

Remisyonda akromegali hastalarında aortik stiffness (sertliğin) değerlendirilmesi

Evaluation of aortic stiffness in the acromegaly patients with remission

¹Eylem Karatay¹, ²Erman Çakal², ¹Gülsüm Gönülalan¹, ²Nujen Çolak Bozkurt², ¹Mustafa Özbek², ¹Göksal Keskin¹

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

²Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Akromegali hastalarında en sık ölüm nedeni kardiyovasküler olaylara bağlı gelişmektedir. Aortun sertliğin noninvaziv yöntemlerle değerlendirilmesi aterosklerozun erken tanısında oldukça yararlıdır. Bu nedenle aort sertliği aterosklerozun bir belirteci olarak kullanılabilir. Çalışmamızda retrospektif olarak remisyondaki akromegali olgularında aortik elastisite özelliklerini değerlendirmeyi ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya merkezimize başvuran remisyondaki 20 akromegali hastası yine herhangi bir nedenle ekokardiyografisi yapılmış 20 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Aort elastisite parametreleri olarak; aortik strain, aortik distensibilite ve beta indeksi alındı. Bu parametrelerin hesaplanmasında transtorasik ekokardiyografi ile elde edilen aort çapları kullanıldı. Standart formüller kullanılarak parametreler hesaplandı.

Bulgular: Aortik strain hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük saptanmasına rağmen istatistiksel farklılık göstermedi (13,1±7,0 vs 16,6±4,1 ve p=0.064). Fakat aortik stiffness beta indeksi kontrol grubundan anlamlı yüksek ve distensibilite ise anlamlı düşük bulundu [ortanca 4,0 (1,2–12,3), ortanca 2,6 (1,4–5,8), p=0,009; ortanca 0,5 (0,2–1,9), ortanca 0,8 (0,4–1,5), p=0,006]. Bu sonuçlar bize akromegali grubunda aort sertliğinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığını gösterdi. Aortik sertliği değerlendirmede kullanılan parametreler üzerine en etkili bağımsız değişkenler sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ile transtorasik ekokardiyografi ile çıkan aortadan alınan diyastol ve sistoldeki aort çapı ölçümleri olarak çıktı. Bunların yanı sıra distensibilite üzerine cinsiyet, total ve LDL kolesterol düzeyleri de diğer etkili bağımsız değişkenler olarak bulundu.

Sonuç: Yukarıda belirtilen parametreler ile aortik sertliğin ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi remisyondaki akromegali hastalarında istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Bu sonuçlardan hareketle akromegali de artmış olan kardiyovasküler riskin tedavi sonucu sağlanan remisyonda da devam ettiğini göstermiştir.

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

ABSTRACT

Objective: Cardiovascular diseases are the most important cause of mortality in acromegaly patients. Noninvasive assessment of aortic stiffness which can be used as a predictor of atherosclerosis, may be of benefit in acromegaly patients for early diagnosis of cardiovascular diseases. We retrospectively evaluated the aortic elasticity parameters of acromegalic patients in remission and compared with healthy controls.

Material and Method: Study subjects consisted of 20 patients with acromegaly in remission and 20 age-matched controls. Parameters of aortic elasticity such as aortic strain, aortic distensibility and stiffness index beta were measured by echocardiography and calculated by using standard formulas.

Results: Although aortic strain rate was lower in acromegaly group than control subjects it was not statistically different (13.1±7.0 vs 16.6±4.1, p=0.064). However it was found that aortic stiffness beta index was significantly higher and distensibility was significantly lower in acromegaly patients compared to control subjects (respectively; 4.0 (1.2–12.3) vs 2.6 (1.4–5.8), p=0.009 and 0.5 (0.2–1.9) vs 0.8 (0.4–1.5), p=0.006). Systolic and diastolic blood pressure, diameters of aort measured in systole and diastole, total and LDL cholesterol levels were found to be effective independent variants contributing to aortic stiffness.

Conclusion: The assessment of aortic stiffness by echocardiography in terms of parameters mentioned above, were found to be statistically different in patients with acromegaly who were in remission. According to these results conducting to increased aortic stiffness, it can be suggested that cardiovascular risk increased in acromegaly patients and ongoing even in remission period.

Keywords: Acromegaly, aortic stiffness, aortic strain, beta index, aortic distensibility

Sorumlu Yazar: Eylem Karatay, Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Karayolları Mah., Osmanbey Cad., 621. Sok., 34255, Gaziosmanpaşa, İstanbul, Türkiye

E-posta: eylemabay@hotmail.com

Geliş Tarihi: 26.02.2019 **Kabul Tarihi:** 01.04.2019 **Makale ID:** 532897

Cite this article as: Karatay E, Çakal E, Gönülalan G, Çolak Bozkurt N, Özbek M. Remisyonda akromegali hastalarında aortik stiffness (sertliğin) değerlendirilmesi. Anadolu Güncel Tıp Derg 2019; 1(3): 51-57.

GİRİŞ

Akromegali erişkinde büyüme hormonu (GH)'nin fazla salgılanması sonucu gelişen bir hastalıktır. Kadın ve erkekte aynı sıklıkta bulunur. Genellikle 40–50 yaş arasında ortaya çıkar. Etiyolojide %99 hipofizer adenom yer almaktadır. Nadir olarak karsinoid, gastrointestinal ve küçük hücreli tümörlerden, adrenal adenomlardan, hipotalamik veya hipofizer gangliositomalardan, ektoptik büyüme hormonu salgılatıcı faktör salınımına bağlı gelişir (1).

Büyüme hormonu diğer sistemler üzerindeki etkilerini direkt olarak veya indirekt olarak insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ile göstermektedir. IGF-1 en fazla karaciğerde olmak üzere birçok dokuda sentezlenmektedir. Akromegali hastalarında en sık ölüm nedeni kardiyovasküler olaylara bağlı gelişmektedir. Kardiyovasküler riskin artması GH ve/veya IGF-1'in metabolik ve kalp üzerine olan etkileri ile olmaktadır (2).

Hastaların %29-45'inde insülin rezistansı ve glukoz intoleransı, %20'sinde diabetes mellitus, %20'sinde hipertansiyon, %19-40'ında hipertrigliseridemi ve %80'inde kardiyomegali gelişerek kardiyak ve vasküler patolojilerin gelişmesine zemin hazırlamaktadır (3). Aktif akromegali hastalarında yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalık ilişkili arteriyel sertliğin artmış olduğu bildirilmiştir (4). Ancak remisyonundaki akromegali olgularında arteriyel sertlik ilişkini gösteren sadece bir çalışma vardır (5).

Aortun mekanik özelliklerinin invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilmesi aterosklerozun erken tanısında oldukça yararlıdır (6). Ayrıca büyük arterlerdeki sertleşmenin kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin en iyi belirteci olduğu bildirilmiştir (7). Bu çalışmanın amacı remisyonundaki akromegali olgularının aortik elastisite özelliklerinin ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Haziran 2006 ve Mayıs 2009 tarihleri arasında merkezimize başvuran remisyonundaki 20 akromegali hastası (12 kadın, 8 erkek, yaş ortalaması 43,7±11,5 yıl) ve herhangi bir nedenle ekokardiyografisi yapılmış 20 sağlıklı kontrol grubu (12 kadın, 8 erkek yaş ortalaması 38,7±6,4 yıl) dahil edildi. Akromegali olgularının hepsi primer cerrahi tedaviden sonra klinik ve biyokimyasal olarak remisyonunda takipli olan hastalardı. Hastalarda cerrahi sonrası tam kür sağlanmış medikal tedavi verilmeyen hastalardı. Daha önce bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlar, morbid obezitesi olanlar, ağır dislipidemisi olan hastalar, diyabeti ve kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalar, karaciğer ve renal fonksiyonları bozuk

olan hastalar, klinik ve biyokimyasal olarak remisyonunda olmayan akromegali hastaları çalışmaya dahil edilmedi. Klinik olarak akral büyümenin gerilemesi veya durması, terlemenin azalması gibi diğer sistemik şikayetlerin azalması veya gerilemesi klinik remisyon olarak kabul edilmişti. Remisyon kriteri olarak güncel kılavuz kriterleri kullanılmıştır.

Biyokimyasal olarak, bazal büyüme hormonu değerlerinin 2,5 µg / L den küçük olması (GH <2,5 µg/L), İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) değerlerinin yaş ve cinsiyete uygun olarak normal olması (IGF-1 normal), rastgele ölçülen GH değeri <1 µg /L altında olması ve post operatif 12. haftada yapılan görüntülemelerde rezidü kitle saptanmaması remisyon kriteri olarak kabul edilmiştir.

Aort elastisite parametreleri olarak; aortik “strain”, “beta indeksi”, “distensibilite” alındı (8-10). Bu parametrelerin hesaplanmasında transtorasik olarak yapılmış ekokardiyografi (TTE) ile elde edilen aort çapları kullanıldı. Aşağıdaki formüller kullanılarak parametreler hesaplandı (11).

$Aortik\ Strain\ (\%) = \frac{(sistolik\ \text{\textit{çap}} - diastolik\ \text{çap})}{diastolik\ \text{çap}} \times 100$

$Aortik\ stiffness\ Beta\ İndeksi = \ln \left(\frac{sistolik\ basınç}{diastolik\ basınç} \right) / aortik\ strain$ “ln” doğal logaritma.

$Distensibilite\ (cm^2 / dyn-1) = 2 \times (aortik\ strain) / (sistolik\ basınç - diastolik\ basınç)$

İstatistiksel Analiz: Verilerin analizi SPSS for Windows 11,5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemi için Student's t testi ile incelenirken ortanca değerleri yönünden anlamlı farkın olup olmadığı Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-kare veya Fisher'in kesin sonuçlu Ki-kare testi ile değerlendirildi, p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değişkenler arasındaki ilişki ve aortik sertlik parametreleri üzerine etkileri ise çoklu değişken doğrusal regresyon analizi ile incelendi (aortik stiffness Beta indeksi ve distensibilite bağımlı değişken olarak), p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Etik Durum: Retrospektif çalışmada kurum onayı alınmıştır.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet dağılımı, sigara kullanımı, hiperlipidemi sıklığı ve vücut kitle indek-

si açısından istatistiksel olarak benzerdi. Akromegali hasta grubunun sistolik kan basıncı ($p=0,025$) ve diyastolik kan basıncı ($p=0,046$) ölçümleri kontrol grubundan anlamlı yüksekti (Tablo 1).

Akromegali ve kontrol grubu hastalarına ait lipit profili ve AKŞ düzeylerine ilişkin başlıca değişkenlerin dağılımı görülmektedir (Tablo 2). HDL ve LDL kolesterol ile trigliserit düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık göstermezken, AKŞ ve total kolesterol akromegali grubunda anlamlı yüksekti ($p=0,014$, $p=0,042$).

Akromegali hasta ve kontrol grubuna ait ekokardiyografik ölçümler ve hesaplamalar verilmiştir (Tablo 3).

Ekokardiyografik ölçümler ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve aortik sistolik çap her iki grup arasında fark-

lılık göstermezken, aortik diyastolik çap ölçümü akromegali grubunda kontrol grubundan anlamlı yüksekti (sırasıyla; ortanca 2,6 (min 2,2-max 3,9) vs ortanca 2,4 (min 2,1-max 2,9), $p=0,024$). Aort sertlik göstergesi parametrelerden, aortik strain akromegali grubunda daha düşük olarak bulunmasına karşın gruplar arasında istatistiksel farklılık yoktu (sırasıyla; $13,1\pm7,0$ vs $16,6\pm4,1$, $p=0,064$). Diğer aortik sertlik parametreleri olan aortik stiffness beta indeksi akromegali grubunda anlamlı yüksek bulunurken ($p=0,009$), distensibilite ise hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (sırasıyla; ortanca 0,5 (min 0,2-max 1,9) vs ortanca 0,8 (min 0,4-max 1,5), $p=0,024$).

Akromegali ve kontrol grubu aort sistolik ve diyastolik çap ölçümlerine ilişkin grafikler görülmektedir (Şekil 1). Aortik sertlik göstergesi olan aortik stiff-

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

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

a. Student's t testi b. Pearson'un Ki-Kare testi c. Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi.

Tablo 2. Gruplara göre lipit profili ve açlık kan şekeri düzeyleri

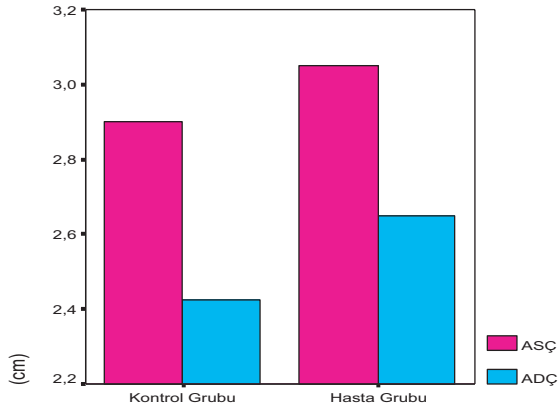
| Değişkenler | Kontrol Grubu | Hasta Grubu | p |
|--------------------------|---------------|--------------|--------------------------|
| AKŞ (mg/dl) | 84,0±7,3 | 90,6±10,3 | 0,025^a |
| Total kolesterol (mg/dl) | 175,7±31,5 | 195,1±26,4 | 0,042^a |
| HDL (mg/dl) | 41,7±7,7 | 43,5±11,7 | 0,564 ^a |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

a. Student's t testi b. Mann Whitney U testi

Tablo 3. Gruplara göre ekokardiyografik ölçümler ve hesaplamalar

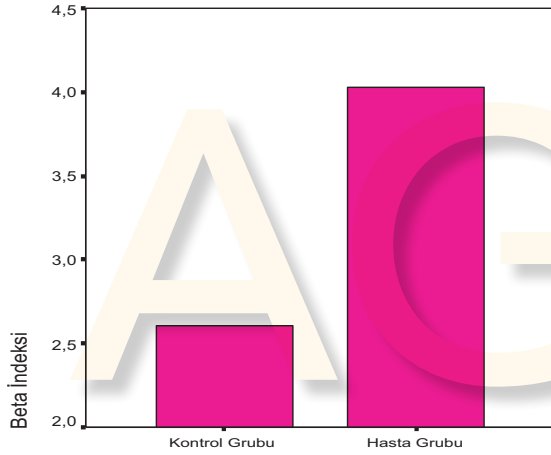
| Değişkenler | Kontrol Grubu | Hasta Grubu | p |
|---------------------------|---------------|----------------|---------------|
| Aort sistolik çapı (cm) | 2,9 (2,5-3,4) | 3,1 (2,7-4,1) | 0,081a |
| Aort diyastolik çapı (cm) | 2,4 (2,1-2,9) | 2,6 (2,2-3,9) | 0,024a |
| Aortik strain | 16,6±4,1 | 13,1±7,0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

a. Mann Whitney U testi b. Student's t testi

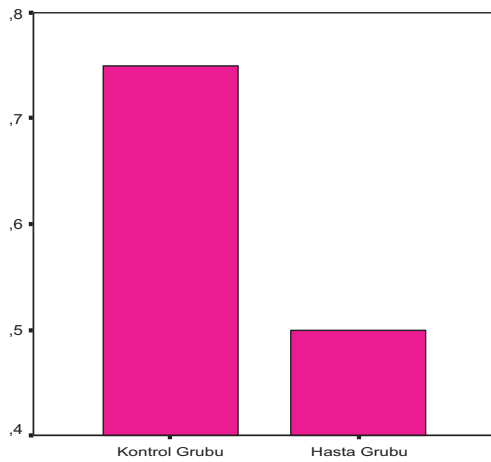


Şekil 1. Gruplara göre aort sistolik ve aort diyastolik çap değerleri

ness beta indeksi ve distensibilite hesaplamalarına ait gruplar arası farklılığı gösteren grafikler ise sırasıyla görülmektedir (Şekil 2 ve 3).



Şekil 2. Gruplara göre aortik stiffness beta indeksi değerleri



Şekil 3. Gruplara göre distensibilite değerleri

Değişkenler arasındaki ilişki ve aortik sertlik parametreleri üzerine etkileri çoklu değişken doğrusal regresyon analizi ile incelendiğinde, aortik stiffness Beta indeksi üzerine sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, aort sistolik ve diyastolik çapları en etkili bağımsız değişkenler olarak gözükmektedir (Tablo 4).

Distensibilite üzerine en etkili değişkenler; sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, aort sistolik ve aort diyastolik çapı ile cinsiyet, total ve LDL kolesterol olarak bulunmuştur (Tablo 5).

Tablo 4. Beta indeksi bağımlı ve diğer bağımsız değişkenler arasındaki ilişki ($R^2=0,881$)

| Değişkenler | β | t değeri | p |
|-------------------------------|---------|----------|---------|
| Yaş (yıl) | -,069 | -,681 | ,501 |
| Cinsiyet | -,046 | -,542 | ,592 |
| Sistolik kan basıncı (mmHg) | ,653 | 5,154 | < 0,001 |
| Diyastolik kan basıncı (mmHg) | -,614 | -5,528 | < 0,001 |
| AKŞ (mg/dl) | ,068 | ,817 | ,421 |
| Total kolesterol (mg/dl) | ,269 | 1,353 | ,187 |
| HDL (mg/dl) | -,178 | -2,116 | ,043 |
| LDL (mg/dl) | -,179 | -,940 | ,355 |
| Trigliserit (mg/dl) | -,001 | -,015 | ,988 |
| Aort sistolik çapı (cm) | -1,239 | -5,338 | < 0,001 |
| Aort diyastolik çapı (cm) | 1,743 | 7,997 | < 0,001 |

Tablo 5. Distensibilite bağımlı ve diğer bağımsız değişkenler arasındaki ilişki ($R^2=0,899$)

| Değişkenler | β | t değeri | p |
|-------------------------------|---------|----------|---------|
| Yaş (yıl) | ,062 | ,661 | ,514 |
| Cinsiyet | -,178 | -2,297 | ,029 |
| Sistolik kan basıncı (mmHg) | -,702 | -6,017 | < 0,001 |
| Diyastolik kan basıncı (mmHg) | ,378 | 3,693 | < 0,001 |
| AKŞ (mg/dl) | ,127 | 1,661 | ,108 |
| Total kolesterol (mg/dl) | -,433 | -2,366 | ,025 |
| HDL (mg/dl) | ,014 | ,186 | ,854 |
| LDL (mg/dl) | ,389 | 2,215 | ,035 |
| Trigliserit (mg/dl) | ,060 | ,802 | ,429 |
| Aort sistolik çapı (cm) | 1,637 | 7,660 | < 0,001 |
| Aort diyastolik çapı (cm) | -1,950 | -9,717 | < 0,001 |

TARTIŞMA

Akromegali hastalarında en sık ölüm nedeni kardiyovasküler olaylara bağlı gelişmektedir. Kardiyovasküler riskin artması GH ve/veya IGF-1'in metabolik ve kalp ile vasküler sistem üzerine olan direkt ve dolaylı etkileri ile olmaktadır (2). Kontraktıl protein üretiminde ve miyosit genişliğinde artışa bağlı olarak kalp duvarlarında kalınlaşmaya neden olurlar (12). Yaşlanma ve yaşam süresinin uzunluğuna bağlı olarak uzun süreli GH ve IGF-1 düzeyinde yükseklik kalpteki etkileri artırır. Uzun süreli hastalıkta kardiyak hipertrofi hastaların %90'ında saptanmaktadır (13,14). Diğer taraftan kısa süreli GH hipersekresyonunun da normotansif akromegalik hastalarda %20 oranında kardiyak hipertrofiye neden olduğu gösterilmiştir (15). Karakteristik olarak akromegalideki kardiyak hipertrofi hipertansiyon yokluğunda meydana gelir ve hastaların 1/3'ünde gözlenir. Diğer kalp hastalıklarının olmadığı durumlarda kalpte, akromegaliye bağlı oluşan değişikliklere "akromegalik kardiyomiyopati" denmektedir (16). Hipertansiyon ve glukoz anormalliği olduğu takdirde bu durum artmaktadır (17). Koroner perfüzyon çalışmaları henüz yeterli olmadığından akromegalide koroner hastalık sıklığı üzerine görüş birliği yoktur ancak çeşitli serilerde akromegalili hastalarda %3-37 civarında koroner hastalık rapor edilmiştir (18).

Akromegali tanısı alan 70 erkek ve 90 kadın hastada yapılan bir çalışmada mortalite oranında erkeklerde 4,8; kadınlarda ise 2,4 kat artış bulmuşlardır (19). Mortalite çalışmaları analiz edildiğinde akromegalik hastaların %60'ının kardiyovasküler hastalıklardan, %25'inin solunumsal hastalıklardan ve %15'inin ise malignitelerden kaynaklandığı gösterilmiştir (20,21). Hastaların %29-45'inde insülin rezistansı ve glukoz intoleransı, %20'sinde diabetes mellitus, %20'sinde hipertansiyon, %19-40'ında hipertrigliseridemi ve %80'inde kardiyomegali gelişerek kardiyak ve vasküler patolojilerin gelişmesine zemin hazırlamaktadır (3). Akromegalili hastalarda damarsal değişiklikler de oluşmaktadır. Bazı çalışmalar kapiller sayısında ve uzunluğunda anlamlı düzeyde azalma ve tortioze damar sayısında artma bildirmişlerdir (22). Colao ve ark. (23) çalışmasında akromegalili hastalarda karotis damarlarında intima-media kalınlığında kontrol grubuna göre artış olduğunu ancak aterosklerotik plak sıklığında değişiklik olmadığını bildirmişlerdir.

Kardiyovasküler risk faktörlerinin kan damarları üzerine etkisi birçok çalışmada incelenmiştir. Bu risk faktörlerinin damarlarda yaptıkları yapısal değişiklikler sonucu damarların sertleştiği ve kompliyansın azaldığı ortaya konmuştur. Özellikle ilgi büyük damarlara kaymış olup, büyük damarlarda ki sertliğin artmasıyla kardiyovasküler mortalite ve morbitenin arttığı bulunmuştu (24,25). Aortun me-

kanik özelliklerinin invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilmesi aterosklerozun erken tanısında oldukça yararlı olabilir ve aterosklerozun bir belirteci olarak kullanılabilir (6). Koroner arter hastalığı (KAH) olan bireylerde aortik stiffness (sertliğin) artmış olduğu ve KAH için bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (26). İnsanlardaki *in vivo* çalışmalarda anjiyografi, manyetik rezonans görüntüleme ve ekokardiyografi aortik kompliyans ve sertliği değerlendirmede kullanılmıştır. Transtorasik ekokardiyografideki aort çapı ve sfıgmomanometrik kan basıncı ölçümü ile hesaplanan aortik strain, beta indeksi ve aortik distensibilite ise bunun noninvaziv olarak değerlendirilmesinde önerilen yöntemdir (6). Noninvaziv olarak elde edilen bu parametrelerle invaziv olarak elde edilenlerin benzer olduğu gösterilmiştir (27).

Aktif akromegali hastalarında yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalık ilişkili arteriyel sertliğin artmış olduğu bildirilmiştir (4,5). Ancak remisyon-daki akromegali olgularında arteriyel sertlik ilişkisini gösteren sadece bir çalışma vardır (5). Topaloğlu ve ark. (28) yaptığı çalışmada yine remisyon-daki olgular ve aktif akromegali hastaları birlikte değerlendirilmiştir. Bu çalışmada da remisyon-daki ve aktif hastalık grubunda arteriyel sertlik artmış olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda remisyon-daki akromegali olgularında aortik stiffness (aort sertliği) transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile çıkan aortadan alınan çap ve kan basıncı ölçümleri ile hesaplanan aortik strain, aortik stiffness beta indeksi ve distensibilite ile değerlendirilmiştir. Aortik strain hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük saptanmasına rağmen istatistiksel farklılık göstermemiştir. Fakat aortik stiffness beta indeksi kontrol grubundan anlamlı yüksek ve distensibilite ise anlamlı düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar bize akromegali grubunda aort sertliğinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığını göstermektedir. Smith ve ark. (5) yaptıkları çalışmada aortik sertleşmeyi hem aktif hem de remisyon-daki akromegali olgularında değerlendirmişlerdir. Remisyon akromegali grubunda aortik sertleşme parametreleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise halen yüksek olmasına rağmen bu sonuçların istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı raporlanmıştır. Sonuç olarak aortik sertleşmenin tedavi ve remisyon ile kısmen düzeldiğini ileri sürmüşlerdir.

Bu çalışmadan çıkan sonuç çalışmamız sonuçları ile farklılık göstermektedir. Bu farklılığın sebebi birkaç nedenden kaynaklanabilir. Birincisi burada aort sertliğini değerlendirmede kullanılan yöntem çalışmamızdakinden farklıdır. İkincisi de vaka sayılarındaki farklılıktır. Bir diğer sebep de çalışmamızda remisyon akromegali hastalarımızı karşılaştırabileceğimiz aktif hasta grubu yoktur. Belki de bu nedenle

aortik sertleşmede ki benzer kısmi bir düzelmeyi tespit edememiş olabiliriz. Colao ve ark. (23) çalışmasında akromegalili hastalarda hem aktif hem de remisyon döneminde karotis intima media kalınlıkları benzer ve kontrol grubundan artmış olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada lipit profili birleşenleri, glukoz toleransındaki değişiklikler, hipertansiyon ve fibrinojen düzeyi gibi bilinen bazı kardiyovasküler risk faktörleri de remisyon grubundaki hastalarda kontrol grubuna göre hafifçe yüksek saptanmıştır (23). Bu da bize bu ve benzeri risk faktörlerindeki düzelmeye GH ve IGF-1'deki düşmenin paralel gitmediğini, olumsuz dolaylı etkilerin remisyon sürecinde de bir süre daha devam ettiğini gösterebilir.

Nemes ve ark. (4) yapmış oldukları çalışmada aortik sertlik akromegalili hastalarda transtorasik eko-kardiyografi (TTE) ile aortik stiffness beta indeks kullanılarak değerlendirilmiştir. Aortik sertleşme sadece akromegalili hastalarda değerlendirilmemiş sağlıklı kontrol grubu ve koroner anjiyografiyle önemli koroner arter hastalığı (KAH) tanısı almış 20 bireyle de karşılaştırılmıştır. Sonuçta akromegalili hastalarda beta indeksi KAH grubu ile benzer ve sağlıklı kontrollerden anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışmamıza benzer şekilde aortik sertlik değerlendirilmesinde TTE ile elde edilen aortik stiffness beta indeksi kullanılmıştır ve akromegali grubunda sağlıklı kontrollerden beta indeksi anlamlı yüksek bulunmuştur. Fakat çalışmamızla önemli farklılığı çalışma grubunu oluşturan akromegali hastaları remisyon ya da aktif hastalık olarak nitelenmemiştir. Çalışmalarının sonucunda artmış aortik sertlik tanı ve tedavi öncesi dönemde uzun süreli yüksek GH düzeylerine maruz kalmaya bağlı kalpteki morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler yanı sıra mikro ve makro dolaşımdaki (vasküler sistem) etkilere bağlamışlardır (4).

Çalışmamızda kardiyovasküler sistem performansını belirlemede önemli ve KAH için bağımsız bir belirleyici olan aortik stiffness (sertlik) remisyonunda akromegali olgularında; TTE ile belirlenen aortik stiffness beta indeks ve distensibilite ile değerlendirildi. Remisyonunda akromegali olgularımızda yukarıda belirtilen aortik sertlik değerlendirme parametreleri sağlıklı kontrollerden istatistiksel remisyonunda da devam ettiği ve remisyon sürecini değerlendirmede ve takipte GH ve IGF-1 düzeyleri kadar kan basıncı ve lipit profili gibi iyi bilinen risk faktörlerinin de göz önünde bulundurulması gerektiği ileri sürülebilir. Aortik sertlik değerlendirme parametreleri üzerine etkili olan başlıca bağımsız değişkenler ise; sistolik ve diyastolik kan basıncı, sistol ve diastolde ölçülen aort çapları ile total ve LDL kolesterol olarak bulundu. **SONUÇ**

Bu sonuçlardan hareketle akromegali de artmış olan kardiyovasküler riskin tedavi sonucu sağlanan re-

misyonunda da devam ettiğini göstermiştir. Daha kesin sonuçlar için aktif ve remisyonunda akromegali hastalarının birlikte değerlendirildiği hasta sayısının ve takip süresinin daha uzun olduğu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Teşekkür: Çalışmamızın oluşum aşamasında kardiyoloji kliniği hekimlerine desteklerinden dolayı teşekkürü borç biliriz.

KAYNAKLAR

1. Melmed S, Kleinberg D. The anterior pituitary. Williams Textbook of Endocrinology 2003; 177-279.
2. Melmed S. Acromegaly. N Engl J Med 2006; 355: 2558-73.
3. Colao A, Baldelli R, Marzullo P, et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 193-9.
4. Nemes A, Gavallér H, Csajbók E, Julesz J, Forster T, Csanády M. Aortic stiffness is increased in acromegaly-A transthoracic echocardiographic study. Int J Cardiol 2008; 124: 121-3.
5. Smith JC, Lane H, Davies N, et al. The effects of depot long-acting somatostatin analog on central aortic pressure and arterial stiffness in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2556-61.
6. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, Laufer E. Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. Eur Heart J 1992; 13: 1040-5.
7. van Popele NM, Grobbee DE, Botts ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis. Stroke 2001; 32: 454-60.
8. Mulvany M. J. A reduced elastic modulus of vascular wall components in hypertension? Hypertension 1992; 20: 7-9.
9. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AJ, Boudoulas H. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. Am J Cardiol 1987; 59: 1300-04.
10. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AJ, Boudoulas H. Aortic distensibility in post stenotic aortic dilatation. J. Cardiol 1988, 18: 78-82.
11. Nemes A, Geleijnse ML, Forster T, Soliman OI, Ten Cate FJ, Csanády M. Echocardiographic evaluation and clinical implications of aortic stiffness and coronary flow reserve and their relationship. Clin Cardiol 2008; 31: 304-9.
12. Hunter JJ, Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. N Engl J Med 1999; 341: 1276-83.
13. Hejtmancik MR, Bradfield JY, Herrmann GR: Acromegaly and the heart: a clinical and pathologic study. Ann Intern Med 1951; 34: 1445-56.
14. Lie JT, Grossman SJ. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. Am Heart J 1980; 100: 41-52.

15. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Moroni C, et al. Echocardiographic evidence for a direct effect of GH/IGF-I hypersecretion on cardiac mass and function in young acromegalics. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 101
16. Colao A, Spinelli L, Marzullo P, et al. High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational analytical prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3196-201.
17. Lopez-Velaseo R, Escobar-Morreale HF, Vega B, et al. Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardiopathy or consequence of systemic hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1047-53.
18. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G: Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 137-54.
19. Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol* 1980; 12: 71-9.
20. Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2730-4.
21. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2929-34.
22. Schiavon F, Maffei P, Martini C, et al. Morphologic study of microcirculation in acromegaly by capillaroscopy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3151-5.
23. Colao A, Spiezia S, Cerbone G, et al. Increased arterial intima-media thickness by B-M mode echodoppler ultrasonography in acromegaly. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 515-2.
24. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-41.
25. Stefanadis C, Dernelis J, Tsiamis E, et al. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischemic heart disease. *Eur Heart J* 2000; 21: 390-6.
26. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994; 3: 395-401.
27. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutouzas P. Distensibility of ascending aorta: comparison of invasive and noninvasive techniques in healthy men and women with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990; 11: 990-6.
28. Topaloglu O, Sayki Arslan M, Turak O, et al. Three noninvasive methods in the evaluation of subclinical cardiovascular disease in patients with acromegaly: epicardial fat thickness, aortic stiffness and serum cell adhesion molecules. *Clin Endocrinol* 2014; 80: 726-34.