

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

**AKROMEĞALİ VE PROLAKTİNOMA TANILI  
HASTALARDA KARDİYAK STEATOZİS,  
KARDİYOVASKÜLER RİSK VE İLİŞKİLİ  
BİYOMARKERLAR**

**Dr. Büşra FIRLATAN**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2020**



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

**AKROMEGALİ VE PROLAKTİNOMA TANILI  
HASTALARDA KARDİYAK STEATOZİS,  
KARDİYOVASKÜLER RİSK VE İLİŞKİLİ  
BİYOMARKERLAR**

**Dr. Büşra FIRLATAN**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Tomris ERBAŞ**

**ANKARA**

**2020**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince, engin bilgi ve deneyimleri ile desteğini esirgemeyen, değerli katkıları ile çalışmalarımı yönlendiren, hoşgörü ve sabrıyla bana her zaman yol gösteren çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Tomris Erbaş'a en içten şekilde teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren, ilgi ve desteğini esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri, değerli hocalarıma saygılarımı sunarım.

Çalışmanın yürütülmesinde desteklerini esirgemeyen Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı öğretim üyelerine, hemşirelerine ve başta Sayın Metin Ödevci olmak üzere görevli tüm personele içtenlikle teşekkür ederim.

Çalışmanın hasta seçimi aşamasında yardımcı olan Uzm. Dr. Burçin Gönül İremli'ye, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tez çalışmam süresince en zor anlarımda bana güç veren Dr. Coşkun Yazgan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmama verdikleri katkı ve destek için Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Uğur Nadir Karakulak ve Uzm. Dr. Vedat Hekimsoy'a teşekkür ederim.

Çalışmamın biyokimyasal analiz aşamasında ayırdıkları zaman ve emeklerinden dolayı Prof. Dr. İncilay Lay'a ve Biyolog Yasin Kıran'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesinde katkıları için Preventif Onkoloji Anabilim Dalı'ndan Öğr. Gör. Dr. Deniz Yüce'ye çok teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca sevgi ve ilgileriyle her zaman yanımda olan, emeklerini ödeyemeyeceğim değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunmaktan mutluluk duyarım.

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje Kodu: THD-2019-18223).

Dr. Büşra Fırlatan

Ankara, 2020

## ÖZET

**Fırlatan B. Akromegali ve Prolaktinoma Tanılı Hastalarda Kardiyak Steatozis, Kardiyovasküler Risk ve İlişkili Biyomarkerlar. Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2020.** Sistemik hastalıklarda, kardiyovasküler komplikasyonlara bağlı işlev bozukluklarının erken dönemde tanınması önemlidir. Bu çalışmada; akromegali ve prolaktinoma hastalarında, dört boyutlu ekokardiyografik ölçümlerin, kardiyovasküler riski öngörebilecek asprosin, GDF-15 düzeyleri ve epikardiyal yağ kalınlığı ile ilişkileri araştırılmıştır. Çalışmaya 41 akromegali, 29 prolaktinoma ve kontrol grubu olarak 33 birey dahil edilmiştir. Tüm katılımcılar antropometrik, biyokimyasal ve ekokardiyografik ölçümler ile değerlendirilmiştir. Framingham kardiyovasküler risk skorunun; akromegali hastalarında, prolaktinoma ve kontrol grubundan daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p=0.004$ ). İki boyutlu ekokardiyografide; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, akromegali [%63 (63-65)] ve prolaktinoma [%63 (60-65)] hastalarında kontrol grubuna [%66 (63-68)] kıyasla daha düşük saptanmıştır ( $p=0.003$ ). Her iki hasta grubunda; global longitudinal strain, global sirküferansiyel strain, global areal strain ve global radyal strain ölçümleri kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur (sırasıyla akromegali:  $p=0.007$ ,  $p=0.008$ ,  $p=0.015$ ,  $p=0.008$ ; prolaktinoma:  $p=0.033$ ,  $p=0.019$ ,  $p=0.030$ ,  $p=0.025$ ). Epikardiyal yağ kalınlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Asprosin düzeyleri; prolaktinoma grubunda [2.4 ng/mL (0.0-9.7)], akromegali [6.8 ng/mL (2.6-9.9)] ve kontrol grubundan [10.2 ng/mL (2.3-18.0)] daha düşük bulunmuştur (sırasıyla  $p=0.022$  ve  $p=0.006$ ). Asprosin düzeyi ile yaş arasında bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir ( $p<0.001$ ). GDF-15 düzeyleri; prolaktinoma grubunda [262.2 pg/mL (169.3-336.1)], akromegali [332.5 pg/mL (257.4-438.8)] ve kontrol grubundan [331.3 pg/mL (233.6-428.9)] daha düşük saptanmıştır (sırasıyla  $p=0.008$  ve  $p=0.047$ ). GDF-15 düzeyini etkileyen bağımsız faktörler incelendiğinde; her iki hasta grubunda, Framingham kardiyovasküler risk skoru ile istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır (her iki analiz için  $p<0.001$ ). Bu çalışmada; akromegali ve prolaktinoma hastalarında sublinik sistolik disfonksiyon olduğu ve GDF-15'in bu hasta gruplarında kardiyovasküler riski öngörmede bir biyomarker olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Strain eko, akromegali, prolaktinoma, asprosin, GDF-15

## ABSTRACT

**Fırlatan B. Cardiac Steatosis, Cardiovascular Risk and Associated Biomarkers in Patients with Acromegaly and Prolactinoma. Hacettepe University School of Medical School, Internal Medicine Thesis, Ankara, 2020.** In systemic diseases, early recognition of dysfunctions related to cardiovascular complications is important. The aim of the current study was to assess the relationship of four-dimensional echocardiographic measurements with asprosin, GDF-15 levels and epicardial fat thickness in patients with acromegaly and prolactinoma. The study included 41 acromegaly, 29 prolactinoma patients and 33 healthy control subjects. Anthropometric, biochemical and echocardiographic measurements were performed in all participants. The Framingham cardiovascular risk score (FS) was highest in patients with acromegaly ( $p=0.004$ ). In two-dimensional echocardiographic assessment; the left ventricular ejection fraction was lower in acromegaly [63% (63-65)] and prolactinoma [63% (60-65)] patients compared to the healthy controls [66% (63-68)]( $p=0.003$ ). In both acromegaly and prolactinoma groups; global longitudinal strain, global circumferential strain, global areal strain, and global radial strain measurements identified by four-dimensional echocardiography were lower than the control group (Acromegaly:  $p = 0.007$ ,  $p = 0.008$ ,  $p = 0.015$ ,  $p = 0.008$ ; prolactinoma:  $p = 0.033$ ,  $p = 0.019$ ,  $p = 0.030$ ,  $p = 0.025$ , respectively). There was no significant difference between the groups related to epicardial fat thickness. Plasma asprosin concentration in the prolactinoma group [2.4 ng/mL (0.0-9.7)] was significantly lower than the concentration in both the acromegaly group [6.8 ng/mL (2.6-9.9)] and the control group [10.2 ng/mL (2.3-18.0)]( $p=0.022$ ,  $p=0.006$ , respectively). In study population, the plasma asprosin level is independently associated with age. Plasma GDF-15 concentration was lower in prolactinoma group [262.2 pg/mL (169.3-336.1)] than in the acromegaly [332.5 pg/mL (257.4-438.8)] and control groups [331.3 pg/mL (233.6-428.9)]( $p=0.008$ ,  $p=0.047$ , respectively). In both patient groups, the plasma GDF-15 level was independently positively related to the FS. In conclusion, there is a subclinical systolic dysfunction identified by strain echocardiography in patients with acromegaly and prolactinoma, and GDF-15 can be used as a biomarker to predict cardiovascular risk in these patient groups.

**Keywords:** Strain echocardiography, acromegaly, prolactinoma, asprosin, GDF-15

**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	<b>viii</b>
<b>ŞEKİLLER</b>	<b>xii</b>
<b>TABLolar</b>	<b>xiii</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>4</b>
2.1. Akromegali	4
2.1.1. Tarihçe ve Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Patofizyoloji	5
2.1.4. Klinik Özellikler	7
2.1.5. Tanı	8
2.1.6. Tedavi	8
2.1.7. Akromegali ve Kardiyovasküler Sistem	10
2.2. Prolaktinoma	15
2.2.1. Tarihçe ve Tanım	15
2.2.2. Epidemiyoloji	16
2.2.3. Patofizyoloji	16
2.2.4. Klinik Özellikler	17
2.2.5. Tanı	17
2.2.6. Tedavi	19
2.2.7. Prolaktinoma ve Kardiyovasküler Sistem	20
2.3. Visseral Adipozite İndeksi	22
2.4. Kardiyak Steatozis	23
2.5. Strain Ekokardiyografi	23
2.6. Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru	24
2.7. Asprosin	25
2.8. Büyüme farklılaşma faktörü-15 (GDF-15)	26
<b>3. BİREYLER VE YÖNTEM</b>	<b>27</b>
3.1. Çalışma Grubu	27

3.2. Çalışma Protokolü	27
3.2.1. Klinik Değerlendirme	27
3.2.2. Laboratuvar Ölçümleri	30
3.2.3. Elektrokardiyografik ve Ekokardiyografik Değerlendirme	30
3.2.4. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü	31
3.3. İstatistiksel Analiz	31
3.4. Araştırmanın Etik Yönü	32
<b>4. BULGULAR</b>	<b>33</b>
4.1. Olgulara ait özellikler	33
4.2. Biyokimya parametrelerinin gruplar arasında dağılımı	39
4.3. Elektrokardiyografi ve 2 boyutlu transtorasik ekokardiyografi parametrelerinin gruplar arasında dağılımı	42
4.4. Doku doppler ekokardiyografi parametrelerinin gruplar arasında dağılımı	45
4.5. Dört boyutlu transtorasik ekokardiyografi parametrelerinin gruplar arasında dağılımı	48
4.6. Plazma asprosin düzeyinin çalışma gruplarında dağılımı	50
4.7. Plazma GDF-15 düzeyinin çalışma gruplarında dağılımı	54
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>60</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>68</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>71</b>



**SİMGELER VE KISALTMALAR**

A	:	Geç diyastolik akım hızı
a'	:	Mitral anülüs geç diyastolik akım hızı
AA	:	Aktif akromegali
ACEI	:	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ACTH	:	Adrenokortikotropik hormon
ADD	:	Adipoz doku disfonksiyonu
AgRP	:	Agouti ilişkili protein
AIP	:	Aril hidrokarbon reseptör aracılı protein
ARB	:	Anjiotensin II reseptör blokeri
BOS	:	Beyin omurilik sıvısı
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
BUN	:	Kan üre azotu
CaCB	:	Kalsiyum kanal blokeri
cAMP	:	Siklik adenzin 3',5'-monofosfat
CKD-EPI	:	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CREB	:	cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein
CO	:	Kalp debisi
E	:	Erken diyastolik akım hızı
e'	:	Mitral anülüs erken diyastolik akım hızı
Edes	:	E dalga deselerasyon zamanı
EDV	:	Diyastol sonu ventrikül hacmi
EKG	:	Elektrokardiyografi
ESV	:	Sistol sonu ventrikül hacmi

FBN1	:	Profibrillin
FIPA	:	Ailesel izole hipofiz adenomu
FS	:	Framingham kardiyovasküler risk skoru
FSH	:	Folikül uyarıcı hormon
GADD45G	:	Büyüme durması ve DNA hasarı ile indüklenebilir protein gama
GABA	:	Gama aminobütirik asit
GAS	:	Global areal strain
GCS	:	Global sirküferansiyel strain
GDF-15	:	Büyüme farklılaşma faktörü-15
GH	:	Büyüme hormonu
GHRH	:	Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
GHRH-R	:	Büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörü
GLS	:	Global longitudinal strain
GNAS	:	Guanin nükleotid aktive edici alfa subunit
GPR101	:	G-protein bağlı reseptör 101
GRS	:	Global radyal strain
Gs $\alpha$	:	G protein subunit alfa
HbA1c	:	Glikolize hemoglobin
HCTZ	:	Hidroklorotiyazid
HDL	:	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HMGA2	:	Yüksek mobilite grup AT-hook2
HOMA-IR	:	Homeostasis Model Assessment Index-Insulin Resistance
HT	:	Hipertansiyon
IGF-1	:	İnsulin benzeri büyüme faktörü

IVRT	:	İzovolümetrik relaksasyon zamanı
KA	:	Kontrol altında akromegali
LAVI	:	Sol atriyal volüm indeksi
LDL	:	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LH	:	Luteinleştirici hormon
LV	:	Sol ventrikül
LVEDD	:	Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVEF	:	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
LVESD	:	Sol ventrikül sistol sonu çapı
LVM	:	Sol ventrikül kitlesi
MEG3	:	Maternal expressed 3
MEN	:	Multipl endokrin neoplazi
MIC-1	:	Makrofaj inhibitör sitokin-1
MRG	:	Manyetik rezonans görüntüleme
NO	:	Nitrik oksit
OGTT	:	Oral glukoz tolerans testi
OLFR734	:	Olfaktör reseptör 734
POMC	:	Pro-opiomelanokortin
PRKAR1A	:	Protein kinaz A tip 1 regülatör subunit alfa
PRL	:	Prolaktin
PRLR	:	Prolaktin reseptörü
PTTG	:	Pituitary tumor–transforming protein
RAAS	:	Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi
RT	:	Radyoterapi

s'	:	Mitral anülüste sistolik hız
SRL	:	Somatostatin reseptör ligandı
SRS	:	Stereotaktik radyocerrahi
STE	:	Speckle tracking ekokardiyografi
SV	:	Atım hacmi
TAPSE	:	Triküspit kapak anüler planın apekse doğru sistolik hareketi
TG	:	Trigliserid
TGF-beta	:	Transforme edici büyüme faktörü-beta
TLR4	:	Toll-like reseptör 4
TSH	:	Tiroid uyarıcı hormon
VAİ	:	Visseral adipozite indeksi
VKİ	:	Vücut kütle indeksi
VLDL	:	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

**ŞEKİLLER**

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. Akromegaliye yol açan klinik durumlar	5
2.2. Akromegali hastalarında tedavi algoritması	10
2.3. GH/IGF-1 aksının kardiyovasküler sistem üzerine etkileri	10
2.4. Akromegalik kardiyomiyopatinin aşamaları	12
4.1. Çalışma gruplarında plazma asprosin düzeylerinin dağılımı	50
4.2. Çalışma gruplarında plazma GDF-15 düzeylerinin dağılımı	54

## TABLOLAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. Akromegalinin klinik özellikleri	7
2.2. Akromegalide tedavi yöntemlerinin kardiyovasküler parametreler üzerine etkisi	15
3.1. Adipoz doku disfonksiyonunun yaşa göre sınıflandırılması	29
4.1. Olguların demografik ve temel klinik özellikleri	35
4.2. Akromegali ve prolaktinoma hastalarının klinik, tümör özellikleri ve tedavi yöntemleri	38
4.3. Biyokimyasal parametrelerin gruplar arasında dağılımı	40
4.4. Olguların elektrokardiyografik ve 2 boyutlu transtorasik ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması	43
4.5. İki boyutlu transtorasik ekokardiyografide doku doppler inceleme ile elde olunan veriler	46
4.6. Gruplar arasında diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi	47
4.7. Dört boyutlu transtorasik ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması	49
4.8. Akromegali, prolaktinoma ve kontrol grubunda plazma asprosin düzeyi ile çeşitli parametreler arasındaki ilişki	52
4.9. Akromegali, prolaktinoma ve kontrol grubunda plazma GDF-15 düzeyi ile çeşitli parametreler arasındaki ilişki	56
4.10. Akromegali, prolaktinoma ve çalışma grubunda plazma GDF-15 düzeyi ile ilişkili bağımsız faktörler	59

## 1.GİRİŞ

Akromegali, büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) yüksekliği ile karakterize, sıklıkla hipofizer GH salgılayan adenomun neden olduğu kronik bir hastalıktır. Kardiyovasküler hastalıklar, bu hasta grubunda en sık görülen komorbiditedir ve en önemli ölüm nedenlerinden biridir (1). GH ve IGF-1 yüksekliği miyokardiyal kontraktıl proteinlerin sentezini uyarır. Akut dönemde bu durum kontraktılite artışına neden olsa da kronik dönemde artan miyokardiyal kitle ve hipertrofi yerini inflamatuvar infiltrasyona, interstisyel fibrozise ve miyokardiyal nekroza bırakır (2). Akromegali hastalarında artmış kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye en sık yol açan nedenlerin başında hipertansiyon gelmektedir. Vasküler düz kas hücre hipertrofisi, insülin rezistansı, renal sodyum ve su tutulumu akromegalinin hipertansiyona neden olan ana mekanizmalarıdır (3). Hem miyokardiyal hipertrofi ve fibrozis süreci ile hem de hipertansif etkiler nedeniyle akromegali hastalarında kalbin sistolik ve diyastolik işlevleri kaçınılmaz olarak etkilenecektir. Yapılan çalışmalarda akromegali tanısında gecikmenin ortalama 4.5-5.0 yıl olduğu gösterilmiştir (4). Bu nedenle hastalarda tanı aşamasında bile hedef organ hasarı gelişme olasılığı yüksektir.

Prolaktinoma, sekretuar hipofiz adenomlarının en sık görülen tipidir (5). Kadın hastalar genellikle oligo-amenore, infertilite ve galaktore ile, erkek hastalar ise hipogonadizm, azalmış libido, erektil disfonksiyon, infertilite, jinekomasti ve nadiren galaktore ile başvururlar (6). Hiperprolaktinemi bozulmuş metabolik profil, düşük dereceli inflamasyon ve endotelial disfonksiyon ile ilişkilidir (7, 8). Ayrıca peripartum kardiyomiyopatisi olan hastalarda, kardiyak disfonksiyonun patogenezinde prolaktin önemli bir rol oynamaktadır (9).

Sistemik hastalıklarda, kardiyovasküler komplikasyonlara bağlı olarak gelişebilecek patolojilerin henüz klinik belirti ve bulgu vermeden tespit edilmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılmasında etkili olacaktır. Son dönemde önem kazanan strain ekokardiyografi sistolik işlev bozukluklarını erken aşamada saptayabilen bir yöntemdir (10). Strain görüntülemeye her miyokardiyal segment, komşu segmentlerle ve zamana göre kendi kasılma paterni ile karşılaştırılır. Böylece sol ventrikülün (LV)

hem segmental hem de global işlevleri değerlendirilir (11). Yapılan bir meta-analizde, hafif LV disfonksiyonu olan hastalarda global longitudinal strain değerlendirmesinin prognostik açıdan ejeksiyon fraksiyonundan daha üstün olduğu gösterilmiştir (12).

Artmış visseral adipozite, kardiyometabolik risk faktörlerinden biridir. Visseral adipoz dokular arasında epikardiyal yağ dokusu, bir endokrin organın biyokimyasal ve fonksiyonel özelliklerine sahip benzersiz bir yağ deposudur. Anatomik lokalizasyonunun da katkısı ile, sekrete ettiği biyoaktif molekülleri vazokrin ve/veya parakrin mekanizmalar yoluyla doğrudan miyokarda transport edebilir (13). Ekokardiyografi ile non-invaziv bir şekilde ölçülebilen epikardiyal yağ kalınlığı, visseral adipozitenin ve olumsuz kardiyovasküler risk profilinin göstergesi olarak kullanılabilir (14).

Görüntüleme yöntemleri ile kardiyovasküler disfonksiyonun erken dönemde saptanması ve riskin belirlenmesi kadar, patogeneizde rol oynayan mekanizmaların ve potansiyel tedavi hedefi olabilecek moleküllerin tespiti de önemlidir. Asprosin, Fibrillin 1 geninin iki exonu (exon 65 ve 66) tarafından kodlanan, 140 aminoasitten oluşan bir polipeptittir. Açlık esnasında esas olarak beyaz adipoz doku tarafından sentezlenir ve salınır. Asprosin başta karaciğer, pankreas, iskelet kası ve kalp gibi periferik doku ve organları hedef aldığı gibi kan-beyin bariyerini geçerek santral sinir sistemi üzerine de etki eder. Çeşitli sinyal yolları üzerinden iştahın düzenlenmesi, glukoz metabolizması, insulin direnci, hücre apoptozu gibi olaylarda kompleks roller üstlenir. Asprosinin diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, obezite, polikistik over gibi metabolik hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (15). Büyüme farklılaşma faktörü-15 (GDF-15) ise; doku hasarı, inflamasyon, mekanik veya oksidatif strese yanıt olarak makrofaj, adiposit, kardiyomyosit gibi çeşitli hücrelerden salınan bir sitokindir (16, 17). Artmış GDF-15 düzeylerinin başta kanser, obezite, Tip 2 diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere farklı patolojiler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bir biyomarker olmasının ötesinde, kalp yetmezliğinin patofizyolojik sürecinde yer aldığı düşünülmektedir (18).



Literatürde; akromegali ve prolaktinoma tanılı hastalarda, asprosin ve GDF-15'in kardiyovasküler risk faktörleri ile etkileşiminin strain ekokardiyografi ile değerlendirildiği bir araştırma yoktur. Bu çalışmada; akromegali ve prolaktinoma hastalarında, asprosin ve GDF-15 düzeyleri ile dört boyutlu ekokardiyografi ölçümleri ve epikardiyal yağ kalınlığı arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akromegali

#### 2.1.1. Tarihçe ve Tanım

Akromegali terimi, ilk kez 1886 yılında Fransız nörolog Pierre Marie tarafından, bir kadın hastanın ekstremitte hipertrofisi ile karakterize klinik özelliklerini tanımlarken kullanılmıştır. Ancak Pierre Marie'den daha önce akromegalinin klinik özelliklerini tanımlayan veya hastalığı başka terimler kullanarak anlatan hekimler olmuştur. Örneğin; Hollandalı doktor Johannes Wier, 1567 yılındaki tıbbî kayıtlarında jigantik bir kadından bahsetmiştir. Fransız cerrah Nicolas Saucerotte, 1772 yılında Fransız Cerrahi Akademisi'ne verdiği raporda, 39 yaşında klinik olarak akromegali ile oldukça uyumlu olan bir erkek hastayı anlatmaktadır. Hastalığı tanımlarken; Jean-Louis-Marc Alibert 1822'de "Géant scrofuleux", Andrea Verga 1864'te "Prosopoectasia" (yüzün genişlemesi) ve Cesare Lombroso 1869'da "Macrosomia" (anormal vücut büyüklüğü) terimini kullanmıştır (19).

Akromegali, artmış büyüme hormonu (GH) ve insulin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) sekresyonu ile karakterize, ilerleyici bir hastalıktır. Olguların çoğunda altta yatan GH sekrete eden bir hipofiz tümörü saptanırken; daha nadir olarak hipofizer hiperplazi, ektopik GH veya GH salgılatıcı hormon (GHRH) sekresyonu akromegaliye neden olabilir (20). Uzun süre aşırı hormon maruziyeti, somatik şekil bozukluklarına ve artmış mortalite ile ilişkili çeşitli klinik tablolara yol açar (21).

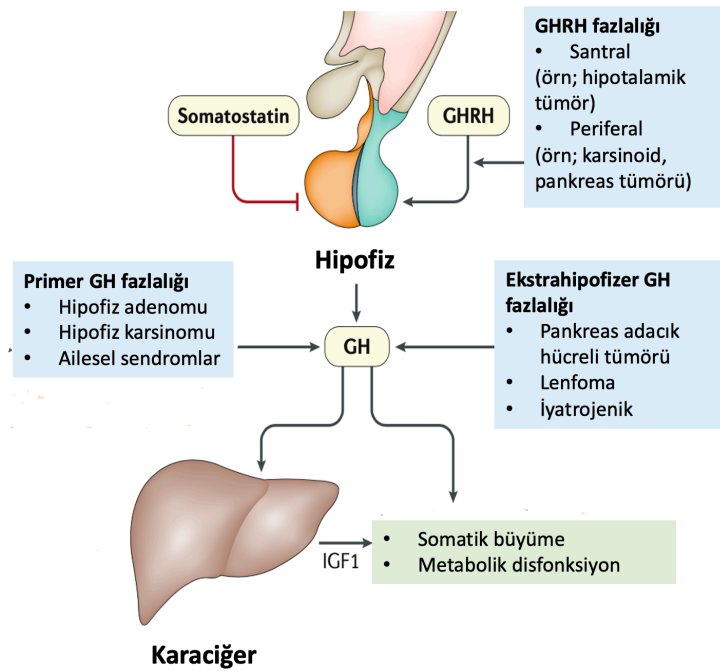
#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Nadir görülen bir hastalık olan akromegalinin yıllık insidansı 0.2-1.1/100.000 ve prevalansı 2.8-13.7/100.000 olarak bildirilmektedir (4). Birçok çalışmada, cinsiyetler arasında prevalans açısından belirgin bir fark saptanmamakla birlikte; Daly ve arkadaşları, erkeklerde akromegali prevalansının kadınlardan biraz daha yüksek olduğunu bildirmiştir (22). Ortalama tanı yaşı 5.dekattır (erkeklerde 36.5-48.5, kadınlarda 38-56) ve tanıda gecikme medyan 4.5-5 yıldır (4). Bazı çalışmalarda 15-25 yıla varan gecikmeler bildirilmektedir (22, 23). Tanı anında vakaların yarısından

çoğunda makroadenom saptanmaktadır. Akral genişleme ve kaba yüz özellikleri en sık tarif edilen klinik bulgulardır (4).

