



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKROMEGALİ HASTALARINDA, BÜYÜME HORMONU VE İNSÜLİN
BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-1 DÜZEYLERİ İLE METABOLİK
SENDROM KOMPONENTLERİ VE KARDİYOVASKÜLER RİSK
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİLMESİ**

Dr. Ümüt ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2015



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKROMEGALİ HASTALARINDA, BÜYÜME HORMONU VE İNSÜLİN
BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-1 DÜZEYLERİ İLE METABOLİK
SENDROM KOMPONENTLERİ VE KARDİYOVASKÜLER RİSK
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİLMESİ**

Dr. Ümüt ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Canan ERSOY

BURSA-2015

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	
Akromegali	1
Metabolik Sendrom	16
Kardiyovasküler Hastalık Risk Hesaplama Yöntemleri	24
Gereç ve Yöntem	27
Bulgular	28
Tartışma	34
Sonuç	43
Kaynaklar	44
Teşekkür	51
Özgeçmiş	52

ÖZET

Akromegali, hipofiz bezinde büyüme hormonu (BH) salgılayan adenomun neden olduğu nadir görülen bir hastalıktır. Eşlik edebilen komorbid durumların başında kardiyovasküler hastalıklar gelmektedir. BH artışı insülin direnci ile ilişkilidir. İnsülin direnci metabolik sendromun temelinde yatan sorun olup obezite, hipertansiyon, dislipidemi, glukoz intoleransı ve koroner arter hastalığı ile ilişkilidir. Biz bu çalışmada akromegali hastalarında BH ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) ile metabolik sendrom komponentleri ve kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Bu çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniği'nde akromegali tanısı ile takip edilmekte olan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Tanı anında tedavi almadan önceki BH, IGF-I, yaş, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, trigliserid (TG) ve glukoz değerleri incelendi. Framingham risk skorları hesaplandı. Metabolik sendrom kriterlerinin varlığı değerlendirildi.

Çalışmamıza 24'ü kadın, 29'u erkek 53 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 43 ± 12.6 yıl, BH'u 30.85 ± 59.6 ng/mL, IGF-I'i 865.28 ± 317.98 ng/mL idi. Hastaların demografik, antropometrik, hormonal ve biyokimyasal parametreleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında kadınlarda VKİ, total, LDL ve HDL kolesterol erkeklere göre anlamlı yüksekti. Cinsiyetler arasında Framingham risk skoru açısından anlamlı fark yoktu. Her iki cinsiyette yaş ve total kolesterol ile Framingham risk skoru arasında korelasyon saptanırken, yalnızca erkeklerde LDL Framingham risk skoru ile ilişkili bulundu. BH ile Framingham risk skoru ve metabolik sendromun komponentleri arasında korelasyon gösterilemedi.

Sonuç olarak, BH ve IGF-I'in kardiyovasküler hastalıkların patogenezindeki rollerinin netleştirilebilmesi için daha geniş hasta gruplarında daha uzun süreli izlem çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Akromegali, büyüme hormonu, insülin-benzeri büyüme faktörü-I, Framingham risk skoru, metabolik sendrom.

ABSTRACT

THE EVALUATION BETWEEN THE GROWTH HORMONE AND INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 LEVELS AND METABOLIC SYNDROME COMPONENTS AND CARDIOVASCULAR RISK IN ACROMEGALY PATIENTS

Acromegaly is a rare disease caused by the adenoma secreting growth hormone (GH) in the pituitary gland. The primary comorbid circumstances that accompany are the cardiovascular diseases. GH increase is related with the insulin resistance. The insulin resistance is the underlying problem for the metabolic syndrome and is related with the obesity, hypertension, dyslipidemia, glucose intolerance and coronary artery disease. The objective of this study is to evaluate the relation between the metabolic syndrome components and cardiovascular risk and GH and insulin like growth factor (IGF-I) in acromegaly patients.

The data of the patients who are followed with the diagnosis of acromegaly in the Polyclinic of Endocrinology and Metabolic Diseases in the Department of Internal Diseases of Faculty of Medicine of Uludağ University have been examined retrospectively. GH, IGF-I, age, body weight, length, body mass index (BMI), total cholesterol, high density lipoprotein (HDL) cholesterol, low density lipoprotein (LDL) cholesterol, triglyceride (TG) and glucose values prior to treatment during the diagnosis have been examined. Framingham risk score has been calculated. The existence of the metabolic syndrome criteria has been evaluated.

The study includes 53 patients in total, 29 of them are men and 24 of them are women. The average age of the patients are 43 ± 12.6 years old and their GH is 30.85 ± 59.6 ng/mL and IGF-I is 865.28 ± 317.98 ng/mL. When we compare the demographic, anthropometric, hormonal and biochemical parameters of the patients according to the gender, BMI, total LDL and HDL

cholesterol were significantly higher than the men. There were no significant differences in terms of the Framingham risk score between the genders. While there is a correlation between the age and total cholesterol and Framingham risk score for both genders, there is a relation between the LDL and Framingham risk score only in men. There is no correlation between the BH and Framingham risk score and metabolic syndrome components.

As a result, it is required to make longer period follow-up studies in the larger patient groups to clarify the roles of the BH and IGF-I in the pathogenesis of the cardiovascular diseases.

Keywords: Acromegaly, growth hormone, Insulin-like growth factor-1, Framingham risk score, metabolic syndrome.

GİRİŞ

1. Akromegali

Akromegali ilk defa 1886 yılında Fransız nörolog Pierre Marie tarafından tanımlanmıştır. Bu nedenle Marie hastalığı olarak da bilinir. Eski Yunanca'da "akros" ekstremite, "megale" büyük anlamına gelmektedir (1). Akromegali hipofiz bezinde büyüme hormonu salgılayan adenomun neden olduğu nadir görülen bir hastalıktır (2). İnsidansı milyonda 3-4/ yıl, prevalansı milyonda 40 ila 70'tir (3). Semptomların yavaş gelişmesine bağlı olarak tanıda genellikle 4-10 yıllık bir gecikme söz konusu olmaktadır. Cinsiyetleri eşit oranda etkilenmekte ve tanı en sık 4. dekatta konulmaktadır (1,2).

1.1. Büyüme Hormonu

Büyüme Hormonu'nun (BH) önemli düzenleyicileri, hipotalamik hormonlardır. Uyarıcı olan büyüme hormonu salgılatıcı hormon (BHRH) ve baskılayıcı olan somatostatindir. BH molekülü, 191 aminoasitten oluşan tek zincirli polipeptid bir hormondur. Yaklaşık %70'i 22 kD protein, %10'u 20 kD izoformu olarak ve dimerler veya sülfatlı ve glikosilatlı izoformlar olarak dolaşır, somatotrof hücrelerde sentezlenir, depolanır ve bu hücrelerden pulsatil bir şekilde salgılanır. BH salgılayan somatotroflar tüm pitüiter hücrelerin yaklaşık %35-45'ini oluşturmaktadır. Prolaktin ve BH ekspresyonu gösteren mammosomatotroflar her iki hormonu da salgılamaktadır (4). Somatotrof hücre, BH sekresyonuna aracılık eden BHRH ve BH sekretogogları için spesifik reseptörleri ve somatostatin (SST), reseptörlerinden subtip 2 ve 5'i eksprese eder (5, 6). Hipotalamik BHRH ve somatotropin release-inhibiting factor (SRIF) bağımsız dalgalanmalar şeklinde salgılanır ve diğer BH sekretogogları ile birlikte pulsatil BH salgılanması sağlar. BHRH seçici olarak BH gen transkripsiyonunu ve hormon salgılanmasını indükler ve diğer ön pitüiter ya da barsak hormonları üzerinde etki göstermez (7).

SRIF ise BH'un biyosentezi üzerine etkisi yoktur, bazal ve BHRH tarafından uyarılmış BH puls amplitudlarını ve frekanslarını baskılar. BHRH somatotrof mitotik aktivitesinin bir belirleyicisidir (8). Tonik olarak BHRH yükseldiği zaman bile, BH pulsatilitesi yok olamamaktadır, bu etkiden büyük ihtimalle hipotalamik SRIF'nün sorumlu olabileceği varsayılmaktadır.

SRI, BHRH puls'ları arasında bir ateşleme etkisi ile BH'nu bir yandan BHRH uyarısına sensitif hale getirirken, diğer taraftan doğrudan sinaptik bağlantılarla merkezi BHRH salgısını baskılamaktadır (8). BH hipotalamik SRIF'ü uyarıp salgılatırken. BHRH ve SRIF kendi salgılanmasını düzenler; BHRH, SRIF sekresyonunu başlatır. BH salgılanması aynı zamanda insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) tarafından da kontrol edilir. Bu mekanizma hipotalamik- pitüiter-periferel negatif geribesleme ilkesine dayanır. IGF-I hipotalamik SRIF sekresyonunu aktive ederek hipofizer BH gen transkripsiyonu ve salgılanmasını baskılar (8-11).

BH'nun salgısı, yavaş dalga uyku ile ilişkili bir şekilde, tipik olarak gece zirve yapar, bu yüzden BH 'nun pulsatil artışlar dışındaki zaman dilimlerinde ölçülemeyecek düzeylere geriler. Pulsatil salınım dışında normal BH düzeyleri 0,04 mcg/L'nin altındadır. Dolayısıyla, BH düzeylerini random serum örnekleme ile değerlendirilmesi önerilmez (12).

BH'nun dolaşımda iki çeşit bağlayıcı proteini mevcut olup bunlar sırasıyla yüksek ve düşük afiniteli proteinlerdir (GHBP). BH bağlayıcı proteinler, plazmadaki BH'nun salınımlarını baskılar. Aynı zamanda böbrek klerensini, BH'nun reseptörleriyle olan etkileşimini rol alarak BH plazma düzeylerini ve mevcut etkilerini ayarlarlar. BH, metabolik etkilerinin yanı sıra büyümede de önemli rol üstlenmektedir. BH, periferik reseptör aracılığı ile hücre içi sinyal yolağını aktive ederek, JAK/STAT yolağının da dahil olduğu fosforilasyon silsilesini aktifleştirir. BH reseptörü karaciğerde yaygın olarak bulunmakta iken kas, yağ dokusu ve bazı periferel dokularda nispeten daha az yoğunluktadır (8).

BH'nu hipofizden sentezlendikten sonra hedef etki yeri olan karaciğerde IGF-I yapımını aktive eder. Dolaşıma salınan IGF-I organ büyümesine aracılık yapar. Ayrıca lokal olarak da kemik, cilt, vasküler yatak

ve böbrek gibi birçok yerde üretilirler burada üretilen BH reseptörleri ve IGF-I sistemi bileşenleri parakrin/otokrin olarak etki ederek hücre farklılaşmasını ve büyümesini sağlarlar (13,14).

Açlık ve anoreksiya nevrozalı ya da kötü kontrollü diabetes mellituslu vakalarda IGF-I düzeyleri düşüktür, bu durum BH seviyelerinde artış ile sonuçlanır. Obezite vakalarında BH seviyeleri düşüktür ve BHRH cevapları körelmiştir, ancak genelde IGF-I seviyeleri normal sınırlardadır ve hatta IGF-I düzeyi vücut kitle indeksi arttıkça artmaktadır (12). İnsülinle oluşan hipoglisemi BH salgılanmasını uyarırken, hiperglisemi baskılar. Ancak kronik hiperglisemi BH'nu baskılamaz. Merkezi yerleşimli glukoreseptörler daha çok glukoz dalgalanmalarından etkilenir. Zengin proteinli gıdalar ve intravenöz amino asit replasmanı (lösin ve arjinin gibi) BH salgılanmasını aktifleştirmektedir. Serbest yağ asitlerinin plazmada artışı ise uyku başta olmak üzere, L-dopa ve egzersizin, BH salgısı üzerindeki etkilerini desensitize etmektedir (8, 15-17).

BH'nun anabolik etkileri IGF peptidleri aracılığı ile meydana gelmektedir. Bazı dokularda ise BH'nun IGF-I'den bağımsız etkileri vardır, ama hangi dokularda BH'nun IGF'den bağımsız etkilerini gösterdiği tam olarak henüz ortaya konamamıştır (8, 18). Bunun ile birlikte muhtemelen BH bağımsız etki gösterdiği potansiyel dokular ve etkileri başlıca şunlardır:

(1) Kas dokusunda aminoasit transportunun arttırılması, nitrojen retansiyonunda artış, yağsız doku artışı ve enerji tüketiminde artış,

(2) Yağ dokusunda akut insülin benzeri etkiler, takiben lipoliz artışı, lipoprotein lipaz inhibisyonu, hormona duyarlı lipazın uyarılması, glukoz transportunun azalması, lipogenezin azalması,

(3) Kemikte osteoklast diferansiyasyonu ve etkinliğinin uyarılması, osteoblast etkinliğinin uyarılması ve endokondral kemik oluşumu ile kemik kitlesinin artışı,

(4) Epifizde epifizyel büyümenin uyarılması (8, 19, 20).

IGF-I aracısız BH'nun büyüme üzerine direkt etkileri hayvan çalışmalarında incelenmiştir. Yapılan çalışmalar, IGF-I'in ve BH'nun büyümeyi tek tek bağımsız ve ortak düzenlediğini göstermiştir (21). İnsanda

BH'nun büyüme üzerine etkisi IGF-I'in temel aracılığı ile gerçekleşmektedir (22).

Erişkinlerde büyüme durmuş olmasına rağmen BH sekreyonunun devam ediyor olması, birtakım önemli metabolik fonksiyonlarda görev aldığını ortaya koymaktadır. BH'nun her ne kadar akut olaylarda geçici insülin benzeri etkileri gösterilmiş olsa da, BH'nun karaciğer ve periferik bölgelerdeki kronik etkisi anti insülin etki ile glukoz kullanımında azalma, lipolizde artışa sebep olur. BH endojen olarak insülin karşıtı etki göstermektedir. BH oral glukoz alımından 3-5 saat sonra artar; BH pikinden 2 saat sonra hiperinsülinemi ortaya çıkar. Çocuklardaki BH eksikliği sonucu açlık glukoz düzeyleri düşmüş, insülin duyarlılığı artmış, insülin salgılanması azalmış ve karaciğerden glukoz çıkışı baskılanmıştır. Bu çocuklarda BH replasman tedavisi sonrası açlık glukozu düzeyleri ve insülin salınımı artar ve karaciğer glukoz salınımı düzelir (8). Erişkinlerde meydana gelen BH eksikliği sonucu oluşan insülin yüksekliğine bağlı viseral yağ kitleleri artmıştır. Hiperinsülinemik bu durum insülin direncini düşürmüş, hiperinsülinemik öglisemik klemp çalışmalarıyla doğrulanmıştır (23).

