



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇEŞİTLİ ENDOKRİN HASTALIKLARDA
LİPİD SUBFRAKSİYONLARININ
TEDAVİ ÖNCESİ ve SONRASI DEĞİŞİMİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Serpil KÖYLÜCE

KAYSERİ – 2018



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇEŞİTLİ ENDOKRİN HASTALIKLARDA
LİPİD SUBFRAKSİYONLARININ
TEDAVİ ÖNCESİ ve SONRASI DEĞİŞİMİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Serpil KÖYLÜCE

Danışman

Prof. Dr. Fahri BAYRAM

KAYSERİ – 2018

TEŞEKKÜRLER

Tez çalışmam sırasında ve uzmanlık eğitimim süresince bilgileri ile katkılarını sunan, desteğini ve anlayışını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr FAHRİ BAYRAM'a ,

Eğitim hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak beni bugünlere getiren canım annem Kamer KÖSEOĞLU, canım babam Mustafa KÖSEOĞLU'na,

Hayattaki en büyük yoldaşım ve destekçim sevgili eşim Nihat KÖYLÜCE'ye sevgi, minnet ve şükranlarımı sunuyorum.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.AKROMEGALİ.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Patogenez	3
2.1.3. Klinik Bulgular.....	4
2.1.4. Tanı	4
2.1.5. Tedavi.....	5
2.2. NONFONKSİYONEL HİPOFİZ ADENOMU	7
2.2.1. Tanım	7
2.2.2. Klinik Bulgular.....	7
2.2.3. Tanı	7
2.2.4. Tedavi.....	8
2.3. HİPOFİZ YETMEZLİĞİ (HİPOPİTÜİTARİZM).....	8
2.3.1. Tanım	8
2.3.2. Epidemiyoloji.....	8
2.3.3. Hipofiz Yetmezliği Nedenleri	9
2.3.4. Sheehan sendromu	9
2.3.5. Klinik Özellikler	9
2.3.6. Tanı	10
2.3.7. Tedavi.....	11
2.3.8. Hipofiz Yetmezliği ve KVS- Dislipidemi ilişkisi	11
2.4.ÇEŞİTLİ ENDOKRİN HASTALIKLAR ve DİSLİPİDEMİ	12
3. GEREÇ (HASTALAR) ve YÖNTEM.....	15

3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	15
3.2.LDL SUBFRAKSİYONLARININ ÇALIŞILMASI	16
3.3. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER	19
4. BULGULAR	20
6. TARTIŞMA	25
7.SONUÇLAR.....	30
KAYNAKLAR	31
ONAY	39



KISALTMALAR

FSH : Folikül stimüle edici hormon

GH : Büyüme hormonu

GHRH : GH salgılatıcı hormon

HDL-kol : Yüksek dansiteli lipoprotein

IGF-I : İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

KAH : Korener arter hastalığı

KVS : Kardiyovasküler sistem

LDL-kol : Düşük dansiteli lipoprotein

LH : Luteinizan hormonu

PRL : Prolaktin

sdLDL-kol : Küçük yoğun LDL kolesterol

SS : Sheehan sendromu

TSH : Tiroid Stimulan Hormon

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Çalışma grupları ve gruplarının cinsiyet tablosu	20
Tablo 2. Hastaların gruplara göre yaş, cinsiyet, tedavi öncesi ve sonrası total kolesterol ve LDL ortalamaları ve standart sapmaları (TK1:Tedavi öncesi total kolesterol değeri, TK2: Tedavi sonrası total kolesterol değeri,LDL1: Tedavi öncesi LDL-kol değeri, LDL2: Tedavi sonrası LDL-kol değeri).....	21
Tablo 3. Grupların tedavi ile TK ve LDL-kol farkı	22
Tablo 4. Grupların tedavi veya takip ile LDL subfraksiyon değişimi (LDL subfraksiyon1: Tedavi öncesi LDL subfraksiyon fenotipi, LDL subfraksiyon2: Tedavi sonrası LDL subfraksiyon fenotipi).....	23
Tablo 5. Tedavi veya takip sonrası fenotip B'den fenotip A'ya dönüşüm	24
Tablo 6. Akromegali tanılı hastalarda tedavi öncesi ve sonrası IGF-1 değişimi	24

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Normal (A –tipi) ve anormal (B – tipi) lipoprotein paternleri..... 17
- Şekil 2.** Lipoprint jel tüp şeması 17
- Şekil 3.** Lipoprotein bantlarının hareket kabiliyetlerine göre örnek dizimi..... 18



ÇEŞİTLİ ENDOKRİN HASTALIKLARDA LİPİD SUBFRAKSİYONLARININ TEDAVİ ÖNCESİ ve SONRASI DEĞİŞİMİ

ÖZET

Amaç: Dislipidemi kardiyovasküler hastalıklarda mortalitede belirgin artışa neden olduğu kesin olarak bilinen önemli bir durumdur. Birçok endokrin hastalıklarda da dislipidemi mevcuttur. Bu nedenle bu çalışmada amaç; çeşitli endokrin hastalıklarda (hipofiz yetmezliği-sheehan sendromu, akromegali, cushing sendromu, prolaktinoma gibi) başlangıçta tedavi almamışken lipid subfraksiyonlarının durumunu belirlemek ve tedavi ile dislipidemiyi düzeltmek ve ileride tedavi planına yardımcı olacak ve mortaliteyi azaltacak ilgileri literatüre kazandırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Erciyes Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı'nda akromegali, nonfonksiyone hipofiz adenomu, hipofiz yetmezliği (sheehan sendromu dahil) tanısı konan ve sağlıklı kontrol olan 62 hasta ile çalışıldı. Hastalardan alınan kan örneklerinden total ve LDL kolesterol seviyeleri ve Lipoprint System poliakrilamid elektroforez kullanılarak LDL alt grubu profili çalışılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan 62 olgunun 17'si akromegali, 13'ü nonfonksiyone hipofiz adenomu, 13'ü hipofiz yetmezliği (8'i sheehan sendromu), 19'u kontrol grubu olan sağlıklı gönüllüler idi. Hastaların %54.8'i kadın, %45.2'si erkektir. Çalışmaya katılan hastalarının tedavi öncesi total kolesterol (TK1) değeri ortalaması 210.63 ± 38.7 , LDL-kol (LDL1) değeri 126.7 ± 28.0 , tedavi sonrası total kolesterol (TK2) değeri 202.7 ± 36.5 LDL-kol (LDL2) 121.4 ± 25.6 olarak hesaplandı. Çalışmaya katılan hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası total kolesterol ve LDL-kol değerlerinin farkına bakıldığında sadece sheehan sendromu tanılı hastaların TK farkı ve LDL-kol farkı anlamlı bulunmuş, fakat diğer grupların TK farkı ve LDL-kol farkı anlamlı bulunmamıştır. LDL kolesterol alt grupları profillerine göre incelendiğinde tedavi veya takip öncesi hastaların %43.5'i fenotip A, %56.5'i fenotip B olarak tespit edilirken tedavi veya takip sonrası hastaların %56.5'i fenotip A, %43.5'i fenotip B olarak tespit edilmiştir. Akromegali tanısı alan hastalarda tedavi ile fenotip B'den fenotip A'ya dönüşüm istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuş; diğer gruplar arasında anlamlı fark istatistiksel

açından tespit edilememiştir. Çalışmaya katılan akromegali hastalarının insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzey değişimine bakıldığında; tedavi ile IGF-1 değişimi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

Tartışma: Çalışmaya katılan hastaların LDL kolesterol alt grup profillerine göre incelendiğinde ameliyat sonrası fenotip B'den fenotip A'ya dönüşüm sadece akromegali hastalarında anlamlı olarak bulunmuştur. Gruplar total kolesterol ve LDL-kol değişimi açısından bakıldığında ise sadece sheehan sendromu olan grupta anlamlı fark tespit edilmiştir. Bu çalışmadan çıkarılabilecek en önemli sonuçlardan birisi kolesterolde sayısal değişim olmadan da fenotip değişimi olabileceğidir. Günümüzde sd-LDL'nin daha aterojenik ve kardiyovasküler riski belirleyen daha potent bir marker olarak görülmesinden dolayı özellikle hipofiz adenomu olan hastalarda sayısal değere bakmaktan ziyade fenotip tayininin daha önemli olabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: hipofiz hastalıkları, lipid subfraksiyon, dislipidemi

ABSTRACT

Objectives: Dyslipidemia is an important condition that is known to cause a significant increase in mortality in cardiovascular diseases. Many endocrine diseases also have dyslipidemia. For this reason, in this study, to determine the status of lipid subfractions and to improve the treatment of dyslipidemia in various endocrine diseases (such as pituitary insufficiency-sheehan syndrome, acromegaly, cushing syndrome, prolactinomas, non-parenchymal pituitary adenomas) and to gain knowledge in the literature to reduce mortality.

Materials and Methods: In the Department of Endocrinology and Metabolism Diseases of the Faculty of Medicine, Erciyes University, 62 patients with acromegaly, non-focal pituitary adenomas, pituitary insufficiency (including sheehan syndrome) and healthy controls were studied. Total and LDL cholesterol levels of the blood samples taken from the patients and the LDL subgroup profile were studied using the Lipoprint System polyacrylamide electrophoresis.

Findings: Acromegaly of 17 cases, nonfunctioning pituitary adenoma of 13, pituitary insufficiency of 13 (8 cases of sheehan syndrome) and 19 control subjects were healthy volunteers. 54.8% of the patients were female, 45.2% were male. The mean total cholesterol (TK1) value of the study participants was 210.63 ± 38.7 , the LDL-arm (LDL1) value was 126.7 ± 28.0 , the total cholesterol (TK2) value was 202.7 ± 36.5 and 121.4 ± 25.6 after the treatment. When the difference in total cholesterol and LDL-C values between pre- and post-treatment groups of patients participating in the study was examined, only the TK difference and the LDL-arm difference of the patients with the sheehan syndrome were significant, but the TK difference and the LDL-arm difference of the other groups were not significant. When analyzed according to the profiles of LDL cholesterol subgroups, 43.5% of patients were identified as phenotype A, 56.5% as phenotype B, 56.5% of patients were diagnosed as phenotype A and 43.5% were phenotype B as treatment or follow-up after treatment or follow-up. The conversion from phenotype B to phenotype A was statistically significant with treatment in acromegaly patients. no statistically significant difference was found between the other groups. When the insulin-like growth factor-1 (IGF-1) level change of acromegaly

patients participating in the study is examined; IGF-1 change was statistically significant with treatment.

Discussion: When patients participating in the study were examined according to the LDL cholesterol subgroup profiles, conversion from phenotype B to phenotype A was only found in acromegaly patients.. When the groups were examined in terms of total cholesterol and LDL-cholesterol, only a significant difference was found in the group with sheehan syndrome. One of the most important consequences of this is that phenotypic variation may occur without numerical change in cholesterol. Since sd-LDL appears to be a more atherogenic and potentially more potent marker of cardiovascular risk nowadays, it can be thought that the phenotype determination may be more important in patients with pituitary adenomas than by numerical values.

Key words: pituitary diseases, lipid subfraction, dyslipidemia

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Değişik endokrin hastalıklarda (hipofiz yetmezliği-sheehan sendromu, akromegali, cushing sendromu, prolaktinoma gibi) mortalite ve morbiditede belirgin artış görülmektedir. Bu hastalıklarda mortalite ve morbiditeye etki eden birçok faktör vardır. Bunlardan başlıcaları kardiyovasküler risk faktörleri de olan hipertansiyon, obezite, dislipidemi ve aterojenik durumlar sayılabilir. Bu risk faktörlerinin en önemlilerinden biri olan dislipidemide; LDL-kolesterol yüksekliği, HDL-kolesterol düşüklüğü, trigliserid yüksekliği, (aterojenik dislipidemi) ve bunların birlikteliği önemli bir durumdur (1). Lipoproteinlerin subfraksiyonlarının hangilerinin burada rol oynadığı ve etkili olduğu konusunda literatürde yeterli çalışma yoktur. Son yapılan çalışmalarda LDL kolesterolün 7 alt tipi tespit edilmiştir. Büyük LDL kolesterol parçaları; LDL1-2(patern A) normal profili belirler ve kalp damar hastalıkları riskini artırmaz veya çok az etkiler. Küçük LDL kolesterol parçaları ise (LDL3-7) özellikle LDL3-4 kardiyovasküler sistem (KVS) hastalık riskini en az üç kat artırmaktadır (2). Küçük LDL kolesterol parçaları yüksek olan kişilerde LDL kolesterol normal olsa bile kardiyovasküler hastalık riski artış göstermektedir. Bunun nedeni LDL1-2 kolesterol tanecikleri hormon üretimi, safra asit sentezi gibi vücut için faydalı işlerde kullanılırken; LDL3-7 kolesterol tanecikleri damar duvarına yerleşerek ateroskleroz, MI, stroke gibi olaylara zemin hazırlamaktadır. Aynı zamanda LDL-kolesterol alt grubu olarak düşünülen lipoprotein(a) yüksekliği ve trigiserid yüksekliği de benzer riskleri oluşturmaktadır (3).