### 2.1.3. Patofizyoloji

Akromegali hastalarının %95'inden fazlasında, anterior hipofizdeki somatotrof hücrelerden veya mikst tipte GH-prolaktin (PRL) sekrete eden hücrelerden kaynaklanan sporadik adenom saptanmaktadır. Nadiren, ektojik GH veya GHRH sekresyonuna bağlı olarak akromegali gelişebilir (Şekil 2.1). Ayrıca ailesel akromegali, McCune-Albright sendromu, multipl endokrin neoplazi (MEN) Tip 1 ve Carney kompleksi gibi genetik sendromlarla ilişkili olarak da görülebilir (21).



**Şekil 2.1.** Akromegaliye yol açan klinik durumlar (Colao A. Nature Reviews Disease Primers 2019'dan uyarlanmıştır, Ref 21).

Sporadik olarak GH sekrete eden tümörlerin patogenezinde; siklik adenozin 3',5'-monofosfatı (cAMP) sinyal yolağındaki disregülasyon, hücre siklusunda rol oynayan genlerin, büyüme faktörü ve reseptörlerinin ekspresyonlarındaki anormallikler ile epigenetik mekanizmalar yer almaktadır (24).

GHRH, G protein-bağlı bir reseptör olan GHRH reseptörüne (GHRH-R)

bağlanarak cAMP'i indükler ve cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein (CREB) aracılığıyla GH transkripsiyonunu uyarır. Guanin nükleotid aktive edici alfa subunit (GNAS), G protein subunit alfa (G $\alpha$ )'yı kodlar. GNAS'da meydana gelen aktive edici bir mutasyon; cAMP seviyelerini ve protein kinaz A aktivitesini artırarak, GH sentez ve sekresyonunu artırır (25). GH sekrete eden adenomlarda; GNAS'tan bağımsız olarak, transkripsiyon faktörü olan CREB aktivasyonu da saptanmıştır (26). Bir tümör baskılayıcı gen olan protein kinaz A tip 1 regülatör subunit alfa (PRKAR1A), protein kinaz A'nın regülatör subunitlerini kodlar. Bu gende meydana gelen inaktive edici bir mutasyon; mukokutanöz pigmentasyon, kardiyak/kutanöz miksomalar ve endokrin aşırı aktivite (%10 hastada akromegali) ile ilişki nadir bir sendrom olan Carney komplekse yol açabilir (27).

Sinyal iletimindeki disregülasyonların dışında; hücre siklusunda görev alan yüksek mobilite grup AT-hook2 (HMGA2) ve pituitary tumor–transforming protein (PTTG) gibi genlerin artmış ekspresyonları, p16 ve p27 ekspresyonunun epigenetik olarak susturulması ile birlikte tümör baskılayıcı olarak işlev gören retinoblastoma geni inaktivasyonu, proliferasyon inhibitörlerinden olan büyüme durması ve DNA hasarı ile indüklenebilir protein gama (GADD45G) ve maternal expressed 3 (MEG3) genlerinin epigenetik olarak susturulmasının hipofiz tümörü oluşumu ile ilişkisi gösterilmiştir (24, 28-32). Akromegali; diğer endokrin tümörlerle birlikte ortaya çıkan MEN 1, MEN 4, Carney kompleks, McCune-Albright ve süksinat dehidrogenaz gen ailesi ilişkili hipofizer adenomlar gibi sendromik bir hastalığın komponenti olabileceği gibi, aril hidrokarbon reseptör aracılı protein (AIP) veya G-protein bağlı reseptör (GPR101) mutasyonları pozitif veya negatif vakalardan oluşan ailesel izole hipofiz adenomunun (FIPA) bir parçası da olabilir (33).

Hipofiz dışı tümörlerden salgılanan GHRH'ye bağlı akromegali gelişimi oldukça nadir görülmektedir. Ektopik GHRH sekresyonu genellikle akciğer ve pankreas nöroendokrin tümörlerinden kaynaklanır. Bunlara ek olarak literatürde, mediastinel paraganglioma ve feokromositomaya sekonder akromegali vakaları bildirilmiştir (34, 35). Ayrıca pankreas adacık hücreli tümörü ve lenfomalar da ekstrapofizer GH sekresyonu ile ektopik akromegaliye yol açabilirler (36).

### 2.1.4. Klinik Özellikler

Hastaların tanı anında daha çok ekstremitelerde büyüme, yüzde kabalaşma ve yumuşak doku hipertrofisi ile uyumlu yakınmaları vardır. Ancak bu hastalarda kardiyovasküler, metabolik, endokrin, gastrointestinal, solunum ve iskelet sistemi ile ilişkili birçok komorbidite ve komplikasyon görülebilir. Ayrıca hipofiz tümörünün kendisi de çevre dokular üzerinde lokal etkilere neden olabilir (36-38)(Tablo 2.1).

**Tablo 2.1.** Akromegalinin klinik özellikleri (Colao A. Endocrine Reviews 2004 ve Vilar L. Pituitary 2017'den uyarlanmıştır, Ref 37, 38).

Tümörün Direk Etkisi	
<b>Baş ağrısı</b>	
<b>Görme ile ilgili problemler</b>	Görme kaybı Unilateral veya bilateral temporal hemianopsi, quadranopsi
<b>Hiperprolaktinemi</b>	Mikst tümör sekresyonu veya stalk kesisi
<b>Hipopituitarizm</b>	Hipotiroidizm, hipogonadizm, hipokortizolizm
GH/IGF-1 Fazlalığının Sistemik Etkileri	
<b>Deri ve yumuşak doku değişiklikleri</b>	Deri kalınlığında artış ve yumuşak doku hipertrofisi Ciltte yağlanma Hiperhidrozis, skin tagler Akantozis nigrikans Hirsütizm, hipertrikozis Raynaud fenomeni
<b>Yüz ve oral kavite ile ilgili değişiklikler</b>	Alında öne doğru çıkıklık Yüz çizgilerinde belirginleşme Burun ve kulakların genişlemesi, dudaklarda kalınlaşma Prognatizm, diş aralıklarında genişleme ve çene maloklüzyonu Makroglossi
<b>Solunum sistemi</b>	Üst hava yolu obstrüksiyonları Aşırı horlama ve uyku apnesi Narkolepsi
<b>Kardiyovasküler sistem</b>	Biventriküler hipertrofi ve interventriküler septum kalınlığında artış İstirahatte diyastolik disfonksiyon ve/veya eforla sistolik disfonksiyon Diyastolik kalp yetmezliği Aritmiler Hipertansiyon Endotel disfonksiyonu ve artmış karotis intima media kalınlığı
<b>Endokrin ve metabolik sistemler</b>	Multinodüler guatr, tirotoksikoz Hiperkalsümi Hiperparatiroidi İnsülin direnci Bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı Diabetes mellitus Total kolesterol seviyelerinde azalma ve trigliserid seviyelerinde artış Artmış nitrojen retansiyonu
<b>Gastrointestinal sistem</b>	Hepatomegali, splenomegali Konstipasyon Dolikomegakolon Kolon polipleri
<b>Kas-iskelet sistemi</b>	Akral büyüme, eklem kıkırdığında artış Artralji ve artrit Karpal tünel sendromu Akroparestezi Proksimal miyopati
<b>Nörolojik komplikasyonlar</b>	Apopleksi Serebellar tonsil herniasyonu İntrakraniyal anevrizmalar
<b>Nöropsikiyatrik komplikasyonlar</b>	Kognitif bozukluklar Anksiyete ve depresyon Beden algı bozuklukları
<b>Neoplastik komplikasyonlar</b>	Kolon ve tiroid kanseri başta olmak üzere malignite riskinde artış

### 2.1.5. Tanı

Klinik olarak akromegaliden şüphelenilen hastalarda, yaş ve cinsiyete göre yüksek IGF-1 düzeyleri ve standart 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında hiperglisemi ile baskılanmayan GH değerlerinin olması tanıyı biyokimyasal olarak doğrular. OGTT sonrası GH düzeyinin 1 µg/L'nin altına inmesi tanıdan uzaklaştırır. Ancak kontrolsüz diyabet, karaciğer hastalığı, böbrek yetmezliği, malnütrisyon ve anoreksi gibi durumlarda, östrojen kullananlarda, gebelerde ve geç adölesan dönemde büyüme hormonu baskılanmayabilir. Random GH ölçümlerinin akromegali tanısında kullanılması önerilmez.

Biyokimyasal olarak tanı doğrulandıktan sonra görüntüleme yöntemleri ile tümörün boyutu, görünümü ve parasellar uzanımı değerlendirilir. Öncelikli tercih edilecek görüntüleme yöntemi olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önerilmekle birlikte, MRG kontraendike olan durumlarda bilgisayarlı tomografi (BT) de kullanılabilir. Tümörün optik kiazma ile ilişkisi saptanır ise, bu hastaların görme alanı testi ile değerlendirilmesi önerilmektedir (36, 39).

### 2.1.6. Tedavi

Akromegali ve ilişkili komorbiditelerin yönetimi; hipofiz tümörleri alanında uzman multidisipliner bir ekiple koordine edilen, bireyselleştirilmiş ve multimodal tedaviyi içeren kapsamlı bir yaklaşım gerektirir (40). Akromegali yönetimindeki hedefler şunlardır (24):

- GH ve IGF-1 düzeylerinin normalizasyonunu sağlamak
- Tümör büyümesini kontrol altına almak, eğer varsa santral sinir sistemi ve vasküler yapılar üzerindeki bası bulgularını hafifletmek
- Hipofiz hormon rezervinin korunması veya restorasyonu
- Komorbiditelerin tedavisi ve mortalite oranlarının normalleştirilmesi.

IGF-1 düzeyinin yaşa göre normal aralıkta olması ve random olarak bakılan GH düzeyinin <1 µg/L olması biyokimyasal kontrolü gösterir. GH ve IGF-1 için takip boyunca aynı ölçüm yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir (39).

### ***Cerrahi***

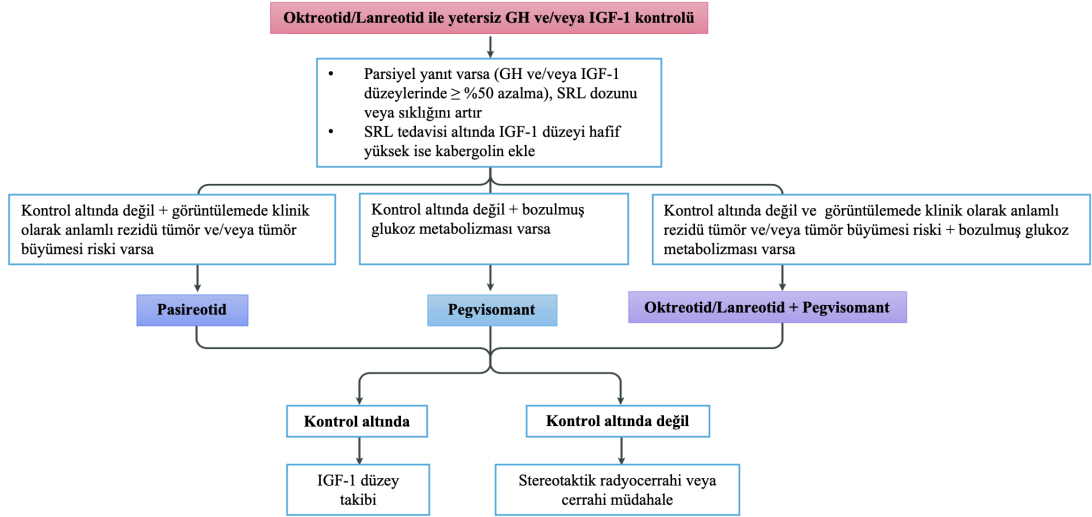
Transsfenoidal hipofiz cerrahisi, akromegali hastalarında ilk basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. İlk cerrahiye takiben rezidü intrasellar hastalığı olanlarda, reoperasyon düşünülebilir. Ayrıca total rezeksiyona uygun olmayan parasellar kitlesi olan hastalarda, medikal tedaviye yanıtın iyileştirilmesi için debulking cerrahi yapılması önerilmektedir (39). Hipofiz cerrahisi alanında uzman nöroşirurji merkezlerinde; mikroadenomlarda %75-90, makroadenomlarda %45-70 arasında remisyon oranları bildirilmektedir (41). Cerrahiye bağlı komplikasyonlar arasında görülme sıklığı en yüksek olanlar anterior hipofiz yetmezliği ve diabetes insipidustur. Daha nadir olarak serebrospinal fistüller, menenjit, görme kaybı, karotis arter ve hipotalamus yaralanmaları görülebilir (42).

### ***Medikal tedavi***

Cerrahiye rağmen rezidü hastalığı bulunan veya cerrahiye uygun olmayan hastalarda medikal tedavi önerilmektedir. Günümüzde medikal tedavi seçenekleri arasında; somatostatin reseptör ligandları (SRL) oktreotid, lanreotid ve pasireotid, dopamin agonisti kabergolin ve GH antagonisti olan pegvisomant yer almaktadır. SRL; hem GH hem de IGF-1 düzeylerini baskılar, tümör büyümesini engeller, ayrıca karaciğer üzerine direkt etki ederek GH-reseptör bağlanmasını ve hepatositlerde IGF-1 sentezini inhibe eder. GH reseptör antagonisti ise GH sinyalizasyonunu engelleyerek, periferik IGF-1 düzeylerini azaltır (24, 36). Oktreotid ve lanreotid medikal tedavide ilk tercih edilecek ajanlardır (43). Oktreotid veya lanreotid ile yeterli yanıt alınamayan hastalarda önerilen tedavi seçenekleri şekil 2.2’de özetlenmiştir.

### ***Radyoterapi***

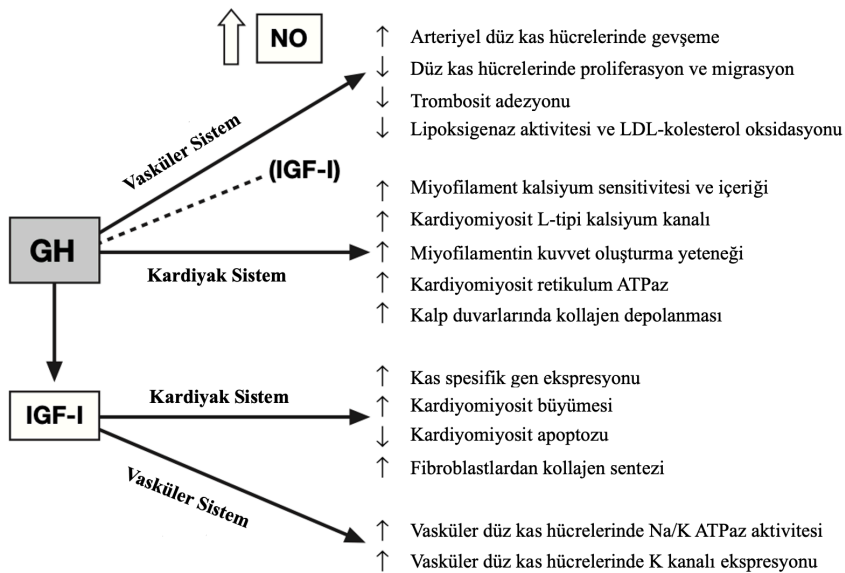
Radyoterapi (RT); cerrahi sonrası kür olmayan hastalarda, medikal tedavinin başarısız olması veya tolere edilememesi durumunda üçüncü basamak tedavi olarak tercih edilmektedir. Rezidü tümör yükünün fazla olması veya tümörün optik kiazmaya çok yakın olması durumları dışında, stereotaktik radyocerrahi (SRS) konvansiyonel RT’ye tercih edilir (39, 44). Konvansiyonel RT ile SRS’yi karşılaştıran bir meta-analizde; SRS’nin daha iyi biyokimyasal remisyon ve daha az hipopitüitarizm riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (45).



**Şekil 2.2.** Akromegali hastalarında tedavi algoritması (Melmed S. Nature Reviews Endocrinology 2018'den uyarlanmıştır, Ref 43).

### 2.1.7. Akromegali ve Kardiyovasküler Sistem

GH/IGF-1 aksı, protein sentezini artırarak kardiyak büyümeyi uyarır; hücre içine kalsiyum geçişini artırır, kontraktıl protein sentezini regüle ederek miyokardiyal kasılmayı uyarır ve nitrik oksit (NO) sistemi üzerinden etki ederek sistemik vasküler direnci modifiye eder (46)(Şekil 2.3.).



**Şekil 2.3.** GH/IGF-1 aksının kardiyovasküler sistem üzerine etkileri (Lombardi G. Journal of Endocrinological Investigation 2012'den uyarlanmıştır, Ref 47).



Büyüme hormonu fazlalığı veya eksikliği ile ilişkili klinik durumlar, kardiyak morbidite ve mortalite açısından artmış risk taşımaktadır. Akromegali hastalarında kronik GH/IGF-1 yüksekliği kontrol altına alınamazsa; erken dönemde konsantrik hipertrofi ve diyastolik disfonksiyon ile karakterize, geç dönemde sistolik disfonksiyon ve kalp yetmezliği ile sonuçlanan spesifik bir kardiyomiyopatiye neden olur. Ayrıca kardiyak aritmiler ve kapak hastalıkları da görülebilir. Bu hastalarda hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin yaygın olarak görülmesi vasküler ateroskleroz riskini artırmaktadır. Hastalığın kontrol altına alınması ile birlikte kardiyak kitlede azalma, kardiyak fonksiyonlarda ve kardiyovasküler risk faktörlerinde iyileşme sağlanabilir (47).

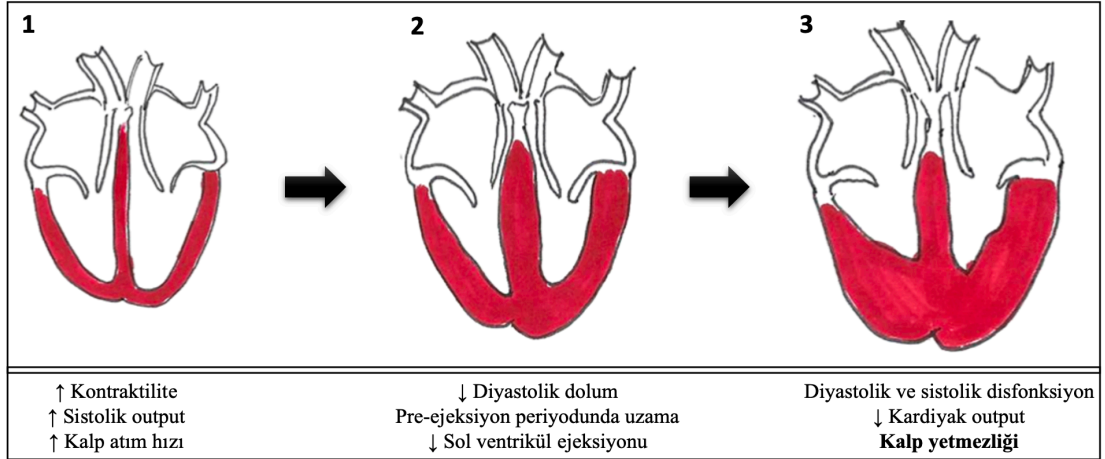
### ***Kardiyomiyopati***

Miyokardiyal hipertrofi, akromegali seyrinde erken dönemde ortaya çıkar ve aktif hastalık süresi ile orantılı olarak kötüleşir. Akromegalik kardiyomiyopati, diğer kardiyovasküler risk faktörleri olmaksızın da ortaya çıkabilir ve GH/IGF-1 düzeylerinin kontrol altına alınması ile birlikte hipertrofi gerileyip, kardiyak fonksiyonlar iyileşebilir (47, 48). Colao ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; hipertansiyonu ve diabetes mellitusu olan akromegali hastalarında, hipertansif olmayan ve normal glukoz toleransı olanlara göre kardiyak performansta daha ciddi bir bozulma olduğu saptanmıştır (49).

Akromegali hastalarının kardiyak dokuları histopatolojik olarak incelendiğinde; miyokardiyal hipertrofi, interstisyel lenfomononükleer hücre infiltrasyonu, interstisyel fibrozis, miyosit nekrozu ve küçük damar hastalığı olduğu gösterilmiştir (50).

Akromegalik kardiyomiyopatide kardiyak remodelling üç aşamadan oluşur. İlk aşama, akromegalinin erken dönemlerinde (örneğin; genç hasta, kısa hastalık süresi) ortaya çıkar ve biventriküler konsantrik hipertrofi ile karakterizedir. Bu aşamada artmış kalp atım hızı ve sistolik output hiperkinetik sendroma neden olur. İkinci aşamada; ventriküler hipertrofi daha belirgin hale gelir, diyastolik dolum azalır ve istirahatteki pre-ejeksiyon periyodu uzar. Egzersiz sırasında, sol ventrikül ejeksiyon

süresinde kısalma ve ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) azalma (sistolik disfonksiyon) görülür. Daha çok tedavisiz kalan veya geç tanı alan hastalarda görülen son aşama; diyastolik ve sistolik disfonksiyon, azalmış kardiyak output ve konjestif kalp yetmezliği ile karakterizedir (48, 51, 52)(Şekil 2.4).



**Şekil 2.4.** Akromegalik kardiyomiopatinin aşamaları (Ramos-Levi AM.

International Journal of Basic and Clinical Endocrinology 2017'den uyarlanmıştır, Ref 51).

### **Hipertansiyon**

Hipertansiyon (HT), akromegalinin en sık görülen komplikasyonlarından biridir ve artmış kardiyovasküler risk, hastaneye yatış hızı ve maliyet ile ilişkilidir. Akromegali hastalarında hipertansiyon görülme sıklığı %11 ile %54.7 arasında değişmekle birlikte ortalama %33.6'dır (53). Vitale ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; akromegalik hastalarda hipertansiyon prevalansının genel popülasyondan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda; arteriyel hipertansiyonun daha erken ortaya çıktığı, diyastolik kan basıncı yüksekliğinin daha belirgin olduğu ve hastalığın aile öyküsü ile ilişkisinin daha zayıf olduğu saptanmıştır (54).

Akromegali hastalarında hipertansiyon gelişiminde birçok mekanizmanın etkili olduğu gösterilmiştir. Kronik GH/IGF-1 yüksekliği, direk veya indirekt olarak böbreklerden sodyum ve su atılımını azaltarak ekstrasellüler sıvı hacminde artışa sebep olur. GH/IGF-1, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminden (RAAS) bağımsız

olarak distal tübüldeki epitelyal sodyum kanallarından sodyum transportunu artırır. Ayrıca IGF-1, atrial natriüretik peptide bağlı natriürezi inhibe ederek sıvı retansiyonuna katkıda bulunur. Kronik GH/IGF-1 yüksekliği düz kas hücrelerinde büyümeyi uyararak, periferik vasküler direncin artmasına neden olur. Akromegali hastalarında sıklıkla görülen insulin direnci ve hiperinsulinemi, renal sodyum reabsorbsiyonunu ve sempatik sinir sistemi aktivitesini artırarak hipertansiyona katkıda bulunur. Akromegali hastalarında sempatik tonus artışının ve sempatik sistem sirkadiyen ritmindeki anormalliklerin hipertansiyon gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Tüm bu mekanizmalar sonuçta dolaşımdaki plazma hacmini artırır ve kan basıncını yükseltir. Eşlik eden kardiyak hipertrofi, uyku apnesi gibi durumlar da hipertansiyonu şiddetlendirebilir (51, 53, 55-57).

### ***Aritmiler***

Yapısal ve fonksiyonel değişikliklere ek olarak, akromegali hastalarında kardiyak aritmiler de görülmektedir. Yapılan çalışmalarda; ektopik atımlar, paroksizmal atriyal fibrilasyon, paroksizmal supraventriküler taşikardi, hasta sinüs sendromu, ventriküler taşikardi ve dal bloklarının akromegali hastalarında kontrollere kıyasla daha sık görüldüğü bildirilmiştir (48, 58, 59). Akromegalik hastalarda miyokardiyal fibrozis alanlarının, aksiyon potansiyelinin yavaşlamasına ve non-homojen bir şekilde iletilmesine yol açarak ritim bozukluklarının oluşmasına neden olabileceği öne sürülmektedir (60).

