler olaylara bağlı gelişmektedir. Kardiyovasküler riskin artması GH ve/veya IGF-I'in metabolik ve kalp üzerine olan etkileri ile olmaktadır (2). Hastaların %29-45'inde İnsülin rezistansı ve glukoz intoleransı, %20'sinde diabetes mellitus, %20'sinde hipertansiyon, %19-40'ında hipertrigliseridemi ve %80'inde kardiyomegali gelişerek kardiyak ve vasküler patolojilerin gelişmesine zemin

hazırlamaktadır (3). Aktif akromegali hastalarında yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalık ilişkili arteriyel sertliğin artmış olduğu bildirilmiştir (4). Ancak remisyonadaki akromegali olgularında arteriyel sertlik ilişkisini gösteren sadece bir çalışma vardır (5).

Aortun mekanik özelliklerinin invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilmesi aterosklerozun erken tanısında oldukça yararlıdır. Bu nedenle aort sertliği aterosklerozun bir belirteci olarak kullanılabilir (6). Ayrıca büyük arterlerdeki sertleşmenin kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin en iyi belirteci olduğu bildirilmiştir (7). Aortanın elastik özellikleri hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, arteriyel hipertansiyon gibi hastalıkların seyrinden etkilenmektedir (8). Aortik sertlik fizyolojik olarak yaşla, ateroskleroz ve intravasküler gerilim basıncıyla artmaktadır (7,8). Fakat arteriyel sertliğin epidemiyolojisini etkileyen faktörler düşünüldüğünde daha fazladır (9).

Bu çalışmanın amacı remisyonadaki akromegali olgularının aortik elastisite özelliklerinin ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKROMEGALİ

Akromegali, genellikle adenohipofizdeki bir adenomun aşırı büyüme hormonu (GH - Growth hormon) salgılaması sonucu oluşmaktadır (10). 1881 yılında İtalyan aktör Ghirlenzoni'nin otopsisinde akromegali ile uyumlu klinik özellikler Brigidi tarafından bildirilmiştir (11). Bu hastada visseromegali ve büyümüş hipertrofik hipofiz vardır. Brigidi'nin tarifinden beş yıl sonra iki hastasındaki gözlemlerine dayanarak Pierre Marie şu anda geçerli olan orijinal tanımı yapmıştır (12). Bu çalışmalardan sonra benzer gözlemler hızla artmıştır. Massalongo 1892'de, Benda ise 1990'da hastalığın sebebi olarak hipofiz bezini bildirmişlerdir (11).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ VE MORTALİTE

Akromegalinin yıllık insidansı tahmini olarak milyonda 3-4 olgudur. Prevelansı ise milyonda 40 olgu olarak bilinmekle beraber milyonda 90 olguya kadar bildiren yayınlar vardır (13-15).

Bu hastalık her iki cinste eşit olarak görülür ve bütün ırklarda akromegaliye rastlanır. Erkeklerde 40 yaşında, kadınlarda ise 45 yaş civarında akrall bölgelerin büyümesi ile kendini gösteren bir hastalıktır. Hereditör formu olduğu kabul edilmemektedir (10,16,17). Çoğu vakada kronik GH hipersekresyonunun nedeni benign hipofiz adenomudur (10). Hastalığın tanısı klinik ilerlemenin yavaş ve rastantısal olması nedeniyle hastalığın başlangıcından yıllar sonra konmaktadır (18).

Yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, akromegali hastalarında artmış mortalite oranı ve bu artışın çeşitli tedavilerle düzeldiğini göstermiştir. Akromegali tanısı alan 70 erkek ve 90 kadın hastada yapılan bir çalışmada

mortalite oranında erkeklerde 4.8, kadınlarda ise 2.4 kat artış buldular (13). Mortalite çalışmaları analiz edildiğinde akromegalik hastaların %60'ının kardivasküler hastalıklardan, %25'inin solunumsal hastalıklardan ve %15'inin ise malignitelerden kaynaklandığı gösterilmiştir (19,20). Tedavi-mortalite ilişkisini araştıran çalışmalarda mortalite oranlarının uygulanan tedavi şekillerine ve eşlik eden hastalıklara göre değiştiği gösterilmiştir (21).

2.3. ETİYOLOJİ

Akromegali genellikle GH salgılayan bir hipofiz adenomuna bağlı oluşur. Olguların %25-50'sinde birlikte prolaktin (PRL) salgılanması da olup az bir kısmında GH ile beraber tümör Tiroid stimulan hormon (TSH) veya adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılayabilir (16,22).

GH, ön hipofizin somatotrop hücrelerinden salgılanır ve bu hücre tipinden ortaya çıkan tümörler, GH hipersekresyonu yaparlar (23). Akromegalinin klinik özelliklerini ortaya çıkaran yüksek GH ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF- İnsulin-like growth factor) seviyeleridir (10,24,25).

Akromegaliye, nadirde olsa embriyogenez sırasında, Rathke kesesi hücrelerinin farenksten migrasyon yolu boyunca ektopik GH sentez eden adenomalar neden olabilir. Meme kanseri, bronşiyal karsinoma ve over tümörü gibi bazı tümörler ektopik GH sekresyonu yaparak akromegali tablosu oluşturabilmektedirler.

Hipotalamik tümörler ise aşırı GH-serbestleştirici hormon (GHRH - Growth hormone Releasing Hormone) sentezi yaparak hipofizer somatotrop salgısını artırarak akromegaliye neden olabilir (10,22) (Tablo 2.1).

Pankreas ve Akciğerin (gibi) GHRH salgılayabilen tümörleri de bu mekanizmayla akromegaliye neden olabilmektedirler. Ancak ektopik GHRH salınımı akromegali olgularının %1'den azını oluşturmaktadır (22,26) (Tablo 2.2).

Tablo 2.1. Aşırı GH (büyüme hormonu) sekresyonu nedeniyle akromegaliye neden olan durumlar

Hipofizer nedenler

- Yoğun granülasyonlu GH hücre adenomu
- Az granülasyonlu GH hücre adenomu
- Karışık GH hücre ve prolaktin hücre adenomu
- Mammosomatotrop adenoması
- Asidofil "stem" hücre adenomu
- Plurihormonal adenoma
- GH hücre karsinoması

Ektopik hipofiz tümörü

- Sfenoid veya parafarenjiyal sinüs tümörü

Ekstrahipofizer tümör

- Pankreas
- Akciğer
- Over
- Meme

Tablo 2.2. Aşırı GHRH sekresyonu nedeniyle akromegaliye neden olan durumlar

Hipotalamik GHRH sekresyonu

Hipotalamik hamartom, ganglionöroma

Ektopik GHRH sekresyonu

Karsinoid ve Bronş tm

Gastrointestinal sistem ve pankreas Ca

Pankreas adacık hücresi tümörü

Küçük hücreli akciğer kanseri

Adrenal adenoma

Feokromositoma

Aşırı büyüme faktörleri sekresyonu veya etkisi

Akromegaloidizm

Belirlenemeyen

2.4. PATOGENEZ

Akromegaliye neden olan hipofizer ve ekstrapofizer lezyonların patolojik özellikleri değişkendir. GH hipersekresyonu ya adenomlar tarafından tek başına ya da çeşitli hormon tiplerini salgılayan tümörlerle birlikte oluşur (24,27,28). Normal hipofizde plurihormonal hücre tipleri tanımlanmıştır. TSH ve ACTH'nin GH ile birlikte sekresyonu tümörün daha primitif ve kötü diferansiye stem hücreden kaynaklandığını göstermektedir. Bu tümörlerde normal hipofizden farklı olarak ortak postreseptör Tirotropin serbestleştirici hormon (TRH) sinyali olabilir (29,30).

Hipofiz adenomalarının hipofizer veya hipotalamik kaynaklı olduğu ayrımı oldukça zordur. Bu adenomaların cerrahi rezeksiyonundan sonra klinik iyileşmeye ait oldukça fazla sayıda deneyim olması akromegalinin hipofizin intrinsek bir lezyonuna bağlı olduğunu düşündürmektedir. Bu deneyimler hipofizer adenomaların de novo neoplazmalar olarak ortaya çıkabileceğini göstermektedir (31,32).

Bu tümörlerin gelişiminde hücre büyümesini kontrol eden genlerin rolü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu tümörlerde iki tip onkogen disfonksiyonu oluşabilmektedir. Bu disfonksiyonlar ya büyümeyi aktive eden genlerde mutasyon ya da büyümeyi inhibe eden veya tümörü baskılayan gende delesyon olarak ortaya çıkabilir. Her iki disfonksiyonda akromegali gelişiminde etkili olabilir (33,34).

GHRH'nun aşırı salgılanmasının somatotrop proliferasyonu ve adenom formasyonuna neden olabileceğine dair bulgular vardır. GHRH, GH geni transkripsiyonunu stimüle etmekte ve somatotrop hücreler GH sekresyonu olmaktadır (35). GHRH sekresyonunu yansıtan yüksek pulsatil GH sekresyonu, başarılı cerrahi rezeksiyondan sonra düzelen çeşitli akromegalik hastalar saptanmıştır (36).

Akromegalide tümör gelişimi multifaktöryeldir. Somatotrop hücrelerin transformasyonu için çeşitli yapısal gen mutasyonları gerekmektedir.

Akromegaliye yol açan hipofiz tümörlerinin yaklaşık yarısında, guanozin trifosfat (GTP) içinde Gs protein kompleksinin α zincirinde mutasyonlar vardır. Bu mutasyonlar, büyüme hormonu-serbestleştirici faktörün reseptörüne bağlanmasından sonra ortaya çıkan ile kıyaslanabilen somatotrop cAMP düzeylerinde artış ile Gs- α 'nın GTPase aktivitesini bozmaktadır. Bunun sonucunda önce hiperplazi, sonra adenom gelişimi olmaktadır (37).

2.5. KLİNİK BULGULAR

Hastalık semptomlarının sinsi ilerlemesi ve tümör boyutunun çok yavaş artması hastalığın tanısında gecikmelere neden olmaktadır. Retrospektif epidemiyolojik çalışmalar hastalığın tanısının aktif hastalığın başlamasından 4 ile 10 yıl kadar sonra konduğunu göstermektedir (38).

Akromegalinin klinik bulguları büyüyen tümörün kitle etkisi ve aşırı GH'nin neden olduğu bulgular olmak üzere iki grupta toplanır. Ana semptomlar ise genellikle değişkendir.

2.6. TÜMÖRÜN KİTLE ETKİSİNE BAĞLI BULGULAR

Tümörün kitle etkisine bağlı ortaya çıkan bulgular, güncel tanı yöntemleri olan bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemlerinin yaygın kullanılmadığı dönemde tanının düz grafilerle konması nedeniyle ileri evre bulguları ile karşımıza gelir. Tanıdaki gecikme 4-10 yıl olarak gösterilmesine rağmen 1970 yılında Wright ve ark. yaptığı çalışmada 16-18 yıldır (21).

Hipofizde gelişen adenomlarda, tümör çapı 10 mm altında ise mikroadenom, 10 mm üstünde ise makroadenom olarak tarif edilmiştir (14).

Büyük tümörlü hastalarda suprasellar yayılım sonucu hipotalamik-sap disfonksiyonu ve buna bağlı olarak hiperprolaktinemi gelişebilmektedir (39).

- 1- Sella Genişlemesi ve Erezyonlar
- 2- Görme Alanı Defekti
- 3- Baş Ağrısı
- 4- Hipopitüitarizm
- 5- Pitüiter Apopleksi
- 6- Diabetes İnsipidus
- 7- Empty sella ve rinorede görülebilen diğer bası bulgularındandır.

2.7. BÜYÜME HORMONU ETKİSİNE BAĞLI BULGULAR

Verga'nın orijinal tanımlamasından yaklaşık bir yüzyıl sonra Salmon ve Daughaday'ın bulguları Somatomedin olarak da adlandırılan ve karaciğerde sentezlenerek GH'nun periferel dokulardaki etkisine aracı olan serum faktörü gösterilmiştir (40,41). Bu serum faktörü insülin benzeri aktivitesi nedeniyle İnsülin-like Growth Factor-I (IGF-I) olarak tanımlanmıştır (42,43).

IGF-I pekçok dokuda üretilmektedir ve bu üretim GH ile düzenlenmektedir (42,43). GH gerek IGF-I ve çeşitli büyüme faktörlerinin üretimini artırarak gerekse çeşitli dokularda direkt büyüme etkisi yaparak postnatal büyüme ve gelişmede etkili olmaktadır (44,45). GH sitokin reseptörleri grubundan GH-R bağlanarak etki gösterir (46). Yine aynı reseptör grubundan IGF-I ve IGF-II reseptörleri vardır ve altı adet IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP) bulunur. IGF-I serumda IGFBP-3'e bağlı dolaşır ve endotelden geçmesi için serbestleşmesi gerekmektedir (43,47,48).

IGF-I hücrel etkilerini IGF-IR'ne bağlanarak başlatır. Bu reseptörler yapısal olarak α ve β alt üniteleriyle insülin reseptörleri benzeridir (49). Bu

reseptörler Tirozin kinaz aktivitesi sonrası çeşitli proteinleri uyarır ve bu proteinler Fosfotidilinositol-3 kinaz yolu ile gen transkripsiyonunu başlatır (42).

IGF-I hücrel bölünme, transformasyon veya diferansiyasyonu başlatır (49). IGF-I'in esas rolü postnatal büyümeyi düzenlemek ve GH etkilerine aracılık etmektir. Ayrıca kas proteinlerinin sentezinde artış, periferel dokularda artmış glukoz alımı, kemiklerde büyüme ve olgunlaşma, oligodendrositlerde gelişim ve nöronal farklılaşmanın düzenlenmesi gibi fizyolojik etkileri vardır (50,51).

2.8. KARDİOVASKÜLER SİSTEMDE ETKİLERİ

2.8.1. Akromegalik Kardiyomyopati

GH ve IGF-I'in kalp büyümesinde ve yapısında düzenleyici etkileri bulunmaktadır (52). Diğer kalp hastalıklarının olmadığı durumlarda kalpte, akromegaliye bağlı oluşan değişikliklere Akromegalik Kardiyomyopati denir (53). Sıklığı pek fazla bilinmemekle beraber en sık saptanan bulgusu Konsantrik Biventriküler Hipertrofidir (52,54). Güncel metodlara rağmen Ekokardiyografi akromegalik kardiyomyopatinin tanısında en sık kullanılan tanı yöntemidir (55).

Kontraktıl protein üretiminde ve miyosit genişliğinde artışa bağlı olarak kalp duvarlarında kalınlaşma olur (56). Yaşlanma ve yaşam süresinin uzunluğuna bağlı olarak uzun süreli GH ve IGF-I düzeyinde yükseklik kalpteki etkileri artırır. Uzun süreli hastalıkta kardiyak hipertrofi hastaların %90'ında saptanmaktadır (57,58). Diğer taraftan kısa süreli GH hipersekresyonunun da normotansif akromegalik hastalarda %20 oranında kardiyak hipertrofiye neden olduğu gösterilmiştir (59). Karakteristik olarak akromegalideki kardiyak hipertrofi hipertansiyon yokluğunda meydana gelir ve hastaların 1/3'ünde

gözlenir. Hipertansiyon ve glukoz anormalliği olduğu takdirde bu durum artmaktadır (60).

