T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKROMEGALİ HASTALARINDA UYKU BOZUKLUKLARI VE ENDOTELYAL DİSFONKSİYON İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice DOĞAN KESİM

KAYSERİ–2016

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKROMEGALİ HASTALARINDA UYKU BOZUKLUKLARI VE ENDOTELYAL DİSFONKSİYON İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice DOĞAN KESİM

Danışman
Doç. Dr. Züleyha C. Ö. KARACA

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2014-5192 no'lu proje ile desteklenmiştir.

KAYSERİ-2016

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında ve uzmanlık eğitimim süresince bilgileri ile katkılarını sunan, desteğini ve anlayışını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Züleyha C. Ö. KARACA'ya,

Tezimi destekleme ve fikir konusunda yardımcı olan değerli hocalarım Doç. Dr. Nihat KALAY ve Doç. Dr. Sevda İSMAİLOĞULLARI'na,

Hayatım boyunca olduğu gibi asistanlığa başladığımdan itibaren her anımda manevi desteklerini benden esirgemeyen ve bana inanan sevgili aileme,

Hayattaki en büyük yoldaşım ve destekçim sevgili eşim Bertan KESİM'e sevgi, minnet ve şükranlarımı sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

KISALTMALAR iv

TABLOLAR LİSTESİ vi

ŞEKİL LİSTESİ viii

ÖZET ix

ABSTRACT xi

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2.GENEL BİLGİLER 3

2.1.AKROMEGALİ 3

2.1.1.Tanım 3

2.1.2.Epidemiyoloji 3

2.1.3.Patogenez 4

2.1.4.Klinik Bulgular 4

2.1.5.Tanı 5

2.1.6.Tedavi 7

2.1.6.1.Cerrahi tedavi 7

2.1.6.2.Medikal Tedavi 8

2.1.6.3.Radyoterapi 10

2.1.7.İzlem 10

2.2.OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OUAS) 11

2.2.1.Polisomnografi (PSG) 11

2.2.2.OUAS Tanı Kriterleri 11

2.2.3.OUAS Temel Özellikleri 11

2.2.4.OUAS ile İlişkili Hastalıklar 12

2.2.5.OUAS Demografik Özellikleri 13

2.2.6.Predispozan Faktörler 14

2.2.7.OUAS'ta Tedavi 14
2.2.7.1.Medikal Tedavi: 14
2.2.7.2.Non-invaziv Mekanik Ventilasyon Tedavisi: 14
2.2.7.3.CPAP Tedavi Sonuçları 15
2.3.OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM 16
2.3.1.Hipertansiyon (HT) 16
2.3.2.Kardiyak Aritmiler 16
2.3.3.Sol Kalp Yetmezliği 16
2.3.4.Koroner Arter Hastalığı (KAH) ve Endotel Disfonksiyonu 16
2.3.5.Sağ Kalp Yetmezliği ve Pulmoner HT 17
2.4.AKROMEGALİ VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM 17
2.5.AKIM ARACILI DİLATASYON (AAD) 18
3. GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM 20
4. BULGULAR 26
4.1.AKROMEGALİ HASTALARI BAZAL VERİLER 26
5. TARTIŞMA 46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 55
KAYNAKLAR 57
TEZ ONAY SAYFASI 69

KISALTMALAR

AAD : Akım aracılı dilatasyon

AcroQoL : Akromegali yaşam kalitesi soru anketi

ACTH : Adrenokortikotropik hormon

ADMA : Asimetrik dimetil arjinin

AES : Atrial ekstrasistol

AHİ : Apne hipopne indeksi

AIP : Aril hidrokarbon reseptör aracılı protein

AKŞ : Açlık kan şekeri

BKİ : Beden kitle indeksi

CPAP : Sürekli pozitif havayolu basıncı

dk : Dakika

DM : Diyabetes mellitus

E2 : Östradiol

EKG : Elektrokardiyografi

EKO : Ekokardiyografi

FSH : Folikül uyarıcı hormon

GH : Büyüme hormonu

GHRH : GH salgılatıcı hormon

HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein

HOMA-IR : Homeostatic Model Assessment-İnsülin Rezistansı

HT : Hipertansiyon

IGF-1 : İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

IGFBP-3 : IGF-1 bağlayıcı protein 3

IVRT : İzovolümetrik relaksasyon zamanı

IVS : İnterventriküler septum kalınlığı

KAH : Koroner arter hastalığı

KİMK : Karotis intima media kalınlığı

KKY : Konjestif kalp yetmezliği

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

LH : Lüteinize edici hormon

LVDÇ : Sol ventrikül diyastolik çapı

LVEF : Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

LVSÇ : Sol ventrikül sistolik çapı

mm : Milimetre

mmHg : Milimetre civa

msn : Milisaniye

NO : Nitrik oksit

NSR : Normal sinüs ritmi

O_2 : Oksijen

OAB : Ortalama arteryel kan basıncı

OGTT : Oral glikoz tolerans testi

OUAS : Obstrüktif uyku apne sendromu

PRL : Prolaktin

PSG : Polisomnografi

PWD : Posterior duvar kalınlığı

SSA : Somatostatin analogu

SSRA : Somatostatin reseptör antagonisti

ST : Sinüs taşikardisi

SVT : Supraventriküler taşikardi

TG : Trigliserit

TRH : Tirotiropin salgılatıcı hormon

TSC : Transsfenoidal cerrahi

TSH : Tiroid stimülan hormon

USG : Ultrasonografi

VES : Ventriküler ekstrasistol

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Akromegali ve kontrol gruplarının sigara kullanımı, vücut kompozisyon analizi açısından karşılaştırılması 27

Tablo 2. Akromegali ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametrelerinin değerlendirlmesi 27

Tablo 3. Akromegali ve kontrol gruplarının EKO parametrelerinin karşılaştırılması. 28

Tablo 4. Akromegali ve kontrol gruplarının 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçüm değerlerinin karşılaştırılması 29

Tablo 5. Akromegali ve kontrol gruplarının 24 saatlik saatlik Holter EKG verilerinin karşılaştırılması 29

Tablo 6. AHİ'ye göre oluşturulan akromegali alt gruplarının ve kontrol grubunun yaş ve vücut kompozisyon analizi karşılaştırılması 30

Tablo 7. AHİ'ye göre oluşturulan akromegali alt gruplarının ve kontrol grubunun biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması 31

Tablo 8. AHİ'ye göre oluşturulan akromegali alt gruplarının ve kontrol grubunun EKO parametrelerinin karşılaştırılması 32

Tablo 9. AHİ'ye göre oluşturulan akromegali alt gruplarının ve kontrol grubunun 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçüm değerlerinin karşılaştırılması 33

Tablo 10. AHI'ye göre oluşturulan akromegali alt gruplarının ve kontrol grubunun 24 saatlik Holter EKG verilerinin karşılaştırılması 34

Tablo 11. AHI'ye göre oluşturulan akromegali alt gruplarının ve kontrol grubunun PSG verilerinin karşılaştırılması 35

Tablo 12. Akromegali hastalarının tedavi öncesi ve sonrasının yaşam kalitesi skalası ve vücut kompozisyon analizi karşılaştırılması 37

Tablo 13. Akromegali hastalarının tedavi öncesi ve sonrasının biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması 38

Tablo 14. Akromegali hastaların tedavi öncesi ve sonrasının EKO parametrelerinin karşılaştırılması 39

Tablo 15. Akromegali hastalarının tedavi öncesi ve sonrasının 24 saatlik ambulatuar kan basıncı sonuçlarının karşılaştırılması 39
Tablo 16. Akromegali hastaların tedavi öncesi ve sonrasının 24 saatlik Holter EKG sonuçlarının karşılaştırılması 40
Tablo 17. Akromegali hastalarının tedavi öncesi ve sonrasının PSG sonuçlarının karşılaştırılması 41
Tablo 18. Plasebo ve CPAP gruplarının tedavi öncesi-sonrası EKO verilerinin karşılaştırılması 42
Tablo 19. Plasebo ve CPAP gruplarının tedavi öncesi-sonrası 24 saatlik Holter EKG verilerinin karşılaştırılması 43
Tablo 20. Placebo ve CPAP gruplarının tedavi öncesi-sonrası PSG verilerinin karşılaştırılması 44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hastaların alımı, izlemi ve gruplandırılmasının genel özeti. 21

AKROMEGALİ HASTALARINDA UYKU BOZUKLUKLARI VE ENDOTELYAL DİSFONKSİYON İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı akromegali hastalarında obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS)'nun kardiyovasküler sistem ve endotel fonksiyonları üzerine etkisini belirlemenin yanı sıra akromegali tedavisiyle eş zamanlı olarak sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) tedavisi verilmesinin kardiyovasküler sistem ve endotel fonksiyonları üzerine tek başına akromegali tedavisine göre daha fazla olumlu etki sağlayıp sağlamayacağının belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma yaşları 18-65 arasında olan 25 yeni tanı akromegali hastası ve 7 sağlıklı gönüllü ile kontrollü prospektif olarak yapıldı. Kontrol grubu ve hastalara vücut kompozisyon analizi, biyokimyasal tetkikler, ekokardiyografi (EKO), 24 saatlik Holter elektrokardiyografi (EKG), 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü ve polisomnografi (PSG) tetkikleri yapıldı. Tedavi sonrası 1 yılı tamamlanan 16 hastada tedavi öncesi tetkikler tekrarlandı. Hastalar apne hipopne indeksine (AHİ) göre 3 alt gruba ayrıldı (AHİ<5, AHİ 5-15, AHİ>15). AHİ>15 olan 7 hastadan 3'ü CPAP tedavisi 4'ü plasebo ile 1 yıl takip edilerek EKO, 24 saatlik Holter EKG ve PSG verileri karşılaştırıldı.

Bulgular: EKO, Holter EKG, ambulatuar kan basıncı açısından akromegali ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı. Akım aracılı dilatasyon (AAD) akromegali hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. 25 akromegali hastasından AHİ <5 olan hasta sayısı 7 (%28), AHİ 5-15 olan hasta sayısı 8 (%32), AHİ >15 olan hasta sayısı 10 (%40)'du. Vücut yağ oranı AHİ>15 grubunda AHİ<5 ve AHİ 5-15 grubuna göre yüksek saptandı. Hastaların tedavi sonrası PSG'lerinde AHİ düzeyinde anlamlı azalma görüldü. IGF-1 ile AHİ arasında negatif korelasyon izlendi. Tedavi sonrasında hastaların insülin ve HOMA-IR düzeylerinde anlamlı azalma saptanırken, EKO, Holter EKG ve ambulatuar kan basıncı ölçümlerinde fark saptanmadı. Tedaviden 1 yıl sonraki değerlendirmede AAD düzeyi CPAP grubunda plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek, 24 saatlik Holter EKG'de maksimum kalp hızı ise anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Sonuç: OUAS tanılı akromegali hastalarında akromegali tedavisine ek olarak verilen CPAP tedavisinin kardiyovasküler sistem ve endotel disfonksiyonu üzerine olumlu etkileri olabilir.

Anahtar kelimeler: Akromegali, endotel disfonksiyonu, obstrüktif uyku apne sendromu, sürekli pozitif havayolu basıncı, kardiyovasküler sistem.

THE RESEARCH OF RELATIONSHIP BETWEEN SLEEP DISORDERS AND ENDOTHELIAL DISFUNCTION IN ACROMEGALY

ABSTRACT

Introduction-Objective: The aim of this study is to determine the effect of obstructive sleep apnea syndome (OSAS) on cardiovascular system and endothelial function in patients with acromegaly as well as to determine in continuous positive airway pressure (CPAP) treatment simultaneously with acromegaly treatment provides greater positive effect on cardiovascular system and endothelial function than acromegaly therapy alone.

Materials and Methods: This is a prospectively controlled review of 25 newly diagnosed acromegaly patients ages of 18-65 and 7 healthy controls. Body composition analysis, biochemical tests, echocardiography, 24-hours Holter ECG, 24-hours ambulatory blood pressure monitoring and polysomnography (PSG) tests were performed in patients and controls. A year after treatment investigations before treatment were repeated in 16 patients. Patients were divided into 3 subgroups according to apnea hypopnea index (AHI) (AHI< 5, AHI 5-15, AHI>15). 3 patients treated with CPAP and 4 patients treated with placebo were compared in terms of echocardiography, 24-hours Holter ECG data and polysomnography before and after treatment.

Results: Echocardiography, Holter ECG, ambulatory blood pressure was similar in acromegaly patients and control group. Flow-mediated dilatation (FMD) in patients with acromegaly was significantly lower than the control group. The number of acromegaly patients whose AHI<5 was 7 (28%), AHI 5-15 was 8 (32%) and AHI > 15 was 10 (40%). Body fat percentage was significantly higher in group AHI > 15 than AHI < 5 and AHI 5-15 group. AHI levels in patients showed significant reduction after treatment. A negative correlation was observed between AHI and IGF-1. Insulin and HOMA-IR levels significantly decreased in patients after treatment. There was no difference in echocardiography, ECG Holter and ambulatory blood pressure measurement after treatment. FMD was significantly higher and maximum heart rate was significantly lower in CPAP group compared to placebo group 1 year after treatment,

Conclusion: CPAP treatment in addition to surgical and medical treatment in acromegaly patients with OSAS may have positive effect cardiovascular system and endothelial dysfunction.

Key words: Acromegaly, endothelial dysfunction, obstructive sleep apnea syndrome, continuous positive airway pressure, cardiovascular system.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akromegali büyüme hormonunun (GH) aşırı salınımı sonucu ellerde, ayaklarda büyüme, yüz yapısında değişiklik gibi tipik klinik bulgulara yol açan bir hastalıktır. Genellikle hipofiz bezinin somatotrof hücrelerinden köken alan selim bir tümördür. Yıllık insidansı milyonda 3-4 olan nadir görülen bir hastalıktır. Akromegali kadın ve erkekte eşit sıklıkta ve genellikle 30-40 yaşları arasında gözlenir.

Hastalığın klinik bulguları GH fazlalığına bağlı olarak gelişen; el-ayak büyümesi, frontal çıkıntıların belirginleşmesi gibi uçlarda büyüme, yumuşak doku artışı (topukta kalınlaşma, yüz hatlarında kabalaşma, burun büyümesi ve genişlemesi v.b), aşırı terleme, kifoz, karpal tünel sendromu, proksimal kas güçsüzlüğü, kardiyomegali, makroglossi gibi diğer organlarda büyüme, makroadenomun kitle etkisine bağlı olarak baş ağrısı, görme alanı defekti, hipopituitarizm, kranial sinir paralizisi görülebilir. Estetik olarak rahatsız edici görünümün ötesinde diyabet (DM), hipertansiyon (HT), kardiyomyopati, obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) gibi morbiditelere neden olmakta ve kardiyovasküler mortaliteyi arttırmaktadır. Kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin altında hipertansiyon, insülin direnci, glikoz metabolizması bozuklukları ve endotel disfonksiyonu gibi faktörler yer almaktadır.

OUAS uyku esnasında tekrarlayan solunum durmalarına bağlı olarak arteryal oksijen satürasyonunun düşmesi ve buna bağlı gündüz uykululuk hali ile karakterize bir sendromdur. Akromegali OUAS'a sebep olan önemli sebeplerden birisidir. Sıklığı farklı serilerde %45-80 olarak bildirilmektedir. OUAS'ta da endotel disfonksiyonu, insülin

direnci, hipertansiyon gibi bozukluklar artmaktadır. Akromegalisi olan hastalarda OUAS ortaya çıktığında sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) tedavisi endikasyonu açık bir konu değildir. Çünkü akromegali tedavisinin OUAS üzerine olumlu etkilerinin olacağı hatta tamamen düzelebileceği düşünülmektedir.

Endotel, damar duvarı ve kan arasında tek sıra hücrelerden oluşmuş fonksiyonel bir bariyerdir. Ancak son yıllarda trombosit ve lökositler arası etkileşimi, trombogenez gibi klasik etkilerinin yanı sıra ve vasküler tonusu düzenleyen endokrin bir organ olarak da kabul edilmektedir. Kardiyovasküler klinik ve laboratuvar bozukluklar ortaya çıkmadan çok daha önce endotel fonksiyonlarında bozulma ortaya çıkabilmekte ve kardiyovasküler hastalıkların en erken belirteçlerinden biri olabilmektedir.

Klinikte endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesinde çeşitli biyokimyasal ve radyolojik yöntemler kullanılmaktadır. Endotel fonksiyonunun belirlenmesinde kullanılan dolaşımdaki belirteçler nitrik oksit (NO) ve metabolitleri, endotelin-1, asimetrik dimetil arjinin (ADMA)'dir. Endotel fonksiyon bozukluğunun saptanmasında karotis intima media kalınlığı (KİMK), aortik nabız akım hızı (aNAH), akım aracılı dilatasyon (AAD) gibi yöntemler de kullanılmaktadır.

Akromegalinin ve OUAS'ın tek başına kardiyovasküler ve endotel fonksiyonları üzerine etkisi bilinse de OUAS'ın akromegaliye ilave olarak bu olumsuz etkileri arttırıp arttırmadığı ve akromegalinin düzelmesini beklemeden eş zamanlı olarak OUAS'ın tedavisinin gerekliliği bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı akromegali hastalarında OUAS'ın kardiyovasküler sistem ve endotel fonksiyonları üzerine etkisini belirlemenin yanı sıra akromegali tedavisiyle eş zamanlı olarak CPAP tedavisi verilmesinin kardiyovasküler sistem ve endotel fonksiyonları üzerine tek başına akromegali tedavisine göre daha fazla olumlu etki sağlayıp sağlamayacağının belirlenmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.AKROMEGALİ

2.1.1.Tanım

Pitüiter tümörler en sık rastlanan intrakraniyal neoplazmlardır. Bu tümörlerin prevalansı otopsi serilerinde %5-20 arasinda rapor edilmiştir (1, 2). GH salgılayan adenomlar bütün pitüiter tümörlerin yaklaşık %20'sini oluşturur. Akromegali, ön hipofizdeki somatotrop hücrelerin kontrolsüz büyümesi sonucu aşırı miktarda GH salgılanması ile karakterize bir hastalıktır. Akromegali hastalarının %98'inde altta yatan neden GH salgılayan hipofiz adenomudur. Hipofiz karsinomu, ailesel akromegali sendromları, ekstrapitüiter GH salınımı ve periferik nöroendokrin tümörler akromegaliye neden olan diğer nadir hastalıklardır.

2.1.2.Epidemiyoloji

Akromegali insidansı milyonda 3-4/yıl olarak bilinir. Prevalansı ise milyonda 40 ile 70 arasında seyreder (3). Akromegali tüm ırklarda görülebilir. Kadın ve erkekte aynı sıklıkta görülmektedir. Genellikle 30-60 yaş arasında ortaya çıkmakla birlikte her yaşta ortaya çıkabilen bir durumdur. Sinsi başlangıçlı ve yavaş ilerleyen bir hastalıktır ve genellikle başlangıcından 4 ila 10 yıl sonra tanı konulur.

2.1.3.Patogenez

Somatotrop adenomun gelişiminde kromozomal instabilite, epigenetik değişimler ve somatik mutasyonlar gibi genetik faktörler rol oynar (4). GNAS, pitüiter hücrelerde bulunan, kromozom 20q13'de yerleşmiş, G protein sentezinde rolü olan bir gendir. Somatotrop tümörlerin %40'ında GNAS mutasyonu gösterilmiştir (5). Bu mutasyon, adenil siklaz aktivitesini uyararak tümör onkogenezinde rol oynar. Akromegali hastalarının %3-5'inde aril-hidrokarbon reseptör aracılı protein (AIP) gen mutasyonları bulunmuştur (6). Bu oran ailesel akromegali hastalarında %40-50'ye yükselir (7).

2.1.4.Klinik Bulgular

Akromegalide klinik belirti ve bulgular hastanın yaşı, GH ve IGF-1 yüksekliğinin derecesi, akromegaliye neden olan tümörün boyutu ve olası bası etkisi, tanıdaki gecikme, birlikte bulunabilen diğer hipofiz hormonlarının yetmezliği veya GH ile birlikte diğer bazı hormonların aşırı salgılanmasına göre farklılıklar gösterir (8). Klinik bulguların gelişimi yavaştır, belirtilerin gelişimiyle tanı konulması genellikle hastalık başladıktan 7-10 yıl kadar gecikmeyle olmaktadır (9). Adenomun oluşturduğu lokal bası semptomları baş ağrısına, optik kiazma basısı olursa görme alanında daralmaya ve kranial sinirlerde paraliziye neden olabilir. Özellikle makroadenomların oluşturduğu lokal bası, diğer hipofiz hormonlarının salgılanmasında azalmaya yol açabilir. Hastalığın ilk belirtileri eklem ağrıları, hiperhidrozis, ellerde uyuşma ağrı gibi non-spesifik olarak algılanan belirtiler olduğundan genellikle akromegali tanısı gecikmektedir. Hastalığın adını tanımlayan el ve ayaklarda büyümeyle birlikte yumuşak doku proliferasyonu ve yüzde kabalaşma daha sonra belirgin hale gelmektedir. Tanı anında hastaların hemen hemen hepsinde akral büyüme ve yumuşak doku değişiklikleri mevcuttur. Kemik ve kıkırdak dokudaki değişiklikler önce yüz ve kafatasını etkiler. Kalvaryumda kalınlaşma, frontal sinüsün büyümesi, supraorbital bölgenin belirginleşmesine neden olur. Burun ve dudaklar büyür. Mandibulada aşağı ve öne doğru büyüme prognatizme, maksillada büyüme çene malokluzyonuna, dişlerin arasının açılmasına, seyrekleşmesine neden olur. Yumuşak doku büyümesi klasik akromegali yüzünün oluşmasına katkıda bulunur. Ayakkabı ve yüzük numarasının büyümesi tanıda önemli göstergelerdir. Artralji ve miyalji hastaların %70'inde meydana gelmektedir. Kıkırdak ve periartiküler fibröz dokuda kalınlaşma sonucu hastaların yaklaşık %70'inde büyük eklemlerde artropati görülür. Eklemlerde

şişme, ağrı, eklem aralığının daralmasına bağlı olarak hareket kısıtlılığı görülür. Semptomatik karpal tünel sendromu sıktır. Sinir ileti çalışmalarında akromegalik hastaların büyük çoğunluğunda subklinik sinir ileti anormallikleri saptanmıştır.