Yapılan son çalışmalarda HDL-kolesterol'ün 10 alt grubu tespit edilmiş ve bunlar 3 sınıfa ayrılmıştır. HDL1-3; large HDL, HDL4-7; intermediate HDL, HDL8-10; small

HDL olarak gruplandırılmıştır. Small HDL kolesterolün santral obezite ve koroner arter hastalığı ile ilişkili iken intermediate ve large HDL'nin ters ilişkili olduğu tespit edilmiştir (4). Obezitenin de mortalite ve morbiditeye katkısı herkes tarafından bilinmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda akut koroner sendromda HDL-kol subfraksiyonlarının azaldığı gösterilmiştir. Buna dayanarakta akut koroner sendromdaki oksidatif stresin HDL-kol subfraksiyonlarına zarar verdiği; böylece oluşan disfonksiyonel HDL'nin de aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunduğu düşünülmüştür (5).

Ancak akromegali, hipofiz yetmezliği- shehan sendromu, cushing sendromu, prolaktinoma, nonfonksiyone hipofiz adenomu gibi endokrin hastalıklarda LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol alt tiplerinin değişimi ile ilgili sınırlı sayıda yayın vardır. Amacımız bu endokrin hastalıklarda tedavi öncesi ve tedavi ile hastalığın remisyonunda ve tam kürde olduğu dönemdeki lipid profilini incelemek ve değişimleri ortaya koymaktır. Çalışmaya endokrin hastalıklardan; akromegali, hipofiz yetmezlikleri- shehan sendromu, nonfonksiyone hipofiz adenomu olan hastalar alındı. Hastalar teşhis-tanı konduğu zaman değerlendirilip, lipid profilini etkileyecek ilaç kullanmamış, sigara kullanmayan ve diyabeti olmayan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası (medikal, operasyon, RT ile remisyona girdikten sonra) lipid subfraksiyonlarındaki değişiklikleri ve tedavinin lipid subfraksiyonları üzerine etkisi olup olmadığı incelendi. Bu konuda literatürde yeterli yayın olmadığı için amacımız; bu endokrin hastalıklarda tedavinin lipid subfraksiyonları üzerindeki etkisini belirlemek ve ilerde tedavi planına yardımcı olacak ve mortaliteyi azaltacak bilgileri literatüre kazandırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.AKROMEGALİ

2.1.1. Tanım

Büyüme hormonunun (GH) kontrolsüz salınımına bağlı olarak, hepatik insulin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) düzeylerinin yükselmesiyle gelişen klinik duruma akromegali denir. İnsidansı milyonda 3–4/yıl olarak bilinir. Prevalansı ise milyonda 38 ile 80 arasında seyreder. En sık nedeni %95 oranla büyüme hormonu salgılayan izole hipofiz tümörleridir. Olguların %5'inde ise; hipotalamik veya nöroendokrin tümörlerden aşırı GHRH sekresyonu, somatotrof hiperplazisine ve akromegali gelişimine neden olur. Hastalığın başlaması ile tanı arasında geçen sürenin 5–10 yıla kadar uzayabileceği bilinmektedir (6).

2.1.2. Patogenez

Somatotrop adenomun gelişiminde kromozomal instabilite, epigenetik değişimler ve somatik mutasyonlar gibi genetik faktörler rol oynar (7). GNAS (guanine nucleotide binding protein) pitüiter hücrelerde bulunan, kromozom 20q13'de yerleşmiş, G protein sentezinde rolü olan bir gendir. Somatotrop tümörlerin %40'ında GNAS mutasyonu gösterilmiştir (8). Bu mutasyon, adenil siklaz aktivitesini uyararak tümör onkogenezinde rol oynar. Akromegali hastalarının %3-5'inde aril-hidrokarbon reseptör aracılı protein (AIP) gen mutasyonları bulunmuştur (9). Bu oran ailesel akromegali hastalarında %40-50 gibi yüksek oranlarda görülmektedir (10).

2.1.3. Klinik Bulgular

Akromegalik hastalar genel olarak yüzde kabalaşma, ekstremitelerde büyüme, başağrısı, halsizlik, aşırı terleme ve gonadal disfonksiyondan yakınırırlar. Volüm yüklenmesi ve vasküler sistemdeki yapısal değişikliklerin etkisi ile oluşan hipertansiyon akromegalik hastaların %30'unda görülür. Akromegalide genellikle kardiyak hastalıklar, hiperkinetik sendrom ile başlar. Aşıkarp kalp yetmezliği ise tedavisiz kalan hastalarda hastalığın ileri dönemlerinde görülür (11). Büyüme hormonu (GH) ve IGF-1 düzeylerinin tedavi ile azalması sonucunda kardiyak kitlede ve sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme gözlenir. Uyku apne sendromu akromegalik hastaların %90'unda tespit edilmekte ve horlama ile birlikte seyretmektedir. Synovial dokuda ve eklemlerde oluşan genişlemeler hipertrofik artropatiye neden olur. Karpal tünel sendromu akromegalik hastaların %20'sinde görülür. Akromegalik hastalarda nodüler veya multinodüler guatr görülme sıklığı artmıştır (12). Akromegalide premalign kolon polipi görülme sıklığı artmaktadır. Akromegali ve kanser riskinin değerlendirildiği bir çalışmada gastrointestinal beyin, tiroid ve kemik kanseri açısından akromegalik hastalarda insidansın arttığı gösterilmişti(13-15).

2.1.4. Tanı

Akromegali tanısı klinik ve biyokimyasal sonuçlar eşliğinde konulmalıdır. Akromegaliden şüphelenildiği zaman, serum IGF-1 değerinin ölçümü ilk basamak olmalıdır. IGF-1 değerleri yaş ve cinsiyet gözönüne alınarak değerlendirilmelidir (15)

OGTT sırasında GH değerlerinin ölçülmesi, akromegali tanısında standart olarak kabul edilmektedir. Bu test 75 gr glukozun oral olarak verilmesi ve glukoz ile büyüme hormonu değerlerinin 0, 30, 60, 90 ve 120 dakikalarda ölçülmesi ile yapılır. Akromegalik hastalarda OGTT sırasında, en düşük GH değeri 1 µg/L'den daha yüksek olarak tespit edilir (16). OGTT sırasında GH baskılanmasının olmaması sadece akromegali için spesifik değildir. Puberte, gebelik, karaciğer ve böbrek hastalıkları, anoreksia nervosa ve diabetes mellitus'ta yetersiz GH supresyonu görülebilir. Akromegali tanısı için OGTT sonuçları yanında mutlaka klinik bulgular ve serum IGF-1 değerleride gözönüne alınmalıdır. GH ve IGF-1 değerleri ile klinik bulgular akromegaliyi desteklediği zaman MR ile hipofiz görüntülemesi yapılmalıdır (17).

2.1.5. Tedavi

Akromegalide tedavi hedefleri

1. Serum İGF-1 düzeylerinin yaş ve cinsiyete uygun aralık değerlerinde olması
2. Medikal tedavi almayan hastalarda GH düzeylerinin glukoz yüklemesi sonrası $<1\mu\text{g/L}$ altında olması
3. Hipofiz adenomunun kitle etkisinin kaldırılması (baş ağrısı ve optik sinir baskısı gibi)
4. Normal hipofiz fonksiyonlarının korunması ve adenomun oluşturduğu endokrin yetersizliklerin değerlendirilmesi.
5. Doku ve organ büyümesi sonucu oluşan komplikasyonların ve DM gibi metabolik bozuklukların düzeltilmesi, düzeltilemez ise uygun şekilde tedavisi
6. Hipofiz adenomunun nüksünün önlenmesi
7. Yaşam kalitesinin artırılması
8. Aktif akromegali yatıştıktan sonra kozmetik problemlerin rekonstruktif cerrahi yöntemle düzeltilmesi (1).

Önerilen yaklaşım (1)

- Mikroadenomu olan, makroadenomu olup tamamen rezeke edilebilecek tümörler veya görme bozuklukları gibi bası semptomlarına neden olan makro adenomlara transsfenoidal cerrahi yapılmalıdır.
- Cerrahi tedavi sonrası serum İGF-1 düzeyleri normalleşirse herhangi bir tedavi gerekmemekte, belirli aralıklarla hasta takip edilmektedir.
- Cerrahi tedavi sonrası serum İGF-1 düzeyleri yüksekse öncelikle uzun etkili somatostatin analogları (SSA) ile medikal tedavi önerilmektedir.

- Somatostatin analogları ile tedavi yetersiz kalırsa öncelikle dopamin agonisti kabergolin eklenebilir. Yükseklik devam eder ise, GH reseptör antagonisti olan pegvisomat üçüncü ajan olarak tedaviye eklenebilir.
- Medikal tedaviye rağmen tümör boyutu artarsa öncelikle cerrahi; mümkün değil ise medikal tedavi alternatifleri ve en son olarak da radyoterapi önerilir.

Akromegali ve KVS (Kardiyovasküler Sistem)- Dislipidemi ilişkisi

Akromegalik hastalarda kardiyovasküler hastalıklar, solunum hastalıkları ve kanserlere bağlı olarak mortalitenin 2–4 kat kadar arttığı bilinmektedir. Tedavi ile büyüme hormonu düzeylerinin 1 µg/L'den düşük ve İGF-1 değerlerinin de yaş ve cinse göre normal değerlere indirilmesi sonucunda akromegalideki yüksek mortalite oranlarının, normal popülasyonun mortalite oranlarına kadar düştüğü gösterilmiştir (6). Akromegali'de hipertrigliseridemi insidansı normal popülasyondan üç kat daha yüksektir ve akromegalide en sık görülen dislipidemidir (18). Aktif akromegali hastalarında, GH fazlalığı insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunur ve her iki rahatsızlık arasındaki etkileşim, aterojenik pro-oksidatif ve pro-enflamatuar faktörlerin ortaya çıkmasından sorumludur. İnsülin direnci tercihen bir aterojenik lipoprotein profili ve yüksek CETP(kolesterol ester transfer protein) aktivitesi ile ilişkilendirilirken yüksek GH seviyeleri LDL-C, ox-LDL ve endotelin-1'deki artışı bağımsız olarak öngörür (19). Akromegali ayrıca lipidlerin ve lipoproteinlerin metabolizmasındaki bozuklukla yüksek bir prevalansı ile ilişkilidir. GH'nin hipersekresyonu sıklıkla hipertrigliseridemi ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda toplam kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri normal, daha yüksek veya daha düşük alınan akromegali hastalarında LDL kolesterol daha yüksek seviyeler gösterdi. Akromegali hastalarının % 30'unda lipoprotein (a), apoprotein (A, E) düzeyi daha yüksekti. GH ve PRL'nin hipersekresyonu, lipid metabolizması bozukluklarıyla ilişkisi nedeniyle kardiyovasküler riski artırabilir (20). Akromegali ve dislipidemi birlikteliği bilinmesine rağmen lipid subfraksiyonları ile yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile akromegali tanısı alan hastalarda tedavi öncesinde ve sonrasında subfraksiyon değişimi olup olmadığı araştırılmaya çalışılacaktır.

2.2. NONFONKSİYONEL HİPOFİZ ADENOMU

2.2.1. Tanım

Fonksiyonsuz hipofiz adenomu(NFHA), hormonal olarak aktif olmayan yani herhangi bir hormon salgılanmasına ait klinik semptom ve bulgular göstermeyen adenom grubunu tanımlamaktadır (6).