Akromegalik kardiyomyopati 3 basamakta gerçekleşir; Genç hastalarda ve kısa süreli hastalık durumunda ortaya çıkan başlangıç evresinde kardiyak hipertrofi, yüksek kalp hızı, artmış sistolik output (atım hacmi) vardır ve bu durum hiperkinetik sendrom olarak adlandırılır (61). Orta evrede hipertrofi belginleşir, diastolik disfonksiyon başlar ve efor anında yetersiz sistolik fonksiyon görülür.

Tedavi edilmeyen hastalıktaki son evrede ise istirahat halinde sistolik disfonksiyon ve dilate kardiyomyopati ile ortaya çıkan kalp yetmezliği vardır (52,62). Akromegalili hastalarda sol ventrikül hipertrofisi major bulgu olmakla beraber tanı anında hastaların büyük kısmında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normal (%55-78) olarak saptanır (3).

Kalp kapak hastalıkları da akromegali hastalarında araştırılmıştır. Lie ve Grossman otopsi serilerinde mitral ve aort kapak anormalliklerini %19 olarak saptamışlardır (58). Kalp kapak hastalıkları sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkilidir ve bu göz ardı edildiğinde mitral ve aortik kapak hastalıkları yüksek oranda saptanmaktadır (%75 aktif hasta, %54 tedavili hasta) (63).

Koroner perfüzyon çalışmaları henüz yeterli olmadığından akromegalide koroner hastalık sıklığı üzerine görüş birliği yoktur ancak çeşitli serilerde akromegalili hastalarda %3-%37 civarında koroner hastalık rapor edilmiştir (52).

Akromegali tedavi edilmediği takdirde akromegalik kardiyomyopatinin en sık sonucu diastolik kalp yetmezliğidir. Bu durum hipertansif ve kalp kapak hastalığı olan hastalardaki tipik sonuçtur (64). Arteriyel hipertansiyon, aritmiler, sigara, ailesel yatkınlık, Lipoprotein-a, homosistein, fibrinojen ve trigliserid yüksekliği gibi faktörler kardiyovasküler morbiditeyi artıran unsurlardır (65).

2.8.2. Aritmiler

Supraventriküler prematur kompleksler normal popölasyondan farklı olmamakla beraber ektopik atımlar, paroksizmal atrial fibrilasyon, paroksizmal supraventriküler taşikardi, hasta sinüs sendromu, ventriküler taşikardi ve iletim dal blokları akromegalili hastalarda özellikle ağır egzersizde sıklıkla görülür. Tanı anında hastaların %40'ında iletim bozuklukları saptanabilmektedir (66-68).

Ventriküler prematur atımların sıklığı hastalık süresiyle beraber artar ve ventriküler aritmiler sol ventrikül kitlesi ile korelasyon gösterir (67). Herrmann kardiyak ritim bozukluğunun erken belirleyicisini saptamak için ventriküler geç potansiyelleri incelemiştir ve kontrol grubunda yokken aktif hastalığı olanlarda %54 olarak tespit etmiştir (69). Holter EKG analizi cerrahi öncesi planlamada oldukça bilgi verici olabilir. Çünkü ciddi aritmiler akromegalide ani ölüm nedeni olabilmektedirler.

2.8.3. Hipertansiyon

Akromegalide mortalite için en önemli negatif prognostik faktör arteriyel hipertansiyondur. Hastalardaki artmış hipertansiyon sıklığı sadece ailesel hipertansiyon yatkınlığı olan hastalarda vardır (70,71).

Akromegalide hipertansiyon nedeniyle ilgili çeşitli mekanizmalar öne sürölmüştür. Bunlardan birisi artmış plazma hacminin etkisidir (72,73). Bu durum aldosteron salınımıyla ilgili olabilir ancak aldosteron ve aldosteron öncüleri olan kortikosteron ve 11-deoksi-kortikosteron hipertansiyonu olan ve olmayan hastalarda normal düzeylerde saptanmıştır (72). Atrial natriüretik peptid (ANP) ve renin-anjiyotensin sistemi de bir neden olarak öne sürölmüştür. Ancak gerek ANP gerekse renin-anjiyotensin düzeyleri hastalık aktivitesinden bağımsız olarak normal düzeylerde saptanmıştır (72).

İnsülin direnci ve Diabetes mellitus'da akromegali hastalarında hipertansiyonda rol oynayabilir (74,75). Colao ve ark. bozulmuş glukoz toleransı veya diabeti olan akromegalili hastalarda anlamlı düzeyde yüksek kan basıncı saptamışlardır (3).

Bu mekanizmaların dışında kardiyak output ve kardiyak indeksin arttığı ve sistemik vasküler direncin azaldığı gösterilmiştir (61,62,76). Diğer bazı çalışmalarda ise artmış vasküler direnç gösterilmiştir (77,78). Bu farklılıklara endotel disfonksiyonu neden olabilir.

2.8.4. Ateroskleroz ve Endotel Disfonksiyonu

Akromegalili hastalarda damarsal değişiklikler de oluşmaktadır. Bazı çalışmalar kapiller sayısında ve uzunluğunda anlamlı düzeyde azalma ve tortüoze damar sayısında artma bildirmişlerdir (79). Colao ve ark. çalışmasında akromegalili hastalarda karotis damarlarında intima-media kalınlığında artış olduğunu ancak aterosklerotik plak sıklığında değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (80).

Lazer Doppler Flowmetri ile akromegalide el cilt damarlarında endotelial disfonksiyon gösterilmiştir. Normotansif akromegalili hastalarda endotel-bağımlı vazodilatasyon zayıflamış ve sempatik-bağımlı vazokonstrüksiyon cevabı artmıştır (81). GH ve IGF-I hipersekresyonunun endotel fonksiyonu üzerine direkt etkisi olabileceği bildirilmektedir (82).

2.8.5. Akral, Deri ve İskelet Değişiklikleri

Akromegalilerin yüz değişiklikleri oldukça karakteristiktir. Yüz hatları kabalaşmış, dudaklar kalınlaşmış, kulaklar ve burun irileşmiştir. Alt çene büyümüş ve ileri doğru uzamıştır. Deri kalınlaştığından kırışıklığa yol açar. Kafa kemiklerinin büyümesinden dolayı kafanın hacmi de büyümüştür.

Zygomatik kemikler öne çıkmıştır. Parmaklar sosis şeklinde olup, el pençeye benzer. Terlemede artış dikkat çekicidir. Avuç içi ve topuk kalınlaşmıştır (13,39,42,43,83). Yumuşak doku büyümesinin derecesi, GH düzeyleri ile zayıf, IGF-I düzeyleri ile kuvvetli korelasyon göstermektedir (84,85). Yumuşak doku büyümesi tedavi edilebilir bir durumdur (84). Hastalar ayakkabı numaralarında ve yüz ifadelerindeki değişikliği ifade ederler.

Deri kalınlaşması papiller ve üst retiküler dermisde glikozaminoglikanların aşırı birikimine bağlıdır. Konnektif dokuda kollajen sentezi artmıştır ve tip III prokollajen propeptid düzeyleri IGF-I ve GH düzeyleriyle kuvvetli korelasyon göstermektedir (86,87). Hastaların çoğunda seboreik cilt lezyonları ortaya çıkar.

Kifotik göğüs omurgaları hastaların başının öne eğilmesine sebep olur. Toraks fıçı şeklindedir. Vertebral trabeküler kemik dansitesi azalmıştır (88,89).

2.8.6. Nöromusküler Etkileri

Hastaların yarısında el ve ayaklarda uyuşma şikayeti olmaktadır. Bunun nedeni sinirlerin büyüyen kemik ve yumuşak doku tarafından baskı altına alınması olduğu saptanmıştır. Eldeki paresteziler, karpal tüneldeki median sinirde gelişen ödeme ve daha az olarak karpal tüneldeki artan hacime bağlı yumuşak doku kompresyonu ile oluşur (90). Karpal tünel sendromu akromegalili hastalarda %20-52 civarında görülebilen bir komplikasyondur (14,91,92,93). Bu sendrom hipofiz adenomu cerrahisinden fayda görmektedir. Bunun dışında simetrik polinöropati ve ulnar sinir kompresyonu da bildirilmiştir (94).

Hastaların yaklaşık yarısında tanı anında proksimal miyopati saptanabilir. Egzersiz kapasitesi azalmış ve kas enzim düzeylerinde yükselme olmaktadır. Tanıda elektromiyografi (EMG) ve kas biyopsisi

kullanılır. Biyopside tip I liflerinde hipertrofi ve/veya tip II liflerinde atrofi görülebilir. EMG bulgularının hipofiz adenomuna uygulanan cerrahiden fayda gördüğü gösterilmiştir (95).

2.8.7. Organomegali

Dilde büyüme vakaların hemen hepsinde görülmektedir. Laringeal kıkırdaklar hipertrofik, vokal kordların arası daralmış, tonsillalar hipertrofiye uğramışlardır. Bunların sonucunda ses kısık ve boğuktur. Entübasyon zorluğu görülebilir. Akciğer, dalak, karaciğer ve böbreklerde hacimsel artış görülebilir (95).

2.9. METABOLİK KOMPLİKASYONLAR

2.9.1. Karbonhidrat Metabolizması

GH insan metabolizmasında çeşitli değişiklikler yapmaktadır. GH bağlı dokuların insülin cevabındaki değişikliklerde bunlardan biridir. GH artışı insülin direncine neden olurken, GH düzeylerinin yetersizliği insülin duyarlılığında artışa neden olmaktadır (96). Bazı hastalarda hiperglisemiye azalmış insülin cevabı olmakta ve buna bağlı olarak GH'nun diabetojenik etkisine yeterli insülin cevabı gelişmemektedir (97). Periferik insülin direncine ek olarak, GH'ya bağlı hepatik glukoneojenezin ve glikojenolizin stimülasyonu mevcuttur (98). Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve Diabetes Mellitus (DM) akromegali ile sıklıkla ilişkilidir (99,100). Akromegalili hastalarda DM görülme sıklığı net bilinmemekle beraber %19-56 olarak bildiren çeşitli seriler vardır (101). BGT ise akromegalili hastalarda %16-46 oranlarında bildirilmektedir (101-103).

2.9.2. Lipid Metabolizması

Akromegalide lipid metabolizmasında da anormallikler gözlenebilir. Hiperkolesterolemi genel popülasyondan farklı olmasa da Tip IV Hipertrigliseridemi sıklığında 3 kat artış mevcuttur. Artmış insülin cevabı olan hastalarda diğer akromegalisi olan hastalara göre daha yüksek serum trigliserid düzeyleri vardır (104).

Aktif akromegali hastalarında yapılan bir çalışmada hiperlipidemi %63, Tip V Hiperlipoproteinemi %13 ve Tip III Hiperlipoproteinemi %6 oranında saptanmıştır. Bu çalışmada lipoprotein lipazın hepatik trigliserid lipaz aktivitesi düşük bulunmuştur (105). Akromegalide plazma Lp-a, Apo A-I ve Apo E düzeyleri artmıştır ve bunlara ek olarak doku plazminojen aktivatör konsantrasyonu ve plazminojen aktivatör inhibitör aktivitesi artmıştır (106).

Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) alt gruplarının incelendiği bir çalışmada aktif akromegali hastalarında anlamlı derecede yükek LDL-III düzeyleri ve azalmış LDL-II düzeyleri saptanmıştır (107).

2.9.3. Protein Metabolizması

Akromegalide protein metabolizmasındaki anormallikler glukoz ve lipid metabolizmaları kadar derinlemesine araştırılmamıştır. GH direkt etkiyle veya hepatik ve lokal üretilen IGF-I aracılığıyla indirekt etkilerle kas ağırlığını artırmaktadır. Ancak protein metabolizmasındaki en büyük değişiklikler GH ve IGF-I etkisiyle böbrek fonksiyonlarında olur. Glomerüler hiperfiltrasyon akromegalinin karakteristik bulgusudur. Albüminüri ve kreatinin klerensinde artış akromegali hastalarında görülebilmektedir (108).

2.10. ENDOKRİNOLOJİK KOMPLİKASYONLAR

Bunlar arasında difüz ve ya noduler tiroid bezi büyümeleri (109,110), paratiroid adenomları (multipl endokrin neoplazi Tip 1 ile beraber ya da ayrı) (10), gonadal disfonksiyonlar (14), adrenal kortekste fonksiyonel bozukluklar sayılabilir (14).

2.11. SOLUNUM SİSTEMİ KOMPLİKASYONLARI

Uyku Apne sendromu ve solunum fonsiyonlarında azalmaya neden olur (110). Hastalarda restriktif tipte solunum yetmezliği gözlenir (14).

2.12. İSKELET SİSTEMİ KOMPLİKASYONLARI

En sık akromegalik artropati gelişir. Bu genellikle dejeneratif artropati şeklindedir. Diz en sık tutulan periferik eklemdir. Ağrı intermitant olup, aktivite ile artmaktadır (111).

Ayrıca romatoid artrit, Raynaud fenomeni ve polimiyalji saptanan diğer romatolojik hastalıklardır (112,113).

2.13. NEOPLASTİK KOMPLİKASYONLAR

Akromegali hastalarında 50 yaş üstünde kolon adenom sıklığı artmaktadır. Benign prostat hiperplazisine yatkınlık akromegali hastalarında gösterilmekle beraber prostat kanser sıklığında artış bildirilmemiştir (114).

2.14. LABORATUAR TANI TESTLERİ

Akromegalinin klinik olarak düşünülmesi durumunda biyokimyasal doğrulama gereklidir. Akromegalinin laboratuvar tanısı; oral glukoz tolerans testinde (OGTT) GH düzeylerinin 2 ng/ml'nin altına düşürülemediği, aşırı GH ve IGF-I sekresyonunun gösterilmesi ile konulmaktadır (10,115,116). Ayrıca bazal GH ve IGF-I düzeyleri de bakılmalıdır.

2.14.1. Büyüme Hormonu Tayini

Plazma GH 22 kilodalton (kd) olarak ölçülmüştür ve bu total immünoreaktivitenin sadece % 21'ini yansıtmaktadır. Bu yüzden kullanılan radyoimmunoassay (RIA) yöntemine bağlı olarak çeşitli veriler saptanmaktadır. Belirtilen kısıtlamalara rağmen anlık GH düzeyinin 0,4 µg/L düzeyinin altında olması akromegaliyi dışlar (117).

Plazma GH düzeyleri; kontrolsüz diyabet, malnütrisyon, böbrek yetersizliği ve fiziksel veya emosyonel stres durumlarında da artabilir. Tarama amacıyla standart RIA kullanılıyorsa 2 ng/ml'den düşük sabah bazal GH düzeyleri normal olarak kabul edilir, bu her ne kadar akromegali tanısından uzaklaştırmakta ise de tamamen dışlamamaktadır (118). 2-5 ng/ml arasındaki değerler tam koydurucu değildir, 5-10 ng/ml arasında kuşku, 10 ng/ml üstündeki değerlerde hastanın akromegali olma ihtimali yüksektir. Tek başına bazal GH düzeyi tanıyı koymada veya dışlamada yeterli değildir (115,116,118).