Anabolik etkileri olan BH plazma üre düzeylerinde azalma, idrar nitrojen retansiyonu yaparak kas kitlesinde artışa neden olur. Hormona-duyarlı lipazı aktivasyonu ile trigliseritin serbest yağ asitlerine ve gliserole hidrolizini (lipoliz) hızlandırır, yağ asiti re-esterifikasyonunu azaltır. Yağ mobilizasyonunu artırarak yağ depolanmasını azaltır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda BH'nun böbrekte metabolize olması nedeniyle düzeyleri yüksektir. Bu hastalarda plazma glukoz yüklemesine cevap olarak paradoksik bir BH artışı gerçekleşir (8).

1.2. İnsülin-Benzeri Büyüme Faktörü

IGF-I'ler diğer adıyla somatomedinler, BH'nun bir dizi anabolik ve mitojenik etkilerine aracılık eden kısmen de BH'na bağımlı olan, bir peptid ailesidir (8). IGF-I'lerin, farklılaşma, apoptoz, neovaskülarizasyon, kemotaksis, proliferasyon ve hücreler arası matriks ekspresyonu gibi çeşitli hücresel süreçlerde temel görevleri vardır (24). Aminoasitleri %60 homolog olan IGF-I (70 aminoasit) ve IGF-II (67 aminoasit) olmak üzere iki ayrı formu

bulunmaktadır. IGF-I, insülin ile %50 benzerlik göstermektedir, yapısal bu benzerlik, insülinin IGF-I reseptörüne (IGF-IR), IGF-I'lerin de insülin reseptörüne bağlanabilmesini açıklamaktadır. IGF-I aracılığı ile insülin benzeri etkilerin birçoğu olmaktadır bunlar sırasıyla glukoz oksidasyonu, glukoz alımı, glikoliz, glikojen sentezi gibi etkilerdir (8, 25).

BH'nun IGF-I'in gen transkripsiyonunun temel düzenleyicisi olduğu düşünülmektedir (8). Yenidoğan IGF-I düzeyleri erişkin düzeylerinin yaklaşık %30-%50'si kadarı iken puberte döneminin başında erişkin seviyelerine gelir. Pubertede ise IGF-I değerleri erişkin serum düzeylerinin 2-3 katına kadar yükselir. Bu olay adolesan döneminin karakteristik bir bulgusu olan fizyolojik süreci yansıtır. Pubertal IGF-I artışı, gonadal steroidlerle alakalıdır. Gonadal steroidler bu dönemde hem BH, hem de direkt etki ile IGF-I artışı üzerinden etki eder (8, 26, 27). IGF-I düzeyleri 20 ile 30'lu yaşlardan sonra, yavaş ve devamlı bir şekilde azalır. Bu azalma ise, muhtemelen yaşlanma sürecindeki kas kitlesinde azalma, negatif nitrojen dengesi ve osteoporoz gelişiminden sorumludur. Bu olay yaşlanmada BH ve IGF-I gibi tedavi seçeneği olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür (8, 28). IGF-II düzeyleri ise yenidoğanda da erişkin düzeylerinin yarısı kadardır. Bir yaş civarında erişkin düzeylerine ulaşır, bundan sonrada genellikle de belirgin olarak değişikliğe uğramaz (8). IGF-II'ye göre IGF-I'in serum düzeylerinin BH'na daha çok bağımlı olması, BH'nun sekretuar paternlerindeki en küçük değişiklikleri daha iyi yansıtmasını sağlar. Fakat serum IGF-I düzeyi cinsel gelişim, yaş ve beslenme durumundan etkilenir. Bu durumda yaşa bağlı normal değerlerin oluşturulması önemlidir.

IGF-I ve IGF-II etkilerini, transmembrandaki tirozin kinaz reseptörler ailesinin bir üyesi olan IGF-IR aracılığıyla gerçekleştirir. IGF-I'in IGF-IR reseptörüne olan afinitesi IGF-II'den yaklaşık 2-15 kat daha fazladır (25). IGF'lerin etkileri insülinin aksine, bir grup yüksek afiniteli IGF-I bağlayıcı proteince (IGFBP-1'den -6'ya kadar) ayarlanır. Plazmadaki major IGFBP IGFBP3 dür (12). Bu proteinlerdeki disülfid bağları, IGF-I bağlama yetenekleri için önem arz etmektedir. IGFBP'ler dokularda ve serumda yaygın olarak dağılmıştır. IGFBP'ler IGF-I'ler üzerine, serum ve interstisyumda IGF/IGF-IR

etkileşimini, ligant yararlanımını ve yarı ömrünü düzenleyerek etkilerini gösterirler (29-32). IGFBP'ler, IGF-I bağlanmanın yanı sıra birçok başka fonksiyonları da olan biyoaktif maddelerdir. Bunlar arasında bazı dokularda büyümenin inhibisyonu, apoptoz indüksiyonu, büyümenin uyarılması ve bazı IGF-dışı büyüme faktörlerinin yönetimi bu etkiler arasındadır. Tüm bu etkilerin, IGFBP'lerin kendi reseptörlerine bağlanmaları ile oluşacağı bildirilmiştir (8, 33, 34).

1.3. Patogenez

Büyüme hormonu salgılayan pitüiter tümörler, pitüiter tümörlerinin %10-15'i oluştururlar (12). Akromegalili hastaların %95'inden fazlasında BH sekrete eden bir adenom mevcuttur (8, 35, 36). Adenomlar genellikle sadece BH salgılamakta iken, bazı adenomlar farklı hücre grupları ile PRL salgılayabilir (mikst adenom); ya da aynı hücre grupları hem BH hem de PRL salgılayabilir (Mammomatotrof hücreli adenom) (8). Plurihormonal tümörler BH yanında birçok başka hipofizer hormonları da sentezleyebilirler (37).

Prolaktin, somatotrop adenomların yaklaşık %40'ında salgılanır ve bazı hastalar hiperprolaktineminin neden olduğu amonere ve/veya galaktore gibi semptomlarla başvurabilirler (12). Hipotalamik ve hipofizer faktörler, somatotrof adenomun patogenetik yapısını etkilemektedir (38, 39). Belirgin mitotik aktivite, nükleer pleomorfizm ve invazyon gösterirken dahi tümörler çoğunlukla benign vasıftadır (12).

Adenomlar ghrelin, BHRH ve SRIF reseptörü ihtiva etmelerine rağmen, bu reseptörlerin aktive edici mutasyonları günümüze değin gösterilmemiştir (12, 40).

BH'nun gen ekspresyonu ve somatotrof hücrelerinin mitotik aktivitesi BHRH'un direkt etkisi ile gerçekleşir; bunun sonucunda somatotrof hücre hiperplazisi ve adenom meydana gelir. Ektopik BHRH'nun abdomen, toraks kökenli nöroendokrin tümörlerince ya da hipotalamus tarafından sekrete edilmesi somatotrof hücre hiperplazisi yada adenoma neden olur. Bu ise aşırı BH salgılanmasına neden olarak akromegalinin klinik belirtilerini ortaya çıkarır (41). Adenomların patogenezinde endojen BHRH'un esas rol aldığı bilinmekle birlikte, BH salgılayan mikroadenomların cerrahi olarak total

eksizyonu sonrasında genel olarak kür sağlanması, postoperatif nüks oranlarının genel olarak düşük olması, hipotalamik fonksiyonun bu hastalarda bozuk olmadığını düşündürmektedir (12, 42).

Akromegalide bazal BH düzeyleri genellikle yüksek olmasına karşın, BH'nun pulsatil salgılanma şekli bozulmamıştır ve noktürnal BH artışı korunmuştur (43).

Pitüiter tümörlerin çoğu monoklonaldır; ancak hormonal stimülasyon somatik mutasyon için predispozan bir faktör olabilmekte ve hormonal çevrede tümöral büyüme üzerinde etkili olabilmektedir. Bir grup (%35-40) somatotrop adenomunda, Gs alfa-subunit genindeki aktivasyon mutasyonunun, iki aminoasit (arg 201 ve glu 227) yer değiştirmesi ile sonuçlanmasının gösterilmesi, somatik mutasyonların pitüiter tümör gelişimine neden olduğu kavramını destekleyen bir bulgudur. Her iki mutasyon da Gs alfa subunitinin devamlı bir şekilde adenil siklazı aktive etmesine neden olmaktadır. Artmış intrasellüler siklik adenzin monofosfat (AMP) düzeyleri hücre çoğalmasına ve BH yapımında artışa neden olmaktadır. Ras, Rb ve p53 gibi diğer onkogenlerdeki mutasyonlar pitüiter tümörlerinde nadirdir. Bu nedenle birçok pitüiter tümördeki somatik defektlerin doğası halen bilinmemektedir. Bunun yanında akromegaliye neden olabilecek nadir gözlenen üç tip genetik yatkınlık tanımlanmıştır. McCune Albright sendromlu hastalar özellikle over kemik ve tiroid gibi dokularda tipik anormalliklerin yanı sıra nadiren pitüiter tümörü de geliştirirler. McCune Albright sendromu da Gs alfa subunitinde oluşan mutasyonlar sonucu gelişmektedir. Ancak McCune Albright 'ta gelişen somatik mutasyonlar gelişimin erken evrelerinde olmaktadır ve bu nedenle sadece pitüiter dokusu değil çok sayıda doku etkilenmektedir. Multipl endokrin neoplazi tip 1'de (MEN-1) pitüiter tümörlerine yatkınlık otozomal dominant bir şekilde geçiş gösterir ve paratiroid ile pankreas tümörleriyle birlikte ortaya çıkarlar. Ailesel izole pitüiter adenomu sendromu penetransı düşük ya da değişken olan otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Tümör süpresör geni olan "aryl hydrocarbon receptor –interacting protein" (AIP) de germline mutasyon mevcuttur. Bu mutasyonlar yaygın olarak BH ve PRL

salgılayan tümörler olmak üzere ailesel izole pitüter adenom ailesindeki bireylerin 1/3'ünde görülmektedir.

1.4. Klinik Özellikler

Akromegalideki klinik tablo, ya hipofizdeki kitlenin santral basınç etkilerine ya da aşırı salgılanan BH ve IGF-I'in periferik etkilerine bağlıdır. Akromegali hastalarında hipofiz lezyonların çoğu makroadenom olduğu için (>%65), başı bulguları özellikle en sık başvuru sebebidir (8). Erken çocukluk ya da bebeklik döneminde asidofilik kök hücre adenomları ve somatotrof hiperplazisi jigantizme yol açabilir; BHRH'un erken aşırı salgılanması ya da hipofizdeki hücre farklılaşma bozukluğu bu tabloya yol açabilir (44, 45).

Büyüme hormonu fazlalığına bağlı akrall yumuşak doku büyümesi ve metabolik fonksiyonlara olan etkileri yıllar içinde sinsi olarak meydana gelir.

Sinsi başlangıç ve net olmayan semptomatoloji nedeni ile tanı koymada, ortalama 9 yıl kadar geç kalındığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (46, 47). Hastaların bir çoğu ortopedik, dental, romatolojik ya da kardiyak şikâyetlerin araştırılması için ilgili polikliniklere başvururlar (8). Başvuru anında hastaların %98'inde akrall büyüme, %70'inde ise aşırı terleme bulunur (47). Tüm bunlara rağmen, birçok seride hastaların çok azının bu şikâyetlerle başvurduğu ortaya konmuştur (8). Yumuşak dokudaki ve metabolik dengedeki birçok değişiklik hormonal kontrolün sıkı yapılması ile geri döndürülebilmektedir. Kemik değişiklikleri, santral uyku apnesi ve hipertansiyon ise genellikle geri dönüşümsüzdür. Akromegalinin karakteristik klinik özellikleri arasında kürek vari eller, iri toplu dudaklar ve burun, frontal bombelik sayılabilir. Kemikler, dil, tükürük bezleri, kalp, tiroid, dalak ve karaciğer büyümesi generalize viseromegalinin bulgularıdır. Şapka, ayakkabı ve yüzük numarasındaki artış sık gözlenen bulgulardır (8). BH'nun aşırı salgılanması ile oluşan ilerleyici akrall değişiklikler, epifiz kapanmasından önce başlarsa, yüz hatlarında kabalaşma ve iskelet anormalliklerine sebep olabilir.

Prognatizm ile mandibula aşırı büyümesi, dişlerde ayrılma, çene maloklüzyonu, maksiler genişleme, iri burun, kaba ve yağlı cilt bu özellikler arasında sayılabilir (48, 49). Kalın dudaklar, makroglossi, prognatizm ve

hipertrofik burun yapıları havayolu tıkanıklığına yol açarlar. Larinks mukozasındaki değişiklikler, trakea kalsifikasyonu, kıkırdak hipertrofisi ve krikoaritenoid eklem düzensizlikleri; vokal kord yapışıklığına, larinks stenozu ve ses kalınlaşmalarına sebep olabilir. Orofarenkstekteki bu değişiklikler yüzünden acil entübasyon gerektiren durumlarda zorlanılabilir; trakeostomi açılmasına gidilebilir. Yüksek BH ve IGF-I değerleri santral uyku apnesine de neden olabilir. Havayolu obstrüksiyonu ve santral solunum depresyonu paroksizmal gündüz uykularına (narkolepsi), uyku apnesine, horlamaya neden olur. Günlük eklem hareketlerin kısıtlanması hastaların yarıya yakınında meydana gelir. Hastaların yaklaşık %70'inde artropati görülür; kıkırdak kalınlaşması hipermobilete ve eklem şişliği şeklinde ortaya çıkar; eklem bozuklukları remisyon sonrası bile genellikle kalıcı olur (50). Periartiküler fibröz doku kalınlaşması, sinir sıkışmasına, deformiteler ve eklem sertliğine neden olabilir. Mono ya da poliartiküler artritler şeklinde lumbosakral eklemler, kalça, diz, omuz, el ve ayak bilekleri etkilenirler, ancak eklem efüzyonları seyrek görülür (51). Osteoartrit gelişebilir. Spinal tutulum, osteofit oluşumları, disk aralıklarında genişleme ve vertebra ön-arka boyutunda artışı ile beraberdir; dorsal kifoz gelişebilir. El bileğindeki yumuşak doku genişlemesine sekonder yarıya yakın hastada karpal tünel sendromu gelişebilir. Sinir kompresyonuna bağlı periferik akroparesteziler ve simetrik periferik nöropati gözlenebilir ve diyabetik nöropatiden ayırt edilmelidir. Dokularda glikozaminoglikan depolanması ve bağ dokusu kollajen üretimi artışına bağlı olarak aşırı terleme ve kötü kokulu yağlı cilt sık görülen erken bulgulardandır. Bunun yanında nazolabial kıvrım kalınlaşması, yüz kırışıklığı, vücut kıllarında kalınlaşma görülebilir (2).