Nonfonksiyone hipofiz adenomları, hipofiz timörlerinin yaklaşık %25-30'unu oluşturur. Gonodotrop salgılayan hipofiz adenomları genellikle klinik olarak nonfonksiyonel adenom olarak kabul edilirler. NFHA'larının yaklaşık yarısı gonodotropin salgılayabilmektedir. Erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda nonfonksiyonel adenomlar daha sık görülür (21) (22)

NFHA'nın, insidans ve prevalansı hakkında kesin sayılara ulaşmak güçtür, veriler çoğunlukla otopsi çalışmalarına ve magnetik rezonans (MR) görüntüleme sonuçlarına dayanmaktadır (1).

2.2.2. Klinik Bulgular

Hormon salgılanması olmadığı için belirti ve bulgular kitle etkisine bağlı genellikle geç ortaya çıkabilir. Hastalarda sıklıkla baş ağrısı, görme bozuklukları ve hipopituitarizm gelişir. Görme bozuklukları (bitemporal hemianopsi) en sık görülen bası semptomunu oluşturur ve yaklaşık hastaların %40-50'sinde tespit edilir. Stalk basısına bağlı olarak serum prolaktin düzeylerinde hafif yükseklik tespit edilebilir. Nonfonksiyonel makroadenomlarda tanı konulduğunda %90 hastada hipogonadizme neden olurken, %80 hipotiroidi ve %60 adrenal yetmezlik gelişir (23).

2.2.3. Tanı

Fonksiyonsuz HA'nın tanısı, ya makroadenomun kitle etkisine bağlı semptom ve bulgularla (görme bozukluğu, hormon eksikliği gibi) ya da başka nedenlerle yapılmış görüntüleme sırasında tesadüfi olarak tespit edilen hipofizer insidentalomanın değerlendirilmesiyle konulmaktadır (6).Fonksiyonsuz HA genellikle benigndir, ancak sinsi seyirlidir, bu yüzden sıklıkla geç ve makroadenom olarak tespit edilirler. Hastaların %87'si görme problemleri, %66'sı baş ağrısı nedeniyle başvurur (6).

Hormonal değerlendirmede; PRL, GH, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), follikül uyarıcı hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), testosteron, östradiol, ACTH, kortizol, TSH, serbest T4 ölçümlerinin yapılması önerilmektedir (6).

2.2.4. Tedavi

Tedavi için transsfenoidal adenom eksizyonu yapılır. Cerrahi tedavi öncesinde hastalarda mutlaka görme alanı, nörolojik muayene ve hipofiz fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekir. Rezidüel adenomlara ise konvansiyonel veya stereotaktik radyoterapi yöntemleri uygulanır (23).

Tedavi seçimi hastaya göre seçilmelidir. Cerrahi tedavi, görme alanı bozuklukları veya kaybı, oftalmopleji, görüntülemeye optik kiazma basısı, hipofiz hormon yetersizliği, hipofiz apopleksisi, tedaviye dirençli baş ağrısı ve kitle etkisine bağlı diğer nörolojik semptomların varlığında tercih edilir. Tercih hastanın durumuna göre yapılır. Cerrahi sonrası erken ve uzun dönem klinik takipte; görme fonksiyonları, ön hipofiz hormon eksiklikleri, diabetes insipidus değerlendirilmeli, rezidü adenom ve rekürrens açısından radyolojik görüntüleme yapılmalıdır (6).

NFHA ile dislipidemi ve lipid subfraksiyonları arasındaki ilişkiyi gösteren literatürde hemen hemen hiç yayın bulunmamaktadır. Bu çalışma ile NFHA tanılı hastaların tedavi ile lipid profilinde değişiklik olup olmayacağının araştırılması planlanmaktadır.

2.3. HİPOFİZ YETMEZLİğİ (HİPOPİTÜİTARİZM)

2.3.1. Tanım

Hipopituitarizm (hipofiz yetmezliği) bir veya daha fazla hipofiz hormonunun yetersiz yapımı ve salınımı sonucu gelişen bir klinik sendromdur. Bir veya birkaç hipofiz hormonun eksikliği kısmi (parsiyel) hipopituitarizm, tüm hipofiz hormonlarının eksikliği ise panhipopituitarizm olarak bilinir. Bir hipofiz hormonun eksikliğine izole hipopituitarizm adı verilir (6).

2.3.2. Epidemiyoloji

İspanya'dan yapılan populasyon çalışmasında, hipopituitarizm prevalansı 45/100.000, insidansı yaklaşık 4/100.000/yıl vaka olduğu ve vakaların yaklaşık yarısında çoklu hormon eksikliği rapor edilmiştir. Normal bireylere göre hipopituitarizmli hastalarda mortalitenin 1.2 ile 2.2 kat arttığı gösterilmiştir (1).

2.3.3. Hipofiz Yetmezliği Nedenleri

Hipofiz yetmezliği kalıtsal ve edinsel bozukluklara bağlı gelişebilir. Hipopituitarizmi olan erişkin hastalarda kalıtsal nedenler nadir olarak görülür.

2000 yılların başına kadar erişkinde edinsel bozukluklara bağlı gelişen hipopituitarizmin en sık nedeni olarak hipofiz adenomları ve/veya adenomların tedavisi kabul edilmekteydi ve kafa travması ve Sheehan sendromu nadir nedenler arasında sınıflandırılmaktaydı (24). Ancak son 15 yılda yapılan çalışmalar dikkate alındığında travmatik beyin hasarı sonrası kronik dönemde %10-20 oranında hipopituitarizm geliştiği gösterilmiş ve bu hastalarda en sık GH, FSH/LH ve ACTH eksikliği bildirilmiştir (25). Trafik kazalarının tüm dünyada sık olması nedeniyle travmatik beyin hasarına bağlı hipopituitarizm insidansı 31/100.000/yıl vaka olarak hesaplanmıştır. Bu sebeple, travmatik beyin hasarı hipofiz yetmezliğinin en sık nedenlerinden birisi gibi gözükmemektedir (26). Muhtemelen kafa travması hastalarının çoğu endokrinoloji kliniklerine yönlendirilmediği için hipopituitarizm tanısı konamamaktadır ancak bu bilgi epidemiyolojik çalışmalarla doğrulanmalıdır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda spor ile ilişkili tekrarlayan kafa travmasına bağlı bazı sporcularda (boksörlerde ve kickboksörlerde) anlamlı oranda hipofiz yetmezliği gösterilmiştir (27) (28). 773 hastanın hipofiz yetmezliği etiyolojisi açısından araştırıldığı bir çalışmada (29), tüm hastalar incelendiğinde, nonfonksiyone hipofiz adenomları/cerrahisi en sık ve Sheehan sendromu ikinci sıklıktaki hipopituitarizm nedeni olarak saptanmıştır. Bu çalışma, ülkemizde kadın hastalarda Sheehan sendromunun halen en sık hipopituitarizm nedenlerinden biri olduğunu göstermiştir.

2.3.4. Sheehan sendromu

İskemik hipofizer nekroza bağlı hipopituitarizm ile karakterize bir sendromdur. Sheehan Sendromu'nun patogenezi halen tam olarak anlaşılamamıştır, çeşitli sebepler ileri sürülmektedir (30). Gebelikte plasental östrojen ve progesteron etkisi ile hipofizin genişlediği bilinmektedir. Hipofizer büyüme laktotropların diffüz veya nodüler hiperplazisine bağlıdır. Hipofizer kitlede %30-100'e ulaşan bir büyüme olmakta ve gebeliğin ilk ayından itibaren laktotrop hücre sayısında artışa ait kanıtlar izlenmektedir. Sheehan Sendromu sıklıkla postpartum masif hemoraji ve şok ile ilişkili olsa da hemorajik olmayan doğumlarda da oluşabilir (31). Böyle postpartum hemorajinin olmadığı durumlarda sendromun tanısı daha güç olmaktadır. Laktasyonun olmaması, sekonder amenore ve doğum sonrası pubik ve aksiler kılların kaybı Sheehan Sendromu'nu düşündürmelidir.

2.3.5. Klinik Özellikler

Klinik belirti ve bulgular eksik olan hormona, hormon eksikliğinin derecesine ve ortaya çıkış zamanına göre değişir. Çocukluk çağında hipopituitarizme bağlı başvuru nedeni genellikle büyüme geriliği iken, erişkinde ise genellikle hipogonadizm en erken klinik belirtidir.

Sheehan sendrom (SS)'lu hastaların klinik bulguları oldukça fazla çeşitlilik gösterebilmektedir. Postpartum akut hipotansif şok ve koma şeklinde başlayabileceği gibi, son doğumdan yıllar sonra parsiyel hipofiz yetmezliği şeklinde de tespit edilebilir. SS'unun ağır seyretmediği kronik vakaların anamnezinde postpartum adet ve emzirmenin olmaması tanıda önemli bir bulgu olabilir. Bu hastalarda parsiyel hipofiz yetmezliği sık görülen bir bulgu olmakla birlikte, eksik hormonlar hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir. Türkiye'den Sert ve ark. yayınladıkları 28 hastalık çalışmada hastaların hepsinde TSH, ACTH, FSH-LH ve GH eksikliği saptanmış, 2 hastada ise prolaktin eksikliğinin olmadığı bildirilmiştir (32). Dökmetaş ve ark. ise 20 hastalık çalışmada bütün hastalarda GH, FSH-LH ve prolaktin eksikliği, %90 hastada TSH eksikliği ve %55 hastada sekonder adrenal yetmezlik bulmuşlardır (33).

2.3.6. Tanı

Hipofiz yetmezliğinin kesin tanısı hormonal tanı ile yani hipofiz hormon eksikliklerinin tespit edilmesi ile mümkündür. Laboratuvar değerlendirme, bazal hipofiz hormonları ve hedef endokrin bez hormonlarının eş zamanlı ölçümü ile başlamalıdır. Hipofizer-hedef organ aksları için serumdan ölçülebilen bazal hormonlar TSH, serbest T4 (sT4), ACTH, kortizol, GH, IGF-1, FSH, LH, estradiol (E2; kadında), testosteron (T; erkekte), PRL'dir (6).

2.3.7. Tedavi

Hipofiz yetmezliğinde tedavi altta yatan nedene yönelik ve hormonal eksikliğe yönelik olmalıdır. Hipopituitarizmde hormon replasman tedavisi fizyolojik hormon salgısına benzer şekilde verilmelidir. Tedavide, GH ve fertilite sağlanması için kullanılan gonadotropinler dışında hedef endokrin bez hormonları kullanılır.

2.3.8. Hipofiz Yetmezliği ve KVS- Dislipidemi ilişkisi

Hipopituitarizmi olan hastalar artmış kardiyovasküler mortaliteye sahiptir. Bu hastalarda obezite, merkezi yağ dağılımı, insülin direnci ve dislipidemi gibi konvansiyonel kardiyovasküler risk faktörlerinin yüksek prevalansı tanımlanmıştır (34-37).

Büyüme hormonu (GH), lipid ve glukoz homeostazisi için çok sayıda metabolik etkiye sahiptir. Büyüme hormonu eksikliği (GHD), metabolik sendroma benzer bir metabolik profil ile ilişkili olup dislipidemi, insülin direnci, hemostatik değişiklikler, oksidatif stres ve kronik inflamasyon ile karakterizedir (38). GH eksikliği olan yetişkinleri tedavi etme kararı, risklerin ve faydaların bireysel olarak değerlendirmesini gerektirir. Gh replasman tedavisi sonrasında vücut kompozisyonunda, kemik sağlığında, kardiyovasküler risk faktörlerinde ve yaşam kalitesinde faydalar bulunmuştur (39). Yapılan çalışmalar azalmış GH salınımının obezitede anormal metabolik fenotip ile ilişkili olduğunu ve artmış damar duvar kalınlığı, dislipidemi, insülin direnci ve inflamasyon ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (40).

Mevcut bulgular hipopituitar hastalarda LDL apoB turnover ve LDL-kol kompozisyonunun değiştirildiğini düşündürmektedir. Bu bulgular hipopituitar hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını açıklar (41).

Bu bilgilere ek olarak lipid subfraksiyonlarının hipofiz yetmezliğinde nasıl bir durum sergilediği bilinmemektedir. Tedavi ile subfraksiyon değişimi olup olmayacağı bu çalışma ile ortaya konmaya çalışılacaktır.