2.14.2. Büyüme Hormonu'nun 24 saatlik Ölçümü

Normal şahıslarda ve akromegalilerde GH'nın pulsatil salınımı gün boyunca oldukça dalgalanma göstermektedir. Normal şahıslarda, 24 saatlik sürede GH değerleri genellikle 1 ng/ml'nin altındadır. 24 saatlik zaman içinde

1 ng/ml'nin üstünde erkeklerde iki, kadınlarda yedi sekretuar pik mevcuttur. 20-40ng/ml düzeylerine ulaşan ana sekretuar epizod gece, erken yavaş dalga uykusuna geçildiğinde ortaya çıkmaktadır. Winer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GH sekresyonunun epizodik olmaktan çok osilatuar olduğu ve hiçbir zaman kullanılan testlerle saptanamayan değerler altına düşmediğini bildirmişlerdir. GH yaşla azalmaktadır ama pulsatil patern korunmaktadır (119). Barkan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 24 saatlik zaman süresince 2ng/ml veya daha düşük GH düzeyleri, IGF-I düzeyinin normalleşmesi ile daha iyi korelasyon göstermiştir (118). Bu tetkik çok değerli olmasına karşın, süresinin uzunluğu ve hastalarda sık kan örneklemesinden dolayı pratik değildir, bunlardan dolayı rutin değerlendirmede kullanılmaz. Üriner GH ölçümleri de yapılabilir, ancak değersizdir (120).

2.14.3. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)

Aktif akromegalinin tanısının konmasında kullanılan klasik tanı metodu OGTT'dir. Glukoz normal stresten uzak kişilerde GH salgılanmasını baskılamaktadır. Testin yorumlanması için glukoz yüklemesinden sonra 2ng/ml üstündeki GH düzeyleri hastalığın aktivitesini gösterirken, konvansiyonel RIA ile ölçülen 2ng/ml altına baskılanan bir GH değeri hastalığın kesin yokluğu ve iyileşmesi anlamına gelmez (10,16,115,121). GH baskılanması IGF-I düzeyleri ile korelasyon gösterir (115).

2.14.4. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-I)

IGF-I 7;8 kD moleküler ağırlıklı bir peptiddir ve doku büyüme faktörleri grubuna girmektedir (122). Çeşitli doku ve organlarda sentez edilmesine rağmen, en yüksek sentez yeri ve doku konsantrasyonu karaciğerdir (123,124). IGF-I'in kanda spesifik taşıyıcı proteinlere sıkı bağlanması,

insülininden ayrılmasını sağlayan en önemli özelliktir. Bundan dolayı, 22 dakika yanlanma ömrü olan GH'nin aksine, IGF-I 2-4 saat arasında değişen uzun yarılanma ömrüne sahiptir (10,115,122). IGF-I düzeyleri, dolaşımdaki konsantrasyonunu yaş, tiroid hormonu, östrojen ve beslenme durumu gibi çeşitli durumlar etkileyebilir (124,125). IGF-I, GH düzeylerinin gün boyunca olan dalgalanmasından etkilenmez. IGF-I plazma düzeyinin tek bir kez saptanması çoklu GH örnekleme yerine kullanılabilir. IGF-I, akromegali aktivitesinin değerlendirilmesinde ve tanı için, tek bir GH saptanmasından daha güvenilir bir parametre olarak bulunmuştur (119,125,126,127)

2.14.5. Bazal GHRH Düzeyleri

Hipotalamustan salgılanan aşırı GHRH; somatotrop hiperplazisinin yol açtığı aşırı GH sekresyonu sonucu akromegaliye neden olabilir. GHRH hipotalamusta hamartom veya gangliyositomadan ortaya çıkarsa, sistemik dolaşımdaki immünoreaktif oranı değişmemektedir. Pankreas veya bronşial karsinoid gibi patolojiler kaynaklı olduğunda ise periferik kanda yüksek düzeylerde GHRH ölçülür (10,16,115).

2.14.6. GHRH Testi

GHRH hipotalamusta salgılanıp, hipofizde GH salgılamasına yol açmaktadır. Bu test GH sekresyonunu araştırmak için yapılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda GH'nin GHRH yanıtı araştırılmış hastaların yaklaşık olarak %80'ninin GHRH'a yanıt verdiği gösterilmiştir (128,129).

GHRH testi sentetik GHRH'nın bolus şeklinde uygulanması ile yapılır. Kan örnekleri venöz kateter takılmadan 15 dakika önce ve takıldıktan sonra 0,15,30,45,60,90 ve 120. dakikalarda alınmaktadır (130). Petrosal sinüs kanülasyonu sağlanarak GH'nin aşırı salgılanmasının hipofizer veya ektopik olduğunun ayrımı yapılabilir.

2.14.7. Tirotropin Serbestleştirici Hormon (TRH) Testi

Normal kişilerde TRH'ya GH yanıtı olmaz. Ancak akromegalide olguların yaklaşık %50'sinde paradoks bir yanıt gözükmemektedir. TRH; böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, anoreksia nervosa ve depresyon gibi diğer fizyopatolojik durumlarda da GH'ı stimüle edebildiğinden akromegali açısından tanı koydurucu değildir (131).

2.14.8. L-Dopa Testi

Merkezi ve periferik olarak dopamine çevirilebilen L-dopa, normal şahıslarda ve parkinson hastalarında GH sekresyonunu uyarmaktadır. Paradoks olarak akromegalide GH düzeyini düşürmektedir (132,133).

2.14.9. Bromokriptin Testi

Bir doparninerjik agonist olan bromokriptin; dopamin (D2) reseptörlerine bağlanmakta ve normal şahısların % 80'inde plazma GH'sını 7 ng/L'nin üstüne çıkarmaktadır. Ancak akromegalik şahısların %50-80'inde GH sekresyonunu baskılamaktadır (16).

2.14.10. Arjinin Testi

Normal kişilerde, endojen somatostatini inhibe ederek ve insülin ve glukagon sekresyonunu stimüle ederek GH salınımına neden olmaktadır. Normal ve obez olmayan kişilerde, GH düzeyinde artış göstermektedir (134).

2.14.11. Somatostatin Testi

Somatostatin ve analoglarının infüzyonundan sonra GH düzeylerinin inhibisyonu gözlenmektedir. Uzun etkili analog octreotide'in süpresif etkisi 6-8 saat sürmektedir (125).

2.14.12. Luteinizan Hormon Serbestleştirici Hormon (LHRH) Testi

LHRH, aktif akromegalisi olan hastalarda GH ve PRL salınımını ortaya çıkarmaktadır. LHRH'ye GH artışı, somatostatin analog tedavisine pozitif yanıt alınabileceğini öngörmemizi sağlayabilir. Bu test akromegalilerde gonadotropik rezervi değerlendirebilir (135).

2.14.13. IGF Bağlayıcı Proteinler (IGFBPs)

IGFBP-1, GH eksikliğinde, açlık durumunda, egzersizde ve insüline bağımlı diyabetes mellitusta yükselmiştir. Hiperinsülinemi durumlarında ve GH fazlalığı durumlarında ise süprese olmuştur (135,136,137). IGFBP-3 ise IGFBP-1'in aksine akromegalilerde yüksek bulunmuştur (138).

Glukoz tolerans testinde, baskılanamayan GH ile hiperinsülinemi varlığı her zaman akromegaliye bağlıdır (139). Hiperkalsüri, hiperfosfatemi ve artmış üriner hidroksiprolin saptanabilmesine rağmen tanı koydurucu değildir.

2.14.14. Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG)

Hipofizer adenomun boyutu ve yayılımı mutlaka MRG ile değerlendirilmelidir. Gadolinium ile güçlendirilmiş koronal ve sagittal 2 mm'lik görüntüler optimal değerlendirme sağlar. Karotis arteri tam olarak MR'da gösterildiğinden cerrahi değerlendirmede çok faydalıdır. Eğer tümör

suprasellar boşluğa veya kavernöz sinüs etrafına yayılmışsa oftalmolojik değerlendirme yapılmalı ve görme alanı ve okulomotor sinir fonksiyonları değerlendirilmelidir (114).

2.15. AKROMEGALİ TEDAVİSİ

2.15.1. Cerrahi Tedavi

Transsfenoidal cerrahi akromegali hastalarının büyük bir kısmı için en etkili ve hızlı başlangıç tedavisidir. Ciddi risk faktörleri olmadıkça, aktif akromegalinin tedavisi bütün hastalarda cerrahidir. (114,140).

2.15.2. Radyoterapi (RT)

Radyoterapi genel olarak GH hipersekresyonu operasyon ile düzelmezse ve rezidüel veya tekrarlayan tümörün re-operasyonundan sonra önerilmektedir. RT'nin en büyük dezavantajı GH seviyesini geç düşürmesidir.

2.15.3. Medikal Tedavi

1- Bromokriptin bir dopamin agonistidir ve geçmişte yaygın olarak kullanılmasına rağmen hastaların sadece %10'unda IGF-I düzeylerini normalleştirmektedir.

2- Daha yeni bir dopamin agonisti ise Cabergolin'dir. Bu ilaç daha uzun etkilidir ve akromegali hastalarında IGF-I düzeylerinde normalleşmeyi %40 civarında sağlayabilmektedir (114).

3- Octreotide ve Lanreotide akromegali tedavisinde kullanılan en güçlü ilaçlardır. Bunlar somatostatin analoglarıdır. Her ikisi de uzun etkilidir ve GH ve IGF-I düzeylerini etkili biçimde baskılar.

2.16. AORTUN ELASTİK ÖZELLİKLERİ

Arteriyel stiffness; damar duvarında elastik doku kaybından kaynaklanan damar katılaşması ve bunun sonucunda da aralıklarla kasılan kalbin oluşturduğu pulsasyonları yontarak, kanın bu dokular içinden hemen tamamen aralıksız bir akışla geçmesinin kaybıdır.

Arteriyel kompliance; sabit bir damar uzunluğunda belirli bir basınç için mutlak çap değişikliği yani arteriyel duvarın genişleyebilirliğidir. Kan damarlarının duvar bileşenleri; damar yapısı ve biçimi, kan volümü, damar içi basıncı ve otoregulator mekanizmalar arteriyel kompliance oluşturmaktadır (141).

Sol ventrikül (SV) sistolu sırasında fırlatılan stroke volüm (atım hacmi) basıncı oluşturmaktadır. Buna karşı arteriyel sistemde genişleme meydana gelir. Arterlerdeki depo volumünde (diastol sonunda arterde kalan kan miktarı) arteriyel komplianceya bağlıdır. Sistol sırasındaki aorta ve büyük arterlerde fazla miktarda volüm depolanabilir. Bu yüzden proksimal aorta ve major dalları arteriyel dolaşım kompliance üzerine en çok paya sahiptir (142).

2.17. AORTİK STIFFNESS (SERTLİK)

Büyük damarlarda ki sertliğin artmasıyla kardiyovasküler mortalite ve morbitenin arttığı bulunmuştur (143,144). Bu yüzden son zamanlarda aortik sertlikteki artışın tedavi gerektiren bir risk faktörü olduğu kabul görmüştür. Koroner arter hastalığı (KAH) olan bireylerde aortik stiffnessin artmış olduğu ve KAH için bağımsız bir belirleyici olduğu ortaya konmuştur (145). Aortik

stiffness (sertlik) (AS) bu yüzden kardiyovasküler sistem performansını belirlemede çok önemlidir.

2.18. ARTERYEL STİFFNESS (SERTLİK) VE KOMPLİYANSIN ÖLÇÜMÜ

1. Direkt yöntemler: Anjiyografi, manyetik rezonans görüntüleme, ekokardiyografi, intravasküler ultrason ve venöz oklüzyon pletismografi.
2. İndirekt yöntemler: Atım hacmi/nabız basıncı oranı, nabız dalga hızı, nabız kontür analizi, total kompiyans.

En önemli direkt ölçme yöntemi eş zamanlı nabız basıncıyla arterin çap veya alan değişikliğinin in vivo olarak ölçülmesidir. Nabız basıncının değişikliği birçok teknikle ölçülebilir. Bunların içinde sfingomanometre, kristal ultrasonografi, transformatörler, direnç ölçme aygıtları ve fotoelektrik aygıtı gibi teknikler vardır.

İnsanlardaki in vivo çalışmalarda anjiyografi, manyetik rezonans görüntüleme, ekokardiyografi aortik kompiyans ve sertliği değerlendirmede kullanılmışlardır. İndirekt ölçmede en sık nabız dalga hızı (NDH) (PWV) kullanılmıştır (146,147). NDH, nabız basınç dalgasının ayağa varış süresinden ve bu dalganın katettiği mesafeden hesaplanmaktadır. Bu invazif ya da non-invazif olarak ölçülebilir. NDH arteriyel elastik özelliklerinin saptanmasında kullanışlıdır. NDH ölçümünde nabız dalgasının kaydı doppler ultrasonografi ile yapılsa bile mesafenin ölçümünde sorun yaşanabilmektedir. Bu yüzden, transtorasik ekokardiyografideki aort çapı ve sfingomanometrik kan basıncı ölçümü ile hesaplanan aortik strain, beta indeksi ve aortik distensibilite bunun yerine önerilmektedir (6). Non invazif olarak elde edilen bu parametrelerle invazif olarak elde edilenlerin benzer olduğu gösterilmiştir (148). Yalnız bu parametrelerin gösterdiği elastikiyetin, çıkan aortaya ait

oluşu ve bu bölgenin koroner kan akımından etkilenmesi bazı durumlarda kısıtlama oluşturabilir (149). Bu kısıtlamayı aşmak için Schieken ve arkadaşlarının önerdikleri inen aort akım doppler trasesinden hesaplanan aortik stiffness indeksi kullanılabilir (150).

- 1- AORTİK STRAIN (GERİLME): $\text{Aortik strain (\%)} = (\text{sistolik aortik cap} - \text{diyastolik aortik cap}) \times 100 / \text{diyastolik aortik cap}$.
- 2- AORTİK STİFFNESS BETA İNDEKSİ = $\ln (\text{sistolik basınç} / \text{diyastolik basınç}) / \text{aortik strain}$ “ln” doğal logaritma.
- 3- AORTİK DİSTENSİBİLİTE (ZORLANMA): $\text{Distensibilite (cm}^2/\text{dyn /103)} = (2 \times \text{aortik strain}) / (\text{sistolik kan basıncı} - \text{diyastolik kan basıncı})$.

2.19. AORT SERTLİĞİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Aort sertliğini etkileyen faktörler üç ana gruba ayrılır.

1. Fizyolojik özellikler: Yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, hormonal durum, genetik özellikler, kan basıncı.
2. Çevresel faktörler: Beslenme, sigara, egzersiz.
3. Hastalıklar: Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, renal yetmezlik (9).

2.19.1. Fizyolojik Özellikler

2.19.1.1. Yaş

Vasküler sistemde yaşla ile ilişkili bir takım değişiklikler ortaya çıkar. Bu da kardiyovasküler hastalık gelişmesinde önemli rol oynar. Yaşın, sol ventrikül önyüğü ve kan basıncındaki etkileri adaptasyonda kritik rol oynar. Bu değişiklikler kan akımındaki değişikliklere, ateroskleroza, mikrovasküler bozukluklara katkıda bulunur (151,152). Leorayd ve Taylor'ın çalışmalarında insan damar duvarının viskoelastik özelliğinin yaşla değiştiği gösterilmiştir (153).

2.19.1.2. Cinsiyet

Sağlıklı bir kadında arteriyel sertlik menapoza kadar erkeklerinkinden düşük olma eğilimindedir ancak postmenapozal dönemde kadın östrojen almaya başlamazsa aradaki fark azalmaktadır (154,155).

