

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**AKROMEGALİ HASTALARINDA OKSİDATİF STRES VE
KARDİYOVASKÜLER RİSK BELİRTEÇLERİNİN İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**YANDAL UZMANLIK TEZİ
Uzm. Dr. ÇİĞDEM ÖZKAN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. ALEV EROĞLU ALTINOVA**

**ANKARA
ŞUBAT 2014**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**AKROMEGALİ HASTALARINDA OKSİDATİF STRES VE
KARDİYOVASKÜLER RİSK BELİRTEÇLERİNİN İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**YANDAL UZMANLIK TEZİ
Uzm. Dr. ÇİĞDEM ÖZKAN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. ALEV EROĞLU ALTINOVA**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
01/2012-74 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
ŞUBAT 2014**

KABUL ONAY

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ TUTANAĞI

Adı Soyadı	Çiğdem Özkan
Baba Adı	Selim
Doğum yeri/ Tarihi	İstanbul / 1980
Diploma tarihi/Diploma No	2005 / 05392038
Mezun Olduğu Fakülte	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Ana Bilim Dalı/ Bilim Dalı	İç Hastalıkları A.D. / Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları B.D.
İhtisas Süresi	3 yıl
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Akromegali Hastalarında Oksidatif Stres ve Kardiyovasküler Risk Belirteçlerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi

TEZ SAVUNMA TARİHİ: 26.02.2014

JÜRİ KARARI: “Akromegali Hastalarında Oksidatif Stres ve Kardiyovasküler Risk Belirteçlerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi” konulu tez başarılı bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Alev Eroğlu Altınova
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları B.D.

ÜYE

Prof. Dr. Nuri Çakır
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları B.D.

ÜYE

Doç. Dr. Müjde Aktürk
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları B.D.

TEŞEKKÜR

Yandal uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Gazi Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD öğretim üyeleri, hocalarım;

Prof. Dr. Metin ARSLAN, Prof. Dr. Nuri ÇAKIR, Prof. Dr. Göksun AYVAZ, Prof. Dr. İlhan YETKİN, Prof. Dr. Ayhan KARAKOÇ, Prof. Dr. Füsün BALOŞ TÖRÜNER, Doç. Dr. Müjde AKTÜRK ve Doç. Dr. Alev EROĞLU ALTINOVA'ya teşekkür ederim.

Tezimin oluşturulmasından tamamlanmasına kadar her aşamasında yardım ve katkıları için tez danışmanı hocam Doç. Dr. Alev EROĞLU ALTINOVA'ya,

Ekokardiyografik değerlendirme aşamasında önemli katkıları için Kardiyoloji Anabilim Dalından Doç. Dr. Asife ŞAHİNARSLAN ve Uzm. Dr. Çağrı YAYLA'ya,

Biyokimyasal parametrelerin analizlerinde katkıları için Doç. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL ve Dr. Duygu ŞAHİN'e,

İstatistiksel değerlendirme konusunda yardım ve katkıları için Dr. Sevilay KARAHAN'a,

Yardım ve katkıları için birlikte çalıştığım yandal araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Yardımları için Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı çalışanlarına,

Destekleri için aileme teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Çiğdem ÖZKAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Kabul onay	i
Teşekkür	ii
İçindekiler	iii
Kısaltmalar	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Akromegali	4
2.1.1. Epidemiyoloji ve Patogenez	4
2.1.2. Klinik Özellikler	5
2.1.3. Tanı	7
2.1.4. Tedavi	8
2.1.5. Takip	9
2.2. Akromegali ve Kardiyovasküler Sistem	10
2.2.1. Hipertansiyon	11
2.2.2. Dislipidemi	12
2.2.3. Ateroskleroz	13
2.2.4. Akromegali ve Kardiyomiyopati	22
2.2.5. Akromegali ve Kapak Hastalıkları	23
2.3. Oksidatif Stres	24
2.3.1. Oksidatif Stres ve Akromegali	26
3. OLGULAR VE YÖNTEM	27
3.1. Olgular	27
3.1.1. Hasta Grubu	27
3.1.2. Kontrol Grubu	28
3.2. Biyokimyasal Ölçümler	29
3.3. FMD Ölçümü	30

3.4.	Karotis İntima Media Kalınlık Ölçümü	30
3.5.	Epikardiyal Yağ Doku Kalınlığı Ölçümü	31
3.6.	İstatistiksel Değerlendirme	32
4.	BULGULAR	33
4.1.	Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri	33
4.2.	Hasta ve Kontrol Grubunun FMD Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	36
4.3.	Hasta ve Kontrol Grubunun KİMK Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	39
4.4.	Hasta ve Kontrol Grubunun EYDK Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	41
4.5.	Hasta ve Kontrol Grubunun İnflamasyon ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi	46
5.	TARTIŞMA	49
6.	SONUÇLAR	61
7.	KAYNAKLAR	63
8.	ÖZET	80
9.	SUMMARY	82
10.	ÖZGEÇMİŞ	84

KISALTMALAR

BH4	: Tetrahidrobipterin
CaM	: Kalmodulin
DNA	: Deoksi ribo nükleik asit
eNOS	: Endotelyal nitik oksit sentaz
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EYD	: Epikardiyal yağ dokusu
EYDK	: Epikardiyal yağ doku kalınlığı
FMD	: Akım aracılı dilatasyon (Flow mediated dilatation)
GH	: Büyüme Hormonu (Growth Hormone)
GHRH	: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (Growth Hormone Releasing Hormone)
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HMGB1	: High mobility group box 1
HOMA-IR	: Homeostasis model assessment of insulin resistance
hsCRP	: Yüksek duyarlıklı c-reaktif protein
ICAM-1	: Hücreler arası adezyon molekülü-1
IGF-1	: İnsulin benzeri büyüme faktörü- 1 (Insulin Like Growth Factor-1)
KİMK	: Karotid intima media kalınlığı
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MEN-1	: Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NADPH	: Nikotinamid dinükleotit fosfat
NF-KB	: Nükleer faktör kappa B
NO	: Nitrik oksit
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
OSAS	: Obstrüktif uyku apne sendromu
Ox-LDL	: Okside Düşük dansiteli lipoprotein
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü-1

VLDL : Çok düşük dansiteli lipoprotein
USG : Ultrasonografi
TG : Trigliserid

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri	36
Tablo 2. FMD'nin tek değişkenli korelasyon analizi	38
Tablo 3. FMD için adımsal regresyon analiz sonuçları	38
Tablo 4. KİMK'nın tek değişkenli korelasyon analizi	40
Tablo 5. KİMK için adımsal regresyon analiz sonuçları	41
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun FMD, EYDK ve KİMK ölçümlerinin karşılaştırılması	42
Tablo 7. EYDK'nın tek değişkenli korelasyon analizi	43
Tablo 8. EYDK için adımsal regresyon analiz sonuçları	45
Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun inflamasyon ve oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Ateroskleroz patogenezi	14
Şekil 2. NO sentezi	17
Şekil 3. EYDK'nın ekokardiyografik ölçümü	22
Şekil 4. Aktif akromegali (AA), kontrol altında akromegali (KA) hastaları ve kontrol gruplarının FMD ölçüm değerlendirmeleri	37
Şekil 5. Aktif akromegali (AA), kontrol altında akromegali (KA) hastaları ve kontrol gruplarının KİMK ölçüm değerlendirmeleri	39
Şekil 6. Aktif akromegali (AA), kontrol altında akromegali (KA) hastaları ve kontrol gruplarının EYDK ölçüm değerlendirmeleri	42
Şekil 7. EYDK ve FMD arasındaki negatif korelasyon eğrisi	44
Şekil 8. EYDK ve KİMK arasındaki pozitif korelasyon eğrisi	44

1. GİRİŞ

Akromegali büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1) aşırı sekresyonu ile karakterize nadir görülen endokrinolojik bir hastalıktır (1). GH, IGF-1 ve kardiyovasküler sistem arasındaki ilişki daha önce birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Akromegali hastalarında kardiyovasküler hastalıklar artmış mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindendir ve akromegali hastalarında kardiyomiopati, kardiyak yetersizlik, aritmiler, kapak hastalıkları tanımlanmıştır (2). Ancak akromegalik hastalarda ateroskleroz gelişimi konusunda literatürde artan sayıda yayın bulunmasına rağmen bu konu henüz netlik kazanmamıştır.

Endotel disfonksiyonunun bir belirteci olarak akım aracılı dilatasyon [*flow-mediated dilatation* (FMD)], karotis intima media kalınlığında (KİMK) artışın subklinik aterosklerozun belirteçleri oldukları yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (3-5). Epikardiyal yağ dokusu (EYD) myokard ve koroner arterler üzerine etkili birçok biyoaktif molekül için kaynak oluşturmaktadır ve EYD kalınlığının aterosklerozun erken evrelerinde arttığı gösterilmiştir (6). Akromegali hastalarında endotel disfonksiyonu ve karotis intima media kalınlığında artış rapor edilmiştir (5,7-9).

Ateroskleroz patogenezinde oksidatif stres ve inflamasyon önemli rol oynamaktadır. Reaktif oksijen ürünleri (ROS) hücre metabolizması sonucunda birçok faktöre bağlı olarak ortaya çıkmakta, oluşan reaktif oksijen ürünlerinin

kapasitesi hücrelerin antioksidan kapasitelerini aştığında proteinler, lipidler, DNA gibi hücresel komponentlerde hasar oluşmaktadır (10). Yakın dönemde yapılan bir çalışmada büyüme hormonu transgenik fareler ve akromegalik hastalarda oksidatif stress ürünlerinin arttığı gösterilmiştir (11).

Kromatin bağlayıcı nükleer bir protein olan *High mobility group box 1* (HMGB1) proteini oksidatif hasara maruz kalmış canlı hücrelerde akümüle olmaktadır ve HMGB1 akümülasyonu hücrelerde DNA hasarına erken cevabın bir göstergesidir (12). HMGB1 proteini aktif olarak sentezlenebilmekte veya hasara uğramış hücrelerden pasif olarak salgılanabilmektedir (13). HMGB1 proteini de endotel fonksiyonunda kritik öneme sahip vasküler endotel hücreleri aktive ederek proinflamatuar rol oynamakta, endotel disfonksiyonunun serum belirteçleri olan interselüler adezyon molekülü-1 ve vasküler hücre adhezyon molekülü-1'in sekresyonu artırmaktadır (14-15). Akromegali hastalarında oksidatif stres artışı, nükleer faktor kappa β yolağının aktivasyonu ve bu yolağın önemli bir proteini olan HMGB1 proteinin artışı ile inflamasyonu artırarak ateroskleroz oluşumunda etkin olabilir.

Literatürde akromegali hastalarında ateroskleroz patogenezi aydınlatmaya yönelik oksidatif stres, inflamasyon ve kardiyovasküler risk ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Akromegali hastalarında oksidatif strese artış ve endotel disfonksiyonu, subklinik ateroskleroz rapor edilmesi akromegali hastalarında da bu parametreler arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda akromegali hastalarında

ateroskleroz patogeneğine yönelik oksidatif stres, inflamasyon parametreleri ve subklinik ateroskleroz risk belirteçleri arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akromegali

2.1.1. Epidemiyoloji ve Patogenez

Akromegali, GH ve IGF-1 fazla sekresyonu ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır (16). Prevalansı milyonda 38 ile 80 arasında seyretmekte, insidansı milyonda 3-4/yıl olarak bilinmektedir (1,17).

Akromegali GH veya büyüme hormonu salgılayıcı hormonun (GHRH) fazla sekresyonu sonucu ortaya çıkabilir (17). Hastaların %95'inden fazlasında GH sekrete eden pituiter adenom mevcuttur. Bu adenomlar hormon gen ekspresyonları, ultrayapısal özellikler ve sitogenetik özelliklerine göre sınıflandırılırlar (18). Adenomların yaklaşık %60'ı sitopolazmik olarak GH granülleri ile yoğun veya seyrek boyanma gösteren tümörlerden oluşur ve özellikle seyrek boyanma gösteren tümörler daha agresif klinik gidişle seyreder (19).

GH sekrete eden metastatik pituiter karsinom çok nadiren görülebilir (16). Multiple Endokrin Neoplazi Tip 1 (MEN-1), McCune Albright sendromu, Carney kompleksi ve ailesel akromegali gibi genetik sendromlarda aşırı GH sekresyonu sonucu akromegali görülebilmektedir (20). Ektopik GH veya GHRH sekresyonu sonucu ortaya çıkan ekstrapituiter akromegali de akromegalinin nadir nedenleri arasında yer almaktadır (17).

2.1.2. Klinik Özellikler

Akromegali semptom ve bulguları hipofiz adenomunun neden olduğu kitle etkisi veya GH aşırı sekresyonuna bağlı periferik GH ve IGF-1 etkileri sonucu ortaya çıkmaktadır. Kitle etkisine bağlı başağrısı, görme bozuklukları ve nadiren hipotalamik veya frontal lob fonksiyon bozukluğu görülebilir (17).

GH ve IGF-1 yüksekliğinin periferik ve metabolik etkilerinin ortaya çıkması yıllar içinde olabilir ve sinsi bir seyir gösterebilir. Yapılan çalışmalarda semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süre 6,6-10,2 yıl arasında değişiklik göstermekte ortalama 9 yıl olarak rapor edilmektedir (18). Ancak yapılan bir çalışmada son yıllarda hekimlerde farkındalığın artması ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanımının artması ile birlikte tespit edilen hipofizer insidentalomaların değerlendirilmesi sonucu semptom başlangıcından tanıya kadar geçen sürede azalma rapor edilmiştir (19).

Erken dönemde tedavi edilmediği takdirde GH ve IGF-1 artışı iskelet sisteminde deformasyonlara yol açabilir (17). IGF-1 artışı sonucu periosteal yeni kemik formasyonu prognatizm, maksiller genişleme, dişlerde ayrılma, çenede maloklüzyon, frontal belirginleşme ile sonuçlanabilir (23). Hastaların yaklaşık %70'inde eklemlerde şişlik, hipermobilité ve kıkırdakta kalınlaşma ile karakterize artropati bulguları ortaya çıkabilir (24).

Glikozaminoglikanların depolanması sonucu özellikle el, ayak ve yüz cildinde kalınlaşma görülebilir. Sebasöz bezlerinin hipertrofisine bağlı cilt yağlıdır, ter bezlerinin hipertrofisi ve artmış sekresyonuna bağlı olarak aşırı terleme görülebilir (25).

Hastaların %50'sinden fazlasında havayolu obstrüksiyonu veya santral nedenli obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) tespit edilmektedir (17). Yapılan bir çalışmada hastaların %87,5'inde uyku apnesi tespit edildiği ve bu vakaların %95,3'ünün obstrüktif tipte olduğu rapor edilmiştir (26).

Kardiyovasküler hastalıklar akromegalide morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir (27). Aritmi, hipertansiyon, kapak hastalıkları, sodyum ve sıvı retansiyonuna bağlı ekstraselüler hacim artışı, kalp yetmezliği görülebilir (2,17).

Periferik parestezi, simetrik periferik duyuşal veya motor nöropati, proksimal myopati, myalji ve kramplar görülebilir (16). Hastaların %20'sinde median sinir kompresyonuna bağlı karpal tünel sendromu görülmektedir (20).

Hipofiz sap basısına veya GH ile eşzamanlı prolaktin salgılamasına bağlı hastaların %30'unda hiperprolaktinemi görülebilir (28). Hastaların yaklaşık %40'ında kitle etkisi ile normal hipofiz dokusunun basısına bağlı hipopituitarizm, hipogonadizm, sekonder adrenal ve tiroid yetmezlikleri görülebilir (16).

Akromegali hastalarında birçok malign ve benign tümör rapor edilmiştir. Yapılan retrospektif çalışmalarda gastrointestinal malignitelerde üç kat artış rapor edilmiştir (29). Yakın dönemde yapılan bir çalışmada akromegali hastalarında en sık tiroid kanseri olmakla birlikte meme, kolon ve ürolojik kanser sıklığında artış rapor edilmiştir (17,30). Ancak literatürde akromegalide kanser sıklığında artış olmadığı yönünde yayınlar da bulunmaktadır (31,32).

GH'un antiinsülin etkisi ile glukoz intoleransı görülebilir ve hastalarda diabetes mellitus gelişebilir (1). Hipertrigliseridemi, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri görülebilir (17).

Artmış IGF-1 etkisi ile tiroid bezinde büyüme, nodüler guatr, toksik diffüz guatr, ötiroid diffüz guatr veya Graves hastalığı gelişebilir (17).

2.1.3. Tanı

Akromegali tanısı klinik ve biyokimyasal değerlendirme ile konulur (20). Klinik olarak akromegali tanısından şüphelenilen hastalarda IGF-1 düzeyi tarama testi olarak görülür ve yüksek IGF-1 düzeyi akromegali tanısı için yüksek duyarlılık, hastalık aktivitesi ile de korelasyon gösterir (33). Yüksek IGF-1 tespit edilen hastalarda 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır. OGTT'de GH düzeyinin 1 ng/ml ve yüksek duyarlılıklı kitlerde 0.4 ng/ml altına suprese olmaması klinik bulgular varlığında akromegali tanısını koydurmaktadır (34).

Klinik ve biyokimyasal değerlendirmeler ile akromegali tanısı konulan hastalarda görüntüleme pituiter MRG ile yapılmalıdır (1).