Akromegali tedavi edilmediği takdirde kardiyovasküler, serebrovasküler, respiratuar hastalıklara ve malignitelere bağlı artmış morbidite ve mortaliteyle sonuçlanmaktadır. Akromegalik hastaların %20-50'sinde hipertansiyon meydana gelmektedir. Büyüme hormonunun indüklediği insülin rezistansına bağlı bozulmuş glikoz toleransı akromegalik hastaların %16-46'sında, farklı yayınlarda aşikar diyabet vakaların %19-56 oranında bulunmuştur . Akromegalik hastaların %25'inde ölüm nedeni solunum yolu hastalıklarıdır. Akromegalide görülen solunum yolu hastalıklarınının en tipik tablosu uyku apnesi olup son 15 yılda akromegali klinik spektrumunun bir parçası olarak tanımlanmaktadır (9). Akromegalide mortalite ve kanser insidansını araştırmak için Orme ve ark. tarafından 1998'de yapılan bir çalışmada İngiltere'de 1362 hasta 19,3 yıl izlenmiş ve yapılan çok merkezli retrospektif kohort çalışmasında yaşam süresi beklenenin altında olup ölümlerin en sık nedeni kardiyovasküler ve respiratuar hastalıklar olarak bulunmuştur. Akromegali ile mortalite arasındaki ilişki GH seviyelerine bağlanmıştır. Tedavi sonrası GH seviyeleri 2,5 ng/ml altında olan hastaların tüm mortalite oranı genel popülasyonla benzer bulunmuş, GH seviyesinin tedaviye rağmen yüksek olması ise tüm malign hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, kolon kanserine bağlı mortalite ve total mortaliteyi arttırdığı tespit edilmiştir (10).

2.1.5.Tanı

Akromegali tanısı klinik ve biyokimyasal sonuçlar eşliğinde konulmalıdır. Akromegaliden şüphelenildiği zaman, serum IGF-1 değerinin ölçümü ilk basamak olmalıdır. IGF-1 düzeyi normalliği hastanın akromegali olmadığını gösteren kuvvetli bir kanıttır. IGF-1 değerleri yaş ve cinsiyet göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. IGF-1 düzeyleri aynı zamanda hipotiroidizm, malnutrisyon, kötü kontrollü tip 1 diyabet, karaciğer ve böbrek yetersizliği ve östrojen kullanan hastalarda yalancı yüksek bulunabilir. Akromegalik hastalarda, random GH ölçümü genellikle anlamlı değildir. GH pulsatif, diurnal bir salınım gösterdiği gibi aynı zamanda açlık, stres, uyku, egzersiz gibi pek çok faktör de salınımını etkilemektedir. IGF-1 yüksekliği her zaman orantısız olarak GH yüksekliğinden fazla bulunmaktadır. Bunun iki temel nedeni vardır. Birincisi GH

salınımının çok daha dalgalı seyretmesi, ikincisi ise GH'nin en majör IGF-1 bağlayıcı protein olan IGF-1 bağlayıcı protein 3 (IGFBP-3)'ün sekresyonunu arttırmasıdır. GH ve IGF-1 ölçümünde kullanılan kitlerin hala güvenilir bir standardizasyonu oluşturulamamıştır.

OGTT testi

Akromegali tanısı koymada en spesifik dinamik testtir. Bazal GH değerleri laboratuvar ölçümleri çok duyarlı yöntemlerle yapılıyorsa 1μg/L'den yüksek ise ve IGF-1 değeri yaşa göre yüksekse hastaya oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapılmalıdır. OGTT sırasında GH değerlerinin ölçülmesi, akromegali tanısında standart olarak kabul edilmektedir. Bu test 75 gr glikozun oral olarak verilmesi ve glikoz ile GH değerlerinin 0, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda ölçülmesi ile yapılır. Akromegalik hastalarda OGTT sırasında, en düşük GH değeri 1 μg/L'den daha yüksek olarak tespit edilir. Yüzde 85 akromegali hastasında glikoz sonrası GH düzeyleri 2 μg/L'nin üzerinde çıkmaktadır. Ameliyat sonrası GH sekresyonunu belirlemede OGTT testi altın standart iken somatostatin analogları ile medikal tedavi sonrası biyokimyasal kontrolü belirlemekte o kadar etkili olduğu gösterilememiştir. Bu hastalarda hem bazal hem de glikoz sonrası GH ile IGF-1 düzeyleri arasında diskordans olduğu saptanmıştır. OGTT sırasında GH supresyonunun olmaması sadece akromegali için spesifik değildir. Puberte, gebelik, karaciğer ve böbrek hastalıkları, anoreksia nervoza ve DM'de yetersiz GH supresyonu görülebilir. Akromegali tanısı için OGTT sonuçları yanında mutlaka klinik bulgular ve serum IGF-1 değerleri de göz önüne alınmalıdır.

GH ve IGF-1 değerleri ile klinik bulgular akromegaliyi desteklediği zaman hipofiz görüntülemesi MRG ile yapılmalıdır.

IGF-bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) düzeyleri akromegalide yükselir, fakat tanıda değeri yoktur.

GHRH serum değerlerinin ölçülmesi ektopik akromegali tanısında faydalıdır. TRH ve GHRH stimulasyon testleri ise akromegali tanısında nadiren kullanılır. 500 mcg intravenöz TRH uygulaması sonrası akromegali hastalarının yarısında pik süresi 20-30 dakikayı bulan GH'de %50 artış tespit edilir (11).

2.1.6.Tedavi

Akromegalide tedavi hedefleri:

1. Serum IGF-1 düzeylerinin yaş ve cinsiyete uygun aralık değerlerinde tutulması.

2. GH düzeylerinin glikoz yüklemesi sonrası <1 mcg/L altında tutulması.

3. Hipofiz adenomunun kitle etkisinin kaldırılması (başağrısı ve optik sinir baskısı gibi).

4. Hipofiz fonksiyonlarının korunması ve adenomun oluşturduğu endokrin yetersizliklerin ortadan kaldırılması.

5. Doku ve organ büyümesi sonucu oluşan komplikasyonların ve DM gibi metabolik bozuklukların gerilemesi.

6. Hipofiz adenomunun rekürrensinin önlenmesi.

Önerilen yaklaşım

Mikroadenomu olan, makroadenomu olup tamamen rezeke edilebilecek tümörler veya görme bozuklukları gibi bası semptomlarına neden olan makroadenomlara transsfenoidal cerrahi yapılmalıdır.

Adenomları tamamen çıkarılamayacak hastalara, kiazmaya bitişik olmayan tümörler ve cerrahi açıdan riskli hastalar ile operasyon istemeyenlere primer tedavi olarak uzun etkili SSA önerilir.

Kiazma basısı olan ve kiazmaya bitişik olan makroadenomlar cerrahi olarak dekomprese edilmelidir. Cerrahi sonrası remisyonu sağlamada medikal tedavi etkilidir (11).

2.1.6.1.Cerrahi tedavi

Cerrahi rezeksiyon, akromegali hastalarının büyük çoğunluğu için ilk tedavi seçeneğidir. Cerrahinin etkinliği, tümörün boyutu, büyüme paterni, operasyon öncesi GH seviyeleri gibi çeşitli faktörlere bağlıdır ancak en önemli etken cerrahi ekip deneyimidir. Görme kaybı veya çift görme gibi ciddi kitle etkisi olan hastalarda acil cerrahi tedavi gerekir. Kardiyomiyopati, ciddi hipertansiyon, kontrolsüz diyabet ve solunum yolu problemleri

nedeni ile anestezi riski taşıyan hastalar cerrahi tedavi için uygun durumda olmayabilirler. Cerrahi tedavi için uygun olmayan bu hastalarda ise ilk olarak medikal tedavi uygulanabilir. Medikal tedavinin uygulanmasını takiben anestezi ve cerrahi riskleri azalan ve cerrahi girişim için uygun hale gelen bu hastalara cerrahi tedavi planlanır (11).

Transsfenoidal ve transkranial olarak iki çeşit cerrahi rezeksiyon şekli vardır. Tümör rezeksiyonu ve ameliyat sonrası komplikasyonlar arasındaki denge daha iyi olduğu için %90'dan fazla transsfenoidal yöntem tercih edilir. Kraniyotomi, özellikle orta ve posterior fossaya doğru büyüyen dev tümörlerde uygulanır. Deneyimli bir cerrah ile mikroadenomlarda %66-90 arasında remisyon elde edilirken, makroadenomlarda cerrahi ile remisyon oranı %40-50 arasındadır, ekstrasellar uzanım ve karotis sinüs invazyonu var ise bu oran daha da düşer (11). Cerrahi operasyondan 3 ay sonra rezidüel tümör varlığını değerlendirmek için hipofiz MRG istenir. Cerrahi rezeksiyondan 3 ay sonra bakılan IGF-1 düzeyi yaşa ve cinsiyete göre yüksek ise ve OGTT ile bakılan GH seviyeleri yüksek ise hastalık biyokimyasal olarak aktiftir bu nedenle reoperasyon, adjuvan ilaç tedavisi veya radyoterapi seçeneklerinden birisi planlanır (12).

2.1.6.2.Medikal Tedavi

Akromegali hastalığında ilk tedavi seçeneği cerrahidir fakat mikroadenomu olan hastaların %20'sinde, makroadenomu olan hastaların %40-60'ında cerrahi ile kür sağlanamaz ve adjuvan ilaç tedavisi gerekir (13).

Günümüzde akromegali tedavisinde üç sınıf ilaç vardır. Bunlar; dopamin agonistleri (bromokriptin, kabergolin), SSA (oktreotid, lanreotid) ve pegvisomanttır (14).

Dopamin agonistleri önceleri laktasyonu durdurmak amacıyla kullanılmıştır. Son 30 yıldır ise parkinson hastalığı ve hiperprolaktinemi tedavisinde kullanılmaktadır. İlk olarak 1974 yılında akromegali hastalarında GH sekresyonunu baskıladığı gösterilmiş ve bu in vitro çalışmalarla doğrulanmştır (15,16). Kabergolin, bromokriptine göre daha etkili ve tolere edilebilir olduğu için akromegali tedavisinde denenmiştir, ancak SSA olan oktreotid ve lanreotid ile IGF-1 değerlerinin %42-68 oranında normale dönmesi nedeniyle gölgede kalmıştır (17). Sandret ve ark.'nın 2011 yılında yaptıkları bir metaanalize göre 9 çalışmada tek başına kabergolin alan 149 hastanın 51 inde (%34) normal IGF-1 değerlerine ulaşılmıştır. 5 çalışmada ise sürekli SSA aldığı halde IGF-1

düzeyi normale dönmeyen hastalara kabergolin eklenmiş ve 40 hastada (%52) normal IGF-1 seviyeleri elde edilmiş. Ayrıca IGF-1 düzeylerindeki azalmanın bazal IGF-1 seviyeleri ile ilişkili olduğu, kabergolin dozu, tedavi süresi veya bazal prolaktin konsantrasyonu ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Bu metaanaliz göstermektedir ki tek başına kabergolin alan akromegali hastalarının üçte birinde normal IGF-1 düzeylerine ulaşılır. SSA kullandığı halde kontrol edilemeyen akromegali hastalarına kabergolin eklendiğinde hastaların %50'sinde normal IGF-1 değerlerine ulaşılır. Bu etki normoprolaktinemili hastalarda dahi olur (13).

SSA, GH ve IGF-1 aşırı salgılanmasının kontrolünde ve tümör boyutlarının küçülmesinde etkilidir. Uzun vadeli çalışmalar göstermektedir ki SSA alan hastaların %70 inde GH seviyeleri 2,5 ng/ml'nin altına iner ve IGF-1 seviyeleri normale döner. Sık görülen yan etkileri ise tedavinin ilk birkaç ayı içinde görülen karında şişkinlik ve kramplardır. Multiple safra taşları ve safra çamuru da sık görülür ancak nadiren kolesistite yol açar. Az sayıda vakada ise akut pankreatite neden olmuştur (14).

SSA'nın kullanımının en uygun olduğu durumlar şunlardır (14):

-Cerrahi ile kür olasılığı düşük olan geniş, ekstrasellar yayılımlı ama bası bulguları olmayan tümörlerde birinci basamak tedavi olarak kullanılır.

-Başarısız cerrahiden sonra biyokimyasal kontrol amacı ile kullanılır.

-Cerrahiden önce, acil cerrahiyi engelleyen veya komplike hale getirebilecek ciddi komorbiditeleri iyileştirmek için kullanılır.

-Radyoterapi etkisi ortaya çıkana kadar geçen birkaç yıllık süre içinde hastalığı kontrol altında tutabilmek için kullanılır.

Akromegali tedavisinde kullanılan SSRA tek ajan pegvisomanttır. Diğer tedavi şekilleri ile maksimal tedaviye rağmen ısrarla yüksek seyreden IGF-1 düzeyleri mevcut ise, tek başına veya SSA'ya ilave olarak kullanılır. Pegvisomantın akromegalide çok etkili olduğu ve biyokimyasal hastalık kontrolünü sağlamak için SSA ile birlikte kullanılan hastalarda yaşam kalitesini önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir (14). Pegvisomantın güvenlik sorunu ise karaciğer enzim yükselmesi ve tümörde büyümedir. Tümörde

büyüme oranı %2 dir (18). Karaciğer enzim yüksekliği ise %25 hastada görülür ve doz değişikliğinden bağımsız olarak geçicidir (19, 20).

2.1.6.3.Radyoterapi

Cerrahi ve medikal tedavi ile kür sağlanamayan hastalara yardımcı tedavi olarak radyoterapi uygulanır. İki farklı yöntem kullanılır; konvansiyonel fraksiyone radyoterapi ve stereotaktik radyocerrahi. Konvansiyonel radyoterapi sonrası ortalama remisyon süresi 10 yılı bulabilmektedir (21). Yaklaşık 10 yıllık tedavi sonunda hastaların %85'inde tümör kontrolü, %50'sinde tümör hacminde küçülme sağlanmaktadır (22). Stereotaktik radyocerrahi, çevre dokuya daha az zarar vererek hedef tümöre daha yüksek dozda radyoterapi olanağı sağlar. Ancak rezidü tümör yükü fazla olan ve optik kiazmaya yakın olan tümörler için verilmesi uygun değildir. Biyokimyasal remisyon süresi yaklaşık iki yıldır (23). Hastaların yaklaşık %75'inde bu yöntemle tümör boyutunda küçülme sağlanabilmektedir (24).

2.1.7.İzlem

Akromegalik hastalarda tarama amaçlı ekokardiyografi ve kardiyak stres testlerin kullanımı ile yeterli veri yoktur. HT ve DM'si olan akromegalik hastalarda, kan basıncı, kan şekeri ve lipid düzeylerinin kontrolü için standart beslenme tedavileri ve tıbbi tedaviler kullanılmalıdır. OUAS'ın akromegali hastalarında artmış sıklığı nedeniyle ilk tanı anında mutlaka polisomnografik çalışma ile değerlendirilmeleri gerekmektedir.

Kolorektal kanserlerin ve kolon poliplerinin gelişimi açısından akromegalik hastaların tanı aldıkları zaman kolonoskopi ile değerlendirilmeleri gerekir. İlk kolonoskopide kolon polipi veya kanseri tespit edilmeyen hastaların her 5 yılda bir kolonoskopi ile değerlendirilmeleri gerekir. İlk kolonoskopide lezyon tespit edilen hastaların ise lezyonun sayısına, boyutuna ve histolojik sonucu göz önüne alınarak uygun şekilde tedavi ve düzenli takipleri yapılmalıdır. Son yıllarda akromegalik hastalarda tiroid kanser görülme riskinin artığını gösteren araştırmalar yayınlanmaktadır. Bu nedenle akromegalik hastalarda tiroid USG ve gereken nodüllere tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerinin yapılması uygun olur (11).

2.2.OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OUAS)

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uykuda üst hava yolunda tekrarlayan tıkanıklıklar nedeniyle uyku sırasında oluşan solunum durması epizotları, uyku fragmantasyonu, oksijen desatürasyonu ve gündüz artmış uyku hali ile şekillenen bir klinik tablodur (25).

2.2.1.Polisomnografi (PSG)

OUAS tanısı için altın standart tanı yöntemidir. PSG'de kullanılan bazı terimler şunlardır:

Apne: 10 saniye veya daha fazla süreyle ağız ve burunda hava akımının durmasıdır.

Hipopne: Hava akımında 10 saniye veya daha fazla süreyle en az %30 azalmayla birlikte O_2 satürasyonunda %3'lük düşme veya uyanıklık gelişimidir.

Apne-Hipopne İndeksi: Uykunun 1 saatinde meydana gelen apne ve hipopne sayısıdır.

2.2.2.OUAS Tanı Kriterleri

A.Aşağıdakilerden biri veya daha fazlasının bulunması:

1) Aşırı uyku hali, yorgunluk, yorgun uyanma veya uykusuzluk şikayeti

2) Nefes tutarak, boğularak veya öksürerek uyanma

3) Tanıklı horlama veya nefes tutma öyküsü

4) Hipertansiyon, psikolojik bozukluk, kognitif bozukluk, koroner arter hastalığı, inme, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon veya tip 2 DM tanısı olması

B. PSG veya poligrafide AHI>5 (ağırlıklı olarak obstrüktif veya mixt apne/hipopne/ solunumsal eforla ilişkili arousal (RERA)).

veya

C. PSG veya poligrafide AHI≥15 (ağırlıklı olarak obstrüktif veya mixt apne/hipopne/RERA)

A ve B ya da tek başına C tanı için yeterlidir (26).

2.2.3.OUAS Temel Özellikleri

OUAS uyku sırasında ortaya çıkan tekrarlayan tam (apne) veya kısmi (hipopne) üst solunum yolu tıkanıklığı ile karakterizedir. Bu olaylar sıklıkla kandaki oksijen satürasyonunda azalmayla ve genellikle uykudan kısa uyanmalarla sonuçlanır. Apne ve hipopneik olaylar en az 10 saniye sürer. Çoğunun süresi 10 ile 30 saniye arasındadır fakat bazen 1 dakika ya da daha fazla sürebilir. Bu olaylar uykunun herhangi bir evresinde ortaya çıkabilir fakat N1, N2 ve R evresinde N3 evresine göre daha sık görülmektedir. Bu ataklar kişi supin pozisyonda uyurken ve uykunun R evresinde ortaya çıktığında daha uzun süreli ve O_2 satürasyonunda daha belirgin bir azalmayla ilişkilidir. Normal solunumla birlikte O_2 satürasyonu genellikle normal değerlere gelir fakat eğer altta yatan bir akciğer patolojisi varsa ya da apne ve hipopne atakları sık ve uzamışsa düşük seviyelerde kalabilir. Uykuyu bozan bu apneler arasındaki horlama, boğulma, öksürük atakları ve vücut hareketleri tipik olarak eşler tarafından bildirilmektedir. Çoğu hasta yatakta geçirdiği süre ne olursa olsun sabahları yorgun ve dinlenmemiş olarak uyanmaktadır. Apne, hipopne ve horlama şikayetleri alkol alımı, uykudan önce sedatif ilaç kullanımı ve kilo artışıyla birlikte artar.

Aşırı uyku hali her olguda olmasa da çoğunda önemli bir yakınmadır. Aşırı uykululuk en fazla dinlenme zamanlarında ve hareketsiz olunan durumlarda belirgindir. Aşırı uykululuk halinde aktif konuşurken, yerken, yürürken, araba sürerken uyuklama durumu ortaya çıkabilir. Kadınlarda aşırı uyku hali daha az belirgin bir yakınmadır. Buna ek olarak uykusuzluk, kötü uyku kalitesi ve yorgunluk kadınlarda daha yaygındır. Yaşam kalitesi genellikle dinlendirici olmayan uyku, uykululuk ve yorgunluk durumlarından olumsuz etkilenmektedir. Hastalardaki uyku bozukluklarını ve buna bağlı sonuçları eşler de bildirebilmektedir. Uyku sırasındaki apne ve hipopnelerin sıklığı ile gündüz semptomlarının şiddeti ve hayat kalitesi üzerine etkisi arasında zayıf bir ilişki vardır. Bazı olgularda etkilenen bireyler herhangi bir semptom ya da eş gözlemi bildirmemektedir.