Rajkumar ve arkadaşları östrojenin damar duvarı yüklenme kalınlığını nitrik oksit mediatörlüğüyle endotel bağımlı vazodilatasyonla değiştirdiğini göstermişlerdir (156). Ayrıca akut östrojen uygulanması aort sertliğini düzeltmekte ve koroner arter hastalıklı ya da hastalıksız postmenapozal kadınlarda arter dalga yansımasını düşürmektedir.

Kadınlar ve erkekler sadece hormonları açısından farklı değildirler. Ayrıca ortalama kadının boyu erkeğin boyundan daha kısadır. London ve arkadaşları, kadınların elektif arteriyel sisteminin daha kısa olmasından dolayı, artış indeksinin daha büyük olduğu bildirilmiştir. Premenapozal kadınlarda bu zararlı etkiler, östrojenin yararlı etkileriyle telafi edilmektedir (157).

2.19.1.3. Boy

Kısa boy yüksek sistolik basınç, yüksek nabız basıncı ve yüksek sıklık arteriyel stres anlamına gelmektedir. Kısa boylu kadınlarda menapozdan sonra östrojenin yararlı etkileri azaldığı için artmış arteriyel sertliğe maruz kalabilirler. London ve arkadaşları son dönem renal yetmezlikli hastalarda kısa boyun, artmış sertlik indeksiyle ilgili en önemli faktör olduğunu göstermiştir (157).

2.19.1.4. Kan Basıncı

Hayvan ve insan otopsilerinde kronik hipertansiyon ile arter duvar kalınlaşması ve sol ventrikül hipertrofisi ilişkisi gösterilmiştir. Hipertansiyonda vasküler rezistansın artması damar yapısının değişmesi ile açıklanabilir. Medya tabakasının kalınlığı artmakta ve lümen çapı azalmaktadır. Yüksek gerilim basıncı aortu genişletir ve gücün büyük bölümü elastin fiberler yerine daha az genişleyebilen kollagen fiberlere taşınır. İn vivo çalışmalarda insanda arteriyel sertliğin basınçla ilgili değişimi yaşla ilgili olandan ya da hipertansiyonun indüklediği yapısal değişikliklerden zorlukla ayrılabilir. Fakat kan basıncının sadece hipertansiyonlu hastalarda değil, normal populasyonda da arteriyel sertlik için önemli ve bağımsız bir belirleyici olduğu bulunmuştur (158).

Taquet ve arkadaşları tarafından asemptomatik kadınlarda nabız dalga hızı ile sistolik kan basıncı arasında güçlü bir korelasyon tanımlanmıştır (159). Çoklu regresyon analizleri göstermiştir ki; aortik nabız dalga hızı için kan basıncı, aterosklerozun iyi bilinen yaş, kan lipidleri ve sigara gibi diğer risk faktörlerinden daha belirleyicidir.

2.19.1.5. Hormonal Durum

Östrojen; premenopozal ve postmenopozal kadınlar ile hormon replasmanı alan ve almayan postmenopozal kadınların elastik arter özelliklerindeki farklarla ilgili belirleyicidir.

Hormonal değişimin yer aldığı diğer bir olay gebeliktir. Poppas ve arkadaşları hamileliğin arteriyel sertlik üzerine olan etkilerini araştırmıştır. Post menopozal dönemde arteriyel sertlik artmaktadır (160).

2.19.1.6. Genetik Faktörler

Kardiyovasküler sistem regülasyonunda görev alan proteini kodlayan polimorfik genler üzerinde yapılan çalışmalar yüksek riskli hastaları belirleyebilir. Benetos ve arkadaşları renin- anjiyotensin- aldosteron sisteminde, endotelin reseptörlerinde ve nitrik oksit sentazda genotipin rolünü değerlendirmiştir (161).

2.20. ARTERYEL SERTLİĞİ ETKİLEYEN ÇEVRESEL FAKTÖRLER

2.20.1. Beslenme

Dart ve arkadaşları yeni göçmenlerle, 10 yıldır batı tarzında yaşayan Çinli göçmenleri karşılaştırarak yaşa bağlı aortik sertliğin artışında genel diyetin etkisini araştırmışlardır. Yaş baz olarak alındığında 10 yıldır batı tarzında yaşayan göçmenlerde yüksek arteriyel sertlik tespit etmiştir (162).

Hamazaki ve arkadaşları Japonya'da balıkçı ve çiftçi kasabalarında oturanları karşılaştırdıklarında, yüksek balık tüketenlerde aortik sertliğin önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Balık yağının hücresel büyüme faktörlerini ve monosit migrasyonunu inhibe ederek aterosklerotik plağın büyümesini geciktirdiğini bildirmiştir (163).

2.20.2. Sigara

Sigaranın arteriyel sertlik üzerindeki akut etkileri, düzenli sigara kullananlar üzerinde Kool ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır (164). Akut sigara içiminden sonra karotid ve brakial arter genişleyebilme yeteneğinin %7 ile %18 azaldığı ancak sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında uzun dönemde bazal farklılık olmadığı bildirilmiştir. Akut sigara içiminin aort genişleyebilme yeteneğini önemli ölçüde azalttığı Stefanadias ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur (165).

2.20.3. Egzersiz

Vaitkevicius ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada arteriyel sertlik parametrelerinin fiziksel aktiviteyle korelasyon gösterdiği bulunmuştur (154). Monolon egzersiz testinde ölçülen maksimum oksijen tüketimiyle aortik nabız dalga hızı ile artış indeksi ters orantılı olarak değişmektedir.

2.21. ARTERYEL SERTLİĞİ ETKİLEYEN HASTALIKLAR

2.21.1. Hipertansiyon

Genellikle yaşla görülen olumsuz etkiler hipertansiyonda artmaktadır (166). Artmış düz kas tonusu, heterojen yapısal değişiklikler (intima media kalınlaşması) ve azalmış vazo vazorum akımının hipertansiyona bağlı arteriyel elastik özelliklerin fonksiyonel değişiminde rol aldığı görülmektedir (167,168).

Hasegawa ve arkadaşlarının çalışmasında hipertansif hastalarda ve normotansif kontrol grubunda aort nabız dalga hızı ile yaş arasında güçlü bir korelasyon gösterilmiştir (169). Böylece hipertansif hastaların nabız dalga basınçları normal kişilerinkinin 15 yıl sonraki değerine denk gelir.

Asmar ve arkadaşları normotansiflerle tedavi edilmemiş ve tedavi edilmiş hipertansiflerdeki aort sertliğini karşılaştırmıştır (146). Nabız dalga basıncı tedavi edilmişlerde edilmemişlerden daha düşüktü. Fakat benzer sistolik kan basıncına rağmen, yaşa bağlı nabız dalga basıncındaki artış normotansiflere göre iyi kontrol edilmiş hipertansiflerde daha belirgindir.

2.21.2. Hiperkolesterolemi

Arteriyel sertlik ve yüksek kolesterol seviyeleri teorik olarak yakın ilişkilidir. Arteriyel duvarda ateromatöz plak oluşumu ve sklerotik yapısal değişiklikler yüksek kan lipidleri tarafından indüklenmektedir. Farrar ve arkadaşları tarafından maymunlarda, aortik sertliği yakından yansıtan nabız dalga basıncının, düşük kolesterolü diyetle beslenildiğinde gerilediğini ve normal diyetle eskiye döndüğünü göstermiştir. İnsanlarda kan lipidleriyle arteriyel sertlik arasındaki ilişki araştırılmış ancak kesin sonuçlar belli değildir (170).

Lehmann ve arkadaşları ailesel hiperkolesterolemisi olan genç hastalarda aynı yaş grubu ve cinsiyette eşleştirilen kontrol grubuna göre daha yüksek aortik distensibilite olduğunu saptamıştır (171).

Tomochika ve arkadaşları, ailesel hiperkolesterolemisi olanlarda aort sertliğinin normal gruba göre önemli ölçüde büyük olduğunu ve tedavi öncesi kolesterol seviyesiyle korele olduğunu göstermişlerdir (172). Bazı hastalarda diyetle ve lipid düşürücü ilaçlarla belirgin olarak azaltılan kolesterol düzeyinin düşük aort sertliği ile korele olduğu bulunmuştur. Aynı şekilde normotansiflerde ve tedavi almayan hipertansiflerde aort kompliyansın artmış total kolesterol ve trigliserid seviyesiyle alakalı olduğu belirtilmiştir (173).

2.21.3. Koroner Arter Hastalığı

Anjiyografik olarak normal aortası olan, koroner arter hastalıklı normotansif hastaların aortik distensibilitesi, aynı yaş grubundaki normal sol ventriküler fonksiyonlu ve koroner arterli göğüs ağrılı hastalarda karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur (149). Cameron ve arkadaşları tarafından aortik elastik özellikleri gösteren non invaziv teknikler kardiyovasküler risk ile ilgili bilgiler verebileceği fakat koroner kalp hastalığı için kesin diagnostik test olmadığı bildirilmiştir (174).

Arteryel sertliği etkileyen hastalıklar ise; renal yetmezlik (175), Marfan sendromu (176) ve büyüme hormonu eksikliğidir (177).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Haziran 2006 ve Mayıs 2009 tarihleri arasında Endokrinoloji polikliniğine başvuran 20 akromegali hastası (12 kadın, 8 erkek, yaş ortalaması $43,7 \pm 11,5$ yıl) ve 20 sağlıklı kontrol grubu (12 kadın, 8 erkek yaş ortalaması $38,7 \pm 6,4$ yıl) dahil edildi. Akromegali olgularının hepsi primer cerrahi tedaviden sonra endokrinoloji ünitesine yönlendirilmiş, ileri takip ve tedavisi Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji polikliniğinde yapılan hastalardı.

Daha önce bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlar, morbid obezitesi olanlar, ağır dislipidemisi olan hastalar, diyabeti ve kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalar, karaciğer ve renal fonksiyonları bozuk olan hastalar, klinik ve biyokimyasal olarak remisyonda olmayan akromegali hastaları çalışmaya dahil edilmedi. Klinik ve biyokimyasal olarak remisyonda olduğu tespit edilen 20 akromegali olgusu çalışmaya dahil edildi. Klinik olarak akral büyümenin gerilemesi veya durması, terlemenin azalması gibi diğer sistemik şikayetlerin azalması veya gerilemesi klinik remisyon olarak kabul edildi.

Biyokimyasal olarak, bazal büyüme hormonu değerlerinin $2.5 \mu\text{g} / \text{L}$ den küçük olması ($\text{GH} < 2.5 \mu\text{g} / \text{L}$), İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-I) değerlerinin yaş ve cinsiyete uygun olarak normal olması (IGF-I normal), 10-12 saat açlıktan sonra sabah 100 gr glukozun oral olarak verilmesi ve glukoz ile büyüme hormonu değerlerinin 0., 30., 60., 90., 120., 180. dakikalarda ölçülerek yapılan oral glukoz tolerans testinde büyüme hormonu değerlerinin $1 \mu\text{g} / \text{L}$ den küçük olması (post-glukoz GH değeri $< 1 \mu\text{g} / \text{L}$) remisyon kriteri olarak kabul edildi.

3.2. Laboratuvar Değerlendirme

Bazal büyüme hormonu değerleri immunometrik kemilüminesens yöntemiyle çalışıldı (ICMA, Immulite 2000, DPC, Siemens Diagnostics, Los Angeles, USA). Serum bazal insülin like-growth- factor-I (IGF-I) değerleri ise radioimmunoassay (RIA) yöntemiyle çalışıldı (IGF-I RIA CT CIS Bio International, France). Açlık kan şekeri (AKŞ) hekzokinaz yöntemiyle AU5200 otoanalizatöründe çalışıldı. Trigliserid (TG) ölçümü gliserofosfat oksidaz yöntemiyle AU5200 otoanalizatöründe çalışıldı. Serum total kolesterol düzeyi, AU5200 otoanalizatöründe kolesterol oksidaz yöntemiyle çalışıldı. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol değeri spektrofotometrik metotla Roche-Hitachi Modular P cihazı kullanılarak ölçüldü.

Serum LDL ve Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) düzeyleri, Friedewald formülü ile hesaplandı:

$$\text{VLDL (mg/dl)} = \text{Trigliserid (mg/dl)} / 5$$

$$\text{LDL (mg/dl)} = \text{Total kolesterol (mg/dl)} - \text{HDL (mg/dl)} - \text{VLDL}.$$

3.3. Ekokardiyografik değerlendirme

Ekokardiyografik değerlendirme hastalar dinlenme halindeyken, sol lateral dekubit pozisyonda 3 MHz transducerlı M mode (Vivid 3, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA) marka ekokardiyografi cihazı ile yapıldı. Bütün ekokardiyografiler aynı doktor tarafından klinik özelliklerden habersiz olarak yapıldı. Tüm ekokardiyografik ölçümler birbirini takip eden üç siklusta yapılarak bunların ortalamaları alındı. M-mode kayıtları 50mm/sn hızla, Doppler kayıtları ise 100 mm/sn hızla yapıldı. Aortun sistolik (ASÇ) ve diyastolik çapları (ADÇ), M-mode çubuğu aort kapağının 3cm distalindeki çıkan aort bölgesinden geçecek şekilde yerleştirildikten sonra alınan traseden elde edildi (178). Aort trasesindeki öne doğru maksimum hareketin olduğu yerden ASÇ ve EKG'nin R pikine uyan bölgeden de ADÇ ölçüldü.

3.4. Aortun Elastisite Parametrelerinin Hesaplanması

Aort elastisite parametreleri olarak; aortik "strain", "beta indeksi", "distensibilite" alındı (8,149,179). Bu parametrelerin hesaplanmasında aşağıdaki formüller kullanıldı (180):

$$\text{Aortik Strain (\%)} = (\text{sistolik \u00e7ap} - \text{diyastolik \u00e7ap}) \times 100 / \text{diyastolik \u00e7ap}$$

Aortik stiffness Beta \u00cdndeksi = $\ln$ (sistolik basın\u00e7/diyastolik basın\u00e7) / aortik strain " $\ln$ " do\u011fal logaritma.

$$\text{Distensibilite (cm}^2/\text{dyn-1)} = 2 (\text{aortik strain}) / (\text{sistolik basın\u00e7} - \text{diyastolik basın\u00e7})$$

3.5. \u00cdstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. S\u00fcrekli de\u011fi\u015fenlerin da\u011f\u0131lımının normale yakın olup olmadı\u011f\u0131 Shapiro Wilk testi ile ara\u015ftırıldı. Tanımlayıcı istatistikler s\u00fcrekli de\u011fi\u015fenler i\u00e7in ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak nominal de\u011fi\u015fenler ise olgu sayısı ve (%) \u015feklinde g\u00f6sterildi.