2.1.4. Tedavi

Akromegali tedavisinde yaklaşım pitüiter kitle etkisinin çevre yapısal dokulara basısının ve hipofiz bezi fonksiyonları üzerine etkisinin ortadan kaldırılmasını, GH ve IGF-1 hipersekresyonunun ve yüksek GH, IGF-1 düzeylerinin uzun dönem etkilerinin önlenmesini hedefler (35). Akromegali hastalarında cerrahi tedavi seçeneği GH ve IGF-1 değerlerinde hızlı bir düşüş sağlaması, adenomun kitle etkisinin ortadan kaldırılması ve hipofiz bezi fonksiyonları üzerine etkisi nedeni ile ilk tedavi seçeneği olarak düşünölmelidir (20). Yapılan çalışmalarda intrasellar mikroadenomu olan hastalarda cerrahi tedavinin %75-95 hastada IGF-1 düzeyinde normalizasyon ve biyokimyasal kontrol sağladığı rapor edilmiştir (36-37). İnvaziv olmayan makroedemolarda bu oran %40-68'e gerilemektedir (38). Bir çalışmada tümör çapı 2 cm ve üzeri olan hastalarda remisyon oranının %20'ye kadar düştüğü rapor edilmiştir (39). Cerrahi ile remisyonun sağlanmasında deneyimli hipofiz cerrahının seçilmesi önemli rol oynamaktadır (40).

Akromegali hastalarında primer tedavi yaklaşımı cerrahidir ancak cerrahi ile biyokimyasal remisyon sağlanamayan hastalarda medikal tedavi uygulanmalıdır. Medikal tedavi seçenekleri olarak somatostatin analogları, dopamin agonistleri ve GH reseptör antagonistleri bulunmaktadır (35).

Cerrahi tedavi ile birlikte medikal tedavi ile kontrol sağlanamayan, diğer medikal tedavilere yanıt vermemiş, GH reseptör antagonisti kullanıp tümör büyüme riski olan veya ömür boyu medikal tedavi kullanması gerekliliği öngörülen hastalarda tedavinin kesilebilirliğini sağlamak amacı ile radyoterapi akromegali hastalarında kullanılan diğer bir tedavi seçeneğidir. Konvansiyonel radyoterapinin hastaların %60'ında GH düzeylerinde düşürdüğü ve IGF-1 düzeylerini normalize ettiği gözlenmiştir ancak konvansiyonel radyoterapinin etkisinin 10-15 yıl içerisinde ortaya çıkması nedeni ile bu süreçte somatostatin analoglarının kullanımı önerilmektedir. Konvansiyonel radyoterapiye alternatif olarak gamma knife ile 5 yıllık remisyon oranları %29-60 arasında değişmektedir. Konvansiyonel radyoterapiye benzer olarak gamma knife etkisi çıkana kadar somatostatin analogları önerilmektedir (35).

2.1.5. Takip

Akromegali hastalarının tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ve komplikasyonların gelişimi açısından düzenli olarak takip edilmeleri önerilmektedir (35). Biyokimyasal kontrol yanıtının değerlendirilmesinde GH ve IGF-1 düzeyinin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. Cerrahi tedaviden 3-6 ay sonrasında GH düzeyinin OGTT ile değerlendirilmesi, OGTT de GH düzeyinin 1 ng/ml ve yüksek duyarlıklı kitlerde 0.4 ng/ml altına suprese olması ile birlikte yaş ve cinsiyete göre normal IGF-1 düzeyleri tespit edilmesi biyokimyasal kontrol olarak değerlendirilmektedir (42). Ancak somatostatin analogu kullanan hastalarda OGTT sırasında GH ve IGF-1 değerleri arasında yüksek diskordans

tespit edilmiş ve bu grup hastalarda OGTT ile değerlendirmenin uygun olmayacağı rapor edilmiştir (43). GH reseptör antagonisti kullanan hastalarda da IGF-1 düzeyi ölçümü ile değerlendirme önerilmektedir (35).

MRG ile görüntülemenin postoperatif dönemde 3-4 ayda ve medikal tedavi başlanan hastalarda tedavi başlangıcından 3-6 sonrasında takipte temel oluşturması için görülmesi önerilmektedir. Ancak takip görüntülemelerin süresinin hastalığın aktivitesine, almakta olduğu medikal tedaviye ve klinik değerlendirmelere göre belirlenebileceği belirtilmiştir (35).

2.2. Akromegali ve Kardiyovasküler Sistem

Akromegali hastalarında kardiyovasküler hastalıklar mortalitenin en önemli nedenidir ve ölümlerin yaklaşık %60'ından kardiyovasküler hastalıklar sorumlu tutulmaktadır (17,30). Aritmiler, hipertansiyon, kapak hastalıkları, sodyum ve sıvı retansiyonuna bağlı volüm artışı kardiyovasküler hastalık belirtilerini oluşturmaktadır ve biyokimyasal kontrol sağlanamadığı takdirde aşık ve dirençli kalp yetersizliği görülebilmektedir (17). Yapılan bir çalışmada akromegali hastalarında kardiyak komplikasyon riski ortaya çıkışında en önemli faktörün hastalık süresi olduğu ve hastalık süresi on yıldan fazla olan hastalarda hastalık süresi beş yıl ve daha kısa olanlara göre kardiyak komplikasyon riskinin üç kat fazla olduğu rapor edilmiştir (44).

2.2.1. Hipertansiyon

Akromegali hastalarında hipertansiyon prevalansının %18 ile %60 arasında seyrettiği rapor edilmiştir (27, 45). Yapılan bir çalışmada akromegali hastalarında ağırlıklı olarak diastolik kan basıncı yüksekliği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada akromegalik hipertansif hastaların hipertansiyon açısından sorgulandığında %30'unda aile öyküsü pozitifken kontrol grubunun %62'sinde aile öyküsünün pozitif bulunduğu rapor edilmiştir (46). Akromegali hastalarında hipertansiyon için birçok patogenetik mekanizma tanımlanmıştır. Özellikle GH'un renal etkileri ile sodyum ve sıvı retansiyonu sonucu volüm artışına yol açması ve IGF-1'in atrial natriüretik peptidin natriüretik etkisini suprese ederek volüm artışına katkıda bulunması hipertansiyon ortaya çıkışında primer mekanizmalar olarak belirtilmektedir (47,48). Başka bir çalışmada akromegali hastalarında vasküler yapılar üzerinde hipertrofik yapılanma ve artmış vasküler direnç gösterilmiş ve bu mekanizmanın diastolik kan basıncı yüksekliği ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (45,49).

Akromegali hastalarında yüksek insülin düzeyleri ve insülin direnci rapor edilmiştir. Yüksek insülin düzeyi de vasküler yapılarda hipertrofik etkisi, renal sodyum retansiyonuna katkısı ve renin anjiyotensin sistemi üzerine etkileri ile akromegali hastalarında görülen hipertansiyonun patogenetik mekanizmaları arasında yer almaktadır (50). Akromegali hastalarında yapılan bir çalışmada OGTT'de 120. dakikadaki insülin düzeylerinin ortalama kan basıncı ile korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (51).

Akromegali hastalarının %50'sinden fazlasında OSAS tespit edilmektedir (17). OSAS da özellikle noktürnal kan basıncı düşüklüğünün sağlanamaması ve sempatik aktivasyonda artış ile kan basıncı yüksekliğine neden olmaktadır (52).

2.2.2. Dislipidemi

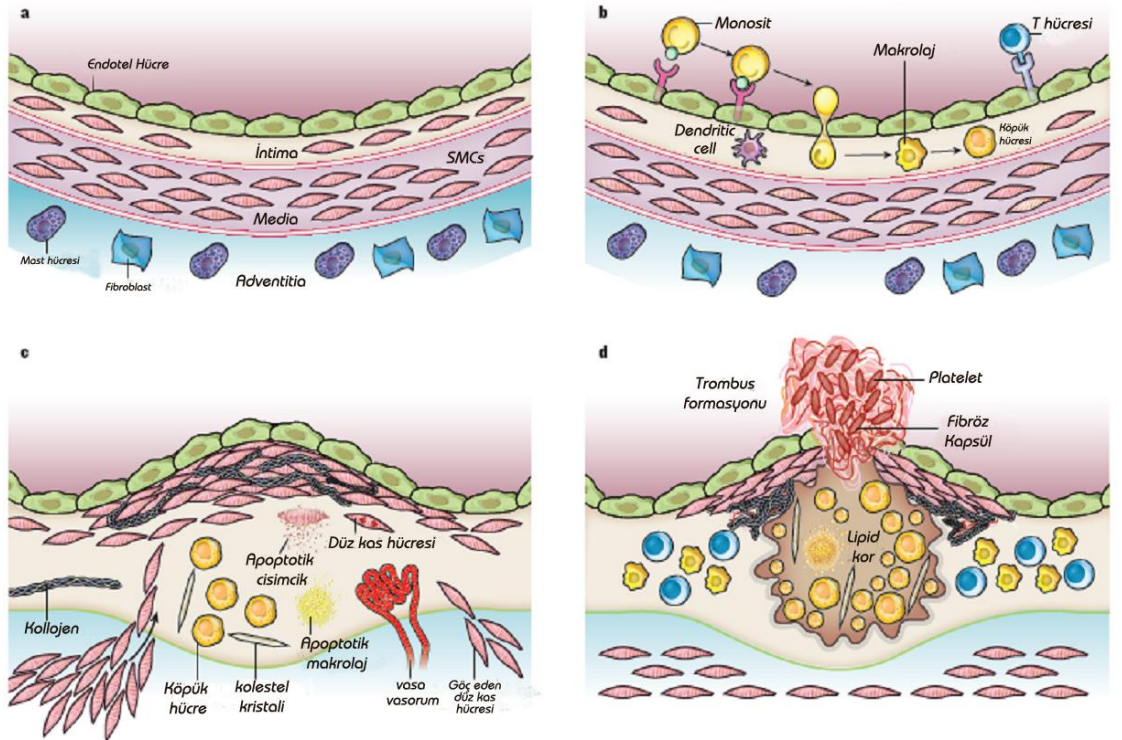
Yakın dönemde yapılan çalışmalar akromegali hastalarının daha fazla oranda aterojenik lipid profiline sahip olduğunu göstermektedir (45). Nikkila ve ark. aktif akromegali hastalarında serum total kolesterolünün kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde tespit edildiğini ancak trigliserid düzeylerinin kontrol grubuna göre akromegalik hastalarda daha yüksek olduğunu ve tip 4 hipertrigliserideminin kontrol grubuna göre 3 kat fazla tespit edildiğini rapor etmişlerdir (53). Tan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada LDL subtipleri değerlendirilmiş, akromegalik hastalarda küçük yoğun LDL'nin akromegali grubunda kontrol grubuna oranla daha yüksek tespit edildiği rapor edilmiştir (54). Aynı çalışmada GH ve IGF-1 düzeylerinin küçük yoğun LDL düzeyleri ile korelasyon gösterdiği ve GH düzeyinin LDL subtipleri üzerine direkt etkisi olduğu rapor edilmiştir (54). Arosio ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da akromegali hastalarında küçük yoğun LDL düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildiği ve octreotid tedavisinin LDL, HDL ve lipoprotein(a) düzeylerinde düzelme sağlarken küçük yoğun LDL düzeyinde düzelme yaratmadığı tespit edilmiştir (55). Twickler ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise aterojenik plazma remnant benzeri kolesterol konsantrasyonu incelenmiş, hasta grubunda atherojenik remnantların bazal ve postprandiyal

konsantrasyonları daha yüksek tespit edilmiştir (56). Bu sonucun akromegali hastalarında prematür ateroskleroz patogenezinde etkin olabileceği rapor edilmiştir. Aynı çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında serum TG konsantrasyonları arasında farklılık tespit edilmediği rapor edilmiştir (56). Yakın dönemde yapılan çalışmalarda da ateroskleroz ve plak formasyonunda etkin olduğu bilinen okside LDL (ox-LDL) düzeylerinin akromegali hastalarında kontrol grubuna göre artmış olduğu rapor edilmiştir (57,58).

2.2.3. Ateroskleroz

Aterogenez, damar iç duvarında aterom plaklarının gelişimi ile başlayan bir süreç olarak tanımlanmakta ve çoğunlukla orta ve büyük çaplı arterlerin dallanma noktalarına yakın bölgelerde ortaya çıkmaktadır (59,60). Aterogenez patogenezinde ilk basamağın yüksek lipid düzeyleri, hipertansiyon veya inflamasyon gibi nedenlerle hasara uğrayan endotel tabakasının adhezyon molekülleri sekrete ederek lökosit adhezyonuna neden olması olarak düşünülmektedir. Endotel geçirgenliğinde artış ve subendotelyal dokuda ekstraselüler matriks kompozisyonundaki değişiklikler lipidlerin migrasyonuna ve arter duvarı içine yerleşmesine neden olmaktadır. Bu süreçte monositler de migrasyon sonrasında doku içinde makrofajlara dönüşerek lipid partiküllerini fagosite edip köpük hücrelerine dönüşmektedirler (61). Makrofajlar da proinflamatuvar özellik göstererek aterosklerotik sürece katkıda bulunurlar. Dendritik hücreler, mast hücreleri, nötrofiller ve lenfositler (özellikle T lenfositler) aterom plağında bulunan ve inflamasyonda yer alan diğer hücre

gruplarıdır (60). Aterom formasyonunda düz kas hücreleri de media tabakasından intima tabakasına göç eder ve intima tabakasında proliferasyona uğrayarak kollajen ve elastin gibi ekstraselüler matriks molekülleri üreterek plak çevresinde fibröz bir kapsül oluşmasına neden olmaktadır. Fibröz kapsül çoğunlukla köpük hücrelerini çevreler (60). Köpük hücrelerinden bazıları apoptoza uğrar ve ekstraselüler alanda lipid birikimi görülür. Eferositoz olarak bilinen apoptoza uğrayan hücrelerin etkin olmayan klirensi durumunda hücresel artık ve ekstraselüler lipidlerden oluşan nekrotik kor oluşur (63).



Şekil 1. Ateroskleroz patogenezi (Kaynak 60'dan Türkçeleştirilerek alınmıştır.)

Aterosklerotik süreç hastalarda miyokard infarktüsü, kalp yetersizliği, inme ve/veya periferik hastalığı ile sonuçlanmaktadır (63). Yapılan çalışmalarda endotel disfonksiyonu, intima media kalınlığında artış, epikardiyal yağ dokusundaki artışın ateroskleroz sürecinin belirteci olabileceği ve sürecin erken dönemde tespit edilmesinde önemli rolü olabilecekleri rapor edilmiştir (4-6).

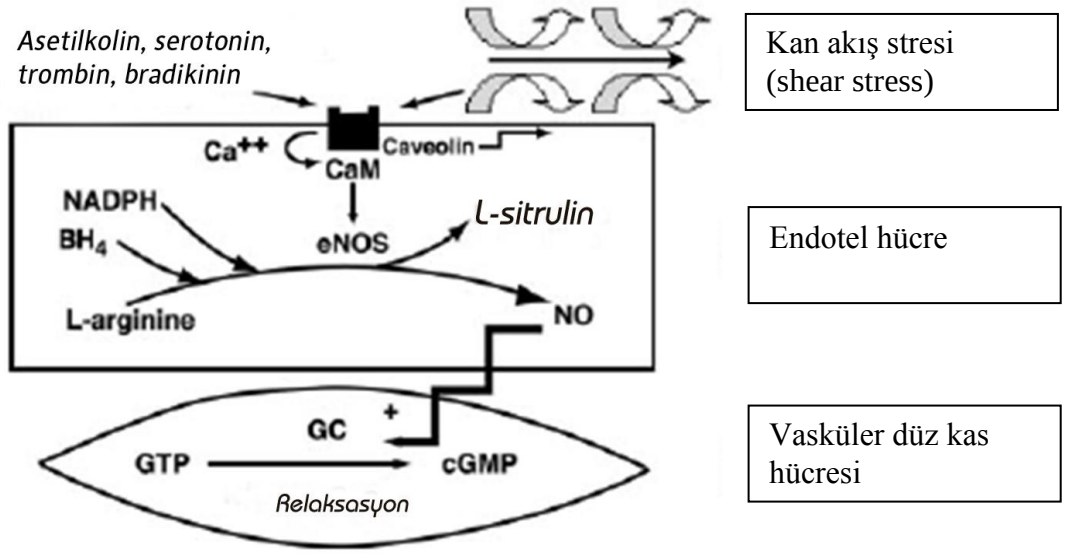
2.2.3.1. Endotel Disfonksiyonu

Ateroskleroz erken dönemlerde başlayıp risk faktörlerinin eklenmesi ile asemptomatik dönemden semptomik döneme kadar ilerleyen devamlı bir süreçtir (60). Endotel disfonksiyonunun aterosklerozun erken dönemlerinde tespit edilebilmesi nedeni ile aterosklerozun erken dönemde bir belirteci olabileceği bildirilmektedir (4).

Normal endotel dokusu sağlıklı vasküler dokunun yapısının ve tonusunun korunmasında rol alan antikoagülan, antiagregan, fibrinolitik özellikler gösteren aktif bir dokudur (64). Normal vasküler tonusun ve fonksiyonunun korunması endotelden salgılanan vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon ile ilişkili faktörlerin dengesi ile ilişkidir (65). Nitrik oksit (NO), prostasiklin, bradikinin endotelden salgılanan vazodilatör özellik gösteren, endotelin ve anjiotensin II ise vazokonstriktör etki gösteren maddelerdir (66). Endotel üzerinde herhangi bir nedenle oluşan hasar vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon arasındaki dengenin bozulmasına yol açan endotel geçirgenliğinde artış, trombosit agregasyonu, lökosit adhezyonu ve sitokin üretimi ile sonuçlanan bir dizi olayın başlamasına

yol açar (3). NO endotel kaynaklı vazodilatasyonda rol alan en önemli moleküldür. Nitrik oksit üretiminde veya fonksiyonunda bozukluk sonucu oluşan endotel disfonksiyonu ateroskleroz başlangıcında en önemli patogenetik faktörlerden biri kabul edilmektedir (66). NO endotel hücrelerinde stres faktörüne maruziyet sonrasında L-arjininden endotel nitrik oksit sentazın (eNOS) enzimatik aktivasyonu sonucu oluşur. Caveolin-1, kalmoduline (CaM) bağlanarak eNOS'ı inhibe eder, kalsiyumun CaM'e bağlanması caveolin-1'i CaM'den ayırır ve eNOS'ı aktive eder. Tetrahidrobiopterin (BH4) ve nikotinamid dinükleotit fosfat (NADPH) nitrik oksit üretiminde kofaktörler olarak rol alırlar (67). NO sentezi şekil 2 de özetlenmiştir.