Semptom veren kalp hastalığı, yaklaşık %20 hastada bulunmakta aynı zamanda morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden biri olmaktadır. Hormonal aktif akromegali hastalarının yaklaşık %50'sinde hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi vardır. Normotansif akromegali hastalarının yarısında da sol ventrikül hipertrofisi tespit edilmiştir. Erken ya da hafif kardiyomegali vakalarında da kalp yetmezliği ortaya çıkabilir. Miyokard hipertrofisi, miyokarttaki lenfosit infiltrasyonları ve interstisyel fibrozis, subklinik sol

ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğuna zemin hazırlayabilir. Elektrokardiyografide dal blokları, T dalgası, ST segment değişiklikleri ve aritmiler hastaların yaklaşık yarısında izlenebilir (2). Akromegalideki ölümlerin yaklaşık %60'ından kardiyovasküler hastalıklar sorumludur ve tanı anındaki kardiyovasküler hastalık varlığı, yüksek mortaliteye işaret eder (2, 52). Fiziksel deformitelerin sonucu olarak duygudurum değişiklikleri, depresyon görülebilir. Proksimal myopati, glokom, egzoftalmus oluşabilir (2).

Akromegalide eşlik eden kolon polipi sıklığı yüksek olmasına rağmen, akromegali ile kanser gelişimi arasında net bir neden-sonuç ilişkisi ortaya konulmamıştır. Bu yüzden tanı anı ve tanıdan 3-4 yıl sonra tarama amaçlı kolonoskopi yapılması önerilmektedir. Kolon kanserindeki mortalite oranı daha çok BH düzeyleri ile ilişkilidir (2, 53).

Serum prolaktin düzeylerindeki artışlar direkt basıya bağlı olabileceği gibi, tümörün kendisi de hormon salgılayabilir. Hastaların yaklaşık %30'u hiperprolaktinemi ile ilişkili klinik bulgu verir. Serum prolaktin düzeyleri normal bile olsa, bazı hastalardaki BH yüksekliği galaktore yapabilir. Tümör, kitle etkisi ile panhipopitüitarizm'e yol açabilir. Bu durumda amenore, impotans, % 20 oranında olgularda adrenal ve tiroid yetmezliğine sebep olabilir (2).

BH'nun insülin karşıtı etkisi sonucunda glukoz intoleransı ve DM gelişebilir. Hipertrigliseridemi, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gelişebilir. Bu değişiklikler tedavi ile geri döndürülebilir (2). Akromegalide toksik ya da ötiroid guvadır, graves, diffüz ya da nodüler guvadır hastalığı şeklinde tiroid patolojileri gelişebilir. Bu durumlarda MEN-1 sendromunun ayırıcı tanısını yapmak gerekebilir (2).

1.5. Tanı

Akromegali tanısı klinik ve biyokimyasal sonuçlar ile birlikte değerlendirilerek konulmalıdır. Akromegalide ilk tanı klinik şüphe ile başlar, serum IGF-I değerinin ölçümü ilk aşama olmalıdır. IGF-I seviyesinin normalliği büyük ölçüde akromegali tanısını dışlar. Yaş ve cinsiyet göz önüne alınarak IGF-I değerlendirilmelidir. Bunun yanında IGF-I düzeyleri hipotiroidizm, kötü kontrollü tip 1 diyabet, malnutrisyon, östrojen kullanan hastalarda, karaciğer ve böbrek yetersizliği olan hastalarda yalancı yüksek

çıkabilir. Random BH ölçümü akromegali tanısında genellikle anlamlı kabul edilmez. BH diurnal ve pulsatif bir salınım gösterir. Stres, egzersiz, uyku gibi pek çok olaydan sekresyonu değişmektedir. IGF-I yüksekliği daima BH düzeyinden daha yüksek bulunur. Bunun iki temel sebebi vardır. Birincisi BH salınımının daha çok dalgalı seyir izlemesi, ikincisi ise BH'nun en majör IGF-I bağlayıcı protein olan IGF-I bağlayıcı protein 3'ün (IGFBP-3) salınımını arttırmasıdır. IGF-1 ve BH ölçümünde kullanılmakta olan kitlerin hala güvenilir bir standardizasyonu yapılamamıştır. Halihazırda yeterli popülasyon verisi bulunmamaktadır (3). BH assaylerinin yorumunu geliştirmek için Dünya Sağlık Örgütü'nün [World Health Organisation (WHO)] uluslar arası standardının kullanılması önerilmekte, sonuçların mcg/L cinsinden verilmesi tavsiye edilmektedir (3).

1.5.1. Oral Glukoz Tolerans Testi

Akromegalide tanı koymada en spesifik dinamik testtir. Bazal BH çok duyarlı yöntemlerle ölçüldüğünde $1\mu\text{g/L}$ 'den yüksek ise ve IGF-I in yaşa göre yüksek değerleri varsa hastaya oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmalıdır. Bu test oral 75 g glukozun verilmesi ve büyüme hormonu ile glukoz değerlerinin 0., 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda ölçümü esasına dayanır. Akromegali tanısında OGTT sırasında, en düşük BH değeri $1\mu\text{g/L}$ 'den daha yüksek bulunur. Akromegali hastalarının %85'inde glukoz yüklemesi sonrası BH düzeyleri $2\mu\text{g/L}$ 'nin üzerinde tespit edilmektedir. Cerrahi tedavi sonrası OGTT testi BH sentezinin değerlendirilmesinde altın standart iken, medikal tedavi sonrası o kadar etkili olduğu gösterilememiştir. Bu tip hastalarda hem glukoz sonrası, hem de bazal IGF-I ve BH düzeyleri arasında diskordans olduğu tespit edilmiştir. OGTT sırasında BH baskılanması sadece akromegali için spesifik değildir. Aynı zamanda puberte, karaciğer ve böbrek hastalıkları, gebelik, diabetes mellitus ve anoreksia nervosa'da yetersiz BH supresyonu görülebilir. Akromegali tanısı için OGTT sonuçlarıyla birlikte mutlaka serum IGF-I değerleri ve klinik bulgular da göz önüne alınmalıdır (3).

1.5.2. Radyolojik Değerlendirme

Kafatası röntgen filmi günümüzde görüntüleme amaçlı sık kullanılmayan posterior klinoid proçesteki defekti gösterebilir. Hipofiz fossasında büyüme ve balonlaşma görülür, bunun yanında frontal sinüslerin artmış büyüklüğü ve kemik yapılar da kalınlaşma görülür. Hipofizdeki kitlenin varlığını daha detaylı analiz etmek için bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans görüntüleme (MRI) ile değerlendirmelidir. Sellanın görüntülemesinde en üstün yöntem MRI'dır. MRI'nın avantajı kontrast maddenin zararlı etkilerine maruz kalmadan 2 mm'ye kadar küçük lezyonları T1 ağırlıklı görüntülerde doğru bir şekilde anterior ve posterior hipofizi, optik kiazmayı ayrıntılı şekilde değerlendirmeye olanak sağlamasıdır (54). Akromegaliklerde tanı anında %70'den fazla sıklıkla suprasellar bölgeye kavernoöz sinus ya da dorsal bölgeye uzanan makroadenom (çapı >10 mm) vardır.

1.5.3. Nöro-oftalmolojik Değerlendirme

Akromegali düşünülen her hastada mutlaka yapılmalıdır. Kitlenin bası etkisini göz önüne alarak hastalarda görme alanının değerlendirilmesi yapılmalıdır. Optik atrofi, retinal ven tıkanıklığı ve papilla ödemi ni dışlamak için hastaların funduskopi ile değerlendirilmesi zorunludur (3).

1.6. Tedavi

Akromegali hastalarında uygulanacak tedavide hipofizdeki kitlenin tedavisi ve bası bulgularının ortadan kaldırılması, BH ve IGF-I'nin aşırı salgılanmasının önüne geçilmesi, uzun vadede hipersomatotropizmin klinik sekellerinin önüne geçilmesi, yandaş hastalıkların tedavisi, hipofiz hormonal fonksiyonlarının korunması ve rekürensini önüne geçilmesi amaçlanmalıdır. Mortalite oranını azaltmak, BH seviyesinin sıkı kontrolü ile mümkündür. Kan BH düzeyinin, OGTT sonrası 0,1 mcg/L'nin altında tutulması, serum IGF-I düzeylerinin yaş ve cinsiyete uygun aralık değerlerinde olması sağlanmalıdır (2). Benimsenen tedavi yaklaşımı mikroadenomu olan, makroadenomu olupta tamamen rezeke edilebilecek kitlesi olan veya görme bozuklukları gibi bası semptomları bulunan kişilerde, adenomların transsfenoidal cerrahi yöntemle çıkarılmasıdır. Adenomları tamamen çıkarılamayacak, olan

olgularda, cerrahi açıdan riskli hastalar ile cerrahi tedavi istemeyenlerde ve nüks olgularda tedavide uzun etkili samotostatin analogları kullanılabilir. Optik kiazma basısı olan ve kiazmaya bitişik olan makroadenomlar cerrahi olarak dekompresye edilmelidir, cerrahi sonrası remisyonu sağlamak için medikal tedavi ile idamesi yapılmalıdır (12).

1.6.1. Cerrahi Tedavi

Akromegalik her hastada tedavi ilk seçenek cerrahi tedavi olarak düşünülmelidir. Bası bulguları, çift görme şikayeti veya görme kaybı olan hastalarda acil cerrahi tedavi endikasyonu vardır (3). Başarılı cerrahi sonrası, preoperatif bası etkileri ortadan kaldırılmalı, tümör dokusu tamamen çıkarılırken, ön hipofiz hormon fonksiyonlar mümkün olduğunca korunmalıdır. Cerrahi ekibin tecrübesi ile birlikte adenomun sella içinde sınırlı olması, boyutunun küçük olması, preoperatif BH düzeylerinin 40 ng/mL'nin altında olması cerrahi operasyonun başarısını artırır. Tümörlerin rezeksiyonunda kullanılan endoskopik transnazal cerrahi, daha az invaziv olması ile hipofiz cerrahisinde ümit vadeden bir girişimdir (2).

Cerrahi tedaviden sonra, kliniğin düzelmesi günler içinde görülebilir. Küratif adenom rezeksiyonundan sonraki bir saat içinde BH değerleri normale geriler. Post-operatif kürün değerlendirilmesi için en doğru zamanlama postop 3. ay olarak kabul edilmektedir. Serum IGF-I düzeyleri genel olarak cerrahi sonrası 7-10 gün ila 3 ay arasında stabilize olur, fakat cerrahi işlem sonrası 12. aya kadar normal değerlere gelmesi gecikebilir. Mikroadenomların %70'inde cerrahi tedavi sonrasında biyokimyasal kür sağlanabilmekte iken, makroadenomu veya invaziv adenomu olan hastaların %50'sinde postop BH aşırı salgılanması devam etmektedir. Akromegalik hastalarda, cerrahi girişimden önce ve hemen sonra hipotalamik-hipofiz-adrenal aksın ve posterior hipofiz fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekmektedir. Gonadal aksların ve tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesi ise operasyonda sonra 4.-12. haftalarda yapılabilir. Parsiyel yetmezlikleri değerlendirmek için dinamik testler yapılabilir. Akromegali hastalarında remisyona cerrahi girişim sonrası 3. ayda bazal BH, IGF-I ve OGTT ile BH supresyon testleri ile değerlendirilir. Cerrahi olarak tedavi olan akromegali

hastalarının biyokimyasal kontrolü; cinsiyete ve yaşa göre OGTT sonrası BH <1 mcg/L ve normal IGF-1 değerleri olması olarak tanımlanır.

1.6.2. Medikal Tedavi:

Akromegali hastalarında cerrahi tedavi ile istenilen düzeylere gerilemeyen BH ve IGF-1 düzeyleri tespit edildiğinde medikal tedavide geçilmektedir. Medikal tedavide;

- Somatostatin analogları (SRL)
- Dopamin agonistleri (DA)
- BH reseptör antagonisti tercih edilen ilaçlardır

Somatostatin analogları; BH aşırı salgılanmasını doğal somatostatine göre 45 kata kadar daha fazla baskılayan ilaçlardır. Octreotid, lanreotid ve pasireotid olmak üzere üç farklı gruptur. Octreotid 6 aylık tedaviyi takiben hastaların %50'sinde BH değerlerini 5 ng/mL'nin altına çeker. IGF-I seviyeleri ise akromegali hastalarının %70'inde normal değerlere geriler. Uzun etkili octreotid formları, her 28 günde bir intramüsküler uygulandığında hastaların %70'inde BH değerleri normale dönerken, %60-70'inde ise IGF-I normal değerlerine döner. Octreotid tedavisi ile; parestezi, yumuşak doku şişliği, baş ağrısı ve uyku apne sendromu gibi klinik bulgularda, yüksek kan basıncında, sol ventrikül duvar kalınlıklarında ve efor kapasitesinde düzelme gösterilmiştir. Lanreotid yavaş salınım özelliği ile uzun etkili depo preparatları akromegalik hastaların %60'ında BH' nu 2/3'ünde IGF-I düzeylerine normal değerlere döndürmektedir. Preoperatif BH salgılayan makroadenomlarda octreotid tedavisi hastaların %30 unda tümör boyutunda %20-%50 arasında küçülme sağlayarak cerrahi tedavinin başarısını arttırmaktadır. Bazı akromegali hastalarında ise, SRL'na klinik yanıtta rezistans gelişebilir. SRL alan hastalarda karın ağrısı, malabsorptif diareye ve bulantı geçici olarak görülebilir. Bunun yanında safra çamuru ve safra taşı oluşumunu artırırlar. SRL tedavi takibinde OGTT kullanılmaz. SRL ve DA alan hastalar daha çok BH ve IGF-I düzeyi ile takip edilmektedir. Akromegalide henüz faz 2 çalışmaların devam ettiği ve klinik kullanıma girmeyen Pasireotide yeni geliştirilmiş bir somatostatin analogudur. Octreotid ve lanreotid somatostatin reseptör (SSTR) 2'ye bağlanmakta iken, bazı adenomlarda SSTR5

ekspresyonu dominattır. Pasireotide ise SSTR5 aktivitesi yüksek olan reseptörleri hedef almakta olup, rezistans gelişen olgularda kullanımı önerilmektedir (3).

Büyüme hormonu reseptör antagonisti; Pegvisomant, somatostatin analoglarına yanıt alınamayan ve IGF-I normal değerleri elde edilemeyen akromegalik hastalarda kullanılabilir. BH reseptör blokörüdür, etkisini direkt olarak göstermekte ve IGF-I düzeylerini düşürmektedir. Klinik çalışmalarda hastaların %90'ında 10-20 mg/gün pegvisomant subkutan enjeksiyonlarının IGF-I düzeylerini düşürdüğü gözlemlenmiştir. 4-6 haftada aralıklarla IGF-I düzeyi ile tedavi etkinliği kontrol edilir, gerekirse doz maximum 30 mg olacak şekilde 5 mg yükseltilir. Pegvisomant kullanan hastaların karaciğer fonksiyon testleri tedavinin ilk altı ayında her ay, daha sonra altı ayda bir kontrol edilmelidir. Tümör boyutunda %2-3'lük artış yapabilmesi nedeniyle uygulanan olgularda en az yılda bir MRI ile hipofiz bezi değerlendirilmelidir. Pegvisomant tedavisinin maliyeti, enjeksiyon bölgesinde veya uzak bölgelerde lipohipertrofiye sebep olması günlük enjeksiyon yapılması, adenom boyutunu küçültmemesi kullanımını sınırlamaktadır (3).