Gruplar arasında ortalamalar y\u00f6n\u00fcnden farkın \u00f6nemlili\u011fi Student's t testi ile incelenirken ortanca de\u011ferleri y\u00f6n\u00fcnden anlamlı farkın olup olmadı\u011f\u0131 Mann Whitney U testi ile de\u011ferlendirildi. Nominal de\u011fi\u015fenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonu\u00e7lu Ki-Kare testi ile de\u011ferlendirildi. $p < 0,05$ i\u00e7in sonu\u00e7lar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

De\u011fi\u015fenler arasındaki ili\u015fi ve aortik sertlik parametreleri \u00fczerine etkileri ise \u00c7oklu De\u011fi\u015fen do\u011frusal Regresyon analizi ile incelendi (Aortik stiffness Beta \u00cdndeksi ve Distensibilite ba\u011f\u0131mlı de\u011fi\u015fen olarak). $p < 0,05$ i\u00e7in sonu\u00e7lar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 4.1’de hasta ve kontrol grubuna ait demografik özellikler verilmiştir. Hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet dağılımı, sigara kullanımı, hiperlipidemi sıklığı ve vücut Kitle İndeksi açısından istatistiksel olarak benzerdi. Akromegali hasta grubunun sistolik kan basıncı ($p=0,025$) ve diastolik kan basıncı ($p=0,046$) ölçümleri kontrol grubundan anlamlı yüksekti.

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol grubunun demografik özellikleri

Değişkenler	Kontrol Grubu (n=20)	Hasta Grubu (n=20)	p
Yaş (yıl)	38,7±6,4	43,7±11,5	0,093 ^a
Cinsiyet K/E	12/8	12/8	-
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	113,7±12,5	125,5±18,8	0,025^a
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	74,0±7,7	78,7±8,9	0,046^a
Sigara (%)	6 (%30)	5 (%25)	0,723 ^b
Hiperlipidemi (%)	3 (%15)	4 (%20)	0,677 ^c
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	27,1±3,5	27,4±3,8	0,809 ^a

a Student’s t testi.

b Pearson’un Ki-Kare testi.

c Fisher’in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi.

Akromegali ve kontrol grubu hastalarına ait lipid profili ve AKŞ düzeylerine ilişkin başlıca değişkenlerin dağılımı Tablo 4.2’de görülmektedir. HDL ve LDL kolesterol ile trigliserid düzeyleri kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık göstermezken, AKŞ ($p=0.014$) ve total kolesterol ($p=0.042$) akromegali grubunda anlamlı yüksekti.

Tablo 4.2. Gruplara Göre Lipid Profili ve Açlık Kan Şekeri Düzeyleri

Değişkenler	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	p
AKŞ (mg/dl)	84,0±7,3	90,6±10,3	0,025^a
Total Kolesterol (mg/dl)	175,7±31,5	195,1±26,4	0,042^a
HDL (mg/dl)	41,7±7,7	43,5±11,7	0,564 ^a
LDL (mg/dl)	107,5±27,3	120,0±19,2	0,101 ^b
Trigliserid (mg/dl)	127 (86-187)	138 (80-205)	0,398 ^b

a Student's t testi.

b Mann Whitney U testi.

Tablo 4.3'de akromegali hasta ve kontrol grubuna ait Ekokardiyografik ölçümler ve hesaplamalar verilmiştir. Ekokardiyografik ölçümler ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve aortik sistolik çap her iki grup arasında farklılık göstermezken, aortik diastolik çap ölçümü akromegali grubunda kontrol grubundan anlamlı yüksekti (sırasıyla; 2,6 (2,2-3,9) vs 2,4 (2,1-2,9), $p=0,024$). Aort sertlik göstergesi parametrelerden, aortik strain akromegali grubunda daha düşük olarak bulunmasına karşın gruplar arasında istatistiksel farklılık yoktu (sırasıyla; 13,1±7,0 vs 16,6±4,1, $p=0,064$). Diğer aortik sertlik parametreleri olan aortik stiffness beta indeksi akromegali grubunda anlamlı yüksek bulunurken ($p=0,009$), distensibilite ise hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (sırasıyla; 0,5 (0,2-1,9) vs 0,8 (0,4-1,5), $p=0,024$).

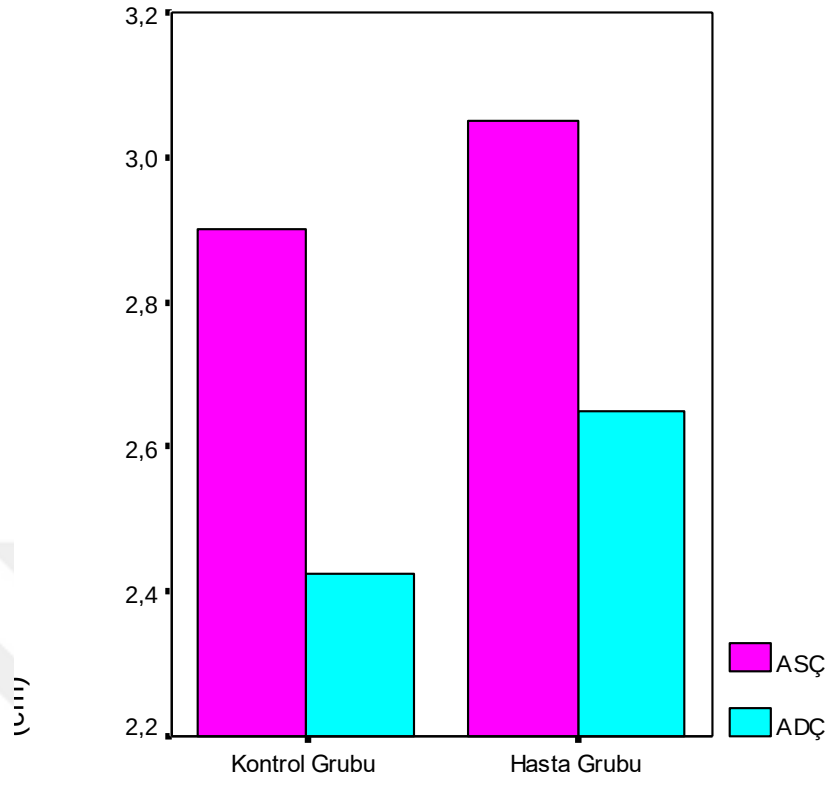
Tablo 4.3. Gruplara Göre Ekokardiyografik Ölçümler ve Hesaplamalar

Değişkenler	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	p
Aort sistolik çapı (cm)	2,9 (2,5-3,4)	3,1 (2,7-4,1)	0,081 ^a
Aort diastolik çapı (cm)	2,4 (2,1-2,9)	2,6 (2,2-3,9)	0,024^a
Aortik strain	16,6±4,1	13,1±7,0	0,064 ^b
Beta İndeksi	2,6 (1,4-5,8)	4,0 (1,2-12,3)	0,009^a
Distensibilite	0,8 (0,4-1,5)	0,5 (0,2-1,9)	0,006^a
EF (%)	70,7±4,7	68,4±4,6	0,121 ^b

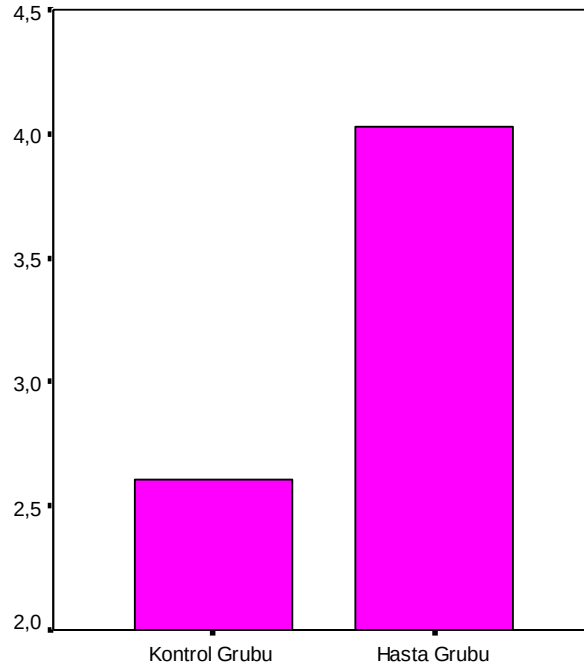
a Mann Whitney U testi.

b Student's t testi.

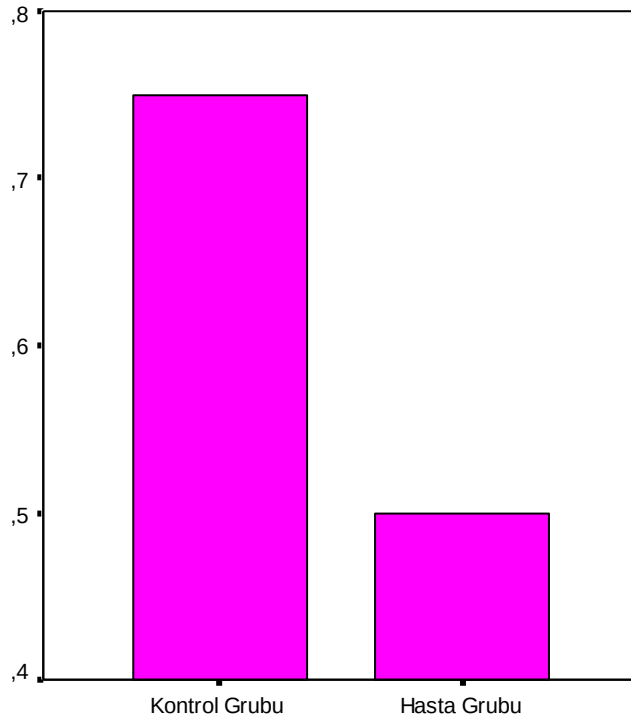
Tablo 4.3'te verilen akromegali ve kontrol grubu aort sistolik ve diastolik çap ölçümlerine ilişkin grafikler Şekil 1'de verilmiştir. Aortik sertlik göstergesi olan aortik stiffness beta indeksi ve distensibilite hesaplamalarına ait gruplar arası farklılığı gösteren grafikler ise sırasıyla Şekil 2 ve 3'te görülmektedir.



Şekil 4.1. Gruplara Göre Aort Sistolik ve Aort Diastolik Çap Değerleri



Şekil 4.2. Gruplara Göre Aortik Stiffness Beta İndeksi Değerleri



Şekil 4.3. Gruplara Göre Dinstensibilite Değerleri

Değişkenler arasındaki ilişki ve aortik sertlik parametreleri üzerine etkileri Çoklu Değişken doğrusal Regresyon analizi ile incelendiğinde, Aortik stiffness Beta İndeksi üzerine sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, aort sistolik ve diastolik çapları en etkili bağımsız değişkenler olarak gözükmemektedir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Beta indeksi bağımlı ve diğer bağımsız değişkenler arasındaki ilişki ($R^2=0.881$)

Değişkenler	β	t değeri	p
Yaş (yıl)	-,069	-,681	,501
Cinsiyet	-,046	-,542	,592
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	,653	5,154	< 0.001
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	-,614	-5,528	< 0.001
AKŞ (mg/dl)	,068	,817	,421
Total Kolesterol (mg/dl)	,269	1,353	,187
HDL (mg/dl)	-,178	-2,116	,043
LDL (mg/dl)	-,179	-,940	,355
Trigliserid (mg/dl)	-,001	-,015	,988
Aort sistolik çapı (cm)	-1,239	-5,338	< 0.001
Aort diastolik çapı (cm)	1,743	7,997	< 0.001

Tablo 4.5’de ise Distensibilite ve diğer bağımsız değişkenler arasındaki ilişki Çoklu Değişken doğrusal Regresyon analizi ile incelenmektedir. Distensibilite üzerine en etkili değişkenler; sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, aort sistolik ve aort diastolik çapı ile cinsiyet, total ve LDL kolesterol olarak bulunmuştur (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Distensibilite bağımlı ve diğer bağımsız değişkenler arasındaki ilişki ($R^2=0.899$)

Değişkenler	β	t değeri	p
Yaş (yıl)	,062	,661	,514
Cinsiyet	-,178	-2,297	,029
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	-,702	-6,017	< 0.001
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	,378	3,693	<0.001
AKŞ (mg/dl)	,127	1,661	,108
Total Kolesterol (mg/dl)	-,433	-2,366	,025
HDL (mg/dl)	,014	,186	,854
LDL (mg/dl)	,389	2,215	,035
Trigliserid (mg/dl)	,060	,802	,429
Aort sistolik çapı (cm)	1,637	7,660	< 0.001
Aort diastolik çapı (cm)	-1,950	-9,717	< 0.001

5. TARTIŞMA

Akromegali hastalarında en sık ölüm nedeni kardiyovasküler olaylara bağlı gelişmektedir. Kardiyovasküler riskin artması GH ve/veya IGF-I'in metabolik ve kalp ile vasküler sistem üzerine olan direkt ve dolaylı etkileri ile olmaktadır (2). GH ve IGF-I'in kalp büyümesinde ve yapısında düzenleyici etkileri bulunmaktadır (52). Kontraktıl protein üretiminde ve miyosit genişliğinde artışa bağlı olarak kalp duvarlarında kalınlaşmaya neden olurlar (56). Yaşlanma ve yaşam süresinin uzunluğuna bağlı olarak uzun süreli GH ve IGF-I düzeyinde yükseklik kalpteki etkileri artırır. Uzun süreli hastalıkta kardiyak hipertrofi hastaların %90'ında saptanmaktadır (57,58). Diğer taraftan kısa süreli GH hipersekresyonunun da normotansif akromegalik hastalarda %20 oranında kardiyak hipertrofiye neden olduğu gösterilmiştir (59). Karakteristik olarak akromegalideki kardiyak hipertrofi hipertansiyon yokluğunda meydana gelir ve hastaların 1/3'ünde gözlenir. Diğer kalp hastalıklarının olmadığı durumlarda kalpte, akromegaliye bağlı oluşan değişikliklere Akromegalik Kardiyomiyopati denmektedir (63). Hipertansiyon ve glukoz anormalliği olduğu takdirde bu durum artmaktadır (60). Koroner perfüzyon çalışmaları henüz yeterli olmadığından akromegalide koroner hastalık sıklığı üzerine görüş birliği yoktur ancak çeşitli serilerde akromegalili hastalarda %3-37 civarında koroner hastalık rapor edilmiştir (52).

Akromegali tanısı alan 70 erkek ve 90 kadın hastada yapılan bir çalışmada mortalite oranında erkeklerde 4.8, kadınlarda ise 2.4 kat artış bulmuşlardır (13). Mortalite çalışmaları analiz edildiğinde akromegalik hastaların %60'ının kardiyovasküler hastalıklardan, %25'inin solunumsal hastalıklardan ve %15'inin ise malignitelerden kaynaklandığı gösterilmiştir (19,20). Hastaların %29-45'inde insülin rezistansı ve glukoz intoleransı, %20'sinde diabetes mellitus, %20'sinde hipertansiyon, %19-40'ında hipertrigliseridemi ve %80'inde kardiyomegali gelişerek kardiyak ve vasküler patolojilerin gelişmesine zemin hazırlamaktadır (3). Akromegalili hastalarda

damarsal değişiklikler de oluşmaktadır. Bazı alışmalar kapiller sayısında ve uzunluğunda anlamlı düzeyde azalma ve tortze damar sayısında artma bildirmişlerdir (79). Colao ve ark. alışmasında akromegalili hastalarda karotis damarlarında intima-media kalınlığında kontrol grubuna göre artış olduğunu ancak aterosklerotik plak sıklığında değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (80).