NO endotel bağımlı vazodilatör etkisinin yanında trombosit adhezyon/agregasyonunu, lökosit adhezyon/infiltrasyonunu ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eder (66). NO'nun ayrıca aterogeneze önemli rolü olan LDL oksidasyonunu ve ox-LDL oluşumunu da inhibe ettiği rapor edilmiştir (68). NO, ox-LDL oluşumunu inhibe etmektedir ancak ox-LDL de caveolin-1 sentezini artırarak eNOS aktivitesinde inhibisyona yol açmaktadır. Bunlar dışında birçok faktör NO sentez basamaklarında değişikliklere yol açmaktadır. Oksidatif stres de LDL oksidasyonundan bağımsız olarak NO sentezinde inhibisyona yol açan faktörlerden biridir (66). Bir çalışmada serbest radikallerin BH4 destrüksiyonu ile NO sentaz inhibisyonu ve vitamin C ile BH4 düzeylerinde artış ve vasküler endotelde düzelme rapor edilmiştir (69).



Şekil 2. NO sentezi (Kaynak 66'dan Türkçeleştirilerek alınmıştır.)

Endotel fonksiyonu klinik olarak invaziv ve non-invaziv yöntemlerle değerlendirilebilmektedir. Bu yöntemlerin temeli vasküler doku üzerinde stres oluşturup endotelin bu strese verdiği yanıtın değerlendirilmesi üzerine kurulmuştur.

FMD, endotel fonksiyon değerlendirmesinde invaziv yöntemlerle korelasyon gösteren, ön kolda belirli süre iskemi oluşturulması ve iskeminin ortadan kaldırıldığında kan akımı ile oluşan post-iskemik vazodilatasyon miktarının ölçülmesi esasına dayanan bir yöntemdir (4,70). Akımdaki ve vazodilatasyondaki artış brakiyal arter renkli doppler ultrasonografisi ile ölçülür ve bazal değerlerdeki artışın yüzdesi olarak ifade edilir (4). Yapılan çalışmalarda endotel disfonksiyonun göstergesi olarak değerlendirildiğinde FMD

değerlerindeki düşüşün kardiyovasküler olaylar açısından prediktör olabileceği rapor edilmiştir (71,72).

Aterosklerozun belirteci olması yanısıra endotel disfonksiyonunun kendisi de ateroskleroz sürecinde koagülasyona eğilim, vazokonstriksiyon ve hasarlı vasküler yapılanma nedeni ile önemli rol oynamaktadır (73).

Hücre adhezyon molekülleri, aterosklerozun erken evrelerinde lökositlerin migrasyonu sırasında endotel tarafından eksprese edilen ve endotel disfonksiyonunun serum belirteçleri olduğu düşünülen moleküllerdir (74). Hücreler arası adhezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM-1), E-selektin, P-selektin gibi adhezyon molekülleri endotel tarafından sekrete edilir, bu moleküllerin de ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (75).

Yapılan çalışmalarda aterosklerozun erken evrelerinde tespit edilmesinde belirteç olarak kabul edilen endotel disfonksiyonu akromegalik hastalarda da rapor edilmiştir. Bir çalışmada aktif akromegali hastalarında FMD değişimi %5,7, kür olmuş akromegali hastalarında %9,2 tespit edilmiş sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ($p<0,001$) bulunduğu rapor edilmiştir (76). Ronconi ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise akromegali hastalarında NO düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuş, NO düzeyi ile GH ve IGF-1 düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiş ve bu sonucun GH-

IGF-1 düzeyinin eNOS üzerine etkisinden kaynaklanabileceği rapor edilmiştir (77). Andersson ve ark. farelerde yaptıkları bir çalışmada GH aşırı ekspresyonunun başlangıçta oksidatif stres üzerinden ve takiben vasküler yapılarda değişiklikler ile endotel disfonksiyonu geliştirdiğini göstermişlerdir (78).

2.2.3.2. Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK)

KİMK, aterosklerozun erken evrelerinde kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda subklinik ateroskleroz tespitinde kullanılan ultrasonografik bir yöntemdir (79). Birçok klinik çalışmada subklinik aterosklerozun tespitinde ve tedavi yanıtının izlendiği prospektif kardiyovasküler çalışmalarda KİMK ölçümü yaygın olarak kullanılmaktadır (80,81). KİMK ölçümü karotis arter bifurkasyon noktasından 1 cm distalden sağ ve sol ana karotis arterden ölçüm alınarak yapılır ve sağ ve sol ana karotis arterlerin ortalaması KİMK olarak belirlenir (82). Yakın dönemde yapılan bir meta analizde KİMK’da 0,1 mm’lik artışın miyokard infarktüsü riskinde %26, inme riskinde %31 artışa neden olduğu rapor edilmiştir (79).

Akromegali hastalarında yapılan çalışmalarda da KİMK konusunda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Bir çalışmada aktif ve kür olmuş akromegali hastalarında KİMK’nın kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildiği ancak aterosklerotik plak prevalansında artış tespit edilmediği rapor edilmiştir (83). Aynı grup tarafından yapılan başka bir çalışmada akromegali hastalarında KİMK’ında artış ve altı aylık lanreotid tedavisi sonrasında

KİMK'ında düzelme izlendiği rapor edilmiştir (84). Ancak Otsuki ve ark tarafından daha kısıtlı sayıda akromegali hastasında yapılan bir başka çalışmada ise akromegali hastalarında ortalama KİMK $0,92\pm0,21$ mm tespit edilirken, kontrol grubunda $1,07\pm0,37$ mm tespit edilmiş ve akromegali hastalarında KİMK istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yazarlar akromegali hastalarında KİMK değerinin düşük bulunmasının akromegali hastalarında inflamasyonun baskılanması ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (85).

2.2.3.3. *Epikardiyal Yağ Doku Kalınlığı (EYDK)*

EYD, kalbin visseral yağ dokusunu oluşturmaktadır ve miyokard ile visseral perikard arasında bulunmaktadır. EYD mikroskopik olarak adipositlerden, inflamatuvar hücrelerden, vasküler ve sinir dokularından oluşmaktadır (86). Normal bir erişkinde EYD atrioventriküler ve interventriküler olukta, koroner arterlerin major dalları boyunca, atriyum, sağ ventrikül serbest duvarı ve sol ventrikül/sol ventrikül apeksi komşuluğunda daha yoğun olarak bulunmaktadır (6).

EYD, miyokard ve koroner arterler üzerine etkili birçok biyoaktif molekül için kaynak oluşturmaktadır. EYD'sunun miyokard ve koroner arterler üzerine etkisinin parakrin ve vazokrin yollarla olduğu düşünülmektedir (6).

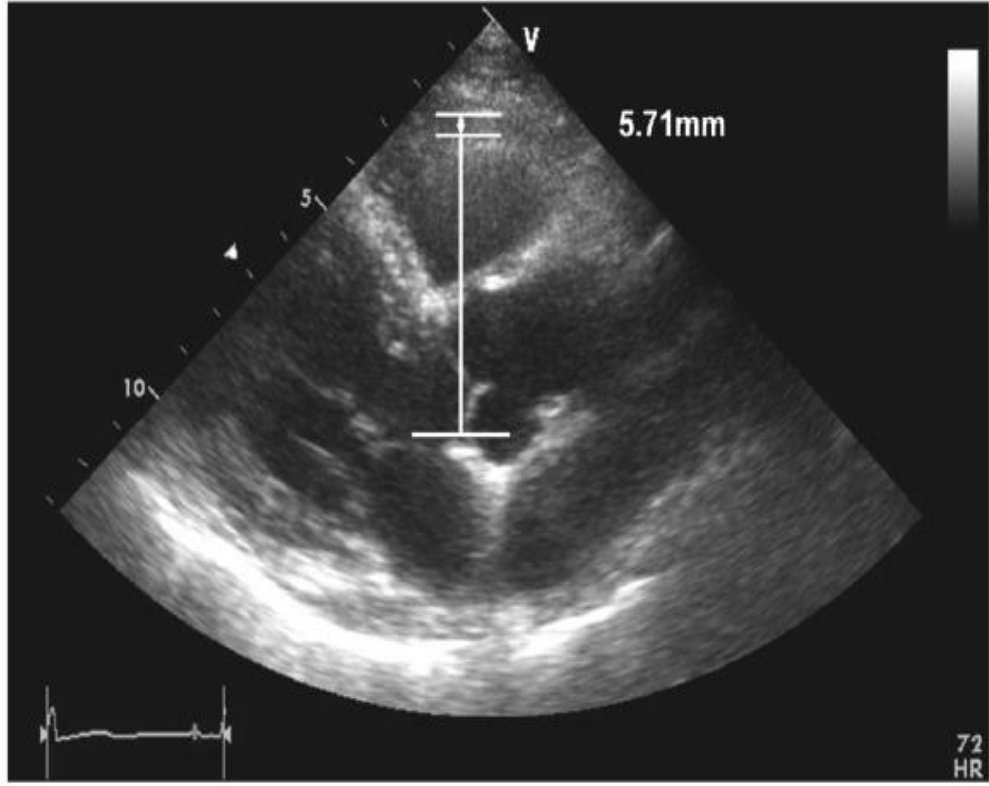
EYD'sunun koroner arter hastalığı gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (86,87). Yapılan bir çalışmada vücut kitle indeksi ve diyabetten bağımsız olarak koroner arter hastalığı olan hastalarda EYD'sundaki

inflamasyonun daha yoğun olduğu rapor edilmiştir (88). Aynı çalışmada serum inflamasyon belirteçleri de değerlendirilmiş ve EYD'sundaki inflamatuvar yoğunluk ile serum belirteçleri arasında korelasyon saptanmamıştır (88). Yakın dönemde yapılan bir meta analizde de EYD kalınlığının koroner arter hastalığı ve koroner arter hastalığının ciddiyeti için prediktör olabileceği rapor edilmiştir (89). EYD'daki inflamatuvar sitokinlerin ekspresyon ve sekresyonunun aterosklerotik süreçte etkisinin parakrin ve/veya vazokrin yolla olduğu bilgisi henüz etlik kazanmamıştır.

EYDK ölçümü transtorasik ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG metodları ile yapılabilmektedir (86).

EYDK, ekokardiyografik görüntülerde diastol sonunda sağ ventrikül serbest duvarı üzerinde düşük eko dansiteli alan olarak tarif edilmistir ve EYDK ölçümü sağ ventrikül serbest duvarına dik olarak diastol sonunda yapılmaktadır (86).

Ekokardiyografi, EYDK ölçümü için altın standart kabul edilen MRG ile ekokardiyografi ölçümleri iyi korelasyon göstermektedir (90).



Şekil 3. EYDK'nın ekokardiyografik ölçümü (Kaynak 86'dan alınmıştır)

2.2.4. Akromegali ve Kardiyomiyopati

Kronik süreçte yüksek GH ve IGF-1 düzeylerine maruziyet akromegali hastalarında biventriküler konsantrik hipertrofi ile karakterize kardiyomiyopatiye yol açmaktadır (27,91). Kardiyomiyopatide histolojik olarak kalbin yapısal dokusunu bozan ekstraselüler alanda kollajen birikimi, interstisyel fibrozis, lenfomononükleer infiltrasyon ve nekroz alanları izlenmektedir (92). Akromegaliye bağlı kardiyomiyopatinin üç evrede geliştiği gösterilmiştir (45). Birinci evrede özellikle hastalık süresinin kısa olduğu hastalarda erken evrede miyokard kontraktilesinde ve sistolik sonu hacminde artış izlenen hiperkinetik evre görülmektedir (93). İkinci evrede hipertrofi daha belirgindir ve istirahatte diastol

dolum defektleri ve egzersizle kardiyak fonksiyonlarda yetersizlik görülmektedir. Üçüncü evrede (özellikle tedavi edilmemiş uzun süreli akromegali hastalarında) diastolik ve sistolik fonksiyonlarda bozulma ile karakterize konjestif kalp yetersizliği gelişir (94). Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak da akromegali hastalarında kardiyomiyopati gelişimi rapor edilmiştir (45,95). Ancak hipertansiyon, dislipidemi, diyabet gibi risk faktörlerinin eşlik etmesi kardiyomiyopati sürecini hızlandırmakta ve kardiyak komplikasyonların progresyonuna yol açmaktadır (96). Hradec ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada lanreotid tedavisi sonrası hastaların kardiyomiyopati bulgularında gerileme rapor edilmiştir (97). Kardiyomiyopatinin önlenmesinde ve tedavisinde GH ve IGF-1 düzeylerinde kontrol sağlanması ve eşlik eden risk faktörlerinin tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır (45).

2.2.5. Akromegali ve Kapak Hastalıkları

Kapak hastalıkları akromegalinin kardiyak komplikasyonlarından biridir. Özellikle mitral ve aort kapaklarda frajilitede artış ve yapısal bozulma sonucu kapak yetersizliği ile karakterizedir (98). Kapak yapısında ve frajilitede artışın nedeni net olarak bilinmemekle birlikte GH'un matriks proteinazlarda artışa neden olması sonucunda kollajenin yıkımı, elastin fragmentasyonu ve glikozaminoglikanların birikiminin kapaklarda miksömatöz kalınlaşmaya ve yetersizliğe yol açtığı düşünülmektedir (45,99). Yapılan bir çalışmada akromegali hastalarında aortik kapak yetersizlik oranı %30, kontrol grubunda %7; mitral yetersizlik %5 tespit edilirken kontrol grubunda mitral yetersizlik tespit

edilmemiştir (100). Aynı çalışmada hastalık süresinin kapak hastalıkları üzerine etkili olduğu ve her yıl için kapak hastalık riskinin %19 arttığı rapor edilmiştir (100). Yakın dönemde yapılan bir başka çalışmada hastalar 1,9 yıl izlendiğinde kapak yetersizlik oranının izlemde %46'dan %67'ye çıktığı rapor edilmiştir. Mitral kapak yetersizlik oranındaki artışın %32'den %60'a ulaşarak istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı, buna karşın aort kapak yetersizlik oranının izlemde %21'den %32'ye yükseldiği fakat istatistiksel olarak anlamlı derecede artmadığı rapor edilmiştir (101). Kontrolsüz akromegali hastalarında kapak hastalığındaki progresyon dikkate alındığında GH düzeylerinin kontrol altına alınmasının hastalık progresyonunu önlemede etkin olduğu belirtilmektedir (45).

2.3. Oksidatif Stres

Oksidatif stres reaktif oksijen ürünleri ve antioksidan faktörlerin arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkmaktadır. Reaktif oksijen ürünlerindeki artış lipoproteinler, lipidler, proteinler, DNA oksidasyonuna ve bu moleküllerin hasarına yol açar. Oksidatif stres artışı sonucu bu moleküllerin modifikasyonu birçok hastalığın patogenezinde etkin olmaktadır (102). Oksidatif stresin aterosklerozun başlangıcında ve progresyonunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (102). Lipid peroksidasyonu daha çok oksidasyona daha yatkın olan uzun zincirli doymamış yağ asitleri üzerinde olur ve bu durum membranlarda permeabilite artışına, fonksiyon kaybına ve membranda moleküllerin transportunda bozulmaya yol açar (103). LDL oksidasyonunu ile oluşan ox-LDL'nin aterosklerotik plak formasyonunda ve ateroskleroz progresyonunda etkin

rol oynadığı rapor edilmiştir (103). LDL moleküllerinin subendotelial bölgede oksidasyona uğrayarak modifikasyonu sonucunda makrofajların fonksiyonunda azalma ve LDL'nin uygun şekilde elimine edilememesi sonucu köpük hücre ve yağlı çigilenmenin başlangıcını oluşturduğu düşünülmektedir (104). Proteinlerin reaktif oksijen ürünlerine maruziyeti sonucu protein karbonil ve aminoasit gruplarında modifikasyon ortaya çıkmaktadır. Proteinlerin oksidasyonu sonucu da membran fonksiyonlarında bozulma, enzimatik fonksiyonlarda bozulma ortaya çıkmaktadır (105). DNA hasarı özellikle hidroksit anyon ve singlet oksijenin etkisi sonucu ortaya çıkmaktadır (102). Modifiye bir baz olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozinin oksidatif DNA hasarının duyarlı bir göstergesi olduğu rapor edilmiştir (106,107). HMGB1 proteini hücre çekirdeğinde eksprese edilmektedir (12). Oksidatif strese maruziyet sonucunda hücrelerde HMGB1 akümüasyonu gösterilmiştir ve HMGB1'in oksidatif stres hasarının erken göstergelerinden biri olduğu rapor edilmiştir (108). İmmün hücreler egzojen ve endojen stimuluslara bağlı olarak HMGB1 proteinini aktif olarak sentezleyebilmekte veya hasara uğramış hücrelerden pasif olarak HMGB1 salgılabilmektedir (13). HMGB1 proteini vasküler endotel hücrelerde ICAM-1, VCAM-1 ekspresyonunda artışa, tümör nekrozis faktör- α , interlökin-8 gibi moleküllerin sekresyonunda artışa yol açarak endotelial disfonksiyon ve ateroskleroz sürecinde de rol almaktadır (14,15)

2.3.1. Oksidatif Stres ve Akromegali

Literatürde oksidatif stres ve akromegali ilişkisini inceleyen çok az sayıda yayın bulunmaktadır. Yakın dönemde GH aşırı ekspresyonu olan sıçanlarda ve 10 akromegali hastasında yapılan bir çalışmada DNA hasarı ve oksidatif stres belirteçlerinde artış olduğu rapor edilmiştir (11). Bir başka çalışmada ise akromegali hastalarında oksidatif stres parametrelerinde artış, antioksidan göstergelerde azalma tespit edilmekle birlikte GH düzeyi ve total okside glutatyon düzeyleri dışında oksidatif stres belirteçleri ve GH/IGF-1 arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir (109).

3. OLGULAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Temmuz 2012-Mayıs 2013 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran 79 olgu alındı. Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan Mayıs 2012 tarih ve 3675 sayılı izin alındı ve çalışma Helsinki kriterlerine uygun olarak yürütüldü. Çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi tarafından 01-2012/74 proje numarası ile desteklendi. Tüm hastalara ve kontrol grubuna araştırma öncesi bilgi verilerek yazılı onam formları alındı.

3.1. Olgular

3.1.1. Hasta Grubu

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniğinde takip edilen veya yeni başvuran akromegali tanısı alan hastalar dahil edildi. Kontrolsüz diyabetes mellitus (DM), kontrolsüz hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı öyküsü, aktif enfeksiyonu ve sigara kullanımı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan GH, IGF-1, lipid profili, açlık plazma glukozu (APG) düzeyleri görüldü. Bazal GH, IGF-1 düzeyi yaşa ve cinsiyete göre referans aralık alınarak yüksek saptanan hastalara 75 gr OGTT yapıldı. DM tanısı olan hastalar ve somatostatin analogu kullananlar GH ve IGF-1 düzeyleri ile değerlendirildi. Hastaların klinik öyküleri sorgulandı ve kaydedildi. Hastaların DM, HT öyküleri ve kullanmakta olduğu ilaçlar kaydedildi. Yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlıkları, vücut kitle indeksleri

(VKİ) ve muayene bulguları kaydedildi. Bel çevresi, ekspirasyonun sonunda, kollar her iki yanda serbestken, iliak kanat ile son kostanın arasındaki mesafenin orta noktasından ölçüldü. Kan basıncı ölçümü hastalar istirahat halindeyken yapıldı. Hastalardan rutin tetkikleri için kan alındığı sırada sonradan çalışılmak üzere VCAM-1, ICAM-1, E-selektin, yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs CRP), HMGB1, ox-LDL, total antioksidan kapasite (TAC) düzeyleri için venöz kan örneği alındı ve santrifüj edilerek - 80 °C’de saklandı. Çalışmaya alınan tüm hastalara FMD, KİMK ve EYDK ölçümleri yapıldı. Bazal ve/veya OGTT ile GH düzeyi 1 ng/ml altında ve IGF-1 düzeyi normal sınırlarda olan hastalar kontrollü akromegali (KA) grubu olarak kabul edildi. GH düzeyi yüksek saptanan ve OGTT’de GH supresyonu izlenmeyen, IGF-1 düzeyi yaşa ve cinsiyete göre yüksek tespit edilen hastalar aktif akromegali (AA) grubu olarak kabul edildi.

3.1.2. Kontrol Grubu

Kontrol grubu Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniğinde takipli veya yeni başvuran hastalar arasından daha önce çalışmaya dahil edilmiş akromegali hastalarına yaş, cinsiyet, VKİ, DM ve HT tanılarının varlığına göre bire bir eşleşecek şekilde oluşturuldu. Kontrolsüz DM, kontrolsüz HT’u olan hastalar kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubuna dahil edilen hastalardan APG, lipid profili, ALT ve kreatinin değerleri görüldü. Rutin tetkikleri için kan alındığı sırada sonradan çalışılmak üzere VCAM-1, ICAM-1, E-selektin, hs CRP, HMGB1, ox-LDL ve TAC düzeyleri için venöz kan örneği alındı ve santrifüj edilerek - 80 °C’de saklandı.

Çalışmaya alınan kontrol grubundaki tüm olgulara FMD, KİMK ve EYDK ölçümleri yapıldı.

3.2. Biyokimyasal Ölçümler

Biyokimyasal ölçümler Biotek ELx50 Elisa yıkayıcı cihaz ile yapıldı. Human serum VCAM-1 (ng/ml; 1/50 dilüsyon ile), serum ICAM-1 (ng/ml; 1/10 dilüsyon ile) ve serum E-selektin (ng/ml; 1/5 dilüsyon ile) düzeyleri eBioscience Platinum ELISA kitleri kullanılarak serum örneklerinden çalışıldı. Sırasıyla ref. ve lot numaraları (BMS232/81581049; BMS201/80451107; BMS205/80386070).

Ox-LDL düzeyleri, 1/10 dilüe plazma örneklerinden, Immun Diagnostik (Ref:7K7810, Lot: 130130) ox-LDL/MDA (ng/ml) Adduct Elisa Kiti kullanılarak çalışıldı. HMGB1 (pg/ml) düzeyleri plazma örneklerinden CUSABIO (HMGB-1 ELISA KIT, Ref: CBB-E08223h, Lot: L02067084) kiti ile çalışıldı. Antioksidan kapasite düzeyleri Antioxidant Assay Kit (Cayman Chemicals, Ref: 709001) ile kolorimetrik yöntemle serum örneklerinden çalışıldı ve sonuçlar mM Trolox Eşdeğeri olarak verildi.

Hs CRP düzeyleri DIA Source hs CRP enzim immunassay (DIAsource ImmunoAssays S.A. Belgium, Ref; KAPDB4360, Lot; 102610) kiti ile serum örneklerinden 1/20 dilüsyon çalışıldı ve sonuçlar ng/ml olarak verildi.

3.3. FMD Ölçümü

FMD ölçümü Coretti ve ark. yayınladığı kılavuz esas alınarak uygulandı (110). İşlem ortalama 12 saatlik açlık periyodunu takiben uygun oda sıcaklığında yapıldı. Hastalar sırtüstü rahat bir pozisyonda yatırıldı ve işlem süresince istirahatte sırtüstü pozisyonda izlendi. Brakial arter lineer 1.8-3.4 mHz lineer USG probu ile dirseğin 3-4 cm üzerinde tortuozitenin olmadığı ve görüntünün en iyi alınabildiği bölgede longitudinal olarak görüntülendi. Transduser ile uygun görüntünün elde edildiği yerde sabit şekilde tutularak, transduser kenarının izdüşümü, cilt üzerine mürekkepli kalemle işaretlendi. Brakiyal arter çapı üç kez ölçüldü ve bu üç ölçümün ortalaması bazal çap olarak kaydedildi. Bazal ölçüm alındıktan sonra tansiyon aletinin manşonu önkola bağlandı ve 200 mmHg basınçta şişirilerek 5 dakika boyunca bu pozisyonda bekletildi. Takiben manşon aniden söndürüldü ve transduser tekrar daha önce tükenmez kalemle işaretlenmiş yere konuldu. Manşon indirildikten sonra 90 sn içinde tekrarlayan görüntüler ve ölçümler alındı. Ölçümler bazalde ve akım sonrası 30., 60. ve 90. saniyelerde R dalgası pik noktası üzerinde yapıldı. 90 saniye içerisinde ulaşılan maksimum brakiyal arter çap farkının bazal çapa oranının yüzdesi FMD olarak hesaplandı.

$$FMD=[(\text{brakiyal arterin maksimum çapı}-\text{bazal çap}) / \text{bazal çap}] \times 100$$

3.4. Karotis İntima Media Kalınlık Ölçümü

Çalışma hastalarına General Electric Logic 5 Pro cihazı ile 12 mHz probe ile yapıldı. Karotis arter görüntüleme hasta supin pozisyonda yatarken

boynuna karşı tarafa doğru yaklaşık 20° açı verilerek yapıldı. Sağ ve sol ana karotis arter, bifurkasyon ve internal karotis arter görüntülendi. Bifurkasyon noktasının 1 cm distalinden 3 farklı noktadan ölçüm yapıldı ve yalnızca arka (uzak) duvarı değerlendirilerek ve KİMK ölçümleri alındı. KİMK ölçümleri B-Mod inceleme ile damar lümeni ekojenitesi ile media/adventisya ekojenitesi arası olarak tanımlanan mesafeden uzunlamasına yapıldı ve dijital ortama kaydedildi. Ortalama KİMK her iki karotis arterden üçer kez yapılan ölçümlerin ortalamasından hesaplandı (82).

3.5. Epikardiyal Yağ Doku Kalınlığı Ölçümü

Tüm çalışma hastalarına 3.5-MHz fazlı transduser kullanılan digital ultrason makinesi (VIVID 7, Vingmed-General Electric, Horten, Norway) kullanılarak ekokardiyografik inceleme yapıldı. Görüntüleme American Society of Echocardiography tarafından belirlenen ilkelere göre yapıldı (111). Ekokardiyografik görüntülerinin optimizasyonu için hastalar sol lateral dekübit pozisyonda incelendi. 3 kardiyak siklus boyunca elde edilen konvansiyonel ve doku Doppler görüntüleri cihaza ait lokal veri tabanına kayıt edildi. Parasternal uzun aks görüntü açısından sağ ventrikül serbest duvarından her iki ventrikül kollapsıyla eş zamanlı olarak EYDK ölçüldü. Aynı bölgeden yapılan maksimum dört değerın ortalaması alınarak EYDK belirlendi. Ölçümler deneyimli tek bir kardiyoloji uzmanı tarafından yapıldı. Ölçümleri yapan kişinin olguların klinik durumları hakkında bilgisi yoktu.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 21.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, median [minimum–maksimum] şeklinde verildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki kare testi ile araştırıldı. Sayısal değişkenlerin normalliği Shapiro Wilks testi ile varyansların homojenliği ise Levene testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından bağımsız gruplar arası farklılıklar; parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda tek yönlü varyans analizi veya Welch ANOVA testi ile incelendi. Farklılık bulunması durumunda ikili karşılaştırmalar Tukey HSD testi veya Games Howell testi ile yapıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlanmaması durumunda ise grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Farklılığı yaratan grup Siegel-Castellan testi ile belirlendi. İki grup arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ise parametrik test varsayımları sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile incelendi. Sayısal değişkenler arası ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile verildi. Sayısal değişkenleri etkileyen faktörler çoklu adımsal doğrusal regresyon analizi ile araştırıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya GÜTF Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniğine başvuran 39 akromegali hastası ve hastaların klinik özelliklerine birebir eşleşecek şekilde 40 kontrol grubu dahil edildi. Akromegali hastaları hastalığı aktif akromegali grubu (AA) ve hastalığı kontrol altında olan akromegali grubu (KA) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 21'inin hastalığı aktif, 18'inin hastalığı kontrol altında saptandı. AA hastalarının yaş ortalaması $46,1 \pm 11,4$ yıl, KA hastalarının yaş ortalaması $47,8 \pm 11,2$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $48,1 \pm 10,5$ yıl olarak tespit edildi. Grupların yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p = 0,72$). Çalışmayan katılan AA hastalarının %52,4'ü, KA grubunun %44,4'ü, kontrol grubunun %47,5'i erkekti. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p = 0,88$). Çalışmaya katılan AA hastalarından 4 (%19) hastada, KA hastalarında 3 (%16,7) hastada, kontrol grubunda 7 (%17,5) hastada DM mevcuttu. DM varlığı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p = 0,98$). AA hastalarından 10 (%47,6) hastada, KA hastalarında 7 (%38,9) hastada, kontrol grubunda 17 (%42,5) hastada HT mevcuttu. HT varlığı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p = 0,85$). Çalışmaya katılan AA hastalarından 3 (%14,3), KA hastalarında 2 (%11,1) hastada, kontrol grubunda 5 (%12,5) hastada

hiperlipidemi (HL) mevcuttu. HL varlığı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p= 0,95$).

AA grubundan 6 (%28,6) hasta, KA grubundan 5 (%27,8) hasta somatostatin analogu kullanıyordu. Somatostatin kullanımı açısından değerlendirildiğinde AA ve KA grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p= 1,0$).

AA hastalarının ortalama sistolik kan basıncı $117,0\pm18,3$ mmHg, KA grubunun $115,5\pm15,0$ mmHg, kontrol grubunun $118,1\pm14,4$ mmHg olarak tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p= 0,84$).

AA hastalarının ortanca diastolik kan basıncı 80 mmHg (60-100), KA hastalarının 80 mmHg (60-90), kontrol grubunun 80 mmHg (70-100) tespit edildi ve gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p= 0,66$). AA hastalarının ortalama bel çevresi $88,7\pm10,4$ cm, KA hastalarının $93,2\pm9,4$ cm, kontrol grubunun $94,7\pm 11,2$ cm olarak tespit edildi. AA hastalarının ortalama VKİ $30,3\pm4,2$ kg/m², KA hastalarının $31,1\pm4,6$ kg/m², kontrol grubunun $29,7\pm4,7$ kg/m² olarak tespit edildi. Bel çevresi ve VKİ açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p= 0,12$, $p= 0,52$; sırasıyla).

Biyokimyasal değerlendirmelerde AA grubunun APG'u 96,5 mg/dl (75-154), total kolesterol (tkol) 203,0±41,0 mg/dl, LDL 126,7± 32,0 mg/dl, TG 123 (44-333) mg/dl, HDL 45,0±10,2 mg/dl, VLDL 25,0 (9-67) mg/dl ; KA grubunun APG'u 94,0 (81-158) mg/dl, tkol 190,8±38,5 mg/dl, LDL 124,6 ±35,6 mg/dl, TG 96,5 (34-300) mg/dl, HDL 45,0±8,0 mg/dl, VLDL 19,5 (7-60) mg/dl; kontrol grubunun APG'u 91,0 (76-156) mg/dl, tkol 185,5±31,1 mg/dl, LDL 111,8±24,2 mg/dl, TG 123 (41-319) mg/dl, HDL 46,7±11,1 mg/dl, VLDL 24 (8-73) mg/dl tespit edildi. APG, tkol, LDL, TG, HDL, VLDL değerleri gruplar arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p= 0,32, p= 0,21, p= 0,12, p= 0,78, p= 0,11, p= 0,15; sırasıyla). Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri (n=79)

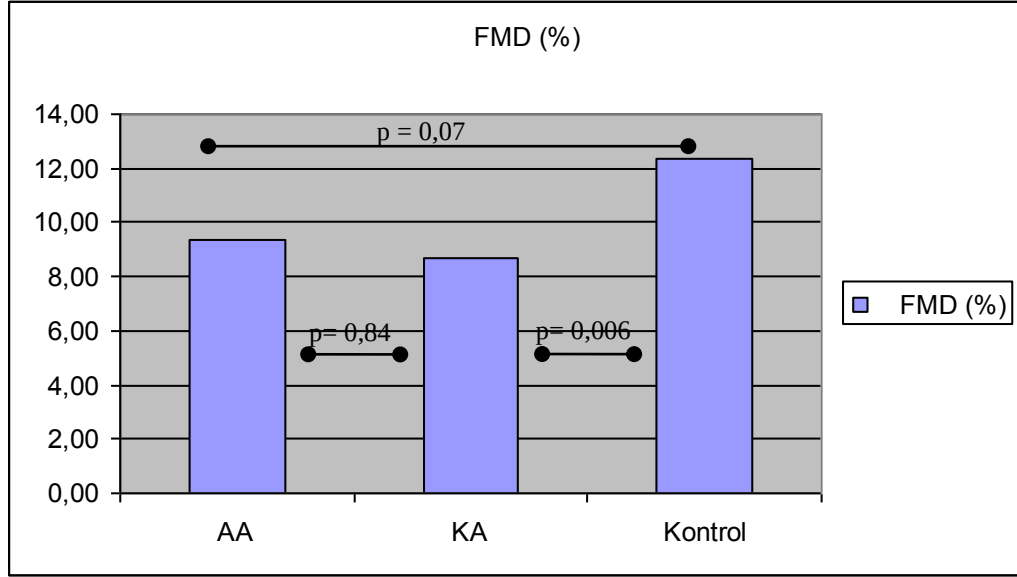
	Aktif Akromegali AA (n=21)	Kontrollü Akromegali KA (n=18)	Kontrol (n=40)	p** değeri
Yaş (yıl)	46,1±11,4	47,8±11,2	48,1±10,5	0,72
Cinsiyet (erkek, %)	52,4	44,4	47,5	0,88
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	117,0±18,3	115,5±15,0	118,1±14,4	0,84
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)*	80(60-100)	80(60-90)	80(70-100)	0,66
Bel çevresi (cm)	88,7±10,4	93,2±9,4	94,7±11,2	0,12
VKI (kg/m ²)	30,3±4,2	31,1±4,6	29,7±4,7	0,57
Komorbiditeler				
DM (%)	19	16,70	17,50	0,98
HT (%)	47,6	38,9	42,50	0,85
HL (%)	14,3	11,1	12,50	0,95
APG (mg/dl)*	96,5 (75-154)	94,0(81-158)	91,0(76-156)	0,32
Tkol (mg/dl)	203,0±41,0	190,8 ±38,5	185,5±31,1	0,21
LDL (mg/dl)	126,7±32,0	124,6±35,6	111,8±24,2	0,12
HDL (mg/dl)	45,0±10,2	45,0±8,0	46,7±11,1	0,78
TG* (mg/dl)	123(44-333)	96,5(34-300)	123(41-319)	0,11
VLDL* (mg/dl)	25,0(9-67)	19,5(7-60)	24 (8-73)	0,15
GH* (ng/ml)	2,8(0,35-25)	0,9(0,1-1,6)	-	<0,001
IGF-1* (ng/ml)	428(242-1230)	211(99-342)	-	<0,001
Hastalık süresi (yıl)*	3,0(0-11)	2,0(0,5-25)	-	0,60
Somatostatin analog kullanımı (%)	28,60	27,80	-	1,0

* Normal dağılım göstermeyen değerler ortanca [minimum-maksimum] şeklinde verilmiştir.

**Parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda karşılaştırmalarda Welch ANOVA testi, parametrik test varsayımlarının sağlanmaması durumunda ise karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun FMD Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

AA hastalarında ortalama FMD %9,33±4,62, KA hastalarında %8,66±2,91, kontrol grubunda %12,39±5,80 tespit edildi. Akromegali grubunda FMD değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p= 0,008). KA grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında FMD değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p= 0,006). AA ile KA grubu ve AA grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p= 0,84, p= 0,07, sırasıyla). AA, KA ve kontrol gruplarının FMD ölçüm değerlendirmeleri Şekil 4’de gösterilmiştir.



Şekil 4. Aktif akromegali (AA), kontrol altında akromegali (KA) hastaları ve kontrol gruplarının FMD ölçüm değerlendirmeleri

FMD'nin diğer değişkenler ile korelasyonu tüm grupta değerlendirildiğinde EYDK, KİMK, VKİ ve yaş ile FMD arasında negatif korelasyon tespit edildi. Ox- LDL, TAC, VCAM-1, ICAM-1, E-selektin, hs CRP, HMGB1 düzeyleri ve FMD arasında korelasyon tespit edilmemiştir. FMD ile korelasyon gösteren değişkenlerin korelasyon katkısı tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. FMD'nin tek değişkenli korelasyon analizi (n=79)

Değişken	r	p
EYDK (mm)	- 0,24	0,038
KİMK (mm)	- 0,32	< 0,01
VKİ (kg/m ²)	- 0,24	0,036
Yaş (yıl)	- 0,46	< 0,01
Hastalık süresi (yıl)	0,03	0,825
GH (ng/ml)	0,04	0,825
IGF-1 (ng/ml)	0,14	0,432
Hs CRP (ng/ml)	0,06	0,588
VCAM-1 (ng/ml)	- 0,18	0,117
ICAM-1 (ng/ml)	- 0,04	0,700
E-selektin (ng/ml)	0,16	0,160
Ox-LDL (ng/ml)	0,09	0,385
TAC (mM Trolox eşdeğeri)	-0,06	0,603
HMGB1 (pg/ml)	0,02	0,864

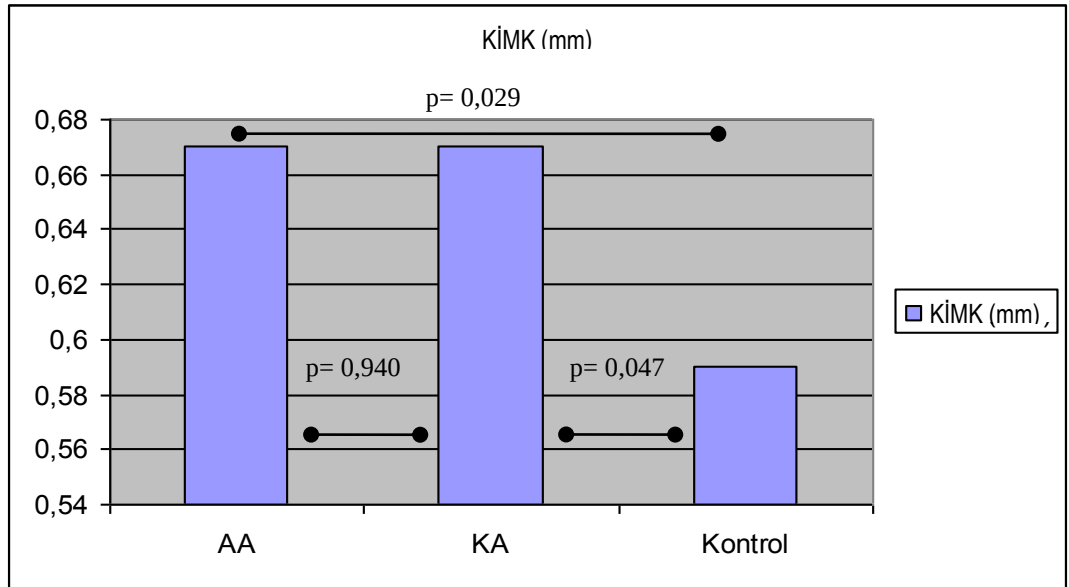
Tüm grup için bağımlı değişken FMD olan; akromegali varlığı, DM, HT, VKİ, EYDK, KİMK ve yaş dahil edilerek oluşturulan modelde adımsal regresyon analizi yapıldığında FMD üzerine en etkili faktörler akromegali varlığı ve yaş olarak tespit edilmiştir ($R^2= 0,30$, $p<0.01$). Adımsal regresyon analiz sonuçları Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3.FMD için adımsal regresyon analiz sonuçları (n=79)

Değişkenler	Beta katsayısı	p	R ²
Akromegali	- 0,33	<0,001	0,30
Yaş	- 0,47	0,002	

4.3. Hasta ve Kontrol Grubunun KİMK Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

AA hastalarında ortalama KİMK 0,67 mm (0,55-1,24), KA hastalarında 0,67 mm (0,46-1,09), kontrol grubunda 0,59 mm (0,49-0,93) tespit edildi. Akromegali grubunda KİMK kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0,038$). KİMK'nın AA grubunda ve KA grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı tespit edildi ($p= 0,029$, $p= 0,047$, sırasıyla). AA ve KA grubu karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p= 0,940$). AA, KA ve kontrol gruplarının KİMK ölçüm değerlendirmeleri Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Aktif akromegali (AA), kontrol altında akromegali (KA) hastaları ve kontrol gruplarının KİMK ölçüm değerlendirmeleri

KİMK ile FMD arasında negatif korelasyon bulunmuştur. EYDK, VKİ ve yaş arasında ise pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Ox-LDL, TAC, VCAM-1, ICAM-1, E-selektin, hs CRP, HMGB1 düzeyleri ve KİMK arasında korelasyon tespit edilmemiştir. KİMK ile korelasyon gösteren değişkenlerin korelasyon katkaları tablo 4’te özetlenmiştir.

Tablo 4. KİMK’nın tek değişkenli korelasyon analizi (n=79)

Değişken	r	p
EYDK (mm)	0,37	< 0,01
FMD (%)	- 0,32	< 0,01
VKİ (kg/m ²)	0,24	0,31
Yaş (yıl)	0,35	< 0,01
Hastalık süresi (yıl)	- 0,04	0,80
GH (ng/ml)	-0,14	0,41
IGF-1 (ng/ml)	0,01	0,99
Hs CRP (ng/ml)	0,07	0,55
VCAM-1 (ng/ml)	- 0,10	0,11
ICAM-1 (ng/ml)	- 0,16	0,14
E-selektin (ng/ml)	- 0,10	0,93
Ox-LDL (ng/ml)	- 0,52	0,65
TAC (mM Trolox eşdeğeri)	- 0,08	0,48
HMGB1 (pg/ml)	0,05	0,63

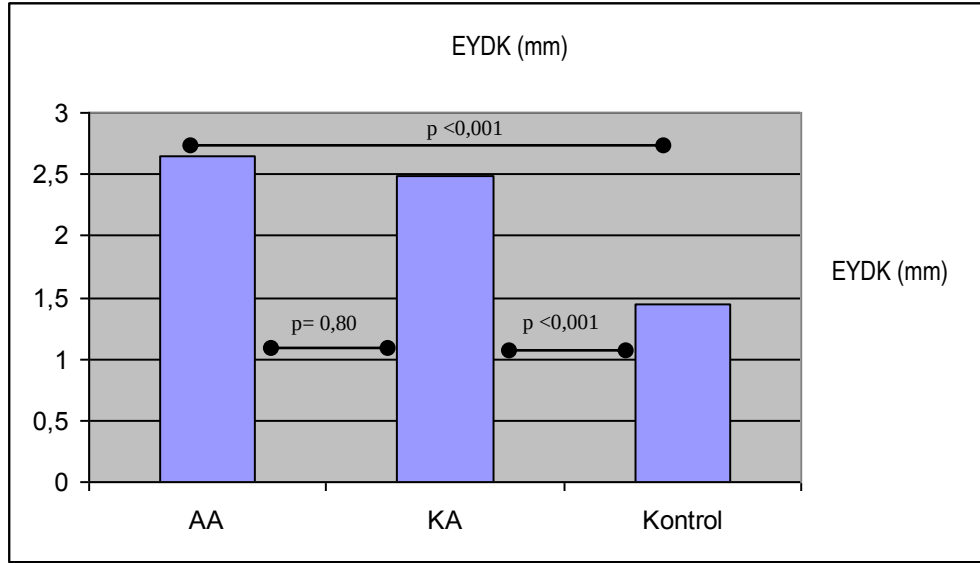
Tüm grup için bağımlı değişkenin KİMK olduğu; akromegali varlığı, DM, HT, HL, VKİ, EYDK, FMD ve yaş dahil edilerek oluşturulan modelde adimsal regresyon analizi yapıldığında KİMK’nda artış için en etkili faktörler HT ve akromegali varlığı olarak tespit edilmiştir ($R^2= 0,22$, $p<0,01$). HT ve akromegali varlığına ilişkin adimsal regresyon analiz sonuçları ise tablo 5’te özetlenmiştir.

Tablo 5.KİMK için adimsal regresyon analiz sonuçları (n=79)

Değişkenler	Beta katsayısı	p	R ²
Akromegali	0,26	0,018	0,22
HT	0,41	<0,001	

4.4. Hasta ve Kontrol Grubunun EYDK Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

AA hastalarında EYDK $2,64\pm0,94$ mm, KA hastalarında EYDK $2,48\pm 0,57$ mm, kontrol grubunda $1,45 \pm 0,52$ mm tespit edilmiştir. Akromegali grubunda EYDK, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış bulunmuştur ($p<0,001$). EYDK açısından değerlendirildiğinde AA grubunda EYDK, KA gruba göre daha yüksek tespit edilmiş ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p= 0,80$). AA ve KA grubunun her ikisinin de EYDK kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış bulunmuştur ($p< 0,001$, $p<0,001$, sırasıyla). Gruplara göre EYDK ölçümleri Şekil 6’da gösterilmiştir.



Şekil 6. Aktif akromegali (AA), kontrol altında akromegali (KA) hastaları ve kontrol gruplarının EYDK ölçüm değerlendirmeleri

Hasta ve kontrol grubunun FMD, KİMK, EYDK ölçüm değerlendirmeleri tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun FMD, EYDK ve KİMK ölçümlerinin karşılaştırılması (n=79)

	AA (n=21)	KA (n=18)	Kontrol (n=40)	p ¹	p ²
FMD (%)	9,33 ± 4,62	8,66 ± 2,91	12,39 ± 5,80	0,008	0,84
KİMK (mm)	0,67 (0,55-1,24)	0,67(0,46-1,09)	0,59(0,49-0,93)	0,038	0,94
EYDK (mm)	2,64 ± 0,94	2,48 ± 0,57	1,45 ± 0,52	<0,001	0,80

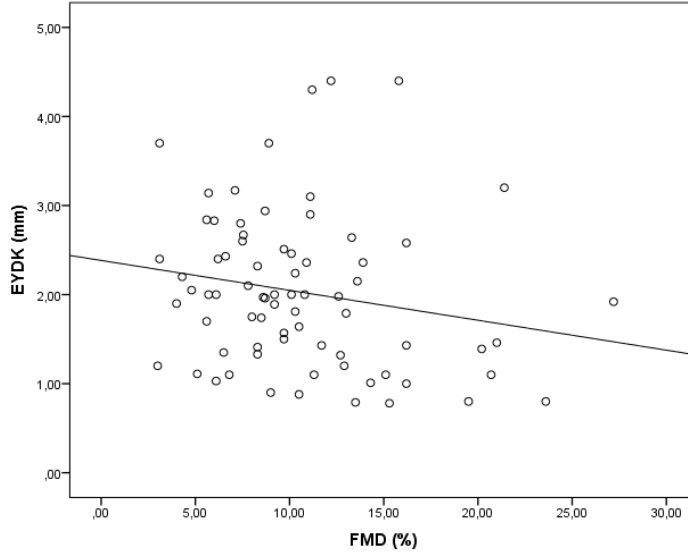
p¹ Akromegali hastaları ve kontrol grubu arasındaki p değerini, p²Aktif akromegali, kontrol altında akromegali hastaları arasındaki p değerini ifade etmektedir.

EYDK'nın diğer değişkenler ile korelasyonu değerlendirildiğinde FMD, KİMK ve VKİ, EYDK ile korelasyon gösteren değişkenler olarak belirlenmiştir. EYDK ile FMD arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r = -0,24$, $p = 0,038$). KİMK, VKİ ve EYK arasında ise pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r = 0,37$, $p < 0,01$; $r = 0,25$, $p = 0,03$; sırasıyla). GH, IGF-1, ox-LDL, TAC, VCAM-1, ICAM-1, E-selektin, hs CRP, HMGB1 düzeyleri ve EYDK arasında korelasyon tespit edilmemiştir. EYDK ile korelasyon gösteren değişkenlerin korelasyon katkısı tablo 7'de özetlenmiştir.

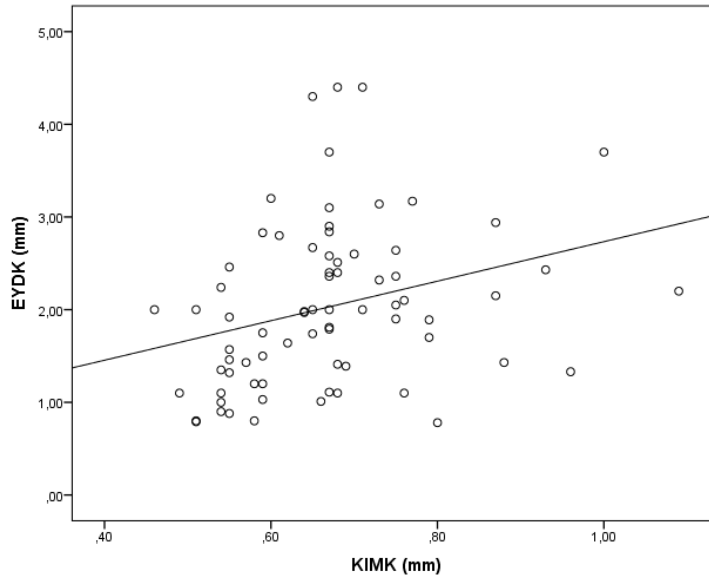
Tablo 7. EYDK'nın tek değişkenli korelasyon analizi (n=79)

Değişken	r	p
FMD (%)	-0,24	0,038
KİMK (mm)	0,37	< 0,01
VKİ (kg/m ²)	0,25	0,032
Yaş (yıl)	0,12	0,310
Hastalık süresi (yıl)	0,30	0,060
GH (ng/ml)	-0,24	0,161
IGF-1 (ng/ml)	-0,12	0,483
Hs CRP (ng/ml)	-0,05	0,660
VCAM-1 (ng/ml)	-0,07	0,653
ICAM-1 (ng/ml)	-0,11	0,529
E-selektin (ng/ml)	-0,09	0,430
Ox-LDL (ng/ml)	0,17	0,149
TAC (mM Trolox eşdeğeri)	0,05	0,652
HMGB1 (pg/ml)	0,14	0,224

Tüm grupta değerlendirilen FMD ve EYDK arasındaki negatif korelasyon eğrisi Şekil 7’de, EYDK ile KİMK arasındaki pozitif korelasyon eğrisi Şekil 8’de gösterilmiştir.



Şekil 7. EYDK ve FMD arasındaki negatif korelasyon eğrisi ($r = -0,24$, $p = 0,038$)



Şekil 8. EYDK ve KİMK arasındaki pozitif korelasyon eğrisi ($r = 0,37$, $p < 0,01$)

Tüm grup için bağımlı değişkenin EYDK olduğu; FMD, VKİ, KİMK, HT ve akromegali varlığı dahil edilerek oluşturulan modelde adimsal regresyon analizi yapıldığında EYDK artışı için belirleyici faktörlerin akromegali ve HT olduğu tespit edilmiştir ($R^2= 0,47$, $p< 0,001$). Akromegali varlığı ve HT'a yönelik adimsal regresyon analiz sonuçları Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. EYDK için adimsal regresyon analiz sonuçları (n=79)

Değişkenler	Beta katsayısı	P	R ²
Akromegali	1,11	<0,001	0,47
HT	0,46	0,003	

DM, HT ve HL'nin EYDK'na olası katkısını ortadan kaldırmak amacı ile hasta ve kontrol grubundan DM, HT, HL tanıları olan hastalar ve bu hastalara eşleştirilen kontrol grubu çıkarılarak EYDK açısından tekrar değerlendirildiğinde AA grubunda 10 hastanın EYDK 2,0 mm (1,43-3,2), KA grubunda 9 hastanın EYDK 2,6 mm (1,8-3,7), kontrol grubunda 18 hastanın EYDK 1,1 mm (0,79-1,97) tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın devam ettiği tespit edildi. ($p< 0,01$). Bu grupta FMD ve EYDK arasında korelasyon değerlendirildiğinde negatif korelasyonun devam ettiği tespit edildi ($r= -0,34$, $p< 0,05$). KİMK ve EYDK arasındaki pozitif korelasyonun da korelasyon katsayısında artış izlenerek devam ettiği gözlemlendi ($r= 0,42$, $p< 0,01$). VKİ ve EYDK arasında izlenen pozitif korelasyonun devam etmediği tespit edildi ($r= 0,28$, $p= 0,08$).

4.5. Hasta ve Kontrol Grubunun İnflamasyon ve Oksidatif Stres

Parametrelerinin Değerlendirilmesi

AA, KA ve kontrol grubunun hs CRP, ox-LDL, HMGB1, TAC, E-selektin, ICAM-1, VCAM-1 düzeyleri Tablo 9’da özetlenmiştir. Ox-LDL, HMGB1, TAC, E-selektin, ICAM-1, VCAM-1 düzeyleri açısından gruplar arasında farklılık tespit edilmemiştir ($p > 0,05$).