2.4.ÇEŞİTLİ ENDOKRİN HASTALIKLAR ve DİSLİPİDEMİ

Birçok endokrin hastalıkta (hipofiz yetmezliği-shehan sendromu, akromegali, nonfonksiyone hipofiz adenomu gibi) mortalite ve morbiditede belirgin artış görülmektedir. Bu hastalıklarda mortalite ve morbiditeye etki eden birçok faktör vardır. Bunlardan başlıcaları kardiyovasküler risk faktörleri de olan hipertansiyon, obezite, dislipidemi, ve aterosjenik durumlar sayılabilir. Bu risk faktörlerinin en önemlilerinden biri olan dislipidemide; LDL-kolesterol yüksekliği, HDL-kolesterol düşüklüğü, trigliserid yüksekliği ve bunların birlikteliği önemli bir durumdur (1).Dolaşımdaki lipoprotein fraksiyonlar 5 grupta incelenir. Bunlar, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), orta dansiteli lipoprotein (IDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve şilomikronlardır. LDL-kol, en çok kolesterol, VLDL ve şilomikronlar da çoğunluk trigliserid taşırlar. Çapı en düşük olan HDL-kol ve LDL-kol'dir. Çapı en büyük olan ise şilomikronlardır.

Son yapılan çalışmalarda LDL kolesterolün 7 alt tipi tespit edilmiştir. Büyük LDL kolesterol parçaları; LDL1-2(patern A) normal profili belirler ve kalp damar hastalıkları riskini artırmaz veya çok az etkiler. Küçük LDL kolesterol parçaları ise(LDL3-7) (patern B) özellikle LDL3-4 KVS hastalık riskini en az 3 kat artırmaktadır (2). Küçük yoğun LDL kolesterol parçaları yüksek olan kişilerde LDL kolesterol normal olsa bile kardiyovasküler hastalık riski artış göstermektedir. Bunun nedeni LDL1-2 kolesterol tanecikleri hormon üretimi, safra asit sentezi gibi vücut için faydalı işlerde kullanılırken; LDL3-7 kolesterol tanecikleri damar duvarına yerleşerek ateroskleroz, MI, stroke gibi olaylara zemin hazırlamaktadır. Aynı zamanda LDL alt grubu olarak düşünülen lipoprotein(a) yüksekliği ve trigiserid yüksekliği de aynı riskleri oluşturmaktadır (3).

Akromegali hastalarında bazen hipertrigliseridemi eşlik eder ve bozulmuş glukoz toleransı ile birlikte kötüleşir. Aktif akromegalide apolipoprotein A1, Lp(a) ve serum trigliserid (TG) düzeyleri yüksektir. Serum total kolesterol düzeylerinin arttığını, normal olduğunu ve düştüğünü gösteren çalışmalar vardır. LDL normal olabilmesine rağmen

artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olan küçük/yoğun LDL-kol, total LDL-kol'ün hakim kısmını oluşturmaktadır (42). TG düzeylerindeki artış insülin rezistansı ile ilişkili olabilir. Buna bağlı olarak hepatik VLDL yapımında artış ve lipoprotein lipaz düzeyinde azalma olabilir. Akromegalide HDL düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (43).

GH eksikliği olan erişkinlerde aterojenik lipid profili oluşur; total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid yükselir. HDL seviyesi değişmez veya azalır (44). İnsülin direnci, obezite ve vücut yağ dağılımındaki değişikliklerin kardiyovasküler hastalıkların riskini artırdığı bildirilmektedir (45). Kardiyovasküler riskin arttığının bir göstergesi olarak GH eksikliği olanlarda intima media kalınlaşması, CRP ve IL-6'da yükselme bildirilmiştir. GH yetmezliğinin katkıda bulunduğu hipopituitarizmlili yetişkinlerde, kardiyovasküler mortaliteyi iki kat artırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte diğer ön hipofizer hormon yetmezlikleri ve kullanılan replasman stratejileri de kardiyovasküler riskte önemli rol oynayabilir (46). Uzun süreli yapılan bir çalışmada hipopituitar hastalarda; respiratuvar, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklardan ölüm yüksek oranda görülmüştür (47).

Yapılan çalışma hipopituitar hastalarda kardiyovasküler riskleri azaltmak için hipopituitar hastaların tiroid durumu ve optimal tiroid replasmanının daha iyi bilinmesinin önemini güçlendirmiştir (48).

Bütün bu yapılan çalışmalara rağmen hipofizer hastalıklarda lipid subfraksiyonlarının nasıl etkilendiği ya da tedavi sonrası subfraksiyon değişimi olup olmadığını bildiren yayınlar bulunmamaktadır. Bu çalışma ile bu konuda literatüre yeni bilgiler kazandırılmak istenmekte ilerde tedaviye yardımcı olabilecek bilgilere ulaşmak amaçlanmaktadır.

2.5. LDL SUBFRAKSİYONLARININ ÖLÇÜLMESİ ve DEĞERLENDİRİLMESİ

Plazma lipoproteinleri kolesterol, trigliserid, ve fosfolipidleri taşıyan küresel taneciklerdir. Beş ana lipoprotein sınıfı bulunmaktadır: şilomikronlar, çok düşük yoğunluklu lipoproteinler(VLDL), orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL).

Düşük HDL kolesterol Koroner Arter Hastalığı (KAH) için güçlü bir bağımsız risk faktörüdür. Artmış LDL kolesterol (LDL-C), KAH için bir ana risk faktörü olarak kabul

edilmektedir. Lipoprotein gruplarının heterojen oldukları, partikül büyüklükleri, yoğunluk ve kimyasal yapı bakımından birden çok altgrupdan oluştukları bilinmektedir. Lipoprotein heterojenitesi çeşitli analitik yöntemlerle gösterilmiştir: Density gradient ultrasantrifügasyon (49), nükleer magnetik rezonans(NMR) (50), non-denaturing gradient jel elektroforezi (GGE) (51), ve lineer poliakrilamid jel elektroforezi sistemi olan Lipoprint Sistem (52). Lipoprint Sistem LDL'yi yedi LDL alt grubuna ayırabilir. LDL alt grupları LDL1'den başlayarak (en büyük partiküller) LDL7'ye kadar (en küçük partiküller) adlandırılırlar.

Bireyler arasındaki LDL heterojenite farklılıklarının sorumluları çevresel faktörler ve genetik faktörlerdir. Yaş, cinsiyet, ve lipid durumunun LDL alt grupları profilini etkilediği bilinmektedir (53). Esas olarak büyük ve hafif LDL1 ve LDL2 alt gruplarını içeren lipoprotein profiline sahip olan bireyler "Pattern A" olarak nitelenirken, esas olarak LDL3'den LDL7'ye kadar olan alt grupları (küçük ve yoğun partiküller) içeren birey profili "Pattern B" olarak nitelenmektedir (51).

109 miyokard infarktüsü (MI) hasta katılımlı bir çalışma ile Austin et al. (51), cinsiyet, yaş, ve nisbi ağırlık faktörlerinden bağımsız olarak LDL alt grubu B Patern'inin üç kat artmış MI riski ile ilişkili olduğunu gösterdi. Krauss (54) benzer bulguları raporladı. Rajman et al. (52) da normotrigliseridemik erkeklerde düşük yoğunluklu lipoprotein alt gruplarıyla ilişkili risk faktörünü raporladı.

Yapılan çalışmada küçük partikül LDL-kol / büyük partikül LDL-kol oranı, diyabetik olmayan gebelere kıyasla gestasyonel diyabet'de daha yüksektir ve gebe kadınlarda açlık kan şekeri ile pozitif ve bağımsız olarak ilişkili olarak bulunmuştur (55).

SdLDL'(small dense LDL)nin diğer LDL alt fraksiyonlarından daha büyük bir aterosklerotik potansiyele sahip olduğu ve sdLDL kolesterol (sdLDL-kol) oranının kardiyovasküler hastalık için total LDL-kol'den daha iyi bir belirteç olduğu iyi bir şekilde belgelenmiştir (56). Dolaşımdaki sdLDL, tansiyon, glikozilasyon ve oksidasyon gibi aterosklerotik modifikasyonları kolayca gerçekleştirir ve bu da aterosklerozitesini daha da artırır. SdLDL, kardiyovasküler hastalık ile ilişkili inflamatuvar süreçlerin güçlü bir indükleyicisidir (56).

3. GEREÇ (HASTALAR) ve YÖNTEM

Bu çalışma 2017 ve 2018 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji bölümüne başvuran; hipofiz yetmezliği-sheehan sendromu,akromegali, nonfonksiyone hipofiz adenomu tanılarında herhangi birini alan ve uygun tedavi sonrasında endokrinoloji bölümü tarafından takip edilen hastalar üzerinde yapıldı. Çalışma öncesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Akademik Kurul ve Tıp Fakültesi Dekanlık Lokal Etik Kurul onayı alındı (Etik kurul karar no: 2016/610, Tarih:02.12.2016). Çalışmaya dahil edilen 62 Hastanın; 17'si akromegali, 13'ü hipofiz yetmezliği (8 kişi sheehan sendromu), 13'ü nonfonksiyone hipofiz adenomu tanılı idi. Hastaların (hipofiz yetmezliği-sheehan sendromu,akromegali, nonfonksiyone hipofiz adenomu tanılarında birini alan) yeni tanı aldığı sırada henüz rutinde planlanan tedavilerine başlamadan önce ve tedavi bitiminden en az 3 ay sonra yaklaşık 8 ml biyokimya tüpüne kanları alınarak LDL subfraksiyonlarına bakıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Hasta Gönüllüler için:

1. 18-70 yaş arası olmalı
2. Cushing sendromu, akromegali, prolaktinoma, hipofiz yetmezlikleri- sheehan sendromu, nonfonksiyone hipofiz adenomu gibi endorin hastalıklardan birine sahip olmalı,

3.Hastalar daha öncesinde tedavi almamış olmalı veya en az 6 ay önce tedaviyi kesmiş olmalı

4.Lipid profiline etkisi olan ilaç kullanmıyor olmalı

5. Sigara kullanmayan veya lipid profilini etkileyecek başka hastalığı olmamalı(DM gibi)

Sağlıklı Gönüllüler için :

1.18-70 yaş arası olmalı

2. Cushing sendromu, akromegali, prolaktinoma, hipofiz yetmezlikleri- sheehan sendromu, nonfonksiyone hipofiz adenomu gibi endorin hastalıklardan birine, DM, malign HT ve diğer endokrin hastalıklara sahip olmamalı,

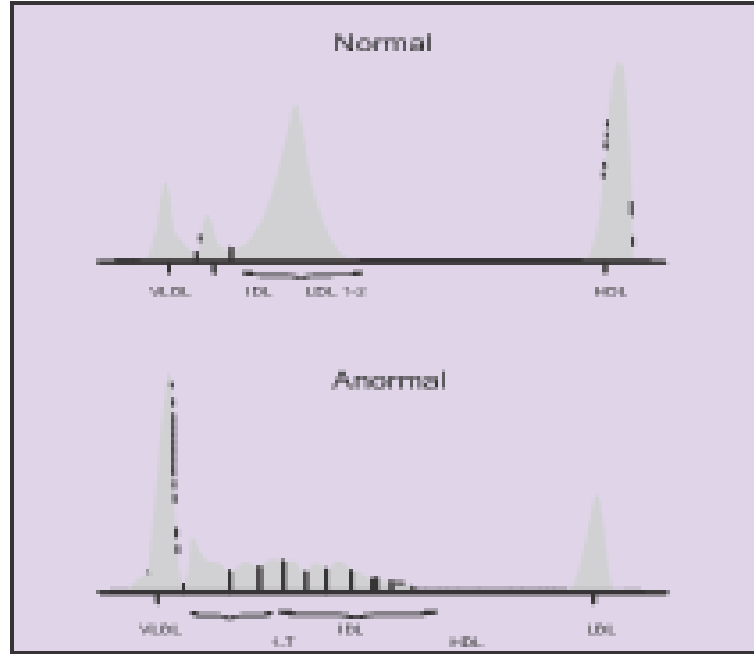
3.Lipid profilini etkileyecek ilaç kullanmıyor olmalı,