Kardiyovasküler risk faktörlerinin kan damarları üzerine etkisi birçok çalışmada incelenmiştir. Bu risk faktörlerinin damarlarda yaptıkları yapısal değişiklikler sonucu damarların sertleştiği ve kompiyansın azaldığı ortaya konmuştur. Özellikle ilgi büyük damarlara kaymış olup, büyük damarlarda ki sertliğin artmasıyla kardiyovasküler mortalite ve morbitenin arttığı bulunmuştur (143,144). Aortun mekanik özelliklerinin invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilmesi aterosklerozun erken tanısında oldukça yararlı olabilir ve aterosklerozun bir belirteci olarak kullanılabilir (6). Koroner arter hastalığı (KAH) olan bireylerde aortik stiffness (sertliğin) artmış olduğu ve KAH için bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (145). Koroner arter akım rezervi ile aotik sertlik arasında yakın ilişki olduğuda farklı çalışmalar ile ortaya konmuştur (180). İnsanlardaki in vivo çalışmalarda anjiyografi, manyetik rezonans görüntüleme ve ekokardiyografi aortik kompiyans ve sertliği değerlendirmede kullanılmıştır. Transtorasik ekokardiyografideki aort çapı ve sfingomanometrik kan basıncı ölçümü ile hesaplanan aortik strain, beta indeksi ve aortik distensibilite ise bunun non invazif olarak değerlendirilmesinde önerilen yöntemdir (6). Non invazif olarak elde edilen bu parametrelerle invazif olarak elde edilenlerin benzer olduğu gösterilmiştir (148).

Aktif akromegali hastalarında yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalık ilişkili arteryel sertliğin artmış olduğu bildirilmiştir (4,5). Ancak remisyondaki akromegali olgularında arteryel sertlik ilişkini gösteren sadece bir çalışma vardır (5).

Çalışmamızda remisyonda akromegali olgularında aortik stiffness (aort sertliği) transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile çıkan aortadan alınan çap ve kan basıncı ölçümleri ile hesaplanan aortik strain, aortik stiffness beta indeksi ve distensibilite ile değerlendirilmiştir. Aortik strain hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük saptanmasına rağmen istatistiksel farklılık göstermemiştir. Fakat aortik stiffness beta indeksi kontrol grubundan anlamlı yüksek ve distensibilite ise anlamlı düşük bulunmuştur (Tablo 5). Bu sonuçlar bize akromegali grubunda aort sertliğinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığını göstermektedir. Smith ve ark. yaptıkları çalışmada aortik sertleşmeyi hem aktif hemde remisyonda akromegali olgularında değerlendirmişlerdir (5). Aortik sertleşmeyi değerlendirmede santral aort basıncı ve nabız dalga analizi ile elde edilen augmentation indeksi kullanmışlardır. Aktif akromegalili hastalarda aortik sertleşme göstergesi augmentation indeksi ve santral arteriyel basınç kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur. Uzun etkili somatostatin analogu olan okreotid-LAR alan remisyon akromegali grubunda ise augmentation indeksi ölçümü ve santral arteriyel basınçta aktif hasta grubuna göre anlamlı azalma bildirmişlerdir. Remisyon akromegali grubunda aortik sertleşme parametreleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise halen yüksek olmasına rağmen bu sonuçların istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı raporlanmıştır. Sonuç olarak aortik sertleşmenin tedavi ve remisyon ile kısmen düzeldiğini ileri sürmüşlerdir.

Bu çalışmadan çıkan sonuç çalışmamız sonuçları ile farklılık göstermektedir. Bu farklılığın sebebi birkaç nedenden kaynaklanabilir. Birincisi burada aort sertliğini değerlendirmede kullanılan yöntem çalışmamızdakinden farklıdır ve nabız dalga hızı analizine dayanmaktadır. Bu yöntemde yaşanabilecek ölçüm sorunları nedeniyle aortik stiffness beta indeksi ve aortik distensibilite aort sertliğini değerlendirmede bunun yerine önerilmektedir (6). İkincisi de vaka sayılarındaki farklılıktır. Çalışmamızda remisyonda 20 akromegali olgusu yer alırken bu çalışmadaki sayı ise sekizdir. Bununda istatistiksel değerlendirmede bir takım kısıtlamalara yol açabileceğini öngörmek mümkündür. Bir diğer sebepte çalışmamızda remisyon akromegali hastalarımızı karşılaştırabileceğimiz aktif hasta grubu

yoktur. Belki de bu nedenle aortik sertleşmede ki benzer kısmi bir düzelmeyi tespit edememiş olabiliriz. Burada önemli noktalardan biride hastalık süresidir. Uzun süreli GH ve IGF-I düzeylerinde ki yükseklik kardiyovasküler sistem üzerinde geri dönüşümü olmayan bozukluklara yol açıyor olabilir. Colao ve ark. çalışmasında akromegalili hastalarda hem aktif hem de remisyon döneminde karotis intima media kalınlıkları benzer ve kontrol grubundan artmış olarak bulunmuştur (80). Yine bu çalışmada lipid profili birleşenleri, glukoz toleransındaki değişiklikler, hipertansiyon ve fibrinojen düzeyi gibi bilinen bazı kardiyovasküler risk faktörleride remisyon grubundaki hastalarda kontrol grubuna göre hafifçe yüksek saptanmıştır (80). Bu da bize bu ve benzeri risk faktörlerindeki düzelmeye GH ve IGF-I'deki düşmenin paralel gitmediğini, olumsuz dolaylı etkilerin remisyon sürecinde de bir süre daha devam ettiğini gösterebilir.

Nemes ve ark. yapmış oldukları güncel bir çalışmada aortik sertlik akromegalili hastalarda transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile aortik stiffness beta indeks kullanılarak değerlendirilmiştir (4). Aortik sertleşme sadece akromegalili hastalarda değerlendirilmemiş sağlıklı kontrol grubu ve koroner anjiyografiyle önemli koroner arter hastalığı (KAH) tanısı almış 20 bireyle de karşılaştırılmıştır. Sonuçta akromegalili hastalarda beta indeksi KAH grubu ile benzer ve sağlıklı kontrollerden anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışmamıza benzer şekilde aortik sertlik değerlendirilmesinde TTE ile elde edilen aortik stiffness beta indeksi kullanılmıştır ve akromegali grubunda sağlıklı kontrollerden beta indeksi anlamlı yüksek bulunmuştur. Fakat çalışmamızla önemli farklılığı çalışma grubunu oluşturan akromegali hastaları remisyon yada aktif hastalık olarak nitelenmemiştir. Sadece çalışmaya alınan 16 akromegali hastasının GH düzeylerinin yüksek ve yapılan 75 g glukoz supresyon testinde 7 (% 44) hastada GH düzeylerinin baskılanmadığı bildirilmiştir. Hastaların 12'sinde (% 75) transsfenoidal hipofiz cerrahisi uygulandığı ve yine 12'sinin medikal tedavi aldığı belirtilmiştir. Bu nedenle hastaların tümünün aktif yada remisyonda olduğunu söylemek mümkün değildir. Çalışmalarının sonucunda artmış aortik sertlik tanı ve tedavi öncesi dönemde uzun süreli yüksek GH düzeylerine maruz kalmaya bağlı kalpteki

morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler yanı sıra mikro ve makro dolaşımdaki (vasküler sistem) etkilere bağlamışlardır (4).

Çalışmamız sonucunda aortik sertliği değerlendirmede kullanılan aortik stiffness beta indeks ve distensibilite parametreleri üzerine en etkili bağımsız değişkenler çoklu doğrusal regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri ile TTE ile çıkan aortadan alınan diastol ve sistoldeki aort çapı ölçümleri ön plana çıkmaktadır (Tablo 6 ve 7). Bunların yanı sıra distensibilite üzerine cinsiyet, total ve LDL kolesterol düzeyleride etkili diğer bağımsız değişkenler olarak gözükmetedir (Tablo 7). Smith ve ark. çalışmasında aortik sertleşmeyi değerlendirmede kullandıkları augmentation indeksi üzerine etkili bağımsız değişkenler çalışmamıza benzer şekilde sistolik ve diastolik kan basıncı ile cinsiyet iken, çalışmamızın sonuçlarına farklı olarakda yaş ve AKŞ olarak bildirilmiştir (5). Yaş çalışmamızda hem beta indeksi hem de distensibilite üzerine etkili bir değişken olarak bulunmazken bu çalışmada ön plana çıkmasının sebebi çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamasının çalışmamızdaki hastalardan bir dekadtan daha fazla büyük olmaları olabilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda kardiyovasküler sistem performansını belirlemede önemli ve KAH için bağımsız bir belirleyici olan Aortik stiffness (sertlik) remisyonunda akromegali olgularında; TTE ile belirlenen aortik stiffness beta indeks ve distensibilite ile değerlendirildi. Remisyonunda akromegali olgularımızda yukarıda belirtilen aortik sertlik değerlendirme parametreleri sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı. Aortik sertlik değerlendirme parametreleri üzerine etkili olan başlıca bağımsız değişkenler ise; sistolik ve diastolik kan basıncı, sistol ve diastolde ölçülen aort çapları ile total ve LDL kolesterol olarak bulundu. Bu sonuçlardan hareketle akromegali de artmış olan kardiyovasküler riskin tedavi sonucu sağlanan remisyonunda da devam ettiği ve remisyon sürecini değerlendirmede ve takipte GH ve IGF-1 düzeyleri kadar kan basıncı ve lipid profili gibi iyi bilinen risk faktörlerinin de göz önünde bulundurulması gerektiği ileri sürülebilir. Daha kesin sonuçlar için aktif ve remisyonunda akromegali hastalarının birlikte değerlendirildiği hasta sayısının ve takip süresinin daha uzun olduğu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Remisyonda Akromegali Hastalarında Aortik Stiffness (Sertliğin) Değerlendirilmesi

1. Aortun mekanik özelliklerinin invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilmesi aterosklerozun erken tanısında oldukça yararlı ve güvenilirdir.
2. Bu nedenle aort sertliği aterosklerozun bir belirteci olarak kullanılabilir.
3. Remisyonda akromegali olgularında aortik stiffness (aort sertliği) transtorasik ekokardiyografi ile çıkan aortadan alınan diastolik ve sistolik çap ve kan basıncı ölçümleri ile hesaplanan aortik strain, aortik stiffness beta indeksi ve distensibilite ile değerlendirildi.
4. Aortik strain hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük saptanmasına rağmen istatistiksel farklılık göstermedi. Fakat aortik stiffness beta indeksi kontrol grubundan anlamlı yüksek ve distensibilite ise anlamlı düşük bulundu.
5. Bu sonuçlar akromegali grubunda aort sertliğinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığını gösterdi.
6. Aortik sertliği değerlendirmede kullanılan aortik stiffness beta indeks ve distensibilite parametreleri üzerine en etkili bağımsız değişkenler sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri ile transtorasik ekokardiyografi ile çıkan aortadan alınan diastol ve sistoldeki aort çapı ölçümleri olarak çıktı.
7. Yine distensibilite üzerine cinsiyet, total ve LDL kolesterol düzeyleride diğer etkili bağımsız değişkenler olarak bulundu.

8. Bu sonuçlardan hareketle akromegali de artmış olan kardiovaskuler riskin tedavi sonucu sağlanan remisyonda da devam ettiği ileri sürülebilir.



ÖZET

Karatay, E. Remisyonda Akromegali Hastalarında Aortik Stiffness (Sertliğin) Değerlendirilmesi. S.B. Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. İç Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2009.

Akromegali hastalarında en sık ölüm nedeni kardiyovasküler olaylara bağlı gelişmektedir. Kardiyovasküler riskin artması GH ve/veya IGF-I'in metabolik ve kalp üzerine olan etkileri ile olmaktadır. Aortun mekanik özelliklerinin invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilmesi aterosklerozun erken tanısında oldukça yararlıdır. Bu nedenle aort sertliği aterosklerozun bir belirteci olarak kullanılabilir. Akromegali hastalarında yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalık ilişkili aort sertliğinin artmış olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda remisyondaki akromegali olgularında aortik elastisite özelliklerini değerlendirmeyi ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.

Remisyonda akromegali olgularında aortik stiffness (aort sertliği) transtorasik ekokardiyografi ile çıkan aortadan alınan diastolik ve sistolik çap ve kan basıncı ölçümleri ile hesaplanan aortik strain, aortik stiffness beta indeksi ve distensibilite ile değerlendirildi. Çalışmaya remisyonda 20 akromegali olgusu ile yirmi sağlıklı olgu kontrol grubu olarak alındı. Aortik strain hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük saptanmasına rağmen istatistiksel farklılık göstermedi. Fakat aortik stiffness beta indeksi kontrol grubundan anlamlı yüksek ve distensibilite ise anlamlı düşük bulundu. Bu sonuçlar bize akromegali grubunda aort sertliğinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığını gösterdi. Aortik sertliği değerlendirmede kullanılan aortik stiffness beta indeks ve distensibilite parametreleri üzerine en etkili bağımsız değişkenler sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri ile transtorasik ekokardiyografi ile çıkan aortadan alınan diastol ve sistoldeki aort çapı ölçümleri olarak çıktı. Bunların yanı sıra distensibilite üzerine cinsiyet, total ve LDL kolesterol düzeyleride diğer etkili bağımsız değişkenler olarak bulundu.

Sonuç olarak; remisyonda akromegali olgularımızda yukarıda belirtilen aortik sertlik değerlendirme parametreleri sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı. Sistolik ve diastolik kan basıncı, sistol ve diastolde ölçülen aort çapları ile total ve LDL kolesterol aort sertliğine etkili bağımsız değişkenler olarak bulundu. Bu sonuçlardan hareketle akromegali de artmış olan kardiovasküler riskin tedavi sonucu sağlanan remisyonda da devam ettiği ileri sürülebilir. Daha kesin sonuçlar için aktif ve remisyonda akromegali hastalarının birlikte değerlendirildiği hasta sayısının ve takip süresinin daha uzun olduğu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akromegali, aort sertliği, aortik strain, beta indeksi, aortik distensibilite.

ABSTRACT

Karatay, E. Evaluation of Aortic Stiffness in The Acromegaly Patients With Remission. S.B. Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Education and Research Hospital, 4. Internal Medicine Clinique, Specialization Thesis, Ankara, 2009

The most frequent cause of death in patients with acromegaly is related to cardiovascular problems. The influences of GH and/or IGF-I on metabolic and heart cause the increase of cardiovascular risks. To assess mechanic features of aort using non - invasive techniques is quite beneficial for early diagnose of atherosclerosis. Thus, aortic stiffness can be used as a determiner of atherosclerosis. Previous researches showed that aort stiffness related to cardiovascular diseases increased in patients with acromegaly. The aim of our study is to assess elasticity features of aort in patients with acromegaly in remission and to compare the results with healthy control group.

In the acromegaly cases in remission, aortic stiffness was assessed with aortic strain calculated by diastolic and systolic diameters of aort using transthoracic echocardiography, aortic stiffness beta index, distensibility and blood pressure calculated with blood pressure measuraments. The study was conducted to two groups, each of which consisted of 20 patients, with acromegaly in remission in the case group and healthy patients in the control group. Although aortic strain was found lower in the case group, statistical differences were not shown. However, compared to the control group, it was found that aortic stiffness beta index was higher and distensibility was lower in the case group that was statistically significant. These results showed us that in the group with acromegaly, the case group, aortic stiffness increased statistically. It was seen that systolic and diastolic blood pressure values and the measurements of aort diameter seen using transthoracic echocardiography were the most effective independent variants which

influenced on the aortic stiffness beta index and the parameters of distensibility used in the assessment of aortic stiffness. Furthermore, gender, total, and LDL level cholesterol were found to be other variants.