Dopamin agonistleri; Selektif dopamine 2-reseptör agonisti kabergolin, akromegalik hastaların %35'inde IGF-I düzeylerini 300 ng/ml'ye kadar düşürebilmektedir. Bunun ile birlikte dopamin agonistlerinin etkisi, BH reseptör antagonistlerine ve somatostatin analoglarına göre daha azdır. Somatostatin analogları ile kombine tedavide kullanımları önerilir. Dopamin agonistleri akromegali ile birlikte aynı zamanda hiperprolaktinemi tedavisinde de kullanılır. Hastaların yarısının tümör boyutunda küçülme olduğu gösterilmiştir. Dopamin agonistlerinin yan etkileri, başağrısı, ortostatik hipotansiyon ve gastrointestinal yakınmalardır.

1.6.3. Radyoterapi

Radyoterapi ameliyat ve medikal tedavi ile BH ve IGF-I düzeylerinde istenilen azalmanın sağlanamadığı hastalarda kullanılır. Radyoterapi ile tümör boyutunda da küçülme tespit edilirken, bu etkinin ortaya çıkması 1-2 yılı bulabilmektedir. Konvansiyonel fraksiyone radyasyon tedavisinin tedavi etkinliği 10-20 yıla kadar uzayabilmektedir. Proton beam, gamma knife ve

Linac gibi sistemler ile daha yüksek radyasyon, lokal olarak hipofiz adenomu üzerine uygulanabilmektedir. Adenom ile optik sinir ve kiazma arasındaki mesafe 3 mm'den daha fazla olduğunda stereotaktik yöntemler kullanılabilir, radyoterapi tedavisi sonrası uzun vadede hastaların hemen tamamında hipopituitarizm gelişebilmektedir. Gamma knife radyocerrahi yöntemi ile tek doz uygulama yapılmaktadır. Hastaların sadece %30'unda hipofiz hormon eksikliği gelişmekte, daha hızlı hormon kontrolü sağlanmaktadır. Radyoterapi işlemine sekonder olarak malign tümör ve radyasyon nekrozu gelişebilir. Tedavi sonrasında daha nadir olarak görme kaybı gelişebilmektedir. Radyoterapi tedavisi alan hastaların yaşam boyu hipofiz hormon fonksiyonlarının takip edilmesi gerekmektedir.

2. Metabolik Sendrom

1988'de Reaven tarafından Sendrom X adıyla tanımlanan, metabolik sendrom güncel tıpta gittikçe önem kazanan ve hakkında en çok araştırma yapılan ve inceleme yürütülen konularından biridir (55). Polimetabolik sendrom, insülin rezistans sendromu, uygarlık sendromu ve ölümcül dördü olarakta adlandırılmaktadır. Metabolik sendrom; abdominal obezite, yüksek kan basıncı, aterojenik dislipidemi (düşük, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve yüksek trigliserid (TG) düzeyi), yüksek kan şekeri değerleri ile ortaya çıkmaktadır (56, 57). Metabolik sendromun temelinde insülin direnci yer almaktadır ve komponentlerinin tümü insülin direnci ile ilişkilidir. Metabolik sendromun hem kendisi hem de komponentlerinin her biri tek başlarına kardiyovasküler komplikasyonları arttırmaktadır (55). Protrombotik ve proinflatuvar bir süreçtir (57).

Amerikan popülasyonunu temsil eden kurumsal olmayan bir grubun kesitsel sağlık araştırması olan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı- Yetişkin Tedavi Paneli III'te (National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel (NCEP ATP III)) açıklanan metabolik sendroma her 4 kişiden birinde rastlandığı, kadın ve erkeklerde görülme sıklığının eşit olduğu gösterilmiştir (58). NCEP yeni kılavuzunun önerdiği kriterlerin

uygulanması ile, Onat ve arkadaşlarınca yapılan Türk Erişkinlerde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında; metabolik sendromun Türkiye’de 30 yaş ve üstü popülasyonun yaklaşık %37’sinde yani 9,1 milyon erişkinde görüldüğü sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada Türkiye’deki koroner arter hastası olgularının yaklaşık %53’ünde metabolik sendrom tespit edilmiştir (59). 2004 yılında tamamlanmış ve 2005 yılında İstanbul’da gerçekleştirilen 2. Metabolik Sendrom Sempozyumu’nda sonuçları duyurulan yaklaşık 4264 kişinin katıldığı Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) çalışmasının sonuçlarına göre, Türkiye’de erişkinlerde metabolik sendrom görülme sıklığı yaklaşık %33,9 olarak bulunmuştur, kadınlarda erkeklere göre oransal olarak daha sık karşılaştığı, ileri yaşlarda ise her iki cinsiyette de metabolik sendrom görülme sıklığının eşit oranda arttığı tespit edilmiştir.

Metabolik sendromda tespit edilen patolojiler tanımlanmış olmasına rağmen, tanı kriterleri açısından tam bir standart ortaya konamamıştır (60). Günümüzde yaygın olarak kabul edilen tanı kriterleri NCEP ATP III ve WHO kriterleridir (61).

Birbirinden farklı ancak içiçe geçmiş risk faktörlerinden oluşan metabolik sendrom parametreleri; TG düzeyi, HDL kolesterol düzeyi, bel çevresi, tansiyon arterial ve kan glukoz seviyesidir. Metabolik sendrom tanısı 5 bulgunun 3’ün pozitif çıkması ile konulabilmektedir. Bu tabloya abdominal obezitenin de ilave edilmesi, sendromun patogenezindeki önemini bir kez daha ortaya çıkarmıştır. Özellikle genetik yatkınlığı olan bireylerde bel çevresindeki ılımlı artışlar dahi birçok risk faktörünün birlikteliğine neden olmaktadır. NCEP ATP III’e göre metabolik sendrom tanımında yüksek serum açlık glukozunu göstermek yeterli iken insülin rezitansının gösterilmesine gerek görülmemiştir (62).

Tablo-1: 2001-NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Risk Faktörü	Değerler
Abdominal Obezite	
Kadın	>88 cm
Erkek	>102 cm
Trigliserid Düzeyi	≥150 mg/dL(≥1,69 mmol/L)
HDL Düzeyleri	
Kadın	<50 mg/dL (<1,29 mmol/L)
Erkek	<40 mg/dL (<1,04 mmol/L)
Açlık Kan Şekeri	≥110 mg/dL (6,1 mmol/L)
Kan basıncı	Sistolik ≥130 mmHg veya diyastolik ≥85 mmHg

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol

WHO'ya göre diyabetik olmayan hasta gruplarında insülin rezistansını kanıtlamak için OGTT (glukoz tolerans testi) ve/veya hiperinsülinemik/öglisemik klemp testi yapılması gerekmektedir. Bu testlerin maliyetleri yüksektir ve klinik olarak kullanımı her zaman uygun olmayabilir.

Ayrıca ATP III'den farklı olarak WHO'da kan basıncı ve HDL kolesterol sınırları kullanılmakta, abdominal adipozite (bel/kalça oranı erkekte >0,9, kadında >0,85) ve fazla kilo (VKİ >30 kg/m²) kriter olarak kabul edilmekte, ayrıca proteinüri de risk faktörü olarak değerlendirilmeye alınmaktadır (56).

Tablo-2: Metabolik Sendrom için WHO Tanı Kriterleri

1. Aşağıdakilerden en az birisi ile

- Tip 2 Diyabet
- İnsülin direnci
- Bozulmuş glukoz toleransı
- Bozulmuş açlık glukozu
- Glukoz geri alımının (uptake) incelenen popülasyonun en düşük yüzdenin altında olması

2. Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin birlikteliği ile tanı konulur.

- Dislipidemi (Trigliserid ≥ 150 mg/dL veya HDL erkekte < 35 , kadında < 39 mg/dL)
- Antihipertansif tedavi alıyor olmak veya kan basıncının sistolik ≥ 140 mmHg, diyastolik ≥ 90 mmHg olması
- Mikroalbuminüri (Üriner albumin atılımı ≥ 20 mcg/dk veya albumin/kreatinin oranı ≥ 30 mg/g olması)
- Vücut kitle indeksi > 30 kg/m² veya bel-kalça oranı erkekte $> 0,9$, kadında $> 0,85$ olması

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun [International Diabetes Federation (IDF)] 2005 yılında yayınladığı kılavuzda ise farklı etnik gruplara göre farklı ölçüm değerleri tanımlamıştır. Bu kılavuza göre yüksek trigliserid seviyeleri ve abdominal obezite insülin direncine delalet etmektedir. Dolayısıyla metabolik sendrom tanısını desteklemek için abdominal obezite olmazsa olmaz iken ilaveten düşük HDL, yüksek trigliserid, yüksek kan basıncı, yüksek serum glukozundan en az iki tanesinin saptanmış olması gereklidir. Bu kılavuzda abdominal obezite için NCEP, WHO ve ATP III klavuzlarından farklı olarak, farklı ırklara göre farklı eşik değerler kabul edilmiştir (63).

Tablo-3: Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)-2005 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

1. Abdominal obezite (Bel çevresi erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm)
2. Aşağıdakilerden en az ikisi
 - *HDL erkekte < 40 , kadında < 50 mg/dL
 - *Trigliserid ≥ 150 mg/dL
 - *Açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dL veya Tip2 DM
 - *Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, DM: Diabetes mellitus

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED); insülin direncini içeren 1999-WHO metabolik sendrom tanı kriterleriyle, insülin direnci içermeyen fakat daha sıkı metabolik eşik değerler hedefleyen 2001-NCEP ATP III tanı kriterlerinden oluşturulan başka bir tanı klavuzunu önermektedir (64).

Tablo-4: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği metabolik sendrom çalışma grubunun 2005’de önerdiği metabolik sendrom tanı kriterleri

1. Aşağıdakilerden en az biri

*Bozulmuş glukoz toleransı veya

*Diabetes mellitus veya

*İnsülin direnci ve

2. Aşağıdakilerden en az ikisi

*Dislipidemi (trigliserid >150 mg/dL veya HDL kolesterol erkekte <40 mg/dL, kadında <50 mg/dL)

*Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)

*Abdominal obezite (VKİ>30 kg/m² veya bel çevresi erkeklerde >94 cm, kadınlarda >80 cm)

ATP III ve WHO kriterlerinin kombinasyonu olan [American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)] Amerikan Klinik Endokrinologlar Cemiyeti ise metabolik sendrom tanısı için gerekli kriter yayınlamamış olup yorumu klinisyene bırakmıştır (65).

Tablo-5: İnsülin rezistansı sendromu için Amerikan klinik endokrinologlar cemiyeti tanı triterleri

Risk Faktörü	Değerler
Trigliserid	≥150 mg/dL
Fazla kilo/obezite	VKİ ≥25 kg/m ²
Düşük HDL	
Kadın	<50 mg/dL
Erkek	<40 mg/dL
Kan basıncı	≥130/85 mmHg
2 saatlik OGTT	2.saat glukoz düzeyi ≥140 mg/dL, açlık glukozu: 110-126 mg/dL arasında olması
Diğer risk faktörleri	Ailede Tip 2 diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık öyküsü, polikistik over sendromu, sedanter hayat tarzı, İleri yaş, tip 2 diyabet veya kardiyovasküler hastalık için yüksek riskli etnik gruba dahil olma

VKİ: Vücut kitle indeksi, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, OGTT: Oral glukoz tolerans testi

Metabolik sendromlu hastalarda koroner arter hastalığı (KAH) riski 3 kat artmıştır. Kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklı mortalite oranı metabolik sendromu olan hastalarda %12 iken, metabolik sendromu olmayan hastalarda bu oran %2.2 civarındadır (64).

NCEP ve revize NCEP tanımlamalarının kullanıldığı 87 klinik çalışma ve 951.083 hastanın dahil edildiği bir metaanalizde; metabolik sendromun kardiyovasküler hastalık riskinde 2.35, miyokard infarktüsü riskinde 1.99,

kardiyovasküler mortalitede 2.40, inme riskinde 2.27 ve tüm sebepli mortalitede 1.58 kat artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Bir başka önemli sonuç ise metabolik sendromlu kadınlarda kardiyovasküler riskin metabolik sendromlu olmayan erkeklere oranla daha yüksek olmasıdır. Bu duruma postmenopozal kadınlarda abdominal obeziteye yatkınlığın fazla olmasının, kadınların daha farklı bir kolesterol profiline sahip olmasının, yüksek trigliserid düzeylerinin kadınlarda KAH ile daha fazla ilişkili olmasının, gestasyonel diyabetin getirdiği ek riskler ve polikistik over sendromu için hormon replasman tedavisi alınması gibi risk faktörlerinin sebep olabileceği düşünülmüştür (66)

Akut faz reaktanı olan ve karaciğerde üretilen C-reaktif protein (CRP) seviyelerinin trigliserid yüksekliği, abdominal obezite, HDL düşüklüğü ve serum glukozu gibi metabolik sendrom komponentleri ile korelasyonu bulunduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (64). Yine CRP ile kardiyovasküler risk arasında doğrusal bir oran vardır (67). Metabolik sendromlu hastalarda bu akut faz yanıtının, mevcut olan subklinik inflamasyonu gösterdiği ve bununda progresif olarak ateroskleroz oluşumundan, hatta plak rüptüründen sorumlu olabileceği düşünülmüştür (68-70).

İnsülin direnci; koagülasyon sistem bileşenleri (faktör VII, faktör VIII ve von-Willebrand faktör), plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve fibrinojen miktarını artırarak hiperkoagülabileteye neden olarak makrovasküler hastalıkların görülmesinin sıklığını artırır (64).