4.Sigara kullanıcısı olmamalı

3.2.LDL SUBFRAKSİYONLARININ ÇALIŞILMASI

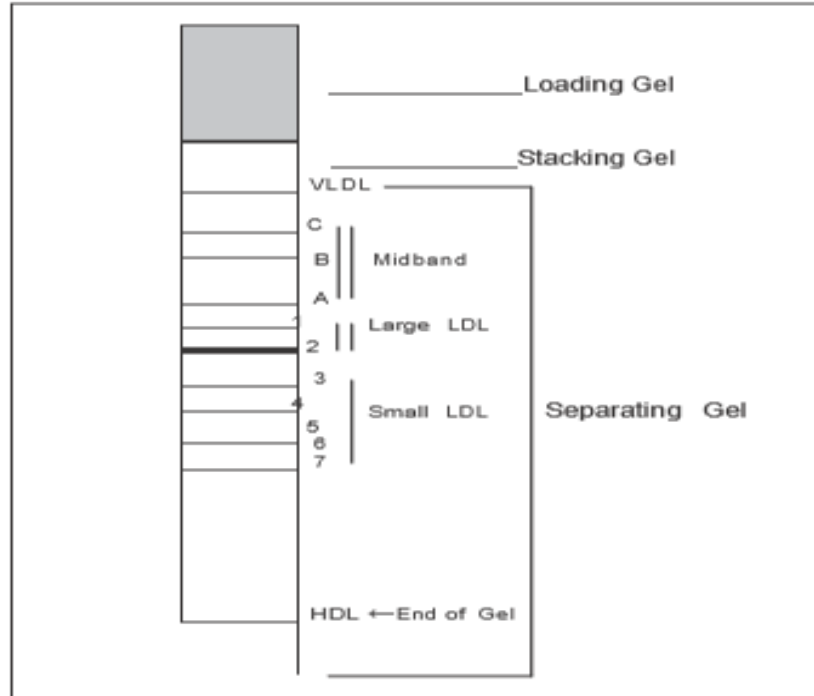
Bu çalışmada hastaların yeni tanı aldığı sırada henüz rutinde planlanan tedavilerine başlamadan önce ve tedavi bitiminin en az 3 ay sonra sağlıklı gönüllülerden de en az 3 ay ara ile yaklaşık 8 ml biyokimya tüpüne kanları alındı, tüp içindeki kan pıhtılaştıktan sonra 5 dk 5000 devir/sn'de santrifüje edildi. Eppendorf tüplerine 0.2şer mlden 2 adet serum kısmı konuldu ve bu serumlar -80 derecede saklandı.

Lipoprint System (Quantimetrix Corp. Redondo Beach, CA, ABD) LDL subfraksiyon kiti bir lineer poliakrilamid jel elektroforez sistemidir. Sistem içinde LDL en fazla 7 alt gruba ayrıştırılabilir. Alt gruplar en büyük partikülleri içeren LDL-1'den en küçük partikülleri içeren LDL-7'ye kadar isimlendirilir. Büyük partiküllerin yoğunlukta olduğu LDL-1 ve 2'nin lipoprotein profilinin çoğunluğunu oluşturduğu insan tipi A-tipi patern, küçük partiküllerin yoğunlukta olduğu LDL 3-7 arası alt grupların lipoprotein profilinin çoğunluğunu oluşturduğu insan tipi B-tipi patern olarak sınıflanır. (Şekil 1)



Şekil 1. Normal (A –tipi) ve anormal (B – tipi) lipoprotein paternleri

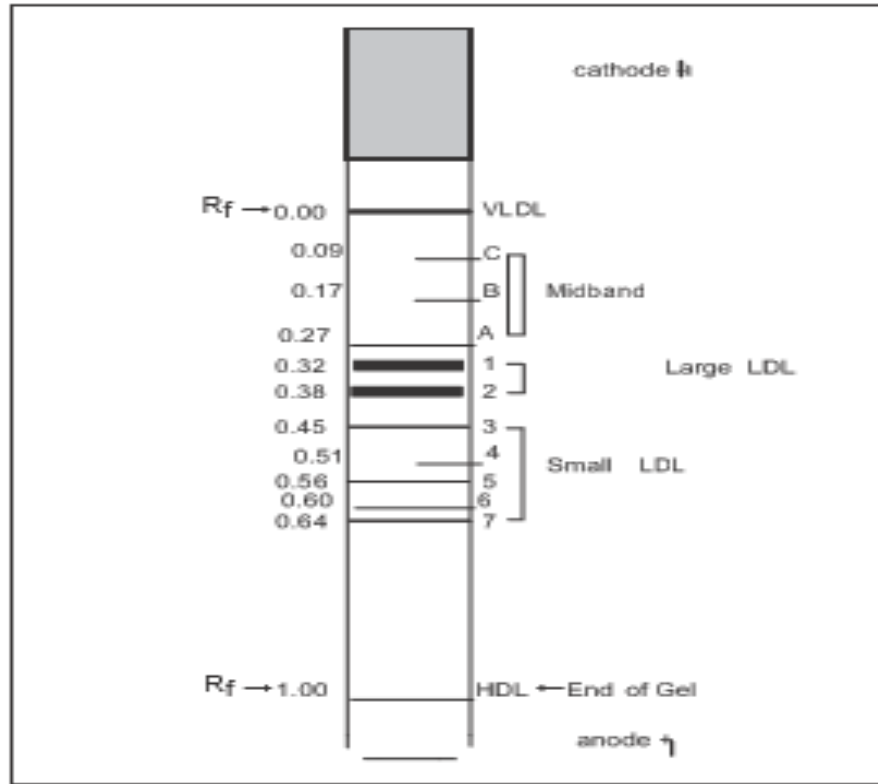
Test prensibi: Lipoprint LDL kiti aşağıdaki elemanlardan oluşur: * Cam tüpün içinde önceden hazırlanmış linear poliakrilamid jel (yığıcı jel ve ayrıştırıcı jel) (Şekil 2) * Lipofilik boya ile birlikte likid yükleyici jel * Tampon tuzları



Şekil 2. Lipoprint jel tüp şeması

Boya her lipoproteine kolesterol miktarı ile orantılı olarak, bağlanır(57) Boyanmış lipoproteinler elektroforez işlemine tabi tutulur. Elektroforezin ilk aşamasında lipoprotein partikülleri yükleyici ve yığıcı jel tarafından keskin ve ince bir bant halinde toplanır. Partiküller, ayrıştırıcı jel matrisi üzerinde göç ederlerken jelin eleksi özelliklerine dayanarak partikül boyutlarına göre büyükten küçüğe doğru lipoprotein bantlarına ayrışır: HDL en uzağa göç eder, onu küçük yoğunluklu LDL, daha büyük ve LDL, orta sıra bantlar (IDL), VLDL izler. Varsa şilomikronlar yığıcı jelin üzerinde kalacak veya yükleyici jelin içinde kalacaklardır.

Tipik bir Lipoprint profili 1 adet VLDL bandı, 3 adet IDL, en fazla 7 adet LDL bandı ve 1 adet HDL bandından oluşur. Elektroforez işlemi tamamlandıktan sonra örnekteki değişik türde boya almış lipoprotein bantları hareket kabiliyetlerine göre, VLDL başlangıç (0) ve HDL sonlanım (1) noktası olacak şekilde tanımlanırlar. (Şekil 3)



Şekil 3. Lipoprotein bantlarının hareket kabiliyetlerine göre örnek dizimi

Test prosedürü: 100 testlik bir kit şunlardan oluşur: * Prezervan solüsyon içinde 100 tüp poliakrilamid jel tüp * LDL yükleyici jel (24ml) (akrilamid, N, N – metilenbisakrilamid, lipofilik boya, katalist, stabilize edici ajan, tampon içerir) *LDL tampon tuzu (6 şişe) (tris [hidroksimetil] aminometan ve borik asit içerir)

İşlem Aşamaları:

1- Örnekler oda sıcaklığında yaklaşık 2 saat bekletildi.

2-1200ml distile su içerisinde 1 şişe tampon tuzu çözündürülmekte ve elektrolit tampon solüsyonu hazırlandı.

3-Jel tüpleri hazırlama rafına dizildi, jelin üzerini kaplayan prezervan solüsyon dökülerek tüpler kurumaya bırakıldı.

4-25µl serum örneği ve üzerine 200µl yükleyici jel yığıcı jelin üzerine pipet yardımıyla kondu.

5-Yükleyici jelin polimerize olması için hazırlanan örnekler beyaz ışık önünde 30dk bekletildi.

6-Polimerizasyon tamamlandıktan sonra tüpler hazırlama rafından alınıp elektroforez haznesinin kapağına yerleştirildi.

7-Hazneye 1000ml elektrolit tampon solüsyonu, kapağa 200ml elektrolit tampon solüsyonu konup elektroforez haznesi güç kaynağına bağlandı, her tüp için 3mA akım gücüne, 500V voltaja ayarlandı. Elektroforez süresi yaklaşık 60dk'dır.

8-Tüpler özel tarayıcıya yerleştirildi ve tarama işlemi başlatıldı.

9-Taranan tüpler daha sonra özel bilgisayar programında kaydedildi, hastaların total kolesterol seviyeleri programa girildi ve program tarafından LDL alt grup profili oluşturuldu.

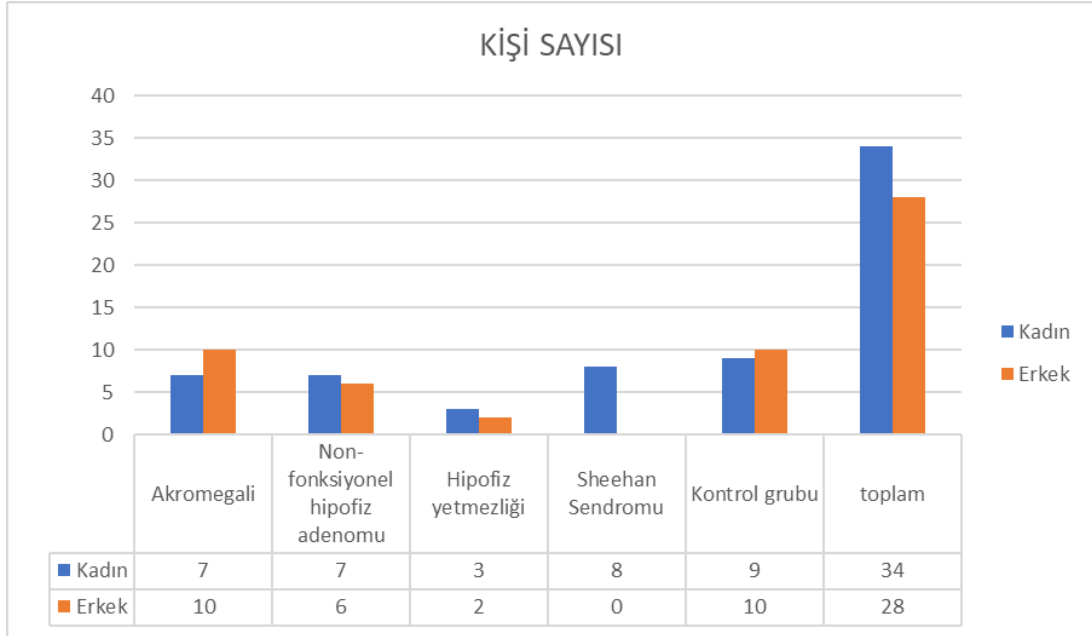
3.3. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, genel olarak verilerin normal dağılım varsayımlarını sağlayıp sağlamadığına Shapiro-Wilk Testi, histogram ve Q-Q Plot grafipleri ile değerlendirildi. Varyans homojenliği Levene testi ile bakıldı. İki'den fazla gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi (ANOVA Testi) kullanıldı. Katagorik değişkenler arasındaki karşılaştırma Ki-kare analizi kullanılarak yapıldı. Çoklu karşılaştırmalar Tukey testi ile yapıldı. Öncesi-sonrası karşılaştırmalar bağımlı örneklem T-testi kullanılarak yapıldı. Anlamlılık $p < 0.053$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 62 olgunun 17'si akromegali, 13'ü nonfonksiyone hipofiz adenomu, 13'ü hipofiz yetmezliği (8'i sheehan sendromu), 19'u kontrol grubu olan sağlıklı gönüllüler idi. Hastaların %54,8'i (n=34) kadın, %45,2'si (n=28) erkektir. Akromegali tanılı hastaların %41,2'si (n=7) kadın, %58,8'i (n=10) erkek; nonfonksiyone hipofiz adenomu tanısı olan hastaların %53,8'i (n=7) kadın, %46,2'si (n=6) erkek; hipofiz yetmezliği tanılı hastaların %60'ı (n=3) kadın %40'ı (n=2) erkek; sheehan sendromu tanılı hastaların %100'ü (n=8) kadın; kontrol grubunun ise %47,4'ü (n=9) kadın, %52,6'sı (n=10) erkekti. Çalışma gruplarına göre cinsiyet dağılımı ve sayısı Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. Çalışma grupları ve gruplarının cinsiyet tablosu



Çalışmaya katılan akromegali hastalarının ortalama tanı yaşı $43,29 \pm 10,01$, NFHA tanılı hastaların ortalama tanı yaşı $52,92 \pm 16,3$, hipofiz yetmezliği tanılı hastaların ortalama tanı yaşı $50,40 \pm 10,87$, sheehan sendromu tanılı hastaların ortalama tanı yaşı $65,1 \pm 4,01$, kontrol grubunun ortalama yaşı ise $41,05 \pm 10,3$ olarak hesaplandı. Çalışmaya katılan gruplar arasında; sheehan sendromu ve diğer gruplar ($p < 0,001$), nonfonksiyone hipofiz adenomu ve kontrol grubu ($p = 0,045$) olarak yaş açısından anlamlı fark bulundu. Fakat diğer gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark tespit edilmedi. ($p > 0,05$) Hastaların gruplara göre yaş ortalamaları ve standart sapmaları tablo 2’te verilmiştir.