In conclusion, compared to the control group, in the group with acromegaly in remission, the assessment parameters of aortic stiffness mentioned above were found to be statistically significant. It was found that systolic and diastolic blood pressure, diameters of aort measured in systole and diastole, total and LDL cholesterol were effective independent variants in aortic stiffness. According to the results of the study, it can be suggested that cardiovascular risk increased in the patients with acromegaly has still continued in the period of remission provided with the treatment. In order to have more accurate results, it is needed to have further prospective studies in which the patients with acromegaly actively and in remission are assessed together and which have longer follow-up periods.

Key Words: Acromegaly, Aortic Stiffness, Aortic Strain, Beta Index, Aortic Distensibility.

7. KAYNAKLAR

1. Melmed S, Kleinberg D. The anterior pituitary. Williams Textbook of Endocrinology 2003; 177–279.
2. Melmed S. Acromegaly. N Engl J Med 2006; 355: 2558–73.
3. Colao A, Baldelli R, Marzullo P, Feretti E, Ferone D, Garguilo P et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 193–9.
4. Nemes A, Gavallér H, Csajbók E, et al: Aortic stiffness is increased in acromegaly-A transthoracic echocardiographic study. Int J Cardiol. 2008 Feb 20; 124(1): 121-3.
5. Smith JC, Lane H, Davies N, et al. The effects of depot long-acting somatostatin analog on central aortic pressure and arterial stiffness in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Jun; 88(6): 2556-61.
6. Lacombe F, Dart A, Dewar E, et al. Arterial elastic properties in man: a comparison of echo –Doppler indices of aortic stiffness. Eur Heart J 1992; 13: 1040-5
7. Nicole M, van Popele, MD, PhD; Diederick E Grobbee, MD. Association between arterial stiffness and atherosclerosis. The Rotterdam Study Stroke. 2001; 32: 454-460.
8. Mulvany M. J. A reduced elastic modulus of vascular wall components in hypertension? Hypertension 1992; 20: 7-9.
9. Breithaupt-Grögler K, Bel G. Epidemiology of the arterial stiffness. Pathologie Biologie.1999; 47: 604-613

10. Melmed S: Acromegaly. N Eng J Med 1990; 322: 966-977
11. Lane JA, Laws ER: History of acromegaly. In: Wass J, ed. Handbook of acromegaly. Bristol, UK: Bioscientifica; 2001; 1-16
12. Marie P: Sur deux cas d'acromegalie. Hypertrophie singuliere non congenitale des extremités superures, inferieures et cephaliques. Rev Med 1886; 6: 297-
13. Alexander L, Appleton D, Hall R et al: Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. Clin Endocrinol (Oxf). 1980; Jan; 12(1): 71-9.
14. Nabarro JDN: Acromegaly. Clin Endocrinol 1987; 26: 481-512
15. Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, et al: Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. Acta Med Scand. 1988; 223(4): 327-335.
16. Barkan AL: Acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am 1989; 18: 277-310
17. Randall R: Acromegaly and Gigantism. In De Groot LJ (ed): Endocrinology, vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1989; pp 330-350
18. Lamberts SWJ, van der Lely AJ, de Herder WW: Clinical and medicat diagnosis of acromegaly. Metabolism 1995; 44(Suppl 1): 15-17
19. Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE: Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2730-2734.
20. Melmed S: Acromegaly and cancer: not a problem. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 2929-2934.

21. Wright AD, Hill DM, Lowy C, et al: Mortality in acromegaly. *Q J Med* 1970; 39: 1-16.
22. Melmed S, Braunstein GD, Horvath E, et al: Pathophysiology of acromegaly. *Endocr Rev*. 1983 Summer; 4(3): 271-90.
23. Thorner MO, Vance ML. Growth hormone. *J Clin Invest*. 1988 Sep; 82(3): 745-7.
24. Lloyd RV, Anagnostou D, Cano M, et al: Analysis of mammosomatotropic cells in normal and neoplastic human pituitary tissues by the reverse hemolytic plaque assay and immunocytochemistry. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 Jun; 66(6): 1103-10.
25. White MC, Newland P, Daniels M, et al: Growth hormone secreting pituitary adenomas are heterogeneous in cell culture and commonly secrete glycoprotein hormone alpha-subunit. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1986 Aug; 25(2): 173-9.
26. Tindall G, Barrow D: Clinical and endocrinologic evaluation of patients with pituitary tumors. In *Disorders of the Pituitary*. St. Louis, MO, CV Mosby, 1986, pp 123-144.
27. Adams EF, Bhattacharji SC, Halliwell CL, et al: Effect of pancreatic growth hormone releasing factors on GH secretion by human somatotrophic pituitary tumours in cell culture. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1984 Dec; 21(6): 709-18.

28. White MC, Daniels M, Kendall-Taylor P, et al: Effects of growth hormone-releasing factor (1-44) on growth hormone release from human somatotrophinomas in vitro: interaction with somatostatin, dopamine, vasoactive intestinal peptide and cycloheximide. *J Endocrinol.* 1985 May; 105(2): 269-76.
29. Faglia G, Arosia M, Bassetti M et al: Associated hypersecretion of anterior pituitary hormone other than growth hormone in acromegaly. In Robbins R, Melmed S (eds): *Acromegaly*. New York, Plenum, 1987.
30. Daneshdoost L, Gennarelli TA, Bashey HM, et al: Recognition of gonadotroph adenomas in women. *N Engl J Med.* 1991 Feb 28; 324(9): 589-94.
31. Faglia G, Spada A, Ambrosi B, et al: What is the role of the hypothalamus in pituitary adenoma formation? IN Melmed S, Robbins R(eds): *Molecular and Clinical Advances in Pituitary Disorders*. Boston, Backwell Scientific Publications, 1991, p 18.
32. Hoyte KM, Martin JB: Recovery from paradoxical growth hormone responses in acromegaly after transphenoidal selective adenomectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975 Oct; 41(4): 656-9.
33. Landis CA, Masters SB, Spada A, et al: GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. *Nature.* 1989 Aug 31; 340(6236): 692-6.
34. Lyons J, Landis CA, Harsh G, et al: Two G protein oncogenes in human endocrine tumors. *Science.* 1990 Aug 10; 249(4969): 655-9.
35. Webb CB, Thominet JL, Frohman LA: Ectopic growth hormone releasing factor stimulates growth hormone release from human somatotroph adenomas in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 417.

36. Barkan A, Stred S, Reno K, et al: Rapid GH pulse frequency in acromegaly: Evidence for hypothalamic etiology of the disease (abstract).In Program and Abstracts of Endocrine Society, 71st Annual Meeting, Seattle, June 1898. Bethesda, MD: Endocrinology Society.1989

37. Landis CA, Masters SB, Spada A, et al: GTPase inhibiting mutations activate the α -chain of Gs and stimulate adenyl cyclasein human pituitary tumours. Nature 1989; 340: 692,

38. Wass JAH: Preface. Pituitary 1999; 2: 5

39. Molitch ME, Reicchlin S: Hypotalamic hyperprolactinemia: Neuroendocrine regulation of prolactin secretion in patients with lesions of the hypothalamus and pituitary and pituitary stalk. In MacLeod RM, Thorner MD, Scapagnini U (eds): Prolactin. Basic and clinical corralates. Proceedings of the IVth International Congress on Prolactin. Padova, Italy, Liviana Press, 1985, p 709

40. Verga A: A singular case of prosopectasia. In: Bernasconi G, ed. Rendiconti del Reale Istituto Lombardo di Scienze e Lettere. 1864; 1: 110-117.

41. Salmon WD, Daughaday WH: A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. J Lab Clin Med 1957; 49: 825-826

42. Le Roith D, Bondy C, Yakar S, Liu JL, Butler A: The somatomedin hypothesis: Endocr Rev 2001; 22: 53-74.

43. Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG: The insulin-like growvth factor-binding protein (IGFBP) superfamily. Endocr Rev 1999; 20: 761-787.

44. Ohlsson C, Nilsson A, Isaksson O, Lindahl A: Growth hormone induces multiplication of the slowly cycling germinal cells of the rat tibial growth plate. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89: 9826-9830.
45. Sjogren K, Liu JL, Blad K, Skrtic S, Vidal O, Wallenius V, LeRoith D, Torned J, Isaksson OG, Jansson JO, Ohlsson C: Liver-derived insulin-like growth factor I (IGF-I) is the principal source of IGF-I in blood but is not required for postnatal body growth in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7088-7892
46. Cosman D, Lyman SD, Idzerda RL, Beckmann MP, Park LS, Goodwin RG, March CJ: A new cytokine receptor superfamily. *Trends Biochem Sci* 1990; 15: 265-270.
47. Boisclair YR, Seto D, Hsieh S, Hurst KR, Ooi GT: Organization and chromosomal localisation of the gene encoding the mouse acid labile subunit of the insulin-like growth factor binding complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 10028-10033.
48. Stewart CE, Rotwein P: Growth, differentiation, and survival: multiple physiological functions for insulin-like growth factors. *Physiol Rev* 1996; 76: 1005-1026.
49. Palmiter RD, Norstedt G, Gelinas RE, Hammer RE, Brinster RL: Metallothionein-human GH fusion genes stimulate growth of mice. *Science* 1983;222:809-814.
50. Delany AM, Pash JM, Canalis E: Cellular and clinical perspectives on skeletal insulin-like growth factor I. *J Cell Biochem* 1994; 55: 328-333.
51. Kim B, Leventhal PS, Saltiel AR, Feldman EL: Insulin-like growth factor-I-mediated neurite outgrowth in vitro requires mitogen-activated protein kinase activation. *J Biol Chem* 1997; 272: 21268-21273.

52. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G: Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 137-154.
53. Huchard H: Anatomie pathologique, lesions et trouble cardiovasculaires de l'acromegalie. *J Practiciens* 1895; 9: 249-250.
54. Fazio S, Cittadini A, Sabatini D, Merola B, Colao A, Biondi B, Lombardi G, Sacca L: Evidence for biventricular involvement in acromegaly: a Doppler echocardiographic study. *Eur Heart J*; 1993; 14: 26-33.
55. Vitale G, Pivonello R, Galderisi M, et al: Cardiovascular complications in acromegaly: methods of assessment. *Pituitary* 2001; 4: 251-257.
56. Hunter JJ, Chien KR: Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 1276-1283.
57. Hejtmancik MR, Bradfield JY, Herrmann GR: Acromegaly and the heart: a clinical and pathologic study. *Ann Intern Med* 1951; 34: 1445-1456.
58. Lie JT, Grossman SJ: Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J* 1980; 100: 41-52.
59. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Moroni C et al: Echocardiographic evidence for a direct effect of GH/IGF-I hypersecretion on cardiac mass and function in young acromegalics. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49: 101-106.
60. Lopez-Velaseo R, Escobar-Morreale HF, Vega B, Villa E, Sancho JM, Moya-Mur JL, Garcia-Robles R: Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardiopathy or consequence of systemic hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1047-1053.

61. Thuesen L, Christensen SE, Weeke J, Orskov H, Henningsen P: A hyperkinetic heart in uncomplicated active acromegaly. Explanation of hypertension in acromegalic patients? *Acta Med Scand* 1988; 223: 337-343.
62. Clayton RN: Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr Rev* 2003; 24: 272-277.
63. Colao A, Spinelli L, Marzullo P, Pivonello R, Petretta M, Di Somma C, Vitale G, Bonaduce D, Lombardi G: High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational analytical prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3196-3201
64. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM: Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 813-825.
65. Harjai KJ: Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein(a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Ann Intern Med* 1999; 131: 376-386.
66. Surawicz B, Mangiardi ML: Electrocardiogram in endocrine and metabolic disorders. *Cardiovasc Clin* 1977; 8: 243-266.
67. Kahaly G, Olshausen KV, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Boor S, Beyer J, Meyer J: Arrhythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J* 1992; 13: 51-56.
68. Rodrigues EA, Caruana MP, Lahiri A, Nabarro JD, Jacobs HS, Raftery EB: Subclinical cardiac dysfunction in acromegaly evidence for a specific disease of heart muscle. *Br Heart j* 1989; 62: 185-194.
69. Herrmann BE, Bruch C, Saller B, Ferdin S, Dagres N, Ose C, Erbel R, Mann K: Occurrence of ventricular late potentials in patients with active acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 201-207.

70. 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 (Oxf)* 1998; 48: 149-152.
71. Jaffrain-Rea ML, Moroni C, Baldelli R, Battista C, Maffei P, Terzolo M, Correrà M, Ghiggi MR, Ferretti E, Angeli A, Sicolo N, Trischitta V, Liuzzi A, Cassone R, Tamburrano G: Relationship between blood pressure and glucose tolerance in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 189-195.
72. 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.
73. Strauch G, Vallotton MB, Touitou Y, Bricaire H: The renin-angiotensin-aldosterone system in normotensive and hypertensive patients with acromegaly. *N Engl J Med* 1972; 287: 795-799.
74. Slowinska-Srzednicka J, Zgliczynski S, Soszynski P, et al: High blood pressure and hyperinsulinaemia in acromegaly and in obesity. *Clin Exp Hypertens A* 1989; 11: 407-425.
75. Ikeda T, Terasawa H, Ishimura M, et al: Correlation between blood pressure and plasma insulin in acromegaly. *J Intern Med* 1993; 234: 61-63.
76. Passa P, Canivet J, Masquet C, et al: Cardiac output in acromegaly. Effects of hypophysectomy and somatostatin, *Nouv Presse Med* 1977; 6: 562.

77. Chanson P, Megnien JL, del Pino M, et al: Decreased regional blood flow in patients with acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf) 1998; 49: 725-731.
78. Folkow B: Physiological aspects of primary hypertension. Physiol Rev 1982; 62: 347-504.
79. Schiavon F, Maffei P, Martini C, et al: Morphologic study of microcirculation in acromegaly by capillaroscopy. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 3151-3155.
80. Colao A, Spiezia S, Cerbone G, et al: Increased arterial intima-media thickness by B-M mode echodoppler ultrasonography in acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf) 2001; 54: 515-524.
81. Maison P, Demolis P, Young J, et al: Vascular reactivity in acromegalic patients: preliminary evidence for regional endothelial dysfunction and increased sympathetic vasoconstriction. Clin Endocrinol (Oxf) 2000; 53: 445-451.
82. Brevetti G, Marzullo P, Silvestro A, et al: Early vascular alterations in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 3174-3179.
83. Hatemi HH, Yalnız İ, ve ark: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği Akromegali Vakalarının İncelenmesi. Türk Endokrinoloji Yıllığı 1982; s: 24-30
84. Jadresic A, Banks LM, Clild DF, et al: The Acromegaly Syndrome. Relation between clinical features, growth hormone values and radiological characteristics of the pituitary tumors. Q J Med 1982; 51(202): 189-204.