Vasküler endotel, vazodilatör (nitrik oksit) ve vazokonstriktör (anjiyotensin II) faktörler salarak dengeyi sağlayan aktif bir endokrin organdır. Vasküler endoteldeki dengenin kaybı endotel disfonksiyonu olarak tanımlanır. Metabolik sendromun tanısı konmadan erken dönemlerde endotel disfonksiyonu geliştiği tespit edilmiştir. Endotelyal disfonksiyonun aterosklerozun ve sonrasında gelişen aterosklerotik plakların ve aterosklerotik plak rüptür komplikasyonlarının gelişmesinde birincil rol oynadığı tespit edilmiştir (71, 72)

3. Kardiyovasküler Hastalık Riski Hesaplama Yöntemleri

Kardiyovasküler hastalıklar son yıllarda tüm dünyada morbidite ve mortaliteye yol açan önemli nedenlerdendir. Bu durum özellikle ülkemizde olduğu gibi gelişmekte olan ülkelerde daha belirgin şekilde ortaya çıkmaktadır. Yetişkinlerde kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin ortaya konması, hem koruyucu yaklaşımlar hem de tedavi açısından önem taşımaktadır. Çünkü aterosklerotik kalp hastalığı daha çok birden fazla risk faktörünün ortak bileşeni olarak meydana gelmektedir. Alttan yatan aterosklerotik damar hastalığı yıllar içinde yavaş ve sinsi bir şekilde oluşur ve klinik belirtiler ortaya çıktığında hastalık genelde ileri evrede olur. Mortalite de sıklıkla ani gelişebileceği için bu aşamadan sonra yapılacak tedavi sınırlıdır. Özellikle konuya toplumsal açıdan bakıldığında, risk hesaplaması ve risk faktörleri ile mücadelenin mortalite ve morbiditeyi azaltmadaki önemi ortaya çıkmaktadır. Risk hesaplama sistemlerinin oluşturulmasında klinisyen tarafından sorulan bazı önemli sorular yer almaktadır (73). Bunlar kısaca şöyle sıralanabilir:

- 1- Artmış kardiyovasküler riske sahip kişiler nasıl tanımlanabilir.
- 2- Riski değerlendirirken risk faktörlerinin o kişideki etkileri nasıl ölçülebilir.
- 3- Hangi hastada yaşam biçimi değişimi, hangi hastada ilaç tedavisi uygulamalı konusuna karar verirken risk nasıl derecelendirilebilir.
- 4- Düşük riskli kişilerde gereksiz ilaç tedavisi yapılmadığından nasıl emin olunabilir. Risk hesaplama sisteminin klinik açıdan faydalı ve kolay kullanılabilir olması, sağlam ve güncel epidemiyolojik verilerle desteklenmesi gerekir. Risk hesaplaması risk faktörlerinin değerlendirilmesi esasına dayanır. Risk faktörü ise belirli bir hastalığın gelişiminde kendisi ile nedensellik bağlamında ilişki kurulabilen ve değiştiği zaman fayda sağlayabilen bir faktördür. Risk hesaplamalarında çoğu zaman cinsiyet, yaş gibi değiştirilemeyen ve kan basıncı, sigara kullanımı, kan lipitleri, gibi değiştirilebilen faktörler kullanılır. Bu bağlamda, yaş gerçek bir risk faktöründen daha çok, riske maruz kalma süresini yansıttığı için önem

taşımaktadır. Son zamanlarda, etnik köken, aile öyküsü, sosyal yoksunluk, antihipertansif ilaç kullanımı gibi özellikler ve HDL, C-reaktif protein, HbA1c gibi değerlerinde risk hesaplanmasında kullanılmasına yönelik ilgi artmıştır. Bununla beraber her eklenen yeni parametre sistemin karmaşık ve zor kullanımına yol açacaktır dolayısı ile eklenen yeni parametrelerin sağlayacağı ek yararda azalacaktır. Yeni eklenen verilerin ancak orta derecedeki riskli grupta bir anlam ifade edilebileceği öne sürülmektedir (74, 75). Bununla beraber, son zamanlarda ölçümlerin azaltılması düşünülmektedir (mesala lipit parametrelerinin ölçülmesi yerine vücut kitle indeksinin kullanılması gibi) (76). Geçmişteki risk hesaplama yöntemleri sadece koroner kalp hastalığı riskini öngörmekteyken, şu anda kullanılan sistemlerde aterosklerozun damar yatağındaki dağılımı dikkate alınarak toplam inme ve periferik damar hastalığını kapsayan kardiyovasküler risk hesaplanabilmektedir. Risk hesaplama sistemlerinin birçoğu parametrik Weibull veya yarı-parametrik Cox yöntemlerini içeren orantısız risk (proportional hazards) modelleri üzerine kurulmuştur. Bununla alakalı olarak kavramlardan kısaca bahsedecek olur isek;

Ayırabilme (discrimination): Klinik olarak son nokta oluşabilecek olanlarla gelişmeyecek olanları ayırt edebilme gücüdür.

Kalibrasyon (ayarlar, derecelendirme): Tahmin edilen klinik sonuçlarla meydana klinik sonuçların ne düzeyde benzerlik taşıdığına ölçülmesidir. Bir risk hesaplama sistemi hem kalibrasyon hem de ayırabilme yönünden dört dörtlük olamaz. Bu yüzden risk hesaplama sistemlerinin farklı toplumlara ve zamanlara göre de ayarlanmaları gerekmektedir. Çünkü farklı topluluklarda veya aynı toplumda zaman değıştikçe risk faktörleri ve hastalığın varlık derecesi de değışim gösterebilmektedir. Örnek verecek olursak Framingham sistemi Avrupa topluluklarında kardiyovasküler risk oranını olduğundan daha yüksek gösterebilmektedir. SCORE ve Framingham sistemleri, ölüm oranları değerlendirilerek çeşitli ülkelere göre yeniden düzenlenmiştir. Halen birçok risk hesaplama sistemi kullanılmaktadır. Bunlardan en çok kullanılanı ve en eski olanı Framingham sistemidir (77). Framingham risk skorlama sistemi uzun yıllardır kullanıldığı

için daha fazla veriye sahiptir, diğerleri ise SCORE, PROCAM, QRISK, WHO/ISH, REYNOLDS RISK SCORE gibi risk skorlama sistemleridir.

3.1. Framingham risk hesaplama sistemi

Framingham aslında Amerika Birleşik Devletleri'nde Massachusetts eyaletinde bir kasabadır, bu kasaba da yaşayan 5209 erişkin 1948 yılından başlayarak National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) ve Boston Üniversitesi'nin ortak projesi ile ileriye dönük izlem çalışması kapsamına alınmıştır. Bugün bu çalışmada üçüncü kuşak bireyler takip edilmektedir. Framingham çalışması verilerine dayanarak, Amerikan Kalp Birliği (AHA), bir risk değerlendirme sistemi geliştirmiştir. Bu sistemde yaş, cinsiyet, boy, bel çevresi, sigara, kardiyovasküler hastalık varlığı, aile öyküsü, diyabet varlığı, açlık plazma glukoz yüksekliği (>100 g/dL), sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, antihipertansif tedavi altında olmak, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserit parametreleri kullanılarak miyokart enfarktüsü veya koroner ölümün 10 yıl içindeki riski hesaplanmaktadır (78). Framingham verilerine dayanarak koroner kalp hastalığının sadece 10 yıldaki gelişme ihtimalini, 2 yıldaki koroner kalp hastalığı gelişme olasılığı, 10 yılda genel kardiyovasküler hastalık gelişme olasılığını hesaplayan çizelgeler de vardır (79).

Akromegali BH yüksekliği ile seyreden bir hastalık olup, BH'nu bir kontrinsülin hormon olarak insülin direncini artırmaktadır. İnsülin direnci metabolik sendromun kökeninde yer alan temel faktör olduğundan akromegalik olgularda metabolik sendrom komponentlerinin bir ya da bir kaçının varlığını görmek olasıdır. Metabolik sendrom sonucunda sıklığı artan kardiyovasküler hastalık riski akromegaliklerde de artmıştır. Biz bu çalışmada akromegali hastalarında büyüme hormonu ve IGF-I düzeyleri ile metabolik sendrom komponentleri ve kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 31.03.2015 tarih ve 2015-8/12 nolu kararı ile onay alınarak başlandı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğinde takip edilmiş ya da edilmekte olan akromegali tanısı almış 53 hasta dosyası retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların herhangi bir tedavi almadan önceki ilk başvuru BH ve IGF-1 değerleri, glukoz, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid düzeyleri, tansiyon arteriyel değerleri, vücut ağırlıkları ve boyları, yaşları, cinsiyetleri, sigara ve ilaç kullanımları hastalara ait elektronik dosya sisteminden taranarak retrospektif olarak elde edilmiştir. Hastaların kilo ve boyları kullanılarak vücut kitle indeksleri $[VKİ= \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{boy}^2 (\text{m}^2)]$ hesaplandı (80). Hastaların kardiyovasküler riskleri elektronik hesaplama sisteminde 10 yıllık KAH riski Framingham risk skorlama sistemi kullanılarak hesaplandı (81). Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik, antropometrik, hormonal ve biyokimyasal parametreleri değerlendirilerek cinsiyetlere göre karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda cinsiyete göre Framingham risk skoru ile bu skoru etkileyebilecek olası parametreler olan yaş, kilo, boy, VKİ, BH ve IGF-I, glukoz, total, HDL, LDL kolesterol, TG, sistolik ve diyastolik kan basıncı, sigara kullanımı ile korelasyonuna bakıldı. Yine tüm grupta BH değerleri ile metabolik sendromun komponentlerinden olan VKİ, glukoz, HDL kolesterol, TG, SKB ve DKB arasında korelasyon olup olmadığı değerlendirildi. Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarılarak istatistiksel analizler için SPSS versiyon 22.0 istatistiksel analiz paket programı kullanıldı. Korelasyon için t-testi yapıldı. Betimleyici değerler olarak sürekli değişkenler için median (minimum-maksimum), kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) değeri verildi. Anlamlılık düzeyi olarak alfa=0.05 kabul edildi. p değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada 53 akromegalik hasta dosyası değerlendirilmeye alındı. 53 hastanın 29'u (%54.7) erkek, 24'ü (%45.3) kadın, tüm hastaların ortalama yaşı 43 ± 12.6 yıl idi. Kadınların median yaşı 46.54 ± 13.5 yıl, erkeklerin median yaşı 40.44 ± 13.5 yıl idi. Cinsiyetler arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.082$).

Hastaların ortalama vücut ağırlıkları 83.58 ± 15 kg, kadınların 80 ± 12.24 kg, erkeklerin 86.55 ± 16.67 kg idi. Her iki cinsiyet arasındaki vücut ağırlığı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.116$). Tüm grubun ortalama boyları 168.64 ± 11.7 cm idi. Kadınlarda median boy 161.58 ± 6.73 cm olarak erkeklerde median boy 174.48 ± 11.85 cm saptandı. İstatistiksel olarak erkek hastalar kadın hastalara göre anlamlı uzun boya sahipti ($p<0.001$). VKİ'yi yönünden tüm grup değerlendirildiğinde ortalama VKİ 29.43 ± 4.2 kg/m² iken, kadınlarda 30.75 ± 4.23 kg/m², erkeklerde median VKİ 28.34 ± 3.95 kg/m² bulundu. Her iki cinsiyet arasında VKİ açısından anlamlı fark saptandı. Kadın hastaların VKİ erkeklerle göre anlamlı yüksek idi ($p=0.037$).

Hastaların ortalama BH değerleri 30.85 ± 59.6 ng/mL idi (referans aralık; 0.06-5.0 ng/mL). Kadınların ortalama BH değerleri 30.55 ± 67.83 ng/mL, erkeklerin ortalama BH değerleri ise 31.11 ± 52.37 ng/mL idi. Tüm grubun ortalama IGF-I düzeyi 865.28 ± 317.98 ng/mL (referans aralık; 94-252 ng/mL), kadınların ortalama IGF-I değeri 813.75 ± 332.27 ng/mL, erkeklerin 907.89 ± 304.86 ng/mL idi. Cinsiyetler arasında tanı anındaki BH ve IGF-I düzeyleri arasında anlamlılık fark yoktu (sırasıyla $p=0.973$ ve $p=0.288$).

Tüm grubun ortalama glukoz değeri 130.018 ± 56 mg/dL (referans aralık; 70-100 mg/dL), kadınların 136.83 ± 59.03 mg/dL, erkeklerin 124.37 ± 53.87 mg/dL idi, cinsiyetler arasında glukoz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.426$).

Grubu oluşturan tüm hastaların ortalama total kolesterolü 193.41 ± 45.2 mg/dL (referans aralık; 130-200 mg/dL), kadınların 211.58 ± 51.40 mg/dL, erkeklerin 178.37 ± 33.36 mg/dL idi. Hastaların ortalama HDL değeri

42.73±9.86 mg/dL (referans aralık; >40 mg/dL) iken, kadınların 48.72±9.83 mg/dL, erkeklerin ortalama HDL değerleri 37.72±6.89 mg/dL idi. Tüm grubun ortalama LDL değerleri 125.13±44.44 mg/dL (referans aralık; 60-130 mg/dL), kadınların 138.54±55.09 mg/dL, erkeklerin 114.04±29.90 mg/dL idi. Hastaların ortalama TG değeri 137.22±68.73 mg/dL (referans aralık;40-150 mg/dL) olup ortalama TG kadınlarda 150.25±82.98 mg/dL, erkeklerde 126.44±53.40 mg/dL bulundu. Lipid parametreleri cinsiyetler arasında karşılaştırmalı olarak analiz edildiğinde total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol kadınlarda erkeklere göre anlamlı yüksek bulunurken (sırasıyla p=0.007, p<0.001, p=0.045) TG açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.213) (Tablo 6).

Tablo-6: Çalışmaya dahil edilen tüm akromegalik hastaların demografik, antropometrik, hormonal ve biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi ve cinsiyetlere göre karşılaştırılması

Parametreler	Tüm grup (n:53)	Kadın (n:24)	Erkek (n:29)	p
Yaş (yıl)	43.0±12.6	46.54±10.85	40.44 ±13.5	AD
Vücut ağırlığı (kg)	83.58±15.0	80.0±12.24	86.55±16.67	AD
Boy (cm)	168.64±11.7	161.58±6.73	174.48±11.85	0.000
VKİ (kg/m ²)	29.43±4.2	30.75±4.23	28.34±3.95	0.037
BH (ng/mL)	30.85 ±59.26	30.55±67.83	31.11±52.37	AD
IGF-I (ng/mL)	865.28±317.98	813.75±332.27	907.89±304.86	AD
Glukoz (mg/dL)	130.018±56.0	136.83±59.03	124.37±53.87	AD
T kolesterol (mg/dL)	193.41±45.2	211.58± 51.40	178.37±33.3	0.007
HDL (mg/dL)	42.73±9.86	48.79±9.83	37.72±6.89	0.000
LDL (mg/dL)	125.13±44.44	138.54±55.09	114.04±29.90	0.045
TG (mg/dL)	137.22±68.73	150.25±82.95	126.44±6.89	AD

VKİ: Vücut kitle indeksi, BH: Büyüme hormonu, IGF-I: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1,T. Kolesterol: Total kolesterol, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, TG: Trigliserid, AD: Anlamlı değil

Tüm grubu oluşturan hastaların hesaplanan Framingham risk skoru ortalaması %4.47 idi. 53 hastadan 45'i %84.9'u %10'nin altında düşük Framingham risk skoruna sahipken, 7'si %13.2'si %10-20 arasında orta riskli Framingham skoru %20'nin üzerinde ise, 1 %1.88'i hasta yaş faktörü nedeniyle skoru yükseldiğinden bu grupta yer almıştı. Cinsiyetler arasında Framingham risk skoru açısından anlamlı fark yoktu (p=0.054). Kadın ve erkek cinsiyette Framingham risk skorunu etkileyen faktörler değerlendirildiğinde yapılan korelasyon testinde; Framingham risk skoru her iki cinsiyette yaş ile korele iken [Kadınlarda (p=0.043), erkeklerde (p=0.001)], antropometrik değerler olan vücut ağırlığı, boy ve VKİ ile korelasyon saptanmadı. Her iki cinsiyette Framingham risk skoru ile BH ve IGF-I

arasında korelasyon yoktu (sırasıyla BH için kadınlarda $p=0.519$, erkeklerde $p=0.124$, IGF-I için kadınlarda $p=0.226$, erkeklerde $p=0.175$). Biyokimyasal parametrelerle korelasyon incelendiğinde her iki cinsiyette glukoz, HDL ve TG değerleri ile Framingham skoru arasında korelasyon saptanmazken (sırasıyla glukoz için kadınlarda $p=0.167$, erkeklerde $p=0.124$, HDL için kadınlarda $p=0.746$, erkeklerde $p=0.543$, TG için kadınlarda $p=0.124$, erkeklerde $p=0.090$), total kolesterol düzeyleri ile Framingham skoru arasında korelasyon saptandı (kadınlarda $p=0.259$, erkeklerde $p=0.027$). Lipid parametrelerinden LDL ile Framingham skoru arasında erkeklerde korelasyon saptanırken ($p=0.031$), kadınlarda korelasyon saptanmadı ($p=0.061$). Her iki cinsiyette sistolik kan basıncı ile Framingham skoru arasında korelasyon saptanmadı (sırasıyla kadınlarda $p=0.259$, erkeklerde $p=0.245$),(Tablo -7).