Çalışmaya katılan hastalarının tedavi öncesi total kolesterol (TK1) değeri ortalaması $210,63 \pm 38,7$, LDL-kol (LDL1) değeri $126,7 \pm 28,0$, tedavi sonrası total kolesterol (TK2) değeri $202,7 \pm 36,5$ LDL-kol (LDL2) $121,4 \pm 25,6$ olarak hesaplandı Hastaların tedavi öncesi ve sonrası total koleaesterol ve LDL-kol değerleri tablo 2’te verilmiştir.

Tablo 2. Hastaların gruplara göre yaş, cinsiyet, tedavi öncesi ve sonrası total kolesterol ve LDL ortalamaları ve standart sapmaları (TK1: Tedavi öncesi total kolesterol değeri, TK2: Tedavi sonrası total kolesterol değeri, LDL1: Tedavi öncesi LDL-kol değeri, LDL2: Tedavi sonrası LDL-kol değeri)

	Akromegali	Nonfonksiyone hipofiz adenomu	Hipofiz yetmezliği	Sheehan sendromu	Kontrol grubu
YAŞ	$43,29 \pm 10,011$	$52,92 \pm 16,312$	$50,40 \pm 10,877$	$65,13 \pm 4,016$	$41,05 \pm 10,395$
CİNS					
-K	7(%41,2)	7(%53,8)	3(%60)	8(%100)	9(%47,4)
-E	10(%58,8)	6(%46,2)	2(%40)	0(%0)	10(52,6)
TK ₁	$196,65 \pm 39,349$	$218,54 \pm 41,271$	$229,20 \pm 35,294$	$243,00 \pm 35,665$	$199,21 \pm 29,696$
LDL ₁	$116,00 \pm 27,875$	$137,08 \pm 29,985$	$140,00 \pm 8,337$	$153,75 \pm 26,645$	$114,32 \pm 19,175$
TK ₂	$194,94 \pm 29,488$	$201,62 \pm 38,800$	$223,80 \pm 60,077$	$215,38 \pm 47,295$	$199,53 \pm 28,469$
LDL ₂	$117,35 \pm 21,613$	$120,92 \pm 23,106$	$143,20 \pm 46,997$	$130,75 \pm 29,932$	$115,74 \pm 19,986$

Çalışmaya katılan hastaların TK1 değerleri karşılaştırıldığında hipofiz yetmezliği ile akromegali ve hipofiz yetmezliği ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu. ($p < 0,005$) Fakat diğer gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. ($p > 0,005$) Aynı şekilde gruplar LDL1 değerlerine göre kendi aralarında karşılatırıldığında hipofiz yetmezliği ile akromegali ve hipofiz yetmezliği ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunurken; ($p < 0,005$) diğer gruplar

arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi.($p>0,005$). Bu bulgulara ek olarak gruplar TK2 ve LDL2 değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi. ($p>0,005$)

Çalışmaya katılan hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası total kolesterol ve LDL-kol değerlerinin farkına istatistiksel açıdan bakıldığında sadece sheehan sendromu tanılı hastaların TK farkı ve LDL-kol farkı anlamlı bulunmuş ($p<0,05$), fakat diğer grupların TK farkı ve LDL-kol farkı anlamlı bulunmamıştır. ($p>0,05$) grupların tedavi ile TK ve LDL-kol farkı tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Grupların tedavi ile TK ve LDL-kol farkı

Hastalık adı	TK FARKI	p	LDL FARK	p
Akromegali	1,706±32,3	0,83	-1,35±23,5	0,81
Nonfonksiyone hipofiz adenomu	16,92±36,2	0,11	16,15±31,2	0,08
Hipofiz yetmezliği	5,4±52,8	0,83	-3,2±41,6	0,87
Sheehan sendromu	27,6±30,11	0,03	23,0±26,8	0,04
Kontrol grubu	-0,3±12,3	0,91	-1,4±13,3	0,64

LDL kolesterol alt grupları profillerine göre incelendiğinde tedavi veya takip öncesi hastaların %43.5'i (n=27) fenotip A, %56.5'i (n=35) fenotip B olarak tespit edilirken tedavi veya takip sonrası hastaların %56.5'i (n=35) fenotip A, %43.5'i (n=27) fenotip B olarak tespit edilmiştir. Grupların tedavi veya takip ile subfraksiyon değişimi tablo 4'da verilmiştir.

Tablo 4. Grupların tedavi veya takip ile LDL subfraksiyon değişimi (LDL subfraksiyon1: Tedavi öncesi LDL subfraksiyon fenotipi, LDL subfraksiyon2: Tedavi sonrası LDL subfraksiyon fenotipi)

Ldl subfraksiyon değişimi

Hastalık adı	LDL SUBFRAKSİYON1			
	LDL SUBFRAKSİYON2	TİPA	TİPB	TOTAL
AKROMEGALİ		2	8	10
	TİPA	%50	%61,5	%58,8
	TİPB	2 %50	5 %38,5	7 %41,2
	TOTAL	4 %100,0	13 %100	17 %100
NONFONKSİYONE HİPOFİZ ADENOMU	TİPA	4 %57,1	4 %66,7	8 %61,5
	TİPB	3 %42,9	2 %33,3	5 %38,5
	TOTAL	7 %100	6 %100	13 %100
HİPOFİZ YETMEZLİĞİ	TİPA	0 %0	1 %25	1 %20
	TİPB	1 %100	3 %75	4 %80
	TOTAL	1 %100	4 %100	5 %100
SHEEHAN SENDROMU	TİPA	3 %100	1 %20	4 %50
	TİPB	0 %0	4 %80	4 %50
	TOTAL	3 %100	5 %100	8 %100
KONTROL GRUBU	TİPA	12 %100	0 %0	12 %63
	TİPB	0 %0	7 %100	7 %36
	TOTAL	12 %100	7 %100	19 %100

Akromegali tanısı alan hastalarda tedavi ile fenotip B'den fenotip A'ya dönüşüm Kİ-KARE testine göre binominal dağılımda istatistiksel açıdan ($p=0,044$) anlamlı bulunmuştur. Fakat fenotip B'den fenotip A'ya dönüşüm diğer hasta gruplarında da olmasına rağmen Kİ-KARE testine göre NFHA'nda ($p:0,27$), hipofiz yetmezliğinde ($p:0,50$), sheehan sendromunda ($p:0,50$) ve kontrol grubunda ($p:0,99$) olup istatistiksel

açından anlamsız bulunmuştur. Tedavi veya takip sonrası fenotip B'den fenotip A'ya dönüşüm tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Tedavi veya takip sonrası fenotip B'den fenotip A'ya dönüşüm

Hastalık adı	Tedavi öncesi fenotip B	Tedavi ile fenotip B'den fenotip A'ya dönüşüm	<i>P</i>
Akromegali	13	8	0.044
Nonfonksiyone Hipofiz adenomu	6	4	0.27
Hipofiz Yetmezliği	4	1	0.50
Sheehan Sendromu	5	1	0.50
Kontrol Grubu	-	-	0.99

Çalışmaya katılan akromegali hastalarının insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzey değişimine bakıldığında tedavi öncesi IGF-1 ortalaması 537.29 ± 167.25 , tedavi sonrası IGF-1 düzey ortalaması 360.35 ± 258.0 olarak hesaplanmıştır. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0,040$) Akromegali tanılı hastalarda IGF-1 değişimi tablo 6'de verilmiştir.

Tablo 6. Akromegali tanılı hastalarda tedavi öncesi ve sonrası IGF-1 değişimi

Hastalık adı	1.IGF-1	2.IGF-1	<i>p</i>
akromegali	$537,29 \pm 167,25$	$360,35 \pm 258,0$	0,040

6. TARTIŞMA

Çeşitli endokrin hastalıklarda mortalite ve morbiditede belirgin artış görülmektedir. Bu hastalıklarda mortalite ve morbiditeye etki eden birçok faktör vardır. Bunlardan başlıcaları kardiyovasküler risk faktörleri de olan hipertansiyon, obezite, dislipidemi, ve aterojenik durumlar sayılabilir. Bu risk faktörlerinin en önemlilerinden biri olan dislipidemide; LDL-kolesterol yüksekliği, HDL-kolesterol düşüklüğü, trigliserid yüksekliği ve bunların birlikteliği önemli bir durumdur (1). Daha önce bahsedildiği gibi LDL1-2 kolesterol tanecikleri hormon üretimi, safra asit sentezi gibi vücut için faydalı işlerde kullanılırken; LDL3-7 kolesterol tanecikleri damar duvarına yerleşerek ateroskleroz, MI, stroke gibi olaylara zemin hazırlamaktadır. Çeşitli LDL subfraksiyon analiz çalışmaları olmasına rağmen Musliner – Krauss (58) ve Austin ve ark (59)‘ın yöntemleri en sık kullanılır. Partikül çapı bazlı sınıflandırmada Austin ve ark, lipoprotein çapı >25,5 nm olanlarının A tipi, lipoprotein çapı <25,5 nm‘den küçük olanlarının çoğunlukta olduğu profile B tipi patern olmak üzere 2 majör LDL profil paterni önermiştir. B tipi patern varlığı, plazma TG düzeyinde orta derecede bir artış ve düşük HDL düzeyi ile ilişkilendirilir. Bu kombinasyona aterojenik lipid fenotipi adı verilmiştir. Kombine hiperlipidemili hastalar bu profili sergiler ve yapılan çalışmaların sonuçların göre dolaşımdaki toplam LDL kütlesine bakılmaksızın KAH için artmış risk sahibi oldukları ifade edilir (60) (61). Küçük dens LDL (Sd LDL) çoğunluğu, LDL kolesterol konsantrasyonundan bağımsız olarak 3-7 kat artmış KAH riski ile ilişkili bulunmuştur (62). Hipertrigliseridemi ve HDL seviyesi düşük insanlarda sd LDL oluşma olasılığı yüksektir. TG yüksekliği, VLDL yüksekliği, HDL düşüklüğü ve sd LDL predominansı aşık bir dislipemi oluşturur, bu tabloya aterojenik lipoprotein (lipid) profili adı verilir (63). Çalışmalarda plazma trigliseridinin jel elektroforezde

ortaya çıkıp çıkmadığına, pikteki partikül dansitesine veya subfraksiyonların kalifikasyonuna bakılmaksızın sd LDL varlığının KAH riskinin majör bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (62).

Akromegalik hastalarda kardiyovasküler hastalıklar, solunum hastalıkları ve kanserlere bağlı olarak mortalitenin 2–4 kat kadar arttığı bilinmektedir. Tedavi ile büyüme hormonu düzeylerinin 1 µg/L'den düşük ve İGF-1 değerlerinin de yaş ve cinse göre normal değerlere indirilmesi sonucunda akromegalideki yüksek mortalite oranlarının, normal popülasyonun mortalite oranlarına kadar düştüğü gösterilmiştir (6). Akromegali'de hipertrigliseridemi insidansı normal popülasyondan üç kat daha yüksektir ve akromegalide en sık görülen dislipidemidir (18). Aktif akromegali hastalarında, GH fazlalığı insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunur ve her iki rahatsızlık arasındaki etkileşim, aterojenik pro-oksidatif ve pro-enflamatuar faktörlerin ortaya çıkmasından sorumludur. İnsülin direnci tercihen bir aterojenik lipoprotein profili ve yüksek CETP(kolesterol ester transfer protein) aktivitesi ile ilişkilendirilirken yüksek GH seviyeleri LDL-C, ox-LDL ve endotelin-1'deki artışı bağımsız olarak öngörür (19). Akromegali ayrıca lipidlerin ve lipoproteinlerin metabolizmasındaki bozuklukla yüksek bir prevalansı ile ilişkilidir. GH'nin hipersekresyonu sıklıkla hipertrigliseridemi ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda toplam kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri normal, daha yüksek veya daha düşük alınan akromegali hastalarında LDL kolesterol daha yüksek seviyeler gösterdi. Akromegali hastalarının % 30'unda lipoprotein (a), apoprotein (A, E) düzeyi daha yüksekti. GH ve PRL'nin hipersekresyonu, lipid metabolizması bozukluklarıyla ilişkisi nedeniyle kardiyovasküler riski artırabilir (20).