2.2.4.OUAS ile İlişkili Hastalıklar

Sistemik HT OUAS'lı hastalarda yaygın bir bulgudur. Obezite ve sigara kullanımı gibi durumlardan bağımsız olarak OUAS'ın sistemik HT gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğuna dair önemli kanıtlar vardır. Buna ek olarak OUAS koroner arter hastalığı, atrial fibrilasyon ve serebrovasküler iskemi öyküsü olan hastalarda sıklıkla gözlenmektedir ve bu durumlar için bağımsız bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (27). OUAS

ayrıca Tip 2 DM ile ilişkilidir ve Tip 2 DM gelişimi için risk faktörü olduğuna dair veriler mevcuttur (28). Sadece morbid obezite ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi komorbiditelere bağlı gündüz hiperkapnisi olan hastalarda görülseler de pulmoner HT ve kor pulmonale gelişimi için şiddetli OUAS'ın bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir. OUAS dilate kardiyomiyopati ve iskemik kalp hastalığı ile birlikte olduğunda alttaki kalp hastalığının kötüleşmesine neden olabilir ve konjestif kalp yetmezliği için predispozan faktör oluşturabilir. Gastroözofageal reflü semptomları, noktüri, duygudurum bozukluğu ve erektil disfonksiyon bazı OUAS hastalarında bildirilmiştir.

Apne ve hipopne sıklığı ve/veya oksijen desatürasyonu derecesi ile belirlenen OUAS şiddeti semptomatik uyku hali ile zayıf ilişkilidir. Epworth uykululuk skalası gibi yaygın kullanılan endeksler, çoklu uyku latans testi (MLST) gibi objektif ölçekler ve hastaların kendilerinin bildirdikleri uykululuk şiddetini de içeren farklı uykululuk ölçekleri arasında güçlü bir ilişki yoktur. Bu nedenle uykululuk değerlendirilmesi zor ve güvenilmez olabilmektedir. Bununla birlikte hastalar zamanla uykululuk durumuna adapte olabilir ve bu durumu önemli bir sorun olarak görmeyebilirler. Eşler solunum durmalarını her zaman gözlemlemeyebilir ve hastalar horlamayı her zaman uykululuk şikayeti olarak belirtmeyebilirler.

2.2.5.OUAS Demografik Özellikleri

OUAS her yaşta ortaya çıkabilir. Prevalans tahminleri solunumsal olaylarla uyku ilişkisinin tanımlanmasına, bunların sıklıklarına ve hastalık tanımlanmasında kullanılan diğer kriterlere oldukça bağlıdır. Yine de bazı ülkelerde yapılan genel popülasyon bazlı çalışmalarda gündüz uykululuk hali ile ilişkili OUAS'ın erişkin erkeklerde %3 ile %7, kadınlarda %2 ile %5 arasında olduğu belirtilmiştir (29). Fakat OUAS'lı birçok kişi gündüz uykululuk halini bildirmediği için prevelansın çok daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Yapılan büyük bir çalışmada sadece AHİ'nin saatte 5'ten fazla olması kriteri alındığında prevalans erkeklerde %24, kadınlarda %9 gibi yüksek oranlar saptansa da buna gündüz uykululuk kriteri eklendiğinde bu oranın erkeklerde %4 kadınlarda %2'ye düştüğü bildirilmiştir (30).

OUAS prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Erkek/kadın oranı 2/1'dir.

OUAS her ırk ve etnik grupta görülebilmektedir. Daha düşük BKİ'ye sahip olmalarına rağmen Asyalılarda beyaz ırka göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bunun sahip oldukları kranyofasial özellikler nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

2.2.6.Predispozan Faktörler

OUAS için en önemli predispozan faktör artmış vücut ağırlığıdır (31). Tüm OUAS'lıların yaklaşık %60'ının obezite ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Morbid obez kişilerde OUAS prevalansının oldukça yüksek olmasıyla kilo artışının OUAS riskini de arttığı gösterilmiştir. Normal ya da normalin altında vücut ağırlığına sahip OUAS'lı hastalarda maksillomandibuler malformasyon ve adenotonsiller genişleme gibi yapısal anormalliklerin yol açtığı üst hava yolu obstrüksiyonunun bulunması daha muhtemeldir. Artan boyun çevresiyle birlikte daha yüksek AHİ düzeyleri görülmektedir fakat bu BKİ'den bağımsız değildir. Menopozun kadınlar için risk faktörü olduğu ve hormon replasmanının koruyucu olabileceği bildirilmiştir. Sigaranın OUAS için risk faktörü olmasıyla ilgili çelişkili veriler mevcuttur. Baş ve boyunda bulunan kemik ve yumuşak doku yapılarının çeşitli anormalliklerinin OUAS için risk faktörü olabileceği belirtilmiştir. Akromegali ve hipotiroidizm gibi endokrin hastalıklarında da OUAS riski artmıştır. Down sendromlu erişkin ve çocuklarda da OUAS prevalansı yüksektir. Myotonik distrofi gibi periferik kasları etkileyen nörolojik hastalıklarda da OUAS yaygın bir şekilde görülmektedir.

2.2.7.OUAS'ta Tedavi

2.2.7.1.Medikal Tedavi:

1.O_2 tedavisi

2.Anksiyolitik ve hipnotikler

3.Serotonin salınım inhibitörleri

4.Gündüz uyanıklılığını sağlayıcı ilaçlar

2.2.7.2.Non-invaziv Mekanik Ventilasyon Tedavisi:

1.CPAP (Sürekli pozitif hava yolu basıncı): En çok kullanılan PAP (pozitif havayolu basıncı) cihazıdır. Cihaz tarafından hem inspirasyon, hem de ekspirasyonda sabit bir basınç üretilir.

2.BPAP (Bilevel positive airway pressure): Bazen OUAS hastaları sabit basınca karşı solumakta güçlük çekebilir. BPAP soluk alma ve verme sırasında farklı basınç ayarlarının yapılmasına olanak sağlar.

3.APAP (Automatic Positive Airway Pressure): Devamlı havayolu açıklığını sağlayan pozitif hava yolu basıncını otomatik olarak ayarlayacak biçimde tasarlanmıştır. Sabit basınç cihazlarıyla tedaviyi tolere edemeyen hastalarda tercih edilebilmektedir.

2.2.7.3.CPAP Tedavi Sonuçları

Uygun CPAP basıncıyla uykudaki solunum olayları ortadan kaldırılmakta veya en aza indirilmektedir. Bu uygulamanın diğer tedavi yöntemlerine ve plaseboya üstünlüğü, birçok klinik çalışmayla gösterilmiştir. Sonuçlar dramatiktir. CPAP tedavisiyle REM ve derin uyku evreleri gibi, uykuda solunum bozuklukları nedeniyle suprese olan evreler daha ilk gece normalin üzerine çıkmakta; uyku yapısı (32,33) ve oksijenizasyon düzelmekte ve hasta o sabah yıllardır ilk kez dinlenmiş olarak uyanmaktadır.

Bazı randomize kontrollü çalışmalar; CPAP'ın gündüz uyanıklılığında (32,34-37), bilişsel fonksiyonlarda, yaşam kalitesinde (35-37) ve HT kontrolünde düzelme (35,38) sağladığını göstermiştir. Ancak hastalığın ve semptomların şiddeti, tedavi sonuçlarını etkilemekte; bazı çalışmalarda ise tam tersine plaseboya göre pek de farklı olmamaktadır. İki büyük çalışma, CPAP'ın kardiyovasküler ve metabolik sistem üzerine etkileri konusunda bilgi vermiştir (39,40). Winconsin Cohort çalışması, hafif derecede OUAS'ın bile tedavi edilmeyen OUAS hastalarında HT gelişmesiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (39). Sleep Heart Cohort çalışması da obezite ve BKİ'den bağımsız olarak OUAS'ta da artmış insülin rezistansını göstermiştir (40). Yine ikinci çalışmada, OUAS ile inme ve miyokard infarktüsü arasında ilişki saptanmıştır. Uyku apnesinin kardiyovasküler hastalık oluşumu için bağımsız bir risk faktörü olduğu, son yayınlanan çalışmalarla doğrulanmış ve CPAP'ın oynadığı rol daha açık olarak ortaya konmuştur (41,42).

2.3.OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

2.3.1.Hipertansiyon (HT)

OUAS'lı hastalarda sistemik HT %30-50 oranında görülür. OUAS'lı obezlerde bu risk, non-obezlerin 4.3 katıdır. OUAS'lılarda HT Mekanizmaları:

1. Hipoksemi

2. İntratorasik basınç dalgalanmaları

3. Baroreseptör fonksiyonu

4. Vasküler disfonksiyon

5. Yüksek plazma adenozin düzeyi

2.3.2.Kardiyak Aritmiler

OUAS'lıların yarısında aritmiler görülebilir. En sık sinüs bradikardisi (%7), sinüs arresti (%8), A-V blok (%11), ventriküler prematür atımlar, ventriküler taşikardi (%1-3), sinüs taşikardisi (%1-3) görülür (43,44).

2.3.3.Sol Kalp Yetmezliği

Kapalı hava yoluna karşı yapılan inspiryum; intratorasik negatif basınç artışı ve sağ kalbe venöz dönüşü arttırır, interventriküler septumda sola kaymaya, sol ventrikül dolum yetersizliğine ve sol ventrikül atım volümünde azalmaya neden olur. Bu duruma bradikardi eklenince kardiyak output %30-50 azalır. Artmış sol ventriküler yükü ve kardiyak iş yükü artışı ile birlikte sistemik HT ve sol kalp yetmezliğine yol açar. Sol kalp yetmezliği olanların %50'sinde OUAS bulunurken, OUAS'ta konjestif kalp yetmezliği (KKY) riski 2.38 kat artar (45-47).

2.3.4.Koroner Arter Hastalığı (KAH) ve Endotel Disfonksiyonu

Uyku sırasında tekrarlayan hipoksemiler, sistemik HT ve artmış sempatik aktivite aterosklerozu kolaylaştırmaktadır. OUAS'lı hastalarda gece tekrarlayan hipoksi/

reoksijenasyon periyotları oksidatif stresi başlatarak, endotel fonksiyon kaybına neden olur. Endotel fonksiyon kaybı ateroskleroza zemin hazırlar. Oksidatif stres OUAS'ta mortalite ve morbiditeyi arttıran temel mekanizmalardandır. Anjiografi ile KAH tespit edilen kadın hastaların %30'unda, erkek hastaların %37'sinde OUAS saptanmıştır. KAH olan hastaların ise %50'sinde OUAS görülmektedir (48,49).

2.3.5.Sağ Kalp Yetmezliği ve Pulmoner HT

OUAS'lı olgularda hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyon ve remodelling sonucu pulmoner HT gelişebilir. Görülme sıklığı %20-41'dir. Overlap sendromunda sıklığı artar (50,51).

2.4.AKROMEGALİ VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

GH fazlalığının kardiyak komplikasyonları HT, erken KAH, disritmiler ve konjestif kalp yetmezliğidir. Kalp yetmezliği ve disritmi olan hastalarda özel bir akromegalik kardiyomiyopati tanımlanmıştır (52). Kardiyomegali, diğer organlardaki büyüme ile orantısız biçimde daha fazla olabilir ve GH dışındaki etkenlerle de artabilir. Bu etkenler arasında HT, ateroskleroz ve kardiyomiyopati sayılabilir. Fokal kardiyak interstisyel fibrozis, miyokardın küçük damarlarında endotel değişiklikleri ve miyokardit görülebilir. Akromegalide çok kısa sürede bu sorunlar ortaya çıkabilmektedir; fakat GH tedavisiyle ilişkili olarak bildirilmemiştir (53). Hastalarda %15-50 oranında HT görülmektedir. Normal kişilerde de, özellikle erişkinlerde, GH tedavisi sodyum tutulumuna ve hücre dışı sıvı hacminde artmaya neden olabilir. Ayrıca, akromegalide aldosteron sentezi ve aldosterona duyarlılık artmaktadır. GH'nin karbonhidrat ve lipid metabolizması üzerindeki etkileri nedeniyle, akromegalide erken ateroskleroz gelişmektedir (54,55). Akromegalide görülen bütün kardiyak sorunlar HT ve aterosklerozla açıklanamadığı için bu hastalığa özgü bir kardiyomiyopati olduğu öne sürülmüştür. Bunu destekleyen bulgular şunlardır:

a) Akromegali hastalarının %10-20'sinde konjestif kalp yetmezliği vardır ve bunların %25'inde predispozan etken yoktur.

b) Hastaların yarısında ekokardiyografik olarak sol ventrikül hipertrofisi vardır ve bunun derecesi GH düzeyiyle ilişkilidir.

c) HTve aterosklerozu olmayan hastaların çoğunda sol ventrikül ejeksiyon zamanında kısalma gibi kardiyak işlev bozuklukları görülmektedir.

d) Hastaların yarısında elektrokardiyografik bozukluklar vardır ve bunun sadece %10-20'si HT ve aterosklerozla açıklanabilir; geri kalan %30'unun nedeni açık değildir.

e) Kalbin histolojik incelemesinde hücresel hipertrofi, yama tarzında fibrozis ve miyofibriler dejenerasyon görülmektedir.

f) Sinoatrial, atriyoventriküler ve perinodal sinir pleksusundaki dejenerasyona bağlanan ani ölümler görülmektedir.

g) Akromegalik kalpte normalden daha fazla kollajen bulunmaktadır (56,57).

Konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen kardiyak sorunlarda, SSA gibi GH düzeyinin düşürülmesine yönelik tedaviler yarar sağlayabilir (57). Buna karşın GH eksikliğinin de kalp üzerinde olumsuz etkileri olduğu ve GH tedavisinin kalp işlevlerini arttırdığı bilinmektedir. Örneğin, idiyopatik dilate kardiyomyopatide GH tedavisi kas kitlesini arttırarak sol ventrikül iç hacmini azaltmak suretiyle yararlı olabilir (58).

2.5.AKIM ARACILI DİLATASYON (AAD)

Damar endoteli büyük bir parakrin organdır. Çok sayıda faktör salgılayarak vasküler tonusu, hücre proliferasyonunu, trombosit ve lökositler arası etkileşimi ve trombogenezi düzenler. Endotel; kompleks hücre membran reseptörleri, sinyal ileti mekanizmaları, vazoaktif maddeler, tromboregülatuar maddeler ve büyüme faktörleri salgılayarak iç ve dış uyaranlara cevap verir. Kendi tonusunu düzenleyerek, kan akım ve dağılımını lokal ortam değişikliklerine göre ayarlar. Çoğu damar, akım artışına yani gerilme stresine (shear stres) dilatasyon yanıtı verir. Bu olaya akım aracılı dilatasyon (AAD, flow-mediated dilatation, FMD) adı verilir. AAD'nin ana mediatörü endotel kaynaklı nitrik oksittir (NO) (59).

Endotele bağımlı vazomotor fonksiyonun tayininde brakiyal arterden ultrasonografik olarak akım ölçümü ilk kez 1992'de Celermajer (60) ve arkadaşları tarafından tarif edilmiş ve noninvazif bir yöntem olarak kabul görmüştür. Brakiyal arterde bir akım uyaranı meydana getirmek için, tansiyon aleti manşonu dominant kol antekübital fossa

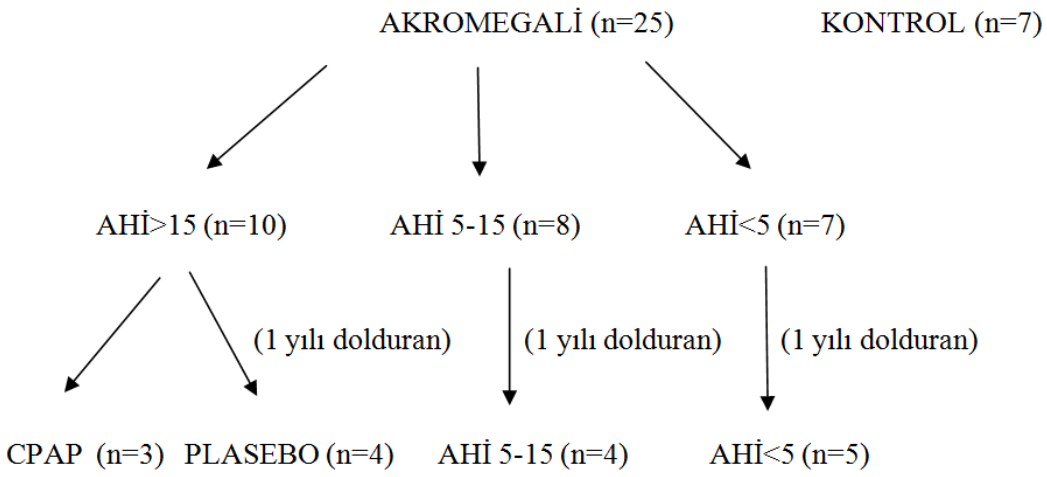
aşağısına sarılır. Brakiyal arter çapı bazal olarak ölçülür. Daha sonra manşon sistolik değerin üstünde bir basınçta şişirilir ve 3-5 dakika boyunca kol iskemik kalacak şekilde arteriyel akım engellenir. İskemi sonucunda damarda vazodilatasyon gelişir. Takiben vazodilatasyona uyum için kısa süreli bir yüksek akım dönemi (reaktif hiperemi) olur. Manşet basıncı indirildikten 60 saniye sonra brakiyal arter çapı tekrar ölçülerek reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan AAD yüzde olarak değerlendirilir (59,60). AAD şu formül kullanılarak hesaplanmaktadır:

AAD = % (hiperemik akım sonrası ortalama çap - bazal çap)/Bazal çap

3. GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM

Bu çalışma 1 Kasım 2012 ve 31 Temmuz 2015 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı'na başvuran yaşları 18-65 arasında olan 25 yeni tanı almış akromegali hastası ve hastalarla yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 7 sağlıklı gönüllü ile kontrollü prospektif olarak yapıldı. Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurul onayı (Etik kurul karar no:2014/177, Tarih:21.03.2014) ve Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu onayı (Proje kodu:TTU-2014-5192) alındı.

Çalışmaya alınan 25 yeni tanı akromegali hastası Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hipofiz Konseyi'nde değerlendirilerek 24 hastaya transsfenoidal cerrahi , 1 hastaya da medikal tedavi verilmesi kararı alındı. Çalışmaya alınan 25 hastanın 16'sının belirlenen sürede tedavi sonrası 1. yılı tamamlandı. Bu 16 hastadan tedavi öncesi PSG sonucunda AHİ 15'in üzerinde olan 7 OUAS hastası plasebo veya CPAP tedavisi ile izleme alındı. Plasebo veya CPAP tedavisi alan hastalar minitab 16 istatistik programı ile yapılan randomizasyon ile belirlendi. Bunun sonucunda 3 hastaya CPAP tedavisi verilirken, 4 hasta plasebo ile izlendi. Plasebo olarak nasal strip verildi.



Şekil 1. Hastaların alımı, izlemi ve gruplandırılmasının genel özeti.

Çalışmaya alınan 25 yeni tanı akromegali hastası baş ağrısı, terleme, artralji, akral büyüme, halsizlik ve sigara kullanımı öyküsü açısından sorgulandı. Akromegali tanısı yaş ve cinsiyete göre yüksek IGF-1 düzeyleri ve OGTT'ye GH yanıtı ve hipofiz MRG tetkikleri ile konuldu. Tüm hastalarda hormonal ve metabolik değerlendirme yapılarak IGF-1, bazal kortizol, tiroid stimüle edici hormon (TSH), serbest T4 (sT4), folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH), prolaktin, kadınlarda östradiol (E2), erkeklerde total testesteron olmak üzere bazal hipofiz hormonları gönderildi. DM'si olmayan hastaladra OGTT'ye nadir GH cevabına bakılırken; DM'si olanlarda bazal GH düzeyi ölçüldü. Hipofiz MRG sonuçları tümör boyutu, kavernöz sinüs infiltrasyonu, optik kiazma basısı açısından değerlendirildi. Hastalar akromegali açısından 22 soruluk yaşam kalitesi skalası (AcroQoL) ile değerlendirildi ve her soruya 1 ile 5 arasında puan verilerek toplam skor hesaplandı.

Hastalara Tanita BC-418 MA marka cihaz ile vücut kompozisyon analizi yapılarak beden kitle indeksi (BKİ), vücut yağ oranı, vücut yağ kitlesi ve gövde yağ oranı hesaplandı. Bel, kalça, boyun çevresi ölçüldü ve bel/kalça oranı hesaplandı. Yine hastalardan açlık kan şekeri (AKŞ), total kolestrol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipopprotein (HDL), trigliserid (TG), hemoglobin A1c (HbA1c), açlık insülin düzeyi olmak üzere biyokimyasal tetkikler alındı. Açlık insülin düzeyi ve AKŞ ile HOMA-IR hesaplandı. (Tanı anında DM'si olan akromegali hastalarının HOMA-IR düzeyleri hesaplanmadı.)

7 kişilik kontrol grubuna ise hastalarda olduğu gibi vücut kompozisyon analizi yapılarak BKİ, vücut yağ oranı, vücut yağ kitlesi ve gövde yağ oranı hesaplandı. AKŞ, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, HbA1c, açlık insülin düzeyi olmak üzere biyokimyasal tetkikler yapıldı ve yine açlık insülin düzeyi ve AKŞ ile HOMA-IR hesaplandı. IGF-1, bazal kortizol, TSH, sT4, FSH, LH, prolaktin, kadınlarda östradiol, erkeklerde total testesteron olmak üzere bazal hipofiz hormonları gönderildi.

Tedavi sonrası 1. yılı tamamlanan 16 hastada hormonal, metabolik, kardiyovasküler ve endotel fonksiyon parametreleri ile uyku tetkikleri tekrarlandı. 1. yılda CPAP cihazı kullanmakta olan hastaların PSG çekimi CPAP cihazı kullanmadan yapıldı.