Hs CRP düzeyi AA grubunda 168 ng/ml (76-1127), KA grubunda 367 ng/ml (146-1478), kontrol grubunda 512 ng/ml (122-1611) tespit edilmiş, AA grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p = 0,01$). DM, HT, HL tanıları bulunan hasta ve kontrol grubu çıkarıldığında hsCRP düzeyi AA grubunda 136 (76-554), KA grubunda 530 (146-1149), kontrol grubunda 628 (122-1471) tespit edilmiş, istatistiksel olarak anlamlı farklılığın devam ettiği tespit edilmiştir ($p < 0,01$). Tüm grupta değerlendirildiğinde hs CRP düzeyleri ile FMD, EYDK, KİMK ölçümleri arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir ($p = 0,58$, $p = 0,66$, $p = 0,55$, sırasıyla). Hs CRP düzeyleri için değerlendirildiğinde VKİ ile hs CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r = 0,53$, $p < 0,01$). GH, IGF-1, ox-LDL ve hs CRP düzeyleri arasında ise negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r = -0,54$, $p < 0,01$, $r = -0,45$, $p < 0,01$, $r = -0,26$, $p < 0,05$, sırasıyla). DM, HT, HL bulunan hastalar çıkarıldığında hastalık süresi ve hs CRP düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r = 0,52$, $p < 0,05$). Aynı grupta VKİ ve hs CRP arasında pozitif korelasyonun ise devam ettiği izlenmiştir ($r = 0,46$, $p < 0,01$).

Ox-LDL düzeyi ile FMD, EYDK ve KİMK arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir ($p= 0,38$, $p= 0,15$, $p= 0,65$, sırasıyla). Ox- LDL ve VCAM-1 düzeyleri arasında ise pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r= 0,23$, $p <0,05$). Ox-LDL düzeyleri ve GH, IGF-1, HMGB1, TAC, E-selektin, ICAM-1 düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmemiştir ($p= 0,48$, $p= 0,67$, $p= 0,55$, $p= 0,89$, $p= 0,76$, $p= 0,20$, $p= 0,06$, sırasıyla).

HMGB1 düzeyi ile FMD, EYDK ve KİMK arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir ($p= 0,86$, $p= 0,22$, $p= 0,63$, sırasıyla). HMGB1 düzeyi ile E-selektin düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r= 0,26$, $p <0,05$). HMGB1 düzeyi ile GH, IGF-1, VCAM-1, ICAM-1, ox- LDL, TAC arasında korelasyon tespit edilmemiştir ($p= 0,28$, $p= 0,41$, $p= 0,11$, $p= 0,51$, $p= 0,89$, $p= 0,34$, sırasıyla).

VCAM-1 düzeyi ile FMD, EYDK ve KİMK arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir ($p= 0,11$, $p= 0,19$, $p= 0,35$, sırasıyla). VCAM-1 düzeyi ile GH, IGF-1, E-selektin, ICAM-1 düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmemiştir ($p= 0,65$, $p= 0,63$, $p= 0,11$, $p= 0,26$ sırasıyla).

ICAM-1 düzeyi ile FMD, EYDK ve KİMK arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir ($p= 0,70$, $p= 0,79$, $p= 0,14$, sırasıyla). ICAM-1 düzeyi ile E-selektin düzeyleri ve VKİ arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r= 0,26$, $p= 0,02$, $r= 0,27$, $p= 0,01$, sırasıyla). ICAM-1 düzeyi ile GH, IGF-1 düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmemiştir ($p= 0,52$, $p= 0,77$, sırasıyla).

E-selektin düzeyi ile FMD, EYDK ve KİMK arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir (p= 0,16, p= 0,43, p= 0,93, sırasıyla). E-selektin düzeyi ile GH, IGF-1 arasında korelasyon tespit edilmemiştir (p= 0,72, p= 0,38, sırasıyla).

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun inflamasyon ve oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması (n=79)

	AA (n=21)	KA (n=18)	Kontrol (n=40)	p
Ox-LDL (ng/ml)	19,7 (0,57-167)	38,5 (1,28-354)	18,2 (0,57-536)	0,31
HMGB1 (pg/ml)	31,0 (19-313)	27,0 (21-275)	28,0 (17-58)	0,30
TAC (mM Trolox eşdeğeri)	0,81 ± 0,45	0,67 ± 0,49	0,82 ± 0,48	0,54
Hs CRP (ng/ml)	168,0 (76,0-1127)	367,0 (146,0-1478)	512,0 (122-1611)	0,01
E-selektin (ng/ml)	46,3 ± 30,0	45,5 ± 21,9	58,3 ± 25,9	0,12
ICAM-1(ng/ml)	227,7 (87,2-715,7)	215,7 (162,7-628,2)	225,0 (50,7-562,7)	0,99
VCAM-1 (ng/ml)	386,0 (126-1199)	337,16 (117,1-2287)	331,6 (69,4-909,2)	0,99

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan akromegali hastalarında aterosklerozun erken dönem belirteçleri olduğu düşünülen FMD değerinde azalma, KİMK'nda artış ve EYDK'nda artış gösterilmiştir. Çalışmamızda akromegali hastalarında subklinik arteroskleroz varlığını destekleyecek şekilde FMD ve EYDK arasında negatif korelasyon, KİMK ve EYDK arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

Akromegali hastalarında kardiyovasküler hastalıklar mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. Literatürde akromegali hastalarında aterosklerotik süreçle ilgili çelişkili yayınlar bulunmaktadır. Akromegali hastalarının GH aşırı sekresyonu ve bu etki sonucu DM, HT, HL gibi eşlik eden hastalıklarının bulunması bu değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Çalışmamızda çalışmaya dahil edilen hastalarda aktif akromegali grubunun %19'unda, kontrollü akromegali grubunun %16,7'sinde DM mevcuttu. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada akromegali hastalarında DM oranı %28 olarak rapor edilmiştir (112). Çalışmamızda bu oranın daha düşük tespit edilmesinin nedeni kontrolsüz DM olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi olabilir. Yine ateroskleroz için önemli risk faktörlerinden biri olan hipertansiyon hastalarımızda aktif grupta %47,6, kontrollü akromegali grubunda %38,9 olarak tespit edilmiştir. Literatürde de benzer oranlar rapor edilmiştir. Vitale ve ark. yaptıkları bir çalışmada akromegali hastalarında HT prevalansını %46 olarak tespit etmişlerdir (46). Literatürde akromegali hastalarında aterosklerotik sürece ilişkin çalışmalarda çoğunlukla

kontrol grubu olarak sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmalar yapıldığı izlenmiştir. Çalışmamızda ateroskleroz için önemli risk faktörleri olan DM, HT, HL gibi eşlik eden hastalıkların etkisini en aza indirgeyebilmek için hasta grubuna eşlik eden hastalıkları, vücut kitle indekslerine göre birebir karşılık gelecek şekilde kontrol grubu alınmıştır. Bu şekilde sadece akromegali varlığının etkisi incelenmeye çalışılmıştır.

Endotel disfonksiyonu aterosklerozun erken evrelerinde ve ilerleyen dönemde risk faktörlerinin de eklenmesi ile sürecin progresyonunda önemli rol oynamaktadır. Oksidatif stres ve inflamasyonun endotel disfonksiyonu başlangıcında patogenetik faktörlerden biri olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Literatürde akromegali hastalarında inflamasyon parametreleri, oksidatif stres parametreleri ile FMD, KİMK ve EYDK ilişkisini bir arada inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Literatürde ilk defa bu ilişkinin incelendiği bir çalışma olması, çalışmamızın orjinalliğini oluşturmaktadır.

Oksidatif stres; LDL oksidasyonu oluşumu ve NO sentaz enzimi üzerine inhibitör etkisi ile vasküler yanıtın bozulmasına yol açarak endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır (66). Yapılan çalışmalarda akromegali hastalarında oksidatif stres parametrelerinde artış ve endotel disfonksiyonu rapor edilmiştir. Nishizawa ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada artmış IGF-1 düzeylerinin sıçanlarda ve insanlarda doku düzeyinde ve serumda oksidatif stres parametrelerinde artışa neden olduğunu bildirmişlerdir (11). Yakın dönemde Anagnostis ve ark. tarafından yapılan 15 akromegali hastasının değerlendirildiği

ve sađlıklı kontrol grubu ile karřılařtırıldıđı bir çalıřmada akromegali hastalarında oksidatif stres parametrelerinde artıř, dūřuk antioksidan kapasite ve endotel disfonksiyonu rapor edilmiřtir (109). Çalıřmamızda akromegali grubunda endotel disfonksiyonunun belirteci olarak ultrasonografik yōntemle FMD ve serumda hūcre adhezyon molekūlleri deđerlendirilmiřtir. Hūcre adhezyon molekūllerinin dūzeyi, endotel disfonksiyonu ve akromegali arasında iliřkinin deđerlendirilmesinde literatūrdeki veriler kısıtlıdır. Boero ve ark. yapmıř oldukları bir çalıřmada endotelin-1 ve VCAM-1 dūzeylerini deđerlendirmiř, akromegalik hastalarda endotelin-1 dūzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artıř tespit ederken, VCAM-1 dūzeylerinde anlamlı farklılık tespit etmemiřlerdir (113). Topalođlu ve ark. akromegali hastalarında VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin dūzeylerinde artıř rapor etmiřlerdir (114). Çalıřmamızda akromegali hastalarında kontrol grubuna gōre FMD deđerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede dūřuk bulunmuř, aktif ve inaktif akromegali grubunda ise fark tespit edilmemiřtir. Hūcre adhezyon molekūlleri ve oksidatif stres parametreleri ile deđerlendirildiđinde gruplar arasında farklılık tespit edilmemiřtir. Diđer çalıřmalarda akromegali grubu ile sađlıklı kontrol grubu karřılařtırılmıřtır. Akromegali hastalarında eřlik eden HT, DM, HL gibi akromegali varlıđından bađımsız hūcre adhezyon molekūlleri ve oksidatif stres parametrelerinde ōnemli etkileri olan faktōrler akromegali hastalarında artıřa yol açmıř olabilir. Çalıřmamızda akromegali grubu ile bu hastalara eřlik eden hastalıklarına gōre birebir eřleřecek řekilde kontrol grubu ile karřılařtırmıř olmamız, bu faktōrlerin etkisini ortadan kaldırarak hūcre adhezyon molekūlleri ve oksidatif stres parametrelerinde fark tespit edilmemiř olmasına yol

açmış olabilir. Bu durumun yanısıra hücre adhezyon molekülleri ve oksidatif stres parametrelerinin serum düzeylerinin incelenmiş olması doku düzeyindeki değişiklikleri yansıtmayabilir. Özellikle doku düzeyinde incelemelerin yapılacağı bir çalışma bu konuda daha aydınlatıcı olabilir.

KİMK subklinik aterosklerozun tespitinde kullanılan bir diğer belirteçtir ve birçok prospektif kardiyovasküler sonlanımı olan çalışmada subklinik aterosklerozun tespitinde ve tedavi yanıtının izlenmesinde KİMK ölçümü yaygın olarak kullanılmıştır (79-81). Literatürdeki veriler akromegali hastalarında artmış KİMK yönünde ağırlık kazanmaktadır. Brevetti ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında akromegali hastalarında KİMK’da artış tespit etmişlerdir (76). Aynı çalışmada akromegali hastaları ve kontrol grubu risk faktörlerine göre eşleştirildiğinde gruplar arasında KİMK arasında farklılık bulunmadığını, aktif ve inaktif akromegali grupları arasında da farklılık tespit etmediklerini rapor etmişlerdir (76). Kartal ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada aktif akromegali hastalarında KİMK inaktif akromegali hastaları ve risk faktörlerine göre eşleştirilmiş kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artmış olduğunu rapor etmişlerdir (115). Boysan ve ark. 27 aktif akromegali hastasının tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildiği, 12 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; KİMK’da artış ve tedavi sonrasında KİMK’da istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada KİMK’da artışın GH ve IGF-1’in direkt vasküler etkileri ile oluşabileceği belirtilmiştir (116). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak aktif ve inaktif

akromegali hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KİMK’da artış tespit edilmiştir. Aktif ve inaktif akromegali grupları arasında ise fark tespit edilmemiştir. Çalışmamızda tüm grup için değerlendirildiğinde, KİMK’da artışa yol açan en önemli faktörler akromegali varlığı ve HT olarak tespit edilmiştir.

EYD adipositlerden, inflamatuvar hücrelerden, vasküler ve sinir dokularından oluşan, daha çok atrioventriküler ve interventriküler oluk ile koroner arterlerin major dalları boyunca bulunan kalbin viseral yağ dokusudur (86). EYD’sunun ateroskleroz başlangıcında ve progresyonunda önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Mazurek ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada koroner arter hastalığı olanlarda immünohistokimyasal olarak daha fazla lenfosit, makrofaj ve mast hücre infiltrasyonu olduğunu rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada EYD’sunda inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu ve sekresyonunun subkutan yağ dokusuna oranla daha fazla olduğu rapor edilmiştir (88). Salgado-Samazo ve ark. yaptıkları bir başka çalışmada kapak hastalığı veya bypass cerrahisi planlanan hastalardan alınan örneklerde doku düzeyinde değerlendirmede EYD’sunda subkutan yağ dokuya oranla daha fazla reaktif oksijen ürünlerine rastlanmış ve antioksidan enzim ekspresyonunun EYD’da daha az olduğu rapor edilmiştir (117). Yapılan bir diğer çalışmada Baker ve ark. koroner arter hastalığı olanlarda EYD değerlendirmesinde makrofaj infiltrasyonu, nükleer faktör kappa beta (NFK β) yolak komponentlerinin ve bu yolağa ait tümör nekrozis faktör- α ve endotoksin ekspresyonunun daha yoğun olduğunu rapor etmişlerdir (118). EYD’yu çevre dokulardan ayıran bir fasya bulunmaması ve bu dokularla ortak mikrodolaşıma

sahip olması nedeni ile aterosklerotik süreçte EYD'da izlenen yoğun oksidatif stres ve inflamasyonun aterosklerotik sürecin gelişimi ve progresyonuna katkısının lokal parakrin etkiler veya vazokrin etkiler ile gerçekleşebileceği düşünülmektedir (86). Fakat patogeneze netlik kazanmamıştır. Iacobellis ve ark. ekokardiyografik yöntem ile ölçülen EYDK'nın metabolik sendromun antropometrik ve biyokimyasal parametreleri ile korelasyon gösterdiğini rapor etmişlerdir (87). Yakın dönemde yapılan bir metanalizde EYDK'nın koroner arter hastalığı ve koroner arter hastalığının ciddiyeti ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (119). Mahabadi ve ark. tarafından yapılan genel popülasyonda 4093 olgunun değerlendirildiği ve $8 \pm 1,5$ yıl takip edildikleri prospektif bir çalışmada EYDK dördünlere (*quartile*) ayrılmış, EYDK dördüncü *quartilde* olanlarda ilk *quartilde* olanlara oranla koroner olay gelişme riskinin beş kat arttığı, EYDK'da iki kat artışın koroner olay görülme olasılığını iki kat artırdığı rapor edilmiştir (120). Literatürde akromegali hastalarında EYDK'nın değerlendirildiği sadece bir çalışma bulunmaktadır. Topaloğlu ve ark. yaptıkları bu çalışmada akromegali hastalarında aktif ve remisyonda akromegali grubunda kontrol grubuna göre EYDK'da artış olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada yapılan korelasyon analizinde EYDK ile GH düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir ve akromegali hastalarında EYDK artışının GH direkt etkileri nedeni ile de olabileceği belirtilmiştir (114). Çalışmamızda da aktif ve hastalığı kontrol altında akromegali hastalarında kontrol grubuna göre EYDK'da istatistiksel olarak anlamlı derecede artış tespit edilmiştir. Akromegali hastalığının bulunması ve HT, EYDK'nda artışa yol açan faktörler olarak bulunmuştur.

EYDK'da artış ile oksidatif stres parametreleri ve inflamasyon belirteçleri birlikte değerlendirildiğinde bu parametreler arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Ancak çalışmamızda oksidatif stres parametreleri ve inflamasyon belirteçleri serum düzeyleri ile incelenmiş, dokuda bakılmamıştır. Literatürde daha önce yapılmış olan çalışmalarda özellikle kardiyak cerrahiye giden hastalarda epikardiyal doku incelenmiş ve inflamasyonunun doku düzeyinde yoğun artış gösterdiği rapor edilmiştir. Çalışmamızda da hastalarımızın epikardiyal yağ dokusunda oksidatif stres ve inflamasyon artış göstermiş ancak serum düzeylerine yansımamış olabilir.

Literatürde farklı hastalık gruplarında, örneğin metabolik sendromda, koroner arter hastalığı olan bireylerde FMD ile EYDK ve KİMK ile EYDK arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Aydın ve ark. metabolik sendromlu hastalarda yapmış oldukları bir çalışmada EYDK'nın FMD ile negatif korelasyon, yaş, diastolik kan basıncı, hs CRP, insülin direnci, lipid parametreleri ve fibrinojen ile pozitif korelasyon gösterdiklerini rapor etmişlerdir (121). Ancak yakın dönemde Kaya ve ark. koroner arter hastalığı olan hastalarda yapılan çalışmalarında EYDK ve FMD arasında bir ilişki tespit edilmediğini rapor etmişlerdir (122). Çalışmamızda EYDK ile FMD arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da koroner arter hastalığı olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir ve Aydın ve ark. yapmış oldukları çalışma ile uyumlu olarak bu negatif korelasyon tespit edilmiş olabilir. Literatürde farklı hastalık

gruplarında EYDK ve KİMK arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş çalışmalar bulunmaktadır (123-126).