NFHA ile dislipidemi ve LDL subfraksiyonlarının fenotipini gösteren çalışmalar mevcut değildir.

Türkiye'den Sert ve ark. yayınladıkları 28 hastalık hipofiz yetmezliği ile ilgili çalışmada hastaların hepsinde TSH, ACTH, FSH-LH ve GH eksikliği saptanmış, 2 hastada ise prolaktin eksikliğinin olmadığı bildirilmiştir (32). Dökmetaş ve ark. ise 20 hastalık çalışmada bütün hastalarda GH, FSH-LH ve prolaktin eksikliği, %90 hastada TSH eksikliği ve %55 hastada sekonder adrenal yetmezlik bulmuşlardır (33). Bizim çalışmamızda ise hastaların %84.6'sında TSH eksikliği, %61.5'inde GH eksikliği,

%40'ında FSH-LH eksikliği tespit edilmiştir. Hipopituitarizmi olan hastalar artmış kardiyovasküler mortaliteye sahiptir. Bu hastalarda obezite, merkezi yağ dağılımı, insülin direnci ve dislipidemi gibi konvansiyonel kardiyovasküler risk faktörlerinin yüksek prevalansı tanımlanmıştır (34). Büyüme hormonu (GH), lipid ve glukoz homoeostazisi için çok sayıda metabolik etkiye sahiptir. Büyüme hormonu eksikliği (GHD), metabolik sendroma benzer bir metabolik profil ile ilişkili olup dislipidemi, insülin direnci, hemostatik değişiklikler, oksidatif stres ve kronik inflamasyon ile karakterizedir (38). GH eksikliği olan yetişkinleri tedavi etme kararı, risklerin ve faydaların bireysel olarak değerlendirmesini gerektirir. Gh replasman tedavisi sonrasında vücut kompozisyonunda, kemik sağlığında, kardiyovasküler risk faktörlerinde ve yaşam kalitesinde faydalar bulunmuştur (39). Yapılan çalışmalar azalmış GH salınımının obezitede anormal metabolik fenotip ile ilişkili olduğunu ve artmış damar duvar kalınlığı, dislipidemi, insülin direnci ve inflamasyon ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (40). Mevcut bulgular hipopituitar hastalarda LDL apoB turnover ve LDL-kol kompozisyonunun değiştirildiğini düşündürmektedir. Bu bulgular hipopituitar hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını açıklar (41).

Bu bilgiler ışığında hipofiz bezi hastalıkları ile LDL subfraksiyon arasında ilişkiyi ortaya koymak ve tedavi ile değişim olup olmayacağını araştırmak için bu çalışmayı planladık. Litetaturde hipofiz bezi hastalıkları (akromegali, nonfonksiyone hipofiz adenomu,hipofiz yetmezliği-sheehan sendromu) ve LDL subfraksiyon çalışması mevcut değildi. Bunun yanında LDL subfraksiyonlarının başka hastalıklarla birlikteliğini araştıran çalışmalar mevcuttur. Yüksek kardiyovasküler risk koşulları sıklıkla yüksek düşük dansiteli lipoprotein (LDL ve azalmış yüksek dansiteli lipoprotein(HDL) gibi değiştirilmiş plazma lipoprotein profili ile ilişkilidir. Bununla birlikte, LDL'nin spesifik alt sınıflarının kardiyovasküler hastalık gelişmesinde önemli bir rol oynayabileceğine dair kanıtlar birikmekte ve bunların nispi yoğunluğu daha iyi bir risk faktörü olarak kabul edilebilmektedir. LDL partikülleri plazmada, negatif yüklerinin artmasına yol açabilecek çoklu modifikasyonlara maruz kalırlar. Elde edilen elektronegatif LDL [LDL (-)] alt fraksiyonunun (patern B) özellikle aterojenik olduğu kanıtlanmıştır ve çok sayıda yeni çalışmanın konusu olmuştur (64) (65) (56). Shiffman D ve arkadaşlarının KVH ve lipid subfraksiyon ilişkisi için yaptıkları çalışmada small dense LDL'nin; standart lipidler de dahil olmak üzere geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak, KVH

riskini değerlendirmede daha iyi bir parametre olacağını değerlendirmişlerdir (65). Başka bir çalışmada Zhang Y ve arkadaşları yüksek kalp istirahat hızı ile KVH arasındaki pozitif etkileşimden yola çıkarak yaptıkları lipid subfraksiyon çalışmasında yüksek kalp istirahat hızı ile düşük HDL ve daha yüksek küçük LDL alt fraksiyonu ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu gözlemledi (66). Ivanova EA ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SdLDL'nin diğer LDL alt fraksiyonlarından daha büyük bir aterojenik potansiyele sahip olduğu ve sdLDL kolesterol (sdLDL-kol) oranının kardiyovasküler hastalık için total LDL-kol'den daha iyi bir belirteç olduğu iyi bir şekilde belgelenmiştir (56).

Lee JE ve arkadaşları yaptıkları lipid subfraksiyon çalışmasında T2DM ve bozulmuş glukoz tolerans (BGT)'li bireylerde sdLDL partikül konsantrasyonları normal tokluk glukozu olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek tespit etti. Yüksek sdLDL; BGT ve T2DM gruplarındaki geleneksel lipid profillerine kıyasla insülin direnci ile daha güçlü ilişkilere sahip olarak tespit ettiler (67). Chen Y. ve arkadaşlarının gestasyonel diyabetik hastalarda yapmış olduğu LDL subfraksiyon çalışmasında SdLDL-kol / LDL-kol oranı, diyabetik olmayan gebelere kıyasla GDM'de daha yüksek bulmuş ve gebe kadınlarda açlık kan şekeri ile pozitif ve bağımsız olarak ilişkili olduğu kanısına varmıştır (55)

Obez bireylerde, yüksek trigliseritler (TG), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve apolipoprotein-B'nin yanı sıra düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C) seviyelerinin yanı sıra yüksek sdLDL seviyeleri de dahil olmak üzere aterojenik dislipidemi sık görülür (68). M. rizzo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada alkolsüz karaciğer yağlanmasında küçük, yoğun LDL3 ve LDL4'ün artmış seviyeleri, bu hastalarda ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar için artmış riskin en azından kısmen açıklanmasına yardımcı olabileceğini bildirdiler (69).

Aynı zamanda patern B'ye ait olan LDL5 ile yapılmış çalışmalarda mevcuttur. Podrez EA ve Byzova TV yaptıkları çalışmada iskemik inme geçiren hastalarda esas olarak yükseldiği görülen, düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL'ler) elektronegatif alt fraksiyonu olan LDL5 olduğu ve LDL5'in trombosit hiperreaktivitesine ve inme komplikasyonlarına katkıda bulunan reseptör, lektin benzeri oksitlenmiş LDL reseptör-1 (LOX-1) ve $\alpha\beta$ amiloid peptid aracılığıyla trombositleri aktive ettiği gösterdiler (70).

Aynı zamanda Chang CT ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kültüre edilmiş insan endotel hücrelerinde, LDL5'in endotelial nitrik oksit sentaz aktivasyonunu ve endotel disfonksiyonunu indüklediğini göstermiş. Çalışma sonunda, plazma LDL5% 'inin endotelial disfonksiyonu indükleyebileceğini ve üremi hastalarında artmış KAH riskinde önemli bir rol oynadığını göstermişlerdir (71).

Bu tez çalışmasında lipid subfraksiyonlarına bakılmasının nedeni hipofiz bezi hastalıklarının artmış KAH risk ve dislipidemiyle ilişkili olmasıdır. Tedavi ile hipofiz bezi hastalıkları (akromegali, NFHA, hipofiz yetmezliği, sheehan sendromu) tanısı alan hastaların rutin tedavileri ile LDL subfraksiyonlarında olumlu bir değişim olup olmadığını açıklığa kavuşturulmak hedeflenmiştir.

Bizim çalışmamıza katılan 62 olgunun 17'si akromegali, 13'ü nonfonksiyone hipofiz adenomu, 13'ü hipofiz yetmezliği (8'i sheehan sendromu), 19'u kontrol grubu olan sağlıklı gönüllüler idi. Hastalardan sheehan sendromu hariç diğer grupların yaş ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu. Hastaların tedavi veya takip öncesi- sonrası TK ve LDL-kol arasındaki farka bakıldığında sheehan sendromu dışındaki gruplarda anlamlı fark bulunamadı. ($p>0,005$) Fakat fenotip değişimi incelendiğinde fenotip B'den fenotip A'ya dönüşüm istatistiksel olarak sadece akromegali grubunda anlamlı olarak tespit edildi. ($p<0,005$) Diğer gruplarda fenotip B'den fenotip A'ya dönüşüm olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı olarak tespit edilemedi. Bu durumun en önemli nedenlerinden birisi de tez çalışması olması nedeniyle çalışmaya süre dolayısıyla yeterli sayıda hasta alınamaması idi. Yine akromegali grubunda bakılan IGF-1 değişimi anlamlı olarak bulundu. ($p<0,005$)

7.SONUÇ

Bu tez çalışmasından yola çıkarak tedavi gören akromegali hastalarında total kolesterol ve LDL-kol sayısal değerlerinde anlamlı değişim olmasada LDL subfraksiyonlarının olumlu yönde (fenotip B'den fenotip A'ya) etkilendiği sonucuna varıldı. Sheehan sendromunda ise TK ve LDL-kol farkı anlamlı olmasına rağmen LDL subfraksiyonlarında olumlu değişiklik olmaması LDL subfraksiyonlarının sayısal değerlerden etkilenmediğini gösterdi. Diğer gruplarda özellikle hipofiz yetmezliğinde anlamlı sonuçların elde edilememesinin en önemli nedenlerinden birinin hasta sayısının yetersiz olduğu düşünüldü. Hem akromegali hemde sheehan sendromunda çıkan sonuçlar LDL sayısal değeri ile LDL subfraksiyonlarının birbirinden bağımsız olduğunu gösterdi.

Tez çalışmasından yola çıkarak LDL sayısal değerine bakılmasından ziyade LDL subfraksiyonuna bakılmasının daha anlamlı olacağı kanısına varılmıştır. SdLDL-kol'ün(patern B) aterojenik olmasından ve KVVH riskini belirleyen daha iyi bir parametre olarak görülmesinden dolayı ilerde LDL subfraksiyonlarının daha fazla önem kazanacağı düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Wiesbauer F., Blessberger H., Azar D., et al. M. Familial-combined hyperlipidaemia in very young myocardial infarction survivors (< or =40 years of age). *Eur Heart J.* 2009 May;30(9):1073-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehp051. Epub 2009 Mar 10.
2. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation.* 2002 Dec 17;106(25):3143-421.
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016 14 Ekim; 37 (39): 2999-3058. doi: 10.1093 / eurheartj / ehw272. Epub 2016 Ağustos 27.
4. Kouda K., Nakamura H., Fujita Y.,et al. HDL subclasses are heterogeneous in their associations with body fat, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry: the Kitakata Kids Health Study. *Clin Chim Acta.* 2015 Apr 15;444:101-5. doi: 10.1016/j.cca.2015.02.011. Epub 2015 Feb 13.
5. Tan Y., Liu TR., Hu SW., et al. Acute coronary syndrome remodels the protein cargo and functions of high-density lipoprotein subfractions. *PLoS One.* 2014 Apr 15;9(4):e94264. doi: 10.1371/journal.pone.0094264. eCollection 2014.
6. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu 2018
7. Melmed S: Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest* 2003; 112(11):1603-1618.
8. 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; 340(6236):692-696.