Hormonal İncelemeler

sT4, TSH, prolaktin, FSH, LH, östradiol, total testosteron ve kortizol RocheCobas C8000 serisinden e 602 modülünde ECLIA (Elektro-kemiluminesan immünoanaliz) yöntemiyle çalışıldı. IGF-1, ACTH ve GH Immulite 2000 cihazında çalışıldı. ACTH ve GH katı fazlı, iki bölgeli ardışık immünometrik kemilüminesans yöntemi ile; IGF-1 bir katı fazlı, enzim işaretli immünometrik kemilüminesans yöntemi ile ölçüldü.

Kardiyovasküler ve endotel fonksiyonların değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı kontrol grubuna kardiyovasküler sistemi değerlendirmek için ekokardiyografi (EKO), 24 saatlik holter elektrokardiyografi (EKG) ve 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü yapıldı.

Çalışmaya alınan tüm katılımcılar 2.5-MHz transduserin kullanıldığı GE-Vingmed Vivid 7 sistem ekokardiyografi cihazı ile değerlendirildi. Ekokardiyografik inceleme, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerilerine uygun olarak sol lateral dekübit pozisyonda yapıldı. Parasternal uzun aks görüntüsünden M-mode çubuğu mitral yaprakçıkların hemen altından geçecek şekilde sol ventrikül sistolik çapları (LVSÇ) ve sol ventrikül diyastolik çapları (LVDÇ), interventriküler septum kalınlığı (IVS), posterior duvar kalınlıkları (PWD) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ölçüldü. Mitral E dalgası, mitral A dalgası ve bunların oranı (mitral E/A), izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT), karotis intima media kalınlığı (KİMK) ve AAD ölçümleri yapıldı. AAD değeri hesaplanırken brakiyal arter çapı ekokardiyografi cihazı kullanılarak bazal olarak

ölçüldü. Daha sonra dominant kol antekübital fossa aşağısına sarılan manşon sistolik değerin üstünde bir basınçla şişirildi ve 3-5 dakika boyunca kol iskemik kalacak şekilde arteryal akım engellendi. Manşon basıncı indirildikten 60 saniye sonra brakiyal arter çapı tekrar ölçülerek reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan AAD yüzde olarak hesaplandı.

24 saatlik Holter elektrokardiyografi değerlendirilmesinde The NorthEast Monitoring inc. DR200/HE model (Maynard, MA, A.B.D.) Holter cihazı kullanıldı. Cihaz Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yılmaz-Mehmet Öztaşkın Kalp Hastanesi EKG-Holter Bölümü'nde takıldı. 24 saatlik kayıtlar alındı. Sonuçlar ventriküler ekstra atım sayısı, ortalama kalp hızı, minimum kalp hızı, maksimum kalp hızı, pause sayısı, ventriküler tek atım sayısı, ventriküler çift atım sayısı, normal sinüs ritmi, aritmi, sinüs taşikardisi (ST), supraventriküler taşikardi (SVT), ventriküler taşikardi (VT), ventriküler ekstrasistol (VES), atrial ekstrasistol (AES) ve pause olup olmaması açısından değerlendirldi.

24 saatlik ambulatuar kan basıncı takibi için IEM Mobil-o-Graph NG marka (Stolberg, Almanya) ambulatuar kan basıncı izleme cihazı kullanıldı. Cihaz Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yılmaz-Mehmet Öztaşkın Kalp Hastanesi EKG-Holter Bölümü'nde takıldı. 24 saatlik kayıtlar alındı. Sonuçlar sistolik kan basıncı ortalaması, diyastolik kan basıncı ortalaması, ortalama arteryel basınç (OAB), gün içi sistolik kan basıncı ortalaması, gün içi diyastolik kan basıncı ortalaması, gün içi OAB, gece sistolik kan basıncı ortalaması, gece diyastolik kan basıncı ortalaması ve gece OAB açısından değerlendirildi.

Uyku değerlendirilmesi

1.Uyku anketi: 32 soruluk anketle uyku kalitesi değerlendirilmesi yapılarak hastaların insomni, horlama, huzursuz bacaklar sendromu ve aşırı uykululuk durumları değerlendirildi.

2.Epwoth Uykululuk Skalası: Çekimden önce hastalara gündüz aşırı uykululuk değerlendirmesi için tüm dünyada standart olarak kullanılan Epworth uykululuk skalası uygulandı. Epworth Uykululuk Skalası'nda sekiz adet günlük aktivite esnasında uykuya yatkınlık sorgulandı. Bireylerin; oturup okurken, televizyon seyrederken, hareketsiz bir şekilde toplulukta otururken (tiyatro, toplantı gibi), bir saat mola vermeksizin yapılan bir araba yolculuğunda, şartlar uygun olduğunda bir öğleden sonra dinlenmek için uzanırken, bir kişi ile oturup konuşurken, alkol almadığı bir öğle yemeği sonrası sakince otururken,

arabada giderken trafik sebebiyle birkaç dakika durmak zorunda kaldığında uykuya dalma olasılıklarını sıfır ile üç arasında bir puanla derecelendirmeleri istendi (0 puan: hiçbir zaman olmaz, 1 puan: nadiren olur, 2 puan: orta sıklıkta olur, 3 puan: büyük olasılıkla olur). Derecelendirme skorları toplanarak en yüksek 24 olabilen toplam değer hastanın Epworth Uykululuk Skoru olarak belirlendi. Epworth Uykululuk Ölçeği değeri 10 ve üzerinde olanlar "gün içi artmış uykululuk" olarak değerlendirildi.

3.PSG: PSG çekimleri Grass Telefactor® marka cihaz ile yapıldı. Takılan elektrotler elektroensefalografi, elektrookülografi, elektromiyografi (çene, bacak), thermistör, nazal kanül, horlama sensörü, toraks ve abdomen kemeri, elektrokardiyografi, oksijen satürasyon probu idi. Çekim 23.00-07.00 saatleri arasında Nöroloji Uyku Laboratuvarı'nda yapıldı. Hastaların kendi uykularında çekim gerçekleşti. Hastaların raporlarında; uyanıklık sayısı, toplam uyku süresi, ilk uykudan sonraki toplam uyanıklıkların süresi, uyku latansı (çekim başladıktan sonra uykuya kadar geçen süre), REM uyku latansı (uykuda ilk REM dönemine girene kadar geçen süre), uyku etkinliği (yatakta geçirilen sürenin ne kadarını uyuyarak geçirdiğinin yüzdesi), evre N1 oranı (NonREM evre 1 oranı), evre N2 oranı (NonREM evre 2 oranı), evre N3 oranı (NonREM evre 3 oranı), evre R oranı (uykudaki REM dönemi oranı), uyanıklık reaksiyonu indeksi, apne hipopne indeksi (uykunun 1 saatindeki apne ve hipopnelerin sayısı), ortalama O_2 satürasyonu, minimum O_2 satürasyonu, O_2 satürasyonunun %88 ve altında olduğu toplam süre, periodik bacak hareketi indeksi (uykunun 1 saatindeki periodik bacak hareketlerinin sayısı), ortalama kalp hızı, minimum kalp hızı ve maksimum kalp hızı verileri elde edildi.

İstatistiksel İncelemeler

Tüm istatistiksel analizler SPSS 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, ABD) istatistik yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya alınan hasta (n=25) ve kontrol grubunun (n=7) kategorik verileri ki-kare analiziyle karşılaştırıldı, sayısal veriler ise Bağımsız t testi ve Mann-Whitney U test kullanılarak değerlendirildi ve gruplar arası karşılaştırma yapıldı.

Çalışmaya alınan 25 hasta apne hipopne indeksine göre AHİ <5 (n=7), AHİ 5-15 (n=8) ve AHİ>15 (n=10) olmak üzere 3 gruba ayrıldı ve bu 3 grup ile kontrol grubunun (n=7) verileri Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve Kruskal-Wallis testleri kullanılarak

değerlendirildi ve gruplar arasında karşılaştırma yapıldı. Bu 4 gruba ait kategorik verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı (α=0,05). $p<0.05$ anlamlılık düzeyi kabul edildi.

Çalışmadaki 25 hasta AHİ<15 ve AHİ>15 olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Gruplardan elde edilen veriler bağımsız T-testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Tedavi sonrası 1. yılı tamamlanan hastaların (n=16) tedavi öncesi ve tedaviden 1 yıl sonraki kategorik verileri McNemar testi ile karşılaştırıldı; sayısal verileri, verilerin normal dağılıp dağılmadığı irdelendikten sonra Eşleştirilmiş t Testi ve Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı.

Tedavi sonrası 1. yılı tamamlanan 16 hastadan tedavi öncesinde yapılan PSG sonucunda AHİ 15'in üzerinde olan hastalardan (n=7) plasebo tedavisi verilen (n=4) ve CPAP tedavisi verilen (n=3) hastalara ait kategorik veriler ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Bu iki gruba ait sayısal veriler Bağımsız t testi ve Mann-Whitney U test kullanılarak bazalde ve tedaviden 1 yıl sonra değerlendirildi ve gruplar arası karşılaştırma yapıldı. Plasebo ve CPAP tedavisi alan hastalara ait bazal ve 1 yıl sonraki veriler, verilerin normal dağılıp dağılmadığı irdelendikten sonra Eşleştirilmiş t Testi ve Wilcoxon testi kullanılarak grup içi karşılaştırma yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 42.9±11.5 idi. Sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 40.5±5.8 idi. Hastaların 13'ü kadın (%52), 12'si erkekti (%48). 15 hastada (%60) makroadenom, 10 hastada (%40) mikroadenom saptandı. Hastaların tümör çapı ortalaması 14.96 mm'ydi. 9 hastada kavernöz sinüs infiltrasyonu mevcutken, 6 hastada optik kiazma basısı saptandı.

4 hastada sadece HT, 1 hastada sadece DM mevcutken, 5 hastada hem HT ve hem DM tanısı mevcuttu. Çalışmaya alınan 25 hastada kortizol eksikliği saptanmazken, 2 hastada sekonder hipogonadizm, 2 hastada sekonder hipotiroidi saptandı ve gerekli hormon replasmanları yapıldı.

Çalışmaya alınan hastaların 24'üne transsfenoidal cerrahi (TSC) uygulanırken, 1 hastaya belirgin kitlesi olmadığı için SSA başlandı. TSC uygulanan hastalardan 2'sine takiplerde IGF-1 düzeyleri yüksek seyretmesi üzerine SSA başlandı. Tedaviden 1 yıl sonra yapılan tetkiklerde 16 hastanın 13'ü remisyondaydı.

18 hastada OUAS saptandı (AHİ>5 olan hastalar)(%72). 10 hastada ise AHİ 15'in üzerindeydi (%40). 20 hastada (%80) horlama, 14 hastada insomni (%56), 7 hastada aşırı uykululuk (%28) ve 6 hastada huzursuz bacaklar sendromu (%24) saptandı. Hastaların Epworth uykululuk skalası ortalama 4,56 idi.

4.1.AKROMEGALİ HASTALARI BAZAL VERİLER

Akromegali hastaları ile kontrol grubu arasında sigara kullanımı, yaş, BKİ, vücut yağ oranı, vücut yağ kitlesi ve gövde yağ oranı açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1).

Tablo 1. Akromegali ve kontrol gruplarının sigara kullanımı, vücut kompozisyon analizi açısından karşılaştırılması

	Akromegali (n=25)	Kontrol (n=7)	p değeri
Yaş	42.9±11.5	40.5±5.8	0.469
BKİ	29.9±4.7	29±5.04	0.669
Vücut yağ oranı(%)	23.3±10.9	29.1±8.9	0.212
Vücut yağ kitlesi (kg)	19.2±9.4	24.2±10.9	0.247
Gövde yağ oranı(%)	19.4±9.9	27±2.8	0.071

1-Normal dağılım gösteren grupların değerleri 'ortalama±standart sapma', normal dağılım göstermeyen grupların değerleri 'ortanca(minimum-maksimum)' şeklinde verilmiştir. 2-BKİ:Beden kitle indeksi

Akromegali ve kontrol grubu arasında AKŞ, insülin, HOMA-IR, HbA1c değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Akromegali grubunda total kolesterol ve LDL düzeyi daha düşük bulundu. HDL, TG, sT4, TSH, prolaktin, FSH, LH, östradiol ve bazal kortizol düzeyleri her iki grupta benzerdi. Total testosteron düzeyi akromegali grubunda hasta grubuna göre daha düşük bulundu (Tablo 2).

Tablo 2. Akromegali ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

	Akromegali (n=25)	**Kontrol (n=7)**	**p değeri**
AKŞ(mg/dL)	96.7±24	90.2±17	0.512
Insülin (µU/mL)	16.4(2.6-35.1)	8.8(4.3-24.7)	0.193
HOMA-IR	4±2.8	2.8±2	0.310
HbA1c(%)	5.4(4.2-8.1)	5.3(4.7-7.1)	0.961
TotalKolesterol(mg/dL)	168±40.9	211±30.7	0.017*
HDL(mg/dL)	40.6±11.7	43.5±7.6	0.541
LDL(mg/dL)	101±31.1	137±25.6	0.007*
TG(mg/dL)	116(43-374)	139(70-287)	0.665
ST4(ng/dL)	1.2±0.2	1.10±1.3	0.307
TSH(µIU/mL)	1.2±0.6	1.6±0.5	0.179
PRL(ng/mL)	15.1(3.8-200)	13.4(4.7-22.4)	0.665
FSH(mIU/mL)	6.3(2.08-11.3)	5.3(4.1-85.8)	0.945
LH (mIU/mL)	3.8(0.85-60)	5.7(4-29)	0.127
E2(pg/mL)(Kadın)	27.7(5-317)(n=13)	79.5(5-368)(n=4)	0.627
TotalTestosteron(ng/dL)(Erkek)	273±140(n=12)	512±73.4(n=3)	0.016*
IGF-1(ng/mL)	816(456-2065)	204(59-375)	<0.001*
Kortizol(µg/dL)	12.6±5.3	14.3±4.0	0.434

1-Normal dağılım gösteren grupların değerleri 'ortalama±standart sapma', normal dağılım göstermeyen grupların değerleri 'ortanca(minimum-maksimum)' şeklinde verilmiştir.

LVSÇ açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken LVDÇ, IVS ve PWD akromegali grubunda daha yüksek bulundu. LVEF, mitral E dalgası, mitral A dalgası ve mitral E/A oranı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. AAD değeri akromegali grubunda kontrol grubuna göre daha düşükken KİMK açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Akromegali ve kontrol gruplarının EKO parametrelerinin karşılaştırılması

	Akromegali (n=25)	Kontrol (n=7)	p değeri
LVSÇ (mm)	3.3(2.7-4.9)	3.1(2.6-3.2)	0.057
LVDÇ (mm)	4.9(4.4-6.4)	4.6(4.3-4.8)	0.008*
IVS (mm)	1.1(0.8-1.6)	0.9(0.9-1.1)	0.015*
PWD (mm)	1.1(0.9-1.6)	0.9(0.8-1)	0.001*
LVEF (%)	61.3±4.3	64.5±3.8	0.095
Mitral E dalgası (msn)	0.60±0.13	0.54±0.24	0.418
Mitral A dalgası (msn)	0.60±0.17	0.54±0.20	0.427
Mitral E/A	1.123±0.52	1.121±0.55	0.994
IVRT(msn)	88.1±22.5	72.2±12.1	0.089
KİMK (mm)	0.070(0.040-0.120)	0.065(0.050-0.550)	0.682
AAD (%)	8.9±4.7	18.8±2.1	<0.001*

1-Normal dağılım gösteren grupların değerleri ‘ortalama±standart sapma’, normal dağılım göstermeyen grupların değerleri ‘ortanca(minimum-maksimum)’ şeklinde verilmiştir. 2-Kısaltmalar; LVSÇ: Sol ventrikül sistolik çapı, LVDÇ: Sol ventrikül diyastolik çapı, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PWD: Posterior duvar kalınlığı, LVEF: Ejeksiyon fraksiyonu, IVRT: İzovolümetrik relaksasyon zamanı, KİMK: Karotis intima media kalınlığı, AAD: Akım aracılı dilatasyon

Gruplar arasında sistolik kan basıncı ortalaması, diyastolik kan basıncı ortalaması, OAB, gün içi sistolik kan basıncı ortalamsı, gün içi diyastolik kan basıncı ortalaması, gün içi OAB, gece sistolik kan basıncı ortalaması, gece diyastolik kan basıncı ortalaması ve gece OAB açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 4. Akromegali ve kontrol gruplarının 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

	Akromegali (n=25)	Kontrol (n=7)	p değeri
Sistolik OAB (mmHg)	118±12.2	114±4.2	0.465
Diastol OAB (mmHg)	76.5±8.3	72.5±6	0.286
OAB (mmHg)	95.6±9.6	92±3.7	0.346
Güniçi sistolik OAB (mmHg)	120±119	117±4	0.620
Güniçi diyastolik OAB (mmHg)	78±8.5	74±6.2	0.298
Güniçi OAB (mmHg)	97.4±9.4	94.4±3.4	0.315
Gece sistolik OAB (mmHg)	114±13.9	107±6.9	0.219
Gece diyastolk OAB (mmHg)	71(64-94)	68(59-80)	0.405
Gece OAB (mmHg)	90(81-120)	88(76-95)	0.189

1-Normal dağılım gösteren grupların değerleri 'ortalama±standart sapma', normal dağılım göstermeyen grupların değerleri 'ortanca(minimum-maksimum)' şeklinde verilmiştir. 2-OAB: Ortalama arteryel kan basıncı.

Gruplar arasında ventriküler ekstra atım sayısı, ortalama kalp hızı, minimum kalp hızı, maksimum kalp hızı, pause sayısı, ventriküler tek atım sayısı, ventriküler çift atım sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5. Akromegali ve kontrol gruplarının 24 saatlik saatlik Holter EKG verilerinin karşılaştırılması

	Akromegali (n=25)	Kontrol (n=7)	p değeri
Ventriküler ekstra atım	110(0-17688)	44(5-253)	0.652
Ortalama kalp hızı	81.8±9.2	82.1±10.4	0.947
Minimum kalp hızı	54±6.7	52.2±8.9	0.581
Maksimum kalp hızı	133.8±20.2	137.7±23.4	0.676
Pause sayısı	0(0-47)	0(0-1)	0.772
Ventriküler tek atım	54(0-1950)	41(3-173)	0.702
Ventriküler çift atım	4.5(0-447)	4(0-22)	0.661

1-Normal dağılım gösteren grupların değerleri 'ortalama±standart sapma', normal dağılım göstermeyen grupların değerleri 'ortanca(minimum-maksimum)' şeklinde verilmiştir.

ST akromegali grubunda (%9.1) kontrol grubuna göre (%57) daha düşük oranda bulundu (p=0.018). VT, SVT, VES, pause ve AES açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

4.2.AKROMEGALİ HASTALARI AHİ'YE GÖRE AYRILAN ALT GRUPLARIN VERİLERİ

25 akromegali hastası AHİ'ye göre AHİ<5, AHİ 5-15 ve AHİ>15 olacak şekilde gruplara ayrıldı (Şekil-1). AHİ <5 olan hasta sayısı 7 (%28), AHİ 5-15 olan hasta sayısı 8 (%32), AHİ >15 olan hasta sayısı 10 (%40)'du. Bu gruplardaki hastaların tedavi öncesi verileri kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

AHİ<5 olan hastaların %57,1'i kadın, %42,9'u erkek; AHİ 5-15 arası olan hastaların %25'i kadın, %75'i erkek; AHİ>15 olan hastaların %70'i kadın, %30'u erkekti. Aralarında anlamlı fark yoktu. AHİ<5 olanların %42,9'u, AHİ 5-15 arasında olanların %50'si, AHİ>15 olanların %10'u ve sağlıklı kontrol grubunun %57,1'i sigara kullanmakta idi ve aralarında anlamlı fark yoktu.

AHİ>15 olan grubun yaş ortalaması AHİ<5 ve kontrol grubuna göre daha yüksekti (Tablo 6). BKİ, vücut yağ kitlesi ve gövde yağ oranı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Vücut yağ oranı AHİ>15 grubunda AHİ<5 ve AHİ 5-15 grubuna göre daha yüksek bulundu. AHİ 5-15 grubunda ise kontrol grubuna göre daha düşüktü (Tablo 6).

Tablo 6. AHİ'ye göre oluşturulan akromegali alt gruplarının ve kontrol grubunun yaş ve vücut kompozisyon analizi karşılaştırılması

	AHİ<5 (n=7)	AHİ 5-15 (n=8)	AHİ>15 (n=10)	Kontrol (n=7)	p değeri
Yaş	33.4±5.8	40.3±11.9	51.6±7.7	40.5±5.8	0.001*
BKİ	28.8±3.9	27.5±3.4	32.6±5.2	29±5	0.114
Yağ oranı (%)	19.8±7	17.6±7	30.6±12.4	29.1±8.9	0.024*
Yağ kitlesi (kg)	17.6±6.9	14.5±5.9	24.6±11.2	24.2±10.9	0.101
Gövde yağ oranı(%)	16.2±6.3	16.0±6.9	24.5±12.4	27.0±7.4	0.054

1-Normal dağılım gösteren grupların değerleri 'ortalama±standart sapma', normal dağılım göstermeyen grupların değerleri 'ortanca(minimum-maksimum)' şeklinde verilmiştir. 2-BKİ: Beden kitle indeksi.