### ***Kalp Kapak Hastalıkları***

Akromegalik hastalarda, yüksek GH düzeylerine maruziyet süresi ile ilişkili olarak kapak hastalıklarının görülme sıklığı artmıştır (61). En çok mitral ve aort kapakları etkilenir. Bu hastalarda kapak halkasındaki bozukluklar ve yaprakçıklarda meydana gelen düzensizlikler kapak yetmezliğine yol açar (51). Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında; sadece aktif hastalığı olanlarda değil, hastalığın kontrol altında olduğu bireylerde de mitral ve/veya aort kapakta fonksiyonel ve morfolojik değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Kür akromegali hastalarındaki bu kalıcı kapak disfonksiyonunun, sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (62).

### ***Ateroskleroz ve Koroner Arter Hastalığı***

Akromegali hastalarında kronik GH/IGF-1 yüksekliği; endotel progenitör hücrelerde disfonksiyon, artmış endotel proliferasyonu ve oksidatif stres gibi mekanizmalar üzerinden endotel disfonksiyonuna neden olur. Ayrıca bu hastalarda pro-aterojenik faktörlerden olan metabolik sendrom, hipertansiyon, diabetes mellitus, uyku apnesi gibi komorbiditeler de sıklıkla hastalığa eşlik eder. Ancak literatürde akromegali hastalarında ateroskleroz ve koroner arter hastalığı ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir (63). Framingham kardiyovasküler risk skoru (FS) ve BT ile saptanan koroner arter kalsiyum düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada; akromegali hastalarının %41'inin koroner ateroskleroz açısından risk altında olduğu, bu hastaların da yaklaşık yarısında belirgin koroner kalsifikasyon olduğu ve hastalık kontrolünün koroner ateroskleroz üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (64). Yeni tanı akromegali hastalarında koroner arter kalsifikasyonu ile Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti risk skorunun değerlendirildiği bir diğer prospektif çalışmada ise; tanı anında akromegali hastalarının koroner arter hastalığı riskinin düşük olduğu ve başarılı tedavi altında riskin sabit kaldığı gösterilmiştir. Ayrıca bu hastaların koroner arter kalsiyum düzeylerinin kontrol grubundan daha düşük olduğu saptanmış olup, GH yüksekliğinin koroner arter hastalığı açısından ek bir risk oluşturmadığı öne sürülmüştür (65).

### ***Cerrahi ve Medikal Tedavinin Kardiyovasküler Parametreler Üzerine Etkisi***

Akromegali ve eşlik eden komorbiditelerin kontrol altına alınması ile birlikte kardiyak bozuklukların ilerlemesi engellenebilir, kardiyovasküler morbidite ve mortalite azaltılabilir (48). Akromegalinin kontrolünde kullanılan tedavi yaklaşımların kardiyovasküler risk profili üzerinde çeşitli etkileri bulunmaktadır (2)(Tablo 2.2).

**Tablo 2.2.** Akromegalide tedavi yöntemlerinin kardiyovasküler parametreler üzerine etkisi (Mosca S. International Journal of Cardiology 2013'ten uyarlanmıştır, Ref 2).

Transsfenoidal cerrahi	SRL	Pegvisomat
↓ İnsulin direnci	↓ LDL	↓ Kan basıncı
↑ Glukoz toleransı	↓ Lipoprotein a	↑ Glukoz toleransı
↓ Trigliserid	↑ HDL	↓ Sol ventrikül kitlesi
↓ VLDL	↑ İnsulin duyarlılığı	↑ Diyastolik fonksiyon
↓ Lipoprotein a	↓ İnsulin sekresyonu	↑ LVEF
↑ HDL	↓ Glukoz toleransı	↓ İntima-media kalınlığı
↓ Sol ventrikül kitlesi	↓ Kan basıncı	
↑ Diyastolik fonksiyon	↓ Sol ventrikül kitlesi	
↑ LVEF	↑ Diyastolik fonksiyon	
	↑ LVEF	
	↓ Kalp hızı	
	↓ Ventriküler ektopik atımlar	
	↓ QT interval süresi	

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

## 2.2. Prolaktinoma

### 2.2.1. Tarihçe ve Tanım

İlk olarak 1852'de Chiari ve arkadaşları, 1882'de ise Frommel postpartum amenore-galaktoreyi tanımlamıştır (66). Daha sonra 1932 yılında Ahumada ve del Castillo; östrojen yetersizliği ve idrar gonadotropinlerinin yokluğu ile seyreden, amenoresi ve galaktorezi olan bir hasta tanımlamıştır. Argonz ve del Castillo literatürdeki vakalara benzer 4 hasta daha rapor etmiş ve bu durumun folikül uyarıcı hormon (FSH)-PRL dengesi ile ilişkili hipofizer kaynaklı bir sendrom olabileceğini öne sürmüşlerdir (67). Forbes ve arkadaşları ise; amenore-galaktorezi olan ve idrar FSH atımları düşük 15 non-akromegalik kadın hastayı konvansiyonel kraniyum grafileri ile birlikte değerlendirmiş, 7'sinin hipofizer tümörü olduğunu saptamış ve bu hastalarda hipofizde PRL üretiminin artmış olabileceğini ileri sürmüşlerdir (68). 1970 yılında insan prolaktininin izole edilmesi ile birlikte hiperprolaktinemi kavramı ortaya çıkmış, görüntüleme ve laboratuvar yöntemlerindeki gelişmelerle de birlikte prolaktin sekrete eden adenomlar non-fonksiyone adenomlardan ayırt edilmeye başlanmıştır (66, 69).

Prolaktinomalar, hormon sekrete eden hipofizer adenomlar içerisinde en sık görülendir ve tüm hipofiz tümörlerinin yaklaşık %40'ını oluştururlar (6, 70). Genellikle benignidirler ve boyutlarına göre 10 milimetrenin altında olanlar mikroadenom, 10 milimetre ve üzerinde olanlar ise makroadenom olarak adlandırılır. Hiperprolaktineminin en sık nedenlerinden biri prolaktinomalardır ve serum prolaktin düzeyleri, tümör kitlesinin büyüklüğü ile doğru orantılıdır (71, 72).

### 2.2.2. Epidemiyoloji

Prolaktinomanın yıllık insidansı 3-5/100.000 ve prevalansı 50/100.000 olarak bildirilmektedir (73). En sık 20-50 yaş arası kadınlarda görülürken, 5.dekattan sonra prolaktinoma sıklığı her iki cinsiyette benzerdir (74). Klinik pratikte mikroprolaktinomalar, makroprolaktinomalardan daha yaygın görülür. Makro ve mikroprolaktinomalar arasındaki oran kadınlarda yaklaşık 1:8 iken, erkeklerde bu oran tersine döner (70, 73).

### 2.2.3. Patofizyoloji

Prolaktin sekresyonu, tuberoinfundibular-hipofiz nöronlarından gelen dopaminerjik inhibitör tonusun kontrolü altındadır. Dopamin; dopamin reseptör tip 2 (özellikle kısa izoformu) üzerinden etki ederek laktotrof hücre proliferasyonunu, prolaktin transkripsiyonu ve sekresyonunu azaltır. Vazoaktif intestinal peptit, emzirme ve strest direkt etki ile; opioidler, kolesistokinin, bombesin, nörotensin ve nöropeptit Y dopaminerjik tonusu inhibe ederek prolaktin sekresyonunu uyarır. Östrojen doğrudan laktotrof hücrelere etki ederek veya dopamin reseptör tip 2'nin daha az aktif olan uzun izoformunun ekspresyonunu artırıp, dopaminerjik aktiviteyi azaltarak prolaktin salgısını artırabilir (72).

Prolaktinomalar nadiren cerrahi olarak eksize edildiğinden, moleküler biyoloji çalışmaları ve laktotrof hücre proliferasyonunda yer alan moleküler olaylar hakkındaki bilgiler kısıtlıdır. Prolaktinomalarda; hücre siklusunda yer alan moleküller, büyüme faktörleri ve reseptörleri gibi protoonkogenlerin (PTTG, HMGA2, fibroblast büyüme faktörü tip 4) ekspresyonlarının arttığı gösterilmiştir. Ancak bu değişikliklerin nedensel bir rolü olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Benzer şekilde, tümör

baskılayıcı genlerin ekspresyonlarındaki azalmanın da laktotrof hücre proliferasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. Birkaç lokusta heterozigosite kaybı saptanmış olsa da tanımlanmış olan bir mutasyon mevcut değildir (75).

Prolaktinomalar, otozomal dominant kalıtılan MEN Tip 1 sendromunda en sık görülen hipofiz tümörü alt tipidir. Sporadik prolaktinomalara kıyasla bu hastalarda, adenom boyutları daha büyüktür ve agresif bir seyir görülür (76).

#### **2.2.4. Klinik Özellikler**

Prolaktinomada klinik bulgular hiperprolaktinemi ve adenomun basısına bağlı olarak ortaya çıkar. Premenapozal kadın hastalar genellikle oligo-amenore, infertilite ve galaktore ile başvururlar. Bu hastalarda, tanı anında genellikle mikroadenom mevcut olduğundan baş ağrısı ve nörolojik defisitler nadirdir (6, 71). Ancak postmenapozal dönemde tanı alan hastalarda daha çok makroadenom saptanmakta ve endokrin semptomlardan ziyade kitle etkisine bağlı olarak baş ağrısı ve görme ile ilgili problemler ortaya çıkmaktadır (77). Erkek hastalarda; hipogonadizm, azalmış libido, erektil disfonksiyon, infertilite, jinekomasti ve nadiren galaktore ile görülür. Tanı anında genelde makroadenom saptandığından diğer semptomlara baş ağrısı, görme bozuklukları ve hipopituitarizm eşlik edebilir (6, 73). Her iki cinsiyette, hiperprolaktinemiye sekonder hipogonadizme bağlı olarak kemik mineral yoğunluğunda azalma meydana gelir. Prolaktin seviyelerinin normale gelmesi ile kemik yoğunluğu artar ancak normal değerlere ulaşmaz (6, 78). Ayrıca yapılan çalışmalarda; hiperprolaktineminin glukoz metabolizması, insülin direnci ve hiperlipidemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7, 8, 79-81).

#### **2.2.5. Tanı**

Hiperprolaktinemi, serum PRL düzeyinin normal aralığın üzerinde olması olarak tanımlanır. Çoğu laboratuvarında normalin üst sınırı kadınlar için 20-25 µg/L, erkekler için ise 15-20 µg/L arasında değişir. Her iki cinsiyette alt sınır genellikle 5 µg/L'dir (70). Kan alınması sırasında aşırı bir stres olmadığı sürece, hiperprolaktinemi tanısı koymak için genellikle tek bir serum prolaktin ölçümü yeterlidir. Normalin üst sınırının üstündeki değerler tanıyı doğrular. Asemptomatik hiperprolaktinemisi olan hastalarda makroprolaktin bakılması önerilir. Genellikle serum prolaktin düzeyleri,

tümör kitlesinin büyüklüğü ile doğru orantılıdır. Büyük bir hipofiz tümörü olan hastada hafif yükselmiş PRL değerlerinin saptanması, tümörün stalka yaptığı basıya veya immunoradyometrik ölçüm yöntemleri sırasında görülen bir artefakta bağlı olabilir. Bu artefaktı (kanca etkisi) ortadan kaldırmak için serum örneklerinin seri dilasyonlarla çalışılması önerilir (5, 6).

Prolaktinoma tanısı koyulmadan önce hiperprolaktinemine neden olabilecek aşağıda belirtilen diğer fizyolojik ve patolojik süreçlerin dışlanması gerekmektedir (70, 73).

**\*Hipotalamik bozukluklar**

- Tümörler: Kraniofarenjiom, germinom, gliom, hamartom, metastaz
- İnfiltratif Hastalıklar: Sarkoidoz, tüberküloz, histiositoz
- Psödötümör serebri, kranial radyasyon

**\*Hipofizer bozukluklar**

- Tümörler: Mikro ve makroprolaktinoma, akromegali, Cushing hastalığı
- Diğerleri: Empty sella, hipofizer stalk kesisi
- İnfiltratif Hastalıklar: Sarkoidoz, granülomlar

**\*Makroprolaktinemi**

**\*İlaçlar**

- Nöroleptikler, reseptör blokerleri (metoklopramid, domperidon, cimetidin)
- Antidepresanlar (amoksapin, imipramin, amitriptilin)
- Antihipertansifler (alfa-metildopa, rezerpin)
- Östrojenler, opiatlar, kalsiyum antagonistleri (verapamil)

**\*Primer hipotiroidi**

**\*Orta/ciddi böbrek ve karaciğer yetmezlikleri**

**\*Nörojenik (göğüs duvarı lezyonları, spinal lezyonlar, meme stimülasyonu)**

**\*Fiziksel ve/veya psikolojik stres**

**\*Fizyolojik durumlar: Gebelik, laktasyon**



Hiperprolaktinemiye neden olabilecek diğer nedenler dışlandıktan sonra, kontrastlı MRG ile prolaktinoma tanısı doğrulanır. Sella dışına uzanımı olan makroadenomlu hastalarda, görme alanı ve ön hipofiz fonksiyonlarının da değerlendirilmesi gerekmektedir (6).

### **2.2.6. Tedavi**

Semptomatik mikroprolaktinoması ve makroprolaktinoması olan hastalarda tedavinin amacı; prolaktin seviyelerini azaltmak, tümör boyutunda küçülme sağlamak ve gonadal fonksiyonları düzeltmektir (5). Aseptomatik olan hastalarda mutlak tedavi gerekliliği yoktur (82). Prolaktinomada tedavi endikasyonları şunlardır:

#### **\*Kitlenin etkileri**

- ▶ Hipopitüitarizm
- ▶ Optik kiazma basısına bağlı görme alanı defektleri
- ▶ Kraniyal sinir defisitleri
- ▶ Baş ağrısı

#### **\*Hiperprolaktineminin etkileri**

- ▶ Hipogonadizm
- ▶ Amenore ve oligomenore
- ▶ Erektile disfonksiyon ve impotans
- ▶ İnfertilite
- ▶ Osteoporoz veya osteopeni

#### **\*Rölatif endikasyonlar**

- ▶ Hirsütizm
- ▶ Galaktore

#### ***Medikal tedavi***

Dopamin agonistleri, prolaktinoma hastalarında ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir. Prolaktin düzeylerinin hızla normale dönmesini sağlarlar. Ayrıca; hormon sekresyonunun erken basamaklarda inhibisyonu ile indirekt laktotrof hücre

hacmini azaltarak, gen transkripsiyonunu ve prolaktin sentezini inhibe edip, perivasküler fibrozisi ve nekrozu uyararak tümör boyutunda küçülmeyi sağlarlar (83).

Prolaktinoma tedavisinde yaygın olarak kullanılan dopamin agonistleri ergo türevlerinden olan kabergolin ve bromokriptin ile non-ergo türevi olan kinagolidir. Kabergolin ilk tercih olarak önerilmektedir (5). En sık görülen yan etkiler bulantı, baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon, burun tıkanıklığı ve kabızlıktır. Nadiren halsizlik, anksiyete, depresyon ve soğuğa bağlı vazospazma neden olabilirler (71). Uzun süreli ve yüksek doz kullanımları, dürtü kontrol bozukluklarına ve kalp kapak anormalliklerine neden olabilir (73).

### ***Cerrahi***

Prolaktinomada cerrahi tedavi endikasyonları; medikal tedaviye karşı direnç veya intolerasyon, hipofizer apopleksi veya beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağı gibi akut komplikasyonlar ve medikal tedaviye rağmen devam eden bası bulguları ile sınırlandırılmıştır. Ancak son yıllarda görüntüleme ve cerrahi tekniklerde ortaya çıkan gelişmelerle birlikte cerrahi tedavinin endikasyonları genişlemiştir. Kistik prolaktinomalar, gebelik planı, kronik dopamin agonisti kullanımına bağlı gelişen nadir komplikasyonlar (kalp kapak hastalıkları, dürtü kontrol bozuklukları) ve hasta tercihleri de artık cerrahi tedavi için potansiyel endikasyonlar olarak düşünülmektedir (5, 71, 73, 84).

### ***Radyoterapi***

RT; medikal ve cerrahi tedaviye yanıtız hastalar, malign ve agresif seyirli prolaktinomalar için önerilmektedir (5). Hem konvansiyonel RT'nin hem de SRS'nin prolaktinoma tedavisinde yeri vardır. Tümörün boyutu ve optik kiazmaya olan uzaklığına göre hastaya en uygun yöntem belirlenir. Boyutu 3-4 cm'nin altında ve optik kiazmadan en az 3 mm uzaklıkta bulunan adenomlar için genellikle SRS tercih edilir (85).

### **2.2.7. Prolaktinoma ve Kardiyovasküler Sistem**

PRL; reproduksiyon, metabolizma, osmoregülasyon ve immünregülasyon

üzerinde çeşitli fonksiyonları olan bir hormondur ve PRL reseptörleri (PRLR) hemen hemen tüm organlarda bulunur. PRL, glukoz ve lipid metabolizması ile ilişkili anahtar enzim ve transporterları regüle ederek metabolik homeostaz üzerine etki eder. Adipoz dokuda lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe eder ve adipokin salınımını baskılar. Pankreasta ise, adacık hücre proliferasyonunu ve insulin sekresyonunu uyarır (80, 86).

Fizyolojik sınırlar içerisinde daha yüksek PRL düzeylerinin, tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler mortalitede artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Prolaktinomalı hastalarda ise patolojik olarak artmış PRL düzeyleri; insulin direnci, düşük dereceli inflamasyon ve endotel disfonksiyonu ile ateroskleroze katkıda bulunur ve olumsuz kardiyovasküler risk profili ile ilişkilidir (87-90). Bu hastalarda normal popülasyona kıyasla, fazla kilolu/obez prevalansının daha yüksek olduğu saptanmıştır (8). Pala ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; prolaktinomalı hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla artmış trunkal yağ ile yüksek plazma glukoz, LDL-kolesterol ve trigliserid seviyeleri olduğu saptanmış olup kabergolin tedavisi ile bu metabolik anormalliklerde düzelme olduğu gösterilmiştir (81). Reuwer ve arkadaşları, inflamasyonun en belirgin olduğu yerlerde bulunan aterosklerotik plak makrofajlarında prolaktin reseptörleri bulunduğunu saptamış ve prolaktin reseptör sinyal yolağının plak içerisindeki lokal inflamatuvar yanıt üzerinden aterogeneze katkıda bulunabileceğini ileri sürmüşlerdir (91). Ayrıca prolaktinoması olan hastalarda karotis intima-media kalınlığında artış olduğu saptanmış olup, prolaktinin vasküler remodelling üzerinde de etkisi olabileceği düşünülmektedir (88).

Prolaktin, peripartum kardiyomiyopati patogenezinde de rol oynamaktadır. Miyokarttaki oksidatif stres koşulları altında prolaktin, proteazlar (katepsin D, matriks metalloproteinazlar gibi) tarafından 16 kDa'lık parçasına ayrılır. 16 kDa prolaktin inflamasyonu artırır, endotel hücrelerinin apoptozisine neden olur. Ayrıca, endotel hücrelerinde microRNA-146a üretimini artırarak anjiostatik etkisini gösterir ve kardiyomiyositlerin metabolik aktivitelerinde bozulmaya yol açar (9).

Kalp yetmezliği bulunan hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada, hastaların

%25'inde hiperprolaktinemi saptanmıştır (92). Parissis ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada; kalp yetmezliği olan hastalarda serum prolaktin düzeyinin fonksiyonel durum, egzersiz kapasitesi ve depresif belirtiler ile ilişkili olduğu, kardiyovasküler nedenlere bağlı hospitalizasyon veya herhangi bir nedene bağlı ölüm açısından bağımsız bir prognoz belirleyicisi olabileceği ileri sürülmektedir (93). Prolaktinomalı hastalarda, konvansiyonel ekokardiyografi ve doku doppler görüntüleme ile yapılan bir çalışmada ise; herhangi bir kardiyovasküler semptom olmaksızın sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda bozulma ile lokal segmentlerde hareket anormallikleri olduğu gösterilmiştir (94).

Kabergolin ve pergolid gibi ergo türevi dopamin agonistlerinin yüksek dozlarda kullanıldığı Parkinson hastalarında, kalp kapak hastalığı riskinde artış saptanmıştır (95). Vroonen ve arkadaşlarının prolaktinoma ve idiyopatik hiperprolaktinemisi olan hastalarda yaptığı prospektif bir çalışmada, kabergolin tedavisinin klinik olarak anlamlı kapak disfonksiyonu riski ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (96). Yakın dönemde yayınlanan bir meta-analizde ise; hiperprolaktinemisi olan hastalarda düşük doz kabergolin tedavisinin triküspit yetmezliği prevalansında artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (97).

### 2.3. Visseral Adipozite İndeksi

Visseral adipozite indeksi (VAİ); basit antropometrik (vücut kütle indeksi, bel çevresi) ve metabolik parametrelerden (trigliserid, HDL kolesterol) oluşan, genel popülasyonda kardiyometabolik risk ile bağımsız korele olan, adipoz doku fonksiyonunu ve dağılımını gösteren bir belirteçtir. VAİ hesaplama formülü şu şekildedir;

Erkek:  $VAİ = [Bel\ çevresi / (39.68 + (1.88 \times VKİ))] \times (Trigliserid / 1.03) \times (1.31 / HDL-kolesterol)$

Kadın:  $VAİ = [Bel\ çevresi / (36.58 + (1.89 \times VKİ))] \times (Trigliserid / 0.81) \times (1.52 / HDL-kolesterol)$

VAİ, visseral yağ dokusu ve insülin duyarlılığı ile güçlü bir ilişki göstermektedir (98). Kardiyometabolik risk durumunun aşikar bir metabolik sendroma

dönüşmeden önce erken tanınmasında bir araç olarak kullanılabilir (99). Yirmi dört yeni tanı akromegali hastası ile yapılan bir çalışmada; VAI'nin hastalık aktivitesi, adiponektin seviyeleri, insulin duyarlılığı ve sekresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (100). Prolaktinoması olan hastalarda kabergolin tedavisi sonrası VAI'de azalma olduğu saptanmış olup, dopaminerjik aktivasyonun adipoz disfonksiyon üzerine olumlu etkisi olduğu ileri sürülmektedir (101, 102).

#### **2.4. Kardiyak Steatozis**

Kalbin etrafındaki adipoz doku; epikardiyal yağ, visseral tabaka ve perikardiyumun parietal tabakasının dışında yer alan perikardiyal yağ dokusu olmak üzere üçe ayrılır. Epikardiyal yağ dokusu, metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar açısından yeni bir risk faktörü olarak düşünülmektedir. Epikardiyal yağ, vazokrin ve/veya parakrin yollarla komşu miyokardın içerisine transport edilebilen biyoaktif molekülleri üretebilir ve salgılayabilir. Epikardiyal yağ kalınlığı, visseral adipozitenin bir göstergesi olarak kullanılabilir (13). Yapılan çalışmalar, obez bireylerde normal ağırlıklı bireylere kıyasla artmış epikardiyal yağ dokusu olduğunu göstermiştir (103). Diğer bir çalışmada ise; ekokardiyografik olarak ölçülen epikardiyal yağ dokusunun, manyetik rezonans görüntüleme ile ölçülen intraabdominal visseral adipoziteyi güçlü bir şekilde yansıttığı gösterilmiştir (104).

#### **2.5. Strain Ekokardiyografi**

Sol ventriküler (LV) sistolik işlevleri kardiyak mortalite ve morbiditeyi öngören önemli bir parametredir. Transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen LVEF, kardiyoloji pratiğinde kalbin sistolik işlevlerini değerlendirmede en sık kullanılan parametredir. Her ne kadar kolay, basit ve non-invaziv olsa da hastanın çekim esnasındaki yüklenme durumu ve yapan kişiye bağlılığı sınırlayıcı özellikleridir. Ek olarak LVEF kalbin global sistolik işlevlerini değerlendirmektedir. Kalbi tek bir miyokardiyal kitle olarak ele almakta ve miyokardın sadece kalınlaşma (thickening) ve kasılma (excursion) işlevlerini değerlendirmektedir. Oysaki LV farklı geometriye ve kasılma paternine sahip üç farklı miyofiber grubundan oluşmaktadır (105). Longitudinal, sirküferansiyel ve radyal miyofiberler farklı aks ve vektörlerde kontrakte olarak kalbin sistolik işlevini gerçekleştirirler (106).

Strain görüntüleme yöntemi ekokardiyografik olarak LV'nin hem segmental hem de global sistolik işlevlerini değerlendiren bir yöntemdir. LVEF ile uzayda tek bir nokta (ekokardiyografi probu) referans noktası alınır ve inceleme altındaki miyokardiyal segmentlerin bu referans noktasına göre hareketleri LV sistolik işlevlerin değerlendirilmesinde göz önünde bulundurulur. Bu yaklaşım kompleks bir kasılma paternine sahip böyle bir dokunun işlevlerini değerlendirmede kısıtlı kalacaktır. Strain görüntüleme ile referans noktası kavramı değiştirilerek her miyokardiyal segmentin hem komşu segmentlerle hem de zamana göre kendi kasılma paterni ile karşılaştırılması söz konusudur (11). Strain görüntülemenin LV segmental ve global sistolik işlevleri değerlendirmede LVEF'a karşı üstün olduğu gösterilmiştir, bununla birlikte bu tekniğin de kısıtlılıkları mevcuttur (107). Öncelikle iki boyutlu olarak gerçekleştirilen strain görüntüleme yerini giderek üç boyutlu görüntülemeye bırakmaktadır. Üç boyut strain ile geometrik ve uzamsal sorunlar aşılmaya çalışılmıştır. Global longitudinal, global sirküferansiyel ve global radyal strain değerlerine zaman parametresinin de eklenmesi ile elde edilen dört boyutlu strain görüntüleme, LV sistolik işlevleri değerlendirmede yeni kullanılmaya başlanan, iki ve üç boyutlu görüntüleme yöntemlerindeki geometrik ve zamansal sınırlılıklardan uzak duyarlı ve etkili bir görüntüleme yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır (108). Strain ekokardiyografi ile hem kardiyovasküler hastalıklarda hem de kardiyovasküler tutulum yapabilen sistemik hastalıklarda olası sistolik işlev bozuklukları, henüz klinik belirti ve bulgu vermeden çok erken dönemde saptanabilmektedir (10).

## **2.6. Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru**

Framingham kardiyovasküler risk skoru (FS), kişinin 10 yıllık kardiyovasküler riskini tahmin etmek için kullanılan cinsiyet spesifik bir algoritmadır. Framingham risk skoru, 1998 yılında Framingham Heart Study'den elde edilen verilere dayanılarak geliştirilmiş ve 10 yıllık koroner kalp hastalığı riskini tahmin etmek için kullanılmıştır (109). Daha sonra koroner kalp hastalığına ek olarak serebrovasküler hastalıklar, periferik arter hastalıkları ve kalp yetmezliği de dahil edilerek çok değişkenli bir risk faktörü algoritması olan 2008 Framingham kardiyovasküler risk skoru geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemi; cinsiyet, yaş, sistolik kan basıncı, total ve HDL kolesterol,

antihipertansif tedavi, sigara kullanımı ve diabetes mellitus varlığı parametrelerinden oluşmaktadır (110).

## 2.7. Asprosin

İlk olarak 2016 yılında Atul Chopra ve arkadaşları, nadir görülen neonatal progeroid sendromlu iki hasta tanımlamıştır. Bu hastaların lipodistrofileri olmasına karşın insülin sensitiviteeleri mevcut olup, cinsiyet ve yaş eşleştirilmiş kontrollerine kıyasla daha az besin tükettikleri görülmüştür. Yapılan tüm ekzon & Sanger dizileme analizleri sonucunda bu hastalarda profibrillin (FBN1) mutasyonu saptanmıştır. Bu mutasyon, profibrillin C terminal cleavage ürünü olan asprosin eksikliğine sebep olmaktadır. Asprosin 140 aminoasitten oluşan bir polipeptit olup, en çok yağ dokuda sentezlenmektedir. Asprosin açlıkla indüklenir ve hepatik glukoz salınımını uyarır.

Asprosin kan-beyin bariyerini geçerek, cAMP aracılığı ile oreksijenik Agouti ilişkili protein (AgRP) nöronlarını aktive eder. Bu uyarı aynı zamanda gama aminobütirik asit (GABA) aracılığı ile anoreksijenik pro-opiomelanokortin (POMC) nöronlarında inhibisyona da yol açarak, adipozite ve vücut ağırlığında artış ile ilişkilidir (111).

Asprosin karaciğerde olfaktör reseptör 734 (OLFR734)'e bağlanır ve CREB yolağı üzerinden glukoz üretimi ve salınımı artırır (112). Pankreas  $\beta$  hücrelerinde, Toll-like reseptör 4 (TLR4)'e bağlanarak inflamasyonu ve apoptozu uyarır, TLR4/JNK yolağını aktive edip cAMP'yi inhibe ederek insulin sekresyonunu azaltır (113). İskelet kasında ise protein kinaz C- $\delta$  aracılı endoplazmik retikulum stres/inflamasyon yolaklarını aktive ederek insulin direncine katkıda bulunur (114). Obez insan ve farelerde yapılan çalışmalarda, insülin düzeyleri ile korele olarak asprosin düzeylerinin de patolojik olarak yüksek olduğunu saptanmıştır. Bu da asprosin ile insülin direnci arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Yine obez farelere kandaki asprosinin nötralize edebilmek için monoklonal antikör verildiğinde, iştahlarında azalma olduğu, kilo kaybettikleri ve glisemik profillerinde düzelme olduğu görülmüştür (111).

Acil servise unstable angina pectoris ile başvuran hastalarda yapılan bir çalışmada ise; aspirin düzeylerinin, koroner arter hastalığının anatomik yaygınlığını gösteren syntax skoru ile pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır (115).

## **2.8. Büyüme farklılaşma faktörü-15 (GDF-15)**

Makrofaj inhibitör sitokin-1 (MIC-1) olarak da bilinen GDF-15, transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-beta) süperfamilyasının bir üyesidir (17). Daha çok prostat ve plasentada olmakla beraber; kalpte, pankreasta, karaciğerde, böbrekte ve kolonda da ekspresyonu vardır. Stresle indüklenen bir sitokin olan GDF-15, doku hasarına yanıt olarak salınır (116). GDF-15 normal fizyolojik koşullar altında kalpte bulunmaz. Ancak iskemi/reperfüzyon, hipertrofiye neden olabilecek basınç artışı gibi durumlarda sentezlenir ve kardiyovasküler hasara karşı koruyucu bir etkisi olduğu düşünülmektedir (16, 117). Yapılan bir çalışmada GDF-15 düzeylerinin; aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, kalp yetmezliği, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (118).



### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Grubu

Bu araştırma tek merkezli, kesitsel, vaka kontrollü kohort çalışması olarak planlandı. Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'na başvuran ve araştırmaya katılmak için onam veren 41 akromegalik hasta, 29 prolaktinomali hasta ve 33 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Gebelik ve postpartum dönemdeki hastalar, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı olanlar, akut enfeksiyonu bulunanlar, akut veya kronik inflamatuvar hastalığı olanlar, aşikar hipotiroidi veya hipertiroidisi olanlar, insülin tedavisi alan diyabetik hastalar, konjestif kalp yetmezliği ( $EF \leq 40$ ) olanlar ve panhipopituitarizm tanısı almış hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Akromegali hastaları, konsensus kurallarınca tanımlanmış olan kriterler açısından incelenerek hastalık aktivitesine göre aktif akromegali (AA) ve kontrol altında akromegali (KA) olarak iki grupta sınıflandırıldı (119). Random olarak bakılan GH düzeyleri 1 ng/mL'nin altında, IGF-1 düzeyleri yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş normal sınırlar içinde olan hastalar KA grubuna dahil edildi. Pegvisomant kullananlarda hastalık kontrolü için IGF-1 düzeylerinin yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş normal sınırlar içinde olması kriteri yeterli kabul edildi.

Çalışmada, bu kriterlerini sağlayan 32 hasta KA grubunu oluşturdu. Ayrıca 5'i yeni tanı almış akromegali hastası, 4'ü devam etmekte olan hormon baskılayıcı tedaviye rağmen kontrol kriterlerini sağlamayan hastalar olmak üzere toplam 9 hasta da AA grubuna dahil edildi.

Diabetes mellitus, hipertansiyon, yapısal ve fonksiyonel kalp hastalığı başta olmak üzere herhangi bir kronik hastalık öyküsü olmayan 33 sağlıklı birey kontrol grubu olarak araştırmaya dahil edildi.

#### 3.2. Çalışma Protokolü

##### 3.2.1. Klinik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen hastaların Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda anamnez, fizik muayene ve rutin tetkikleri yapıldı. Hastane otomasyon sisteminde bulunan hasta kayıtları da incelenerek aşağıdaki verileri kaydedildi;

- Demografik özellikler (yaş, cinsiyet, şikayetlerin başlangıç tarihi, tanı tarihi)
- Antropometrik ölçümler (boy, kilo, vücut kütle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, bel kalça oranı)
- Tanı sırasındaki GH, IGF-1 ve PRL düzeyleri
- Tanı sırasındaki hipotiroidi/hipokortizolemi/hipogonadizm varlığı veya yokluğu
- Tanı sırasındaki MRG değerlendirmesi ile saptanan adenom büyüklükleri (makroadenom/mikroadenom), adenomun kavernöz sinüs infiltrasyonu ve/veya suprasellar uzanım gösterip göstermediği
- Adenomun patolojik özellikleri (immünohistokimyasal boyanma, Ki-67 indeksi, granül yapısı)
- Uygulanan tedavi yöntemleri (transsfenoidal veya transkraniyal cerrahi, medikal tedavi, radyoterapi)
- Hastalık aktivitesi
- Sigara, tütün ve alkol kullanımı
- Komorbiditeleri (hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, tiroid nodülü, uyku apnesi, kolelithiazis, hepatosteatoz, hepatomegali, kolon polibi, kanser)
- Kullandıkları ilaçlar

Hastaların boy (cm), vücut ağırlığı (kg), bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm) ölçülerek kaydedildi. Vücut ağırlığı / boy<sup>2</sup> formülü ile vücut kütle indeksi (VKİ) hesaplandı ve kg/m<sup>2</sup> olarak ifade edildi. Bel çevresi kalça çevresine bölünerek, bel kalça oranı elde edildi.

Hipertansiyon tanısı yapılan ölçümlerde kan basıncının 140/90 mmHg'nın üzerinde olması ile konuldu. Hipertansiyon tanısı ile takipli, antihipertansif tedavi alanlar da hipertansif olarak kabul edildi. Hiperlipidemi tanısı LDL değerinin 160

mg/dL'nin üzerinde, HDL değerinin kadınlarda 50 mg/dL'nin, erkeklerde 40 mg/dL'nin altında, trigliserid (TG)'nin 200 mg/dL'nin üzerinde olması ile konuldu (120). Diyabetik hastalarda ise LDL için sınır değer 100 mg/dL olarak kabul edildi. Daha önce hiperlipidemi tanısı konulmuş, antilipemik tedavi alanlar da hiperlipidemik olarak değerlendirildi.

Katılımcıların antropometrik ölçümleri ve lipid profili değerleri kullanılarak VAI hesaplandı. VAI hesaplama formülü şu şekildedir;

Erkek:  $VAI = [Bel\ çevresi / (39.68 + (1.88 \times VKI))] \times (Trigliserid / 1.03) \times (1.31 / HDL\ kolesterol)$

Kadın:  $VAI = [Bel\ çevresi / (36.58 + (1.89 \times VKI))] \times (Trigliserid / 0.81) \times (1.52 / HDL\ kolesterol)$

Katılımcılar visseral adipozite indekslerine göre adipoz doku disfonksiyonu (ADD) açısından yok, hafif, orta ve ciddi olarak sınıflandırıldı (99) (Tablo 3.1.).

**Tablo 3.1.** Adipoz doku disfonksiyonunun yaşa göre sınıflandırılması

Yaş (yıl)	ADD yok	Hafif ADD	Orta ADD	Ciddi ADD
< 30	≤ 2.52	2.53 - 2.58	2.59 - 2.73	> 2.73
≥ 30 < 42	≤ 2.23	2.24 - 2.53	2.54 - 3.12	> 3.12
≥ 42 < 52	≤ 1.92	1.93 - 2.16	2.17 - 2.77	> 2.77
≥ 52 < 66	≤ 1.93	1.94 - 2.32	2.32 - 3.25	> 3.25
≥ 66	≤ 2	2.01 - 2.41	2.42 - 3.17	> 3.17

Hacettepe Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda bulunan Body Composition Analyzer BC-418 MA cihazı ile vücut kompozisyonu analizi yapılarak, vücut yağ-kas kütleleri ve dağılımları değerlendirildi.

Hastalar ve sağlıklı kontrollerin kardiyovasküler risk açısından değerlendirmeleri; cinsiyet, yaş, sistolik kan basıncı, total kolesterol, HDL kolesterol, antihipertansif kullanımı, sigara kullanımı ve diyabet varlığı parametrelerinden oluşan Framingham kardiyovasküler risk skoru (2008) kullanılarak yapıldı.

### 3.2.2. Laboratuvar Ölçümleri

Araştırmaya dahil olan tüm katılımcılarda;

- Kreatinin (mg/dL), Kan üre azotu (BUN) (mg/dL)
- CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülü ile Glomerüler filtrasyon hızı hesaplaması ( $\text{mL/dk}/1.73 \text{ m}^2$ )
- Açlık plazma glukozu (mg/dL), açlık insülini ( $\mu\text{IU/mL}$ )
- Homeostasis Model Assessment Index-Insulin Resistance (HOMA-IR)
- Glikolize hemoglobin (HbA1c) (%)
- Total kolesterol (mg/dL), trigliserid (mg/dL), HDL (mg/dL), LDL (mg/dL), VLDL (mg/dL), total kolesterol/HDL oranı
- Kalsiyum (mg/dL), inorganik fosfor (mg/dL), albümin (g/dL)
- GH (ng/mL), IGF-1 (ng/mL), PRL (ng/mL)
- Adrenokortikotropik hormon (ACTH) (pg/mL), kortizol ( $\mu\text{g/dL}$ ), FSH (mIU/mL), Luteinleştirici hormon (LH) (mIU/mL), estradiol (pg/mL), testosteron (ng/dL), tiroid uyarıcı hormon (TSH) (uIU/mL), serbest T4 (pmol/L), serbest T3 (pmol/L)
- Asprosin (ng/mL) ve GDF-15 (pg/mL) düzeyleri: 10-12 saat açlığı takiben sabah alınan kan örneğinin plazması ayrıştırıldı ve  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Ölçüm için Asprosin ELISA kit (Cloud Clone Corp., Wuhan, China; Human Asprosin ELISA kit-SEA332Hu) ve GDF-15 ELISA kit (Boster Biological Technology, Pleasanton, CA, USA; Human GDF-15 PicoKine ELISA Kit - EK0767) kullanıldı. İntra-assay ve inter-assay değişkenlik katsayıları asprosin için sırasıyla  $<10\%$  ve  $<12\%$ ; GDF-15 için sırasıyla  $2.4-4.5\%$  ve  $5.7-7.4\%$  idi.

### 3.2.3. Elektrokardiyografik ve Ekokardiyografik Değerlendirme

Hasta ve kontrol grubuna yapılacak olan 12 derivasyonlu yüzeyel elektrokardiyografi (EKG) tetkikinin, transtorasik ekokardiyografi öncesi veya sonrası olmak üzere aynı seansta yapılması planlandı. GE Healthcare MAC 2000 marka EKG cihazı ile 12 derivasyon kayıtları alındı. Bu kayıtlardan olası ritim bozuklukları, PR,

QRS dalga süreleri ile QT ve QTc gibi ventriküler repolarizasyon göstergeleri mesafeler hesaplandı.

Hasta ve kontrol grubuna, Hacettepe Üniversitesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan General Electric E9 Cardiac cihazı ile ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. 2 boyutlu standart transtorasik ekokardiyografide sol ve sağ ventriküler sistolik ve diyastolik çap ve işlevler, epikardiyal yağ dokusu ölçümü, sol ve sağ atriyal ölçümler, doku doppler ile LV diyastolik işlevleri ve olası kapak hastalıkları değerlendirildi. Aynı cihaz ancak farklı prob ile EKG-gated 4 boyutlu ekokardiyografik görüntüler kaydedildi. Kaydedilen görüntüler üzerinden Echopac Software üzerinden "post-processing" işlemi ile LV global longitudinal, sirküferansiyel ve radyal strain değerleri, sferisite indeksi, areal strain ve LV volüm ölçümleri hesaplandı.

#### **3.2.4. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü**

Hasta grubuna, transtorasik ekokardiyografi öncesi veya sonrası olmak üzere aynı seansta Risingmed RM-ABPM1 cihazı ile ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu yapılarak; gündüz, gece ve ortalama kan basıncı ölçümleri ile uyku sırasında sistolik/diyastolik düşme yüzdeleri kaydedildi.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler, IBM SPSS software versiyon 25.0 programı ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterilmiştir. Sayısal değişkenler normal dağılıma uymadığından ortanca ve çeyrekler arası aralık (25 persentil-75 persentil) olarak verilmiştir. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov –Smirnov testi ile değerlendirilmiştir.

Üç grup arasındaki karşılaştırmalar kategorik değişkenler için Ki-kare ya da Fisher exact testi, normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler için ise Kruskal-Wallis testi kullanılarak yapıldı. İkişerli karşılaştırmalarda oranlar için Ki-kare, sayısal veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

En az biri normal dağılmayan sayısal değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları (r) ve istatistiksel anlamlılıklar (p) Spearman testi ile hesaplanmıştır. Çok değişkenli lineer regresyon modeli kullanılarak farklı prediktörlerin asprosin ve GDF-15 üzerindeki bağımsız etkileri incelenmiştir. Model uyumu gerekli rezidüel ve uyum istatistikleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel anlamlılık değeri  $p < 0.05$  olarak belirlenmiştir.

### **3.4. Araştırmanın Etik Yönü**

“Akromegali ve prolaktinoma tanılı hastalarda kardiyak steatozis, kardiyovasküler risk ve ilişkili biyomarkerlar” başlıklı proje önerisi Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nda değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucu GO 19/302 proje numarası ile 19.03.2019 tarih ve 2019/08-37 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Olgulara ait özellikler

Çalışmaya 41 akromegali ve 29 prolaktinoma hastası dahil edildi. Kontrol grubu olarak 33 sağlıklı birey ile karşılaştırma yapıldı. Akromegali grubundaki 41 hastanın 20'si (%48.8) kadın, 21'i (%51.2) erkek iken, prolaktinoma grubundaki 29 hastanın 18'i (%62.1) kadın, 11'i (%37.9) erkek idi. Kontrol grubu ile her iki hastalık grubu arasında cinsiyet bakımından istatistiksel farklılık yoktu. Prolaktinoma grubunun [40 yıl (28-48)], akromegali [49 yıl (41-57)] ve kontrol grubuna [48 yıl (37-54)] kıyasla daha genç bireylerden oluştuğu saptandı ( $p=0.021$ ). Kalça çevresi akromegali grubunda prolaktinoma ve kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek bulundu ( $p=0.004$ ). Vücut kütle indeksi akromegali grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptandı, ancak gruplar birlikte değerlendirildiğinde anlamlı farklılık bulunamadı. Boy, vücut ağırlığı, bel çevresi ve bel/kalça oranı gruplar arasında benzerlik göstermekte idi. Toplam kas ağırlığı akromegali grubunda [54.4 kg (46.4-67.2)], prolaktinoma [45.9 kg (41.1-59.3)] ve kontrol grubundan [51 kg (43.3-62.5)] anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p=0.028$ ). Toplam yağ ağırlığı, yağ yüzdesi ve visseral adipozite indeksi açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı. Bireyler yaşları ve visseral adipozite indeksleri dikkate alınarak adipoz doku disfonksiyonu açısından yok, hafif, orta ve ciddi olarak sınıflandırıldı. Akromegali hastalarının 9'unda (%22), prolaktinoma hastalarının 3'ünde (%10.3) ve kontrol grubundaki bireylerin 10'unda (%30.3) ciddi disfonksiyon saptandı. Gruplar arasında adipoz doku disfonksiyonu oranları benzerlik göstermekte idi.

Sigara kullanımı yönünden gruplar arasında farklılık saptanmadı. Sistolik kan basıncı ölçümleri akromegali hastalarında [119 mmHg (114-130)], prolaktinoma [115 mmHg (106-126)] ve kontrol grubundan [110 mmHg (110-120)] anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0.009$ ). Diyastolik kan basıncı ölçümleri açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı. Kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde kullanılan Framingham risk skorunun, akromegali hastalarında, prolaktinoma ve kontrol grubundan daha yüksek olduğu görüldü ( $p=0.004$ ). Hipertansiyon akromegali grubunda on yedi (%41.5) ve prolaktinoma grubunda dört (%13.8) hastada kaydedildi. İki grup hipertansiyon sıklığı açısından karşılaştırıldığında, akromegali grubunda

hipertansiyon oranının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü ( $p=0.013$ ). İki grup arasında eşlik eden diğer hastalıklardan diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi ve malignite açısından farklılık saptanmadı. Hormon replasmanı, anti-hipertansif tedavi, oral antidiyabetik, statin ve anti-platelet kullanım oranları açısından gruplar benzer olarak değerlendirildi (Tablo 4.1).



**Tablo 4.1.** Olguların demografik ve temel klinik özellikleri

	<b>Akromegali (n: 41)</b>	<b>Prolaktinoma (n: 29)</b>	<b>Kontrol (n: 33)</b>	<b>p</b>
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	20/21	18/11	15/18	1
<b>Yaş (yıl)</b>	49 (41-57)	40 (28-48)	48 (37-54)	<b>0.021</b>
<b>Boy (cm)</b>	168 (159-175)	164 (159-169)	167 (159-175.5)	0.411
<b>Vücut ağırlığı (kg)</b>	80.8 (75.2-93.3)	77.3 (65.2-84.9)	81.4 (67.1-89.0)	0.085
<b>Vücut kütle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29.5 (26.7-32.6)	28.0 (24.9-31.0)	27.5 (25.3-30.2)	0.092
<b>Bel çevresi (cm)</b>	97 (92-107)	94 (87-102)	96 (90-104)	0.223
<b>Kalça çevresi(cm)</b>	111 (105-117)	106 (104-110)	104 (101-108)	<b>0.004</b>
<b>Bel/kalça oranı</b>	0.90 (0.88-0.94)	0.89 (0.82-0.94)	0.92 (0.87-1.0)	0.223
<b>Toplam kas ağırlığı (kg)</b>	54.4 (46.4-67.2)	45.9 (41.1-59.3)	51.0 (43.3-62.5)	<b>0.028</b>
<b>Toplam yağ ağırlığı (kg)</b>	24.5 (16.8-30.2)	23.4 (17.8-30.2)	21.7 (18.4-25.3)	0.517
<b>Toplam yağ yüzdesi (%)</b>	27.6 (21.8-36.4)	31.7 (27.9-37.1)	28.1 (23.4- 33.1)	0.487
<b>Visseral adipozite indeksi</b>	1.46 (0.94-2.93)	1.57 (0.96-2.39)	1.78 (1.12-3.64)	0.490
<b>Adipoz doku disfonksiyonu (n, %)</b>				0.187
Yok	26 (%63.4)	19 (%65.5)	18 (%54.6)	
Hafif	1 (%2.4)	3 (%10.3)	4 (%12.1)	
Orta	5 (%12.2)	4 (%13.8)	1 (%3.0)	
Ciddi	9 (%22)	3 (%10.3)	10 (%30.3)	
<b>Sigara kullanımı (n, %)</b>	16 (%39.0)	7 (%24.1)	14 (%42.4)	0.283
<b>Sistolik kan basıncı (mmHg)</b>	119 (114-130)	115 (106-126)	110 (110-120)	0.009
<b>Diastolik kan basıncı (mmHg)</b>	77 (69-82)	73 (65-78)	70 (70-80)	0.064
<b>Framingham risk skoru (%)</b>	9.0 (5.3-15.4)	2.5 (0.8-9.3)	6.1 (2.6-10.1)	<b>0.004</b>
<b>Hipertansiyon (n, %)</b>	17 (%41.5)	4 (%13.8)	0 (%0)	<b>0.013*</b>
<b>Diabetes mellitus (n, %)</b>	14 (%34.2)	7 (%24.1)	0 (%0)	0.368*

**Tablo 4.1. (Devamı) Olguların demografik ve temel klinik özellikleri**

	<b>Akromegali (n: 41)</b>	<b>Prolaktinoma (n: 29)</b>	<b>Kontrol (n: 33)</b>	<b>p</b>
<b>Hiperlipidemi (n,%)</b>	26 (%63.4)	20 (%69)	17 (%51.5)	0.346
<b>Koroner arter hastalığı (n, %)</b>	3 (%7.3)	1 (%3.5)	0 (%0)	0.637*
<b>Malignite (n, %)</b>	4 (%9.8)	1 (%3.5)	0 (%0)	0.395*
<b>Hormon replasmanı (n, %)</b>				
L-tiroksin	6 (%14.6)	1 (%3.5)	0 (%0)	0.226*
Prednizolon	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
Testosteron/Estrojen	2 (%4.9)	3 (%10.3)	0 (%0)	0.642*
<b>Anti-hipertansif tedavi (n, %)</b>				
ACEI/ARB	3 (%7.3)	0 (%0)	0 (%0)	0.261*
ACEI/ARB+HCTZ	9 (%22)	3 (%10.3)	0 (%0)	0.335*
CaCB	4 (%9.8)	0 (%0)	0 (%0)	0.136*
Beta-bloker	3 (%7.3)	1 (%3.5)	0 (%0)	0.637*
Alfa-bloker	1 (%2.4)	0 (%0)	0 (%0)	1*
<b>Oral anti-diyabetik (n, %)</b>	11 (%26.8)	7 (%24.1)	0 (%0)	0.800*
<b>Statin (n, %)</b>	4 (%9.8)	2 (%6.9)	0 (%0)	1*
<b>Anti-platelet (n,%)</b>	4 (%9.8)	1 (%3.5)	0 (%0)	0.395*

Ortanca (25 persentil-75 persentil)

K/E: Kadın/erkek, ACEI/ARB: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/anjiotensin II reseptör blokeri, HCTZ: Hidroklorotiyazid, CaCB: Kalsiyum kanal blokeri

\*: Akromegali vs prolaktinoma

Akromegali ve prolaktinoma hastaları klinik, tümör özellikleri ve tedavi yöntemleri açısından incelendi (Tablo 4.2). Tanı yaşı ortanca değeri akromegali grubunda 38 yıl (33-46) ve prolaktinoma grubunda 32 yıl (27-42) olarak saptandı. Akromegali hastalarında tanı öncesi klinik belirtilerin süresi [3 yıl (0-5)] ve tahmini hastalık süresi [14 yıl (6-23)] daha uzun bulundu (sırasıyla  $p<0.001$  ve  $p=0.006$ ). Beklenildiği şekilde, preoperatif GH ve IGF-1 düzeyleri akromegali hastalarında, PRL düzeyleri ise prolaktinoma hastalarında daha yüksek tespit edildi ( $p<0.001$ ).

Hasta gruplarında adenomun radyolojik özellikleri değerlendirildiğinde; tümör boyutunun akromegali grubunda [17.0 mm (11.0-23.0)], prolaktinoma grubuna [10.5 mm (8.0-20.0)] göre daha yüksek olduğu görüldü, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Akromegali hastalarının 31'inde (%75.6) ve prolaktinoma hastalarının 16'sında (%55.2) makroadenom tespit edildi. Makroadenom oranı akromegali hastalarında anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p=0.015$ ). Diğer radyolojik özelliklerden suprasellar uzanım ve kavernoöz sinüs invazyonu açısından gruplar arasında farklılık gözlenmedi.

Tümörlerin patolojik olarak değerlendirilmesinde akromegali grubunda on dört (%34.2) hastada GH, yedi (%17.1) hastada GH+PRL ve dört (%9.8) hastada plurihormonal boyanma saptanırken, prolaktinoma grubunda sekiz (%27.6) hastada PRL ve üç (%10.3) hastada GH+PRL ile boyanma saptandı. İmmünohistokimyasal boyanma oranları açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). İki grup arasında Ki 67 indeksi oranları açısından fark tespit edilmedi.

Akromegali grubunda 34'ü transsfenoidal, 1'i transkraniyal olmak üzere 35 hastaya, prolaktinoma grubunda ise tamamı transsfenoidal yöntemle olmak üzere 12 hastaya cerrahi uygulanmış olduğu görüldü. Gruplar arasında cerrahi tedavi açısından anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.001$ ). SRL kullanım sıklığı akromegali hastalarında, dopamin agonisti kullanım sıklığı ise prolaktinoma hastalarında daha yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Akromegali grubunda pegvisomant kullanan 2 hasta (%4.9) olduğu görüldü. Radyoterapi, 7 akromegali ve 1 prolaktinoma hastasına uygulanmıştı. Gruplar arasında radyoterapi ile tedavi açısından anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 4.2.** Akromegali ve prolaktinoma hastalarının klinik, tümör özellikleri ve tedavi yöntemleri

	<b>Akromegali (n: 41)</b>	<b>Prolaktinoma (n: 29)</b>	<b>p</b>
<b>Tanı yaşı (yıl)</b>	38 (33-46)	32 (27-42)	0.052
<b>Tanı öncesi semptom süresi (yıl)</b>	3 (0-5)	0 (0-0)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Tanı sonrası süre (yıl)</b>	10 (4-16)	7 (3-11)	0.109
<b>Tahmini hastalık süresi (yıl)</b>	14 (6-23)	8 (3-11)	<b>0.006</b>
<b>Preoperatif GH (ng/mL)</b>	16.4 (7.3-30.0)	0.1 (0.1-0.4)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Preoperatif IGF-1 (ng/mL)</b>	869.0 (668.8-950.0)	168.9 (148.7-355.0)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Preoperatif PRL (ng/mL)</b>	13.1 (9.4-22.9)	172 (57.3-2484.0)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Tümör boyut (mm)</b>	17.0 (11.0-23.0)	10.5 (8.0-20.0)	0.052
<b>Makroadenom (n, %)</b>	31 (%75.6)	16 (%55.2)	<b>0.015</b>
<b>Suprasellar uzanım (n, %)</b>	9 (%22.0)	6 (%20.7)	0.811
<b>Kavernöz sinüs invazyonu (n, %)</b>	16 (%39.0)	7 (%24.1)	0.184
<b>İmmünohistokimya (n, %)</b>			<b>&lt;0.001</b>
GH (+)	14 (%34.2)	0 (%0)	
PRL (+)	0 (%0)	8 (%27.6)	
GH+PRL (+)	7 (%17.1)	3 (%10.3)	
Plurihormon (+)	4 (%9.8)	0 (%0)	
<b>Granül yapısı (n,%)</b>			1
Yoğun	3 (%7.3)	3 (%10.3)	
Seyrek	5 (%12.2)	3 (%10.3)	
<b>Ki 67 indeksi (n, %)</b>			0.726
<%1	5 (%12.2)	3 (%10.3)	
%1-2	6 (%14.6)	3 (%10.3)	
%2-3	5 (%12.2)	2 (%6.9)	
>%3	0 (%0)	1 (%3.5)	
<b>Tedavi (n, %)</b>			
<b>Cerrahi</b>			<b>&lt;0.001</b>
Transsfenoidal	34 (%82.9)	12 (%41.4)	
Transkraniyal	1 (%2.4)	0 (%0)	
<b>Medikal Tedavi</b>			
SRL	33 (%81.0)	0 (%0)	<b>&lt;0.001</b>
Dopamin agonisti	6 (%14.6)	18 (%62.1)	<b>&lt;0.001</b>
Pegvisomant	2 (%4.9)	0 (%0)	0.508
<b>RT</b>			0.233
Konvansiyonel	5 (%12.2)	1 (%3.5)	
SRS	2 (%4.9)	0 (%0)	

Ortanca (25 persentil-75 persentil).

GH: Büyüme hormonu, IGF-1: İnsulin benzeri büyüme faktörü, PRL: Prolaktin, SRL: Somatostatin reseptör ligandı, RT: Radyoterapi, SRS: Stereotaktik radyocerrahi

#### 4.2. Biyokimya parametrelerinin gruplar arasında dağılımı

Açlık plazma glukozu [100.5 mg/dL (92.5-109.5)] ve HbA1c [%6.1 (5.8-6.4)] düzeyleri akromegali grubunda, prolaktinoma ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla  $p=0.027$  ve  $p=0.002$ ). Açlık insülini, HOMA-IR, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, kolesterol/HDL, kreatinin, BUN, kalsiyum, inorganik fosfor ve albümin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Büyüme hormonu düzeyleri akromegali grubunda [2.1 ng/mL (0.9-3.5)] prolaktinoma [0.4 ng/mL (0.1-0.8)] ve kontrol grubuna [0.2 ng/mL (0.1-0.8)] kıyasla daha yüksek saptandı ( $p<0.001$ ). Aynı şekilde IGF-1 düzeyi akromegali grubunda en yüksek değerde idi ( $p<0.001$ ). PRL düzeyleri ise prolaktinoma grubunda [21.2 ng/mL (11.9-46.0)], akromegali [8.0 ng/mL (6.0-11.2)] ve kontrol grubundan [10.2 ng/mL (7.2-11.6)] daha yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Akromegali grubunda; adrenokortikotropik hormon düzeyleri daha yüksek, estradiol düzeyleri ise daha düşük olarak saptandı (sırasıyla  $p=0.039$  ve  $p=0.017$ ). Testosteron düzeyinin kontrol grubunda hasta gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü [Kontrol: 490.2 ng/dL (387.5-674.4), Akromegali: 343.1 ng/dL (232.4-433.8), Prolaktinoma: 229.3 ng/dL (155.1-416.4);  $p=0.001$ ]. Diğer ön hipofiz hormonlarından FSH, LH, TSH ile hedef organların salgıladığı kortizol, serbest T4 ve serbest T3 düzeyleri arasında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Biyokimyasal parametrelerin gruplar arasında dağılımı

	<b>Akromegali (n: 41)</b>	<b>Prolaktinoma (n: 29)</b>	<b>Kontrol (n: 33)</b>	<b>p</b>
<b>Açlık plazma glukozu (mg/dL)</b>	100.5 (92.5-109.5)	92 (86-101)	94 (90-97)	<b>0.027</b>
<b>Açlık insülini (µIU/mL)</b>	7.7 (5.3-14.3)	7.0 (5.5-10.0)	7.1 (4.9-11.3)	0.561
<b>HbA1c (%)</b>	6.1 (5.8-6.4)	5.6 (5.5-6.1)	5.8 (5.5-6.0)	<b>0.002</b>
<b>HOMA-IR</b>	1.9 (1.1-4.0)	1.7 (1.3-2.3)	1.5 (1.0-2.6)	0.382
<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>	206 (173-232)	194 (172-221)	217 (184-238)	0.166
<b>Trigliserid (mg/dL)</b>	101 (76-176)	94 (69-137)	129 (79-206)	0.113
<b>HDL-kolesterol (mg/dL)</b>	50 (42-55)	47 (42-55)	52 (40-56)	0.945
<b>LDL-kolesterol (mg/dL)</b>	136 (113-151)	126 (111-143)	140 (115-156)	0.267
<b>VLDL-kolesterol (mg/dL)</b>	20 (15- 35.5)	19 (14-27)	26 (16-41)	0.135
<b>Kolesterol/HDL</b>	4.1 (3.7-4.7)	4.3 (3.3-4.7)	4.4 (3.8-5.2)	0.551
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0.7 (0.7-0.8)	0.7 (0.6-0.8)	0.8 (0.7-0.9)	0.120
<b>BUN (mg/dL)</b>	13.8 (11.0-16.4)	12.5 (8.6-14.5)	14.0 (11.1-16.1)	0.321
<b>Kalsiyum (mg/dL)</b>	9.8 (9.6-10.0)	9.7 (9.4-10.1)	9.8 (9.7-10.1)	0.382
<b>İnorganik fosfor (mg/dL)</b>	3.8 (3.5-4.3)	3.5 (3.2-4.0)	3.7 (3.1-4.1)	0.054
<b>Albümin (g/dL)</b>	4.4 (4.3-4.5)	4.5 (4.3-4.6)	4.4 (4.3-4.6)	0.188
<b>TSH (uIU/mL)</b>	1.4 (1.0-2.7)	1.7 (1.3-2.9)	1.7 (1.3-2.3)	0.499
<b>Serbest T4 (pmol/L)</b>	9.7 (8.6-10.9)	9.9 (8.8-10.5)	9.7 (9.2-11)	0.878
<b>Serbest T3 (pmol/L)</b>	5.0 (4.7-5.4)	5.3 (4.8-5.5)	5.3 (4.9-5.6)	0.187
<b>ACTH (pg/mL)</b>	28.3 (19.7-39.0)	24.4 (14.6-34.5)	19.3 (14.6-26.2)	<b>0.039</b>
<b>Kortizol (µg/dL)</b>	10.9 (8.8-13.9)	10.7 (8.2-14.0)	10.0 (8.5-12.9)	0.695
<b>FSH (mIU/mL)</b>	5.4 (3.6-18.0)	4.7 (2.9-7.8)	4.6 (2.9-43.5)	0.473
<b>LH (mIU/mL)</b>	3.0 (1.9-6.2)	2.5 (1.8-4.8)	3.3 (2.3-21.3)	0.119
<b>Estradiol (pg/mL)</b>	10.0 (10.0-32.0)	43 (13-78)	21 (16-138)	<b>0.017</b>
<b>Testosteron (ng/dL)</b>	343.1 (232.4-433.8)	229.3 (155.1-416.4)	490.2 (387.5-674.4)	<b>0.001</b>

**Tablo 4.3. (Devamı) Biyokimyasal parametrelerin gruplar arasında dağılımı**

	<b>Akromegali (n: 41)</b>	<b>Prolaktinoma (n: 29)</b>	<b>Kontrol (n:33)</b>	<b>p</b>
<b>GH (ng/mL)</b>	2.1 (0.9-3.5)	0.4 (0.1-0.8)	0.2 (0.1-0.8)	<b>&lt;0.001</b>
<b>IGF-1 (ng/mL)</b>	180 (108-262)	88 (72-109)	82 (69-104)	<b>&lt;0.001</b>
<b>PRL (ng/mL)</b>	8.0 (6.0-11.2)	21.2 (11.9-46.0)	10.2 (7.2-11.6)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Asprosin (ng/mL)</b>	6.8 (2.6-9.9)	2.4 (0.0-9.7)	10.2 (2.3-18.0)	<b>0.009</b>
<b>GDF-15 (pg/mL)</b>	332.5 (257.4-438.8)	262.2 (169.3-336.1)	331.3 (233.6-428.9)	<b>0.024</b>

Ortanca (25 persentil-75 persentil)

HbA1c: Glikolize hemoglobin, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment Index-Insulin Resistance, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein, BUN: Kan üre azotu, GH: Büyüme hormonu, IGF-1: İnsulin benzeri büyüme faktörü, PRL: Prolaktin, ACTH: Adrenokortikotropik hormon, FSH: Folikül uyarıcı hormon, LH: Luteinleştirici hormon, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, GDF-15: Büyüme farklılaşma faktörü-15

### 4.3. Elektrokardiyografi ve 2 boyutlu transtorasik ekokardiyografi parametrelerinin gruplar arasında dağılımı

Gruplar arasında PR, QRS dalga süreleri ile ventrikül repolarizasyon göstergelerinden olan QT ve QTc mesafeleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan LVEF normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen, akromegali [%63 (63-65)] ve prolaktinoma [%63 (60-65)] hastalarında kontrol grubuna [%66 (63-68)] kıyasla daha düşük olarak saptandı (p=0.003). Gruplar arasında sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD) açısından anlamlı farklılık mevcutken (p=0.010), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD) benzerlik göstermekte idi. Sol ventrikül arka duvar kalınlığı, interventriküler septum kalınlığı ve sağ ventrikül diyastolik genişliği akromegali grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla p=0.003, p=0.001 ve p=0.005).

Akromegali hastalarının %9.8'inde aort yetmezliği, %73.2'sinde mitral yetmezlik ve %75.6'sında trikuspit yetmezliği; prolaktinoma hastalarının %3.5'inde aort yetmezliği, %41.4'ünde mitral yetmezlik ve %51.7'sinde trikuspit yetmezliği saptandı. Akromegali hastalarında mitral yetmezlik sıklığının, prolaktinoma ve kontrol grubundan daha yüksek olduğu görüldü (p<0.001). Hem akromegali hem de prolaktinoma hastalarında kontrol grubuna kıyasla triküspit yetmezliği oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (sırasıyla p<0.001 ve p=0.007). Aort yetmezliği açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerden biri olan sol atriyal volüm indeksi (LAVI); prolaktinoma hastalarında [26.7 cc/m<sup>2</sup> (24.9-28.9)], akromegali [22.5 cc/m<sup>2</sup> (20.0-26.0)] ve kontrol grubuna [21.0 cc/m<sup>2</sup> (19.0-24.5)] göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.001).

Visseral adipozitenin bir göstergesi olan epikardiyal yağ kalınlığı açısından gruplar arasında farklılık tespit edilmedi (Tablo 4.4).



**Tablo 4.4.** Olguların elektrokardiyografik ve 2 boyutlu transtorasik ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması

	<b>Akromegali (n: 41)</b>	<b>Prolaktinoma (n: 29)</b>	<b>Kontrol (n: 33)</b>	<b>p</b>
<b>Kalp hızı (atım/dk)</b>	69 (64-77)	76 (70-81)	76 (65-82)	0.082
<b>PR (msn)</b>	150 (144-164)	146 (132-168)	144 (134-155)	0.174
<b>QRS (msn)</b>	90 (82-96)	84 (80-90)	84 (79-90)	0.203
<b>QT (msn)</b>	390 (368-404)	378 (362-398)	386 (358-407)	0.832
<b>QTc (msn)</b>	404 (389-425)	403 (391-415)	415 (399-429)	0.200
<b>LVEDD (cm)</b>	4.9 (4.5-5.1)	4.6 (4.3-4.8)	4.5 (4.4-4.9)	<b>0.010</b>
<b>LVESD (cm)</b>	3.2 (2.8-3.5)	3.0 (2.8-3.2)	2.9 (2.8-3.2)	0.096
<b>LVEF (%)</b>	63 (63-65)	63 (60-65)	66 (63-68)	<b>0.003</b>
<b>Arka duvar kalınlığı (cm)</b>	1.0 (0.9-1.1)	0.9 (0.9-1.0)	1.0 (0.9-1.0)	<b>0.003</b>
<b>İnterventriküler septum kalınlığı (cm)</b>	1.0 (0.9-1.1)	0.9 (0.9-1.0)	0.9 (0.9-1.0)	<b>0.001</b>
<b>Sağ ventrikül diyastolik genişliği (cm)</b>	2.7 (2.5-2.9)	2.6 (2.3-2.7)	2.4 (2.3-2.7)	<b>0.005</b>
<b>Aort yetmezliği (n, %)</b>				0.749
Yok	37 (%90.2)	28 (%97.0)	31 (%93.9)	
Hafif	2 (%4.9)	1 (%3.5)	1 (%3.0)	
Orta	2 (%4.9)	0 (%0)	0 (%0)	
Ciddi	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>Mitral yetmezlik (n, %)</b>				<b>&lt;0.001</b>
Yok	11 (%26.8)	17 (%58.6)	25 (%75.8)	
Hafif	25 (%61.0)	11 (%37.9)	6 (%18.2)	
Orta	4 (%9.8)	1 (%3.5)	1 (%3.0)	
Ciddi	1 (%2.4)	0 (%0)	0 (%0)	

**Tablo 4.4. (Devamı)** Olguların elektrokardiyografik ve 2 boyutlu transtorasik ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması

	<b>Akromegali (n: 41)</b>	<b>Prolaktinoma (n: 29)</b>	<b>Kontrol (n: 33)</b>	<b>p</b>
<b>Trikuspit yetmezliği (n, %)</b>				<b>&lt;0.001</b>
Yok	10 (%24.4)	14 (%48.3)	27 (%81.8)	
Hafif	27 (%65.9)	13 (%44.8)	4 (%12.1)	
Orta	4 (%9.8)	2 (%6.9)	1 (%3.0)	
Ciddi	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>LAVI (cc/m<sup>2</sup>)</b>	22.5 (20.0-26.0)	26.7 (24.9-28.9)	21.0 (19.0-24.5)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Epikardiyal yağ kalınlığı (mm)</b>	6.0 (5.0-8.0)	5.0 (4.0-6.0)	6.0 (4.0-7.0)	0.100

Ortanca (25 persentil-75 persentil)

LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LAVI: Sol atriyal volüm indeksi

#### 4.4. Doku doppler ekokardiyografi parametrelerinin gruplar arasında dağılımı

Diyastolik fonksiyon ile ilişkili parametrelerden erken diyastolik akım hızı (E), geç diyastolik akım hızı (A) ve E/A oranı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. İzovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) akromegali grubunda [97 msn (88-106)], prolaktinoma grubuna [90 msn (78-97)] göre daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilemedi. E dalga deselerasyon zamanı (Edes) ölçümleri gruplar arasında benzerlik göstermekte idi.

Üç çalışma grubunda doku doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül lateral duvarı ve septumda kaydedilmiş olan mitral anülüs hızları değerlendirildi. Lateral duvar erken diyastolik hız (e'), geç diyastolik hız (a') ve sistolik hız (s') ile septal duvar e' ölçümleri açısından gruplar arasında farklılık bulunmadı. Septal ölçümlerde a' değerleri prolaktinoma grubunda [8.0 cm/sn (6.0-11.0)], akromegali [9.0 cm/sn (8.0-11.0)] ve kontrol grubundan [10.5 cm/sn (9.0-12.0)] daha düşük bulundu (p=0.023). Septum s' değerlerinin kontrol en düşük olduğu saptandı (p=0.019). Sol ventrikül doluş basıncını öngörmeye kullanılan E/e' oranının lateral, septal ve ortalama değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sağ ventrikül s' değerleri gruplar arasında benzerlik gösterirken, sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan triküspit kapak anüler planın apekse doğru sistolik hareketi (TAPSE) ölçümleri, akromegali grubunda [22.5 mm (21.0-24.0)] en düşük bulundu (p=0.012) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** İki boyutlu transtorasik ekokardiyografide doku doppler inceleme ile elde olunan veriler

	<b>Akromegali (n: 41)</b>	<b>Prolaktinoma (n: 29)</b>	<b>Kontrol (n: 33)</b>	<b>p</b>
<b>E (cm/sn)</b>	70.5 (59.0-87.0)	77.0 (60.0-85.0)	75.0 (65.5-89.0)	0.551
<b>A (cm/sn)</b>	72.5 (60.0-88.0)	62.0 (52.0-72.0)	66.0 (57.0-80.0)	0.054
<b>E/A oranı</b>	1.04 (0.71-1.28)	1.25 (0.94-1.38)	1.22 (0.89-1.42)	0.058
<b>IVRT (msn)</b>	97 (88-106)	90 (78-97)		0.261*
<b>Edes (msn)</b>	197 (171-225)	205 (170-238)	185 (160-209)	0.219
<b>Lateral duvar (cm/sn)</b>				
e'	11.0 (9.0-13.0)	12.0 (10.0-14.0)	13.0 (10.0-15.0)	0.072
a'	11.5 (9.5-14.0)	10.0 (9.0-14.0)	12.0 (10.0-15.0)	0.330
s'	11.0 (10.0-12.0)	11.0 (10.0-13.0)	11.0 (9.0-13.0)	0.980
<b>Septum (cm/sn)</b>				
e'	8.0 (7.0-10.0)	9.0 (7.0-11.0)	8.5 (7.0-11.5)	0.534
a'	9.0 (8.0-11.0)	8.0 (6.0-11.0)	10.5 (9.0-12.0)	<b>0.023</b>
s'	9.0 (9.0-11.0)	9.0 (7.0-10.0)	8.0 (7.0-9.0)	<b>0.019</b>
<b>Lateral E/e'</b>	6.6 (5.0-7.9)	6.4 (5.8-7.1)	5.8 (4.9-7.3)	0.505
<b>Septal E/e'</b>	8.7 (7.2-10.3)	8.4 (6.9-10.4)	8.7 (7.7-9.6)	0.984
<b>Ortalama E/e'</b>	7.8 (6.1-9.1)	7.6 (6.2-8.5)	7.5 (6.0-8.1)	0.734
<b>Sağ ventrikül s' (cm/sn)</b>	13.0 (11.5-15.0)	13.0 (11.0-14.0)	13.0 (12.0-16.0)	0.600
<b>TAPSE (mm)</b>	22.5 (21.0-24.0)	23.0 (21.0-26.0)	24.0 (22.0-28.0)	<b>0.012</b>

Ortanca (25 persentil-75 persentil)

E: Erken diyastolik akım hızı, A: Geç diyastolik akım hızı, IVRT: İzovolümetrik relaksasyon zamanı, Edes: E dalga deselerasyon zamanı, e': Mitral anülüs erken diyastolik akım hızı, a': Mitral anülüs geç diyastolik akım hızı, s': Mitral anülüste sistolik hız, TAPSE: Triküspit kapak anüler planın apekse doğru sistolik hareketi

\*: Akromegali vs prolaktinoma

Gruplar ortalama E/e' oranı, lateral ve septal e' ölçümleri, triküspit yetersizlik velositesi ve LAVI değerleri göz önüne alınarak diyastolik fonksiyonlar açısından incelendi (Tablo 4.6). Akromegali hastalarının 35'inde (%85.4), prolaktinoma hastalarının 25'inde (%86.2) ve kontrol grubunun %93.9'unda diyastolik fonksiyonlar normal olarak değerlendirildi. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo 4.6.** Gruplar arasında diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi

	<b>Akromegali (n: 41)</b>	<b>Prolaktinoma (n: 29)</b>	<b>Kontrol (n: 33)</b>	<b>p</b>
<b>Diyastolik fonksiyon (n, %)</b>				0.365
Normal diyastolik fonksiyon	35 (%85.4)	25 (%86.2)	31 (%93.9)	
İndetermine diyastolik fonksiyon	5 (%12.2)	1 (%3.5)	1 (%3.0)	
Diyastolik disfonksiyon	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	

#### 4.5. Dört boyutlu transtorasik ekokardiyografi parametrelerinin gruplar arasında dağılımı

Her üç grupta sistolik işlev bozukluklarının erken dönemde saptanmasında bir araç olarak kullanılan dört boyutlu transtorasik ekokardiyografi ile yapılan ölçümler incelendi. Diyastol sonu ventrikül hacmi (EDV), sistol sonu ventrikül hacmi (ESV) ve atım hacmi (SV) değerleri gruplar arasında istatistiksel farklılık göstermemekle birlikte akromegali hastalarında daha yüksek bulundu. İki boyutlu ekokardiyografi analizlerine benzer şekilde, dört boyutlu ekokardiyografi ile ölçülen EF değerleri akromegali [%58 (56-61)] ve prolaktinoma [%57 (52-61)] hastalarında kontrol grubuna [%60 (58-63)] kıyasla daha düşük olarak saptandı (sırasıyla  $p=0.027$  ve  $p=0.041$ ). Kalp debisi (CO) ve sol ventrikül kitlesi (LVM) ölçümleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Sol ventrikül genişlemesi ile ilişkili şekil değişikliklerinin değerlendirilmesinde kullanılan sferisite indeksi, akromegali [0.33 (0.25-0.37)] ve prolaktinoma [0.30 (0.27-0.33)] hastalarında kontrol grubuna [0.27 (0.23-0.32)] göre daha yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0.018$  ve  $p=0.030$ ).

Sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan global longitudinal strain (GLS), global sirküferansiyel strain (GCS), global areal strain (GAS) ve global radyal strain (GRS) değerleri; akromegali ve prolaktinoma hastalarında, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla akromegali:  $p=0.007$ ,  $p=0.008$ ,  $p=0.015$  ve  $p=0.008$ ; prolaktinoma:  $p=0.033$ ,  $p=0.019$ ,  $p=0.030$  ve  $p=0.025$ ). Akromegali ve prolaktinoma grupları arasında strain parametreleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Dört boyutlu transtorasik ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması

	<b>Akromegali (n: 41)</b>	<b>Prolaktinoma (n: 29)</b>	<b>Kontrol (n: 33)</b>	<b>p1</b>	<b>p2</b>	<b>p3</b>
<b>EDV (cc)</b>	113 (90-142)	103 (87-115)	102 (87-118)	0.157	0.784	0.143
<b>ESV (cc)</b>	47 (36-56)	45 (36-51)	41 (34-47)	0.051	0.529	0.408
<b>EF (%)</b>	58 (56-61)	57 (52-61)	60 (58-63)	<b>0.027</b>	<b>0.041</b>	0.518
<b>SV (cc)</b>	66.5 (51.5-80.5)	57.0 (48.0-72.0)	62.0 (52.5-70.0)	0.424	0.312	0.111
<b>CO (cc/dk)</b>	4.5 (3.6-5.7)	4.2 (3.4-5.4)	4.7 (4.2-5.3)	0.772	0.558	0.653
<b>Sferisite indeksi</b>	0.33 (0.25-0.37)	0.30 (0.27-0.33)	0.27 (0.23-0.32)	<b>0.018</b>	<b>0.030</b>	0.567
<b>LVM (gr)</b>	127 (122-138)	129 (116-145)	138 (124-149)	0.107	0.174	0.879
<b>GLS (%)</b>	-11.0 (13.0-9.0)	-12.0 (14.0-9.0)	-13.5 (17.5-11.0)	<b>0.007</b>	<b>0.033</b>	0.656
<b>GCS (%)</b>	-11.0 (14.0-9.0)	-11.0 (13.0-9.0)	-14.0 (17.0-10.0)	<b>0.008</b>	<b>0.019</b>	0.807
<b>GAS (%)</b>	-19.0 (24.5-16.0)	-20.0 (25.0-15.0)	-24.0 (31.5-19.0)	<b>0.015</b>	<b>0.030</b>	0.966
<b>GRS (%)</b>	24.5 (20.0-34.0)	28.0 (22.0-33.0)	34.0 (26.0-38.5)	<b>0.008</b>	<b>0.025</b>	0.648

Ortanca (25 persentil-75 persentil)

EDV: Diyastol sonu ventrikül hacmi, ESV: Sistol sonu ventrikül hacmi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, SV: Atım hacmi, CO: Kalp debisi, LVM: Sol ventrikül kitlesi, GLS: Global longitudinal strain, GCS: Global sirküferansiyel strain, GAS: Global areal strain, GRS: Global radyal strain

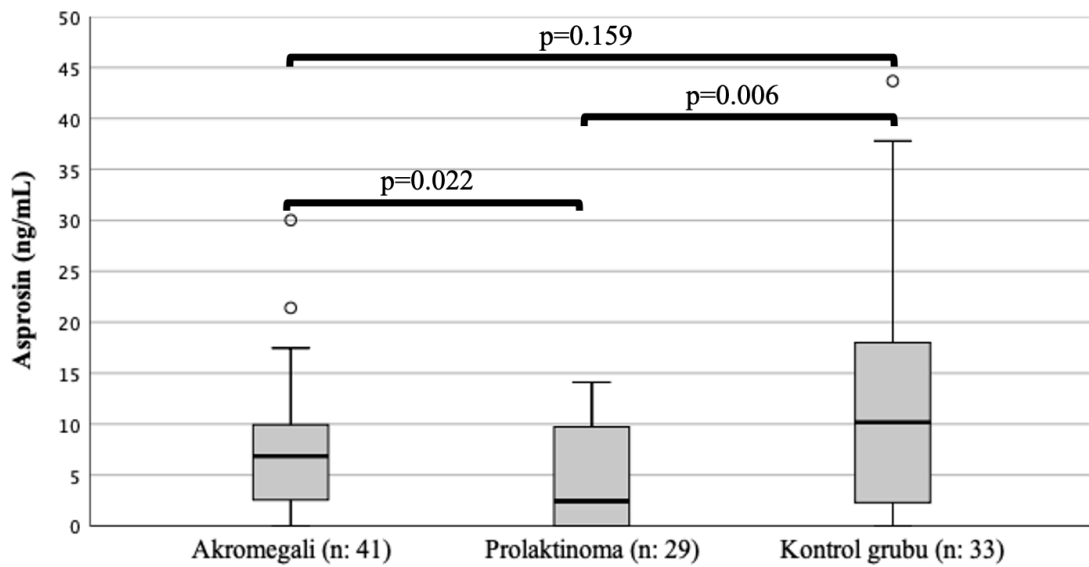
p<sup>1</sup>: Akromegali vs kontrol

p<sup>2</sup>: Prolaktinoma vs kontrol

p<sup>3</sup>: Akromegali vs prolaktinoma

#### 4.6. Plazma asprosin düzeyinin çalışma gruplarında dağılımı

Gruplar arasında plazma asprosin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p=0.009$ ). Asprosin ortanca değeri akromegali hastalarında 6.8 ng/mL (2.6-9.9), prolaktinoma hastalarında 2.4 ng/mL (0.0-9.7) ve kontrol grubunda 10.2 ng/mL (2.3-18.0) şeklindeydi. Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde; prolaktinoma grubunda, akromegali ve kontrol grubuna kıyasla asprosin seviyeleri anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla  $p=0.022$  ve  $p=0.006$ ). Akromegali grubunda asprosin düzeyleri kontrol grubundan daha düşük olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi (Şekil 4.1).



**Şekil 4.1.** Çalışma gruplarında plazma asprosin düzeylerinin dağılımı

Üç grup birlikte değerlendirildiğinde; kabergolin kullananlarda asprosin düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulundu [2.2 ng/mL (0.0-5.6) vs 7.4 ng/mL (2.3-13.0),  $p=0.002$ ]. Prolaktinoma hastaları ayrı olarak değerlendirildiğinde; kabergolin tedavisi alan grupta almayanlara kıyasla asprosin düzeyleri daha düşüktü ancak arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı [1.2 ng/mL (0.0-5.3) vs 6.6 ng/mL (0.6-11.3)].

Plazma asprosin düzeyi ile ilişkili olabileceği düşünülen çeşitli parametreler korelasyon analizi yapılarak incelendi (Tablo 4.8). Yaş, vücut kütle indeksi, bel ve kalça çevresi, bel/kalça oranı, toplam kas ve yağ ağırlığı, toplam yağ yüzdesi, VAI,



sistolik ve diyastolik kan basıncı, Framingham risk skoru, açlık plazma glukozu ve açlık insülini, HbA1c, HOMA-IR, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, kolesterol/HDL oranı, GH, IGF-1, PRL ve GDF-15 düzeyi olmak üzere antropometrik, klinik ve biyokimyasal parametreler ile ekokardiyografik ölçümlerden epikardiyal yağ kalınlığı, EDV, ESV, EF, SV, CO, sferisite indeksi, LVM, GLS, GCS, GAS, GRS analize dahil edildi.

Akromegali hastalarında yaş ve Framingham risk skoru ile asprosin düzeyi arasında aynı yönde ilişki saptandı (sırasıyla  $r=0.501$ ,  $p=0.001$ ;  $r=0.441$ ,  $p=0.004$ ). Ayrıca HbA1c düzeyi ile asprosin arasında da pozitif yönde ilişki mevcuttu ( $r=0.352$ ,  $p=0.026$ ). Bu hasta grubunda plazma asprosin değerleri ile antropometrik ölçümler, lipid parametreleri, GH, IGF-1 ve GDF-15 düzeyleri ile ekokardiyografik ölçümler arasında bir ilişki tespit edilemedi.

Prolaktinoma hastalarından akromegali grubundan farklı olarak, GDF-15 ile asprosin düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu ( $r=0.533$ ,  $p=0.003$ ). Bu grupta ekokardiyografi parametrelerinden atım hacmi ile asprosin düzeyleri arasında negatif yönde bir ilişki saptandı ( $r=-0.378$ ,  $p=0.043$ ).

Kontrol grubunda analize dahil edilen parametreler ve asprosin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Buna karşın her üç grubu içeren analizlerde asprosin düzeyi ile yaş, Framingham risk skoru, HDL-kolesterol ve GDF-15 düzeyleri arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu tespit edildi (GDF-15:  $r=0.240$ ,  $p=0.015$ ; yaş:  $r=0.361$ ,  $p<0.001$ ; FS:  $r=0.275$ ,  $p=0.005$ ; HDL:  $r=0.210$ ,  $p=0.033$ ).

Çok değişkenli lineer regresyon analizi ile üç grup birlikte değerlendirildiğinde, asprosin ile yaş arasında bağımsız bir ilişki olduğu saptandı ( $p<0.001$ ).

**Tablo 4.8.** Akromegali, prolaktinoma ve kontrol grubunda plazma asprosin düzeyi ile çeşitli parametreler arasındaki ilişki

Parametre	Akromegali (n: 41)		Prolaktinoma (n: 29)		Kontrol grubu (n: 33)	
	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
GDF-15 (pg/mL)	0.247	0.119	<b>0.533</b>	<b>0.003</b>	0.025	0.890
Yaş (yıl)	<b>0.501</b>	<b>0.001</b>	0.244	0.201	0.222	0.214
Vücut kütle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	0.089	0.581	-0.173	0.369	-0.179	0.328
Bel çevresi(cm)	0.052	0.748	-0.102	0.600	0.012	0.946
Kalça çevresi (cm)	-0.015	0.926	-0.182	0.345	-0.339	0.058
Bel/kalça oranı	0.272	0.090	-0.090	0.642	0.291	0.106
Toplam kas ağırlığı (kg)	-0.274	0.083	-0.062	0.748	-0.157	0.391
Toplam yağ ağırlığı (kg)	0.121	0.453	-0.109	0.574	-0.187	0.305
Toplam yağ yüzdesi (%)	0.215	0.176	-0.146	0.451	-0.002	0.992
Visseral adipozite indeksi	0.145	0.366	0.029	0.881	-0.089	0.626
Sistolik kan basıncı (mmHg)	0.253	0.130	0.314	0.127	-0.082	0.654
Diastolik kan basıncı (mmHg)	0.201	0.233	0.145	0.489	-0.222	0.223
Framingham risk skoru (%)	<b>0.441</b>	<b>0.004</b>	0.235	0.221	0.149	0.415
Açlık plazma glukozu (mg/dL)	0.230	0.153	0.257	0.179	-0.161	0.371
Açlık insülini (µIU/mL)	-0.077	0.637	-0.194	0.314	0.108	0.549
HbA1c (%)	<b>0.352</b>	<b>0.026</b>	0.021	0.917	-0.090	0.617
HOMA-IR	-0.043	0.795	-0.109	0.573	0.114	0.527
Total kolesterol (mg/dL)	0.004	0.979	0.181	0.347	0.244	0.170
Trigliserid (mg/dL)	0.200	0.209	0.167	0.388	-0.080	0.657
HDL-kolesterol (mg/dL)	0.214	0.180	0.232	0.227	0.206	0.251
LDL-kolesterol (mg/dL)	-0.023	0.885	0.127	0.510	0.092	0.611

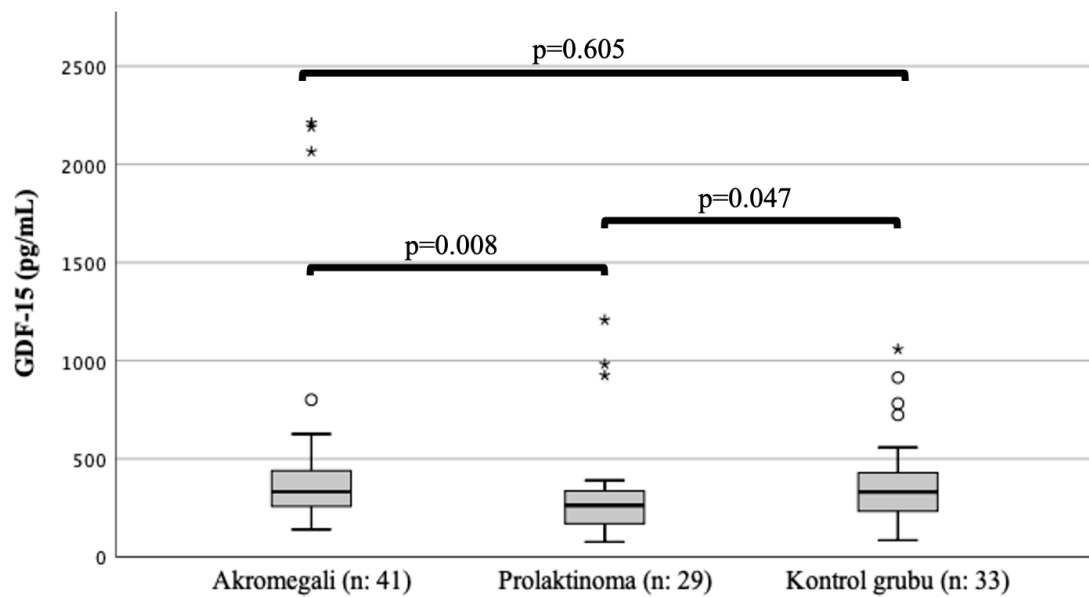
**Tablo 4.8. (Devamı)** Akromegali, prolaktinoma ve kontrol grubunda plazma asprosin düzeyi ile çeşitli parametreler arasındaki ilişki

Parametre	Akromegali (n: 41)		Prolaktinoma (n: 29)		Kontrol grubu (n: 33)	
	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
VLDL-kolesterol (mg/dL)	0.235	0.145	0.110	0.586	-0.087	0.632
Kolesterol/HDL	-0.100	0.533	-0.187	0.331	-0.024	0.895
GH (ng/mL)	-0.249	0.116	0.133	0.493	0.207	0.248
IGF-1 (ng/mL)	-0.158	0.325	-0.334	0.076	-0.119	0.518
PRL (ng/mL)	-0.105	0.514	-0.064	0.743	0.073	0.688
Epikardiyal yağ kalınlığı (mm)	0.162	0.317	0.072	0.710	0.052	0.777
EDV (cc)	-0.053	0.744	-0.321	0.090	-0.231	0.203
ESV (cc)	-0.096	0.555	-0.273	0.152	-0.148	0.417
EF (%)	0.190	0.240	0.023	0.906	-0.008	0.967
SV (cc)	-0.034	0.833	<b>-0.378</b>	<b>0.043</b>	-0.241	0.183
CO (cc/dk)	-0.092	0.571	-0.264	0.166	-0.101	0.582
Sferisite indeksi	0.012	0.941	0.003	0.990	-0.070	0.704
LVM (gr)	-0.193	0.233	-0.292	0.124	-0.029	0.874
GLS (%)	0.071	0.662	-0.014	0.941	0.075	0.682
GCS (%)	-0.008	0.961	0.154	0.426	-0.034	0.854
GAS (%)	0.046	0.778	0.149	0.441	0.004	0.982
GRS (%)	-0.016	0.923	-0.023	0.907	-0.024	0.896

GDF-15: Büyüme farklılaşma faktörü-15, HbA1c: Glikolize hemoglobin, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment Index-Insulin Resistance, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein, GH: Büyüme hormonu, IGF-1: İnsulin benzeri büyüme faktörü, PRL: Prolaktin, EDV: Diyastol sonu ventrikül hacmi, ESV: Sistol sonu ventrikül hacmi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, SV: Atım hacmi, CO: Kalp debisi, LVM: Sol ventrikül kitlesi, GLS: Global longitudinal strain, GCS: Global sirküferansiyel strain, GAS: Global areal strain, GRS: Global radyal strain

#### 4.7. Plazma GDF-15 düzeyinin çalışma gruplarında dağılımı

Plazma GDF-15 düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermekte idi ( $p=0.024$ ). Asprosin gibi GDF-15 düzeyleri de prolaktinoma grubunda [262.2 pg/mL (169.3-336.1)], akromegali [332.5 pg/mL (257.4-438.8)] ve kontrol grubundan [331.3 pg/mL (233.6-428.9)] daha düşük bulundu (sırasıyla  $p=0.008$  ve  $p=0.047$ ). Akromegali ve kontrol grupları arasında GDF-15 düzeyleri açısından fark saptanmadı (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Çalışma gruplarında plazma GDF-15 düzeylerinin dağılımı

Gruplar arasında farklılık gösteren GDF-15 düzeyi ile ilişkili olabilecek çeşitli parametreler arasında korelasyon analizi yapıldı (Tablo 4.9). Yaş, vücut kütle indeksi, bel ve kalça çevresi, bel/kalça oranı, toplam kas ve yağ ağırlığı, toplam yağ yüzdesi, VAI, sistolik ve diyastolik kan basıncı, Framingham risk skoru, açlık plazma glukozu ve açlık insülini, HbA1c, HOMA-IR, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, kolesterol/HDL oranı, GH, IGF-1, PRL ve asprosin düzeyi olmak üzere antropometrik, klinik ve biyokimyasal parametreler ile ekokardiyografik ölçümlerden epikardiyal yağ kalınlığı, EDV, ESV, EF, SV, CO, sferisite indeksi, LVM, GLS, GCS, GAS, GRS analize dahil edildi.

Akromegali ve prolaktinoma gruplarında, yaş ve GDF-15 düzeyi arasında pozitif yönde ilişki mevcuttu (sırasıyla  $r=0.601$ ,  $p<0.001$ ;  $r=0.663$ ,  $p<0.001$ ).

Antropometrik ölçümler ile GDF-15 düzeyi arasında prolaktinoma grubunda anlamlı bir ilişki saptanmazken, akromegali grubunda bel/kalça oranı ile pozitif yönde bir ilişki olduğu görüldü ( $r=0.342$ ,  $p=0.031$ ). Her iki hasta grubunda açlık plazma glukozu ve HbA1c ile GDF-15 düzeyleri arasında anlamlı ilişkili tespit edildi (sırasıyla akromegali:  $r=0.345$ ,  $p=0.029$ ;  $r=0.423$ ,  $p=0.006$  ve prolaktinoma:  $r=0.472$ ,  $p=0.010$ ;  $r=0.549$ ,  $p=0.002$ ). Asprosinde farklı olarak; hem akromegali hem de prolaktinoma grubunda GDF-15 ile Framingham risk skoru arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu (sırasıyla  $r=0.628$ ,  $p<0.001$ ;  $r=0.657$ ,  $p<0.001$ ). Akromegali grubunda ayrıca GDF-15 düzeyleri ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında da pozitif yönde bir korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=0.457$ ,  $p=0.004$ ;  $r=0.446$ ,  $p=0.006$ ). Her iki hasta grubunda lipid değerleri, hormon düzeyleri ve ekokardiyografik ölçümler ile plazma GDF-15 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanamadı.

Kontrol grubunda, hasta gruplarına benzer olarak yaş ve Framingham risk skoru ile GDF-15 düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki mevcuttu (sırasıyla  $r=0.521$ ,  $p=0.002$ ;  $r=0.606$ ,  $p<0.001$ ). Akromegali hastalarında olduğu gibi kontrol grubunda da diyastolik kan basıncı ile GDF-15 düzeyleri ilişkili bulundu ( $r=0.540$ ,  $p=0.001$ ). Hasta gruplarından farklı olarak, bu grupta lipid parametrelerinden total kolesterol ve kolesterol/HDL oranının GDF-15 ile ilişkili olduğu saptandı (sırasıyla  $r=0.443$ ,  $p=0.010$ ;  $r=0.367$ ,  $p=0.036$ ). Ayrıca ekokardiyografik parametrelerden biri olan epikardiyal yağ kalınlığı ve GDF-15 düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ( $r=0.369$ ,  $p=0.038$ ).

Üç grup birlikte değerlendirildiğinde ise; GDF-15 düzeyleri ile yaş, bel çevresi, bel/kalça oranı, visseral adipozite indeksi, Framingham risk skoru, sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu görüldü. Biyokimyasal parametrelerden ise açlık plazma glukozu, HbA1c, total kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL, kolesterol/HDL oranı ve asprosin ile GDF-15 düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı. Ekokardiyografik ölçümler ile GDF-15 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi.

**Tablo 4.9.** Akromegali, prolaktinoma ve kontrol grubunda plazma GDF-15 düzeyi ile çeşitli parametreler arasındaki ilişki

Parametre	Akromegali (n: 41)		Prolaktinoma (n: 29)		Kontrol grubu (n: 33)	
	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
Asprosin (ng/mL)	0.247	0.119	<b>0.533</b>	<b>0.003</b>	0.025	0.890
Yaş (yıl)	<b>0.601</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.663</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.521</b>	<b>0.002</b>
Vücut kütle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	0.042	0.796	0.079	0.685	-0.003	0.989
Bel çevresi(cm)	0.113	0.482	0.206	0.284	0.232	0.202
Kalça çevresi (cm)	-0.126	0.437	-0.078	0.689	-0.059	0.746
Bel/kalça oranı	<b>0.342</b>	<b>0.031</b>	0.317	0.094	0.312	0.082
Toplam kas ağırlığı (kg)	-0.242	0.127	0.108	0.578	0.071	0.699
Toplam yağ ağırlığı (kg)	0.110	0.495	0.005	0.980	-0.129	0.480
Toplam yağ yüzdesi (%)	0.189	0.235	-0.089	0.645	-0.058	0.753
Visseral adipozite indeksi	0.254	0.109	0.235	0.219	0.168	0.359
Sistolik kan basıncı (mmHg)	<b>0.457</b>	<b>0.004</b>	0.354	0.083	0.077	0.676
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	<b>0.446</b>	<b>0.006</b>	0.120	0.568	<b>0.540</b>	<b>0.001</b>
Framingham risk skoru (%)	<b>0.628</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.657</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.606</b>	<b>&lt;0.001</b>
Açlık plazma glukozu (mg/dL)	<b>0.345</b>	<b>0.029</b>	<b>0.472</b>	<b>0.010</b>	-0.025	0.891
Açlık insülini (µIU/mL)	-0.039	0.809	-0.138	0.477	0.080	0.659
HbA1c (%)	<b>0.423</b>	<b>0.006</b>	<b>0.549</b>	<b>0.002</b>	0.213	0.235
HOMA-IR	0.035	0.831	0.084	0.665	0.091	0.615
Total kolesterol (mg/dL)	0.150	0.348	0.217	0.259	<b>0.443</b>	<b>0.010</b>
Trigliserid (mg/dL)	0.217	0.173	0.366	0.051	0.166	0.355
HDL-kolesterol (mg/dL)	-0.029	0.859	-0.117	0.544	-0.079	0.663
LDL-kolesterol (mg/dL)	0.141	0.381	0.183	0.343	0.236	0.185

**Tablo 4.9. (Devamı)** Akromegali, prolaktinoma ve kontrol grubunda plazma GDF-15 düzeyi ile çeşitli parametreler arasındaki ilişki

Parametre	Akromegali (n: 41)		Prolaktinoma (n: 29)		Kontrol grubu (n: 33)	
	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
VLDL-kolesterol (mg/dL)	0.228	0.157	0.255	0.199	0.155	0.388
Kolesterol/HDL	0.172	0.282	0.176	0.361	<b>0.367</b>	<b>0.036</b>
GH (ng/mL)	-0.129	0.421	0.075	0.697	-0.065	0.719
IGF-1 (ng/mL)	-0.296	0.060	-0.319	0.092	0.141	0.440
PRL (ng/mL)	-0.047	0.772	-0.022	0.910	-0.101	0.576
Epikardiyal yağ kalınlığı (mm)	-0.032	0.844	-0.065	0.738	<b>0.369</b>	<b>0.038</b>
EDV (cc)	-0.053	0.746	-0.150	0.438	-0.152	0.406
ESV (cc)	-0.024	0.881	0.124	0.521	-0.025	0.891
EF (%)	0.117	0.473	-0.256	0.180	-0.106	0.562
SV (cc)	-0.021	0.897	-0.260	0.174	-0.149	0.417
CO (cc/dk)	0.024	0.882	-0.241	0.208	-0.069	0.706
Sferisite indeksi	0.070	0.670	0.176	0.362	-0.064	0.728
LVM (gr)	0.058	0.722	0.053	0.785	0.024	0.897
GLS (%)	0.169	0.292	0.087	0.655	0.033	0.858
GCS (%)	0.041	0.799	0.128	0.507	-0.002	0.993
GAS (%)	0.045	0.783	0.149	0.440	-0.023	0.901
GRS (%)	-0.069	0.672	-0.159	0.409	0.062	0.737

GDF-15: Büyüme farklılaşma faktörü-15, HbA1c: Glikolize hemoglobin, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment Index-Insulin Resistance, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein, GH: Büyüme hormonu, IGF-1: İnsulin benzeri büyüme faktörü, PRL: Prolaktin, EDV: Diyastol sonu ventrikül hacmi, ESV: Sistol sonu ventrikül hacmi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, SV: Atım hacmi, CO: Kalp debisi, LVM: Sol ventrikül kitlesi, GLS: Global longitudinal strain, GCS: Global sirküferansiyel strain, GAS: Global areal strain, GRS: Global radyal strain

Çok değişkenli lineer regresyon analizi ile GDF-15 düzeyini etkileyen bağımsız faktörler incelendi. Her iki hasta grubunda Framingham kardiyovasküler risk skoru ile istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (Akromegali:  $p<0.001$ , prolaktinoma:  $p<0.001$ ) (Tablo 4.10).



**Tablo 4.10.** Akromegali, prolaktinoma ve çalışma grubunda plazma GDF-15 düzeyi ile ilişkili bağımsız faktörler

Parametre	Akromegali (n: 41)			Prolaktinoma (n: 29)			Çalışma grubu (n: 103)		
	RR	%95 GA	p	RR	%95 GA	p	RR	%95 GA	p
<b>Sabit</b>	325.21	108.60-541.90	0.004	141.93	89.20-194.71	<0.001	213.12	129.13-297.12	<0.001
<b>Asprosin (ng/mL)</b>	-16.11	-37.30-5.10	0.132	5.03	-3.01-13.10	0.210	-0.45	-6.93-6.04	0.892
<b>Framingham risk skoru (%)</b>	20.40	11.42-29.40	<b>&lt;0.001</b>	16.24	13.60-18.90	<b>&lt;0.001</b>	17.90	13.60-22.20	<b>&lt;0.001</b>

RR: Rölatif risk, GA: Güven aralığı

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, akromegali ve prolaktinoma hastaları dört boyutlu ekokardiyografik yöntem ile değerlendirilmiş, elde edilen ölçümlerin kardiyovasküler riski öngörebilecek asprosin, GDF-15 düzeyleri ve epikardiyal yağ kalınlığı ile ilişkileri literatürde ilk kez araştırılmıştır.

Akromegali; genellikle GH sekrete eden hipofiz adenomuna bağlı olarak ortaya çıkan, artmış GH ve IGF-1 seviyeleri ile karakterize nadir bir hastalıktır. Yapılan çalışmalar; akromegali hastalarında geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin sıklığının arttığını, erken dönemde endotel disfonksiyonu ve yapısal vasküler değişikliklerin geliştiğini göstermiştir. Ayrıca kronik olarak yüksek GH ve IGF-1 düzeylerine maruziyet; biventriküler konsantrik hipertrofi, diyastolik disfonksiyon, sistolik işlevlerde progresif bozulma ve kalp yetmezliği ile karakterize bir kardiyomiyopatiye neden olur (2). Çalışmamızda; iki boyutlu transtorasik ekokardiyografik incelemede, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan ejeksiyon fraksiyonu normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen, akromegali ve prolaktinoma hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptanmıştır. Ayrıca akromegali hastalarında; LVEDD, sol ventrikül arka duvar kalınlığı, interventriküler septum kalınlığı ve sağ ventrikül diyastolik genişliği prolaktinoma ve kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur, ancak normal sınırlar içerisinde. LVESD ölçümleri en yüksek akromegali grubunda saptanmış olsa da, gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır.

Strain ekokardiyografi sistolik işlev bozukluklarını erken aşamada saptayabilen bir yöntemdir (10). Literatürde akromegali hastalarında sol ventrikül strain parametreleri ile ilgili veriler çelişkilidir. Volschan ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada, otuz yedi aktif akromegali hastası 2 boyutlu speckle tracking ekokardiyografi (STE) ile değerlendirilmiş ve GLS ölçümlerinin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmüştür (121). Aynı görüntüleme yöntemi ile yapılan bir diğer çalışmada ise tedavi almamış akromegali hastalarının %60'ında anormal GLS ölçümleri saptanmış ve kontrol grubuna kıyasla GLS değerleri daha düşük bulunmuştur. Anormal GLS ölçümleri olan hastaların IGF-1 değerleri daha yüksek

olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (122). Kormányos ve arkadaşları tarafından 3 boyutlu STE kullanılarak yapılan bir çalışmada ise aktif akromegali hastalarında sol ventrikül global ve ortalama radyal strain değerleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (123).

Çalışmamızda diğer araştırmalardan farklı olarak, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve çok yönlü strain bileşenlerini doğru bir şekilde değerlendirebilen yeni bir yöntem olan dört boyutlu ekokardiyografi (108) kullanılmıştır. Akromegali grubunda EF ölçümleri normal limitler dahilinde ancak kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur. Çoğunluğu (%78) aktif olmayan akromegali hastalarından oluşmasına rağmen, GLS akromegali grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Ayrıca sol ventrikül GLS'e ek olarak GCS, GAS, GRS ölçümleri de yapılmış ve her dört parametre de akromegali hastalarında anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Buna karşın akromegali hastalarının %85'inde diyastolik fonksiyonlar normal olarak değerlendirilmiştir. Bu bulgular diyastolik disfonksiyon gelişmeksizin sistolik işlevlerde bozulma olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda sol ventrikül hipertrofisi göstergelerinden olan LVM ölçümleri normal sınırlar içerisinde olup, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Heidarpour ve arkadaşları tarafından yapılan sistematik incelemede; değerlendirilen 18 çalışmadan 15'inde somatostatin analog tedavisinin LVM indeksi üzerinde olumlu etkileri olduğu saptanmıştır (124). Çalışmamızda akromegali grubunda beklenenin aksine LVM ölçümlerinin kontrol grubu ile benzer saptanması, araştırmaya dahil edilen akromegali hastalarının çoğunluğunun SRL tedavisi ile izlenmesi ve hastalıklarının kontrol altında olması ile ilişkilendirilmiştir. Sferisite indeksi, LVEDD ile paralel olarak akromegali grubunda en yüksek saptanmıştır.

Akromegali hastalarında kalp kapak hastalıklarının prevalansı artmıştır. En çok aort ve mitral kapak patolojileri görülmektedir (61, 62). Çalışmamızda da akromegali hastalarında mitral yetmezlik oranları (%73) diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur. Ancak, aort yetmezliği açısından kontrol grubu ile anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca literatürden farklı olarak, akromegali hastalarında kontrol

grubuna kıyasla triküspit yetmezliği oranları (%75) daha yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda; hem mitral yetmezliğin, hem de artmış sağ ventrikül diyastolik genişliğinin triküspit yetmezliği gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Prolaktinoma hastalarında patolojik olarak artmış PRL düzeyleri; metabolik bozukluklar ve olumsuz kardiyovasküler risk profili ile ilişkilidir (88-90). Jiang ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada; prolaktinomali hastalarda, 2 boyutlu ekokardiyografi ve doku doppler görüntüleme ile yapılan değerlendirme ile subklinik sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda bozulma olduğu gösterilmiştir (94). Prolaktinin patogenezinde rol oynadığı düşünülen peripartum kardiyomyopatisi olan hastalarda 2 boyutlu strain görüntüleme yöntemi ile yapılmış olan araştırmalarda, global longitudinal strain parametrelerinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır (125, 126). Ancak literatürde prolaktinoma hastalarında strain parametrelerinin değerlendirildiği bir araştırma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, prolaktinoma hastalarında dört boyutlu ekokardiyografik teknik ile ölçülen her dört strain parametresinin de (GLS, GCS, GAS, GRS) kontrollere kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca EF değerleri normal sınırlar dahilinde ancak kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur. Bu bulgular, herhangi bir semptom olmaksızın prolaktinoma hastalarında sistolik disfonksiyon olabileceğini göstermektedir. Bundan farklı olarak, prolaktinoma grubundaki hastaların %86'sında diyastolik fonksiyonlar normal olarak saptanmıştır. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerden olan sol atriyal volüm indeksi (LAVI), bu hasta grubunda anlamlı şekilde daha yüksek olmasına rağmen normal sınırlar dahilinde bulunmuştur.

Parkinson hastalarında yüksek dozlarda ve uzun süreli ergo türevi dopamin agonistlerden pergolid ve kabergolin kullanımının, kalp kapak hastalığı riskinde artışa neden olduğu saptanmıştır (95). Bu ilaçların çok daha düşük dozlarda ancak yaygın olarak kullanıldığı hiperprolaktinemi hastalarında da benzer bir risk olup olmadığı çok merkezli bir çalışmada değerlendirilmiş ve kalp kapak yetersizliği gelişmesi açısından risk artışı gözlenmemiştir (127). Stiles ve arkadaşları tarafından 2019'da yayınlanan bir meta-analizde ise; en az 6 ay kabergolin kullanan 836 hasta değerlendirilmiş ve klinik olarak önemi belirsiz olsa da hiperprolaktinemi hastalarında düşük doz

kabergolin tedavisinin triküspit yetmezliği prevalansında artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (97). Çalışmamızda, prolaktinoma hastalarında triküspit yetmezliği oranı (%51) kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ciddi triküspit yetmezliği saptanan hasta olmamıştır. Araştırmaya dahil edilen prolaktinoma hastalarının çoğunluğu (%62) kabergolin tedavisi altında izlenmektedir. Prolaktinoma grubundaki hastalarda; LVEDD, mitral yetmezlik oranları ve sağ ventrikül diyastolik genişliğinin kontrol grubu ile benzer olması, triküspit yetmezliğinin primer olduğunu ve kabergolin tedavisi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Kalbin miyokard tabakası kompleks bir yapıya sahiptir. Longitudinal miyofiberler ağırlıklı olarak subendokardiyal tabakada bulunurken, sirküferansiyel fiberler daha çok subepikardiyal tabakada yerleşmiştir (128). Çalışmamızda hem akromegali, hem prolaktinoma hastalarında; GLS, GCS, GAS ve GRS ölçümlerinin kontrollere kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu durum, akromegali ve prolaktinomada miyokardın tüm tabakalarını etkilendiğini düşündürmektedir.

Epikardiyal yağ dokusu, lokal ve sistemik etkileri olan eşsiz bir yağ deposudur. Visseral adipozitenin bir belirtecidir. Koroner arter hastalığı, metabolik sendrom, insulin direnci, yağlı karaciğer hastalığı ve kardiyak anormallikler artmış epikardiyal yağ ile ilişkilidir (129). Literatürde akromegali hastalarında epikardiyal yağ kalınlığı ile ilgili veriler çelişkilidir. Calan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada aktif akromegali hastalarında epikardiyal yağ kalınlığı kontrol grubundan yüksek saptanmıştır (130). Buna karşın Piskinpasa ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise, akromegali ve kontrol grubu arasında epikardiyal yağ kalınlığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (131). Çalışmamızda, epikardiyal yağ kalınlığı açısından akromegali ve kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır. Bu durumun; akromegali ve kontrol grubunun visseral adipozite indeksi, toplam yağ ağırlığı ve yüzdesi ölçümleri açısından benzerlik göstermesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Prolaktinoma, kilo alımı ve artmış vücut ağırlığı ile ilişkilidir (132). Pala ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; prolaktinomalı hastalarda kabergolin

tedavisi sonrası vücut ağırlığı, vücut kütle indeksi, bel çevresi, bel/kalça oranı ve total vücut yağında azalma olduğu saptanmıştır (81). Auriemma ve arkadaşları tarafından 61 prolaktinoma hastasının prospektif olarak değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise, beş yıllık kabergolin tedavisi sonrası visseral adipozite indeksinde anlamlı azalma olduğu saptanmış ve bu hastalarda dopaminerjik aktivasyonun adipoz doku disfonksiyonu üzerinde olumlu etkileri olabileceği öne sürülmüştür (102). Literatürde prolaktinoma hastalarında epikardiyal yağ kalınlığının değerlendirildiği bir araştırma bulunmamaktadır. Araştırmamızda, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte, epikardiyal yağ kalınlığı ölçümlerinin en düşük prolaktinoma grubunda olduğu saptanmıştır. Bu durumun kabergolin tedavisinin metabolik parametreler üzerindeki olumlu etkileri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Asprosin, beyaz adipoz dokudan salgılanan, açlıkla uyarılan ve hepatik glukoz salınımını düzenleyen bir glukojenik protein hormondur. Karaciğerde G protein-cAMP-Protein kinaz A yolağını aktive eder ve dolaşıma hızlıca glukoz salınımı gerçekleşir. İnsan ve farelerde yapılan çalışmalarda; insulin direnci olanlarda plazma asprosin düzeyleri patolojik olarak yüksek bulunmuştur. Genetik veya immünolojik olarak asprosin işlevlerinde meydana gelen kaybın, hepatik glukoz salınımındaki azalmaya sekonder olarak glukoz ve insulin düşürücü etkisi olduğu gösterilmiştir (133). Literatürde; Tip 2 diabetes mellitus (134-136), gestasyonel diabetes mellitus (137, 138) ve obezitede (139) asprosin düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir. Li ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; polikistik over sendromu olan kadınlarda asprosin düzeylerinin kontrol grubundan yüksek ancak Tip 2 diabetes mellitusu olanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (140). Buna karşın, 444 polikistik over sendromlu hastanın dahil edildiği bir diğer çalışmada ise; düşük irisin ve yüksek asprosin düzeyleri ile ilişkili olan Tip 2 diabetes mellitusun aksine, polikistik over sendromu olan hastalarda yüksek irisin ve normal asprosin düzeyleri olduğu gösterilmiş ve Tip 2 diabetes mellitustaki asprosin disregülasyonun hastalık spesifik olabileceği öne sürülmüştür (141).

Çalışmamızda, akromegali hastaları ve kontrol grubu arasında asprosin düzeyleri açısından fark gözlenmemiştir. Akromegalinin insulin direnci ve bozulmuş

glukoz toleransı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (38). Asprosin iskelet kasında endoplazmik retikulum stres/inflamasyon yollarını aktive ederek insulin direncine katkıda bulunurken (114), TLR4 üzerinden pankreas  $\beta$  hücrelerinde inflamasyon ve apoptozu uyarır (113). Akromegali ve polikistik over sendromu gibi insulin direnci ile ilişkili hastalıklarda asprosin düzeylerinde kontrol grubu ile farklılık saptanmazken, Tip 2 diabetes mellitustaki patolojik yükseklik; asprosinin insulin direnci üzerine etkisi dışında, direk olarak pankreas  $\beta$  hücre apoptozunu uyarması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda, asprosin düzeyleri prolaktinoma grubunda kontrol ve akromegali grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Prolaktinoma hastaları kabergolin kullanımına göre değerlendirildiğinde, kabergolin tedavisi ile izlenen grupta asprosin değerleri daha düşük saptanmış ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hasta ve kontrolleri içeren değerlendirmede, asprosin düzeylerinin yaş ile pozitif korelasyonu olduğu saptanmıştır. Prolaktinoma grubunun, akromegali ve kontrol grubuna göre daha genç bireylerden oluşmasının, asprosin düzeylerinin daha düşük saptanmasında etkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca, kabergolin kullanımı da prolaktinoma hastalarında asprosin düzeylerinin düşük olması ile ilişkili olabilir. Ancak bu etkinin doğrulanması için prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Üç grup birlikte değerlendirildiğinde; asprosin düzeylerinin yaş, Framingham risk skoru ve GDF-15 ile pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır. Acara ve arkadaşları, asprosin düzeylerinin instabil angina pectorisli hastalarda akut koroner sendromun şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir (115). Bu bulgular, asprosinin Tip 2 diabetes mellitus patogenezindeki rolüne ek olarak kardiyovasküler hastalıklar ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Stresle indüklenen bir sitokin olan GDF-15, doku hasarına yanıt olarak salınır (116). Artmış GDF-15 düzeyleri atriyal fibrilasyon ve kalp yetmezliği ile pozitif ilişkili bulunmuştur (142, 143). Ayrıca Peiró ve arkadaşları tarafından akut koroner sendrom nedeniyle koroner anjiyografi uygulanan 358 hasta ile yapılan bir çalışmada ise; 1800 ng/L üzerindeki GDF-15 düzeylerinin tüm nedenlere bağlı mortalite, majör

kardiyovasküler advers olay ve kalp yetmezliğine bağlı hospitalizasyon riskinde artış ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (144). Shin ve arkadaşları yeni tanı tip 2 diabetes mellitus hastalarında GDF-15 düzeylerinin kardiyovasküler risk ile ilişkisini değerlendirmiş, bu hastalarda GDF-15 düzeylerinin kontrollere kıyasla daha yüksek olduğunu ve Framingham risk skoru ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptanmıştır (145). Çalışmamızda; prolaktinoma grubunda, akromegali ve kontrol grubuna kıyasla GDF-15 düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ayrıca hem akromegali hem de prolaktinoma grubunda, GDF-15 düzeyleri yaş ve Framingham kardiyovasküler risk skoru (FS) ile pozitif korelasyon göstermektedir. Prolaktinoma hastalarındaki düşük GDF-15 düzeyleri, bu grubun daha genç bireylerden oluşması ve düşük FS skorları ile ilişkilendirilmiştir. Akromegali grubunda GDF-15 düzeyleri daha yüksek olmasına rağmen, kontrol grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

GDF-15 düzeyleri; akromegali grubunda bel/kalça oranı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, açlık plazma glukozu ve HbA1c ile pozitif ilişkilidir. Prolaktinoma grubunda ise açlık plazma glukozu, HbA1c ve asprosin ile pozitif korelasyon göstermektedir. Kontrol grubunda, GDF-15 düzeyleri ile epikardiyal yağ kalınlığı arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Buna karşın, hasta gruplarında epikardiyal yağ kalınlığı ile GDF-15 düzeyleri arasında ilişki gösterilememiştir.

Hasta ve kontrolleri içeren değerlendirmelerde; GDF-15 düzeyleri, antropometrik parametrelerden yaş, bel çevresi, bel/kalça oranı ve visseral adipozite indeksi ile pozitif ilişki göstermektedir. Aynı zamanda GDF-15 düzeyleri ile açlık plazma glukozu, HbA1c, lipid profili, kan basıncı, Framingham kardiyovasküler risk skoru ve asprosin arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Ekokardiyografik ölçümler ile GDF-15 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

GDF-15 düzeyini etkileyen bağımsız faktörler incelendiğinde, her iki hasta grubunda Framingham kardiyovasküler risk skoru ile istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu veriler göz önüne alındığında; GDF-15, akromegali ve prolaktinoma



hastalarında kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesinde yeni bir biyomarker olabilir.

Bu çalışma, akromegali ve prolaktinoma hastalarındaki sistolik işlev bozukluklarını dört boyutlu ekokardiyografi yöntemi ile değerlendiren ilk araştırmadır. Literatürde akromegali ve prolaktinoma tanılı hastalarda; asprosin, GDF-15 ve ilişkili oldukları parametrelerin değerlendirildiği bir araştırma bulunmamaktadır. Bu bakımdan çalışmamız literatürde ilk olup özgün değer taşımaktadır. Çalışmamızda; ejeksiyon fraksiyonu normal limitler dahilinde olmasına rağmen, akromegali ve prolaktinoma hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu hastalarda global longitudinal, sirküferansiyel, areal ve radyal strain parametrelerinin de daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar, her iki hastalık grubunda sublinik sistolik disfonksiyon olduğunu göstermektedir. Temel 2 boyutlu ekokardiyografik yöntem ile saptanan normal ejeksiyon fraksiyonu değerleri klinisyenleri yanıltıcı olarak sistolik işlevin normal olduğu kanaatine ulaştırabilir. Bu nedenle standart yöntemlere ek olarak strain görüntülemenin de kullanılması, sistolik fonksiyon bozukluklarının klinik belirti vermeden tanınmasını sağlayacaktır. Hem akromegali hem de prolaktinoma hastalarında GDF-15 düzeyleri ile Framingham kardiyovasküler risk skoru arasında bağımsız ilişki saptanmıştır. Bu hasta gruplarında GDF-15, kardiyovasküler riski öngören bir biyomarker olarak kullanılabilir. Asprosinin, kardiyovasküler hastalıkların patogenezindeki rolünün belirlenmesi için deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Akromegali ve prolaktinoma hastalarında, hem iki boyutlu hem de dört boyutlu transtorasik ekokardiyografik değerlendirmede sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.
2. Akromegali hastalarında; LVEDD, sol ventrikül arka duvar kalınlığı, interventriküler septum kalınlığı ve sağ ventrikül diyastolik genişliği prolaktinoma ve kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur, ancak normal sınırlar içerisinde. LVESD ölçümleri en yüksek akromegali grubunda saptanmış olsa da, gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Sferisite indeksi, LVEDD ile paralel olarak akromegali grubunda en yüksek saptanmıştır.
3. Akromegali ve prolaktinoma hastalarında, dört boyutlu ekokardiyografik yöntem ile değerlendirilen sol ventrikül GLS, GCS, GAS, GRS ölçümleri anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur.
4. Akromegali ve prolaktinoma hastalarında, hem GLS hem de GCS ve GRS ölçümlerinin kontrollere kıyasla daha düşük saptanması, bu hastalıklarda miyokardın tüm tabakalarının etkilendiğini düşündürmektedir.
5. Çalışmamızda sol ventrikül hipertrofisi göstergelerinden olan LVM ölçümleri normal sınırlar içerisinde olup, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
6. Akromegali hastalarının %85'inde ve prolaktinoma hastalarının %86'sında diyastolik fonksiyonlar normal olarak değerlendirilmiştir.
7. Akromegali hastalarında mitral ve triküspit yetmezlik oranları daha yüksek bulunmuştur. Ancak, aort yetmezliği açısından kontrol grubu ile anlamlı fark saptanmamıştır.

8. Prolaktinoma hastalarında triküspit yetmezliği oranı kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.
9. Epikardiyal yağ kalınlığı açısından akromegali ve kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte, epikardiyal yağ kalınlığı ölçümlerinin en düşük prolaktinoma grubunda olduğu saptanmıştır.
10. Akromegali hastaları ve kontrol grubu arasında asprosin düzeyleri açısından fark tespit edilmemiştir.
11. Prolaktinoma hastalarında asprosin düzeyleri kontrol ve akromegali grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.
12. Üç grup birlikte değerlendirildiğinde; kabergolin kullananlarda asprosin düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Prolaktinoma hastaları kabergolin kullanımına göre değerlendirildiğinde ise, kabergolin tedavisi ile izlenen grupta asprosin değerleri daha düşük saptanmış ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
13. Hasta ve kontrolleri içeren analizlerde asprosin düzeylerinin; yaş, Framingham risk skoru, HDL-kolesterol ve GDF-15 ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çok değişkenli lineer regresyon analizinde yaşın, asprosin için bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir.
14. Akromegali grubunda GDF-15 düzeyleri daha yüksek olmasına rağmen, kontrol grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
15. Prolaktinoma grubunda, akromegali ve kontrol grubuna kıyasla GDF-15 düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.
16. GDF-15 düzeyleri; akromegali grubunda bel/kalça oranı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, açlık plazma glukozu ve HbA1c ile, prolaktinoma grubunda ise açlık plazma glukozu, HbA1c ve asprosin ile pozitif korelasyon

göstermektedir. Kontrol grubunda, GDF-15 düzeyleri ile epikardiyal yağ kalınlığı arasında ilişki saptanmıştır. Buna karşın, hasta gruplarında epikardiyal yağ kalınlığı ile GDF-15 düzeyleri arasında ilişki gösterilememiştir.

17. Üç grup birlikte değerlendirildiğinde; GDF-15 düzeyleri, antropometrik parametrelerden yaş, bel çevresi, bel/kalça oranı ve visseral adipozite indeksi ile pozitif ilişki göstermektedir. Aynı zamanda GDF-15 düzeyleri ile açlık plazma glukozu, HbA1c, lipid profili, kan basıncı, Framingham kardiyovasküler risk skoru ve asprosin arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Ekokardiyografik ölçümler ile GDF-15 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.
18. GDF-15 düzeyini etkileyen bağımsız faktörler incelendiğinde, hem akromegali hem de prolaktinoma grubunda Framingham kardiyovasküler risk skoru ile istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır.

Sistemik hastalıklarda kardiyovasküler riskin belirlenmesi, kardiyak fonksiyon bozukluklarının klinik belirti vermeden erken dönemde saptanması ve kontrol altına alınması önemlidir. Bu nedenle standart yöntemlere ek olarak strain ekokardiyografi gibi yeni yöntemlerin kullanımı morbidite ve mortalitenin azaltılmasına katkı sağlayabilir. GDF-15, akromegali ve prolaktinoma hastalarında kardiyovasküler riski öngören bir biyomarker olarak kullanılabilir. Asprosinin, kardiyovasküler riskin belirlenmesindeki önemini vurgulayacak geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LFS, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary*. 2017;20(1):46-62.
2. Mosca S, Paolillo S, Colao A, Bossone E, Cittadini A, Iudice FL, et al. Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: an appraisal. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1712-8.
3. Isgaard J, Arcopinto M, Karason K, Cittadini A. GH and the cardiovascular system: an update on a topic at heart. *Endocrine*. 2015;48(1):25-35.
4. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017;20(1):4-9.
5. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273-88.
6. Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med*. 2003;349(21):2035-41.
7. Berinder K, Nystrom T, Hoybye C, Hall K, Hulting AL. Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy. *Pituitary*. 2011;14(3):199-207.
8. dos Santos Silva CM, Barbosa FR, Lima GA, Warszawski L, Fontes R, Domingues RC, et al. BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(4):800-5.
9. Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K. Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(6):364-70.
10. Tops LF, Delgado V, Marsan NA, Bax JJ. Myocardial strain to detect subtle left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(3):307-13.
11. Sarvari SI, Haugaa KH, Zahid W, Bendz B, Aakhus S, Aaberge L, et al. Layer-specific quantification of myocardial deformation by strain echocardiography may reveal significant CAD in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(5):535-44.
12. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014;100(21):1673-80.
13. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in endocrine and metabolic diseases. *Endocrine*. 2014;46(1):8-15.
14. Iacobellis G, Sharma AM. Epicardial adipose tissue as new cardio-metabolic risk marker and potential therapeutic target in the metabolic syndrome. *Curr Pharm Des*. 2007;13(21):2180-4.
15. Yuan M, Li W, Zhu Y, Yu B, Wu J. Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11(64).

16. Kempf T, Eden M, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers J, et al. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res*. 2006;98(3):351-60.
17. Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, Moore AG, Bansal M, He XY, et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(21):11514-9.
18. Wesseling M, de Poel JHC, de Jager SCA. Growth differentiation factor 15 in adverse cardiac remodelling: from biomarker to causal player. *ESC Heart Fail*. 2020.
19. de Herder WW. The History of Acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):7-17.
20. Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M, et al. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liege Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(10):505-18.
21. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et al. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):20.
22. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4769-75.
23. 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(3):377-82.
24. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2009;119(11):3189-202.
25. Vallar L, Spada A, Giannattasio G. Altered Gs and adenylate cyclase activity in human GH-secreting pituitary adenomas. *Nature*. 1987;330(6148):566-8.
26. Bertherat J, Chanson P, Montminy M. The cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-responsive factor CREB is constitutively activated in human somatotroph adenomas. *Molecular Endocrinology*. 1995;9(7):777-83.
27. Cuny T, Mac TT, Romanet P, Dufour H, Morange I, Albarel F, et al. Acromegaly in Carney complex. *Pituitary*. 2019;22(5):456-66.
28. Farrell WE. Pituitary tumours: findings from whole genome analyses. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13(3):707-16.
29. Fedele M, Battista S, Kenyon L, Baldassarre G, Fidanza V, Klein-Szanto AJ, et al. Overexpression of the HMGA2 gene in transgenic mice leads to the onset of pituitary adenomas. *Oncogene*. 2002;21(20):3190-8.
30. Gejman R, Batista DL, Zhong Y, Zhou Y, Zhang X, Swearingen B, et al. Selective loss of MEG3 expression and intergenic differentially methylated region hypermethylation in the MEG3/DLK1 locus in human clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):4119-25.
31. Pei L, Melmed S. Isolation and characterization of a pituitary tumor-transforming gene (PTTG). *Mol Endocrinol*. 1997;11(4):433-41.

32. Zhang X, Sun H, Danila DC, Johnson SR, Zhou Y, Swearingen B, et al. Loss of expression of GADD45 gamma, a growth inhibitory gene, in human pituitary adenomas: implications for tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):1262-7.
33. Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M. The genetic background of acromegaly. *Pituitary.* 2017;20(1):10-21.
34. Ghazi AA, Amirbaigloo A, Dezfooli AA, Saadat N, Ghazi S, Pourafkari M, et al. Ectopic acromegaly due to growth hormone releasing hormone. *Endocrine.* 2013;43(2):293-302.
35. Vieira Neto L, Taboada GF, Correa LL, Polo J, Nascimento AF, Chimelli L, et al. Acromegaly secondary to growth hormone-releasing hormone secreted by an incidentally discovered pheochromocytoma. *Endocr Pathol.* 2007;18(1):46-52.
36. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2558-73.
37. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004;25(1):102-52.
38. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary.* 2017;20(1):22-32.
39. Katznelson L, Laws ER, Jr., Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):3933-51.
40. Bollerslev J, Heck A, Olarescu NC. Management of endocrine disease: Individualised management of acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(2):R57-r71.
41. Buchfelder M, Schlaffer SM. The surgical treatment of acromegaly. *Pituitary.* 2017;20(1):76-83.
42. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery.* 1997;40(2):225-36; discussion 36-7.
43. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(9):552-61.
44. Hannon MJ, Barkan AL, Drake WM. The Role of Radiotherapy in Acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2016;103(1):42-9.
45. Abu Dabrh AM, Asi N, Farah WH, Mohammed K, Wang Z, Farah MH, et al. Radiotherapy versus radiosurgery in treating patients with acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract.* 2015;21(8):943-56.
46. Castellano G, Affuso F, Conza PD, Fazio S. The GH/IGF-1 Axis and Heart Failure. *Curr Cardiol Rev.* 2009;5(3):203-15.
47. Lombardi G, Di Somma C, Grasso LF, Savanelli MC, Colao A, Pivonello R. The cardiovascular system in growth hormone excess and growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest.* 2012;35(11):1021-9.

48. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(2):137-54.
49. Colao A, Baldelli R, Marzullo P, Ferretti E, Ferone D, Gargiulo P, et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):193-9.
50. Lie JT. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J*. 1980;100(1):41-52.
51. Ramos-Levi AM, Marazuela M. Cardiovascular comorbidities in acromegaly: an update on their diagnosis and management. *Endocrine*. 2017;55(2):346-59.
52. Sacca L, Napoli R, Cittadini A. Growth hormone, acromegaly, and heart failure: an intricate triangulation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59(6):660-71.
53. Puglisi S, Terzolo M. Hypertension and Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(4):779-93.
54. Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, Guerra E, Milone F, Savastano S, et al. Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(4):470-6.
55. Powelson AS, Gurnell M. Cardiovascular Disease and Sleep-Disordered Breathing in Acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):75-85.
56. Bondanelli M, Ambrosio MR, Franceschetti P, Margutti A, Trasforini G, Degli Uberti EC. Diurnal rhythm of plasma catecholamines in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(7):2458-67.
57. Bondanelli M, Ambrosio MR, degli Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary*. 2001;4(4):239-49.
58. Kahaly G, Olshausen KV, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Boor S, Beyer J, et al. Arrhythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J*. 1992;13(1):51-6.
59. Colao A. Are patients with acromegaly at high risk for dysrhythmias? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55(3):305-6.
60. Maffei P, Martini C, Milanese A, Corfini A, Mioni R, de Carlo E, et al. Late potentials and ventricular arrhythmias in acromegaly. *Int J Cardiol*. 2005;104(2):197-203.
61. Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema F, van der Wall EE, Morreau H, et al. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):71-5.
62. Colao A, Spinelli L, Marzullo P, Pivonello R, Petretta M, Di Somma C, et al. High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3196-201.
63. Maffei P, Dassie F, Wennberg A, Parolin M, Vettor R. The Endothelium in Acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:437.
64. Cannavo S, Almoto B, Cavalli G, Squadrito S, Romanello G, Vigo MT, et al. Acromegaly and coronary disease: an integrated evaluation of conventional coronary



risk factors and coronary calcifications detected by computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):3766-72.

**65.** Akutsu H, Kreutzer J, Wasmeier G, Ropers D, Rost C, Mohlig M, et al. Acromegaly per se does not increase the risk for coronary artery disease. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(5):879-86.

**66.** Schlechte J, Sherman B, Halmi N, VanGilder J, Chapler F, Dolan K, et al. Prolactin-secreting pituitary tumors in amenorrheic women: a comprehensive study. *Endocr Rev.* 1980;1(3):295-308.

**67.** Argonz J, Del Castillo EB. A syndrome characterized by estrogenic insufficiency, galactorrhea and decreased urinary gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1953;13(1):79-87.

**68.** Forbes AP, Henneman PH, Griswold GC, Albright F. Syndrome characterized by galactorrhea, amenorrhea and low urinary FSH: comparison with acromegaly and normal lactation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1954;14(3):265-71.

**69.** Frantz AG, Kleinberg DL. Prolactin: evidence that it is separate from growth hormone in human blood. *Science.* 1970;170(3959):745-7.

**70.** Colao A. Pituitary tumours: the prolactinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(5):575-96.

**71.** Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med.* 2010;362(13):1219-26.

**72.** Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(1):71-8.

**73.** Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(2):101290.

**74.** Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41(3):359-64.

**75.** Spada A, Mantovani G, Lania A. Pathogenesis of prolactinomas. *Pituitary.* 2005;8(1):7-15.

**76.** Verges B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):457-65.

**77.** Santharam S, Tampourlou M, Arlt W, Ayuk J, Gittoes N, Toogood A, et al. Prolactinomas diagnosed in the postmenopausal period: Clinical phenotype and outcomes. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(5):508-14.

**78.** Di Somma C, Colao A, Di Sarno A, Klain M, Landi ML, Faccioli G, et al. Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(3):807-13.

**79.** Landgraf R, Landraf-Leurs MM, Weissmann A, Horl R, von Werder K, Scriba PC. Prolactin: a diabetogenic hormone. *Diabetologia.* 1977;13(2):99-104.

- 80.** Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, LaPensee CR. Focus on prolactin as a metabolic hormone. *Trends Endocrinol Metab.* 2006;17(3):110-6.
- 81.** Pala NA, Laway BA, Misgar RA, Dar RA. Metabolic abnormalities in patients with prolactinoma: response to treatment with cabergoline. *Diabetol Metab Syndr.* 2015;7:99.
- 82.** Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev.* 2006;27(5):485-534.
- 83.** Colao A, Savastano S. Medical treatment of prolactinomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(5):267-78.
- 84.** Honegger J, Nasi-Kordhishti I, Aboutaha N, Giese S. Surgery for prolactinomas: a better choice? *Pituitary.* 2020;23(1):45-51.
- 85.** Sheplan Olsen LJ, Robles Irizarry L, Chao ST, Weil RJ, Hamrahian AH, Hatipoglu B, et al. Radiotherapy for prolactin-secreting pituitary tumors. *Pituitary.* 2012;15(2):135-45.
- 86.** Ling C, Svensson L, Oden B, Weijdegard B, Eden B, Eden S, et al. Identification of functional prolactin (PRL) receptor gene expression: PRL inhibits lipoprotein lipase activity in human white adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1804-8.
- 87.** Haring R, Friedrich N, Volzke H, Vasan RS, Felix SB, Dorr M, et al. Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. *Eur Heart J.* 2014;35(18):1215-21.
- 88.** Jiang XB, Li CL, He DS, Mao ZG, Liu DH, Fan X, et al. Increased carotid intima media thickness is associated with prolactin levels in subjects with untreated prolactinoma: a pilot study. *Pituitary.* 2014;17(3):232-9.
- 89.** Yavuz D, Deyneli O, Akpınar I, Yildiz E, Gozu H, Sezgin O, et al. Endothelial function, insulin sensitivity and inflammatory markers in hyperprolactinemic pre-menopausal women. *Eur J Endocrinol.* 2003;149(3):187-93.
- 90.** Serri O, Li L, Mamputu JC, Beauchamp MC, Maingrette F, Renier G. The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(4):366-70.
- 91.** Reuwer AQ, van Eijk M, Houttuijn-Bloemendaal FM, van der Loos CM, Claessen N, Teeling P, et al. The prolactin receptor is expressed in macrophages within human carotid atherosclerotic plaques: a role for prolactin in atherogenesis? *J Endocrinol.* 2011;208(2):107-17.
- 92.** Limas CJ, Kroupis C, Haidaroglou A, Cokkinos DV. Hyperprolactinaemia in patients with heart failure: clinical and immunogenetic correlations. *Eur J Clin Invest.* 2002;32(2):74-8.
- 93.** Parissis JT, Farmakis D, Fountoulaki K, Rigas A, Nikolaou M, Paraskevaïdis IA, et al. Clinical and neurohormonal correlates and prognostic value of serum prolactin levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(10):1122-30.

94. Jiang XB, Zhang J, Li CL, Mao ZG, Hu B, Zhu Z, et al. Subclinical impairment of the left ventricular longitudinal function in patients with prolactinoma. *Endocr Pract.* 2017;23(12):1379-86.
95. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2007;356(1):39-46.
96. Vroonen L, Lancellotti P, Garcia MT, Dulgheru R, Rubio-Almanza M, Maiga I, et al. Prospective, long-term study of the effect of cabergoline on valvular status in patients with prolactinoma and idiopathic hyperprolactinemia. *Endocrine.* 2017;55(1):239-45.
97. Stiles CE, Tetteh-Wayoe ET, Bestwick JP, Steeds RP, Drake WM. A Meta-Analysis of the Prevalence of Cardiac Valvulopathy in Patients With Hyperprolactinemia Treated With Cabergoline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2018;104(2):523-38.
98. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care.* 2010;33(4):920-2.
99. Amato MC, Giordano C. Visceral adiposity index: an indicator of adipose tissue dysfunction. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:730827.
100. Cirese A, Amato MC, Pizzolanti G, Giordano Galluzzo C. Visceral adiposity index is associated with insulin sensitivity and adipocytokine levels in newly diagnosed acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2907-15.
101. Cirese A, Amato MC, Guarnotta V, Lo Castro F, Giordano C. Higher doses of cabergoline further improve metabolic parameters in patients with prolactinoma regardless of the degree of reduction in prolactin levels. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(6):845-52.
102. Auriemma RS, Granieri L, Galdiero M, Simeoli C, Perone Y, Vitale P, et al. Effect of cabergoline on metabolism in prolactinomas. *Neuroendocrinology.* 2013;98(4):299-310.
103. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(4):887-92.
104. Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5163-8.
105. Poveda F, Gil D, Marti E, Andaluz A, Ballester M, Carreras F. Helical structure of the cardiac ventricular anatomy assessed by diffusion tensor magnetic resonance imaging with multiresolution tractography. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2013;66(10):782-90.
106. Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H, Iuchi A, Nagase N, Oki T. The functional role of longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation for regulating the early impairment of left ventricular contraction and relaxation in

patients with cardiovascular risk factors: a study with two-dimensional strain imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(10):1138-44.

**107.** Sengelov M, Jorgensen PG, Jensen JS, Bruun NE, Olsen FJ, Fritz-Hansen T, et al. Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(12):1351-9.

**108.** Chen R, Zhu M, Sahn DJ, Ashraf M. Non-Invasive Evaluation of Heart Function with Four-Dimensional Echocardiography. *PLoS One.* 2016;11(5):e0154996.

**109.** Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837-47.

**110.** D'Agostino RB, Sr., 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(6):743-53.

**111.** Duerschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat Med.* 2017;23(12):1444-53.

**112.** Li E, Shan H, Chen L, Long A, Zhang Y, Liu Y, et al. OLF734 Mediates Glucose Metabolism as a Receptor of Asprosin. *Cell Metab.* 2019;30(2):319-28.e8.

**113.** Lee T, Yun S, Jeong JH, Jung TW. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Mol Cell Endocrinol.* 2019;486:96-104.

**114.** Jung TW, Kim HC, Kim HU, Park T, Park J, Kim U, et al. Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC $\delta$ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle. *J Cell Physiol.* 2019;234(11):20888-99.

**115.** Acara AC, Bolatkale M, Kiziloglu I, Ibisoglu E, Can C. A novel biochemical marker for predicting the severity of ACS with unstable angina pectoris: Asprosin. *Am J Emerg Med.* 2018;36(8):1504-5.

**116.** Emmerson PJ, Duffin KL, Chintharlapalli S, Wu X. GDF15 and Growth Control. *Front Physiol.* 2018;9:1712.

**117.** Xu J, Kimball TR, Lorenz JN, Brown DA, Bauskin AR, Klevitsky R, et al. GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation. *Circ Res.* 2006;98(3):342-50.

**118.** Ho JE, Lyass A, Courchesne P, Chen G, Liu C, Yin X, et al. Protein Biomarkers of Cardiovascular Disease and Mortality in the Community. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(14).

**119.** Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3141-8.

**120.** Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for

Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis: executive summary. *Endocr Pract.* 2012;18(2):269-93.

121. Volschan ICM, Kasuki L, Silva CMS, Alcantara ML, Saraiva RM, Xavier SS, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography demonstrates no effect of active acromegaly on left ventricular strain. *Pituitary.* 2017;20(3):349-57.
122. Popielarz-Grygalewicz A, Stelmachowska-Banaś M, Gąsior JS, Grygalewicz P, Czubalska M, Zgliczyński W, et al. Subclinical left ventricular systolic dysfunction in patients with naive acromegaly - assessment with two-dimensional speckle-tracking echocardiography: retrospective study. *Endokrynol Pol.* 2020.
123. Kormányos Á, Domsik P, Kalapos A, Gyenes N, Valkusz Z, Lengyel C, et al. Active acromegaly is associated with enhanced left ventricular contractility: Results from the three-dimensional speckle-tracking echocardiographic MAGYAR-Path Study. *Rev Port Cardiol.* 2020;39(4):189-96.
124. Heidarpour M, Shafie D, Aminorroaya A, Sarrafzadegan N, Farajzadegan Z, Nouri R, et al. Effects of somatostatin analog treatment on cardiovascular parameters in patients with acromegaly: A systematic review. *J Res Med Sci.* 2019;24:29.
125. Goland S, Weinstein JM, Zalik A, Kuperstein R, Zilberman L, Shimoni S, et al. Angiogenic Imbalance and Residual Myocardial Injury in Recovered Peripartum Cardiomyopathy Patients. *Circ Heart Fail.* 2016;9(11).
126. Briasoulis A, Mocanu M, Marinescu K, Qaqi O, Palla M, Telila T, et al. Longitudinal systolic strain profiles and outcomes in peripartum cardiomyopathy. *Echocardiography.* 2016;33(9):1354-60.
127. Trifirò G, Mokhles MM, Dieleman JP, van Soest EM, Verhamme K, Mazzaglia G, et al. Risk of cardiac valve regurgitation with dopamine agonist use in Parkinson's disease and hyperprolactinaemia: a multi-country, nested case-control study. *Drug Saf.* 2012;35(2):159-71.
128. Fung MJ, Leung DY, Thomas L. Differential Myocardial Fibre Involvement by Strain Analysis in Patients With Aortic Stenosis. *Heart Lung Circ.* 2018;27(11):1357-67.
129. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(6):363-71.
130. Calan M, Demirpence M. Increased circulating levels of irisin are associated with cardiovascular risk factors in subjects with acromegaly. *Hormones.* 2019;18(4):435-42.
131. Piskinpasa H, Okuturlar Y, Dogansen SC, Akdeniz YS, Esen A, Sadri S, et al. Visfatin Levels May be an Early Marker of Atherosclerosis in Patients with Acromegaly. *Horm Metab Res.* 2019;51(10):649-54.
132. Greenman Y, Tordjman K, Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;48(5):547-53.
133. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, et al. Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell.* 2016;165(3):566-79.

- 134.** Zhang X, Jiang H, Ma X, Wu H. Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2020;11(2):349-55.
- 135.** Wang Y, Qu H, Xiong X, Qiu Y, Liao Y, Chen Y, et al. Plasma Asprosin Concentrations Are Increased in Individuals with Glucose Dysregulation and Correlated with Insulin Resistance and First-Phase Insulin Secretion. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:9471583.
- 136.** Zhang L, Chen C, Zhou N, Fu Y, Cheng X. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clin Chim Acta.* 2019;489:183-8.
- 137.** Zhong L, Long Y, Wang S, Lian R, Deng L, Ye Z, et al. Continuous elevation of plasma asprosin in pregnant women complicated with gestational diabetes mellitus: A nested case-control study. *Placenta.* 2020;93:17-22.
- 138.** Baykus Y, Yavuzkir S, Ustebay S, Ugur K, Deniz R, Aydin S. Asprosin in umbilical cord of newborns and maternal blood of gestational diabetes, preeclampsia, severe preeclampsia, intrauterine growth retardation and macrosemic fetus. *Peptides.* 2019;120:170132.
- 139.** Wang CY, Lin TA, Liu KH, Liao CH, Liu YY, Wu VC, et al. Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults. *Int J Obes (Lond).* 2019;43(5):1019-25.
- 140.** Li X, Liao M, Shen R, Zhang L, Hu H, Wu J, et al. Plasma Asprosin Levels Are Associated with Glucose Metabolism, Lipid, and Sex Hormone Profiles in Females with Metabolic-Related Diseases. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:7375294.
- 141.** Chang CL, Huang SY, Hsu YC, Chin TH, Soong YK. The serum level of irisin, but not asprosin, is abnormal in polycystic ovary syndrome patients. *Sci Rep.* 2019;9(1):6447.
- 142.** Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, Alexander JH, De Caterina R, Hanna M, et al. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation.* 2014;130(21):1847-58.
- 143.** Anand IS, Kempf T, Rector TS, Tapken H, Allhoff T, Jantzen F, et al. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation.* 2010;122(14):1387-95.
- 144.** Peiró Ó M, García-Osuna Á, Ordóñez-Llanos J, Cediél G, Bonet G, Rojas S, et al. Long-term prognostic value of growth differentiation factor-15 in acute coronary syndromes. *Clin Biochem.* 2019;73:62-9.
- 145.** Shin MY, Kim JM, Kang YE, Kim MK, Joung KH, Lee JH, et al. Association between Growth Differentiation Factor 15 (GDF15) and Cardiovascular Risk in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *J Korean Med Sci.* 2016;31(9):1413-8.