Tablo-7: Çalışmaya dahil edilen hastalarda cinsiyete göre Framingham risk skoru ile bu skoru etkileyebilecek olası parametrelerin korelasyonunun değerlendirilmesi

Parametreler	Kadın (n:24)		Erkek (n: 29)	
	p	r	p	r
Yaş (yıl)	0.043	0.417	0.000	0.824
Vücut ağırlığı (kg)	0.973	0.007	0.822	-0.044
Boy (cm)	0.776	0.061	0.313	-0.194
VKİ (kg/m ²)	0.818	-0.049	0.656	0.086
BH (ng/mL)	0.519	-0.138	0.124	0.292
IGF-I (ng/mL)	0.226	0.257	0.175	-0.259
Glukoz (mg/dL)	0.167	0.292	0.530	0.121
T.Kolesterol (mg/dL)	0.030	0.443	0.027	0.411
HDL (mg/dL)	0.746	-0.070	0.543	-0.118
LDL (mg/dL)	0.061	0.388	0.031	0.401
TG (mg/dL)	0.124	0.323	0.090	0.321
SKB	0.259	0.240	0.245	0.223
DKB	0.745	-0.070	0.906	-0.023

VKİ: Vücut kitle indeksi, BH: Büyüme hormonu, IGF-I: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1, T. Kolesterol: Total kolesterol, TG: Trigliserid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

Çalışmaya dâhil edilen hastaların 16'sı diyabetik iken, 37'si diyabetik değildi. Diyabetik olanlar ile olmayanların Framingham skoru oranında anlamlı fark saptanmadı (p=0.736). Hastaların 39'u sigara içmez iken 14'ü sigara içmekteydi bunların Framingham skorlaması ile korelasyonunda anlamlı fark saptanmadı (p=0.400).

Hastaların tanı anındaki BH değerleri ile metabolik sendromun komponentlerinden olan glukoz, VKİ, TG, SKB ve DKB yüksekliği ve HDL düşüklüğü arasında yapılan korelasyon testinde aralarında anlamlı ilişki gösterilemedi.

Tablo-8: Büyüme hormonu ile metabolik sendromun komponentleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

		BH ≤ 5 ng/mL Hasta sayısı (n)	BH > 5 ng/mL Hasta sayısı (n)	p
Açlık glukozu (mg/dL)	<126	8	29	0.111
	≥126	1	15	
VKİ (kg/m ²)	< 30	2	31	0.619
	≥ 30	7	13	
TG (mg/dL)	< 200	6	15	0,961
	≥ 200	3	29	
HDL (mg/dL)	< 40	6	15	0.540
	≥ 40	3	29	
SKB (mmHg)	< 140	5	24	0.342
	≥ 140	4	20	
DKB (mmHg)	< 90	5	35	0.950
	≥ 90	4	9	

VKİ: Vücut kitle indeksi, TG: Trigliserid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı,

TARTIŞMA

Akromegali kadın ve erkek cinsiyeti eşit oranda etkileyen ve en sık 40-50 yaş aralığında görülen hipofizer adenomdur (2,82). Çalışmamıza 24'ü (%45.3) kadın, 29'u (%54.7) erkek toplam 53 hasta dahil edildi. Bizim çalışmamızda da kadın erkek oranı literatüre benzer şekildeydi. Çalışmamızda tanı anında medyan yaş kadınlar için 46.54 ± 13.5 yıl, erkekler için 40.44 ± 13.5 yıl, tüm hastalar için 43 ± 12.6 yıl idi.

Akromegali hastalarında insülin direnci ve obezite sıklığının arttığı bilinmektedir. Reyes-Vidal ve arkadaşlarının akromegalik hastalarda cerrahi öncesi ve sonrası ghrelin, vücut ağırlığı, obezite varlığı ve kardiyovasküler risk parametrelerinin değerlendirdikleri prospektif bir çalışmada hastaların ortalama ağırlığı 88.0 ± 4.0 kg olarak bildirilmiştir (83). Reid ve arkadaşlarının 138 akromegali tanılı hastada yapmış oldukları çalışmada IGF-I düzeylerinin vücut yağ kitlesi ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (84). Ezzat ve arkadaşlarının yapmış oldukları geniş kapsamlı bir kohort çalışmasında 500 akromegalik hasta incelenmiş, hastalarda cinsiyet ve kilo açısından fark saptanmamış, hastaların yaklaşık dörtte üçünün kilolu olduğu, %12'sinin morbid obez olduğu tespit edilmiştir (85). Verrua ve arkadaşlarının 40 akromegalik hastada yaptıkları çalışmada hastaların ortalama VKİ'i 27.0 ± 4.3 bulunmuştur ancak araştırmacılar bu çalışmada cinsiyetler arasındaki oranı bildirmemişlerdir (86).

Bizim çalışmamızda hastaların ortalama vücut ağırlıkları 83.58 ± 15 kg, kadınların 80 ± 12.24 kg, erkeklerin 86.55 ± 16.67 kg idi. VKİ'i yönünden tüm grup değerlendirildiğinde medyan VKİ 29.43 ± 4.2 kg/m² iken, kadınlarda 30.75 ± 4.23 kg/m², erkeklerde 28.34 ± 3.95 kg/m² idi. Bu bulgular literatür ile uyumlu bulundu. Çalışmamızda kadın hastaların VKİ değerleri erkeklere göre anlamlı yüksek idi.

Dutta ve arkadaşlarının bir çalışmasında 2000-2014 yılları arasında izlenen 271 (137 kadın, 134 erkek) Hintli akromegali hastasının ortalama boy

uzunlukları 167.2 cm olarak bildirilmiştir (87). Bu çalışmanın ortalama boyu bizim çalışmamızın tüm grup ortalama boyu olan 168.64±11.7 cm ile benzerdir. Dutta ve arkadaşlarının çalışmasında kadın ve erkekler için ortalama boy verilmemiştir. Bizim çalışmamızda kadınlarda medyan boy 161.58±6.73 cm, erkeklerde medyan boy 174.48±11.85 cm olarak saptandı.

Akromegali tanısında BH ve IGF-I değerlerinin yüksekliği önemlidir. BH'nun diürenal salınım paterni göstermesi ve pulsatil salınması aynı zamanda stres, uyku, açlık gibi birçok faktörden etkilenmesi (3), plazma yarı ömrünün 20 dakika gibi kısa olması (88), BH'nun IGF-I bağlayıcı protein 3 (IGFBP-3) 'ün sekresyonunu arttırması (3) gibi nedenlerle ölçüm değerleri farklılıklar gösterebilmektedir. Yapılan bir çalışmada 18'i kadın, 24'ü erkek 42 akromegali hastasının preoperatif verileri değerlendirilmiş ve BH ortalaması 26±9.3 ng/mL ve IGF-I ortalaması 782±50 ng/mL olarak bildirilmiştir (10). Bizim çalışmamızda hastaların ortalama BH değerleri 30.85±59.6 ng/mL idi. Kadınların ortalama BH'u 30.55±67.83 ng/mL, erkeklerin ise 31.11±52.37 ng/mL idi. Tüm grubun ortalama IGF-I düzeyi 865.28±317.98 ng/mL, iken kadınların 813.75±332.27 ng/mL, erkeklerin 907.89±304.86 ng/mL idi. Cinsiyetler arasında tanı anındaki BH ve IGF-I düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bizim verilerimiz tanı anındaki veriler iken, diğer çalışmalarda daha çok tedavi sonrası veriler kullanılmıştır. Literatürdeki bu tür çalışmalarda yer alan tedavi sonrası remisyon sağlanamamış aktif hastalığı olan akromegali hastalarında ortalama BH ve IGF-I değerleri bizim tanı anı verilerimizle örtüşmektedir (86, 89-92).

Verlhest ve arkadaşlarının 200 akromegalik hasta ile yapmış olduğu çalışmada, hastaların 105'i tedavi sonrası kontrol altına alınmıştır. Hastaların 95'i aktif akromegali hastasıdır. Kontrol grubundaki hastalarda ortalama glukoz değerleri 93 mg/dL iken aktif hastalığı olanlarda bu değer 106 mg/dL olarak saptanmıştır (93). Kırış ve arkadaşlarının, 30 aktif akromegali hastası ile 30 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları bir çalışmada, aktif akromegali hastalarında ortalama glukoz değerleri 110.7±42.6 mg/dL iken kontrol grubunda 93.4±10.8 mg/dL bulunmuştur (94). Bizim çalışmamızda tüm

grubun ortalama glukoz değeri 130.018±56 mg/dL, kadınların 136.83±59.03 mg/dL, erkeklerin 124.37±53.87 mg/dL idi.

Olarescu ve arkadaşları 70 hormon aktif akromegalik hasta ile (27 kadın, 43 erkek) yaptıkları bir çalışmada tedavi öncesi tüm hastaları ve tedavi sonrası 20 erkek hastayı lipid profili yönünden değerlendirmişlerdir. Tedavi öncesi tüm hastaların ortalama total kolesterolü 201.08±42,5 mg/dL, LDL'si 127.61±34 mg/dL, HDL'si 48.7±3,8 mg/dL, TG'i 106.2±62 mg/dL olarak saptanırken 20 erkek hastanın tedavi sonrası sonuçlarında HDL anlamlı yükselmiş (52.59±3.8 mg/dL), LDL, TG ve total kolesterolde anlamlı değişiklik olmamıştır (95). Reid ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif bir çalışmada, 61'i remisyonda 71'i aktif hastalığı olan 138 akromegalik hasta değerlendirilmiştir. Remisyon grubundaki hastaların ortalama total kolesterolü 194,08±34 mg/dL, LDL'si 120±33 mg/dL, HDL'si 53±15 mg/dL TG'i 104±44mg/dL iken aktif hastalık grubunda bu değerler sırasıyla total kolesterol için 183±33 mg/dL, LDL için 113±32 mg/dL, HDL için 48±15 mg/dL ve TG için 108±55 mg/dL olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda aktif ve remisyonadaki akromegali hastalarında lipid profilleri arasında fark gösterilmemiştir (84).

Bizim çalışmamızda tüm hastaların ortalama total kolesterolü 193.41±45.2 mg/dL, HDL'si 42.73 ±9.86 mg/dL, LDL'si 125.13±44.44 mg/dL ve TG'i 137.22±68.73 mg/dL idi. Bu değerler tedavi öncesi ya da aktif hastalığı olan literatür verileri ile uyumluydu. Lipid parametreleri cinsiyetler arasında karşılaştırmalı olarak analiz edildiğinde total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol kadınlarda erkeklere göre anlamlı yüksek bulunurken TG açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tekkeşin ve arkadaşlarının yaptığı ve Türk erişkinlerde Framingham risk skoru faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmaya kardiyovasküler hastalığı ve diyabeti olmadığı bilinen 1800'ü kadın, 1369'u erkek toplam 3169 katılımcı dâhil edilmiştir. NCEP ATP III sınıflandırmasına göre üst sınır LDL düzeyi ≥150 mg/dL olarak kabul edildiğinde on yıllık koroner kalp hastalığı riski, 3169 katılımcı arasından erkeklerde %9.4 ve kadınlarda %4.6 bulunmuştur (96).

Dos Santos ve arkadaşlarının, 56 aktif akromegali hastası ve 56 sağlıklı bireyi dahil ettikleri bir çalışmada, her iki gruptaki bireyler Framingham risk skoruna göre düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmışlardır. Aktif akromegali hastalarında Framingham risk skoru sınıflandırması yapıldığında hastaların %86'sı düşük, %14'ü orta riskli grupta yer almış, yüksek riskli grupta kimsenin yer almadığı görülmüştür. Aktif akromegali hastalarında ve kontrol grubunda Framingham risk skoru dağılımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (97). Bizim çalışmamızda tüm grubu oluşturan hastaların hesaplanan Framingham risk skoru ortalaması %4.47 idi. Hastaların %84.9'u düşük riskli grupta iken %13.2'si orta, %1.88'i yüksek riskli grupta idi. Bizim çalışmamızdaki bu dağılım literatür ile benzerdi. Yüksek riskli gruptaki 1 hasta yaş faktörü nedeniyle skoru yükseldiğinden bu grupta yer almıştı. Çalışmamızda cinsiyetler arasında Framingham risk skoru açısından anlamlı fark yoktu.

Koroner kalp hastalığı için en önemli risk faktörlerinden biri hiperkolesterolemidir. Serum total kolesterolü ile KKH gelişimi arasında sürekli, dereceli ve kuvvetli bir ilişki olduğu Framingham ve Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) çalışmalarıyla gösterilmiştir (98). Framingham risk skorlaması, koroner kalp hastalığında tıbbi tedavi temel hedefinin ateroskleroz gelişmesine en ciddi katkısı olan LDL düzeylerini düşürmek olduğunu ortaya koymuştur (99). Öyle ki LDL'deki her %1'lik düşme, koroner arter hastalığı gelişme riskini %2 azaltmaktadır (88).