85. Clemmons DR, Van Wyk JJ, Ridgway EC; et al: Evalution of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedin-C. N Engl J Med 1979; 301: 1138
86. Matsuoka LY, Wortsman J, Kupchella CE, et al: Histochemical characterization of the cutaneous involvement of acromegaly. Arch Intern Med 1982; 142: 1820
87. Verde GG, Santi I, Chiodini P, et al: Serum Type III procollagen propeptide levels in acromegalic patients. J Clin Endocrinol Metab 1986; 63: 1406
88. Diamond T, Neri L, Posen S: Spinal and peripheral bone mineral dansities in acromegaly: The effects of excess growth hormone and hypogonadism. Ann Intern Med 1989; 111: 567
89. Macleod AF, Clarke DG, Pambakian H, et al: Treatment of acromegaly by external irradiation. Clin Endocrinol 1989; 30: 303
90. Jenkins PJ, Sohaib SA, Akker S, et al: The pathology of median neuropathy in acromegaly. Ann Intern Med 2000; 133: 197-201.
91. Dons RF, Rosselet P, Pastakia B, et al: Arthropathy in aeromegalic patients before and after treatment: a long-tern followv-up study. Clin Endocrinol (Oxf) 1988; 28: 515-524.
92. Bluestone R, Bywaters E, Hartog M, et al: Acromegalic arthropathy. Ann Rheum Dis 1971; 30: 243-258.
93. Podgorski M, Robinson B, Weissberger A, et al: Articular rnanifestations of acromegaly. Aust N Z J Med 1988; 18: 28-35.

94. Pickett JBE III, Layzer RB, Levin SR, et al: Neuromuscular complications of acromegaly. *Neurology* 1975; 25: 638
95. Brody JS, Fisher AB, Gormen A, Du Bois AB: Acromegalic pneumonomegaly: Lung Growth in Adult. *J Clin Invest.* 1970; 49: 1051
96. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE: Effects of growth hormone on insulin action in man. Mechanisms of insulin resistance, impaired suppression of glucose production, and impaired stimulation of glucose utilization. *Diabetes* 1982; 31: 663-669.
97. Luft R, Cerasi E, Hamberger CA: Studies on the pathogenesis of diabetes in acromegaly. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1967; 56: 593-607.
98. Moller N, Butler PC, Antisferov MA, et al: Effects of growth hormone on insulin sensitivity and forearm metabolism in normal man. *Diabetologia* 1989; 32: 305
99. Sonksen PH, Greenwood FC, Ellis JP, et al: Changes of carbohydrate tolerance in acromegaly with progress of the disease and in response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27: 1418-1430
100. Arosio M, Macchelli S, Rossi CM, et al: Effects of treatment with octreotide in acromegalic patients a multicenter Italian study. Italian Multicenter Octreotide Study Group, *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 430-439.
101. Kreze A, Kreze-Spirova E, Mikulecky M: Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34: 1429-1433.
102. Biering H, Knappe G, Gerl H, et al: Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome. *Açta Med Aust* 2000; 27: 27-31.

103. Kasayama S, Otsuki M, Takagi, et al: Impaired β - cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients. Clin Endocrinol (Oxf) 2000; 52: 549-555.
104. Nikkila EA, Pelkonen R: Serum lipids in acromegaly. Metabolism 1975; 24: 829-838.
105. Takeda R, Tatami R, Ueda K, et al: The incidence and pathogenesis of hyperlipidaemia in 16 consecutive acromegalic patients. Acta Endocrinol (Copenh) 1982; 100(3): 358-362.
106. Wildbrett J, Hanefeld M, Fucker K, et al: Anomalies of lipoprotein pattern and fibrinolysis in acromegalic patients: relation to growth hormone levels and insulin-like growth factor I. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1997; 105: 331-335.
107. Tan KC, Shiu SW, Janus ED, et al: LDL subfractions in acromegaly: relation to growth hormone and insulin-like growth factor-I. Atherosclerosis 1997; 129: 59-65
108. Hoogenberg K, Sluiter WJ, Dullaart RP: Effect of growth hormone and insulin-like growth factor I on urinary albumin excretion: studies in acromegaly and growth hormone deficiency. Acta Endocrinol (Copenh) 1993; 129: 151-157.
109. Giustina A, Casanueva FF, Cavagnini F, et al: The Pituitary Society and the European Neuroendocrine Association (2003) Diagnosis and treatment of acromegaly complications. J Endocrinol Invest 26: 1242-1247.
110. Coloa A, Ferne D, Marzullo P, et al: Systemic complications of acromegaly: Epidemiology, pathogenesis and management. Endocrine Reviews, 2004; 25(1): 102-152.

111. Layton MW; Fudman EJ, Barkan A, et al: Acromegalic arthropathy. Characteristics and response to therapy (see comments). *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1022
112. Lacks S, Jacobs RP: Acromegalic arthropathy: A reversible rheumatic disease. *J Rheumatol* 1986; 13(3):634-6.
113. Melo-Gomes JA, Viana-Queiroz M: Acromegaly arthropathy: A reversible rheumatic disease. *J Rheumatol* 1987; 14(2): 393-94.
114. Scacchi M, Cavagnini F: Acromegaly. *Pituitary* 2006; 9: 297-303.
115. Melmed S, Jackson I, et al: Current treatment guidelines for acromegaly. *J Clin Endocrinol and Metab* 1998; 83: 2646-2652.
116. Randall R: Acromegaly and gigantism. In De Groot LJ (ed): *Endocrinology*, vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1989, 330-350
117. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, et al: Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 526-529.
118. Barkan AL, Stred SE, Reno K, et al: Increased growth hormone pulse frequency in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 1225-1233.
119. Winer L, Shaw MA; Baumann G: Basal plasma growth hormone levels in man: New evidence for rhythmicity of growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1678-1686.
120. Winer L, Shaw MA; Bumann G: Urinary Growth Hormone excretion rates in normal and acromegalic man: a cilinical apprasial of its potential clinical utility. *Endocrinol Invest* 1989; 12: 461-467

121. Hattori N, Shimatzu A, Kato Y, et al: Growth hormone responses to oral glucose loading measured by highly sensitive enzyme immunoassay in normal subjects and patients with glucose intolerance and acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 771-776.
122. Zapf J, Schmid CH, Froesch ER, Biological and immunological properties of insulin-like growth factors (IGF)-I and II. *Clin Endocrinol Metab* 1984; 13: 3-30.
123. Daughaday WH; Rotwein P: Insulin-like growth factors I and II: peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations. *Endocr Rev* 1989; 10: 68-90.
124. Mathews L, Nortestedt G, Palmiter R: Regulation of insulin growth factor I gene expression by growth hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:9343-9347.
125. Barkan AL, Bleitinis IZ, Kelch RP: Plasma insulin-like growth factor-I /somatomedin-C in acromegaly. Correlation with the degree of growth hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 69-73.
126. Hartman ML,Veldhuis JD,Vance ML,et al:Somatotropin pulse frequency and basal concentrations are increased in acromegaly and are reduced by successful therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1375-1384.
127. Losa M, Oeckler R, Schopohl J, et al: Evaluation of selective transsphenoidal adenectomy by endocrinological testing and somatomedin-c measurement in acromegaly. *J Neurosurg* 1989; 70: 561-567.
128. Gelato MC, Merriam GR, Vance ML, et al: Effects of growth hormone-releasing factor on growth hormone secretion in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 251-257.

129. Shibasaki T, Hotta M, Masuda A, et al: Studies on the response of growth hormone (GH) secretion to GH-releasing hormone, thyrotropin releasing hormone, gonadotropin releasing hormone and somatostatin in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 167-173.
130. Eastman R, Sainz de la Pena M, Moore T, et al: Acromegaly, hyperprolactinemia, gonadotropin secreting tumors and hypopituitarism. In Moore T, Eastman R (eds): *Diagnostic Endocrinology* Philadelphia, BC Decker, 1990, 33-40
131. De Marinis L, Mancini A, Zuppi P, et al: Paradoxical growth hormone response to thyrotropin releasing hormone in active acromegaly. Clinical correlations and prognostic value. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990; 122: 433-449.
132. Chiodini PG, Liuzzi A, Botalla L, et al: Inhibitory effect of dopaminergic stimulation on GH release in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 200-206.
133. Lawrence AM, Goldfine ID, Kirsteins L: Growth hormone dynamics in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 31: 239-247.
134. Ishibashi M, Yamaji T, Kosaka K: Induction of growth hormone and prolactin secretion by luteinizing-hormone-releasing hormone and its blockade by bromocriptine in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 418-421.
135. The Endocrine Society: Report on the Nomenclature of the IGF Binding Proteins. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 817-818.

136. Tapanainen J, Rönneberg L, Martikainen H, et al: Short and long term effects of growth hormone on circulating levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF-Binding protein-1, and insulin: A placebo controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 71-74.
137. Suikkari A, Koivisto VA, Koistinen R, et al: Dose response characteristics for suppression of low molecular weight plasma insulin-like growth factor-binding protein by insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 135-140.
138. Blum W, Ranke M, Kietzman K, et al: A specific radioimmunoassay for the growth hormone (GH)-dependent somatostatin-binding protein: its use for diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1292-1298
139. Cushing H: Partial hypophysectomy for acromegaly. *Ann Surg* 1909; 50: 1002
140. Ross DA, Wilson CB: Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients. *J Neurosurg* 1988; 68: 854.
141. Lee RT, Kamm RD. Vascular mechanisms for the cardiologists. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1289-95.
142. Westerhof N, Bosman R, Defries CJ, et al. Analog studies of the human systemic arterial tree. *J Biomech* 1969; 2: 121-43.
143. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-41.

144. Stefanadis C, Dernelis J, Tsiamis E, Stratos C, et al. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischemic heart disease. *Eur Heart J* 2000; 21: 390-6.
145. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, et al. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994; 3: 395-401.
146. Asmar R, Benetos A, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic wave velocity measurement. *Hypertension* 1996; 26: 485-90.
147. Lehman ED, Parker JR, Hopkins GD, et al. Validation and reproducibility of pressure corrected aortic distensibility measurement using pulse wave velocity. *J Biomed Eng* 1993; 15: 221-8.
148. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, et al. Distensibility of ascending aorta: comparison of invasive and noninvasive techniques in healthy men and women with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990; 11: 990-6.
149. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AJ, et al. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1300-04.
150. Schienken RM, Moskowitz WB, Bodurtha J, Mosteller M, et al. Aortic stiffness: A new doppler echocardiographic measure predictive of systolic blood pressure in children. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1297-300.
151. Leithe ME, Hermiller JB, Magorien RD, et al. The effect of age on central and regional hemodynamics. *Gerontology* 1984; 30: 240-6.
152. Stout RW. Aging and atherosclerosis. *Age* 1987; 16: 65-72.

153. Learoyd BM, Taylor MG. Alterations with age in the visco-elastic properties of human arterial walls. *Circ Res* 1966; 18: 278-92.
154. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel J, et al. Effect of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 1993; 44: 1456-1462.
155. Gudbrandsson T, Julius S, Krause L, et al. Correlates of the estimated arterial compliance in the population of Tecumseh, Michigan. *Blood Pressure* 1992; 1: 27-34
156. Rajkumar C, Kingwell BA, Cameron JD, Waddell T, et al. Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women. *JACC* 1997; 30: 350-56 .
157. London GM, Guerin A P, Pannier B, et al. Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure. *Hypertension* 1995; 26: 514-519.
158. Pitsavos C, Stefanadis C, Toutouzas P. Aortic structure and function in arterial hypertension. IN: Boudoulas H, Toutouzas PK, Wooley CF. *Functional abnormalities of the aorta*. pp.333-352, Futura Publishing Company, Armon, 1996.
159. Taguet A, Bonithan -Koop C, Simon A, et al. Relations of cardiovascular risk factors to aortic pulse wave velocity in asymptomatic middle-aged women. *Eur H Epidemiol* 1993; 9: 298-306.
160. Poppas A, Shroff SG, Korcarz CE, et al. Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy. *Diabet Med* 1992; 9: 114 - 119.

161. Benetos A, Gautier S, Ricard S, et al. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin 2 type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94: 698-703.
162. Dart AM. Determinants of arterial stiffness in chinese migrants to Australia. *Atherosclerosis* 1995; 117:263-272.
163. Hamazaki T, Urakaze M, Sawazaki S, et al. Comparison of pulse wave velocity of the aorta between inhabitants of fishing and farming villages in Japan. *Atherosclerosis* 1988; 73: 157-160.
164. Kool MJ, Struijker B, Reneman RS, et al. Short and long term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1881-1886.
165. Stefanadis C, Tsiamis E, Ualachopoulos C, et al. Unfavorable effect of smoking on the elastic properties of the aorta. *Circulation* 1997; 95: 31-38.
166. O'Rourke M. Arterial stiffness, systolic blood pressure and logical treatment of arterial hypertension *Hypertension* 1990; 15: 339-347.
167. Ting C, Yang M, Chen JW, et al. Arterial hemodynamics in human hypertension. *Hypertension* 1993; 22: 839-846.
168. Safar ME, Girerd X, Laurent S. Structural changes of large conduit arteries in hypertension. *J Hypertens* 1996; 14: 545-555.
169. Hasegawa M, Naao K, Kinoshita Y, et al. Increased pulse wave velocity and shortened pulse wave transmission time in hypertension and aging. *Cardiology* 1997; 88: 147-151.

170. Farar DJ, Bond MG, Riley WA, et al. Anatomic correlates of aortic pulse wave velocity and carotid artery elasticity during atherosclerosis progression and regression in monkeys. *Circulation* 1991; 83: 1754-1763.
171. Lehmann ED, Watts GF, Langroudi B, et al. Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Clin Sci* 1992; 83: 717-721
172. Tomochika Y, Okuda F, Tahaka N, et al. Improvement of atherosclerosis and stiffness of the thoracic descending aorta with cholesterol-lowering therapies in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler ThrombVasc Biol* 1996; 16: 955-962.
173. Neutel JM, Smith DHG, Graettinger WF, et al. Dependence of arterial compliance on circulation neuroendocrine and metabolic factors in normal subjects. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1340-1344.
174. Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. Systemic arterial compliance is decreased in newly-diagnosed patients with coronary heart disease: implications for prediction of risk. *J Cardiovasc Med* 1996; 3: 495-500.
175. Blacher J, Guerin A, Pannier B, et al. Arterial remodelling and its impact on mortality in uremic patients. Third International Workshop Structure and Function of Large Arteries, Versailles 1998, abstract.
176. Jeremy RW, Huang H, McCarron H, et al. Relation between age, arterial distensibility and aortic dilation in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1994; 74: 369-73.
177. Lehmann ED, Hopkins KD, Gosling LG, et al. Aortic compliance measurements using Doppler ultrasound: in vivo biochemical correlates. *Ultrasound Med Biol* 1993; 19: 683-710.

178. Nichols WW, O'Rourke MF. Vascular impedance. In: McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 4th ed. London, UK: Edward Arnold; 1998: 54 –97, 243–283, 347–395.
179. Stefanadis C, Wooley CF, Dush CA, et al. Aortic distensibility in post stenotic aortic dilatation: J. Cardiol 1988, 18: 78-82.
180. Nemes A, Geleijnse ML, Forster T, et al. Echocardiographic evaluation and clinical implications of aortic stiffness and coronary flow reserve and their relationship. Clin Cardiol. 2008 Jul; 31(7): 304-9.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Eylem Karatay

Doğum Tarihi ve Yeri : 1980/İstanbul

Medeni Durumu : Evli

Adres : Çukurambar Mahallesi 42.Cadde
453.Sokak 1/27
Çankaya/Ankara

Telefon : 0 505 3117736

E-Posta : eylemakbay@hotmail.com

Mezun olduğu Tıp Fakültesi : Eskişehir Osmangazi
Üniversitesi

Yabancı Diller : İngilizce