Çalışmamızın sonuçları akromegali hastalarında risk faktörleri ve eşlik eden hastalıklarına göre birebir eşleşecek şekilde kontrol grubu alınarak subklinik aterosklerozun önemli belirteçleri olan FMD, KİMK ve EYDK arasında subklinik aterosklerozu destekler ilişkinin tespit edilmiş olması açısından önemlidir. Daha önce de belirtildiği gibi oksidatif stres ve inflamasyon aterosklerozun başlangıcında ve progresyonunda önemli role sahiptir. Yakın dönemde akromegali hastalarında oksidatif streste artış rapor edilmesi, akromegali hastalarında aterosklerozda oksidatif stres ve inflamasyon yolağının patogenezendeki rolünü düşündürmüştür. Çalışmamızda oksidatif stres ve inflamasyon parametreleri ile FMD, EYDK, KİMK arasında bir ilişki tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda oksidatif stres parametreleri, oksidatif stres sonucu salınan ve inflamasyonun aktivasyonunda önemli rolü olduğu gösterilmiş HMGB1 düzeyinin, ICAM-1, VCAM-1, E-selektin düzeylerinin akromegali hastalarında kontrol grubuna göre farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Anagnostis ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada akromegali hastalarında oksidatif streste artış, antioksidan kapasitede azalma tespit ettiklerini ancak GH ve IGF-1 düzeyi ile oksidatif stres ve antioksidan kapasite parametreleri arasında bir ilişki tespit etmediklerini rapor etmişlerdir (109). Çalışmamızda ox-LDL düzeyi ve TAC düzeyinin gruplar arasında farklılık göstermediği bulunmuştur. Ayrıca ox-LDL ve

TAC düzeyleri ile FMD, EYDK, KİMK, GH ve IGF-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Bizim bulgumuzla uyumlu olarak Anagnostis ve ark. da GH ve IGF-1 düzeyi ile oksidatif stres parametreleri arasında bir korelasyon tespit etmemişlerdir (109). Bu sonuç akromegali hastalarında ateroskleroz patogeneğinde oksidatif stres dışında ve akromegaliye spesifik farklı mekanizmalar olabileceğini düşündürmektedir.

HMGB1 proteini hücre çekirdeğinde eksprese edilmektedir ve oksidatif stres hasarının erken göstergelerinden biridir (108). HMGB1 proteininin, vasküler endotel hücrelerde ICAM-1, VCAM-1 ekspresyonunda artışa, tümör nekrosis faktör- α , interlökin-8 gibi moleküllerin sekresyonunda artışa yol açarak endotelial disfonksiyonu ve ateroskleroz sürecinde rol aldığı rapor edilmiştir (14,15). HMGB1 düzeyi daha önce akromegali hastalarında değerlendirilmemiştir ve bu konuda literatürde yayın bulunmamaktadır. Çalışmamız ile akromegali hastalarında ilk defa HMGB1 düzeyi incelenmiştir. Çalışmamızda akromegali grubu ve kontrol grubu arasında HMGB1 düzeyleri arasında farklılık tespit edilmemiştir. HMGB1'in artışı ayrıca endotel hücrelerde VCAM-1, ICAM-1 ekspresyonu ve inflamasyon parametrelerinde de artışa yol açmaktadır. Oksidatif stresten inflamasyona kadar giden yolda ara basamakta yer alan HMGB1 düzeyinin farklılık göstermemiş olması akromegali hastalarında inflamasyon ve oksidatif stres yollarının kardiyovasküler sistem üzerine olası etkilerinin daha fazla araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hs CRP düzeyleri de değerlendirilmiş, hs CRP düzeyleri aktif akromegali hastalarında hastalığı kontrol altında akromegali hastalarına göre daha düşük düzeyde, hastalığı kontrol altında olan hastalarda da kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde tespit edilmiştir. Bu konuda literatürde kısıtlı sayıda yayın mevcuttur. Bizim bulgularımızla uyumlu olarak; Vilar ve ark. akromegali hastalarında hs CRP düzeylerinin daha düşük bulunduğunu rapor etmişlerdir (127). Akromegali hastaları ve GH yetersizliği olan iki ayrı grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırıldığı bir başka çalışmada akromegali grubunda hs CRP ve interlökin-6 düzeylerinin akromegali hastalarında anlamlı derecede düşük bulunduğu ve tedavi sonrası artış gösterdiği rapor edilmiştir (128). Aynı çalışmada GH yetersizliği olan grupta GH tedavisi öncesi hs CRP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiş ve GH tedavisi sonrasında hs CRP düzeylerinde düşüş izlendiği rapor edilmiştir (128). Yakın dönemde Lin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da aktif akromegali grubunda hs CRP düzeyleri, GH yeterli ve GH yetersiz gruplara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (129). Çalışmamızda, hs CRP düzeyleri ile GH, IGF-1 düzeyleri ve diğer parametreler arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. Subklinik ateroskleroz belirteçlerinden FMD'de azalma, KİMK'da kalınlığında artış ve EYDK'da artış izlenen akromegali hastalarında inflamasyonun önemli bir göstergesi olan hs CRP düzeylerini düşük tespit etmemiz akromegali hastalarında aterosklerotik süreçte henüz aydınlatılmamış başka mekanizmalar olabileceğini de düşündürmektedir. Aterosklerotik süreçte inflamasyon, inflamatuvar hücrelerin yanı sıra düz kas hücreleri, fibroblastlar gibi hücreler de yer almaktadır. GH ve

IGF-1'in aterosklerotik süreçte bu hücreler üzerine direkt etkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanılamamıştır. Bu konuda yapılacak çalışmalar akromegali hastalarında görülen aterosklerotik sürecin patogenezi belirlemek için daha aydınlatıcı olacaktır.

Çalışmamıza oksidatif stres, inflamasyon ve ateroskleroz üzerine önemli etkileri bulunan DM, HT ve HL tanıları olan hastaların dahil edilmiş olması çalışmamızın bir kısıtlılığıdır. Ancak DM, HT, HL gibi hastalıkların akromegali de görülme sıklığı artmış olmasına rağmen bu hastalıkları bulunduran hasta yüzümüz düşüktür. Ayrıca bu tanıları olan hasta ve kontrol grubu çıkarıldığında da sonuçlarımızda önemli bir değişiklik saptanmamıştır. Çalışmamızda somatostatin analogu kullanan hastalar da mevcuttu. Bu tedavilerin oksidatif stres, inflamasyon ve ateroskleroz üzerine olası etkileri çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır. Fakat aktif akromegali ve hastalığı kontrol altında gruplarımız arasında somatostatin analog kullanım sıklığının benzer olması nedeni ile sonuçlarımızı etkilememiş olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; çalışmamızda akromegali hastalarında subklinik ateroskleroz belirteçleri olan FMD değerinde düşüklük, KİMK'nda artış ve EYDK'nda artış tespit edilmiştir. Ancak bu belirteçler ile oksidatif stres ve inflamasyon parametreleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Akromegali hastalarında ateroskleroz gelişiminde artmış GH ve IGF-1 düzeyi ile ilişkili olabilecek farklı mekanizmalar olabilir. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ile

özellikle doku düzeyinde yapılacak çalışmalar akromegali hastalarında ateroskleroz patogenezinin belirlenmesinde aydınlatıcı olacaktır.

6. SONUÇLAR

Akromegali hastalarında oksidatif stres parametreleri ve kardiyovasküler risk belirteçlerinin değerlendirildiği çalışmamızda;

1. Endotel disfonksiyonu FMD yöntemi ile değerlendirilmiş ve akromegali hastalarında FMD değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ancak aktif ve kontrollü akromegali hastaları arasında fark saptanmamıştır. Yapılan regresyon analizinde FMD'yi etkileyen en önemli faktörler akromegali varlığı ve yaş olarak tespit edilmiştir.
2. KİMK akromegali hastalarında artmış tespit edilmiştir. Aktif akromegali ve kontrollü akromegali grubu arasında fark bulunmamıştır. Yapılan regresyon analizinde KİMK'nda artışa yol açan en önemli faktörler akromegali varlığı ve HT olarak tespit edilmiştir.
3. EYDK ekokardiyografik yöntemle değerlendirilmiş ve akromegali hastalarında EYDK'nın arttığı gösterilmiştir. Ancak aktif ve kontrollü akromegali grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. EYDK ile FMD arasında negatif yönde, KİMK ile pozitif yönde ilişki bulunmuştur. Regresyon analizinde EYDK'nı en fazla etkileyen faktörler akromegali varlığı ve HT olarak bulunmuştur.

4. Akromegali hastalarında oksidatif stres, inflamasyon ve ateroskleroz yolağında ox-LDL, TAC, HMGB1, hs CRP, VCAM-1, ICAM-1, E-selektin serum düzeyleri ile değerlendirilmiştir. hs CRP düzeyinin akromegali hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunması dışında diğer parametrelerin serum düzeylerinde gruplar arasında farklılık tespit edilmemiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Melmed S, Polonsky SK, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology; 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011
2. Colao A. The GH-IGF-I axis and the cardiovascular system: clinical implications. Clin Endocrinol (Oxf). 2008 Sep;69(3):347-58.
3. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. Am Heart J. 1999 Nov;138(5 Pt 2):S419-20.
4. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. J Am Coll Cardiol. 1999 Sep;34(3):631-8.
5. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Circulation. 2007 Jan 30;115(4):459-67.
6. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2005 Oct;2(10):536-43.
7. Chanson P, Megnien JL, del Pino M, Coirault C, Merli I, Houdouin L, et al. Decreased regional blood flow in patients with acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 1998 Dec;49(6):725-31.
8. Maisson P, Demolis P, Young J, Schaison G, Giudicelli JF, Chanson P. Vascular reactivity in acromegalic patients: preliminary evidence for regional endothelial dysfunction and increased sympathetic vasoconstriction. Clin Endocrinol (Oxf). 2000 Oct;53(4):445-51.
9. Akgul E, Tokgozoglu SL, Erbas T, Kabakci G, Aytemir K, Haznedaroglu I, et al. Evaluation of the impact of treatment on endothelial function and

cardiac performance in acromegaly. *Echocardiography*. 2010 Sep;27(8):990-6.

10. Kondo T, Hirose M, Kageyama K. Roles of oxidative stress and redox regulation in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2009 Oct;16(5):532-8.
11. Nishizawa H, Handayaningsih AE, Iguchi G, Cho Y, Takahashi M, Yamamoto M, et al. Enhanced oxidative stress in GH-transgenic rat and acromegaly in humans. *Growth Horm IGF Res*. 2012 Apr;22(2):64-8.
12. Prasad R, Liu Y, Deterding LJ, Poltoratsky VP, Kedar PS, Horton JK, et al. HMGB1 is a cofactor in mammalian base excision repair. *Mol Cell*. 2007 Sep 7;27(5):829-41.
13. Tang D, Shi Y, Kang R, Li T, Xiao W, Wang H, et al. Hydrogen peroxide stimulates macrophages and monocytes to actively release HMGB1. *J Leukoc Biol*. 2007 Mar;81(3):741-7.
14. Treutiger CJ, Mullins GE, Johansson AS, Rouhiainen A, Rauvala HM, Erlandsson-Harris H, et al. High mobility group 1 B-box mediates activation of human endothelium. *J Intern Med*. 2003 Oct;254(4):375-85.
15. Inoue K, Kawahara K, Biswas KK, Ando K, Mitsudo K, Nobuyoshi M, et al. HMGB1 expression by activated vascular smooth muscle cells in advanced human atherosclerosis plaques. *Cardiovasc Pathol*. 2007 May-Jun;16(3):136-43.
16. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008 Mar;37(1):101-22.
17. Melmed S. *The pituitary*; 3rd ed. Elsevier; 2011
18. Al-Shraim M, Asa SL. The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: what is new? *Acta Neuropathol*. 2006 Jan;111(1):1-7.

19. Asa SL, Kovacs K. Pituitary pathology in acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992 Sep;21(3):553-74.
20. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu 2011
21. Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1980 Jan;12(1):71-9.
22. Nachtigall L, Delgado A, Swearingen B, Lee H, Zerikly R, Klibanski A. Changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jun;93(6):2035-41.
23. Herrmann BL, Mortsch F, Berg C, Weischer T, Mohr C, Mann K. Acromegaly: a cross-sectional analysis of the oral and maxillofacial pathologies. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011 Jan;119(1):9-14.
24. Lieberman SA, Bjorkengren AG, Hoffman AR. Rheumatologic and skeletal changes in acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992 Sep;21(3):615-31.
25. Ben-Shlomo A, Melmed S. Skin manifestations in acromegaly. *Clin Dermatol.* 2006 Jul-Aug;24(4):256-9.
26. van Haute FR, Taboada GF, Correa LL, Lima GA, Fontes R, Riello AP, et al. Prevalence of sleep apnea and metabolic abnormalities in patients with acromegaly and analysis of cephalometric parameters by magnetic resonance imaging. *Eur J Endocrinol.* 2008 Apr;158(4):459-65.
27. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994 Jul;41(1):95-102.

28. Barkan AL, Stred SE, Reno K, Markovs M, Hopwood NJ, Kelch RP, et al. Increased growth hormone pulse frequency in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989 Dec;69(6):1225-33.
29. Ron E, Gridley G, Hrubec Z, Page W, Arora S, Fraumeni JF, Jr. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer.* 1991 Oct 15;68(8):1673-7.
30. Dagdelen S, Cinar N, Erbas T. Increased thyroid cancer risk in acromegaly. *Pituitary.* 2013 Jul 9.
31. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jul;86(7):2929-34.
32. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Aug;83(8):2730-4.
33. Kannan S, Kennedy L. Diagnosis of acromegaly: state of the art. *Expert Opin Med Diagn.* 2013 Sep;7(5):443-53.
34. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly-2011 update: executive summary. *Endocr Pract.* 2011 Jul-Aug;17(4):636-46.
35. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May;94(5):1509-17.
36. De P, Rees DA, Davies N, John R, Neal J, Mills RG, et al. Transsphenoidal surgery for acromegaly in wales: results based on

stringent criteria of remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Aug;88(8):3567-72.

37. Ludecke DK, Abe T. Transsphenoidal microsurgery for newly diagnosed acromegaly: a personal view after more than 1,000 operations. *Neuroendocrinology.* 2006;83(3-4):230-9.
38. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol.* 2005 Mar;152(3):379-87.
39. Shimon I, Cohen ZR, Ram Z, Hadani M. Transsphenoidal surgery for acromegaly: endocrinological follow-up of 98 patients. *Neurosurgery.* 2001 Jun;48(6):1239-43; discussion 44-5.
40. Bates PR, Carson MN, Trainer PJ, Wass JA. Wide variation in surgical outcomes for acromegaly in the UK. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Jan;68(1):136-42.
41. Shimon I, Yan X, Taylor JE, Weiss MH, Culler MD, Melmed S. Somatostatin receptor (SSTR) subtype-selective analogues differentially suppress in vitro growth hormone and prolactin in human pituitary adenomas. Novel potential therapy for functional pituitary tumors. *J Clin Invest.* 1997 Nov 1;100(9):2386-9.
42. Arafat AM, Mohlig M, Weickert MO, Perschel FH, Purschwitz J, Spranger J, et al. Growth hormone response during oral glucose tolerance test: the impact of assay method on the estimation of reference values in patients with acromegaly and in healthy controls, and the role of gender, age, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Apr;93(4):1254-62.
43. Carmichael JD, Bonert VS, Mirocha JM, Melmed S. The utility of oral glucose tolerance testing for diagnosis and assessment of treatment

outcomes in 166 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Feb;94(2):523-7.

44. Colao A, Pivonello R, Grasso LF, Auriemma RS, Galdiero M, Savastano S, et al. Determinants of cardiac disease in newly diagnosed patients with acromegaly: results of a 10 year survey study. *Eur J Endocrinol.* 2011 Nov;165(5):713-21.
45. Mosca S, Paolillo S, Colao A, Bossone E, Cittadini A, Iudice FL, et al. Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: An appraisal. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 1;167(5):1712-8.
46. Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, Guerra E, Milone F, Savastano S, et al. Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Oct;63(4):470-6.
47. Hansen TK, Moller J, Thomsen K, Frandsen E, Dall R, Jorgensen JO, et al. Effects of growth hormone on renal tubular handling of sodium in healthy humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001 Dec;281(6):E1326-32.
48. Moller J, Jorgensen JO, Marqversen J, Frandsen E, Christiansen JS. Insulin-like growth factor I administration induces fluid and sodium retention in healthy adults: possible involvement of renin and atrial natriuretic factor. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000 Feb;52(2):181-6.
49. Rizzoni D, Porteri E, Giustina A, De Ciuceis C, Sleiman I, Boari GE, et al. Acromegalic patients show the presence of hypertrophic remodeling of subcutaneous small resistance arteries. *Hypertension.* 2004 Mar;43(3):561-5.
50. Kasayama S, Otsuki M, Takagi M, Saito H, Sumitani S, Kouhara H, et al. Impaired beta-cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000 May;52(5):549-55.

51. Ikeda T, Terasawa H, Ishimura M, Ochi H, Ohtani I, Fujiyama K, et al. Correlation between blood pressure and plasma insulin in acromegaly. *J Intern Med.* 1993 Jul;234(1):61-3.
52. Floras JS. Sleep apnea and cardiovascular risk. *J Cardiol.* 2014 Jan;63(1):3-8.
53. Nikkila EA, Pelkonen R. Serum lipids in acromegaly. *Metabolism.* 1975 Jul;24(7):829-38.
54. Tan KC, Shiu SW, Janus ED, Lam KS. LDL subfractions in acromegaly: relation to growth hormone and insulin-like growth factor-I. *Atherosclerosis.* 1997 Feb 28;129(1):59-65.
55. Arosio M, Sartore G, Rossi CM, Casati G, Faglia G, Manzato E. LDL physical properties, lipoprotein and Lp(a) levels in acromegalic patients. Effects of octreotide therapy. Italian Multicenter Octreotide Study Group. *Atherosclerosis.* 2000 Aug;151(2):551-7.
56. Twickler TB, Dallinga-Thie GM, Zelissen PM, Koppeschaar HP, Erkelens DW. The atherogenic plasma remnant-like particle cholesterol concentration is increased in the fasting and postprandial state in active acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Jul;55(1):69-75.
57. Boero L, Cuniberti L, Magnani N, Manavela M, Yapur V, Bustos M, et al. Increased oxidized low density lipoprotein associated with high ceruloplasmin activity in patients with active acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 May;72(5):654-60.
58. Boero L, Manavela M, Merono T, Maidana P, Gomez Rosso L, Brites F. 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.

59. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell*. 2001 Feb 23;104(4):503-16.
60. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011 May 19;473(7347):317-25.
61. Tabas I, Williams KJ, Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*. 2007 Oct 16;116(16):1832-44.
62. Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2010 Jan;10(1):36-46.
63. Frostegard J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med*. 2013;11:117.
64. Gonzalez MA, Selwyn AP. Endothelial function, inflammation, and prognosis in cardiovascular disease. *Am J Med*. 2003 Dec 8;115 Suppl 8A:99S-106S.
65. Drexler H. Factors involved in the maintenance of endothelial function. *Am J Cardiol*. 1998 Nov 19;82(10A):3S-4S.
66. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004 Jun 15;109(23 Suppl 1):III27-32.
67. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol*. 2002 Nov 21;90(10C):40L-8L.
68. Rubbo H, Trostchansky A, Botti H, Batthyany C. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. *Biol Chem*. 2002 Mar-Apr;383(3-4):547-52.

69. d'Uscio LV, Milstien S, Richardson D, Smith L, Katusic ZS. Long-term vitamin C treatment increases vascular tetrahydrobiopterin levels and nitric oxide synthase activity. *Circ Res*. 2003 Jan 10;92(1):88-95.
70. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Nov 1;26(5):1235-41.
71. Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, Burke GL, Herrington DM. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2007 May 8;115(18):2390-7.
72. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Johnson C, Polak JF, Post W, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*. 2009 Aug 11;120(6):502-9.
73. Gutierrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elizaga J, Lerman A, Fernandez-Aviles F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013 Nov;34(41):3175-81.
74. Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2003 Oct;170(2):191-203.
75. Mulvihill NT, Foley JB, Crean P, Walsh M. Prediction of cardiovascular risk using soluble cell adhesion molecules. *Eur Heart J*. 2002 Oct;23(20):1569-74.
76. Brevetti G, Marzullo P, Silvestro A, Pivonello R, Oliva G, di Somma C, et al. Early vascular alterations in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jul;87(7):3174-9.

77. Ronconi V, Giacchetti G, Mariniello B, Camilletti A, Mantero F, Boscaro M, et al. Reduced nitric oxide levels in acromegaly: cardiovascular implications. *Blood Press*. 2005;14(4):227-32.
78. Andersson IJ, Johansson ME, Wickman A, Bohlooly YM, Klintland N, Caidahl K, et al. Endothelial dysfunction in growth hormone transgenic mice. *Clin Sci (Lond)*. 2006 Feb;110(2):217-25.
79. van den Oord SC, Sijbrands EJ, ten Kate GL, van Klaveren D, van Domburg RT, van der Steen AF, et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2013 May;228(1):1-11.
80. O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J*. 2010 Jul;31(14):1682-9.
81. Muntendam P, McCall C, Sanz J, Falk E, Fuster V. The BioImage Study: novel approaches to risk assessment in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease--study design and objectives. *Am Heart J*. 2010 Jul;160(1):49-57 e1.
82. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Feb;21(2):93-111; quiz 89-90.
83. Colao A, Spiezia S, Cerbone G, Pivonello R, Marzullo P, Ferone D, et al. Increased arterial intima-media thickness by B-M mode echodoppler ultrasonography in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Apr;54(4):515-24.

84. Colao A, Marzullo P, Lombardi G. Effect of a six-month treatment with lanreotide on cardiovascular risk factors and arterial intima-media thickness in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2002 Mar;146(3):303-9.
85. Otsuki M, Kasayama S, Yamamoto H, Saito H, Sumitani S, Kouhara H, et al. Characterization of premature atherosclerosis of carotid arteries in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Jun;54(6):791-6.
86. Iacobellis G, Malavazos AE, Corsi MM. Epicardial fat: from the biomolecular aspects to the clinical practice. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011 Dec;43(12):1651-4.
87. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Nov;88(11):5163-8.
88. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation.* 2003 Nov 18;108(20):2460-6.
89. Xu Y, Cheng X, Hong K, Huang C, Wan L. How to interpret epicardial adipose tissue as a cause of coronary artery disease: a meta-analysis. *Coron Artery Dis.* 2012 Jun;23(4):227-33.
90. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res.* 2003 Feb;11(2):304-10.
91. Fazio S, Cittadini A, Sabatini D, Merola B, Colao AM, Biondi B, et al. Evidence for biventricular involvement in acromegaly: a Doppler echocardiographic study. *Eur Heart J.* 1993 Jan;14(1):26-33.

92. Lie JT. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J.* 1980 Jul;100(1):41-52.
93. Fazio S, Cittadini A, Biondi B, Palmieri EA, Riccio G, Bone F, et al. Cardiovascular effects of short-term growth hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jan;85(1):179-82.
94. Sacca L, Napoli R, Cittadini A. Growth hormone, acromegaly, and heart failure: an intricate triangulation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Dec;59(6):660-71.
95. Fazio S, Cittadini A, Cuocolo A, Merola B, Sabatini D, Colao A, et al. Impaired cardiac performance is a distinct feature of uncomplicated acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Aug;79(2):441-6.
96. Colao A, Baldelli R, Marzullo P, Ferretti E, Ferone D, Gargiulo P, et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jan;85(1):193-9.
97. Hradec J, Kral J, Janota T, Krsek M, Hana V, Marek J, et al. Regression of acromegalic left ventricular hypertrophy after lanreotide (a slow-release somatostatin analog). *Am J Cardiol.* 1999 May 15;83(10):1506-9, A8.
98. Ohtsuka G, Aomi S, Koyanagi H, Tsukui H, Tomizawa Y, Hashimoto A, et al. Heart valve operation in acromegaly. *Ann Thorac Surg.* 1997 Aug;64(2):390-3.
99. Rabkin E, Aikawa M, Stone JR, Fukumoto Y, Libby P, Schoen FJ. Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves. *Circulation.* 2001 Nov 20;104(21):2525-32.

100. Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema F, van der Wall EE, Morreau H, et al. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jan;89(1):71-5.
101. van der Klaauw AA, Bax JJ, Roelfsema F, Bleeker GB, Holman ER, Corssmit EP, et al. Uncontrolled acromegaly is associated with progressive mitral valvular regurgitation. *Growth Horm IGF Res.* 2006 Apr;16(2):101-7.
102. Strobel NA, Fassett RG, Marsh SA, Coombes JS. Oxidative stress biomarkers as predictors of cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2011 Mar 3;147(2):191-201.
103. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med.* 1989 Apr 6;320(14):915-24.
104. Stocker R, Keaney JF, Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev.* 2004 Oct;84(4):1381-478.
105. Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem.* 1997 Aug 15;272(33):20313-6.
106. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2009 Apr;27(2):120-39.
107. Kasai H. Chemistry-based studies on oxidative DNA damage: formation, repair, and mutagenesis. *Free Radic Biol Med.* 2002 Aug 15;33(4):450-6.
108. Tang D, Kang R, Zeh HJ, 3rd, Lotze MT. High-mobility group box 1, oxidative stress, and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2011 Apr 1;14(7):1315-35.

109. Anagnostis P, Efstathiadou ZA, Gougoura S, Polyzos SA, Karathanasi E, Dritsa P, et al. Oxidative stress and reduced antioxidative status, along with endothelial dysfunction in acromegaly. *Horm Metab Res*. 2013 Apr;45(4):314-8.
110. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jan 16;39(2):257-65.
111. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012 Jan;13(1):1-46.
112. Alexopoulou O, Bex M, Kamenicky P, Mvoula AB, Chanson P, Maiter D. Prevalence and risk factors of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus at diagnosis of acromegaly: a study in 148 patients. *Pituitary*. 2013 Feb 28.
113. Boero L, Manavela M, Gomez Rosso L, Insua C, Berardi V, Fornari MC, et al. Alterations in biomarkers of cardiovascular disease (CVD) in active acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Jan;70(1):88-95.
114. Topaloglu O, Sayki Arslan M, Turak O, Ginis Z, Sahin M, Cebeci M, et al. Three different non-invasive methods in the evaluation of subclinical cardiovascular disease in patients with acromegaly: epicardial fat thickness, aortic stiffness and serum cell adhesion molecules. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Oct 28.

115. Kartal I, Oflaz H, Pamukcu B, Meric M, Aral F, Ozbey N, et al. Investigation of early atherosclerotic changes in acromegalic patients. *Int J Clin Pract*. 2010 Jan;64(1):39-44.
116. Boysan SN, Kantarci F, Celik O, Mihmanli I, Gazioglu N, Kadioglu P. Atherosclerotic risk factors and premature atherosclerosis in acromegaly before and after 48 months of octreotide-LAR treatment. *Angiology*. 2012 Oct;63(7):522-7.
117. Salgado-Somoza A, Teijeira-Fernandez E, Fernandez AL, Gonzalez-Juanatey JR, Eiras S. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010 Jul;299(1):H202-9.
118. Baker AR, Harte AL, Howell N, Pritlove DC, Ranasinghe AM, da Silva NF, et al. Epicardial adipose tissue as a source of nuclear factor-kappaB and c-Jun N-terminal kinase mediated inflammation in patients with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jan;94(1):261-7.
119. Rajani R, Shmilovich H, Nakazato R, Nakanishi R, Otaki Y, Cheng VY, et al. Relationship of epicardial fat volume to coronary plaque, severe coronary stenosis, and high-risk coronary plaque features assessed by coronary CT angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2013 Mar-Apr;7(2):125-32.
120. Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, Kalsch H, Bauer M, Kara K, et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Apr 2;61(13):1388-95.
121. Aydin H, Toprak A, Deyneli O, Yazici D, Tarcin O, Sancak S, et al. Epicardial fat tissue thickness correlates with endothelial dysfunction and

other cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010 Jun;8(3):229-34.

122. Kaya H, Ertas F, Oylumlu M, Bilik MZ, Yildiz A, Yuksel M, et al. Relation of epicardial fat thickness and brachial flow-mediated vasodilation with coronary artery disease. *J Cardiol*. 2013 Dec;62(6):343-7.
123. Kocaman SA, Durakoglugil ME, Cetin M, Erdogan T, Ergul E, Canga A. The independent relationship of epicardial adipose tissue with carotid intima-media thickness and endothelial functions: the association of pulse wave velocity with the active facilitated arterial conduction concept. *Blood Press Monit*. 2013 Apr;18(2):85-93.
124. Cakir E, Dogan M, Topaloglu O, Ozbek M, Cakal E, Vural MG, et al. Subclinical atherosclerosis and hyperandrogenemia are independent risk factors for increased epicardial fat thickness in patients with PCOS and idiopathic hirsutism. *Atherosclerosis*. 2013 Jan;226(1):291-5.
125. Sengul C, Cevik C, Ozveren O, Oduncu V, Sunbul A, Akgun T, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness is associated with carotid intima-media thickness in patients with metabolic syndrome. *Echocardiography*. 2011 Sep;28(8):853-8.
126. Asik M, Sahin S, Ozkul F, Anaforoglu I, Ayhan S, Karagol S, et al. Evaluation of epicardial fat tissue thickness in patients with Hashimoto thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Oct;79(4):571-6.
127. Vilar L, Naves LA, Costa SS, Abdalla LF, Coelho CE, Casulari LA. Increase of classic and nonclassic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly. *Endocr Pract*. 2007 Jul-Aug;13(4):363-72.
128. Andreassen M, Vestergaard H, Kristensen LO. Concentrations of the acute phase reactants high-sensitive C-reactive protein and YKL-40 and of

interleukin-6 before and after treatment in patients with acromegaly and growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Dec;67(6):909-16.

129. Lin E, Wexler TL, Nachtigall L, Tritos N, Swearingen B, Hemphill L, et al. Effects of growth hormone deficiency on body composition and biomarkers of cardiovascular risk after definitive therapy for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Sep;77(3):430-8.

8. ÖZET

Akromegali Hastalarında Oksidatif Stres ve Kardiyovasküler Risk Belirteçlerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi

Kardiyovasküler hastalıklar akromegali hastalarında mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Akromegali hastalarında ateroskleroz gelişimi yönünde artan sayıda yayın olmasına karşın bu konu netlik kazanmamıştır. Oksidatif stres ve inflamasyon ateroskleroz patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızda kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan akromegali hastalarında kardiyovasküler risk belirteçleri, oksidatif stres ve inflamasyon parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran 39 akromegali hastası ve hastalara eşlik eden hastalıklarına ve risk faktörlerine eşleşecek şekilde kontrol grubuna 40 olgu dahil edildi. Hasta ve kontrol grubuna subklinik ateroskleroz belirteçleri olarak FMD, KİMK ve EYDK ölçümleri yapıldı. Oksidatif stres parametreleri, HMGB1, hs CRP, VCAM-1, ICAM-1, E-selektinin serum düzeyleri değerlendirildi. Çalışmamızda FMD akromegali hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük, KİMK ve EYDK akromegali hastalarında kontrol grubuna istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış bulunmuştur ($p < 0,05$, $p < 0,05$, $p < 0,001$, sırasıyla). AA ve KA grupları arasında ise fark tespit edilememiştir ($p > 0,05$). EYDK ile FMD arasında negatif korelasyon ($r = -0,24$, $p = 0,038$) ve KİMK ile EYDK arasında pozitif korelasyon ($r = 0,37$, $p < 0,01$)

bulunmuştur. Adımsal regresyon analizlerinde, FMD'yi etkileyen faktörler akromegali varlığı ve yaş, KİMK ve EYDK'nı etkileyen faktörler akromegali varlığı ve HT olarak tespit edilmiştir. İnflamasyon parametrelerinden hs CRP düzeyi akromegali grubunda daha düşük tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Çalışılan diğer ox-LDL, TAC, HMGB1, VCAM-1, ICAM-1, E-selektin düzeyleri arasında gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p > 0,05$). Akromegali hastalarında subklinik ateroskleroz belirteçleri olan FMD değerinde düşüklük, KİMK'da artış ve EYDK'da artış tespit edilmiş olması akromegali hastalarında subklinik aterosklerozun varlığını göstermektedir. Akromegali hastalarında ateroskleroz patogenezinde oksidatif stres, inflamasyonun etkisinin belirlenmesinin amaçlandığı çalışmamızda subklinik ateroskleroz belirteçleri ile oksidatif stres ve inflamasyon parametreleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Sonuçlar akromegali hastalarında ateroskleroz patogenezinde başka faktörlerin de etkin olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ile özellikle doku düzeyinde yapılacak çalışmalar akromegali hastalarında aterosklerozun patogenezinin belirlenmesinde aydınlatıcı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Akromegali, ateroskleroz, oksidatif stres, inflamasyon

9. SUMMARY

Investigation of The Relationship Between Oxidative Stress Parameters and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Acromegaly

Cardiovascular disease is the most important cause of mortality and morbidity in patients with acromegaly. The frequencies of cardiomyopathy, heart failure and valvular heart diseases have increased in acromegaly. But in the literature, there is controversial data regarding the development of atherosclerosis in patients with acromegaly. Oxidative stress and inflammation pathways are important in the pathogenesis of atherosclerosis. Recently, increased oxidative stress parameters have been reported in acromegaly. In this study, we aimed to investigate the role of oxidative stress, inflammation and cardiovascular risk factors in the pathogenesis of subclinical atherosclerosis in acromegaly. This study included patients diagnosed with acromegaly attending Gazi University Endocrinology and Metabolism Department. Thirty-nine patients with acromegaly enrolled into this study and patients were classified into two groups; active acromegaly and controlled acromegaly. Subjects without clinical evidence of acromegaly were enrolled as controls and matched by gender, age, body mass index, presence of hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia. Flow mediated dilatation (FMD), carotid intima media thickness (CIMT) and epicardial fat thickness (EFT) were measured as subclinical atherosclerotic parameters and serum levels of oxidative stress parameters, high mobility group box 1 protein (HMGB1), high sensitive CRP (hs CRP), vascular cellular adhesion molecule-1

(VCAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), E-selectin were evaluated. Significantly decreased FMD and increased CIMT and EFT were found in patients with acromegaly compared to control group ($p < 0,05$, $p < 0,05$, $p < 0,001$, respectively). We found a negative correlation between EFT and FMD ($r = -0,24$, $p = 0,038$), and positive correlation between CIMT and EFT ($r = 0,37$, $p < 0,01$). Presence of acromegaly and age were found to be the predictors of FMD and presence of acromegaly and HT were found to be the predictors of EFT and CIMT. Among inflammatory parameters, hs CRP levels were found to be decreased in acromegaly patients ($p < 0,05$). There were no significant difference for serum levels of oxidative stress parameters, HMGB1, VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin compared to control group ($p > 0,05$). Our results indicate that subclinical atherosclerosis measured with FMD, CIMT and EFT may exist in patients with acromegaly. Larger studies investigating the changes in oxidative stress and inflammation parameters at tissue level may help to clarify the pathogenesis of atherosclerosis in acromegaly.

Key words: Acromegaly, atherosclerosis, oxidative stress, inflammation

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	Çiğdem ÖZKAN
Doğum Tarihi	20.06.1980
Doğum Yeri	İstanbul
Yabancı Dili	İngilizce
Eğitim	Yandal Uzmanlık Eğitimi 03.01.2011- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD Uzmanlık Eğitimi Ekim 2005 – Ağustos 2010 Araştırma Görevlisi – Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Lisans Eğitimi 1998 – 2005 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce) Orta Öğretim 1991 – 1998 Samsun Anadolu Lisesi İlk Öğretim 1986– 1991 Samsun Gülsüm Sami Kefeli İlköğretim Okulu
Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği