







distalinden ve karşı duvardan olacak şekilde ölçüm yapıldı. Hastalar, supin pozisyonda yatırılıp başı sol yöne çevrildi. Sağ tarafta klavikuların hemen üstünden başlanıp transdüser kranial yönde hareket ettirilerek sağ ana karotid arter incelendi. Yöntemin standardize edilebilmesi için plak oluşumu bulunan bölgelerden ölçüm alınmadı. İntima-media kalınlığı, ekojenik iki paralel çizgi olan lümen-intima ve media-adventisya anatomik bariyerleri arasında kalan bölge olarak görüntülendi ve mm olarak üç kez ölçülerek ortalamaları alındı.

### İstatistik Yöntemi

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi, SPSS 18.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SD ve yüzde (%) olarak verildi. Gruplar arasındaki karşılaştırma normal dağılım gösteren değişkenlerde student t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U-testi kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon

analizi ve parametrik olmayan değişkenler için Spearman analizi ile test edildi.

### BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması  $39.5 \pm 10.1$  yılı. Hastaların 23'ü kadın (%57,5) ve 17'si erkek (%42,5) idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $39.3 \pm 10.1$  yıl olup 23'ü kadın (%57,5), 17'si erkek (%42,5) idi. Hastalara ve kontrol grubuna ait veri ölçümleri ve bu değerlerin karşılaştırılması tablo I'de özetlenmiştir. Kontrol ve hasta grubunun yaş, cinsiyete göre BH, IGF-1, EYK ve KIMK düzeyleri tablo II' de özetlenmiştir. İlaç kullanım süresi ile EYK, KIMK ilişkisi tablo III' te gösterilmiştir. Hastaların epikardiyal yağ kalınlığı kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksekti ( $p < 0.001$ ). Hastaların karotis intima-media kalınlığı kontrol grubundan daha kalındı ( $p < 0.001$ ). Hastaların epikardiyal yağ kalınlığı ve karotis intima-media kalınlığı arasındaki pozitif bir korelasyon vardı ( $R^2$  linear: 0,495).

**Tablo I:** Hasta ve kontrol grubuna ait klinik ve laboratuvar verileri

	Hasta grubu (Ort $\pm$ SD)	Kontrol grubu (Ort $\pm$ SD)	p değeri
Yaş (yıl)	39.5 $\pm$ 10.1(25-59)	39.3 $\pm$ 10.1 (23-57)	>0.05
Cinsiyet (E/K)	17 / 23	17/23	>0.05
IGF-1(ng/mL)	421.1 $\pm$ 283.5	155.2 $\pm$ 31.3	<0.01
BH (ng/mL)	2.73 $\pm$ 2.5	0.28 $\pm$ 0.06	<0.01
EYK (mm )	7.17 $\pm$ 1.32	3.22 $\pm$ 0.79	<0.01
KIMK (mm)	0.72 $\pm$ 0.13	0.39 $\pm$ 0.11	<0.01
Sistolik KB(mmHg)	123.7 $\pm$ 9.4	120.0 $\pm$ 9.1	<0.05
Diastolik KB(mmHg)	77.3 $\pm$ 6.3	75.4 $\pm$ 6.0	<0.05
VKİ(kg/ m <sup>2</sup> )	25.4 $\pm$ 2.9(18.3-29.4)	23.8 $\pm$ 2.6 (18.4-28.9)	<0.05
Bel çevresi (cm)	87.5 $\pm$ 7.4(72-105)	80.3 $\pm$ 6.0 (68-90)	<0.01
HOMA-IR	2.02 $\pm$ 0.66(0.4-3.01)	2.04 $\pm$ 0.56(0.91-2.69)	>0.05
Açlık glukoz (mg/dl)	95.5 $\pm$ 11.6 (81-121)	90.6 $\pm$ 10.1(65-121)	<0.05
T.kolesterol(mg/dl)	182.9 $\pm$ 30. (121-252)	179.2 $\pm$ 42.6 (86-281)	>0.05
LDL kolesterol (mg/dl)	107 $\pm$ 25.9 (52.0-176.0)	112.2 $\pm$ 34.7(64-204)	<0.05
Trigliserid (mg/dl)	166.6 $\pm$ 62.4(40-291)	120.6 $\pm$ 58.6 (33-294)	<0.01

BH: Büyüme hormon, EYK: Epikardiyal yağ kalınlığı IGF-1:İnsülin like growth faktör-1, KIMK: Karotis intima-media kalınlığı VKİ: Vücut kitle indeksi; BÇ:Bel çevresi, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment, IR=İnsülin Rezistansı (direnci) , T.KOL: Total kolesterol, TG: Trigliserid, EYK :Epikardiyal yağ kalınlığı ,KIMK :Karotis intima- media Kalınlığı

**Tablo II:** Cinsiyete göre verilerin karşılaştırılması

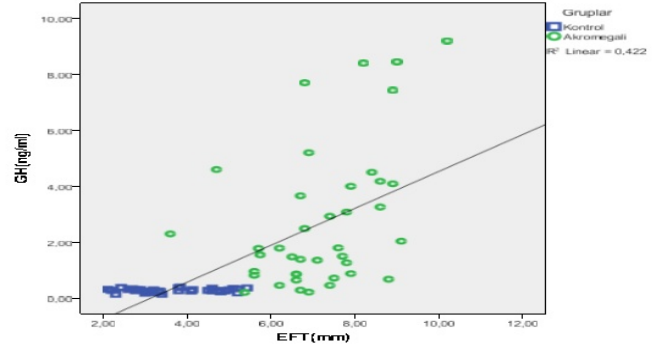
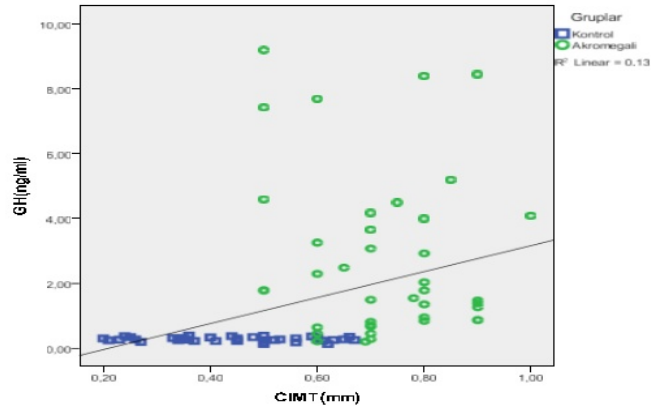
	Hasta grubu		Kontrol grubu	
	Erkek n: 17	Kadın n: 23	Erkek n: 17	Kadın n :23
BH	2.24±2.45	3.1±2.53	0.28±0.06	0.28±0.06
IGF-1	407.8±287.3	431.5±286.7	155.4±25.7	155.0±35.5
EYK	6.99 ±1.46	7.30 ±1.22	3.36±0.9	3.12±0.69
KIMK	0.71 ±0.1	0.72±0.15	0.38±0.12	0.39±0.11

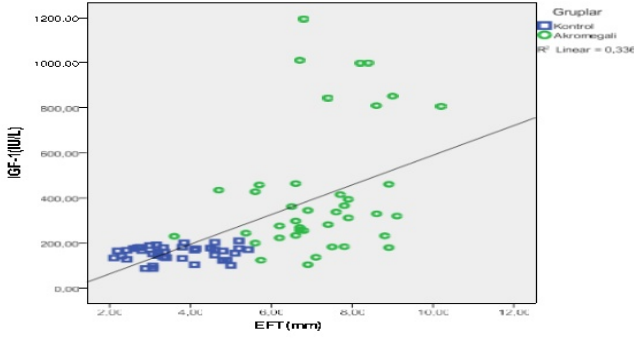
**Tablo III:** ilaç kullanım süresi ile EYK-KIMK ilişkisi

	<50 ay n: 23	>50 ay n: 17	Hastaların genel ortalaması n: 40
EYK	7.6 ±1.21	6.29±1.57	7.17±1.32
KIMK	0.73±0.14	0.71±0.12	0.72±0.13

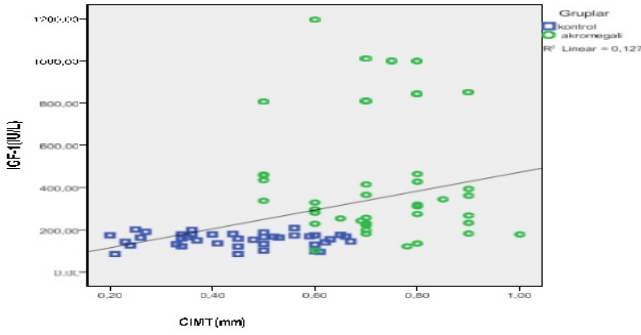
Hastalar pearson korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde EYK değeri ile hastaların BH değerleri karşılaştırıldığında BH değeri artıkça anlamlı korelasyon olduğu görüldü ( $R^2$  linear=0,422) (şekil 1). BH değerleri ile KIMK değerleri karşılaştırıldığında BH değeri artıkça KIMK değerinin de arttığı görüldü ( $R^2$  linear=0,13) (şekil 2). EYK değeri ile hastaların IGF-1 değerleri karşılaştırıldığında IGF-1 değeri artıkça anlamlı farklılık olduğu görüldü ( $R^2$  linear= 0,336)(şekil 3). IGF-1 değerleri ile KIMK değerleri karşılaştırıldığında IGF-1 değeri artıkça KIMK değerinin de arttığı görüldü ( $R^2$  linear=0,127) (Şekil 4). EYK artışına paralel bir şekilde KIMK' da artış görüldü ( $R^2$  linear= 0,495) (Şekil 5). Remisyondaki hasta sayısı 5, remisyonda olmayan hasta sayısı 35 olup tüm hastalar Octreotide-LAR 10, 20, 30 mg' lık dozlarda ilaç kullanımları vardı. Remisyondaki hastaların EYK değeri aktif hastalardaki EYK ortalama değerinden düşüktü ( $p<0.006$ ). Tedavi ile EYK' nın azalabileceğini göstermektedir. Aynı şekilde remisyondaki hastaların KIMK değeri aktif hastalardaki KIMK ortalama değerinden düşüktü ( $p<0.005$ ). Kadın ve erkekler BH ve IGF-1 açısından karşılaştırıldığında kadınlardaki değerler daha yüksek saptandı. Bunun sebebi 23 kadından 8 tanesi(%34), erkeklerin de 10 tanesi(%58) hipofizer cerrahi geçirmişti. Cerrahi sonrası hormon değerlerinin düşmesi ile ilişkilendirildi. EYK ve KIMK değerleri de kadınlarda erkeklerden

daha yüksek saptandı. Ama BH ve IGF-1 düzeyleri de yüksek olduğundan istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). EYK ve KIMK değeri ile hastaların yaşı karşılaştırıldığında yaş artıkça anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Yaştan ziyade hastalık aktivitesi ile ilişkili bulundu. İlaç kullanım süresi ile EYK, KIMK ilişkisine bakıldı(tablo 3). Hastaların ortalama ilaç kullanım süresi 50.74±47.4 (0-180) ay idi. 50 aydan az ilaç kullanan hastaların EYK 7.6±1.21mm, KIMK değeri 0.7±0.14 mm idi. 50 aydan fazla ilaç kullanan hastaların EYK değeri 6.29±1.57 mm, KIMK değeri 0.71±0.12 mm idi. 50 aydan az ilaç kullanan hastaların EYK değeri, 50 aydan fazla ilaç kullananlardan yüksek saptandı ( $p<0.046$ ). Tedavi ile EYK ve KIMK değerlerinin azalabileceği görülmektedir. Akromegali hastalarında beden kitle indeksi ve bel çevresi kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı( $p=0.48$  ile  $p=0,425$ ). Açlık plazma glukozu kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı( $p=0,426$ ).

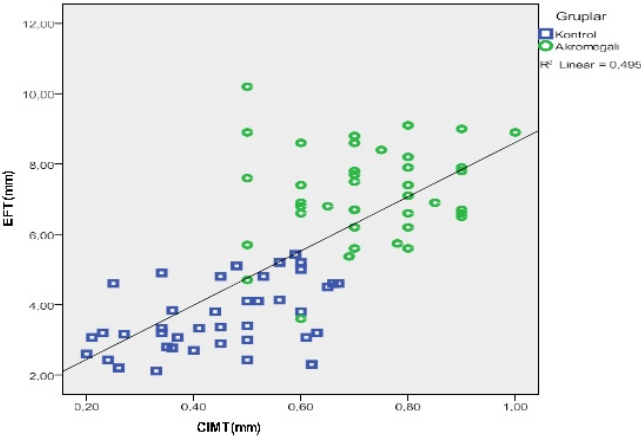
**Şekil 1:** BH arttıkça EYK' nında arttığını gösteren pearson korelasyon analizi**Şekil 2:** BH arttıkça KIMK' nda arttığını gösteren pearson korelasyon analizi



**Şekil 3:** IGF-1 düzeyi arttıkça EYK' nında arttığını gösteren pearson korelasyon analizi



**Şekil 4:** IGF-1 düzeyi arttıkça KIMK' ında arttığını gösteren pearson korelasyon analizi



**Şekil 5:** EYK düzeyi arttıkça KIMK' ında paralel bir şekilde arttığını gösteren pearson korelasyon analizi

## TARTIŞMA

Klasik risk faktörlerinin aterosklerozun göstergesi olarak yetersiz kalmaları nedeniyle aterosklerozu öngörmede yeni biyokimyasal ve yeni görüntüleme yöntemlerine yönelik ilgi son yıllarda artış göstermektedir.

Biyokimyasal olarak çeşitli çalışmalarda visfatin, irisin, ürotensin-III gibi testler çalışılmış ve akromegalide kardiyovasküler risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır<sup>8-10</sup>. Yeni çalışmalar aterosklerozun risk faktörleri arasında EYK ve KIMK göstermektedir. Epikardiyal yağ dokusunun çok sayıda sitokin salgıladığı bilinmektedir<sup>11</sup>. Epikardiyal yağ dokusundan (EYD) salgılanan adipokinlerin, lokal olarak difüzyonla koronerlere ulaştığı gösterilmiştir<sup>12</sup>. Bu sitokinlerin, monositleri uyararak intimaya göçüne ve makrofaja dönüşmelerine neden olarak aterosklerozu başlatabileceği öne sürülmektedir. Aynı zamanda koroner arter hastalığı olan kimselerin EYD' sinde, inflamasyonla ilgili genlerin subkutan yağ dokusuna göre daha fazla eksprese olduğu ve EYD' nin inflamasyonla ilişkili çok sayıda aracı molekülü salgıladığı, bypass cerrahisine giden hastalarda gösterilmiştir<sup>11</sup>. EYD daha önce yapılan çalışmalarda tüm vücut visseral yağlanmasının göstergesi olarak intraabdominal yağlanma ile yakın ilişki içerisinde. Ek olarak magnetik rezonans ölçümlerinde intraabdominal yağlanma ile transtorasik ekokardiyografi ölçümleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır<sup>13</sup>. Bizim çalışmada aktif ve remisyondaki akromegali hastalarında EYK' nın istatistiksel olarak yüksek bulunması, EYK 'nın koroner ateroskleroz patogenezinde önemli rolü olduğu görüşünü desteklemektedir. Çalışmamızda hastaların epikardiyal yağ kalınlığı kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksekti ( $p < 0.001$ ). Hastaların karotis intima-media kalınlığı kontrol grubundan daha kalındı ( $p < 0.00$ ). BH düzeyi arttıkça EYK ve KIMK değerlerinin arttığı aynı şekilde IGF-1 düzeyi arttıkça EYK ile KIMK değerlerinin arttığı görüldü. Bu veriler ışığında yüksek GH ve IGF-1 düzeyinin artmış damar duvar kalınlığı ve aterosklerotik risk faktörü olduğunu söyleyebiliriz. Benzer bir çalışmada akromegalili hastalarda prematür aterosklerozu ön görmede EYK ve KIMK' ın kontrol grubuna göre artmış olduğu saptanmıştır<sup>11</sup>. BH ve IGF- 1 düzeyinin KIMK ile EYK arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiş. Aktif ve remisyondaki hastalar arasında anlamlı fark saptanmamış<sup>14</sup>. Çalışmamıza 35 aktif

akromegali hastası alınmış olup EYK ortalaması, 5 remisyonda olan hastadan daha yüksekti ( $p < 0,001$ ). Aktif akromegali hastalarının KIMK ortalaması, remisyondaki hastaların KIMK ortalamasından yüksekti ( $p < 0,001$ ). Bu, bize tedavi ile BH ve IGF-1 'in kontrol altında tutulması durumunda EYK ve KIMK azalabileceği ve aterosklerotik risk faktörünü azaltabileceğini göstermekte. Tedavi ile kontrol altında olan hastaların, aktif hastalara göre ateroskleroz açısından düşük riske sahip olduğunu söyleyebiliriz.

Hastaların EYK ile KIMK' nın paralel bir şekilde artışı görüldü ( $R^2$  linear: 0,495). Bu, bize BH ile IGF- 1' in sadece kalp üzerinde değil vasküler sistem üzerinde de aterosklerozu hızlandırdığını göstermektedir. Böylece EYK ölçümü ile kalınlık artışının olduğu durumda, karotis intima-media da kalınlık artışı olduğu sonucu çıkarılabilir. Aynı şekilde sadece karotis intima-media ölçümü yapılarak EYK ve koroner arter hastalığı hakkında yorum yapılabilir. KIMK' nın, KAH için öngörücü rolü klinik çalışmalar ile ortaya konulmuştur<sup>15</sup>.

Hastaların ortalama ilaç kullanım süresi  $50.7 \pm 47.4$  ay idi. Hastaları, 50 aydan daha kısa süre ilaç kullananlar ve 50 aydan daha uzun süre ilaç kullananlar olarak gruplandırdığımızda, 23 hasta 50 aydan az kullanmaktaydı, 17 hasta ise 50 aydan uzun süredir ilaç kullanmaktaydı. 50 aydan uzun süre ilaç kullanan hastaların hem EYK hemde KIMK kalınlıkları, 50 aydan az ilaç kullanan hastalara göre düşüktü ( $p < 0.001$ ). Tedavi edilen ve BH/IGF-1 kontrolü sağlanan hastaların aterosklerotik risk açısından daha düşük riskli olduğu ve kalınlık artışlarının azaldığı sonucuna varılmıştır. Boysan ve ark. akromegali hastalarında 48 aylık Octreotide-LAR tedavisi ile takip ettikleri hastalarda 2 yıldan sonra KIMK' ın azaldığını belirtmişler. Bu sebepten daha uzun süre tedavi edilmesi gerektiğini vurgulamışlar<sup>16</sup>. Bizim çalışmada da 50 aylık tedavi ile EYK ve KIMK ' ın azaldığını ve kullanım süresinin artması ile bu düşüşün daha belirgin olduğunu gördük.

Beden kitle indeksi, bel çevresi, açlık plazma glukozu, trigliserid yüksekliği kontrol grubuna

göre daha yüksek saptandı. Hastalar obezite kriterlerini sağlamıyordu, açlık plazma glukozu insülin direnci ve diyabete sebep olmuyordu. LDL kontrol grubuna göre daha düşüktü, trigliserid daha yüksekti. Pearson korelasyon analizinde VKİ, bel çevresi, açlık plazma glukozu ve trigliserid ile EYK ve KIMK arasında bir korelasyon görülmedi. Hastaların VKİ  $25.4 \pm 2.9$ , iken kontrol grubunun  $23.8 \pm 2.6$  idi. Bu parametrelerle EYK ve KIMK artışına yine de katkısı olabilir ama bu artış GH ve IGF-1 kadar belirgin olmadığından göz ardı edilebilir.

Güncel bir çalışmada yaş ile EYK artışı olduğu görülmüş. Ayrıca diyabet, hipertansiyonu olan hastalarda çalışmaya alınmış<sup>17</sup>. Çalışmamızda ise gruplar benzer yaşta ve kardiyovasküler risk faktörü olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıkları var. Hasta sayımız az olup Akromegali hastalarımızın hepsi aynı klinik özellik göstermemekteydi. Tanı süreleri ve kullanmış oldukları ilaç dozları farklıydı. Remisyondaki hasta sayımız az idi. Uzun vadede kardiyovasküler olayların takibi yapılamadı.

Sonuç olarak Çalışmamızda bazal BH düzeyi ve IGF-1 düzeyi artıkça buna paralel olarak EYK ve KIMK' ta artış tespit edilmiştir. Tedavi ile özellikle remisyon sağlandığında ve BH/IGF-1 düzeyleri kontrol altına alındığında kardiyovasküler morbidite ve mortalite azaltılabilir. Ekokardiyografi ile non-invaziv metod olarak ölçülen EYK ve doppler ultrasonografi ile ölçülen KIMK, hastalığın erken kardiyovasküler riskini tahmin etmede ve önlemede faydalı olabilir. Ayrıca EYK ve KIMK artışları birbiriyle paralel olup iki ölçümden birinin kullanılması yeterli olabilir.

**Etik Kurul Onayı:** Araştırma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Kurulu'ndan 15.04.2015 tarihi 271 numarasıyla etik kurul onayı alınmıştır.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma herhangi bir fontarafından desteklenmemiştir.

**Declaration of Conflicting Interests:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** No financial support was received.

### KAYNAKLAR

1. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355: 2558.
2. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 377.
3. Dekkers OM, Biermasz NR, Vandembroucke, J. et al. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(1): 61-7.
4. Mosca S, Paolillo S, Colao A. et al. Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: an appraisal. *Int J Cardiol* 2013; 167(5): 1712-8.
5. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary* 2017; 20(1):46-62.
6. 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." *Clinical endocrinology* 2014;80(5): 726-34.
7. Colao A, Spiezia S, Cerbone G, et al. Increased arterial intima-media thickness by B-M mode echodoppler ultraso-nography in acromegaly. *Clinical endocrinology* 2001; 54(4): 515-24.
8. Piskinpasa H, Okuturlar Y, Sadri S, et al. Visfatin Levels May be an Early Marker of Atherosclerosis in Patients with Acromegaly. *Horm Metab Res.* 2019 Oct;51(10):649-654. doi: 10.1055/a-0998-4079. Epub 2019 Sep 5.
9. Demirpence M, Guler A, Turkon H, et al., Is elevated urotensin II level a predictor for increased cardiovascular risk in subjects with acromegaly? *J Endocrinol Invest.* 2019 Feb;42(2):207-215. doi: 10.1007/s40618-018-0905-1. Epub 2018 May 26.
10. Calan M, Demirpence M. Increased circulating levels of irisin are associated with cardiovascular risk factors in subjects with acromegaly. *Hormones (Athens).* 2019 Dec;18(4):435-442. doi: 10.1007/s42000-019-00151-3. Epub 2019 Nov 6.
11. Baker AR, Silva NF, Quinn DW, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology* 2006;5(1):1
12. Lohn M, Dubrovskaja G, Sharma AM, et al. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor. *The FASEB Journal* 2002;16(9): 1057-63.
13. Iacobellis G, Assael F, Ribaldo, MC, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obesity research*,2003; 11(2) : 304-10.
14. Ozkan C, Altinova AE, Cerit ET, et al. "Markers of early atherosclerosis, oxidative stress and inflammation in patients with acromegaly." *Pituitary* 2014; 18(5): 621-9.
15. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American journal of epidemiology* 1997;146(6): 483-94.
16. Boysan SN, Kantarci F, Kadioglu P, et al. "Atherosclerotic risk factors and premature atherosclerosis in acromegaly before and after 48 months of octreotide-LAR treatment." *Angiology* 2012; 63(7):522-7.
17. Can B, Olcay Coskun F, Takir M, et al. Association of Epicardial Adipose Tissue Thickness with Cardiovascular Risk in Acromegaly. *Medeni Med J.* 2022 Jun 23;37(2):131-7.