İnsülin ve HbA1c açısından AHİ grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. AKŞ AHİ>15 grubunda AHİ<5 e göre daha yüksekti. HOMA-IR düzeyi AHİ 5-15 grubunda AHİ<5, AHİ>15 ve kontrol gruplarına daha yüksekti. Total kolesterol ve LDL düzeyi AHİ>15 grubunda AHİ<5 grubuna göre, kontrol grubunda AHİ 5-15 ve AHİ<5 grubuna göre yüksek saptandı. HDL ve TG açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. sT4 AHİ>15 grubunda AHİ 5-15 grubuna göre yüksekti. Erkeklerde total testosteron AHİ>15 olan grupta kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Diğer bazal hipofiz hormon değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. AHİ'ye göre oluşturulan akromegali alt gruplarının ve kontrol grubunun biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	AHİ<5 (n=7)	AHİ 5-15 (n=8)	AHİ>15 (n=10)	Kontrol (n=7)	p değeri
AKŞ(mg/dL)	79.7±13.1	95±12.1	110.1±29.6	90.2±17	0.037*
İnsulin(µU/mL)	17.2±12.7	28.4±7.8	12.4±11.4	12.2±7.9	0.063
HOMA-IR	3.4±2.7	6.7±2.4	2.2±1.3	2.8±2	0.018*
HbA1c(%)	5.2±0.41	5.7±1.01	5.9±1.42	5.5±0.74	0.631
TotalKolesterol(mg/dL)	138.3±36.4	163.2±31.3	194.9±36.2	211.4±30.7	0.001*
HDL(mg/dL)	43.3±12.7	34.3±8.5	43.8±12.4	43.5±7.6	0.240
LDL(mg/dL)	75.5±26.6	101.1±21.3	118.8±29.9	137.9±25.6	0.001*
TG(mg/dL)	103(43-137)	116(97-230)	116(77-374)	139(70-287)	0.505
ST4(ng/dL)	1.2(0.9-1.4)	1.05(0.8-2)	1.4(1.05-1.7)	1.1(0.9-1.3)	0.034*
TSH(µIU/mL)	1.6(0.8-2.5)	1.4(0.01-2.3)	1.02(0.17-2.4)	1.7(0.6-2.3)	0.189
FSH(mIU/mL)	6.3(2.1-24.2)	4.9(2.1-8.1)	18.9(2-111.3)	5.3(4.1-85.8)	0.139
LH(mIU/mL)	3.9(1.3-20.2)	3.1(1.9-9.7)	7.9(0.8-60)	5.7(4-29.4)	0.104
E2(pg/mL) (Kadın)	112(29.6-317) (n=4)	25.9(25.9-25.9) (n=2)	11.8(5-80.2) (n=7)	79.5(5-368.1) (n=4)	0.183
Total Testosteron(ng/dL)(Erkek)	466(342-535)(n=3)	255(59-375) (n=6)	216(187-217.2)(n=3)	496(448.2-592.4)(n=3)	0.020*
IGF-1(ng/dL)	1038(740.3-2065)	814(533-1117)	715(456-1254)	204(59-375)	<0.001*
Kortizol(µg/dL)	10.8±5.3	13.2±5.5	13.2±5.5	14.3±4	0.642

1-Normal dağılım gösteren grupların değerleri 'ortalama±standart sapma', normal dağılım göstermeyen grupların değerleri 'ortanca(minimum-maksimum)' şeklinde verilmiştir.

Tüm akromegali alt gruplarında IGF-1 düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksekti. Hastaların AHİ'ye göre oluşturduğu 3 grup arasında (AHİ<5, AHİ 5-15, AHİ>15) IGF-1 açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7). Hastaların GH değerleri ile AHİ arasında

korelasyon saptanmazken, IGF-1 ile AHİ arasında negatif korelasyon saptandı (p=0.015, r = -0.480)

LVSÇ, LVDÇ, IVS, LVEF, IVRT, mitral E dalgası, mitral A dalgası ve mitral E/A oranı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. PWD AHİ 5-15 grubunda AHİ>15 ve kontrol grubuna göre artmıştı. KİMK açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken, AAD tüm akromegali alt gruplarında kontrol grubuna göre daha düşüktü (Tablo 8).

Tablo 8. AHİ'ye göre oluşturulan akromegali alt gruplarının ve kontrol grubunun EKO parametrelerinin karşılaştırılması

	AHİ<5 (n=7)	AHİ 5-15 (n=8)	AHİ>15 (n=10)	Kontrol (n=7)	p değeri
LVSÇ (mm)	3.3(2.9-4.9)	3.4(3-4)	3.2(2.7-3.7)	3.1(2.6-3.2)	0.250
LVDÇ (mm)	4.9(4.4-6.4)	4.9(4.8-5.9)	4.8(4.4-5.4)	4.6(4.3-4.8)	0.053
IVS (mm)	1(0.9-1.6)	1.1(1-1.6)	1.1(0.8-1.4)	0.9(0.9-1.1)	0.070
PWD (mm)	1.06±0.17	1.26±0.23	1.03±0.12	0.87±0.07	0.001*
LVEF (%)	62.6±6.7	60.1±3.3	61.3±3.3	64.5±3.8	0.299
MitralE dalgası (msn)	0.63±0.10	0.62±0.15	0.58±0.14	0.54±0.24	0.810
MitralA(msn)	0.50±0.17	0.57±0.21	0.67±0.11	0.54±0.20	0.230
Mitral E/A	1.33±0.29	1.31±0.87	0.88±0.24	1.12±0.55	0.286
IVRT (msn)	89.6±31.2	90±19.7	86.1±20.3	72.2±12.1	0.398
KİMK (mm)	0.066(0.04-0.12)	0.09(0.06-0.12)	0.068(0.057-0.09)	0.065(0.05-0.55)	0.455
AAD (%)	10.5±6.1	7.7±2.9	8.5±4.8	18.8±2.1	<0.001*

1-Normal dağılım gösteren grupların değerleri 'ortalama±standart sapma', normal dağılım göstermeyen grupların değerleri 'ortanca(minimum-maksimum)' şeklinde verilmiştir. 2-Kısaltmalar; LVSÇ: Sol ventrikül sistolik çapı, LVDÇ: Sol ventrikül diyastolik çapı, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PWD: Posterior duvar kalınlığı, LVEF: Ejeksiyon fraksiyonu, IVRT: İzovolümetrik relaksasyon zamanı, KİMK: Karotis intima media kalınlığı, AAD: Akım aracılı dilatasyon.

Akromegali hastaları AHİ<15 ve AHİ>15 şeklinde gruplandırıldığında mitral E/A oranı AHİ>15 olan grupta AHİ<15 olan gruba göre daha düşük bulundu (p=0,048). LVSÇ, LVDÇ, IVS, PWD, LVEF, KİMK ve AAD açısından anlamlı fark saptanmadı.

AHİ grupları arasında sistolik kan basıncı ortalaması, diyastolik kan basıncı ortalaması, OAB, gün içi sistolik kan basıncı ortalaması, gün içi diyastolik kan basıncı ortalaması, gün içi OAB, gece sistolik kan basıncı ortalaması, gece diyastolik kan basıncı ortalaması ve gece OAB açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9. AHİ'ye göre oluşturulan akromegali alt gruplarının ve kontrol grubunun 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

	AHİ<5 (n=7)	AHİ 5-15 (n=8)	AHİ>15 (n=10)	Kontrol (n=7)	p değeri
Sistolik OAB (mmHg)	110.5±14.8	124.3±14.4	114.6±5.6	114.8±4.2	0.216
Diyastolik OAB (mmHg)	71±8.4	78.5±8.9	76.4±8.5	72.5±6	0.488
OAB(mmHg)	89.0+11.3	99.5+11.2	93.8±6.1	92±3.7	0.288
Güniçi sistolik OAB (mmHg)	115±2.12	124.8±13.5	116.8+5	117.8+4	0.461
Güniçi diyastolik OAB (mmHg)	74.5±12	79.6±8.4	78.4±9.2	74.4±6.2	0.654
Güniçi OAB(mmHg)	92.5±16.2	100.3±10.2	96±6.7	94.4±3.4	0.524
Gece sistolik OAB (mmHg)	106±7	122.6±16.3	109.2±8	107.7±6.9	0.094
Gece diyastolik OAB (mmHg)	67.5±4.9	75.6±9.9	72.4±6.5	68±6.8	0.331
Gece OAB (mmHg)	85±5.6	97.1±12.6	89.4±5.8	86.2±6.1	0.151

1-Normal dağılım gösteren grupların değerleri ‘ortalama±standart sapma’, normal dağılım göstermeyen grupların değerleri ‘ortanca(minimum-maksimum)’ şeklinde verilmiştir. 2-OAB: Ortalama arteryel kan basıncı.

Gruplar arasında ventriküler ekstra atım sayısı, ortalama kalp hızı, minimum kalp hızı, maksimum kalp hızı, pause sayısı, ventrikülerer tek atım sayısı, ventriküler çift atım sayıları açısından anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arasında ST, VT, SVT, VES, AES ve pause bulguları açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. AHI’ye göre oluşturulan akromegali alt gruplarının ve kontrol grubunun 24 saatlik Holter EKG verilerinin karşılaştırılması

	AHİ<5 (n=7)	AHİ 5-15 (n=8)	AHİ>15 (n=10)	Kontrol (n=7)	p değeri
Ventriküler ekstra atım	25.5(4-158)	261(0-17698)	69(8-1765)	44(5-253)	0.198
Ortalama kalp hızı	88.5±4	79.4±11	79.3±8.9	82.1±10.4	0.253
Minimum kalp hızı	57.3±3.8	50.8±7.3	54.3±7.1	52.2±8.9	0.414
Maksimum kalp hızı	147.3± 12.3	130.7± 24.6	127.3± 18.3	137.7± 23.4	0.296
Pause sayısı	0(0-0)	0(0-47)	0(0-2)	0(0-1)	0.823
Ventrikuler tek atım	24(0-108)	112(0-1950)	56(7-1156)	41(3-173)	0.240
Ventrikuler çift atım	0.5(0-27)	13(0-447)	5(0-162)	4(0-22)	0.576

1-Normal dağılım gösteren grupların değerleri ‘ortalama±standart sapma’, normal dağılım göstermeyen grupların değerleri ‘ortanca(minimum-maksimum)’ şeklinde verilmiştir.

Uyanıklık sayısı, toplam uyku süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Evre R oranı AHİ>15 grubunda AHİ<5, AHİ 5-15 ve kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Evre N1, N2, N3 oranları, ilk uykudan sonraki uyanıklıkların süresi, uyku latansı, REM uyku latansı, uyku etkinliği, uyanıklık reaksiyonu indeksi ve ortalama O_2 satürasyonu düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Minimum O_2 satürasyonu AHİ>15 grubunda AHİ<5 ve kontrol gruplarına göre, AHİ 5-15 grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü. O_2 satürasyonunun %88’in altında

olduğu süre AHİ>15 grubunda AHİ<5 ve kontrol gruplarına göre artmıştı. Periodik bacak hareketi indeksi, ortalama kalp hızı, minimum kalp hızı ve maksimum kalp hızı açısından gruplar arasında benzerdi (Tablo 11).

Tablo 11. AHI'ye göre oluşturulan akromegali alt gruplarının ve kontrol grubunun PSG verilerinin karşılaştırılması

	AHİ<5 (n=7)	AHİ 5-15 (n=8)	AHİ>15 (n=10)	Kontrol (n=7)	p değeri
Uyanıklık sayısı	19(12-33)	17(9-70)	24,5(2-54)	22(8-32)	0.709
Toplam uyku süresi (dk)	372±42	311±95	313±86	380±42	0.141
İlk uykudan sonraki uyanıklıkların süresi (dk)	32.2±22.6	79.5±66.3	73.7±64.1	35.1±21.1	0.164
Uyku latansı (dk)	14(1.5-62.5)	7.2(5-54)	7(1.5-27)	8.5(6-15.5)	0.783
REM uyku latansı (dk)	156(74-262)	86(7.5-344)	164.7 (0-294.5)	83.5 (40-184)	0.488
Uyku etkinliği (%)	91.5(75-96)	77.1(49.4-98.4)	85.9(36.9-97.5)	90.4(82.4-96.8)	0.519
Evre N1 oranı (%)	7.4±3.7	12.7±8.6	14.2±12.8	7.3±3.3	0.278
Evre N2 oranı (%)	63.2±7.3	52.8±11.8	53.8±11.3	58.8±12.8	0.253
Evre N3 oranı (%)	16.3±9.9	21±12.1	26.3±12.1	16.1±11.9	0.248
Evre R oranı (%)	12.9±5.4	13.2±6.8	5.5±4	16.3±4.2	0.001*
Uyanıklık reaksiyonu indeksi	13.4 (1.4-21)	12.6 (4.3-20)	16.4 (0-49.2)	8 (6.3-15.7)	0.352
Apne Hipopne İndeksi	2.2(0-4.4)	10.9(5-14.1)	33.4(16.2-59.1)	3(0-3.5)	<0.001*
Ortalama O_2 satürasyonu	93.3 (92.1-99)	93.3 (85.3-96.3)	90.5 (77-92.9)	94.8 (92.5-96.6)	0.076
Minimum O_2 satürasyonu	86.8±2.1	82.3±3.5	72.2±12	88.6±2.8	0.002*
≤88 O_2 satürasyonu süresi(dk)	0.8 (0-11.9)	6.1 (0.4-322.8)	80(13.7-399.7)	0.4 (0-17.3)	<0.001*
Periodik bacak hareketi indeksi	0(0-9.8)	0(0-22)	0(0-86.1)	0(0-9.9)	0.566
Ortalama kalp hızı	74±6.4	69.2±10.7	70.5±9.9	65.4±9.3	0.409
Minimum kalp hızı	57.1±12.3	56±8.8	55.7±12.6	53±8.7	0.908
Maksimum kalp hızı	110.2± 13.1	104.8±15.6	101±15.9	102.7±10.1	0.605

1-Normal dağılım gösteren grupların değerleri ‘ortalama±standart sapma’, normal dağılım göstermeyen grupların değerleri ‘ortanca(minimum-maksimum)’ şeklinde verilmiştir.

AHİ<5 olan akromegali hastalarıyla kontrol grubu karşılaştırıldığında PSG verileri her iki grupta benzerdi (Tablo.11).

4.3.AKROMEGALİ HASTALARI TEDAVİ SONRASI 1. YIL VERİLERİ

Tedaviden sonra 1 yılı tamamlanan 16 hastanın tedavi öncesi ve tedaviden 1 yıl sonraki verileri karşılaştırıldı. Tedavi öncesi baş ağrısı olan hasta sayısı 9 iken tedavi sonrası 1. yılda bu sayı 3’tü (p=0.035). Tedavi öncesi 11 hastada artralji varken tedavi sonrası bu sayı 5’ti (p=0.016). Terleme, halsizlik ve sigara kullanımı açısından anlamlı fark yoktu. Hastaların tedavi öncesinde 6’sı prediyabet, 4’ü ise DM idi. 1. yılda yapılan tetkiklerde ise DM tanılı hasta sayısı 5, prediyabet olan hasta sayısı 3’tü ve anlamlı fark saptanmadı.

Tedavi öncesi akromegali hastalarında kortizol eksikliği ve tiroid eksikliği saptanmazken, 1. yılda 1’er hastada saptandı. Gonadal eksiklik ise tedavi öncesi 1 hastada mevcutken, tedavi sonrası ek olarak 1 hastada daha saptandı.

Tedavi öncesinde AHİ<5 olan 5 hastanın 2’sinin tedavi sonrası AHİ 5-15’e yükseldi. Tedavi öncesi AHI 5-15 olan 4 hastanın tedavi sonrası 1 yılda yapılan tetkiklerde AHİ <5 olarak saptandı. AHİ>15 olan 7 hastanın 2’sinin tedavi sonrası AHİ<5 olarak saptanırken, 5’inin AHİ değeri yine 15’in üzerinde idi.

Hastaların yaşam kalitesi tedavi sonrasında artış gösterdi (Tablo 12). BKİ, bel-kalça oranı ve boyun çevresi tedavi öncesi ve sonrasında değişiklik göstermezken, vücut yağ kitlesi ve gövde yağ oranında artış izlendi fakat anlamlı değildi. Vücut yağ oranında ise anlamlı artış saptandı (Tablo 12).

Tablo 12. Akromegali hastalarının tedavi öncesi ve sonrasının yaşam kalitesi skalası ve vücut kompozisyon analizi karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (n=16)	Tedavi sonrası (n=16)	p değeri
Yaşamkalitesi	82.5(49-110)	90(50-110)	0.009*
BKİ	30.9±5.1	30.8±5.2	0.736
Bel çevresi (cm)	101.3±9.9	101.5±11.5	0.925
Kalça çevresi (cm)	108.6±9.5	109.9±10.4	0.383
Belkalçaoranı (cm)	0.93±0.07	0.92±0.06	0.535
Boyun çevresi (cm)	41(35-45)	40(33-46)	0.055
Yağ oranı (%)	24±13	26.7±12.2	0.049*
Yağ kitlesi (kg)	20.5(2.5-39.5)	23.8(5.8-44.3)	0.061
Gövde yağ oranı (%)	20.6±11.9	24.3±10.7	0.054

1-Normal dağılım gösteren grupların değerleri 'ortalama±standart sapma', normal dağılım göstermeyen grupların değerleri 'ortanca(minimum-maksimum)' şeklinde verilmiştir. 2-BKİ: Beden kitle indeksi.

Hastaların tedavi sonrası insülin ve HOMA-IR düzeyinde azalma izlendi. AKŞ ve HbA1c açısından fark saptanmadı. Total kolesterol, LDL ve TG açısından fark saptanmazken HDL düzeyinde artış oldu. IGF-1 ve OGTT'ye GH cevabı tedavi sonrası azalırken diğer bazal hipofiz hormonlarında anlamlı değişiklik saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. Akromegali hastalarının tedavi öncesi ve sonrasının biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (n=16)	Tedavi sonrası (n=16)	p değeri
AKŞ(mg/dL)	94.8±26.1	98.1±28.3	0.526
İnsülin (µU/mL)	18.1±12.7	6.6 ±3.3	0.016*
HOMA-IR	3.6±2.6	1.3±0.6	0.023*
Hba1c	5.4±1	5.8±1.1	0.140
TotalKolesterol(mg/dL)	164±45	173±52	0.163
HDL(mg/dL)	37.2±11.5	44.2±14.9	0.049*
LDL(mg/dL)	100.5±34.3	104.6±39.1	0.376
TG(mg/dL)	129±69	121±66	0.539
sT4(ng/dL)	1.29±0.32	1.27±0.19	0.855
TSH(µIU/mL)	1.32±0.6	1.58±0.9	0.255
PRL(ng/mL)	13.7(3.8-166.9)	11.1(2.04-30.9)	0.175
FSH(mIU/mL)	7.2(2.08-111.3)	5.8(2.73-69.33)	0.669
LH(mIU/mL)	5(0.85-60)	4.7(0.92-41.7)	0.562
E2(pg/mL)	88.3±103	53.4±48	0.350
Totaltestosteron(ng/dL)	278±141	295±161	0.517
IGF-1(ng/dL)	870+277	273+150	<0.001*
Kortizol (µg/dL)	12.8±5.9	16.9±6.8	0.074
OGTTnadir GH(ng/dL)	9.3(2.83-118.9)	0.7(0.01-2.68)	0.005*

1-Normal dağılım gösteren grupların değerleri ‘ortalama±standart sapma’, normal dağılım göstermeyen grupların değerleri ‘ortanca(minimum-maksimum)’ şeklinde verilmiştir.

Akromegali hastalarının tedavi öncesi ve tedaviden sonrası yapılan EKO parametreleri ve 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 14 ve 15).

Tablo 14. Akromegali hastaların tedavi öncesi ve sonrasının EKO parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (n=16)	Tedavi sonrası (n=16)	p değeri
LVSÇ (mm)	3.4±0.5	3.2±0.3	0.352
LVDÇ (mm)	5.0±0.5	4.9±0.3	0.494
IVS (mm)	1.12±0.21	1.05±0.09	0.196
PWD (mm)	1.12±0.17	1.00±0.13	0.059
LVEF (%)	61.3±5.2	61±3.9	0.474
MitralE dalgası (msn)	0.586±0.129	0.647±0.124	0.109
MitralA dalgası (msn)	0.615±0.43	0.585±0.52	1.000
Mitral E/A	1.06±0.35	1.14±0.27	0.169
IVRT (msn)	86±27.5	85.1±19.3	0.894
KİMK (mm)	0.078±0.02	0.073±0.01	0.307
AAD (%)	7.974±3.5	10.696±5.2	0.096

1-Normal dağılım gösteren grupların değerleri 'ortalama±standart sapma', normal dağılım göstermeyen grupların değerleri 'ortanca(minimum-maksimum)' şeklinde verilmiştir. 2-Kısaltmalar; LVSÇ: Sol ventrikül sistolik çapı, LVDÇ: Sol ventrikül diyastolik çapı, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PWD: Posterior duvar kalınlığı, LVEF: Ejeksiyon fraksiyonu, IVRT: İzovolümetrik relaksasyon zamanı, KİMK: Karotis intima media kalınlığı, AAD: Akım aracılı dilatasyon.

Tablo 15. Akromegali hastalarının tedavi öncesi ve sonrasının 24 saatlik ambulatuar kan basıncı sonuçlarının karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (n=16)	Tedavi sonrası (n=16)	p değeri
Sistol OAB (mmHg)	115.2±7.6	120.1±9.3	0.656
Diastol OAB (mmHg)	75.6±9.3	78.2±8.4	0.295
OAB (mmHg)	93.6±7.6	97.8±8.6	0.930
Güniçi sistolik OAB (mmHg)	118±10.1	122±9.8	0.835
Güniçi diyastolik OAB (mmHg)	78±10.5	80.6±8.4	0.721
Güniçi OAB (mmHg)	96.4±9	99.5±8.2	0.949
Gece sistolik OAB (mmHg)	110.8±7.3	114.5±10.4	0.926
Gece diyastolik OAB (mmHg)	71.6±7.2	74.3±11.4	0.075
Gece OAB (mmHg)	89.6±6	92.6±0.3	0.402

1-Normal dağılım gösteren grupların değerleri 'ortalama±standart sapma', normal dağılım göstermeyen grupların değerleri 'ortanca(minimum-maksimum)' şeklinde verilmiştir. 2-OAB: Ortalama arteryel kan basıncı.

Hastaların tedavi sonrası ventriküler ekstra atım sayısı, ortalama kalp hızı, minimum kalp hızı, maksimum kalp hızı, pause, ventriküler tek atım sayısı, ventriküler çift atım sayısında değişiklik izlenmedi (Tablo 16).

Tablo 16. Akromegali hastaların tedavi öncesi ve sonrasının 24 saatlik Holter EKG sonuçlarının karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (n=16)	Tedavi sonrası (n=16)	p değeri
Ventriküler ekstra atım	69(0-2431)	76(20-7860)	0.520
Ortalama kalp hızı	82.6±8.4	79.8±11.8	0.272
Minimum kalp hızı	55.3±7.1	50.3±11.9	0.222
Maksimumkalp hızı	135±17.2	131±17.8	0.359
Pause sayısı	0(0-2)	0(0-3)	1.000
Ventriküler tek atım	44(0-1950)	48(0-2705)	1.000
Ventriküler çift atım	3(0-162)	4(0-797)	0.898

1-Normal dağılım gösteren grupların değerleri 'ortalama±standart sapma', normal dağılım göstermeyen grupların değerleri 'ortanca(minimum-maksimum)' şeklinde verilmiştir.

Tedavi öncesi ve sonrası tüm hastalar sinüs ritmindeydi. ST tedavi öncesi 1 hastada saptanmışken tedavi sonrası bu sayı 4'tü ve anlamlı fark saptanmadı. Ventriküler taşikardi 1 hastada izlenirken tedavi sonrası hiçbir hastada izlenmedi. SVT tedavi öncesi ve sonrası hiçbir hastada yoktu. VES tedavi öncesi 3, tedavi sonrası 1 hastada; AES tedavi öncesi ve sonrasında 1 hastada mevcuttu ve aralarında anlamlı fark saptanmadı. 1 hastada tedavi öncesi ve sonrasında pause izlendi.

Tedavi sonrasında akromegali hastalarında uyanıklık reaksiyonu indeksi değerinde azalma izlendi (Tablo 17). Uyanıklık sayısı, toplam uyku süresi, evre N1, N2, N3, R oranları, ilk uykudan sonraki uyanıklıkların süresi, uyku latansı, REM uyku latansı, uyku etkinliği değerlerinde anlamlı değişiklik izlenmedi. AHİ 1. yılda azalma gösterdi fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ortalama O_2 satürasyonu, minimum O_2 satürasyonu, O_2 satürasyonunun %88'in altında olduğu süre, periodik bacak hareketi indeksi değerleri açısından tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı değişiklik saptanmadı. Ortalama kalp hızı ve maksimumu kalp hızında azalma saptanırken, minimum kalp hızı sayısında anlamlı değişiklik olmadı. Epworth uykululuk skalasında azalma saptandı (Tablo 17).

Tablo 17. Akromegali hastalarının tedavi öncesi ve sonrasının PSG sonuçlarının karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (n=16)	Tedavi sonrası (n=16)	p değeri
Uyanıklık sayısı	23.5±17.1	26.1±14.9	0.539
Toplam uyku süresi(dk)	320±88	356±52	0.123
İlk uykudan sonraki uyanıklıkların süresi (dk)	63.7±65.6	50.1±30.3	0.327
Uyku latansı (dk)	13.8±13.6	9.5±9.5	0.341
REM uyku latansı (dk)	142.1±84	123±71	0.579
Uyku etkinliği (%)	79.8±79.5	85.7±8.4	0.193
Evre N1 oranı (%)	11.7(6-15.4)	8.2(5.8-13.1)	0.298
Evre N2 oranı (%)	59.1±9	55.9±10.4	0.368
Evre N3 oranı (%)	17.8±10.7	22.9±8.2	0.212
Evre R oranı (%)	9.4±7.3	11.5±6.6	0.321
Uyanıklık reaksiyonu indeksi	15.6(1.4-43.8)	11.4(2.2-21.3)	0.025*
Apne hipopne indeksi	20.6±19.2	14.8±19.5	0.065
Ortalama O_2 satürasyonu(%)	92.1±4.6	92.2±2.7	0.848
Minimum O_2 satürasyonu(%)	78.6±12.1	80.6±12.5	0.053
≤88 O_2 satürasyonu süresi(dk)	12.8(0-373.9)	4.2(0-453.4)	0.934
Periodik bacak hareketi indeksi	0(0-86.1)	0(0-31.3)	0.563
Ortalama kalp hızı	71.8±9.5	63.3±10.3	0.002*
Minimum kalp hızı	59(26-75)	53.5(38-70)	0.051
Maksimum kalp hızı	105(85-136)	92(65-115)	0.002*
EPWORTH	4.56±3.8	2.5±2.3	0.030*

1-Normal dağılım gösteren grupların değerleri ‘ortalama±standart sapma’, normal dağılım göstermeyen grupların değerleri ‘ortanca(minimum-maksimum)’ şeklinde verilmiştir.

Tedavi öncesi ve sonrasında horlama, insomni, aşırı uykululuk, huzursuz bacaklar sendromuna sahip hasta sayıları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

4.4.PLASEBO VE CPAP TEDAVİ GRUPLARI ARASI DEĞERLENDİRME

Tedaviden sonra 1 yılı tamamlanan 16 hastadan AHİ>15 olan 7 hasta plasebo (n=4) ve CPAP tedavisi alan hastalar olarak (n=3) iki gruba ayrıldı. Gruplar kardiyolojik parametreler ve uyku parametreleri açısından değerlendirildi.

Tedavi öncesi mitral A dalgası CPAP grubunda plasebo grubuna göre daha uzundu. Tedavi sonrasında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Tedavi öncesi AAD değerleri açısından 2 grup karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmezken tedavi sonrasında CPAP grubunda plasebo grubuna göre yüksek bulundu. LVSÇ, LVDÇ, IVS, LVEF, mitral E dalgası, mitral A dalgası, mitral E/A oranı ve KİMK açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18. Plasebo ve CPAP gruplarının tedavi öncesi-sonrası EKO verilerinin karşılaştırılması

	Plasebo (n=4)	CPAP (n=3)	p1 değeri	Plasebo 1.yıl (n=4)	CPAP 1.yıl (n=3)	p2 değeri
LVSÇ (mm)	3.3(2.7-3.7)	3.1(3-3.6)	0.857	3.4(3-3.6)	2.9(2.7-3.2)	0.770
LVDÇ(mm)	4.9(4.5-5.4)	4.7(4.4-5.2)	0.480	5(4.7-5.4)	4.4(4.1-4.9)	0.770
IVS (mm)	1.1(0.9-1.4)	1.1(0.8-1.2)	0.471	1.0(0.9-1.2)	1(1-1.1)	1.000
LVEF (%)	61.2(57.6)	59(59-61)	0.368	60(59-62)	61(58-64)	0.857
MitralE dalgası(msn)	0.55(0.46-0.85)	0.47(0.37-0.71)	0.480	0.60(0.54-0.87)	0.5(0.42-0.64)	0.289
MitralA dalgası(msn)	0.61(0.5-0.71)	0.78(0.71-0.83)	0.050*	0.69(0.53-0.76)	0.6(0.4-0.62)	0.157
Mitral E/A	1.006(0.76-1.2)	0.662(0.47-0.86)	0.290	1.008(0.76-1.17)	0.833(0.68-1.6)	0.927
KİMK (mm)	0.065(0.060-0.080)	0.073(0.057-0.090)	0.724	0.085 (0.07-0.1)	0.067(0.060-0.074)	0.770
AAD (%)	8.69 (2.8-10.1)	10.7(3.9-12.8)	0.289	8.5 (4.9-10.1)	14.9(12-15.1)	0.034*

1-p1 değeri: plasebo ve CPAP gruplarının tedavi öncesi karşılaştırılmasına ait p değeri 2-p2 değeri plasebo grubu tedavi sonrası ve CPAP grubu tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılmasına ait p değeri 3-Normal dağılım gösteren grupların değerleri 'ortalama±standart sapma', normal dağılım göstermeyen grupların değerleri 'ortanca(minimum-maksimum)' şeklinde verilmiştir. 4-Kısaltmalar; LVSÇ: Sol ventrikül sistolik çapı, LVDÇ: Sol ventrikül diyastolik çapı, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, LVEF: Ejeksiyon fraksiyonu, KİMK: Karotis intima media kalınlığı, AAD: Akım aracılı dilatasyon.

Plasebo gruplarının tedavi öncesi-sonrası ve CPAP gruplarınn tedavi öncesi-sonrası değerlendirildiğinde LVSÇ, LVDÇ, IVS, LVEF, mitral E dalgası, mitral A dalgası, mitral E/A oranı, KİMK, AAD açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında maksimum kalp hızı açısından tedavi öncesinde anlamlı fark saptanmazken, tedavi sonrasında plasebo grubunun maksimum kalp hızı CPAP grubuna göre daha yüksekti. Ventriküler ekstra atım sayısı, ortalama kalp hızı, minimum kalp hızı, pause sayısı, ventriküler tek atım sayısı, ventriküler çift atım sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 19).

Tablo 19. Plasebo ve CPAP gruplarının tedavi öncesi-sonrası 24 saatlik Holter EKG verilerinin karşılaştırılması

	Plasebo (n=4)	CPAP (n=3)	P1 değeri	Plasebo1.yıl (n=4)	CPAP 1.yıl (n=3)	p2 değeri
Ventriküler ekstar atım	32 (25-133)	69 (8-1765)	0.827	30 (20-787)	36 (27-1343)	0.513
Ortalama kalp hızı	82 (67-93)	86 (73-88)	0.827	85 (83-99)	73 (55-84)	0.127
Minimum kalp hızı	56 (46-58)	61 (50-67)	0.275	54 (43-73)	50 (40-64)	0.513
Maksimum kalp hızı	122 (122-147)	120 (116-166)	0.507	145 (131-147)	122 (92-127)	0.050*
Pause sayısı	0(0-0)	0(0-2)	0.317	0(0-0)	0(0-3)	0.317
Ventriküler tek atım	17(16-94)	56 (7-1156)	0.827	20 (16-259)	30 (25-585)	0.275
Ventriküler çift atım	1(0-7)	5(0-162)	0.658	4(2-90)	3(1-157)	0.827

1-p1 değeri: plasebo ve CPAP gruplarının tedavi öncesi karşılaştırılmasına ait p değeri 2-p2 değeri plasebo grubu tedavi sonrası ve CPAP grubu tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılmasına ait p değeri 3-Normal dağılım gösteren grupların değerleri 'ortalama±standart sapma', normal dağılım göstermeyen grupların değerleri 'ortanca(minimum-maksimum)' şeklinde verilmiştir.

Plasebo gruplarının tedavi öncesi-sonrası ve CPAP gruplarınn tedavi öncesi-sonrası değerlendirildiğinde ventriküler ekstra atım sayısı, ortalama kalp hızı, minimum kalp hızı,

pause sayısı, ventriküler tek atım sayısı, ventriküler çift atım sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında ilk uykudan sonraki uyanıklıkların süresi açısından tedavi öncesi anlamlı fark saptanmazken tedavi sonrası plasebo grubunun ilk uykudan sonraki uyanıklıklarının toplam süresi CPAP grubuna göre daha azdı. Diğer PSG verileri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 20).

Tablo 20. Placebo ve CPAP gruplarının tedavi öncesi-sonrası PSG verilerinin karşılaştırılması

	Plasebo (n=4)	CPAP (n=3)	p1 değeri	Plasebo 1.yıl (n=4)	CPAP 1.yıl (n=3)	p2 değeri
Uyanıklık sayısı	21.5(2-54)	25(7-30)	0.724	22(18-59)	32(31-33)	0.289
Toplam uyku süresi (dk)	333 (319-370)	197 (137-378)	0.480	360 (345-440)	280 (278-408)	0.289
İlk uykudan sonraki uyanıklıkların süresi (dk)	44.9 (4.5-57.5)	124 (6.5-219)	0.289	37.7 (31.5-61)	80 (73-119)	0.032*
Uyku latansı (dk)	6 (4.5-27)	16.5 (3.5-25.5)	1.000	6.2 (5.5-17.5)	7.5 (6-21.5)	0.285
REM uyku latansı (dk)	143(0-229)	175(64-243)	0.480	157(112-250)	160(0-180)	0.480
Uyku etkinliği (%)	86 (79-97)	56.9 (36.9-97.4)	0.289	90.1 (81.8-90.5)	73.3 (69.2-83.5)	0.077
Evre N1 oranı (%)	16.6 (1.1-45.7)	10.9 (4.5-12.4)	0.400	12.6 (4.3-20)	9.2 (7-15.7)	0.857
Evre N2 oranı (%)	56.5 (37.9-60.7)	65.8 (58.3-71.9)	0.114	55.2 (50.4-64.4)	69.6 (45.7-74.7)	0.629
Evre N3 oranı (%)	19.7 (12.2-41.2)	18.9 (14.4-33.1)	1.000	22.2 (12.3-27.5)	16.2 (12.6-29.4)	1.000
Evre R oranı (%)	2.9(0-9.6)	2.9(2.8-4.1)	1.000	8.3(7.1-17.3)	9,3(0-10,8)	1.000
Uyanıklık reaksiyonu indeksi	24 (5-43)	16.6 (6.8-49.2)	1.000	13.3 (3.6-21.3)	16.5 (12.5-17)	0.480
Apne Hipopne İndeksi	37.8 (23.2-50.8)	35.5 (31.4-59.1)	0.480	33.1 (0.9-61.6)	29.8 (0.2-41.9)	0.480
Ortalama O_2 Satürasyonu(%)	91.1 (90.4-92.7)	89.4 (77-91.7)	0.289	90.9 (90.5-92.9)	89.9 (84.1-91.6)	0.289
Minimum O_2 Satürasyonu(%)	70.5 (55-86)	71 (50-80)	0.724	72.5 (51-90)	75 (55-86)	0.858
≤88 O_2 satürasyonu süresi(dk)	66 (13-86)	164 (44-373)	0.289	65 (0-112)	139 (28-453)	0.289
Periodik bacak hareketi indeksi	3.5 (0-86.1)	0 (0-0.4)	0.435	0 (0-14.2)	0 (0-0)	0.386
Ortalama kalp hızı	70(63-82)	77(54-88)	0.724	67.5(47-78)	62(55-80)	0.858
Minimum kalp hızı	58(53-63)	63(26-75)	0.593	54.5(42-66)	52(49-70)	0.724
Maksimum kalp hızı	101.5 (85-114)	110 (97-136)	0.480	100.5 (65-107)	88 (72-98)	0.480
EPWORTH	8(4-10)	2(0-12)	0.480	5(1-8)	1(1-4)	0.185

1-p1 değeri: plasebo ve CPAP gruplarının tedavi öncesi karşılaştırılmasına ait p değeri 2-p2 değeri plasebo grubu tedavi sonrası ve CPAP grubu tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılmasına ait p değeri3-Normal dağılım gösteren grupların değerleri 'ortalama±standart sapma', normal dağılım göstermeyen grupların değerleri 'ortanca(minimum-maksimum)' şeklinde verilmiştir.

Plasebo grubunun tedavi öncesi-sonrası ve CPAP grubunun tedavi öncesi-sonrası PSG verileri karşılaştırıldığında uyanıklık sayısı, toplam uyku süresi, evre R oranı her iki grupta da artış gösterdi. İlk uykudan sonraki uyanıklıkların toplam süresi her iki grupta da azaldı. REM uyku latansı plasebo grubunda artarken, CPAP grubunda geriledi. Uyku etkinliği her iki grupta da yükseldi. AHİ, ortalama kalp hızı ve maksimum kalp hızı her iki grupta da azaldı. Epworth uykululuk skalası her iki grupta da tedavi sonrasında azalma gösterdi. Tüm bu veriler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Horlama, aşırı uykululuk, huzursuz bacaklar sendromu açısından CPAP ve plasebo grupları arasında tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı fark izlenmezken, insomni açısından tedavi sonrası 1. yılda gruplar arasında anlamlı fark saptandı (p=0.029). Tedavi sonrasında CPAP tedavisi alan hastaların tamamında insomni saptanırken plasebo hastalarında saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada akromegali hastalarında OUAS prevalansı %72 olarak bulundu. AHİ <5 olan hasta sayısı 7 (%28), AHİ 5-15 olan hasta sayısı 8 (%32), AHİ >15 olan hasta sayısı 10 (%40)'du. Daha önce yayınlanan birçok çalışmada akromegali hastalarında OUAS prevalansının %19 ile 81 arasında değiştiği saptanmıştır. 2012'de Hernandez-Gordillo ve ark. 35 akromegali tanılı hasta ile yaptığı çalışmada AHİ<5 olan hasta sayısı 1 (%2.8), AHİ 5-15 olan hasta sayısı 7 (%20), AHİ>15 olan hasta sayısı 27 (%77.1) olarak saptanmıştır (61). Akromegali hastalarında sol ventrikül hipertrofisini gösteren IVS ve PWD değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek, endotel fonksiyonunu gösteren AAD değerleri ile total ve LDL kolesterol değerleri daha düşük bulundu. Diğer metabolik ve kardiyak parametrelerde belirgin fark saptanmadı. AHİ'ye göre oluşturulan gruplarda ise AHİ'si yüksek olan grupta vücut yağ oranı, AKŞ, total ve LDL kolesterol düzeyleri diğer gruplara göre daha yüksek bulundu. Bunun dışında kardiyak ve endotel fonksiyon göstergelerinde alt gruplarda belirgin fak izlenmedi. Akromegali tedavisi sonrası insülin direncinde azalma, yaşam kalitesi ve vücut yağ oranında artma izlenirken; uykuda uyanıklık reaksiyonu indeksi, ortalama ve maksimum kalp hızı ve Epworth uykululuk skalasında azalma saptandı. OUAS'ı olup CPAP tedavisi alan grupta tedavi sonrası AAD değerleri plasebo grubuna göre daha yüksekti.

Bu çalışmada vücut yağ oranı, vücut yağ kitlesi ve gövde yağ oranı akromegali ve kontrol grubunda benzerdi. Vücut yağ oranında tedaviden sonra anlamlı artış izlendi. Bunun

azalan GH düzeyi ile ilişkili olduğu düşünüldü. Lin ve ark. 2012'de 76 akromegali hastası ile yaptığı çalışmada GH eksikliği olan, GH düzeyi yeterli olan ve aktif akromegalisi olan hastalar değerlendirilmiş ve GH eksikliği olan hastalarda total vücut yağı daha fazla bulunmuştur (62). 2015'te Reyes-Vidal ve ark. 23 akromegali hastası ile yaptığı çalışmada viseral ve subkutan yağ dokusunun aktif akromegali hastalarında daha düşük olduğu bulunmuştur. Tedaviden sonra GH, IGF-1 düzeyinin azalmasıyla da arttığı saptanmıştır (63). Çalışmamızda vücut yağ oranı AHİ>15 olan grupta AHİ<5 ve AHİ 5-15 olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. Daha önce OUAS ile artmış vücut yağı arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (64,65). Bu sonuçlar akromegalide eşlik eden OUAS'ın GH'nin vücut yağ oranını azaltan etkisini ortadan kaldırdığını düşündürmektedir.

Bu çalışmada AKŞ, açlık insülin düzeyi, HbA1c ve HOMA-IR açısından akromegali hastaları ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı. Hastaların tedavi sonrası AKŞ ve HbA1c düzeyinde anlamlı değişme olmazken insülin ve HOMA-IR düzeyinde anlamlı azalma izlendi. Akromegalinin glikoz toleransını bozduğu ve HOMA-IR'nin IGF-1 ile korele olduğu bilinmektedir (66). Akromegali tedavisiyle beraber AKŞ, HOMA-IR ve HbA1c düzeylerinin azaldığı da daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (67,68). Bu çalışmada AKŞ AHİ>15 olan grupta diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. HOMA-IR ise AHİ 5-15 olan grupta diğer gruplara göre daha yüksek saptanmıştır. OUAS'ın DM için risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (69,70). Bu durum OUAS'ın akromegalideki glikoz toleransını olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir.

Total kolesterol ve LDL düzeyi akromegali hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Hastaların tedaviden 1 yıl sonraki değerlerinde HDL düzeyinde anlamlı artış izlendi. Daha önce yapılan çalışmalar akromegalide total kolesterol, LDL ve TG düzeylerinin daha düşük olduğunu gösterirken (62); tedavi sonrası lipid profilinin değişmediğini (67), LDL'nin azalıp HDL'nin arttığını gösteren çalışmalar da vardır (68). Total kolesterol düzeyi AHİ düzeyine göre oluşturan gruplarda AHİ<5 grubunda AHİ>15 ve kontrol grubuna göre, AHİ 5-15 grubunda ise kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Literatürde OUAS'ın lipid profilini olumsuz etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (72,73). Bu sonuçlar akromegali hastalarında GH etkisiyle total kolesterolün

daha düşük olduğunu ancak eşlik eden OUAS varlığında bu etkinin azaldığını düşündürmektedir.

Akromegalili erkek hastalarda total testosteron normal sınırlar içinde olduğu halde kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Tedaviyle bir miktar artış olmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Akromegalinin gonadal fonksiyonları olumsuz etkileyebileceği ve IGF-1'in düşmesinin total testosteronu arttırabileceği Colao ve ark. tarafından gösterilmiştir (74). Dong ve ark. 2015'te 116 kişi ile yaptığı çalışmada AHİ ile total testosteron arasında korelasyon izlenmemiştir (75). Çalışmamızda AHİ'ye göre ayrılan alt gruplar değerlendirildiğinde AHİ>15 olan erkeklerin total testosteron düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Ancak AHİ'ye göre oluşturulan alt grupların kendi aralarında fark saptanmamıştır. Bu durumun gruplardaki erkek sayılarının az olması ile ilişkili olabileceği ve daha fazla hasta içeren çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşünülmüştür.

Akromegali hastalarında beklendiği gibi IGF-1 düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksekti. IGF-1 düzeyi açısından AHİ grupları arasında fark saptanmadı. Hastaların GH düzeyi ile AHİ arasında korelasyon izlenmezken IGF-1 düzeyi ile AHİ arasında negatif korelasyon saptandı. Literatürde akromegali hastalarında bu konuyla ilişkili az sayıda çalışma mevcuttur. Perez ve ark. 2004'te 17 hasta ile yaptığı çalışmada GH düzeyi ile AHİ arasında korelasyon izlenmemiştir (76). Tsoi ve ark. 2015'te 50 akromegali hastası ile yaptığı bir başka çalışmada GH düzeyi ile AHİ arasında korelasyon saptanmazken, uykuda solunum bozuklukları şiddeti ile IGF-1 arasında pozitif yönde ilişki bulunmuştur (77). Akromegali olmayan OUAS'lı hastalarda yapılan çalışmalarda IGF-1 ile AHİ arasında negatif korelasyon saptanmıştır (71,78). Bu durum OUAS'ın GH ve IGF-1 salınımı üzerine olan negatif etkilerinden kaynaklanabilir. Bu çalışmadaki AHİ ile IGF-1 arasındaki negatif ilişki OUAS'ın ikincil bir etkisi olarak yorumlanabilir.

Hastaların yaşam kalitesi skalasının (AcroQol) tedavi ile değişimi değerlendirildiğinde tedavi sonrasında anlamlı olarak yükselme izlendi. Rowles ve ark. akromegali tanılı 80 hastada yaptıkları çalışmada ortalama AcroQoL puanının biyokimyasal hastalık kontrolünden etkilenmediği gösterilmiştir (79). Yapılan başka bir çalışmada 6 aylık medikal tedavi öncesi ve sonrası bakılan AcroQoL puanı ortalamasının yükseldiği gösterilmiş fakat GH ve IGF-1 değerlerinden etkilenmediği, akromegali tanılı hastaların

tümünde yaşam kalitesinin bozulduğu fakat tedavi ile hastalık kontrolünden bağımsız olarak yaşam kalitesinin arttığı gösterilmiştir (80).

LVEF kalbin kasılma gücünü gösterir. IVS ve PWD artışı ise sol ventrikül hipertirofisini gösteren bulgulardır. Uzamış IVRT diyastolik fonksiyon bozukluğunu göstermektedir. Bu çalışmada IVS ve PWD akromegali grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanırken, LVEF akromegali ve kontrol grubunda benzerdi. Hastaların tedavi sonrası EKO verilerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi. Daha önce yapılan çalışmalarda akromegali hastalarının daha düşük LVEF'ye sahip olduğu (81) ve tedavi ile LVEF'te düzelme izlendiği bildirilmiştir (81,82). Arıkan ve ark. 2010'da 22 akromegali ve 26 kontrol grubunu karşılaştırarak yaptığı çalışmada LVDÇ, IVS değerleri akromegali grubunda daha yüksek saptanmıştır (83). Özbey ve ark. 1997'de yayınladıkları çalışmada 11 akromegali ve 16 kontrol grubu karşılaştırılmış ve IVS ve PWD hasta grubunda artmış olarak saptanırken, IVRT hasta grubunda daha uzun bulunmuştur (84). Bu veriler akromegali hastalarında sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik fonksiyon sıklığının artmış olduğunu destekler niteliktedir.

Mitral E/A oranı sol ventrikül hızlı doluş/geç doluş oranını gösterir. Sağlıklı insanlarda bu değer 1'in üzerindedir. Bu oranın azalması diyastolik fonksiyon bozukluğunu göstermektedir. Çalışmamızda akromegali ve kontrol grubunun mitral E/A oranı benzerken, hastaların tedavi sonrası E/A değerlerinde değişiklik saptanmadı. Yapılan farklı çalışmalarda mitral E/A oranının akromegali hastalarında daha düşük olduğu (85) ve tedavi ile bu oranda anlamlı artış sağlandığı gösterilmiştir (86,87). Bu çalışmada mitral E/A oranı AHİ>15 olan grupta AHİ<15 olan hasta grubuna göre daha düşüktü. Daha önce akromegali hastalarında OUAS ile mitral E/A ilişkisinin incelendiği çalışma mevcut değildir. Akromegali olmayan OUAS'lı hastalarla yapılan araştırmalarda yüksek AHİ'ye sahip hastalarda mitral E/A oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir (88,89). OUAS'lı hastalarda kardiyovasküler sistemin olumsuz etkilendiği bilinmektedir. Bu çalışmada akromegali hastalarında AHİ ve dolayısıyla OUAS sıklığının artmasıyla kardiyovasküler patolojilerin ve özellikle diyastolik fonksiyon bozukluğu riskinin arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte OUAS'lı akromegali hastalarıyla yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KİMK ve AAD endotel fonksiyonun değerlendirilmesinde önemli ölçümlerdir. Sağlıklı insanlarda yapılan çalışmalarda, kardiyovasküler riski önleyebilmesi için AAD değerinin %10'un üzerinde olması gerektiği bulunmuştur (90). Bu değerin azalması endotel disfonksiyonunun önemli bir göstergesidir. KİMK ateroskleroz ve endotel fonksiyon değerlendirmesinde kullanılan önemli bir parametredir. 1mm'nin üzerindeki KİMK değerlerinin ateroskleroz için risk oluşturduğu artan KİMK ile KAH riskinin de arttığı bilinmektedir. Bu çalışmada KİMK akromegali ve kontrol grubunda benzerken, AAD akromegali grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü. KİMK ve AAD açısından akromegali hastalarının oluşturduğu AHİ grupları arasında fark yoktu. Tedavi sonrası KİMK ve AAD değerleri tedavi öncesi ile benzerdi. Literatürde akromegali hastalarında AAD ve KİMK ile endotel fonksiyon değerlendirilmesini araştıran çalışmalar mevcuttur. Özkan ve ark. 2015'te yaptığı çalışmada akromegali hastalarının daha yüksek KİMK ve daha düşük AAD değerine sahip olduğu saptanmıştır (91). Yine akromegali hastalarının daha yüksek KİMK değerlerine sahip olduğunu gösteren çalışmalar çoğunluktadır (92,93,94). Bunun yanında akromegali hastaları ile kontrol grubunun benzer KİMK'ye sahip olduğu çalışmalar da mevcuttur (95,96). Tedavi sonrası KİMK değerinin incelendiği çalışmalar değerlendirildiğinde; Sakai ve ark . yaptığı çalışmada akromegali hastalarında tedavi sonrası KİMK'de değişiklik izlenmezken (68); Colao ve ark. 2002'de 24 akromegali hastası ile yaptığı çalışmada tedavi sonrası KİMK'de anlamlı azalma izlenmiştir (97). Yapılan çalışmalarda akromegali hastalarının genel olarak daha düşük AAD değerine sahip olduğu bildirilmiştir (91,98,99). Aktif ve remisyonda olan akromegali hastaları değerlendirildiğinde aktif akromegali hastalarının remisyonda olanlara göre daha düşük AAD değerlerine sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (93,100). Sakai ve ark. yaptığı çalışmada akromegali hastalarının tedavi sonrası AAD değerlerinde artış saptanmıştır (68). OUAS'ın tek başına endotel fonksiyon ile ilişkisi değerlendirildiğinde OUAS'ın endotel disfonksiyonunu arttırdığını gösteren farklı çalışmalar mevcuttur (101-103). Akdağ ve ark. 116 OUAS'lı hasta ile yaptığı çalışmada OUAS grubunda AAD daha düşük KİMK daha yüksek saptanmıştır (104). Bu çalışmada KİMK değeri akromegali ve kontrol grubunda benzer saptanırken, akromegali hastalarının tedavi sonrası değerlendirmesinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Sonuç olarak akromegalide KİMK artmakta, AAD azalmaktadır. Hem akromegali hem de OUAS'lı hastalarda endotel fonksiyonun genel olarak bozulduğu, akromegali hastalarında OUAS varlığının endotel disfonksiyonu riskini daha da arttırdığı söylenebilir

Bu çalışmada 24 saatlik Holter EKG verileri değerlendirildiğinde ventriküler ekstra atım sayıları, ortalama kalp hızı, minimum kalp hızı, maksimum kalp hızı akromegali ile kontrol grubunda ve hastaların tedavi sonrası 1. yılında benzerdi. Literatürde akromegali hastalarında kalp hızının daha yüksek olduğunu (105) ve tedavi ile anlamlı düzelme izlendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (106). Twardowski ve ark. 2001'de yaptığı çalışmada 28 akromegali hastası ve kontrol grupları (20 hipertansif, 20 normotansif) karşılaştırılmıştır. Ventriküler ekstra atım akromegalik hastaların %65'inde saptanırken sıklığı ve şiddetinin kontrol gruplarına göre anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (107). Ancak çalışmamızda ritm ile ilgili belirgin fark saptanmamıştır.

Bu çalışmada ortalama arteryel kan basıncı, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı ölçümleri akromegali ve kontrol grupları arasında benzerdi. Hastaların tedavi sonrası değerlerinde değişiklik izlenmedi. Akromegali hastalarının AHİ grupları arasında fark yoktu. Yapılan çalışmalarda akromegali hastalarının daha yüksek sistolik kan basıncına sahip olduğu (95) ve tedavi ile anlamlı azalma saptandığı bildirilmiştir (108). Fedrizzi ve ark. 2011'de 44 aktif akromegali hastası ile yaptığı çalışmada IGF-1 ile sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (109). Akromegali hastalarında kan basıncı yüksekliği beklenen bir tablodur. Daha önce yapılan bu çalışmalarda genel olarak hastalarda beklendiği gibi sistolik ve diyastolik kan basıncı yüksek saptanırken çalışmamızda bu anlamda fark tespit edilmemiştir. Bu durum çalışmaya alınan 25 hastanın 9'unda ek hastalık olarak HT bulunması ve bu sırada hastaların antihipertansif tedavisi altında olması ile açıklanabilir.

Bu çalışmada CPAP tedavisi alan 3 OUAS hastası ile plasebo ile takip edilen 4 OUAS hastası kardiyovasküler fonksiyon açısından karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ekokardiyografik değerlendirmede mitral A dalgası CPAP grubunda plasebo grubuna göre daha uzunken tedavi sonrası değerlendirmede benzerdi. Mitral A dalgasındaki bu düzelme ile ilişkili olarak CPAP grubunun tedavi sonrası mitral E/A değerinde de artış izlendi. Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürde OUAS tanılı akromegali hastalarında mevcut hastalığın medikal ya da cerrahi tedavisine ek olarak OUAS için verilen CPAP tedavisinin kardiyovasküler sistem üzerine etkisini araştıran çalışma mevcut değildir. Chazan ve ark. 1995'te yayınlanan çalışmasında 22 OUAS hastası CPAP tedavisi sonrası değerlendirildiğinde mitral E/A değerinde anlamlı artış saptanmıştır

(110). Bu sonuçlar OUAS'lı akromegali hastalarında CPAP tedavisiyle azalan hipokseminin diyastolik fonksiyon üzerindeki olumlu etkisini göstermektedir.

Akromegali hastalarında AAD tedavi öncesi gruplar arasında benzerken, 1 yıl sonra yapılan değerlendirmede CPAP grubunda plasebo grubuna göre daha yüksek bulundu. KİMK tedavi sonrası CPAP grubunda azalma, plasebo grubunda artış gösterse de sonuçlar anlamlı değildi. Bu durumun hasta sayısının az olması ile de ilişkili olabileceği düşünüldü. OUAS'lı hastalarda CPAP tedavisi ile AAD'de anlamlı düzelmelerin saptandığı çalışmalar çoğunluktadır (111,112,113). Schwarz ve ark. 2015'te yayınlanan ve 245 OUAS'lı hasta ile yapılan çalışmasında CPAP tedavisi sonrası AAD'de anlamlı artış saptanırken CPAP tedavisinin endotel fonksiyonu üzerine olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir (114). Tulmaç ve ark. 2012'de yayınlanan çalışmasında CPAP tedavisi sonrası OUAS hastalarının AAD değerinde anlamlı artış saptanırken, kalp hızında da anlamlı azalma görülmüştür (115). CPAP tedavisinin OUAS'lı hastalarda kalbin kasılma gücünü arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (116). Bu çalışmalarla birlikte OUAS'lı hastalarda CPAP tedavisinin AAD ölçümü ile endotel fonksiyonu düzeltici etkisi olduğu saptanmıştır. Fakat buna benzer çalışmalar akromegali hastalarında mevcut değildir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlarla ilk defa OUAS tanılı akromegali hastalarında hastalık tedavisine ek olarak verilen CPAP tedavisinin kardiyovasküler sistem ve endotel fonksiyon üzerine olumlu etkisi olduğu görülmüştür.

Akromegali hastalarında OUAS beklenen bir klinik tablodur. Bununla birlikte hastalarda uyku kalitesinin azalması beklenmektedir. Bu çalışmada PSG verileri ile akromegali hastalarının OUAS durumu ve uyku kaliteleri değerlendirildi. OUAS uyku yapısını değiştirdiği için bu çalışmada OUAS'ı olmayan akromegali hastaları ile (AHİ<5 olan akromegali hastaları) kontrol grubu karşılaştırıldı. AHİ<5 olan akromegali hastalarının ortalama evre N1 oranı %7.4, evre N2 oranı %63.2, evre N3 oranı %16.3, evre R oranı %12.9 saptanırken değerler kontrol grubu ile benzerdi. Akromegali grubunun tedavi sonrası evre N1 ve N2 oranında ılımlı azalma, evre R oranında ise ılımlı bir artış mevcuttu. Fakat bulgular anlamlı değildi. GH salınımının uykunun nonREM 3 evresinde (yavaş dalga uykusu) arttığı bilinmektedir. Hastalardaki GH düzeyi azalması ile birlikte nonREM evre oranının da azalması ve evre R oranının artması GH ile uyku evreleri arasındaki bu ilişkiyi desteklemektedir.

Bu çalışmada AHİ beklendiği gibi hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Tedavi sonrası azalma gösterse de anlamlı değildi. Daha önce akromegali hastalarında AHİ'nin tedaviyle azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (117,67). Bunun yanında Blanco Pérez ve ark. 2004'te 17 akromegali hastası ile yaptığı çalışmada AHİ'nin 10'un üzerinde olması ile hormonal aktivite arasında korelasyon saptanmamıştır (118).

Akromegali hastalarında uykuda O_2 satürasyonunun %88'in altında olduğu süre kontrol grubuna göre daha fazlaydı. Minimum O_2 satürasyonu AHİ >15 olan akromegali grubunda AHİ<5 ve kontrol grubuna göre; AHİ 5-15 olan grupta da kontrol grubuna göre daha düşüktü. O_2 satürasyonunun %88'in altında olan süre ise AHİ>15 olan akromegali grubunda AHİ<5 ve kontrol grubuna göre daha fazlaydı. Bu sonuçlar AHİ ve O_2 satürasyonu arasındaki negatif ilişkiyi doğrulamaktadır. Hastaların tedavi sonrası değerlendirmesinde uyanıklık sayısı, ilk uyku başladıktan sonra uyanıklıkların süresi, O_2 satürasyonunun %88'in altında olduğu süre, uyanıklık reaksiyonu indeksi, uyku latansı ve REM uyku latansında azalma; evre R oranı, toplam uyku süresi, uyku etkinliğinde artma saptanmasına rağmen bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildi. Uykuda ortalama kalp hızı ve maksimum kalp hızında ise tedavi sonrasında anlamlı azalma izlendi. Epworth uykululuk skalasında tedaviyle anlamlı düzelme görüldü. Chemla ve ark. 2014'te yayınlanan çalışmasında 16 yeni tanılı akromegali hastası tedavi sonrası PSG ile değerlendirilmiş ve tedavi sonrası polisomnografik indekslerde anlamlı değişiklik izlenmezken gece kalp hızı değerlendirildiğinde tedavi sonrası artmış parasempatik ve azalmış sempatik modülasyon gözlenmiştir (119). Sakai ve ark. 2013'te yayınlanan çalışmasında 6 uykuda solunum bozukluğu olan akromegali tanılı hasta tedavi sonrası değerlendirilmiş ve PSG indekslerinde anlamlı fark izlenmemiştir (120). Sonuç olarak akromegali tedavisiyle uyku kalitesindeki bu kısmi düzelmenin kardiyovasküler sistem ve endotel fonksiyonlara olumlu katkıda bulunduğu düşünülmüştür.

Akromegali tedavisi sonrası CPAP tedavisi alan 3 OUAS hastası ile plasebo ile takip edilen 4 OUAS hastasının PSG verileri karşılaştırıldığında her iki grupta toplam uyku süresi, evre R oranı, uyku etkinliği, minimum O_2 satürasyonu hafif artarken; ilk uykudan sonraki uyanıklıkların süresi, uyanıklık reaksiyonu indeksi, AHİ, O_2 satürasyonunun %88'in altında olduğu süre, kalp hızı, Epworth uykululuk skalasında yine hafif bir azalma izlendi. Uyku latansı plasebo grubunda ılımlı artış gösterirken, CPAP grubunda hafif azaldı. REM uyku latansı ise plasebo grubunda hafif artarken, CPAP grubunda hafif

azalma gösterdi. Literatürde akromegali hastalarında hastalık tedavisine ek olarak verilen CPAP tedavisinin karşılaştırıldığı çalışma mevcut değildir. Akkoyunlu ve ark. 2013'te yayınladıkları çalışmada uykuda solunum bozukluğu olan 14 aktif akromegali tanılı hasta, hastalık kontrolü sonrası 6 ay CPAP tedavisi almış ve yeniden PSG ile değerlendirilmiştir. CPAP tedavisi sonrasında AHİ'de anlamlı azalma, minimum O_2 satürasyonunda anlamlı artış izlenmiştir (121). Ancak bu çalışmada CPAP dışında bir tedavi grubu olmadığından CPAP'ın etkisi tam olarak değerlendirilememiştir. Çalışmamızda akromegali tedavisiyle uyku kalitesinin genel olarak düzelme gösterdiği ancak CPAP tedavisinin polisomnografik değerlendirmede ek olarak bir katkı sağlamadığı gözlenmiştir. Bu durum tedavi gruplarındaki hasta sayılarının az olmasıyla ilişkili olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1.Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 42,92 idi ve kadın ve erkek sayısı benzerdi. 4 hastada HT, 1 hastada DM, 5 hastada her iki hastalık mevcuttu. 24 hastaya TSC uygulandı. Tedavi sonrası değerlendirilen 16 hastadan 13'ü remisyonda idi.

2.Akromegali hastalarında OUAS (AHİ>5 olan hastalar) prevalansı %72 olarak bulundu. 25 akromegali hastasından AHİ <5 olan hasta sayısı 7 (%28), AHİ 5-15 olan hasta sayısı 8 (%32), AHİ >15 olan hasta sayısı 10 (%40) olarak saptandı.

3.Tedavi öncesinde AHİ<5 olan 5 hastanın 2'sinin tedavi sonrası AHİ 5-15'e yükseldi. Tedavi öncesi AHI 5-15 olan 4 hastanın tedavi sonrası 1. yılda yapılan tetkiklerde AHİ <5 olarak saptandı. AHİ>15 olan 7 hastanın 2'sinin tedavi sonrası AHİ<5 olarak saptanırken, 5'inin AHİ değeri yine 15'in üzerinde idi.

4.Akromegali tedavisi sonrası yaşam kalitesi skalasında anlamlı düzelme görüldü.

5.Total kolesterol ve LDL düzeyi akromegali hastalarında kontrol grubuna göre daha düşüktü. AHİ'ye göre oluşturulan gruplarda ise AHİ>15 olan grupta AHİ<5 olan gruba göre daha yüksek bulundu. Tedavi sonrası lipidlerde değişiklik olmadı.

6.Vücut yağ oranı akromegali ve kontrol grubunda benzerken, akromegali hastalarında tedavi sonrası artış gösterdi. AHİ>15 olan akromegali grubunda vücut yağ oranı AHİ<5 ve AHİ 5-15 olan gruplara göre daha yüksek bulundu.

7.Akromegali hastalarında AKŞ, HOMA-IR ve HbA1c açısından kontrol grubuna göre fark saptanmazken; AKŞ, AHİ>15 olan hastalarda AHİ<5 olan hastalara göre daha

yüksek bulundu. Tedavi sonrası akromegali hastalarında insülin ve HOMA-IR düzeyinde azalma saptandı.

8.Akromegalili erkek hastalarda total testosteron düzeyi daha düşük saptandı. Bu durumun OUAS varlığı ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

9.AHİ akromegali hastalarında daha yüksekti. Yine hastalarda uykuda hipoksemi riski daha fazlaydı. Hastalık tedavisi sonrası PSG'de kalp hızında düzelme görüldü. Yine tedaviyle Epworth uykululuk skalasında düzelme saptandı. Hastaların uyku kalitesinde tedaviyle ılımlı düzelme olduğu görüldü.

10.Akromegali ve OUAS'ın kardiyovasküler sistem ile ilişkisi bilinse de akromegali hastalarında OUAS'ın CPAP ile tedavisi sonrası kardiyovasküler sistem ve endotel disfonksiyonuna olan etkisi açık değildir. Literatürde daha önce bununla ilgili çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda CPAP tedavisi verilen hastaların mitral A dalgası, maksimum kalp hızı ve AAD düzeylerinde düzelme görülmesi CPAP tedavisinin hipoksemiyi düzelterek kardiyovasküler sistem ve endotel disfonksiyonu üzerine olumlu etkisini göstermiştir.

KAYNAKLAR

1.Burrows GN WG, Rewcastle NB, Holgate RC, Kovacs K: Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in unselected autopsy series. New England Journal of Medicine 1981; 304:156-158.

2.Molitch ME, Russell EJ: The pituitary "incidentaloma". Ann Intern Med 1990; 112(12):925-931.

3. Anat BS, Shlomo M. Acromegaly. Endocrinol Metab Clin N Am 2008; 37:101.

4. Melmed S: Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. J Clin Invest 2003; 112(11):1603-1618.

5. Landis CA, Masters SB, Spada A, Pace AM, Bourne HR, Vallar L. GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. Nature 1989; 340(6236):692-696.

6. Leontiou CA, Gueorguiev M, van der Spuy J, et al. The role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in familial and sporadic pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(6):2390-2401.

7. Daly AF, Vanbellinghen JF, Khoo SK, et al: Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas: analysis in 73 families. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(5):1891-1896.

8. Lugo G, Pena L, Cordido F. Int J Endocrinol. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly, Epub ahead of print 2012

9. Melmed S. Medical Progress: Acromegaly. N Engl J Med. 2006; 355:2558

10.Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group, J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2730.

11. TEMD Hipofiz Çalışma Grubu. Akromegali. Hipofiz hastalıkları tanı tedavi ve izlem kılavuzu, genişletilmiş ve güncelletirilmiş 5. Baskı, 18, 2011

12. Guinto G, Abdo M, Zepeda E, Arechiga N, Mercado M. Acromegaly: Role of Surgery in the Therapeutic Armamentarium. Int J Endocrinol, Epubahead of print, 2012 20

13. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of Cabergoline in Acromegaly: A Meta-Analysis. J ClinEndocrinolMetab 2011; 96:1327,

14. Guidelines for Acromegaly Management: An Update J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:1509.

15. Chiodini PG, Liuzzi A, Botalla L, Cremascoli G, Silvestrini F. Inhibitoryeffect of dopaminergicstimulation on GH release in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 1974; 38:200.

16. Spada A, Sartorio A, Bassetti M, Pezzo G, Giannattasio G. In vitro effect of dopamine on growth hormone (GH) release from human GH-secreting pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 1982; 55:734.

17. Freda PU, Katznelson L, Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:4465.

18. Frohman LA, Bonert V. Pituitary tumor enlargement in two patients with acromegaly during pegvisomant therapy. Pituitary 2007; 10:283.

19. Parkinson C, Burman P, Messig M, Trainer PJ. Gender, body weight, disease activity and previous radiotherapy influence the response to pegvisomant. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:190.

20. Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, et al. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. Eur J Endocrinol 2007; 156:75.

21. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, et al. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-termresults in 128 patients followed in a single center. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(10):3779-3785.

22. Langsenlehner T, Stiegler C, Quehenberger F, et al. Long-termfollow-up of patients with pituitary macroadenomas after postoperative radiation therapy: analysis of tumor control and functional outcome. Strahlenther Onkol 2007; 183(5):241247

23. Vik-Mo EO, Oksnes M, Pedersen PH, et al. Gamma knife stereotacti cradiosurgery for acromegaly. Eur J Endocrinol 2007; 157(3):255-263.

24. Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, et al. Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: a 4-year follow-upstudy. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(7):3105-3112.

25.Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long- term outcome for obstruktive sleep apnea syndrome patients: mortality. Chest. 1988; 94(12): 1200-4.

26. International Classification of Sleep Disorders. Obstructive Sleep Apnea, Adults. 3. Edition. 2014.

27. Budhiraja R, Budhiraja P, Quan SF. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disorders. Respir Care. 2010; 55:1322–32.

28. Pamidi S, Aronsohn RS, Tasali E. Obstructive sleep apnea: role in the risk and severity of diabetes. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010; 24:703–15.

29. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc 2008; 5:136–43.

30. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993; 328:1230–5.

31. Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. J Appl Physiol 2005; 99:1592–9.

32. Loredo JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Effect of continuous positive airway pressure vs placebo continuous positive airway pressure on sleep quality in obstructive sleep apnea. Chest. 1999; 116(6):1545-9.

33. Ziegler MG, Mills PJ, Loredo JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Effect of continuous positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. Chest. 2001; 120(3):887-93.

34. Barbé F, Mayoralas LR, Duran J, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness. a randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2001; 134(11):1015-23.

35. Dimsdale JE, Loredo JS, Profant J. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure : a placebo trial. Hypertension. 2000; 35(1 Pt 1):144-7

36. Engleman HM, Martin SE, Kingshott RN, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ. Randomised placebo controlled trial of daytime function after continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. Thorax. 1998; 53(5):341-5.

37. Henke KG, Grady JJ, Kuna ST. Effect of nasal continuous positive airway pressure on neuropsychological function in sleep apnea-hypopnea syndrome. A randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163(4):911-7.

38.Faccenda, JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomized Placebo-controlled Trial of Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure in the Sleep Apnea–Hypopnea Syndrome. Am. J Respir Crit Care Med. 2001; 163(2):344-8

39.Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med. 2000. 11;342(19):1378-84.

40.Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study.Sleep Heart Health Study. JAMA. 2000. 12;283(14):1829-36.

41.McNicholas WT, Bonsigore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. Eur Respir J. 2007; 29(1):156-78.

42.McNicholas WT. Cardiovascular outcomes of CPAP therapy in obstructive sleep apnea syndrome. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2007; 293(4):R1666-70.

43. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. Am J Cardiol 1983;52:490-4.

44.Kawana F, Kasai T, Maeno K, et al. Atrioventricular block during the phasic events of REM sleep in a patient with severe obstructive sleep apnea syndrome. heart 2004;90:347-52.

45. Arias MA, Garcia F, Fernandez AA, et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function. Eur Respir J. 2002; 20:1239-124.

46. Nieto FJ, Young TB, LindBk, et al. Association of sleep disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. JAMA. 2000; 283:1829-36.

47. Ursavaş A, Ege E. Obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases. Anadolu Kardiyol Derg. 2003;3:150-5.

48. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. Chest. 1996;109:659-63.

49. Andreas S, Schulz R, Werner GS, Kreuzer H. Prevalance of obstructive sleep apnea in patients with coronary artery disease. Coron Artery Dis. 1996;7:541-5.

50. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, et al. Day time pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Am Rev Respir Dis. 1988;138:345-9.

51. Bady E, Achkar A, Pascal S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnea syndrome. Thorax. 2000;55:934-9.

52. Aono J, Nobuoka S, Nagashima J, et al. Heart failure in three patients with acromegaly: echocardiographic assessment. Intern Med. 1998;37:599-603.

53. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, et al. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. Medicine. 1994;73:233-40.

54. Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea ML, et al. Prevalance of hypertension in acromegalic patients: clinical measurement versus 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Clin Endocrinol. 1998;48:149-52.

55. Strauch G, Vallotton MB, Touitou Y. The renin-angiotensin-aldosterone system in normotensive and hypertensive patients with acromegaly. N Engl J Med. 1972;287:795-9.

56. Özbey N, Öncül A, Buğra Z, et al. Acromegalic cardiomyopathy: evaluation of the left ventricular diastolic function in the subclinical stage. J Endocrinol Invest. 1997; 20:305-11.

57. Baldelli R, Ferretti E, Jaffrain-Rea ML, et al. Cardiac effects of slow release lanreotide, a slow-release somatostatin analog, in acromegalic patients. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:527-32.

58. Lombardi G, Colao A, Ferone D, et al. Effect of growth hormone cardiac function. HormRes 1997;48:38-42.

59. Coretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the international brachial artery reactivity taskforce. J Am Coll Cardiol. 2002; 39:257-265

60. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111-1115

61. Hernández-Gordillo D, Ortega-Gómez Mdel R, Galicia-Polo L, et al. Sleep apnea in patients with acromegaly. Frequency, characterization and positive pressure titration. Open Respir Med J. 2012; 6:28-33.

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

63. Reyes-Vidal CM, Mojahed H, Shen W, et al. Adipose Tissue Redistribution and Ectopic Lipid Deposition in Active Acromegaly and Effects of Surgical Treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100(8):2946-55

64. Bozkurt NC, Beysel S, Karbek B, Unsal İO, Cakir E, Delibasi T. Visceral Obesity Mediates the Association Between Metabolic Syndrome and Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Metab Syndr Relat Disord. 2016; 14(4):217-21.

65. Arens R, Sin S, Nandalike K et al. Upper airway structure and body fat composition in obese children with obstructive sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 15;183(6):782-7.

66. Mori K, Iwasaki Y, Kawasaki-Ogita Y, et al. Improvement of insulin resistance following transsphenoidal surgery in patients with acromegaly: correlation with serum IGF-I levels. J Endocrinol Invest. 2013; 36(10):853-9.

67.Sze L, Schmid C, Bloch KE, Bernays R, Brändle M. Effect of transsphenoidal surgery on sleep apnoea in acromegaly. Eur J Endocrinol. 2007; 156(3):321-9.

68. Sakai H, Tsuchiya K, Nakayama C, et al. Improvement of endothelial dysfunction in acromegaly after transsphenoidal surgery. Endocr J. 2008;55(5):853-9.

69.Silva L, Cunha D, Lopes J et al. Co-morbidities and sleep apnoea severity. A study in a cohort of Portuguese patients. Rev Neurol. 2016; 16;62(10):433-438.

70.Keskin A, Ünalacak M, Bilge U, Yildiz P, Güler S, Selçuk EB, Bilgin M. Effects of Sleep Disorders on Hemoglobin A1c Levels in Type 2 Diabetic Patients. Chin Med J (Engl). 2015; 20;128(24):3292-7.

71.Izumi S, Ribeiro-Filho FF, Carneiro G, Togeiro SM, Tufik S, Zanella MT. IGF-1 Levels are Inversely Associated With Metabolic Syndrome in Obstructive Sleep Apnea. J Clin Sleep Med. 2016; 15;12(4):487-93

72.Li J, Zhang Y, Wang J et al. Association between serum lipoprotein lipase level and dyslipidemia in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2014; 18;94(6):403-7.

73.Basoglu OK, Sarac F, Sarac S, Uluer H, Yilmaz C. Metabolic syndrome, insulin resistance, fibrinogen, homocysteine, leptin, and C-reactive protein in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. Ann Thorac Med. 2011; 6(3):120-5.

74.Colao A, De Rosa M, Pivonello R, et al. Short-term suppression of GH and IGF-I levels improves gonadal function and sperm parameters in men with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(9):4193-7

75.Dong JQ, Chen X, Xiao Y, Zhang R, Niu X, Kong WJ. Serum sex hormone levels in different severity of male adult obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in East Asians. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2015; 35(4):553-7.

76.Blanco Pérez JJ, Blanco-Ramos MA, Zamarrón Sanz C, Souto Fernández A, Mato Mato A, Lamela López J. Acromegaly and sleep apnea. Arch Bronconeumol. 2004; 40(8):355-9.

77.Tsoi UA, Sviryaev IuV, Korostovtseva LS, et al. Clinical features of obstructive sleep apnea syndrome in patients with acromegaly. Ter Arkh. 2015; 87(4):47-52

78. Ursavas A, Karadag M, Ilcol YO, et al. Low level of IGF-1 in obesity may be related to obstructive sleep apnea syndrome. Lung. 2007; 185(5):309-14

79.Rowles SV, Prieto L, Badia X, Shalet SM, Webb SM, Trainer PJ. Quality of life (QOL) in patients with acromegaly is severely impaired: use of a novel measure of QOL: acromegaly quality of life questionnaire. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(6):3337-41.

80.Webb SM. Quality of life in acromegaly. Neuroendocrinology. 2006; 83(3-4):224-9.

81.Kuhn E, Maione L, Bouchachi A, et al. Long-term effects of pegvisomant on comorbidities in patients with acromegaly: a retrospective single-center study. Eur J Endocrinol. 2015; 173(5):693-702.

82. Colao A, Marzullo P, Cuocolo A, et al. Reversal of acromegalic cardiomyopathy in young but not in middle-aged patients after 12 months of treatment with the depot long-acting somatostatin analogue octreotide. Clin Endocrinol (Oxf). 2003; 58(2):169-76

83. Arikan S, Bahceci M, Tuzcu A, Gokalp D. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in newly diagnosed acromegaly. J Endocrinol Invest. 2010; 33(8):571-5.

84.Ozbey N, Oncül A, Buğra Z, et al. Acromegalic cardiomyopathy: evaluation of the left ventricular diastolic function in the subclinical stage. J Endocrinol Invest. 1997; 20(6):305-11.

85. Colao A, Pivonello R, Grasso LF, et al. Determinants of cardiac disease in newly diagnosed patients with acromegaly: results of a 10 year survey study. Eur J

Endocrinol. 2011; 165(5):713-21

86.Lombardi G, Colao A, Marzullo P, Biondi B, Palmieri E, Fazio S. Improvement of left ventricular hypertrophy and arrhythmias after lanreotide-induced GH and IGF-I

decrease inacromegaly. A prospective multi-center study. J Endocrinol Invest. 2002; 25(11):971-6

87. Bruch C, Herrmann B, Schmermund A, Bartel T, Mann K, Erbel R. Impact of disease activity on left ventricular performance in patients with acromegaly. Am Heart J. 2002; 144(3):538-43.

88.Imai Y, Tanaka N, Usui Y, et al. Severe obstructive sleep apnea increases left atrial volume independently of left ventricular diastolic impairment. Sleep Breath. 2015; 19(4):1249-55

89.Chen YL, Su MC, Liu WH, Wang CC, Lin MC, Chen MC. Influence and predicting variables of obstructive sleep apnea on cardiac function and remodeling in patients without congestive heart failure. J Clin Sleep Med. 2014; 15;10(1):57-64

90.Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, et al. Late prognostic value of FMD in the brachial artery of patients with chest pain Am J Cardiol. 2000; 86:207-210.

91.Ozkan C, Altinova AE, Cerit ET, et al. Markers of early atherosclerosis, oxidative stress and inflammation in patients with acromegaly. Pituitary. 2015. 2015; 18(5):621-9

92.De Martino MC, Auriemma RS, Brevetti G, et al. The treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on vascular structure and function in patients resistant to somatostatin analogues. J Endocrinol Invest. 2010; 33(9):663-70

93.Colao A, Spiezia S, Cerbone G, et al. Increased arterial intima-media thickness by B-M mode echodoppler ultrasonography in acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 2001; 54(4):515-24

94.Kartal I, Oflaz H, Pamukçu B, et al. Investigation of early atherosclerotic changes in acromegalic patients. Int J Clin Pract. 2010; 64(1):39-44.

95.Paisley AN, Banerjee M, Rezai M, et al. Changes in arterial stiffness but not carotid intimal thickness in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(5):1486-92.

96.Topsakal S, Akin F, Turgut S, Yaylali GF, Herek D, Ayada C. Relationship of apelin, procalcitonin, and fetuin-A concentrations with carotid intima-media thickness inacromegaly. Ann Clin Biochem. 2015; 52(Pt 4):456-61

97. Colao A, Marzullo P, Lombardi G. Effect of a six-month treatment with lanreotide on cardiovascular risk factors and arterial intima-media thickness in patients with acromegaly. Eur J Endocrinol. 2002; 146(3):303-9.

98.Baykan M, Erem C, Gedikli O, et al. Impairment in flow-mediated vasodilatation of the brachial artery in acromegaly, Med Princ Pract. 2009; 18(3):228-32

99.Brevetti G, Marzullo P, Silvestro A, et al. Early vascular alterations in acromegaly, J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(7):3174-9

100. Auriemma RS, Pivonello R, De Martino MC, et al. Treatment with GH receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac arrhythmias, Eur J Endocrinol. 2012; 10;168(1):15-22

101.Kanbay A, Kaya E, Büyükoğlan H et al. Correlation between pentraxin-3 and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome. Ann Thorac Med. 2015; 10(3):199-203.

102.Zhang L, Zhuang JH, Peng H, Huang J, Huang LQ, Zhao ZX. Correlation between endothelial dysfunction, Rho-associated protein kinase activity, C-reactive protein and obstructive sleep apnoea syndrome in male patients. J Int Med Res. 2012;40(6):2183-90.

103. Del Ben M, Fabiani M, Loffredo L et al. Oxidative stress mediated arterial dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea and the effect of continuous positive airway pressure treatment. BMC Pulm Med. 2012; 2312:36.

104.Akdag S, Akyol A, Cakmak HA et al. A Novel Echocardiographic Method for Assessing Arterial Stiffness in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Korean Circ J. 2015 Nov;45(6):500-9.

105.Colao A, Pivonello R, Spinelli L, et al. A retrospective analysis on biochemical parameters, cardiovascular risk and cardiomyopathy in elderly acromegalic patients, J Endocrinol Invest. 2007, 30(6):497-506.

106.Colao A, Pivonello R, Galderisi M, et al. Impact of treating acromegaly first with surgery or somatostatin analogs on cardiomyopathy, J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(7):2639-46

107.Twardowski R, Mandecki T, Mizia-Stec K, Jastrzebska-Maj E, Szymański L. Left and right ventricular function in acromegalic patients, Pol Arch Med Wewn. 2001; 106(2):669-74.

108.Reyes-Vidal C, Fernandez JC, Bruce JN, et al. Prospective study of surgical treatment of acromegaly: effects on ghrelin, weight, adiposity, and markers of CV risk, J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99(11):4124-32.

109.Fedrizzi D, Rodrigues TC, Costenaro F, Scalco R, Czepielewski MA. Hypertension-related factors in patients with active and inactive acromegaly, Arq Bras Endocrinol Metabol. 2011; 55(7):468-74.

110.Chazan R, Najniger MJ, Przybyłowski T, Pfejfer DL, Droszcz W. Effect continuous positive airway pressure (CPAP) on left ventricular diastolic function in patients with obstructive sleep apnea syndrome OSAS. Pol Arch Med Wewn. 1995; 94(1):8-13

111.Panoutsopoulos A, Kallianos A, Kostopoulos K, et al. Effect of CPAP treatment on endothelial function and plasma CRP levels in patients with sleep apnea. Med Sci Monit. 2012; 18(12):CR747-51.

112.Bayram NA, Ciftci B, Keles T, et al. Endothelial function in normotensive men with obstructive sleep apnea before and 6 months after CPAP treatment. Sleep. 2009; 32(10):1257-63.

113.Oyama J, Nagatomo D, Yoshioka G, et al. The relationship between neutrophil to lymphocyte ratio, endothelial function, and severity in patients with obstructive sleep apnea. J Cardiol. 2016; 67(3):295-302.

114.Schwarz EI, Puhan MA, Schlatzer C, Stradling JR, Kohler M. Effect of CPAP therapy on endothelial function in obstructive sleep apnoea: A systematic review and meta-analysis. Respirology. 2015; 20(6):889-95.

115.Tulmaç M, Tireli E, Ebinç H, et al. Effect of overnight nasal continuous positive airway pressure treatment on the endothelial function in patients with obstructive sleep apnea. Anadolu Kardiyol Derg 2012; 12(7):560-5.

116.Butt M, Dwivedi G, Shantsila A, Khair OA, Lip GY. Left ventricular systolic and diastolic function in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy. Circ Heart Fail. 2012; 1;5(2):226-33

117.Ip MS, Tan KC, Peh WC, Lam KS. Effect of Sandostatin LAR on sleep apnoea in acromegaly: correlation with computerized tomographic cephalometry and hormonal activity. Clin Endocrinol (Oxf). 2001; 55(4):477-83

118.Blanco Pérez JJ, Blanco-Ramos MA, Zamarrón Sanz C, Souto Fernández A, Mato Mato A, Lamela López J. Acromegaly and sleep apnea. Arch Bronconeumol. 2004; 40(8):355-9.

119.Chemla D, Attal P, Maione L, et al. Impact of successful treatment of acromegaly on overnight heart rate variability and sleep apnea. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99(8):2925-31

120.Sakai A, Toga H, Tachibana O, Miwa T. Assessment of treatment effect for acromegaly with sleep disordered breathing. Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. 2013; 116(5):612-8

121. Akkoyunlu ME, Ilhan MM, Bayram M, et al. Does hormonal control obviate positive airway pressure therapy in acromegaly with sleep-disordered breathing? Respir Med. 2013; 107(11):1803-9.

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Hatice DOĞAN KESİM'e ait **Akromegali Hastalarında Uyku Bozuklukları ve Endotelyal Disfonksiyon İlişkisinin Araştırılması** adlı çalışma, jürimiz tarafından **İç Hastalıkları** Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

İmza

Danışman : Doç. Dr. Züleyha Cihan ÖZDAMAR KARACA .....

Üye : Prof. Dr. Fatih TANRIVERDİ .....

Üye : Doç. Dr. Erkan ÇAĞLAR .....