9. Leontiou CA, Gueorguiev M, van der Spuy J, et al. The role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in familial and sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(6):2390-2401.
10. Daly AF, Vanbellinthen JF, Khoo SK, et al: Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas: analysis in 73 families. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(5):1891-1896.
11. Melmed S., Casanueva FF., Klibanski A., et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*. 2013 Sep;16(3):294-302. doi: 10.1007/s11102-012-0420-x.
12. Herrmann BL, Baumann H, Janssen OE, et al. Impact of disease activity on thyroid diseases in patients with acromegaly: basal evaluation and follow-up. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112:225-230.
13. Wang YY, Higham C, Kearney T, et al. Acromegaly surgery in Manchester revisited--the impact of reducing surgeon numbers and the 2010 consensus guidelines for disease remission. *Clin Endocrinol* 2012; 76(3):399-406.
14. Barış D., Gridley G., Ron E., et al. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control*. 2002 Jun;13(5):395-400.
15. Bayram F, Gedik VT, Demir Ö et al. Epidemiologic survey: reference ranges of serum insulin-like growth factor 1 levels in Caucasian adult population with immunoradiometric assay. *Endocrine* 2011; 40:304-309.
16. Tzanela M. Dynamic tests and basal values for defining active acromegaly. *Neuroendocrinol* 2006; 83:200-204.
17. Melmed S. Medical progress. Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355:2558-2573.
18. Sotello D., Rivas AM., Nugent KM. Newly diagnosed acromegaly presenting with hypertriglyceridemic pancreatitis with normal amylase and lipase levels. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2014 Jan;27(1):16-8.

19. Boero L., Manavela M., Meroño T., et al. GH levels and insulin sensitivity are differently associated with biomarkers of cardiovascular disease in active acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Oct;77(4):579-85. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04414.x.
20. Medić-Stojanoska M., Pletikosić I. Disturbances of lipid and lipoprotein metabolism in hypoprolactinemia and acromegaly. *Med Pregl*. 2009;62 Suppl 3:91-4.
21. Chanson P., Raverot G., Castinetti F., et al; French Endocrinology Society non-functioning pituitary adenoma work-group. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015 Jul;76(3):239-47. doi: 10.1016/j.ando.2015.04.002. Epub 2015 Jun 10.
22. Diri H, Ozaslan E, Kurtsoy A, et al. Prognostic factors obtained from long-term follow-up of pituitary adenomas and other sellar tumors. *Turk Neurosurg*. 2014;24(5):679-87. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.9140-13.1.
23. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M, et al. Radiotherapy for nonfunctioning pituitary adenomas: from conventional to modern stereotactic radiation techniques. *Neurosurg Rev* 2007; 30:167-175.
24. Vance ML. Hypopituitarism. *N Engl J Med* 1994; 330:1651-1662.
25. Schneider HJ , Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA* 2007 298 1429-1438.
26. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E. . Hypopituitarism. *Lancet* 2007 369 1461-70.
27. Tanrıverdi F, Ünlühızarci K., Kocyigit İ., et al. Brief communication: pituitary volume and function in competing and retired male boxers. *Ann Intern Med* 2008 148 827-831.

28. Tanrıverdi F, Unluhizarci K, Coksevim B, et. al. Kickboxing sport as a new cause of traumatic brain injury-mediated hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66:360-366.
29. Tanrıverdi F, Dokmetas HS, Kebapçı N, et al. Etiology of Hypopituitarism in Tertiary Care Institutions in Turkish Population: Analysis of 773 Patients from Pituitary Study Group Database. *Endocrine*. 2013 Dec 24 (Epub).
30. Diri H., Sener EF., Bayram F., et al. Etiopathogenesis of Sheehan's Syndrome: Roles of Coagulation Factors and TNF-Alpha. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:514891. doi: 10.1155/2014/514891. Epub 2014 Apr 10.
31. Roberts DM. Sheehan's syndrome 2. *Am Fam Physician*. 1998;244:261-6.
32. Sert M, Tetiker T, Kirim S, Kocak M. Clinical report of 28 patients with Sheehan's syndrome. *Endocr J* 2003; 50: 297-301.
33. Dokmetas HS, Kilicli F, Korkmaz S, Yonem O. Characteristic features of 20 patients with Sheehan's syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 279-283.
34. Sesmilo G., Miller KK., Hayden D., Klibanski A. Inflammatory cardiovascular risk markers in women with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Dec;86(12):5774-81.
35. Savanelli MC., Scarano E., Muscogiuri G., et al. Cardiovascular risk in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency: is there a role for vitamin D? *Endocrine*. 2016 Apr;52(1):111-9. doi: 10.1007/s12020-015-0779-3. Epub 2015 Oct 29.
36. Binay C., Simsek E., Yıldırım A., et al. Growth hormone and the risk of atherosclerosis in growth hormone-deficient children. *Growth Horm IGF Res*. 2015 Dec;25(6):294-7. doi: 10.1016/j.ghir.2015.08.005. Epub 2015 Aug 12.
37. Lombardi G., Di Somma C., Grasso LF., et al. The cardiovascular system in growth hormone excess and growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest*. 2012 Dec;35(11):1021-9. doi: 10.3275/8717. Epub 2012 Nov 12.

38. Rothermel J., Reinehr T. Metabolic alterations in paediatric GH deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016 Dec;30(6):757-770. doi: 10.1016/j.beem.2016.11.004. Epub 2016 Nov 4.
39. Gasco V., Caputo M., Lanfranco F, Ghigo E., Grottoli S. Management of GH treatment in adult GH deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017 Feb;31(1):13-24. doi: 10.1016/j.beem.2017.03.001. Epub 2017 Mar 9.
40. Makimura H., Feldpausch MN., Rope AM., et al. Metabolic effects of a growth hormone-releasing factor in obese subjects with reduced growth hormone secretion: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Dec;97(12):4769-79. doi: 10.1210/jc.2012-2794. Epub 2012 Sep 26.
41. Mesih ER., Cummings MH., Stolinski M., et al. Low-density lipoprotein apolipoprotein B100 turnover in hypopituitary patients with GH deficiency: a stable isotope study. *Eur J Endocrinol.* 2006 Mar;154(3):459-66.
42. Tan KC., Shiu SW., Janus ED., Lam KS. LDL subfractions in acromegaly: relation to growth hormone and insulin-like growth factor-I. *Atherosclerosis* 1997;129: 59-65.
43. Lam KS, Pang RW, Janus ED, Kung AW, Wang CC. Serum apolipoprotein (a) correlates with growth hormone levels in Chinese patients with acromegaly. *Atherosclerosis* 1993;104:183-8.
44. De Boer H, Blok GJ, Voerman HJ, et al. Serum lipid levels in growth hormone deficient men. *Metabolism* 1994;43:199-203
45. Klibanski A. Growth hormone and Cardiovascular risk markers. *Growth Horm IGF Res* 2003;13(Suppl):109-15.
46. Toogood AA1, Stewart PM. Hypopituitarism: clinical features, diagnosis, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 Mar;37(1):235-61, x. doi: 10.1016/j.ecl.2007.10.004.

47. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet* 2001;357(9254):425-31.
48. Klose M., Marina D., Hartoft-Nielsen ML., et al. Central hypothyroidism and its replacement have a significant influence on cardiovascular risk factors in adult hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Sep;98(9):3802-10. doi: 10.1210/jc.2013-1610. Epub 2013 Jun 24.
49. Griffin BA, Caslake MJ, Yip B, et al. Rapid isolation of low density lipoprotein (LDL) subfractions from plasma by density gradient ultracentrifugation. *Atherosclerosis* 1990;83(1):59-67.
50. Otvos JD. Measurement of lipoprotein subclass profiles by nuclear magnetic resonance spectroscopy. In: *Handbook of Lipoprotein Testing*, Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH, eds. AACC Press 1999, 2nd edition, Washington, DC. Pages 609-623.
51. Austin MA, Hokanson JE, Brunzell JD. Characterization of low-density lipoprotein subclasses: methodologic approaches and clinical relevance. *Current Opinion in Lipidology* 1994;5(6):395-403.
52. Rajman I, Kendall MJ, Cramb R, et al. Investigation of low density lipoprotein subfractions as a coronary risk factor in normotriglyceridaemic men. *Atherosclerosis* 1996; 125(2):231-242.
53. McNamara JR, Campos H, Ordovas JM, et al. Effect of gender, age, and lipid status on low density lipoprotein subfraction distribution. Results from the Framingham Offspring Study. *Arteriosclerosis* 1987;7:483-490.
54. Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass and risk of coronary heart disease. *Current Opinion in Lipidology* 1991; 2:248-252.
55. Chen Y., Du M., Xu J., Chen D. The small dense LDL particle/large buoyant LDL particle ratio is associated with glucose metabolic status in pregnancy. *Lipids Health Dis.* 2017 Dec 14;16(1):244. doi: 10.1186/s12944-017-0627-y.

56. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, et al. Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1273042. doi: 10.1155/2017/1273042. Epub 2017 May 7.
57. Muñiz N. Measurement of plasma lipoproteins by electrophoresis on polyacrylamide gel. *Clin Chem* 1977; 23:1826-1833
58. Krauss RM, Blanche PJ. Detection and quantitation of LDL subfractions. *Curr Opin Lipidol* 1992;3:377–83
59. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, et al. Low density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988; 26: 1 917– 1921.
60. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82:495–506.
61. Barter PJ, Rajaram OV, Liang HQ, Rye KA. Relationship between the size and phospholipid content of LDL lipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 1993;1166:135137.
62. Musliner TA, Krauss RM. Lipoprotein subspecies and risk of coronary disease. *Clin Chem* 1988; 34: B78–B83.
63. Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M, Boulton-Jones JM, Packard CJ. The atherogenic lipoprotein phenotype: small dense LDL and lipoprotein remnants in nephrotic range proteinuria. *Atherosclerosis*. 2001 Jul;157:211-20.
64. Ivanova EA, Bobryshev YV, Orekhov AN. LDL electronegativity index: a potential novel index for predicting cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2015 Aug 28;11:525-32. doi: 10.2147/VHRM.S74697. eCollection 2015.
65. Shiffman D, Louie JZ, Caulfield MP, et al. LDL subfractions are associated with incident cardiovascular disease in the Malmö Prevention Project Study. *Atherosclerosis*. 2017 Aug;263:287-292. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.003. Epub 2017 Jul 5.

66. Zhang Y., Wu NQ., Xu RX., et al. Elevated resting heart rate is associated with the severity of coronary artery disease in non-treated patients who underwent coronary angiography: potential role of lipoprotein subfractions. *Arch Physiol Biochem*. 2017 Dec;123(5):356-363. doi: 10.1080/13813455.2017.1347688. Epub 2017 Jul 7.
67. Lee JE., Min SH., Lee DH., et al. Comprehensive assessment of lipoprotein subfraction profiles according to glucose metabolism status, and association with insulin resistance in subjects with early-stage impaired glucose metabolism. *Int J Cardiol*. 2016 Dec 15;225:327-331. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.10.015. Epub 2016 Oct 6.
68. Nikolić D., Katsiki., Montalto., et al. Lipoprotein subfractions in metabolic syndrome and obesity: clinical significance and therapeutic approaches. *Nutrients*. 2013 Mar 18;5(3):928-48. doi: 10.3390/nu5030928.
69. Sonmez A., Nikolic D., Dogru T., et al. Low- and high-density lipoprotein subclasses in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Lipidol*. 2015 Jul-Aug;9(4):576-82. doi: 10.1016/j.jacl.2015.03.010. Epub 2015 Apr 4.
70. Podrez EA, Byzova TV. Prothrombotic lipoprotein patterns in stroke. *Blood*. 2016 Mar 10;127(10):1221-2. doi: 10.1182/blood-2016-01-689034.
71. Chang CT, Wang GJ, Kuo CC, et al. Electronegative Low-density Lipoprotein Increases Coronary Artery Disease Risk in Uremia Patients on Maintenance Hemodialysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jan;95(2):e2265. doi: 10.1097/MD.0000000000002265.

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Serpil KÖYLÜCE'ye ait "Çeşitli Endokrin Hastalıklarda Lipid Subfraksiyonlarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Değişimi" adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 13/06/18

Başkan

Prof. Dr. Fehri Bayram

Üye

Prof. Dr. Fehri Bayram

Üye

Prof. Dr. Şen Günebakan