Damjanovic ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 102 akromegali hastası ve 33 obez olmayan sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Akromegali hastalarındaki yüksek debili kalp yetmezliği araştırılmış, 102 hastadan 10 tanesinde (%10) tanı anında kalp yetmezliği mevcut olduğu görülmüştür. Bu hastalarda ekokardiyografi ile kardiyak morfoloji, sol ventrikül kitle indeksi, ejeksiyon fraksiyonu, sistol sonu duvar stresi ve kardiyak indeks çalışılmış ve akromegali hastalarında ejeksiyon fraksiyonunda anlamlı düşüklük ve yüksek debili kalp yetmezliği tespit edilmiştir (100).

Akromegali hastalarında kapak anormalliklerinin yaygınlığının araştırıldığı Pereira ve arkadaşlarının çalışmasına 40 akromegalik hasta ve 120 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Hastalar ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, hipertansiyon ve sol ventrikül sistolik fonksiyonu yönünden karşılaştırılmışlardır. Akromegalik grupta yaş, aktif ve inaktif hastalık, tedavi öncesi ve sonrası hipertansiyon varlığı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (90).

Akdeniz ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada akromegalik hastalardaki sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu değerlendirilmiştir. Çalışmaya 16'sı aktif, 26'sı remisyonda 42 akromegali hastası ve 30 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Tüm hastaların ventrikül sistol ve diyastol fonksiyonları doku doppleri ile miyokard performans indeksi kullanılarak hesaplanmıştır. Yapılan korelasyonda IGF-I (aktif hastalığı olanlarda ortalama IGF-I 805.1 ± 395 ng/mL) DM ile orta düzeyde, hipertansiyon ile zayıf korele bulunurken, sol ventrikül kitle indeksi ile korelasyon gösterilememiştir. Yine aynı çalışmada sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ve sol ventrikül hipertrofisi prevalansı artmış olmasına rağmen aktif akromegali ve kontrol altındaki akromegali hastaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada DM ve yaş, sol ventrikül diyastolik yetmezliğinde bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir ancak akromegalinin aktivitesi ve süresinden bağımsız bulunmuştur (92).

Kırış ve arkadaşları 30 akromegali hastası ve 30 sağlıklı kontrolde bozulmuş sol ventrikül senkronizasyonunu araştırmışlardır. Tüm hastalar ve sağlıklı bireyler doku senkronizasyon görüntülemesine dahil edilmişlerdir. Aktif hastalığı olan ve kontrol grubundaki hastalarda BH ve IGF-I arasında anlamlı fark bulunmuştur. Buna karşın, cinsiyet, sigara içimi, QRS süresi, HT ve DM oranı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. BH ve IGF-I ile sol ventrikül fonksiyon parametreleri arasında negatif korelasyon gösterilmiştir (94).

Bizim çalışmamızda kadın ve erkek cinsiyette Framingham risk skorunu etkileyen faktörler değerlendirildiğinde yapılan korelasyon testinde; Framingham risk skoru her iki cinsiyette yaş ve total kolesterol ile korele iken,

erkeklerde yalnızca LDL ile korele olduğu görüldü. BH ve IGF-I de dahil olmak üzere diğer parametrelerle korelasyon gösterilemedi. Bizim çalışmamızda tanı anı BH ve IGF-I yüksekliğinin diğer pek çok çalışmada olduğu gibi Framingham risk skoru ile ilişkisinin gösterilememesi akromegalik hastalarda BH ve IGF-I düzeylerinin doğrudan kardiyak riskler ile ilişkili olmadığı düşündürmektedir. Bununla beraber uzun izlem süreli geniş gruplu çalışmalarla bu ilişkinin daha kesin olarak değerlendirilmesi önemli görünmektedir.

Hipertansiyon, akromegali hastalarında sıklığı artan ve kardiyak disfonksiyonlara yatkınlığı arttıran bir durumdur. Akromegaliklerde hipertansiyon, bağımsız kardiyak morfoloji indekslerinde artış ile ilişkili olan sol ventrikül kitlesi, sol ventrikül arka duvar kalınlığı, septum kalınlığı, sol ventrikül diyastolik çapı bakımından görece duvar kalınlığı ve sol atriyal sistol sonu çapı etkilemektedir. Aynı şekilde hipertansiyon, atım hacmi, sistolde fraksiyonel kısalma ve sistol sonu stres gibi sistolik fonksiyonları, izovolemik relaksasyon zamanı, maksimal geç diyastolik akım hızı gibi diyastolik fonksiyonları ve geç maksimal diyastolik akım hızı oranlarını etkilemektedir (101). Bondanelli ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir araştırmada akromegali hastalarında hipertansiyon prevalansı %35 olarak bildirilirken çeşitli serilerde bu oran yaklaşık %18 ile %60 arasında raporlanmaktadır (102). Dutta ve arkadaşlarının çalışmasında akromegali hastalarında hipertansiyon oranı %17 bulunmuştur (87).

López-Velasco ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmaya, aktif ya da tedavi altındaki hipertansif ve normotansif akromegali hastaları alınmıştır. Aktif akromegali hastalarının %42,8'inde HT mevcut iken, tedavi ile kontrol altındaki hastaların %28'inde HT saptanmıştır. Bu çalışmada akromegalinin hipertansiyon varlığından bağımsız olarak sol ventrikül kitlesi, atım volümü, kalp debisi ve izovolemik relaksasyon zamanında artışa neden olduğu ve sistol sonu duvar stresinin azaldığı gösterilmiştir. Aktif akromegalinin başarılı bir şekilde tedavi edildiği beş hastada, sol ventrikül kitle ve sol ventrikül arka duvar kalınlığı en geç 1 yıl içinde azalmıştır. Sonuç olarak, akromegali hastalarında mevcut asemptomatik morfolojik ve fonksiyonel kardiyak

anormallikler hipertansiyondan bağımsız bulunmuş ancak hipertansiyon ve akromegali birlikteliğinin akromegalik kardiyomiyopati durumunu ağırlaştırdığı ortaya konmuştur (102).

Bizim çalışmamızda da literatür verilerine benzer şekilde 53 hastanın 22'si tanı anında hipertansif iken 39'u normotansifti. Yapmış olduğumuz bu çalışmada her iki cinsiyette sistolik kan basıncı ile Framingham skoru arasında korelasyon saptanmadı.

Vanessa Xanthakis ve arkadaşlarının yaptığı subklinik hastalık belirteçleri, tip 2 DM, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada 4416 katılımcı incelenmiştir. Bu olguların ortalama yaşları 54 yıl ve %64'ü kadın olarak bildirilmektedir. Grubun 1155'inde periferik arter hastalığı, sol ventriküler hipertrofi, mikroalbuminüri, yüksek koroner arter kalsiyum skoru ve düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu gibi subklinik hastalık varlığı saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olarak subklinik hastalıkların diyabeti ve metabolik sendromu olan hastalarda olmayanlara göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Aynı zamanda DM ve metabolik sendromun varlığının subklinik hastalıklardan bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı tespit edilmiştir (103).

Biermasz ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada cerrahi, radyoterapi ve/veya somatostatin analog tedavisi sonrası uzun süredir sıkı bir şekilde kontrol altında tutulan ve serum BH ve IGF-I değerleri normal sınırlarda olan remisyondaki 118 hasta incelenmiştir. Çalışmada remisyondaki hastalarda komorbidite varlığı ve yaşam kalitesi değerlendirilmiştir. Remisyon süresi ortalama 12.0 ± 7.4 yıl olan bu hastaların %77'si eklem şikayeti bildirirken, %37'sinde hipertansiyon, %9'unda miyokard infarktüsü öyküsü ve %11'inde DM saptanmıştır. Bu çalışmada komorbiditelerin varlığı ile BH ve IGF-I düzeyleri, aktif hastalık süresi ya da yaş arasında ilişki gösterilememiştir. Bununla birlikte bu komorbiditelerin bulunması yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürmüştür denilmiştir (104).

Vilar ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada akromegali hastalarındaki klasik ve nonklasik kardiyovasküler risk faktörlerinin

prevelansını araştırılmıştır. Çalışmaya 50'si aktif, 12'si kontrol altında 62 akromegali hastası ve 36 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Hastalarda lipid düzeyleri, açlık glukozu, insülin rezistansı [homeostasis model assessment of insulin resistance index (HOMA-IR)], serum yüksek sensitif C reaktif protein (CRP), homosistein ve trombogenesis ile ilişkili fibrinojen, antitrombin III, protein C ve S değerleri bakılmıştır. Bulgular karşılaştırıldığında, aktif akromegali hastalarında kontrol grubu ve kontrol altındaki akromegali hastalarına göre daha yüksek açlık kan glukozu, HOMA-IR, LDL, TG, total kolesterol bulunurken, daha düşük CRP, protein S ve fibrinojen tespit edilmiştir. Son olarak aktif hastalığı olanlarda kontrol altındaki hastalara göre daha yüksek kan glukozu, HOMA-IR, LDL, TG, total kolesterol bulunmuştur. Bu durumun aktif akromegali hastalarında kardiyak kaynaklı ölüm riskini 2-3 kat arttırdığı bildirilmiştir (105). Dos Santos ve arkadaşlarının çalışmasında akromegali hastalarında %66 oranında HT, %36 DM ve %34 hiperkolesterolemi varlığı bildirilmiştir (18). Ezat ve arkadaşlarının yapmış olduğu 1984 ve 1989 yılları arasında izlenen 500 hastanın 62 merkezden dahil edildiği geniş kapsamlı kohort çalışmasında, hastaların %36'sında bozulmuş glukoz toleransı, %30 'unda DM varlığı raporlanmıştır (85).

Mestron ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 1219 hastanın verileri incelenmiştir. Hastaların %75'inde makroadenom saptanmıştır. Hastaların %81'inde cerrahi tedavi, %45'inde radyoterapi, %65'inde medikal tedavi uygulamıştır. Hastalarda en sık olarak %39.1 oranı ile HT, %37.6 ile DM, %25.7 ile hipotiroidizm, %22.4 ile guatr, %18.7 ile karpal tünel sendromu, %13.2 ile uyku apne sendromu saptanmıştır. Hastalardan 56 tanesinin kardiyovasküler hastalık nedeniyle hayatını kaybettiği belirtilmiştir. Çalışma sonucunda aktif akromegali hastalığı ve radyoterapi ile tedavi mortalite artışı arasında ilişki bulunmuştur (106)

Bizim hastalarımızdan %30.1'i diyabetik iken, %69.9'u diyabetik değildi. Diyabetik olanlar ile olmayanların Framingham risk skoru arasında anlamlı fark saptanmadı.

Literatürde sigaranın katekolamin salınımı ile nikotinin fizyolojik etkilerine bağlı kardiyovasküler bozukluklar da dahil olmak üzere çeşitli

hastalıklara neden olduğu bildirilmektedir. Nikotin kalp hızı değişkenliği yapar, ventriküler fibrilasyon eğiğini düşürür ve çeşitli aritmilerin oluşmasını kolaylaştırır. Aynı zamanda endotel bağımlı vazodilatasyonu bozarak erken aterogenezi uyarır. Bunu yanında kalp hızı, kan basıncı, inotropizm, kalp debisi ve miyokard oksijen tüketiminde miyokard oksijen arz ve talep arasındaki dengesizliklere yol açar (107).

Çalışmamızda hastaların %27'si sigara kullanmaktaydı. Sigara koroner arter risk faktörü olarak bilinmesine rağmen biz sigara içen ve içmeyen akromegali hastalarımız arasında Framingham risk skoru yönünden anlamlı farklılık saptamadık. Bu durumun çalışmamızdaki hasta sayısının ve sigara içenlerin sayısının çok yüksek olmaması ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Metabolik sendromun obezite, hipertansiyon, dislipidemi, glukoz intoleransı ve koroner arter hastalığı ile ilişkilidir. Temelinde insülin direnci yer alır. BH kontrinsüliner bir hormon olup artışı insülin direnci ve metabolik sendrom gelişimine katkı sağlar (55). Çalışmamızda tanı anındaki BH değerleri ile metabolik sendromun komponentlerinden olan glukoz, VKİ, TG, SKB ve DKB yüksekliği ve HDL düşüklüğü arasında yapılan korelasyon testinde anlamlı ilişki gösterilemedi.

SONUÇ

Akromegalide görülen başlıca kardiyovasküler komplikasyonlar konsantrik biventriküler hipertrofi ve kardiyomiyopati, HT, valvüler kapak hastalıkları ve aritmilerdir. İnsülin direnci, DM, dislipidemi gibi metabolik bozukluklar akromagali tanılı kişilerde kardiyovasküler hastalık riskini daha da arttırmaktadır (108) BH ve IGF-I'in sistemik aktivitesinin kardiyovasküler hastalıkların patogenezeine katkısına dair çalışmaların sonuçları net değildir.

Biz çalışmamızın sonucunda akromegali olgularımızda tanı anında kadın ve erkek cinsiyette Framingham risk skorları arasında herhangi bir fark saptamadık. BH ve IGF-I değerleri ile 10 yıllık kardiyovasküler riski ölçen Framingham risk skoru ve koroner arter hastalığı riskini arttıran metabolik sendrom komponentleri arasında herhangi bir korelasyon gösteremedik.

KAYNAKLAR

1. Ayuk J, Sheppard MC. Growth hormone and its disorders. *Postgrad Med J* 2006; 82: 24-30.
2. Melmed S, Kleinberg D. Anterior Pituitary. *Williams Textbook of Endocrinology*. Eleventh edition. Philadelphia, Elsevier 2008; 209-25.
3. Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2015; 9-17.
4. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. *Williams Textbook of Endocrinology*. Eleventh edition. Philadelphia, Elsevier 2008; 857-80.
5. Shimon I, Taylor JE, Dong JZ, et al: Somatostatin receptor subtype specificity in human fetal pituitary cultures. Differential role of SSTR2 and SSTR5 for growth hormone, thyroid-stimulating hormone, and prolactin regulation. *J Clin Invest* 1997; 99: 789-98.
6. 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;100: 2386-92.
7. Barinaga M, Yamonoto G, Rivier C, Vale W, Evans R, Rosenfeld MG. Transcriptional regulation of growth hormone gene expression by growth hormone–releasing factor. *Nature* 1983; 306: 84-5.
8. Brownlee M, Aiello LP, Cooper ME, Vinik AI, Nesto RW, Boulton AJM. Complications of Diabetes Mellitus. *Williams Textbook of Endocrinology*. Eleventh edition. Philadelphia, Elsevier 2008; 1432-42.
9. Kineman RD, Teixeira LT, Amargo GV, Coschigano KT, Kopchick JJ, Frohman LA. The effect of GHRH on somatotrope hyperplasia and tumor formation in the presence and absence of GH signaling. *Endocrinology* 2001; 142: 3764-73.
10. Pombo M, Pombo CM, Garcia A, et al: Hormonal control of growth hormone secretion. *Horm Res* 2001; 55: 11-6.
11. LeRoith D, Buler A, What is the role of circulating IGF-I? *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 48-52.
12. Goldman L, Schafer AI (eds). *Goldman's Cecil Medicine* 24th ed. New York: Elsevier; 2015.
13. Le Roith D, Bondy C, Yakar S, Liu JL, Butler A. The somatomedin hypothesis: 2001. *Endocrine Rev* 2001; 22: 53-74.
14. Edmondson SR, Thumiger SP, Werther GA, Wraight CJ. Epidermal homeostasis: the role of the growth hormone and insulin-like growth factor systems. *Endocr Rev* 2003; 24: 737-64.
15. Ho KY, Veldhuis JD, Johnson ML, et al: Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. *J Clin Invest* 1988; 81: 968-75.
16. Vigneri R, Squatrito S, Pezzino V, Filetti S, Branca S, Polosa P. Growth hormone levels in diabetes. Correlation with the clinical control of the disease. *Diabetes* 1976; 25:167-72.
17. Casanueva FF, Dieguez C, Neuroendocrine regulation and actions of leptin. *Front Neuroendocrinol* 1999; 20: 317-63.

18. Daughaday WH, Rotwein P, Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations. *Endocr Rev* 1989; 10: 68-91.
19. Gerich JE, Lorenzi M, Bier DM, et al: Effects of physiologic levels of glucagon and growth hormone on human carbohydrate and lipid metabolism. Studies involving administration of exogenous hormone during suppression of endogenous hormone secretion with somatostatin. *J Clin Invest* 1976; 57: 875-84.
20. Carrel AL, Allen DB, Effects of growth hormone on body composition and bone metabolism. *Endocrine* 2000; 12: 163-72.
21. Lupu F, Terwilliger JD, Lee K, Segre GV, Efstratiadis A. Roles of growth hormone and insulin-like growth factor I in mouse postnatal growth. *Dev Biol* 2001; 229:141-62.
22. Hwa V, Little B, Adiyaman P, et al: Severe growth hormone insensitivity resulting from total absence of signal transducer and activator of transcription 5b. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4260-6.
23. Johansson JO, Fowelin J, Landin K, Lager I, Bengtsson BA. Growth hormone-deficient adults are insulin-resistant. *Metabolism* 1995; 44: 1126-9.
24. Clemmons DR, Maile LA. Interaction between insulin-like growth factor-I receptor and alphaVbeta3 integrin linked signaling pathways: cellular responses to changes in multiple signaling inputs. *Mol Endocrinol* 2005; 19: 1-11.
25. Wilkinson-Berka J, Wraight C, Werther G. The role of growth hormone, insulinlike growth factor and somatostatin in diabetic retinopathy. *Curr Med Chem* 2006; 13:3307-17.
26. Cara JF, Rosenfield RL, Furlanetto RW, A longitudinal study of the relationship of plasma somatomedin-C concentration to the pubertal growth spurt. *Am J Dis Child* 1987; 141: 562-4.
27. Luna AM, Wilson DM, Wibbelsman CJ, et al: Somatomedins in adolescence: a cross-sectional study of the effect of puberty on plasma insulin-like growth factor I and II levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 268-71.
28. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, et al: Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med* 1990; 323: 1-6.
29. Baxter RC. Insulin-like growth factor binding proteins in the human circulation: a review. *Horm Res* 1994; 42: 140-4.
30. Baxter RC. Insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins: interactions with IGFs and intrinsic bioactivities *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278: E967-E76.
31. Mohan S, Baylink DJ. IGF-binding proteins are multifunctional and act via IGFdependent and -independent mechanisms *J Endocrinol* 2002; 175: 19-31.
32. Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG. The insulin-like growth factor-binding protein [IGFBP] superfamily. *Endocr Rev* 1999; 20: 761-87.
33. Conover CA, Bale LK, Durham SK Powell DR. Insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 potentiation of IGF action is mediated through the phosphatidylinositol-3-kinase pathway and is associated with alteration in protein kinase B/AKT sensitivity. *Endocrinology* 2000; 141: 3098-103.

34. Rajah R, Valentinis B, Cohen P, Insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 induces apoptosis and mediates the effects of transforming growth factor-beta on programmed cell death through a p53- and IGF-independent mechanism. *J Biol Chem* 2000; 275: 33607-13.
35. Asa SL, Kovacs K. Pituitary pathology in acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 553-74.
36. Lloyd RV, Cano M, Chandler WF, Barkan AL, Horvath E, Kovacs K. Human growth hormone and prolactin secreting pituitary adenomas analyzed by in situ hybridization. *Am J Patho* 1989; 134: 605-13.
37. Kovacs K, Horvath E, Asa SL, Stefanescu L, Sano T. Pituitary cells producing more than one hormone. *Trends Endocrinol Metab* 1989; 1: 104-8
38. Melmed S. Pituitary function and neoplasia. *Principles of Molecular Medicine* (Jameson JL, ed). Totowa, NJ, Humana Press 1998; 443-9.
39. Heaney AP, Melmed S, Molecular pathogenesis of pituitary tumors. *Oxford Textbook of Endocrinology* (Wass JAH, Shalet SM, ed). Oxford, Oxford University Press 2002; 109-20.
40. Shimon I, Melmed S. Genetic basis of endocrine disease: pituitary tumor pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1675-81.
41. Sano T, Asa SL, Kovacs K. Growth hormone-releasing hormone-producing tumors: clinical, biochemical, and morphological manifestations. *Endocr Rev* 1988; 9: 357-73.
42. Dimaraki EV, Chandler WF, Brown MB, et al: The role of endogenous growth hormone-releasing hormone in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2185-90.
43. Thorner MO, Vance ML. Growth hormone, 1988. *J Clin Invest* 82: 745-747, 1988.
44. Moran A, Asa SL, Kovacs K, Horvath E, et al: Gigantism due to pituitary mammosomatotroph hyperplasia. *N Engl J Med* 1990; 323: 322-7.
45. Daughaday WH. Pituitary gigantism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 633-47.
46. Jadresic A, Banks LM, Child DF, et al: The acromegaly syndrome. Relation between clinical features, growth hormone values and radiological characteristics of the pituitary tumours. *Q J Med* 1982; 51: 189-204.
47. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 597-614.
48. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004; 25: 102-52.
49. Colao A, Marzullo P, Vallone G, et al: Reversibility of joint thickening in acromegalic patients: an ultrasonography study. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 2121-2125, 1998.
50. Lieberman SA, Bjorkengren AG, Hoffman AR. Rheumatologic and skeletal changes in acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 615-31.
51. Dons RF, Rosselet P, Pastakia B, Doppman J, Gordon P. Arthropathy in acromegalic patients before and after treatment: a long-term follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 28: 515-24.

52. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 95-102.
53. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2929-34.
54. Carroll PV, Jenkins PJ (eds). *Acromegaly*, 1st edition. South Dartmouth: MD Text Inc. 2012.
55. Scott M. Grundy Metabolic syndrome: A growing clinical challenge. *Medscape Cardiology* 2004;8(2):1-7.
56. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15: 539-53.
57. De Bacquer D, De Backer G, Cokkinos D, et al. Overweight and obesity in patients with established coronary heart disease: are we meeting the challenge? *Eur Heart J* 2004; 25(2): 121-8.
58. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287(3): 356-9.
59. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın başsuçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Araş* 2002; 30: 8–15.
60. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, ve ark. Türkiye metabolik sendrom prevalans çalışması (METSAR) sonuçları. II. Metabolik Sendrom Sempozyumu. İstanbul Mart 2005. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 2007;61(4):548-53.
61. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, et al. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002; 156(11): 1070-7.
62. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-97.
63. Paul Z, Dianna M, Yuji M, George A, Jonathan S. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2005;12(6):295-300.
64. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, ve ark. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Kılavuzu. Bayt bilimsel araştırmalar basın yayın ve tanıtım Ltd.Şti. Ankara 2009. 7-13.
65. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. ACE Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome. *Endocr Pract* 2003;9(3):240-52.
66. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(14):1113-32.
67. Yıldırım A. Yeni bir risk faktörü olarak yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP). *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005;33(6):360-71.

68. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004;53(3):693-700.
69. Hanley AJ, Festa A, D'Agostino RB, et al: Metabolic and inflammation variable clusters and predictions of type 2 diabetes: factor analysis using directly measured insulin sensitivity. *Diabetes* 2004;53(7);1773-8.
70. Costa AC, Rossi A, Martinelli CE Jr, et al. Assessment of disease activity in treated acromegalic patients using a sensitive GH assay: should we achieve strict normal GH levels for a biochemical cure? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3142-70
71. Ross R. Atherosclerosis; an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115–26.
72. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol*, 1997;80(9A):111–161.
73. McGorrian C, Leong T, D'Agostino RB, Graham IM. Risk estimation systems in clinical use: SCORE, Heart Score and Framingham System. In: Graham IM, D'Agostino RB, editors. *Therapeutic strategies in cardiovascular risk*. Oxford: Clinical Publishing; 2008. p. 159-72.
74. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 1209-27.
75. Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation* 2010;122:300-10.
76. Gaziano TA, Young CR, Fitzmaurice G, Atwood S, Gaziano JM. Laboratory-based versus non-laboratorybased method for assessment of cardiovascular disease risk: the NHANES I Follow-up Study cohort. *Lancet* 2008;371:923-31.
77. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
78. Heart Attack Risk Calculator. Available from: http://www.heart.org/gglRisk/locale/en_US/index.html?gtype=health.
79. Framingham Heart Study. Risk score profiles. Available from: <http://www.framinghamheartstudy.org/risk>.
80. Iranmanesh A, Grisso B, Veldhuis JD. Low basal and persistent pulsatile growth hormone secretion are revealed in normal and hyposomatotropic men studied with a new ultrasensitive chemiluminescence assay. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(3):526-35.
81. Hipertansiyon, obezite ve lipid metabolizma çalışma grubu, hekim için tanı ve tedavi rehberi, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2009; 85,6
82. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010; 376: 124-36.
83. Reyes-Vidal C, Fernandez JC, Bruce JN et al: Prospective study of surgical treatment of acromegaly: effects on ghrelin, weight, adiposity, and markers of CV risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(11), 4124-32.

84. Reid TJ, Jin Z, Shen W, et al. IGF-1 levels across the spectrum of normal to elevated in acromegaly: relationship to insulin sensitivity, markers of cardiovascular risk and body composition. *Pituitary* 2015; 1-12.
85. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, et al: Acromegaly: clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine* 1994; 73(5), 233-40.
86. Verrua E, Ferrante E, Filopanti M et al: Reevaluation of Acromegalic Patients in Long-Term Remission according to Newly Proposed Consensus Criteria for Control of Disease. *International journal of endocrinology* 2014;581-94.
87. Dutta P, Hajela A, Pathak A, et al: Clinical profile and outcome of patients with acromegaly according to the 2014 consensus guidelines: Impact of a multi-disciplinary team. *Neurology India* 2015; 63(3), 360-89.
88. Ergün A, Erten SF: Öğrencilerde vücut kitle indeksi ve bel çevresi değerlerinin incelenmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 2004;57(02).
89. Clemmons DR. Clinical utility of measurements of insulin-like growth factor 1. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 436-46.
90. Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, et al: Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89(1), 71-5.
91. Melmed S, Kleinberg D L, Bonert V, et al: acromegaly assessing the disorder and navigating the therapeutic options for treatment. *Endocrine Practice*, 2014 (suppl) 1;7-17.
92. Akdeniz B, Gedik A, Turan O, et al: Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function According to New Criteria and Determinants in Acromegaly. *International heart journal* 2012; 53(5), 299-305.
93. Verhelst J, Velkeniers B, Maiter DP, et al: Active acromegaly is associated with decreased hs-CRP and NT-proBNP serum levels: insights from the Belgian registry of acromegaly. *European journal of endocrinology* 2013; 168(2), 177-84.
94. Kiriş A, Erem C, Turan OE, et al: Left ventricular synchronicity is impaired in patients with active acromegaly. *Endocrine* 2013; 44(1), 200-6.
95. Olarescu NC, Heck A, Godang K, et al: The Metabolic Risk in Newly Diagnosed Patients with Acromegaly is Related to Fat Distribution and Circulating Adipokines and Improves after Treatment. *Neuroendocrinology*.2015.
96. Tekkeşin N, Kılınç C, Okman AŞ: Türk erişkinlerde framingham risk faktörlerinin araştırılması. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2015;2(1).42-9.
97. Dos Santos Silva CM, Lima GAB, et al: Low risk of coronary artery disease in patients with acromegaly. *Endocrine* 2015; 1-7.
98. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD: Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256:2823-31
99. Goldstein JL, Kita T, Brown MS: Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis: Lessons from an animal counterpart of familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1983; 309:288-96

100. Damjanovic SS, Neskovic AN, Petakov MS, et al. High output heart failure in patients with newly diagnosed acromegaly. *The American journal of medicine* 2002; 112(8), 610-6.
101. López VR, Escobar MHF, Vega B et al: Cardiac Involvement in Acromegaly: Specific Myocardiopathy or Consequence of Systemic Hypertension? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1997; 82(4), 1047-53.
102. Bondanelli M, Ambrosio MR, Degli UEC: Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary* 2001; 4(4), 239-49.
103. Xanthakis V, Sung JH, Samdarshi TE, Hill, et al. Relations Between Subclinical Disease Markers and Type 2 Diabetes, Metabolic Syndrome, and Incident Cardiovascular Disease: The Jackson Heart Study. *Diabetes care* 2015; 38(6), 1082-88.
104. Biermasz NR¹, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA, Roelfsema F. Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5):2731-9.
105. Vilar L, Naves L, Costa S et al: Increase of classic and nonclassic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly. *Endocrine Practice* 2007; 13(4), 363-72.
106. Mestrón A, Webb SM, Astorga R, et al: Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *European Journal of Endocrinology* 2004; 151(4), 439-46.
107. Chagué F, Guenancia C, Gudjoncik A, et al. Smokeless tobacco, sport and the heart. *Archives of cardiovascular diseases* 2015; 108(1), 75-83.
108. Gurnell M, Powlson AS: Cardiovascular Disease and Sleep Disordered Breathing in Acromegaly. *Neuroendocrinology*.2015.

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimi sürecinde bilgi, birikim, sabır ve özenleri ile yetişmeme katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Rıdvan Ali olmak üzere tüm değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında destekleyici ve güven artırıcı yaklaşımı, bilgi ve tecrübeleri ile yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Prof Dr.Canan Ersoy'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki değerli uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, iç hastalıkları personeline teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Kırşehirde'de doğdum. İlk öğrenimimi Kırşehir'de, orta ve lise öğrenimimi Ankara'da tamamladım. 1996 yılında başladığım Hoca Ahmet Yesevi TÜRK-KAZAK Üniverstesı Tıp Fakültesi'nden Temmuz 2003'de mezun oldum ve 9 yıl kadar Edirne/Keşan'da pratisyen hekim olarak görev yaptım. Sonrasında Mayıs 2011'de yapılan tıpta uzmanlık sınavını (TUS) kazandım ve Eylül 2011'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım