

TC
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SHEEHAN SENDROMLU HASTALARDA ENDOTEL
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ
ve
GROWTH HORMON DIŞI HORMON REPLASMAN
TEDAVİSİNİN ENDOTEL FONKSİYONLARINA ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Semir PAŞA

Diyarbakır
2006

**TC
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SHEEHAN SENDROMLU HASTALARDA ENDOTEL
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ
ve
GROWTH HORMON DIŞI HORMON REPLASMAN
TEDAVİSİNİN ENDOTEL FONKSİYONLARINA ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Mithat BAHÇECİ

Dr. Semir PAŞA

Diyarbakır

2006

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlığı eğitimim süresince yetişmemde büyük emekleri olan saygıdeğer hocalarım; Rektörümüz Sayın Prof Dr Fikri Canoruç'a, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof Dr Ekrem Müftüoğlu'na, Tez hocam Sayın Prof Dr Mithat Bahçeci'ye, Sayın Prof Dr Bünyamin Işıkoğlu'na, Sayın Prof Dr Halil Değertekin'e, Sayın Prof Dr Vedat Göral'a, Sayın Prof Dr M. Emin Yılmaz'a, Sayın Prof Dr Orhan Yazanel'e, Sayın Prof Dr Orhan Ayyıldız'a, Sayın Doç Dr Abdurrahman Işıkdogan'a, Sayın Doç Dr Mehmet Dursun'a, Sayın Doç Dr Kendal Yalçın'a, Sayın Doç Dr Alparslan Tuzcu'ya, Sayın Yrd Doç Dr Dede Şit'e, Sayın Yrd Doç Dr Şerif Yılmaz'a, Sayın Yrd Doç Dr Abdullah Altıntaş'a, Sayın Yrd Doç Dr Ramazan Danış'a, Sayın Yrd Doç Dr Şenay Arıkan'a ve Sayın Yrd Doç Dr Kadim Bayan'a teşekkür ederim.

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerinden yararlandığım Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı öğretim üyelerine, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasına katkıda bulunan Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Yrd Doç Dr Hatice Öztürkmen Akay'a ve Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi'ne Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Yrd Doç Dr Cemil Tümer'e teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, İç Hastalıkları A.D. çalışanlarına ve gerek eğitimimin gerekse tezimin hazırlanışının her aşamasında desteğini esirgemeyen sevgili eşim Şule'ye, her zaman yanımda olduklarını bildiğim aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1- KISALTMALAR	6
2- ŞEKİLLER DİZİNİ	8
3- TABLOLAR DİZİNİ	9
4- ÖZET	10
5 –SUMMARY	12
6- GİRİŞ VE AMAÇ	14
7- GENEL BİLGİLER	15
7.1. Sheehan Sendromu	15
7.1.1. Giriş	15
7.1.2. Patofizyoloji	15
7.1.3. Klinik Özellikleri	18
7.1.4. Tanı	21
7.1.5. Tedavi	22
7.2. Endotel Fonksiyon Bozukluğu ve Nitrik Oksid	23
7.2.1. Endotel	23
7.2.2. Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör (EDRF)	24
7.2.3. İndüklenebilen Nitrik Oksid Sentaz ve Endotel Fonksiyonları	26
7.2.4. Hiperkolesterolemi Ateroskleroz ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu	26
7.2.5. Hiperhomosisteinemi ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu	27
7.2.6. Hipertansiyon ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu	27
7.2.7. Yaş ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu	28
7.2.8. İlaçlar ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu	28
7.2.9. Sigara ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu	28
7.2.10. Beslenme ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu	29
7.2.11. Endokrinolojik Hastalıklar ve Endotel	30
7.2.11.1. Diyabetes Mellitus ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu	30
7.2.11.2. Obezite, İnsülin Rezistansı ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu	30
7.2.11.3. Polikistik Over Sendromu ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu	31
7.2.11.4. Akromegali Endotel ve Fonksiyon Bozukluğu	31
7.2.11.5. Hipopitüitarizm ve Fonksiyon Bozukluğu	32

7.2.11.6. Cushing Sendromu ve Fonksiyon Bozukluğu	32
7.2.11.7. Tiroid Hastalıkları ve Fonksiyon Bozukluğu	32
7.2.11.8. Primer Hiperparatiroidi ve Fonksiyon Bozukluğu	33
7.2.11.9. Östrojen Eksikliği ve Fonksiyon Bozukluğu	34
7.2.11.10. Osteoporoz ve Fonksiyon Bozukluğu	34
7.2.12. Endotel Fonksiyon Bozukluklarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Tanı Yöntemleri	35
7.2.13. Endotel Fonksiyon Bozukluğunun Tedavisi	38
8- OLGULAR ve YÖNTEM	40
9- BULGULAR	44
10- TARTIŞMA	50
11- SONUÇ	54
12- KAYNAKLAR	56

1-KISALTMALAR

ACEI	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ACh	Asetil Kolin
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ADP	Adenozin Di Fosfat
AGE	İleri Glikasyon Son ürünleri
ARB	Anjiyotensin-II Reseptör Blokeri
BB	Beta Bloker
BT	Bilgisayarlı Tomografi
cGMP	Siklik Guanozin Mono Fosfat
CRH	Kortikotropin Releasing Hormon
CRP	C-Reaktif Protein
DI	Diyabetes İnsipidus
DIC	Dissemine İntravasküler Koagulasyon
DM	Diyabetes Mellitus
ED	Endotel Disfonksiyonu
EDHF	Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör
EDRF	Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör
FAD	Flavin Adenin Dinükleotid
FMD	Akım Aracılı Dilatasyon (Flow Mediated Dilatation)
FMN	Flavin Mono Nükleotid
FSH	Folikül Stimüle edici Hormon
GH	Growth Hormon
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
IgA	İmmünglobulin A
ICAM -1	İntrasellüler Adhezyon Molekülü-1
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
KKB	Kalsiyum Kanal Blokeri

KKY	Konjestif Kalp Yetersizliği
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LH	Luteinize edici Hormon
MR	Magnetik Rezonans
NADP	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NO	Nitrik Oksid
NOS	Nitrik Oksid Sentaz
PAI-1	Plasminojen Aktivatör İnhibitörü-1
PCOS	Polikistik Over Sendromu
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
SMDRF	Vasküler Düz Kas Kaynaklı Gevşetici Faktör
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
t-PA	Doku Plazminojen Aktivatörü
TRH	Tirotropin Releasing Hormon
TSH	Tiroid Stimüle edici Hormon
VCAM	Vasküler Adhezyon Molekülü-1
VEGF	Vasküler Endotelyal Growth Faktör
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
vWF	von Willebrand Faktör

2 – ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1 : Hipofizer Anatomi	16
Şekil 2 : Empty Sella	17
Şekil 3 : FMD – Şematik	36
Şekil 4 : FMD Uygulaması	37
Şekil 5 :Endoteli İntakt İliyak Arterde Dilatasyon	37
Şekil 6: Endoteli Çıkarılmış İliyak Arterde Dilatasyon Kaybı	37
Şekil 7: Brakiyal Arterde FMD	37

3 – TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo – 1 : Sheehan Sendromu Gelişiminde Rol Oynayan Faktörler	17
Tablo – 2 : Sheehan Sendromu Belirti ve Klinik Bulguları	21
Tablo – 3 : Endotelin Fonksiyonları	23
Tablo – 4 : Endotel Hücrelerinden salgılanan Bilinen Faktörler	24
Tablo – 5 : NOS İzofomları ve Temel Özellikleri	25
Tablo – 6 : Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler	36
Tablo – 7 : Endotel Fonksiyon Bozukluğu Tedavisinde Kullanılan İlaç Dışı Yöntemler ve İlaçlar	38
Tablo – 8 : Sheehan Sendromlu Hasta Grubu ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Karşılaştırılması	45
Tablo – 9 : Sheehan Sendromlu Hastalarda Growth Hormon Dışı Hormon Replasman Tedavisi Sonrası Elde Edilen Laboratuvar ve Doppler Bulgularının Sağlıklı Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması	47
Tablo – 10 : Sheehan Sendromlu Hastaların Growth Hormon Dışı Hormon Replasman Tedavisi Öncesi ve Sonrası Elde Edilen Laboratuvar ve Doppler İncelemesi Sonuçlarının Karşılaştırılması	49

4 – ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Yaygın bir panhipofizer yetersizlik nedeni olan Sheehan sendromlu hasta grubunda endotel fonksiyonlarını değerlendirmeyi ve GH dışı hormon replasman tedavisinin endotel fonksiyonları üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

OLGULAR ve YÖNTEM: Yaş ortalaması 40.83 ± 6.43 yıl olan 24 Sheehan sendromlu hasta ile yaş ortalaması 41.13 ± 6.51 yıl olan 25 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Bazal değerlendirmeden sonra Sheehan sendromlu hastalara ortalama 15 ay süren GH dışı hormon tedavisi (prednizolon 5-7.5 mg/gün, L-tiroksin 100-200 µg/gün, 40 yaş altı hastalara 0.625 mg/gün konjuge östrojen ve 5 mg/gün medroksiprogesteron asetat) verildi. Tedavi sonunda endotel fonksiyonları tekrar değerlendirildi. Endotel fonksiyonları; yüksek akımlı doppler ultrason kullanılarak, akım aracılı dilatasyonun ölçümü ile değerlendirilirken, eş zamanlı olarak serum NO düzeyi de tayin edildi. Elde edilen veriler paired samples t test ve independent t test ile karşılaştırıldı.

BULGULAR: Sheehan sendromlu hastaların tedavi öncesi düşük olan kan basıncı düzeylerinde GH dışı HRT sonrasında yükselme izlendi (sistolik $p=0.02$, diyastolik $p=0.01$). Ancak bu yükselmeye rağmen sağlıklı kontrol grubuna bakışla hala düşüktü (sistolik $p=0.0001$, diyastolik $p=0.001$). Sheehan sendromlu hastalarda tedavi ile serum VLDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerinde anlamlı bir değişiklik oluşmazken; kontrol grubuna bakışla tedavi öncesinde saptanmış olan yükseklik ($p=0.001$ ve $p=0.01$) tedavi sonrasında da devam etti ($p=0.002$ ve $p=0.04$). Serum CRP düzeyi ise tedavi öncesinde sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek iken ($p=0.02$); tedavi sonrasında sağlıklı kontrol grubu ile benzer seviyelere geriledi. Sheehan sendromlu hasta grubunda tedavi öncesi bazal ve FMD ile uyarılmış NO düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek (bazal NO düzeyi tedavi öncesi hastalarda 16.87 ± 4.04 µmol/L, sağlıklı kontrol grubunda 11.8 ± 2.14 µmol/L; FMD sonrası NO düzeyi tedavi öncesi hastalarda 18.79 ± 4.4 µmol/L, sağlıklı kontrol grubunda 14.92 ± 2.44 µmol/L), bazal arter çapı ise daha küçük (tedavi öncesi hastalarda 3.74 ± 0.68 mm, sağlıklı kontrol grubunda 4.62 ± 0.42 mm) bulundu ($p=0.0001$). Tedavi öncesi FMD uyarısı ile elde edilen NO düzeyi artış oranı ve arter çapı artış oranları da kontrol grubuna göre daha düşüktü (tedavi öncesinde FMD ile oluşan NO düzeyi artış oranı $\%13.16 \pm 5.57$ ve arter çapı artış oranı $\%13.42 \pm 6.57$, sağlıklı kontrol grubunda NO düzeyi artış oranı $\%26.38 \pm 8.89$ ve arter çapı artış oranı $\%18.93 \pm 5.64$; $p=0.0001$ ve $p=0.003$). Tedavi sonrasında bazal ve FMD ile uyarılmış NO düzeyinde

kontrol grubuna göre yükseklik devam etti (bazal NO düzeyi tedavi sonrası 17.58 ± 4.3 $\mu\text{mol/L}$, sağlıklı kontrol grubunda 11.8 ± 2.14 $\mu\text{mol/L}$ ve FMD sonrası NO düzeyi tedavi sonrası grupta 21.12 ± 4.85 $\mu\text{mol/L}$, sağlıklı kontrol grubunda 14.92 ± 2.44 $\mu\text{mol/L}$; $p=0.0001$). NO düzeyi artış oranı ise sağlıklı kontrol grubu ile benzer düzeylere ulaştı. Bazal arter çapı tedavi sonrasında yine kontrol grubuna göre daha küçük olmasına rağmen (bazal arter çapı tedavi sonrası grupta 3.61 ± 0.62 mm, sağlıklı kontrol grubunda 4.62 ± 0.42 mm; $p=0.0001$); FMD uyarısı ile elde edilen artış miktarı tedavi sonrasında yükselerek sağlıklı kontrollere benzer düzeylere ulaştı. Sheehan sendromlu hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası bazal NO düzeyleri arasında fark saptanmazken, FMD uyarısı ile elde edilen NO düzeyi ve NO düzeyi artış oranı tedavi ile daha yüksek bulundu (FMD sonrası NO düzeyi tedavi öncesinde 18.79 ± 4.4 $\mu\text{mol/L}$, tedavi sonrasında 21.12 ± 4.85 $\mu\text{mol/L}$ ve NO düzeyi artış oranı tedavi öncesinde $\%13.16 \pm 5.57$, tedavi sonrasında $\%22.83 \pm 8.57$; $p=0.0001$). Sheehan sendromlu hastalarda bazal arter çapları tedavi öncesi ve sonrasında benzerken; FMD sonrası arter çapı artış oranı tedavi ile yükseldi (FMD sonrası arter çapı artış oranı tedavi öncesi $\%13.42 \pm 6.57$, tedavi sonrasında $\%21.73 \pm 10.13$; $p=0.0001$).

Sonuç olarak;

1. Sheehan sendromlu hastalarda GH dışı HRT'nin kan basıncı ve serum CRP düzeyi üzerine olumlu etkileri olmuştur.

2. Sheehan sendromlu hastalarda muhtemelen inflamasyon aracılı endotel fonksiyon bozukluğu saptanmıştır ve GH dışı HRT'nin endotel fonksiyonları üzerine olumlu etkileri olmuştur.

3. Hastalardaki endotel fonksiyon bozukluğundan inflamasyon ile ekspresyonu artan iNOS sorumlu görünmektedir. CRP düzeyindeki gerileme ile beraber saptanan endotel fonksiyonlarındaki iyileşme, GH dışı hormon replasman tedavisinin anti inflamatuvar (anti aterosklerotik?) etkilerine bağlı olabilir.

5 – SUMMARY

In this study we aimed to examine the endothelial functions of patients with Sheehan syndrome, a common cause of panhypopituitarism, and to evaluate the effects of “hormone replacement treatment except growth hormone” (HRTwGH) on endothelial functions.

SUBJECTS and METHODS: Twenty-four patients with Sheehan syndrome aged with 40.83 ± 6.43 years and 25 healthy control women aged with 41.13 ± 6.51 years were included to study. Baseline endothelial functions evaluated in both patient and control groups. After treatment with prednisolon 5-7.5 mg/d, L-thyroxin 100-200 µg/d, and sex hormone replacement for patients under 40 years of age (conjugated estradiol 0.625 mg/d and medroxyprogesteron acetate 5 mg/d) for 15 months, the patient group reevaluated for endothelial functions. Endothelial functions were determined radiologically with high resolution ultrasound by evaluation of flow mediated dilatation (FMD) and biochemically with serum nitric oxide (NO) level. These data were compared by paired samples and independent t tests.

RESULTS: Before of HRTwGH systolic and diastolic blood pressure were lower than control subjects. Blood pressure increased with HRTwGH ($p=0,02$ for systolic; and $p=0,01$ for diastolic blood pressure), but it could not reach to the level of healthy control people ($p=0.001$ for systolic and diastolic blood pressure). The high pretreatment serum VLDL-cholesterol and tryglyceride levels of patients than controls ($p=0,001$ and $p=0,01$ respectively) did not change with HRTwGH ($p=0,002$ and $p=0,04$ respectively). Serum CRP level was higher in pretreatment patients than healthy control group ($p=0,02$), but it decreased to level of control group after HRTwGH. Pretreatment baseline and stimulated by FMD NO levels of patients were higher (baseline NO level was 16.87 ± 4.04 µol/L in Sheehan syndrome, and 11.8 ± 2.14 µol/L in healthy controls; FMD stimulated NO level was 18.79 ± 4.4 µmol/L in Sheehan syndrome and 14.92 ± 2.44 µmol/L in healthy control) and baseline arterial diameter was smaller than healthy control group (baseline arterial diameter was 3.74 ± 0.68 mm in Sheehan syndrome and 4.62 ± 0.42 mm in healthy control; $p=0,0001$). FMD stimulated NO level increment ratio and arterial diameter dilation ratio were also lower in Sheehan syndrome group than healthy control group before treatment (FMD stimulated NO level increment ratio was $13.16 \pm 5.57\%$ in pretreatment patients and $26.38 \pm 8.89\%$ in healthy controls; $p=0,0001$; and FMD stimulated arterial diameter dilation

ratio was $13.42 \pm 6.57\%$ in pretreatment patients and 18.93 ± 5.64 in healthy control; $p=0,003$). The baseline and stimulated NO levels in Sheehan syndrome group were higher than healthy control after treatment (baseline NO level were 17.58 ± 4.3 $\mu\text{mol/L}$ in patient after treatment and 11.8 ± 2.14 $\mu\text{mol/L}$ in healthy controls; and stimulated NO level by FMD was 21.12 ± 4.85 $\mu\text{mol/L}$ in patients after treatment and 11.92 ± 2.44 $\mu\text{mol/L}$ in healthy controls; $p=0.0001$). NO level increment ratio increased after treatment and reached to similar level of healthy control group. Arterial diameter was smaller in Sheehan syndrome than healthy control group after treatment (arterial diameter was measured 3.61 ± 0.62 mm in patient after treatment, and 4.62 ± 0.42 mm in healthy controls; $p=0,0001$); but FMD stimulated arterial diameter dilation ratio of patients increased and reached to the similar level of control group after HRTwGH. Baseline NO level of patients did not change with treatment but FMD stimulated NO level and the NO increment ratio was found as significantly higher after treatment (FMD stimulated NO level of patients were 18.79 ± 4.4 $\mu\text{mol/L}$ before treatment, and 21.12 ± 4.85 $\mu\text{mol/L}$ after treatment; the increment ratios were $13.16 \pm 5.57\%$ before treatment and $22.83 \pm 8.57\%$ after treatment; $p=0,0001$). Baseline arterial diameter did not change after treatment, but FMD stimulated arterial diameter dilation ratio increased significantly (arterial diameter dilation ratios were $13.42 \pm 6.57\%$ before treatment, and $21.73 \pm 10.13\%$ after treatment; $p=0,0001$).

CONCLUSION:

1. HRTwGH may have beneficial effects on systolic and diastolic blood pressure, and serum CRP level in Sheehan syndrome patients.
2. Patients with Sheehan syndrome appear to have endothelial dysfunction caused by inflammation, and HRTwGH may restore endothelial functions.
3. Increased expression of eNOS caused by inflammation may responsible from endothelial dysfunction. Improvement in endothelium and decrement in CRP level have been thought that HRTwGH may have anti-inflammatory and may be anti-atherosclerotic effects.

6 – GİRİŞ – AMAÇ

Belki de gelişmiş ülkelerde çok sık görülememesi nedeni ile hakkında yeterince çalışma yapılmayan ve hak ettiği kadar önemsenmeyen Sheehan Sendromu, az gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda postpartum maternal bakım koşullarındaki yetersizliklere bağlı olarak halen önemli bir sağlık sorunudur.

Tanısının çok güç olmaması, iyi bir anamnezin genellikle yeterli olması, basit doğrulayıcı laboratuvar testlerinin ve radyolojik incelemelerin nadiren gerekmesi ve tedavisinin oldukça ucuz, tedaviye yanıtın ise çok iyi olması bu hastalığın tanınmasının önemini daha da artırmaktadır.

Genel bilgiler içinde ayrıntılarıyla bahsedildiği gibi ayrı hasta gruplarında Growth hormon (GH) yetersizliği, adrenal yetersizlik, hipotiroidi, overyan yetersizlik ve daha birçok endokrinolojik hastalığın endotel fonksiyon bozukluğu yolu ile kardiyovasküler mortalite ve morbidite üzerine etkili olduklarına dair çalışmalar olmasına rağmen Sheehan Sendromu'nun da içinde olduğu panhipopitüitarizm hastaları üzerine az sayıda çalışma vardır. Bunlar içinde en önemlileri de daha ileride ayrıntıları ile ele alınan rekombinant GH kullanımının erişkin hipofizer yetersizliklerde vücut yağ dağılımı, bedensel aktivite ve bilişsel fonksiyonlar üzerine olumlu etkiler sağladığı sonucunun elde edildiği çalışmalardır.

Bu çalışmada Panhipofizer yetersizlik nedenlerinden biri olan Sheehan sendromunda; oldukça pahalı olup, antropometrik ölçümler, vücut yağ dağılımı ve bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiş ancak etkinliği başka klinik çalışmalar ile kesin olarak doğrulanamamış olan ve sağ kalım üzerine etkileri konusu da yeterince açık olmayan GH replasman tedavisinden çok, GH dışı hormonların replasmanının benzer olumlu etkileri sağlayıp sağlayamayacağını göstermeyi, Sheehan sendromunun endotel fonksiyonlarına etkilerini ve GH dışı hormon replasmanının endotel fonksiyonlarına etkilerini araştırmayı amaçladık.

7 – GENEL BİLGİLER

7.1. SHEEHAN SENDROMU

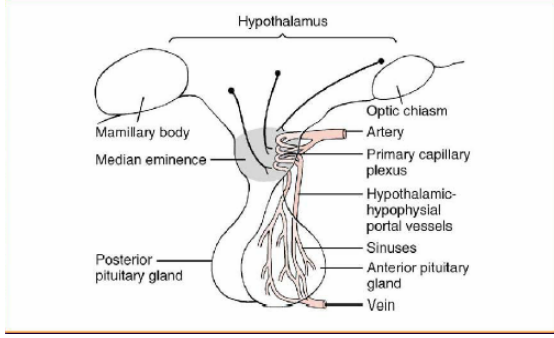
7.1.1. GİRİŞ

Postpartum anterior hipofizer nekroz (Sheehan Sendromu) ilk kez 1937 de H, L Sheehan (1) tarafından postpartum ölümün gözlemlendiği ve bunun hipofizer hasara bağlandığı hastalarda tanımlanmıştır. Sheehan'dan önce de aslında 1913 ve 1914 de Glinski ve Simmonds (2,3) postpartum kanama ve sepsis nedeni ile ölen kadınların otopsilerinde hipofizde geniş bir nekrozun olduğunu görmüş ve bunun hipofizer arterin septik embolisine veya trombozuna bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir. Bu durum 1937 de Sheehan'ın klinik belirtileri de tarif etmesine kadar Simmond Hastalığı olarak anılmıştır (4). Gelişmiş ülkelerde iyi obstetrik bakım nedeni ile ender görülen buna bağlı olarak da bilinmeyen fazla bir hipopituitarizm nedenidir. Bununla birlikte az gelişmiş ülkelerde hipopituitarizmin muhtemelen en sık nedenidir. Doğumda ağır kanamaları olan kadınların %32'sinde çeşitli derecelerde hipopituitarizm oluşmaktadır (5,6). Pfizer International Metabolic Database'e (KIMS) göre %3.1 prevalans ile dünyada GH yetersizliğinin altıncı sık nedenidir(7). İngiltere'de 1995 de tanımlanmış 404 hipofizer hastanın sadece birinde Sheehan Sendromu tanısı konulmuşken (8) İsveç'de 303 hastanın hiçbirinde nedenin Sheehan Sendromu olmadığı saptanmıştır (9). Bildirilen farklı sıklıklar ve coğrafi farklılıklar nedeni ile gerçek insidansını belirlemek oldukça güçtür ancak milyonda 100-200 arası olduğu düşünülmektedir (10).

7.1.2. PATOFİZYOLOJİ

İskemik hipofizer nekroza bağlı hipopituitarizm ile karakterize bir sendromdur. Lenfositik hipofizitis de gebelik ilişkili hipofizer hastalıklar içinde sayılabilir (hipofizin lenfositik infiltrasyonu ve destrüksiyonu ile oluşan bir primer hipofizer bir hastalık). Sheehan sendromundan ayırımında iyi bir obstetrik hikaye alınması önemlidir. Postpartum tiroidit; bir

otoimmün tiroidit varyantı olup tiroid disfonksiyonu nedenidir. Bu tablo da tiroid otoantikörleri yine iyi bir obstetrik hikaye ile Sheehan sendromundan ayrılabilir. Bu üç gebelik ilişkili endokrin hastalığın benzer özelliklerine rağmen patogenezi belirgin olarak farklıdır.



Şekil 1: Hipofizer Anatomi

Sheehan sendromunun patogenezi halen tam olarak anlaşılamamıştır. Gebelikte plasental östrojen ve progesteron etkisi ile hipofizin genişlediği bilinmektedir (11,12). Hipofizer büyüme laktotropların diffüz veya nodüler hiperplazisine bağlıdır. Hipofizer kitlede %30-100'e ulaşan bir büyüme olmakta ve gebeliğin ilk ayından itibaren laktotrop hücre sayısında artışa ait kanıtlar izlenmektedir (13,14). Hipofizdeki bu büyüme süperior hipofizer arterin diafragma sellada kompresyonuna ve dolayısıyla da hafif bir iskemiye neden olmaktadır. Şekil-1'de hipofizer anatomi ve vaskülarizasyon görülmektedir. Doğum sırasında masif kanamaya bağlı ağır hipotansiyon veya şok tabloları gibi kan basıncındaki ani değişiklikler küçük damarlarda spazmlara ve apopleksiye neden olmaktadır (15). Sheehan sendromu sıklıkla postpartum masif hemoraji ve şok ile ilişkili olsa da hemorajik olmayan doğumlarda da oluşabilir (16,17). Böyle postpartum hemorajinin olmadığı durumlarda sendromun tanısı daha güç olmaktadır. Laktasyonun olmaması, sekonder amenore ve doğum sonrası pubik ve aksiler kılların kaybı Sheehan sendromunu düşündürmelidir.

Otoimmün kökeni destekleyen bilimsel verilerin yokluğuna rağmen bazı hastalarda antipituiter antikörlerin de saptanması Sheehan sendromu gelişiminde otoimmünitenin de rolü olduğunu düşündürmektedir (18,19). Goswami ve arkadaşları (20) Sheehan sendromu hastalarında pituiter glanda (hipofiz) (PitAb) ve tiroid glandına karşı antikörleri incelemiş: Hasta grubunda nöron spesifik enolaza karşı üretilen PitAb sıklığının

%63.1 ile kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek; tiroid otoantikorları sıklığını ise %14.2 ve kontrol grubu ile benzer olduğunu saptamışlardır. Hipofizer otoantikorların nekroze hipofizden salınan ürünlere karşı gelişmiş olabileceği, otoimmünite ilişkisi kanısına göre daha ağır basmaktadır. Diğer yandan Sheehan sendromlu hastalar reproduktif çağıdaki normal kadınlara göre daha yüksek T ve B lenfosit düzeyine ve daha yüksek serum immünglobulin A (IgA) düzeyine sahiptirler (21). Bu veriler otoimmün zemini düşündürmekle birlikte bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yaygın bir radyolojik tanı olan empty sella (şekil 2); sfenoid kemikte sellanın göreceli olarak daha küçük olmasıdır ve her iki ekstrem sella boyutu da Sheehan sendromu gelişimi için bir risk faktörüdür (22,23). Boyutu normal olsa da boş bir sella, Sheehan sendromunun karakteristik bulgusu olarak tanımlanmıştır (24). Küçük sella boyutu gebelikte büyümüş hipofizin ağır postpartum hemorajiye bağlı gelişen iskemi neticesinde nekroza gitmesinde kolaylaştırıcı rol oynamaktadır (23). Çoğu hastada sella boyutunun normal olması küçük sella boyutunun mutlak gereklilikten çok kolaylaştırıcı bir faktör olduğunu düşündürmektedir.

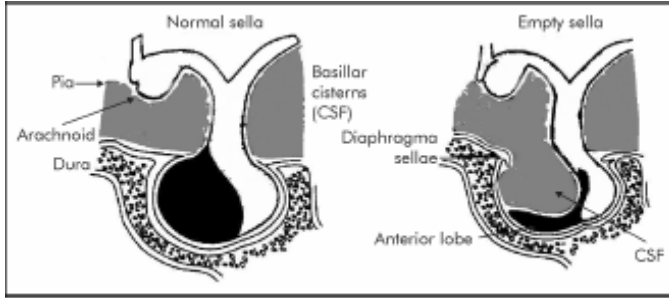


Fig. 2 : Showing normal anatomic relationships of sella (left) and arachnoid herniation through an incompetent diaphragma sellae, with ballooning of the sella (right).

Şekil 2: Empty Sella

Lust ve arkadaşları spontan vaginal postpartum yoğun kanama ilişkili şok ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) gelişen hastalar içinde Sheehan sendromu gelişen hastaları değerlendirmiş ve tablo – 1 de sunulan Sheehan sendromu gelişiminde etkili risk faktörlerini saptamışlardır.

Tablo – 1: Sheehan Sendromu Gelişiminde Rol Oynayan Risk Faktörleri
Gebelikte genişlemiş hipofizer gland
Postpartum veya peripartum vaginal hemoraji
Küçük sella boyutu
Dissemine İntravasküler Koagülasyon

7.1.3. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Erken postpartum dönemde nadiren tanımlanabilen bir sendromdur. Birçok hastada Sheehan sendromu belirti ve bulguları olan postpartum laktasyon yetersizliği, menstruel siklus düzensizlikleri veya sekonder amenore, halsizlik, güçsüzlük, hipotansiyon ve soğuk entoleransı aylar veya yıllar sonra saptanmaktadır. Hafif formlarında hastalar genellikle tanı alamamakta ve verilen uygun olmayan tedavileri kullanmaktadırlar. Kimi zaman tanıyı sağlayabilecek kadar ağır tablolar yapabilmesine rağmen bazı hastalarda stres altında belirti veren subklinik form da olabilir (16).

Fizik muayenede en belirgin bulgu göz ve ağız etrafında görülen ince kırışıklıklardır. Bu bulgu Sheehan sendromlu hastalarda diğer etiyolojilere bağlı hipopituitarizm tablolarına göre oldukça belirgindir. Bu görüntü muhtemelen daha uzun süre ve daha ağır düzeyde GH ve östrojen yetersizliğine bağlıdır.

Haddock ve arkadaşlarının (25) 50 Sheehan sendromlu hasta üzerinde yaptıkları bir değerlendirmede; hastaların %86'sında panhipopituitarizm ve %14'ünde selektif hipofizer yetersizlik saptamış, sadece bir hastada GH sekretuar kapasitesinin korunmuş olduğunu görmüşlerdir. İstanbul'da 40 hastanın incelendiği bir çalışmada ise hastaların %6.6'sında insülin hipoglisemi testine normal GH yanıtı olduğu gözlenmiştir (26). Kayseri'de Keleştimur (27) tarafından yapılan bir çalışmada ise Sheehan sendromlu hastaların %56.2'sinde panhipopituitarizm olduğu, diğer hastalarda selektif yetersizlik olduğu, tüm hastalarda GH yetersizliği olduğu bildirilmiştir. Somatotrop hücrelerin hipofizde daha çok alt ve yan kısımlarda yer alması nedeni ile iskemik nekrozdan en sık ve en erken etkilenen hücre gruplarıdır. Bakiri (23) tarafından radyolojik olarak değerlendirilen hastalarda ise %59.3 tam, %40.7 parsiyel hipofizer yetersizlik saptanmıştır.

Laktasyon yetersizliği genelde ilk klinik bulgudur. Tipik obstetrik hikayesi olan kadınlarda postpartum laktasyon yetersizliği ve thyrotrophin-releasing hormon'a (TRH) prolaktin yanıtı yetersizliğinin Sheehan sendromu tanısında en duyarlı yöntem olduğu bildirilmektedir (23).

Bununla beraber prolaktin yetersizliği Sheehan sendromu tanısı için bir zorunluluk değildir. Gerçekten nadiren de olsa Sheehan sendromu hiperprolaktinemiye neden olabilir (28). Sheehan sendromunun ilk belirtisi hipoglisemi ilişkili semptomlar ve koma da olabilir. Hipogliseminin oldukça sık bir nedeni olduğuna dair yayınlar vardır (29). Bu nedenle hipoglisemi ayırıcı tanısında Sheehan sendromu da özellikle sık görüldüğu bölgelerde düşünölmelidir.

Sheehan sendromunda hipotiroidizmin klinik tablosu ve laboratuvar bulguları primer hipotiroidizime göre daha hafiftir. Sheehan sendromlu hastalarda normal veya hafifçe artmış tirotropin (Tiroid stimöle edici hormon: TSH) düzeyleri de görölebilir. Bu nedenle normal TSH düzeyleri sekonder hipotiroidizim tanısını dışlamada yetersizdir (30). Geç başlangıçlı miksödem ve adrenal yetersizlik Sheehan sendromu hastalarında ölüme neden olabilir (31). Bazı nadir vakalarda Sheehan sendromu ağrısız-sessiz tiroidit ile beraber görölmüştür (32,33).

Adrenokortikal yetersizlik Sheehan sendromlu hastaların sağ kalımını etkileyen en önemli tablodur. Sheehan (34); bu hastaların otopsilerinde sadece hipofizer destrüksiyon değil adrenallerinde de ağır nekroz olduğunu göstermiştir. Adrenal krize bağlı ani ölümler olabilir. Hastalar İzole adrenokortikotropin (ACTH) yetersizliği tablosu ile de karşımıza çıkabilir (35). Sheehan sendromunun en karakteristik bulgularından biri de ACTH ve β -endorfin gibi pro-opiomelanokortin yetersizliğine bağlı pigmentasyon azalmasıdır.

Huang ve arkadaşları (36) postpartum hemoraji sonrası amenore ve agalactia tablosu gelişen 14 hastada rezidöel hipofizer fonksiyonları değerlendirmişler ve tümünde amenore olmasına rağmen 7 hastada normal lüteinizan hormon (LH) düzeyi ve Gonadotrophin-releasing hormon (GnRH) uyarısına normal LH yanıtı saptamışlardır. Bu nedenle Huang bu hastalardaki amenorenin sadece basit bir hipofizer gonadotropin sekresyonu bozukluğuna bağlı olmadığını düşünmektedir. Grimes ve Brooks (37) 38 yaşındaki bir kadında postpartum hemorajiye bağlı hipopituitarizm gelişimi sonrası sekiz spontan gebelik olduğunu gözlemlemişlerdir.

Hastanın yedi gebeliğinde hormon replasman tedavisi verilmemiş ve bu gebelikleri spontan abortus ile sonuçlanmıştır. Hormon replasmanı yapılan sekizinci gebeliğinde ise normal prematür bir doğum gerçekleştirmiştir. Gebelik Sheehan sendromu tanısını dışlamada mutlak bir kanıt değildir (37). Şüphe edilen vakalarda hipofizer sekretuar rezervi gösterecek laboratuvar yöntemleri planlanmalı ve normal gonadotropin düzeyleri ile tanı dışlanmamalıdır. Sheehan ve Murdoch (38) gebeliklerin kalıntı hipofizer dokuda hiperplazi sağlayarak hipopituitarizm üzerine olumlu etkiler sağlayacağını düşünmüşlerdir. Shahmanesh ve arkadaşları (39) 14 Sheehan sendromlu hastada hipofiz fonksiyon testleri yapmış ve hipofizer fonksiyonun LH ve Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH) için göreceli olarak korunduğunu ve TRH uyarısına prolaktin yanıtının postpartum hemorajiye bağlı hipopituitarizm olgularında en duyarlı yöntem olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Gonadotropin replasman tedavisinin normal siklusları ve ovulasyonu sağlayabildiğini gözlemlemişlerdir (40).

Sheehan sendromlu hastalarda bazen ağır psikiyatrik bozukluklar, hiponatremik ve hipoglisemik konvülsiyonlar da bildirilmiştir (41,42).

Posterior hipofizer lob ve hipotalamik nükleus atrofisi Sheehan sendromlu hastaların %90'ından fazlasında görülmektedir (43,44). Arnaout ve Ajlouni (45) osmolar challenge testinde plazma vazopressin düzeyi yanıtına bakarak nörohipofizer fonksiyonları değerlendirmişlerdir. 15 hastanın 12'sinde vazopressinin osmoregülasyonunun yetersiz kaldığını gözlemlemişlerdir. Hiçbir hastada kalıcı Diyabetes İnsipidus (DI) gelişmemiştir. Sonuçta parsiyel DI'un postpartum hipopituitarizmde daha önce sanıldığından daha sık görüldüğü sonucuna varmışlardır. Bir başka çalışmada 14 hastanın sekizinde ağır hiponatremiye (serum sodyum düzeyi <125 mmol/L) bağlı semptomlar ile tanı konulmuştur. Sheehan sendromunda nadiren de olsa kalıcı DI oluşabilir (46). Adrenal yetersizlik Sheehan sendromunda hiponatreminin en sık nedenidir ancak uygunsuz ADH sekresyonuna bağlı da oluşabilir (36).

Sheehan sendromu belirti ve klinik bulguları tablo – 2 de verilmiştir.

Tablo – 2: Sheehan Sendromu Belirti ve Klinik Bulguları	
Laktasyon yetersizliği	Amenore / İnfertilite
Meme atrofisi	Güçsüzlük
Hipopigmentasyon	Yorgunluk
Hipotansiyon	Göz ve ağız etrafında kırışıklıklar
Kuru ve kırılğan saçlar	Hipotiroidizm belirti ve bulguları
Soluk deri	Adrenokortikal yetersizliğin belirti ve bulguları
Uterin atrofi	Diyabetes Insipidus
Pelvik tüylenmede azalma	

7.1.4. TANI

İyi bir obstetrik hikaye ve fizik muayene Sheehan sendromu tanısında ilk ve en önemli basamaktır. Modern dinamik hipofiz fonksiyon testlerinin gelişiminin, sendromun sıklığının azalmaya başladığı döneme denk gelmesi testlerin kullanımlarını kısıtlamıştır. Medikal hikayesi uygun olan hastalarda genellikle bazal hormon düzeyleri tanı için yeterli olmaktadır. Hipofiz fonksiyon testleri içinde GH ve ACTH rezervini değerlendirmek amacı ile yapılabilecek insülin tolerans testi, prolaktin ve TSH rezervini değerlendirmek amacı ile yapılabilecek TRH uyarı testi, FSH ve LH rezervini saptamak için yapılabilecek GnRH testi bazı hastalarda gerekli olabilir. Jialal ve arkadaşları (47) TRH testine prolaktin yanıtı yetersizliğinin Sheehan sendromu için tanısal olduğunu düşünmüşlerdir. Ancak maalesef bu oldukça faydalı test sadece bir tarama testidir.

Radyolojik görüntüleme de tanıda oldukça yardımcıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) görüntülemede empty veya parsiyel empty sella görüntüsü sendromun karakteristik özelliklerindendir (23,24). Bakiri ve arkadaşları (23) 54 Sheehan sendromlu hastayı değerlendirmişlerdir. BT ile alınan görüntülerde %72.2 hastada sella tam boş izlenmiş, diğer hastalarda ise kalıntı dokular izlenmiştir.

Lenfositik hipofizitis olgularının %8.6'sında (5/58) empty sella görülmektedir ve bu görüntü son döneme işaret etmektedir (48). Iwaoka (49), hipopituitarizm ile Hashimoto tiroiditi ve kandidiasis birlikteliğini tarif etmiştir. Bu vakada medikal öykü Sheehan sendromunu çağırırsa da klinik özellikler ve immünolojik veriler lenfositik hipofizitis lehinedir. Iwaoka bu iki klinik tablonun, Sheehan sendromu ile lenfositik hipofizitisin bir şekilde ilişkili olduğunu düşünmüştür. Lenfositik hipofizitis diğer

otoimmün hastalıklar ile birlikte görülebilen otoimmün bir endokrin hastalıktır. Sheehan sendromunun ise otoimmün hastalıklar ile ilişkisi açık olarak ortaya konulamamıştır. Hipofizer yetersizlik bulgularının olduğu veya peripartum dönemde sellar kitle lezyonunun izlendiği hastalarda obstetrik hemoraji yok ise, başka otoimmün hastalıklar ile birliktelik var ise lenfositik hipofizitis düşünülmelidir (13). Bu hastalarda hipofizer yetersizlik genelde parsiyel değildir. İzole olarak eksikliği en sık görülen hormon ACTH olsa da genelde tüm anterior hipofiz hormonları düşük düzeydedir. Bazı kadınlarda spontan regresyon ile normal hipofizer fonksiyonlar geri kazanılabilir (50,51).

7.1.5. TEDAVİ

Sheehan sendromunda tedavi; eksikliği saptanan hormonlara göre planlanmalıdır. ACTH yetersizliği acil olarak tedavisi gereken durumdur ve glukokortikoidler ile tedavi edilir. Sıvı açığının olduğu ağır hipofizer yetersizliklerde adrenal kriz tedavisi uygulanmalıdır. Hastalarda genelde mineralokortikoid yetersizliği beklenmez ve bu nedenle fludrokortizon tedavisi gerekli değildir.

Hipotiroidizm tiroksin (T4) ile tedavi edilir. TSH yetersizliği ile beraber ACTH yetersizliğinin de olduğundan şüphe edilen vakalarda T4 öncesi tedaviye glukokortikoidler ile başlanması adrenal kriz oluşumunu önlemek açısından önemlidir. Sheehan sendromu hastalarında TSH düzeyi ölçümü, T4 tedavisinin etkinliğinin takibinde yardımcı olamaz.

GH yetersizliği olan bireylerde yapılacak GH replasman tedavisinin vücut kitlesi, lipid profili ve dolayısıyla da yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkiler sağladığı KIMS ile ortaya konmuştur. Sheehan sendromu hastaları daha düşük düzeyde insülin-like growth faktör I nedeni ile Sheehan sendromu dışı nedenlere bağlı GH eksikliği olan hastalar göre daha yoğun GH yetersizliği etkileri altındadır ve göreceli olarak daha yüksek dozda GH'a gereksinim duyarlar (52). Gölge tarafından Türkiye'de yapılmış bir çalışmada GH yetersizliği olan Sheehan sendromlu hastalarda GH

replasmanının kognitif fonksiyonları olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (53).

Hipogonadizm, kadınlarda azalmış kemik yoğunluğu ve artmış osteoporoz riski ile birlikte. Gonadotropin yetersizliği; sekonder seks karakterlerinin parsiyel kaybı, amenore ve prematür osteoporoz gelişimi ile kendini gösterir. Bu nedenle özellikle premenopozal Sheehan sendromu hastalarında replasman tedavisi önemlidir.

7.2. ENDOTEL FONKSİYON BOZUKLUĞU ve NİTRİK OKSİD

7.2.1. ENDOTEL

Endotel, damar duvarı ile kan arasında tek sıralı epitelden oluşan fonksiyonel bir bariyerdir. İnsanda vasküler kapiller sistem 1000 m² yüzey alanı ve yaklaşık 1,5 kg ağırlığı bulan 10¹³ endotel hücresi içerir (54). Sentezlediği ve salgıladığı mediyatörler ile vasküler hemostazda çok önemli rol oynayan, vücudun her tarafına yayılmış, pek çok yaşamsal faaliyeti yöneten bir organdır (55).

Normal endotelin fonksiyonları: Makromoleküllü protein ve lipoproteinlerin çevre dokuya infiltrasyonuna karşı seçici bir bariyer işlevi görmek, dolaşımda bulunan lipoproteinlerin metabolizmasına katılıp, subendotelyal bölgeye geçecek olanların tabiatına karar vermek, trombosit agregasyonunu ve trombozisi önlemek, immün hücrelerle birlikte savunma mekanizmalarına katılmak, gevşetici ve kasıcı maddeler salarak vasküler tonusun düzenlenmesine katkıda bulunma olarak sıralanabilir (56). Bu fonksiyonlar tablo – 3’de toplu olarak verilmiştir.

Tablo 3: Endotelin Fonksiyonları	
Semipermeabl membran	Monosit adhezyonu
Vasküler tonus	İnflamasyon
Platelet adhezyonu ve agregasyonu	Vasküler büyüme ve remodelling
Trombozis ve trombolizis	Lipoprotein metabolizması

Bu fonksiyonlarına aracılık eden mediyatörler tablo – 4’de sıralanmıştır.

Tablo 4: Endotel hücresinden salgılanan bilinen mediyatörler (57, 58)	
VAZOAKTİF PROTEİNLER	DİĞER
Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör (EDRF, NO) Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör (EDHF) Endotelin Prostasiklin (PGI2) Histamin Anjiotensin Dönüştürücü Enzim	Mikrofibriller Alfa makroglobulin Glikozaminoglikanlar Kükürtlü Proteoglikanlar Endotel Lökosit Adhezyon Molekülü I (E-CAM-I) İntrasellüler Adhezyon Molekülü 1 ve 2 (I-CAM) Vasküler Adhezyon Molekülü I (VCAM-I) 15-Hidroieikozatetraenoik asit (15-HETE) 13- Hidrosioktadekadienoik asit (13-HODE)
PROKOAGULANLAR	ANTİTROMBOTİK VE ANTİKOAGULAN FAKTÖRLER
Plazminojen Aktivatör İnhibitörü (PAI) (PAI, PAI2, PAI3 ve Proteaz Neksin) Fibronektin F IX Bağlayıcı Protein F V ve F XII Aktivatörü PAF F XIII İlişkili Antijen	Doku Plazminojen Aktivatörü (t-PA) Ürokinaz Tipi Plazminojen Aktivatörü (U-PA) Trombomodulin Protein – S EDRF (NO) Ektrinsik Sistem İnhibitörü (TTPAI) PGI – 2 Heparin Antitrombin III Trombospondin – Trombomodulin Monosit Prokoagulan İnhibitörü
BÜYÜME FAKTÖRLERİ VE SİTOKİNLER	
Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF) Granülosit - Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör Platelet Aktive Edici Faktör (PAF) İnterlökin 1,6,8 Trombosit Büyüme Faktörü (TGF)	

Fizyolojik koşullarda solunum gazları, su, glikoz, yağ asitleri, aminoasitler ve aterojen olmayan küçük lipoproteinler endotelden geçerler. Makromoleküller, intrasellüler taşıyıcı veziküller (transendotelyal kanallar) ile geçerler. Endotel hücre kültürleri ile yapılan difüzyon çalışmalarında difüzyonun birçok hücreye göre daha az olması önceleri sadece bir bariyer olarak nitelendirilmesine neden olmuştur (57, 59, 60).

7.2.2. ENDOTEL KAYNAKLI GEVŞETİCİ FAKTÖR (EDRF=NO)

Furchgott ve Zawadski ilk olarak 1980 yılında tavşan aortu kesitlerinde noradrenalin, fenilefrin veya başka kasıcı agonistlerle supramaksimal (maksimalin % 60-70 'i) bir kasılma sağlandıktan sonra ortama asetil kolin (ACh) ilavesi ile gevşemelerin oluştuğunu gösterdiler. Bu gevşemenin endotele bağımlı olduğunu, bu etkiden endotelyumdan düz kasa geçebilen non-prostanoid labil bir maddenin sorumlu olduğunu ileri sürdüler. Bu gevşeme endoteli korunmuş aort kesitlerinde oluşmakta, endotelin alınması sonrası ise kaybolmakta veya kasılmaya dönüşmekteydi. Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör (EDRF) olarak adlandırılan bu maddenin, daha sonra venler, arterler ve kapillerlerde yapılan çalışmalarda ACh'den başka trombin, adenin nükleotidler, substance P, bradikinin ve

elektiriksel stimulasyonla da uyarıldığı bildirilmiştir (61, 62, 63). 7 yıl sonra da Louis Ignarro tarafından bu maddenin nitrik oksit (NO) olduğu ortaya konmuştur (64).

NO, dokularda ve oksijenlenmiş fizyolojik ortamlarda çok çabuk yıkılmaktadır. Yarı mr çok kısadır (4-40 saniye). Etkisi hemoglobinin ve metilen mavisi ile inhibe edilebilmekte ve speroksite dismutaz enzimi tarafından uzatılabilmektedir (63, 65, 66).

Vasküler endotel hücrelerinde L-argininin terminal nitrojen atomlarının enzimatik oksidasyonu ile sentezlenir. Endotel dışında periferik sinir sistemi sinaps ve gangliyonlarında, makrofajlarda, beyinin bazı bölümlerinde, iskelet kasında, adrenal korteks ve medullada ve diğer birçok hücrede sentezlendiği bildirilmiştir (66).

L-argininden NO oluşumu nitrik oksit sentaz (NOS) enzimiyle sağlanmaktadır. Kofaktrleri NADP (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat), FAD (flavin adenin dinükleotid), FMN (flavin mononükleotid), tetrahidrobiopterin ve kalmodulindir. Etkilerini siklik Guanozin Mono Fosfat (cGMP) aracılığı ile oluşturur.

NO oluşumunu katalizleyen en az  farklı enzimin, bir başka değişle  farklı NOS izoformu olduğu bildirilmiştir (66). Bunlar izoformların temel özellikleri tablo – 5’de görülmektedir.

Tablo 5: NOS izoformları ve temel zellikleri			
	Tip I	Tip II	Tip III
Adları	bNOS, cNOS, nNOS	iNOS, mNOS	eNOS
Doku	Nöronal, epitelyal hücreler	Makrofajlar, düz kas hücreleri	Endotelyal hücreler
Ekspresyonu	Konstitütif (yapısal)	Transkripsiyonal indüksiyon (inducible)	Konstitütif (yapısal)
Primer Regülasyon	Ca ²⁺ /Calmodulin	Yok	Ca ²⁺ /Calmodulin
Kromozom	12	17	7
Ağırlığı	150-160 kDa	125-135 kDa	133 kDa
Fonksiyonu	Sinyal iletimi	Sitostatik, sitotoksik, sitoprotektif	Sinyal iletimi

7.2.3. İNDÜKLENEBİLEN (INDUCIBLE) NİTRİK OKSİD SENTAZ ve ENDOTEL FONKSİYONLARI

İnflamasyonda sistemik vazoaaktif peptidler ve sitokinlerin üretiminin vasküler fonksiyonlar üzerine etkileri yanında iNOS gibi lokal inflamatuvar mediyatörlerin ekspresyonu da vasküler fonksiyonlarda değişiklik yapar (67, 68, 69, 70). eNOS; normal damar endoteli tarafından eksprese edilen tek NOS türüdür. İnflamasyonda ise kan damarları eNOS gibi iNOS da eksprese ederler (71). Kontrollü NO üreten eNOS'a karşılık iNOS; ortamda yeterli substrat ve kofaktör varsa devamlı olarak NO üretir. iNOS ekspresyonunun, kontraksiyon ve relaksasyon üzerine etki mekanizması çok açık olarak tarif edilememiş olsa da vasküler disfonksiyona katkıda bulunduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir (72, 73, 74). Etki mekanizması üzerine bazı düşünceler ileri sürülmüştür: NOS enzimleri için esansiyel bir kofaktör olan tetra hidro biyopterin NO üretimi üzerinde düzenleyici rol oynar (75, 76). Bu esansiyel kofaktörün yetersizliğinin veya iNOS tarafından tüketiminin endotel kaynaklı olup esas dilatatör etki yaratacak eNOS için kofaktör yetersizliğine neden olabileceği düşünülmüştür. Bir diğer olası mekanizma da iNOS ekspresyonunun neden olduğu yüksek konsantrasyonda NO'nın, musküler tabakaya difüzyonu sonrası solubl guanilat siklazı aktive etmesinedir (77).

7.2.4. HİPERKOLESTEROLEMİ, ATEROSKLEROZ ve ENDOTEL FONKSİYON BOZUKLUĞU

Artmış düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve kolesterol düzeyi ateroskleroz ve komplikasyonları için bir majör risk faktörüdür. Hayvan modelleri ve hasta çalışmalarında aterosklerotik hastalarda endotel bağımlı vazodilatasyonda yetersizlik olduğu gösterilmiştir. ACh verilmesi sonrası nativ (okside olmamış) LDL'nin NO salınımı üzerinde herhangi bir inhibitör etkisi gözlenmemişken okside LDL'nin in vitro NO ve EDHF salınımını inhibe ettiği, endotel bağımlı vazodilatasyonda yetersizliğe neden olduğu ve eNOS ekspresyonunda down regülasyona neden olduğu gösterilmiştir (78, 79). Ayrıca anjiyotensin-II ve endotelin-1 gibi vazokonstrüktörlere karşı olan duyarlılık artar (80). Ortamda küçük yoğun LDL hakimiyeti var ise hem koroner arter hastalığı hem de endotele bağımlı vazodilatasyonda yetersizlik yani ED çok daha belirgin olmaktadır (81). Dislipideminin vasküler relaksasyon üzerine etkisi genel bir etki olup sadece geniş koroner

arterlerde sınırlı değildir. Örneğin aterosklerozun nadiren geliştiği brakiyal arterlerde de vazodilatasyon yanıtında bozukluk olmaktadır.

7.2.5. HİPERHOMOSİSTEİNEMİ ve ENDOTEL FONKSİYON BOZUKLUĞU

Homosistein; esansiyel bir aminoasit olan metyoninin prekürsörüdür. 1969 da McCulley tarafından tanımlanan doğumsal bir metabolik hastalık olan ağır hiperhomosisteinemide çocukluk çağında ateroskleroz saptanır (82,83).

Homosistiürlü çocuklarda fonksiyonel endotelyal yetersizlik saptanır (84) ve hiperhomosisteinemi, koroner arter hastalarında azalmış vazoaktivite ile birliktelik gösterir (85). İlave olarak izole hipertansiyonu olan yaşlı hastalarda yüksek plazma homosistein düzeyleri saptanmış ve bağımsız bir ilişki olduğu anlaşılmıştır (86).

Hiperhomosisteinin yol açtığı endotel hasrının mekanizması çok açık bilinmemesine rağmen homosisteinin otooksidasyonu ile oluşan reaktif oksijen türlerine bağlı olduğu düşünülmektedir (82, 87). Homosistein de okside LDL gibi (88, 89) vasküler düz kas hücre proliferasyonunu artırır ve endotel hücrelerinin büyümesini inhibe eder (90).

7.2.6. HİPERTANSİYON ve ENDOTEL FONKSİYON BOZUKLUĞU

Vazodilatatör ajanların üretiminde veya reseptör duyarlılığında azalma veya artmış vazokonstrüktör ajan üretimi veya duyarlılığında artma ile karakterize olan hipertansiyonun, ED'nun bir sonucu mu yoksa birlikte görüldüğü bir tablo mu olduğu konusu açık değildir. Her ne kadar hipertansiyonda endotel bütünlüğü bozulmamış olsa da hücrenin permeabilitesinde, şeklinde replikasyon hızında ve dansitesinde değişiklikler olmaktadır. Hipertansif hastalarda büyük ve küçük arterlerin ikisinde de endotelyal dilatatör yanıt yetersiz kalmaktadır (91). Benzer bulgular brakiyal arter doppler çalışmalarında da gösterilmiştir (92).

Antihipertansif ajanların ED üzerine iyileştirici etkiler üzerine yapılan çalışmalar sonucunda kan basıncının normale düşürülmesi ile ACh'e endotel yanıtını düzelttiği, esansiyel hipertansiyonda ise yeterli yanıt elde edilemediği görülmüştür. Bu nedenle kan basıncını düşürmenin tüm etiyolojilerde endoteli iyileştiremediği sonucuna varılmaktadır (91, 93, 94).

7.2.7. YAŞ ve ENDOTEL FONKSİYON BOZUKLUĞU

Yaşla beraber endotel, düz kas ve ekstrasellüler matrikste yapısal ve fonksiyonel değişiklikler oluşur (95). İlerleyen yaş ile beraber büyük ve küçük arterlerde ACh'e endotel bağımlı vazodilatatör yanıtta yetersizlik izlenir (96). NO donörü ilaçlar veya beta adrenerjik agonist ilaçların kullanımı ile oluşan endotel bağımlı olmayan vazodilatasyon ise yaş ile değişmez. Oksidatif stresin yaş ile ilişkisi ve antioksidanların etkisi konuları ise tartışmalıdır (97).

7.2.8. İLAÇLAR ve ENDOTEL FONKSİYON BOZUKLUĞU

NO donörü olan nitrogliserin ve deriveleri koroner arter hastalıkları tedavisinde önemli bir yer tutarlar. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörlerinin (ACEİ), anjiyotensin-II üretimini ve bradikinin yıkımını azaltmak gibi iki önemli etkileri olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. ED olduğu bilinen hastalardan Koroner arter hastalığı, dislipidemi ve IgA nefropatisinde ED üzerine olumlu etkiler göstermesine rağmen diyabet ve konjestif kalp yetersizliğinde (KKY) bu etkilerinin gösterilememiş olması tartışma nedenidir (98).

Kolesterol düşürücü tedavilerin ve özellikle de statinlerin kullanıldıkları geniş ölçekli çalışmalarda endotel fonksiyonlarını iyileştirdikleri, primer ve sekonder koruma çalışmalarında hastaları ateroskleroz komplikasyonlarına karşı korudukları gösterilmiştir. Bu faydalı etkilerin bir kısmı kolesterol düşüşüne bağlanırken bir kısım etkileri de düz kas hücresi ve makrofaj proliferasyonunu azaltmalarına, trombüs formasyonu inhibisyonuna, PAI-1, fibrinogen ve CRP düzeyinde azalma sağlamalarına bağlanmaktadır (95, 99, 100).

Hipertansiyonda artan vazokonstriksiyon sonucu serbest radikal üretimi ve inflamasyon artar. Klinik çalışmalarda E ve C vitamininin endotel bağımlı vazodilatasyon üzerinde faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir (101, 102, 103). Teorik olarak ksantin oksidaz inhibitörlerinin de faydalı olduğu düşünülmektedir (104).

7.2.9. SİĞARA ve ENDOTEL FONKSİYON BOZUKLUĞU

Sigara kullanımı ile ilgili komplikasyonlar bir şekilde ED ile de ilişkilidir. Sigaranın içerdiği 4000 kadar toksik maddenin hangisi veya hangilerinin endotel fonksiyonu ile ilişkili olduğu kesin olarak tanımlanamamış olsa da en şüphe duyulan ajanlar karbon monoksit ve nikotindir (105, 106). Endotel bağımlı vazodilatasyon doz ile

sıkı ilişkili değildir ancak sigaranın bırakılması sonrası kısmen de olsa geri dönüşümlüdür (107). Sigara içenlerde azalan NO üretimi ile beraber endotelin-1 üretiminde artış saptanır (108). Bu iki antagonist faktör hızlanmış aterosklerozun da nedenidir. Diğer yandan sigara dumanındaki oksidan ürünler NO'ı inaktive etmekte ve LDL oksidasyonuna neden olmaktadır. İlaveten nikotin ve metaboliti olan cotinin mitojeniktir ve yine artırdığı endotelin-1 aracılığı ile intimal hiperpaziye neden olur (109). Sigara dumanı platelet aktivasyonu, koagülasyon proteinleri, fibrinoliz inhibisyonu aracılığı ile artmış koagülabilite ve tromboz eğilimi nedenidir (110).

7.2.10. BESLENME ve ENDOTEL FONKSİYON BOZUKLUĞU

Tuz alımının arteriyel hipertansiyon üzerine etkileri üzerine birçok çalışma vardır (111, 112, 113, 114, 115). Tuz alımının kısıtlanması hipertansiyon ve ilişkili komplikasyonlarda ve bozulmuş olan endotel fonksiyonlarında belirgin düzelme sağlar. Potasyum ve magnezyumun ise özellikle yüksek sodyum alanlarda kan basıncını düşürücü etkisi vardır ve bunun da endotel ve fonksiyonları üzerinde olumlu etkiler getireceği düşünülmektedir (114, 115). Kalsiyumdan kısıtlanmış diyet ise hipertansiyon ile ilişkilendirilmiş (116, 117), yüksek kalsiyum alımı ile kan basıncında düşüş elde edilmiştir. Kalsiyumun etki mekanizması çok da açık olmasa da endotel ve vasküler düz kas hücre membranı fonksiyonlarında sağladığı restorasyon, artmış relaksasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (118, 119).

Diyetle alınan yağ ile kan basıncı ve endotel fonksiyonları arası ilişki daha kompleks olup açıklanmamış birçok yönü vardır (115). Kontrollü primer koruma çalışmalarında monoansature veya poliansature yağ asitlerinin kan basıncına olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. 30 klinik çalışmanın metaanalizinde poliansatüre yağ asitlerinin 5.6 g/gün dozunda alımının hipertansif bireylerde kan basıncını azalttığı ancak normotansiflerde bir değişiklik yapmadığı sonucuna varılmıştır (120). Bu sonuçlar damar duvarında artmış vazodilatatör prostanoid sentezi ve/veya azalmış konstrüktör eikozonoid sentezi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Yeterli antioksidan etkinliğin olmadığı bireylerde ansatüre yağ asitleri ile beslenme kolay okside ve perokside olabilmeleri nedeni ile endotel ve fonksiyonlarına daha zararlı olabilmektedir (121).

7.2.11. ENDOKRİNOLOJİK HASTALIKLAR ve ENDOTEL

7.2.11.1. Diyabetes Mellitus ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu: Diyabetes mellitus (DM) sıklıkla akselere ateroskleroz ile birlikte olup makrovasküler ve mikrovasküler (başlıca kardiyak, serebral ve periferik arterler tutulur) hastalıkların prevelansını artırır. Hem tip 1 hem de tip 2 DM’te gelişen vaskülopatinin oluş mekanizması konusundaki bilgilerimiz çok açık olmamakla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalar endotel fonksiyon bozukluğunun patogeneizde majör bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Diyabetik hastalarda ED; vasküler bazal membranda kalınlaşma, endotel hücrelerinde proliferasyon, fokal endotel bütünlüğünün bozulması ve endotel hücresinin şeklinin değişmesi sonucu olabilmektedir. Yine granülosit ve trombositlerin endotele yapışma özelliği artmış olup, endotele bağımlı relaksasyonda bozulma görülmektedir. Bunlardan başka muhtemelen hem metabolik hem de hemodinamik faktörlerin etkisi ile vasküler yatağın farklı bölgelerinden çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri salınımı uyarılmaktadır (122). Büyüme faktörlerinin etkisi ile diyabetik böbreklerde ekstrasellüler matriks birikimi, glomerüler bazal membranda kalınlaşma, retinada yeni damar oluşumları ve vücudun birçok başka bölgelerinde vasküler değişiklikler sonucu çeşitli vasküler komplikasyonlar oluşmaktadır.

Diyabetik hastalarda iyi kontrol edilemeyen hiperglisemi nedeniyle ortaya çıkan “ileri glikasyon son ürünleri” (AGE) de spesifik reseptörlerine bağlanarak sitokin salınımını uyarmakta, NO salınımını inhibe etmekte ve bunun sonucunda gelişen ED da hastalarda vaskülopati ve aterosklerozun gelişmesine katkıda bulunmaktadır. ED’nun diğer bir nedeni olan ve DM’de arttığını bildiğimiz serbest radikalleri NO salınımını inhibe etmekte ve endotel bağımlı relaksasyon fonksiyonunu bozmaktadır (123). Hayvan modellerinde oksijen radikal süpürücülerinin endotel relaksasyonunu düzelttiği gösterilmiştir. Benzer şekilde diyabetik hastalarda C ve E vitamini verilerek okside LDL’yi azaltıcı etkisi sonucu endotel relaksasyonundaki bozukluklar düzelmiştir (124). Bu bilgilerin ışığında diyabetik hastalarda ED’nun potansiyel nedeninin serbest oksijen radikalleri olduğu düşünülmektedir.

7.2.11.2. Obezite, İnsülin Rezistansı ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu: Obezite ve insülin rezistansı birlikteliği hastalarda sık görülen bir klinik tablodur. Obez hastalarda ED ve insülin etkisine karşı artan endotelyal rezistans muhtemelen artmış kardiyovasküler

mortalite ve morbiditenin nedenidir. Normal fizyolojide insülinin iskelet kası damarlarında vazodilatasyon yapıcı etkisi vardır. İnsülinin bu vazodilatatör etkisinde NO aracı rol oynar ve insüline karşı oluşan endotelyal rezistans sonucunda da endotele bağımlı vazodilatasyonda bozukluk oluşur.

Aslında obezite ile ED arasındaki ilişkinin mekanizması çok iyi bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda obez hastalarda yağ dokusu miktarı ile inflamasyon göstergeleri olan CRP, interlökin-6 (IL-6) ve Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa) düzeyleri arasında doğrudan bir ilişki olduğu gösterilmiştir ki bu durum düşük derecede bir inflamasyonun varlığının göstergesidir (125). Hem IL-6 hem de CRP düzeyleri, insülin rezistansı ve ED için tanısıl göstergelerdir. Dolayısıyla hastalarda adipöz dokudan salınan bazı inflamatuvar sitokinlerin endotel fonksiyonlarını bozduğu düşünülebilir.

Obezite ile ED ilişkisini açıklayacak diğer bir teori de obezitede oksidatif stresin artmış olması ve bunun da özellikle okside LDL düzeylerini artırarak endotel fonksiyonlarını bozması ve ateroskleroza yol açmasıdır.

Özellikle visceral obezitesi olan hastalarda %5 oranında kilo verdirildiğinde periferik mikrosirkülasyonda ve endotel fonksiyonlarında düzelme olduğu bilinmektedir.

7.2.11.3. Polikistik Over Sendromu ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu:

Polikistik over sendromu (PCOS: hiperandrojenemi, hiperinsülinemi, insülin direnci, overyan kistler, hirsutismus) olan hastalarda sıklıkla ED ve insülinin vazodilatatör etkisine karşı rezistans söz konusudur (126). Yapılan çalışmalarda bu hastalarda serum testosteron yüksekliği ile ED ve insülin rezistansı arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir. PCOS hastalarının çoğu obez olup hastaların tamamında (hem obez hem zayıf hastalar) periferik insülin rezistansı, büyük kısmında da hiperinsülinemi, dislipidemi, hiperglisemi ve hipertansiyon birlikteliği vardır.

7.2.11.4. Akromegali ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu:

Normal populasyon ile karşılaştırıldığında akromegalik hastalarda tip 2 DM, hipertansiyon, periferik insülin rezistansı prevelansı ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite ve morbidite oranlarının artmış olduğu bilinmektedir. Hastalarda artmış kardiyak output, periferik heterojen bir şekilde dağılmaktadır ve özellikle üst ekstremitelerde artmış kan akım hızının ED'a yol açacağı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada sempatik sistem ile ilişkili vazokonstriksiyon cevabı artmış iken endotele bağımlı vazodilatasyon cevabının bozulmuş

olduğu gösterilmiştir (127). Bu bilgilere rağmen akromegalide endotel fonksiyonları ile ilgili çok fazla çalışma yoktur.

7.2.11.5. Hipopitüitarizm ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu: Hipopitüitarizmde serebrovasküler ve kardiyovasküler mortalite ve morbidite insidansı artmıştır ve bunun hastalarda ED ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hipopitüiter hastalarda artmış vasküler mortalitede GH eksikliğinin rolü önemlidir (128). İnsülin rezistans sendromunun karakteristikleri olan santral obezite, dislipidemi, azalmış fibrinolitik aktivite ve artmış hipertansiyon prevalansı hipofiz yetersizliği olan hastalarda da sıklıkla görülür. İntima/media oranının artması, hastalarda aterosklerozun erken bir bulgusu olup GH tedavisi kardiyovasküler risk faktörlerinde gerileme ve intima/media oranında azalmaya yol açabilir.

Hipofiz yetersizliği ve GH eksikliği olan hastalarda endotel fonksiyonlarının araştırıldığı çalışma sayısı azdır. Hastalarda inflamatuvar vasküler risk faktörleri olduğu bilinen ve endotel fonksiyon testleri arasında sayılan “E-selektin, trombomodülin, vWF ve solubl adhezyon molekülleri (ICAM-I)” düzeyleri artmış olması ve uzun süreli GH replasman tedavisi ile bu risk faktörlerinin azalması dikkat çekicidir (129).

ED’un mekanizması çok iyi bilinmemesine rağmen primer neden GH yetersizliği gibi görülmektedir. Bu hastalara GH replasman tedavisi ile hemostaz bozukluklarının düzelmesi, monosit adhezyonu, sitokin üretilmesi ve inflamasyon belirteçlerinin yapımının baskılanması bu düşünceyi desteklemektedir. Diğer taraftan oksidatif stres ve artmış serbest radikallerle ilişkili oluşan lipoprotein metabolizması anormallikleri de hastalarda ED’u arttırabilir. Yine hipogonadotropik hipogonadizm nedeni ile yetersiz östrojen salınımı da hipofiz yetersizliği olan hastalarda ED’a katkıda bulunabilir.

7.2.11.6. Cushing Sendromu ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu: Kardiyovasküler hastalıklar Cushing sendromunda normal popülasyona göre daha sık ve daha erken yaşta görülürler. Aynı zamanda hastalarda DM ve hipertansiyon prevalansı da artmıştır ve tedavi edilmeyen hastalarda en sık mortalite nedeni kardiyovasküler komplikasyonlardır. Hastalarda DM ya da hipertansiyon ile ilişkili olarak ED beklenir ama bugünkü bilgilerimiz dahilinde Cushing sendromlu hastalarda ED konusunda yapılmış herhangi bir çalışma mevcut değildir.

7.2.11.7. Tiroid Hastalıkları ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu: Hem hipotiroidi hem de hipertirodide çeşitli kardiyovasküler anormallikler gelişebileceği bilinmektedir.

Hipertiroidili hastalarda taşikardi, sistolik hipertansiyon ve bunlara bağlı kardiyovasküler ve serebrovasküler mortalitede artma görülebilecek bulgular arasındadır. Bu hastalardaki vasküler anormalliklerin nedeninin ED olduğu sanılmaktadır. Yapılan hayvan deneylerinde tiroid fonksiyonlarına bağlı olarak iskelet kaslarındaki kan akımı değişikliklerine endotel bağımlı relaksasyonun katkısı olduğu gösterilmişken endotelin-1'e bağlı kontraktilitede artış görülmemiştir. Endotel bağımlı vazodilatasyon fonksiyon bozukluğu TSH düzeyleri ile ilişkili olarak subklinik hipotiroidiler de dahil olmak üzere artmış olarak bulunmuştur (130). Bir çalışmada Graves hastalarında ED bulguları ile birlikte fibrinolitik aktivitenin azaldığı, antitiroid tedaviyi takiben de vWF ve PAI-1 gibi endotel hasarını gösteren parametrelerin normalleştiği gösterilmiştir (131, 132). Sadece propranolol verilen hastalarda vWF düzeylerinde ılımlı bir düzelme görülürken thyromazol verilenlerde tüm parametreler normale gelmiştir. İn vitro olarak da kültüre edilmiş endotel hücrelerinde ortama T3 eklendiğinde vWF, fibronektin ve endotelin-1 düzeyleri artmış olarak bulunmuştur.

Primer hipotiroidisi olan hastalarda da endotel fonksiyon testlerinde (başta FMD) bozukluk olduğu gösterilmiştir (130). Subklinik hipotiroidisi olan hastalarda istirahat esnasında kardiyak yapı ve fonksiyon normal iken özellikle egzersiz ile ventriküler fonksiyonlar bozulmakta; belirgin hipotiroidisi olanlarda ise bu bozukluk istirahatta bile görülmektedir.

Otoimmün tiroid hastalıklarında endotel hasarının oluşabileceği bilinmekle birlikte vasküler patolojinin temelinde ED olup olmadığı düşüncesi hala tartışmalıdır.

7.2.11.8. Primer Hiperparatiroidi ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu: Primer hiperparatiroidide ED çok bilinen ya da çok tartışılmış bir konu değildir. Hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin (hipertansiyon, hiperglisemi, dislipidemi) görülme sıklığı normal popülasyona göre artmıştır ve bu artmış riskler genellikle paratiroidektomi sonrasında normale dönerler. Farelerde yapılan bir çalışmada (133) parathormonun vasküler endotel üzerinde direkt etkili olduğu gösterilmiştir. Gönüllülerde yapılan bir çalışmada lokal olarak ön kolda oluşturulan hiperkalsemi endotele bağımlı vazodilatasyonun azaldığı ve kan basıncının yükseldiği gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise hiperparatiroidili hastalarda endotel bağımlı vazodilatasyon normokalsemik kişilerle aynı oranda ancak endotel bağımlı olmayan vazodilatasyon bozulmuş olarak bulunmuştur (134, 135). Bu konuda yapılacak daha geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

7.2.11.9. Östrojen Eksikliği ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu: Östrojen eksikliği ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki hem epidemiyolojik hem de deneysel çalışmalarda çok net olarak gösterilmiştir. Bu konuda yapılmış en kapsamlı araştırmalardan biri olan Framingham kalp çalışmasında (136) postmenapozal dönemde östrojen düzeylerindeki azalma ile kardiyovasküler mortalitede artış arasında doğrudan bir ilişki olduğu, östrojen replasman tedavisi ile de postmenapozal kadınlarda kardiyak riskin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Postmenapozal dönemdeki tip 2 DM’lu hastalarda ED daha belirgindir ve östrojen verilmesi ile bir miktar düzelme sağlanabilir. ED’nun bir göstergesi olan E-selektin düzeyleri postmenapozal kadınlarda yüksek olmakta ve östrojen tedavisi ile de normal düzeylere gerilemektedir. Östrojen replasman tedavisi ile endotel bağımlı vazodilatasyonun hem hipertansif hem de normotansif postmenapozal kadınlarda düzeldiği ve bu düzelmenin hipertansif kadınlarda daha belirgin olduğu gösterilmiştir (137). Östrojenin olumlu etkileri hem oral hem de transdermal uygulamaları ile görülmektedir. Östrojen eksikliğinin akut vasküler etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada da akut eksiklikte bozulmuş bulunan endotel bağımlı dilatasyonun östrojen verilmesi ile düzeldiği görülmüştür. Östrojen muhtemelen NO salınımını stimüle ederek endotel fonksiyonlarının düzelmesine katkıda bulunmaktadır.

Progesteronun ise endotel fonksiyonları üzerine herhangi bir etkisi gösterilememiştir.

7.2.11.10. Osteoporoz ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu: NO vasküler etkileri yanında aynı zamanda sitokin aktivasyonu, seks hormonu yetersizliği ve mekanik yüklenme gibi uyaranlara cevap olarak salınımının arttığı ve kemik hücrelerinin bir otokrin ve parakrin mediyatörü olarak önemli bir rol oynamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda NO artışının osteoklastik fonksiyonları inhibe ettiği, kemik rezorbsiyonunu azalttığı, NO düzeyinin azalışının ise indüklediği sitokinler aracılığı ile kemik rezorbsiyonunu artırdığı, osteoporozu belirginleştirdiği gösterilmiştir (138). Yüksek konsantrasyonlarda NO’nin, osteoblastların büyüme ve farklılaşmalarını inhibe ederken düşük konsantrasyonlarda ise normal osteoblast gelişimini sağladığı düşünülmektedir.

İmmobilizasyon ya da östrojen eksikliği gibi durumlarda açığa çıkan bazı inflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF-alfa) NO salınımını baskılayarak osteoklastik aktiviteyi artırdığı ve kemik rezorbsiyonunu artırarak osteoporozu yol açtığı düşünülmektedir.

7.2.12. ENDOTEL FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN TANI YÖNTEMLERİ

NO, metabolitleri ve ikincil habercisi olan cGMP, ED'nun en açık belirteçlerindendir. Bununla birlikte serum, plazma veya idrarda ölçülen değerler ile lokal bir aterosklerotik süreci ve ilişkili endotel hasarını yorumlamak güç olmaktadır. Ölçümler diyetten de etkilenmektedir. Diğer bir ölçülebilir faktör vWF'dür. Yüksek plazma düzeyleri endotel hasarını düşündürür. Yüksekliği aynı zamanda akut faz reaktanı olarak aterogenez ve tromboz için de indirek bir belirteçtir. KAH, periferik ve inflamatuvar vasküler hastalıklar için prognositik değeri vardır. CRP; KAH'da azalmış vazodilatatör kapasite için bağımsız bir belirteçtir (139).

Brakiyal arterde akıma bağlı dilatasyon yöntemi (FMD) hipertansiyon başta olmak üzere birçok hastalıkta, ateroskleroz tanısında noninvaziv bir yöntem olarak kullanılmaktadır (140). Burada yüksek rezolüsyonlu doppler ultrasound aygıtı kullanılmaktadır. Testten önce 8-12 saatlik açlık gerekmektedir. Isı, sempatik uyarılar ve ilaçlar damar aktivitesini etkilemektedir. Sigara 4 saat öncesinden yasaklanmalıdır. Brakiyal arterde, tansiyon manşonu ile arteriyel akım duracak şekilde sıkılmadan önce ve 5 dakikalık kompresyon sonrası aynı noktadan çapı ve akımı ölçümleri yapılmaktadır. Brakiyal arterin obstrüksiyonundan sonra reaktif hiperemi safhasında normalde vazodilatasyon beklenir. Baseline değerine göre reaktif hiperemi safhasında brakiyal arterin çapındaki değişikliklerin yüzde (%) değeri FMD'dir (140). %7-10 arası olan değişiklikler normal kabul edilirken %0-5 arası değişiklik ise ED olarak kabul edilmektedir (141). Yöntemin uygulaması şekil 3 ve 4'de görülmektedir. Brakiyal arterde FMD ölçümü altın standart olmamasına rağmen klinik pratiğe tatbiki en uygun yöntemdir. Noninvazivdir ve düşük risk prosedürü vardır. Karotid arter intima-mediya kalınlığı ile birlikte karşılaştırıldığında erken ateroskleroz tanısına katkısı olur (142). Göğüs ağrılı hastalarda koroner anjiyografi ile FMD karşılaştırılmış ve FMD'de düşme KAH göstergesi olmuştur fakat zayıf spesifisite göstermiştir. FMD; koroner anjiyografik tayin edilebilen hastalığın yaygınlığı ve ağırlığını tayin etmede düşük spesifisite göstermiştir (140, 141). FMD, hipertansif ve diyabetik hastalarda aterosklerozun göstergesi olarak çeşitli diğer risk faktörleriyle karşılaştırılmıştır (143). FATE (firefighters and their endothelium) çalışmasında kardiyovasküler hastalığı bilinmeyen 1154 erkek hastada FMD'nin, CRP ve Framingham risk skorlaması ile ilişkisi araştırılmıştır. FMD sistolik ve diyastolik kan

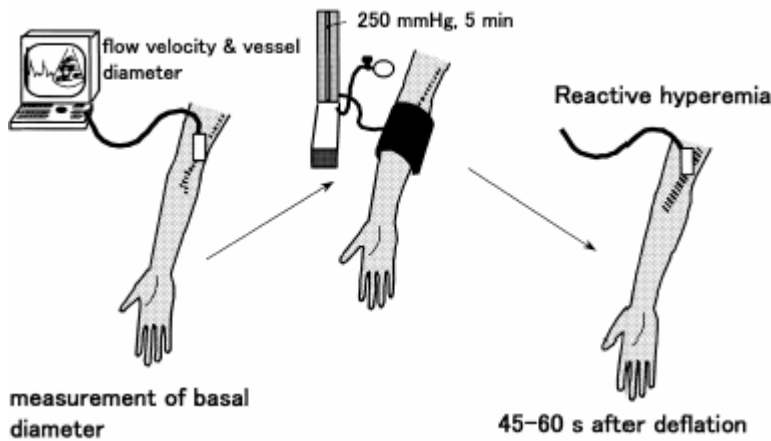
basıncı yükselmesi ile ilişkili ve CRP ve Framingham risk skorlaması ile korele bulunmuştur. Sağlıklı kişilerde CRP ile ilişki bulunmamıştır (140). İntrakoroner ACh infüzyonu ile indüklenen vazodilatasyon yetersizliği ED'nun en erken bulgularındandır.

Pozitron emisyon tomografisi (PET); kan akımındaki artış, adenozin ile indüklenen artışın ve akıma bağlı dilatasyonun ortak bir sonucu olup kısmen de olsa endotel fonksiyonlarını gösterebilir.

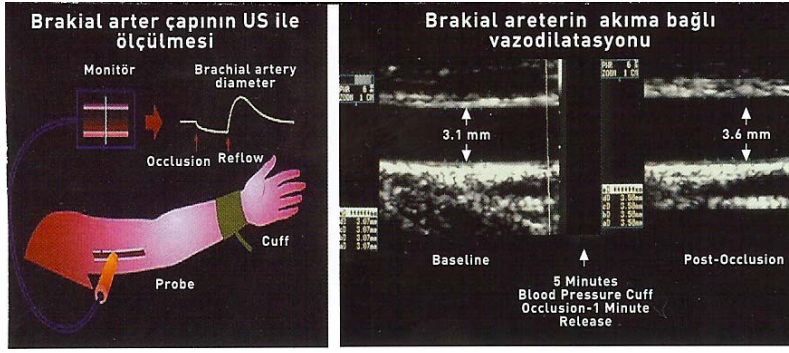
Venöz oklüzyon pletismografi ile önkolda rezistans damar fonksiyonları gösterilebilir.

Endotel fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılabilen laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri tablo – 6'da sunulmuştur.

Tablo 6 – Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler	
Laboratuvar Yöntemleri	Radyolojik Yöntemler
Nitrik Oksid Metaolitleri (nitrit ve nitrat) NO ikincil habercisi cGMP Asimetrik dimetil arginin (ADMA) Endotelin-1 von-Willebrand faktör (vWF) Doku plazminojen aktivatörü (tPA) Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) İnflamasyon Belirteçleri (CRP ve interlökinler) Adhezyon molekülleri İntercellüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) Vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1) E-selektin P-selektin	İnvaziv koroner veya kol testleri Önkol venöz pletismografi Noninvaziv koroner testler (pozitron emisyon tomografisi=PET) Noninvaziv ultrason metodu (FMD) Karotis intima-mediya kalınlığının ölçülmesi

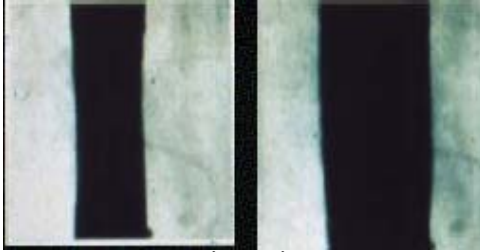


Şekil – 3: FMD şematik

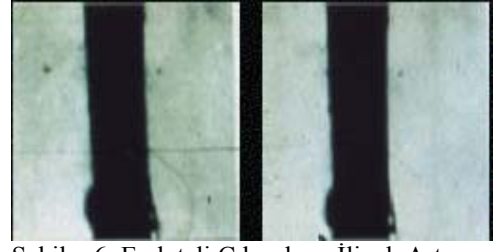


Şekil – 4: FMD Uygulaması

Aşağıdaki mikro resimler (şekil 5 ve 6) tavşan iliak arterlerinin izotonik sıvı ile işleme tabi tutulması sonrası endoteli intact olduğu ve sonrasında çıkarıldığı iki durumda akım artışına bağlı olarak gözlenen vazodilatasyonu mikroskopik görüntüleridir. Akım artışına sonrası endotelden NO salınımı ilk şekilde görüldüğü gibi relaksasyona ve vazodilatasyona neden olmaktadır. Endotelin metal problemler ile hasarlanması sonrası elde edilen sağdaki görüntülerde ise artan akıma vazodilatatör yanıtın oluşmadığı izlenmektedir. *Cooke JP et al. Circulation 1992.*

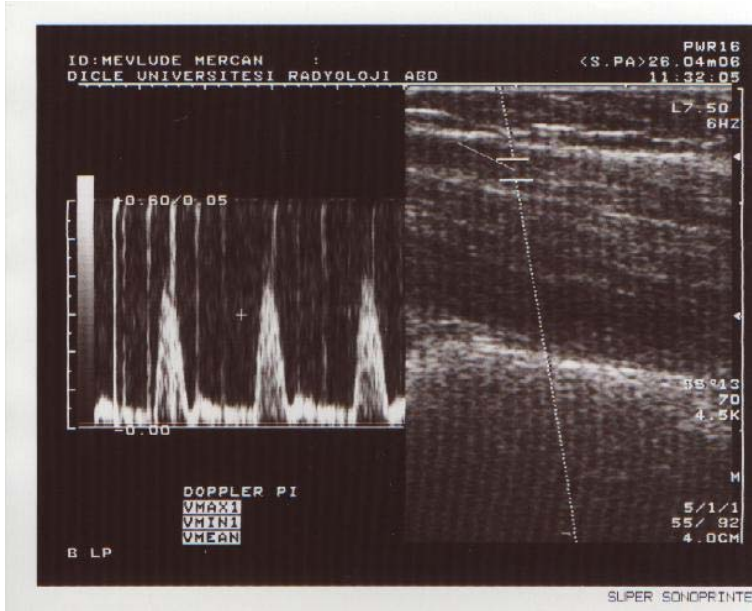


Şekil – 5: Endoteli İntakt İliyak Arter



Şekil – 6: Endoteli Çıkarılmış İliyak Arter

Aşağıdaki şekilde (şekil – 7) izlenen brakiyal arterin doppler ultrasound görüntüsü endotel fonksiyonlarını değerlendirmek amacı ile en sık kullanılan ve invazif olmayan yöntemidir.



Şekil - 7: Brakiyal arter FMD

İşlem sırasında önce istirahat halindeki brakiyal arter çapı ve akım hızı değerlendirilir. Sonrasında kol çevresine sarılı manşon yardımıyla kolun kan akımı 5 dakika süre ile durdurulur. Manşon gevşetildiğinde brakiyal arter kan akımında hızlı bir yükselme izlenir. Sağlıklı bir arterde üretilen NO aracılığı ile vazodilatasyon aracılığı ile kan akımı artırılabilir ve bu değişiklikler USG ile gösterilebilir.

7.2.13. ENDOTEL FONKSİYON BOZUKLUĞUNUN TEDAVİSİ

ED tedavisinde tablo – 7’de de görülen ilaçlar ve ilaç dışı yöntemler kullanılmaktadır.

İlaç dışı yöntemler	İlaçlar
Diyet Egzersiz Sigaranın kesilmesi Antioksidanlar L-arginin Lipid düşürücü tedavi İnsülin duyarlılaştırıcıları	Anjiyotensin dönüştürücü enzim blokerleri (ACEI) Anjiyotensin II reseptör antagonistleri (ARB) Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) Beta blokerler (BB) Hormon replasman tedavisi Endotelin blokerleri

Tablo – 7: Endotel Fonksiyon Bozukluğu Tedavisinde Kullanılan İlaç Dışı Yöntemler ve İlaçlar

Kolesterolden kısıtlı diyet ile LDL’nin düşürülmesi endotele bağlı vazodilatasyonu artırmaktadır. Aşırı yağlı diyetle beslenenlerde erken ateroskleroz ve ED görüldüğü, diyetle kolesterol alımının kısıtlanması veya diyet içeriğinin omega-3 yağ asitlerinden zengin hale getirilmesi ile ED düzeldiği gösterilmiştir. Değişik bazı kaynaklarda çay, greyfurt suyu, flavonoid bulunan kırmızı şarap gibi besinlerin endotele bağlı vazodilatasyonu NO aracılığı ile artırdığı belirtilmektedir (144). Homosisteini yüksek olanların endotel fonksiyonlarının bozulduğu, günlük folat takviyesi ile hem homosisteinin azaldığı hem de endotel fonksiyonlarının düzeldiği gösterilmiştir (145).

Egzersiz koronerlerle birlikte tüm damar yatağında kan akımı artışı ve NO biyoyararlanımında artma ile etkili olduğu ileri sürülmektedir. ED olan orta yaşlı sedanter erkeklerde yapılan bir çalışmada düzenli aerobik egzersizin endotele bağlı vazodilatasyonu düzelttiği bulunmuştur (146).

Sigara, damarda direkt hasara ve aterosklerotik lezyonlarda ED yoluyla hızlanmaya sebep olmaktadır. Sigarayı bırakanlarda trigliserid düzeyinde azalma ve yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin (HDL) düzeyinde artma sonucu ED düzeldiği düşünülmektedir (145).

Antioksidan olan C vitamini ve folatın hiperkolesterolemide ED’u düzelttiği gösterilmiştir. C vitamini ve folat olasılıkla NO yıkımını azaltarak etkili olmaktadır (147). Bazı çalışmalarda E vitamini ve beta karotenin de endotel fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir. Çay ve kırmızı şarapta bulunan flavonoidlerin ED azalttığı ve kardiyovasküler olayları önleyebileceği ileri sürülmüştür (148). Antioksidanlar, vitaminler ve flavonoidlerin endotel fonksiyonları üzerine olumlu etkileri bilinmekle birlikte randomize büyük çalışmalarla koroner arter hastalıklarını önlemede ve tedavisinde faydalı oldukları gösterilememiştir.

L-arginin, NO sentezi için gereklidir. Hayvan ve insan deneylerinde damara verilmesi ile endotel fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir. Sigara içen ve ileri yaşlı koroner arter hastalarında daha etkili bulunmuştur (149).

Lipid düşürücü tedavinin ve özellikle de kolesterolün düşürülmesinin koroner olayları azalttığına ilişkin birçok çalışma mevcuttur (4S, LIPID, CARE, WOSCOP, HPS). Kolesterol düşürülmesi ile beraber koroner ölümler ve majör koroner olaylarda azalma olmasına rağmen birçok çalışmada anjiyografik önemli değişiklikler gözlenmemiştir. Bu çalışmalarda koroner olayları azaltan mekanizmanın endotel fonksiyonlarının düzelmesi olduğu düşünülmektedir. Statinler LDL kolesterol düzeyindeki azalmaya ilaveten eNOS aktivitesini artırmak ve CRP düzeyini azaltarak inflamasyonu önlemek yolu ile etkili olmaktadır (150). Bir başka etkileri de serbest oksijen radikallerini azaltarak ED düzeltmeleridir (145). Fibratların da benzer şekilde oksidatif stresi azaltıcı ve HDL'yi artırıcı etkileri vardır (151).

ACEI, damar endotelinde en etkili vazokonstrüktör olan anjiyotensin-II'nin serbest radikal oluşumunu artırarak NO aktivitesini azaltıcı etkilerini inhibe etmektedir (152). TREND çalışmasında kinaprilin, diğer bazı çalışmalarda da lisinopril ve zofenoprilin ED'ü düzelttiği gösterilmiştir (153). Bu konuya en büyük destek HOPE çalışmasında kan basıncından bağımsız ciddi kardiyak olaylarda azalma ile gelmiştir. Bu azalmanın endotel fonksiyonlarında düzelme ile ilişkili olduğu sanılmaktadır. ARB'ler de ACEI ile benzer etkilere sahiptir. Candesartan ile yapılmış bir çalışmada inflamasyon belirteçlerinin azaldığı, NO salınımının düzeldiği ve endotelin-1 düzeyinin azaldığı rapor edilmiştir (154). KKB'nin antioksidan etki ile ED'ü gerilettiği, kolinerjik relaksasyonun daha az bozulduğu tespit edilmiştir (155). Bu etki tüm KKB için geçerli olmayıp nifedipin için söz konusudur. BB'den atenololün ED düzeltmediği gösterilmiştir. Yeni BB'den nebivololün endotel aracılı vazodilatasyon yaptığı ve kan basıncını düşürdüğü bildirilmiştir (156).

Hormon replasmanının NO artışı veya antioksidan etkileri aracılığı ile ED düzelttiği gösterilmiştir. Endotel dokusunda östrojen reseptörleri mevcut olup postmenapozal hiperkolesterolemiklerde kolesterol seviyesinden bağımsız olarak ED düzelme sağlanmaktadır (157).

8 – OLGULAR ve YÖNTEM

OLGULAR:

Nisan 2003 ile Mayıs 2006 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran, yeni tanı konulan veya Sheehan sendromu tanısı konulmuş olmasına rağmen altı aydan uzun süredir hormon replasman tedavisi almayan, yaşları 24 ile 55 arası değişen (ortalama 40,83 yıl) toplam 24 Sheehan sendromlu kadın hasta çalışmaya alındı. Vücut ağırlıkları ve beden kitle endeksleri istatistiksel olarak benzer yaşları 28 ile 59 arasında olan (ortalama 38,44 yıl) 25 sağlıklı kadından oluşan kontrol grubu meydana getirildi. Kontrol grubuna dahil edilen kadınlardan dördü dışında tümü premenopozal dönemdeydi. Sağlıklı kontrol grubundaki dört postmenopozal kadın herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Endotel fonksiyonları üzerine etkileri olabileceği düşünülen sistemik hastalıkların varlığı (DM, metabolik sendrom, koroner kalp hastalığı, dislipidemi gibi), sigara kullanımı ve endotel üzerine etkili olabilecek ilaç kullanımı (antihiperlipidemikler, antihipertansifler, hormon replasman tedaviler gibi) dışlama kriteri olarak kabul edildi. GH dışı hormon replasman tedavisi başlanan hastalar 9 – 15 ay (ortalama 12,43 ay) süre ile üçer aylık aralıklarla takip edildi. Hastalara tedavide önce prednizolon (5-7,5 mg/gün) başlandı. Steroid tedavisinin 4. gününde 25µgr/gün dozunda başlanan L-tiroksin uygun doza ulaşılan kadar (100-200 µg/gün) kontrollü olarak artırıldı. 40 yaş altı Sheehan sendromlu hastalara menstruel siklusun ilk 14 günü 0.625 mg/gün konjuge östrojen ve takip eden 14 gün boyunca 0,625 mg/gün konjuge östrojen ve 5 mg/gün medroksiprogesteron asetattan oluşan seks hormonu replasmanı (Premelle cycle ® tb 5.0 mg 14's) da ilave edildi. Hastaların üçer aylık aralıklarla yapılan kontrolleri sırasında ilaç kullanımları sorgulanarak ilaçlarını devamlı ve düzenli kullanmaları sağlandı. Tüm hastaların tedavi öncesinde ve kontrole gelişlerinde ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan kadınların ilk muayenelerinde endotel fonksiyonları radyolojik ve biyokimyasal parametreler ile değerlendirildi.

YÖNTEM:

1. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER: Sheehan sendromlu hastaların ilk başvuruları esnasında ve üçer aylık aralıklarla yapılan kontrollerinde, sağlıklı kontrol grubunun ise çalışmaya dahil edildikleri ilk gün aynı hekim tarafından vücut antropometrik ölçümleri yapıldı. Hastaların boyu ayakkabısız olarak santimetre cinsinden, vücut

ağırlıkları ince tek kat elbiseleri ile kilogram cinsinden, bel ve kalça çevresi ölçümleri uygun yerden aynı hekim tarafından santimetre cinsinden ölçülerek kaydedildi.

2. KAN BASINCI: Hastaların kan basıncı ölçümleri aynı hekim ve aynı sfigmomanometre ile 30 dakikalık istirahat sonrası yapıldı. Ölçüm öncesinde hastaların yemek yememiş olmasına, kahve, çay, alkol veya sigara kullanmamış olmalarına, ağır efor sarf etmemiş olmalarına ve semptomimetik ilaç kullanmamış olmalarına dikkat edildi.

3. LABORATUVAR: Sheehan sendromlu hasta ve sağlıklı kontrol grubundan 12-14 saatlik açlık sonrası sabah 08⁰⁰-09⁰⁰ ‘da alınan kan örnekleri alınmalarından hemen sonra santrifüj edilerek -20 °C’de toplu olarak incelendikleri güne kadar saklandı.

a) Kan Sayımı ve Biyokimyasal Parametreler: Kan sayımı için Technicon H 6000 cihazı kullanıldı. Biyokimyasal parametreler; glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, AST, ALT, ALP, CK, LDH, GGT, total protein, albümin, total bilirübin, direk bilirübin, total kolesterol, trigliserid, VLDL, LDL ve HDL – kolesterol düzeyleri serumda, Aeroset cihazında Abbott kiti ile Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında çalışıldı. Serum ASO ve CRP düzeyi Beckman Coulter cihazı ile Beckman İmmage kiti ile nefelometrik yöntem ile çalışıldı. Serum TSH, T3, T4, FT3, FT4, FSH, LH, östradiol, progesteron, prolaktin, kortizol düzeyleri Roche-Hitachi E-170 Modüler Analitik cihazında electrochemiluninance immunoassay (ECLIA) yöntemi ile çalışıldı. ACTH düzeyi ise plazmada, EDTA’lı tam kan tüpünde, Immulite 2000 cihazında Bio DPC kiti kullanılarak çalışıldı. PTZ, aPTT, INR, fibrinojen, vWF düzeyleri sitratlı tüpte Instrumentation Laboratory Coagulation kiti ve ACL Advance Koagulometre cihazı kullanılarak ölçüldü.

b) Nitrik Oksidin Değerlendirilmesi (Plazma Nitrit/Nitrat Düzeyi): Sheehan sendromlu hastaların tedavi öncesi ve sonrasında, sağlıklı kontrol grubunun ise ilk muayeneleri sonrasında alınan plazma örneklerinde NO düzeylerinin bir göstergesi olan plazma nitrit/nitrat düzeyi ölçüldü. FMD uyarısına yanıt olarak oluşması beklenen NO düzeyi artışının tayini içim ise radyolojik incelemeden sonra 30 dakikalık istirahati takiben hastaların aynı kolu aynı şekilde 5 dakika kan akımı duracak şekilde sıkıştırıldı. Brakiyal arter gevşetilerek kan akımına izin verildikten hemen sonra alınan plazma örneğinde de NO düzeyi bakıldı.

Plazma nitrit/nitrat düzeyleri NO nun bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. NO’nun doğrudan ölçümü çok zor olduğu için metabolitlerinin düzeyi kullanılmakta, miktarı

hakkında bilgi edinmek amacıyla dolaylı yöntemler tercih edilmektedir. Plazma nitrit ve nitrat düzeyi, Cortas ve Wakid yöntemine göre (158) ölçüldü.

Gerekli Maddeler ve Reaktifler:

Kadmiyum Granülleri: Fluka firmasından alınan kadmiyum, 20-40 mg'lık parçalara ayrıldı ve 0.1 mol/L H₂SO₄ içinde saklandı.

Glisin-NaOH Tampon Çözeltisi: Sigma'dan temin edilen glisinden 15 g, deiyonize distile suda çözöldü ve pH sı 9.7 ye 2 mol/L NaOH ile ayarlandıktan sonra deiyonize-distile suyla final hacim 1 L ye tamamlandı.

Sülfanilamid Çözeltisi: 5 g süfanilamid 500 mL 3 mol/L sıcak H₂SO₄ içinde çözöldükten sonra soğutulur. Oda sıcaklığında bir yıl stabil kalır.

N-Naphthylethylen diamin Çözeltisi: 50 mg N-Naphthylethylen diamin 250 mL distile suda çözölür. İki ay 0-8 °C de stabil kalır.

Deneyin Yapılışı: 0.5 mL seruma 2 mL ZnSO₄ ve 2.5 mL 55 mmol/L NaOH eklenir 10 dakika oda ısısında bekletildikten sonra 4.000 rpm de 10 dakika santrifüj edilir. Herbir tüpe 1 mL glisin tamponu, 1 mL deproteinize örnek ve 2 mL distile su ve 2.5 g aktif kadmiyum eklendikten sonra 90 dakika inkübasyona bırakılır. Daha sonra sıvı fazdan 2 mL alınır ve üzerine 0.5 mL su, 0.5 mL N-Naphthylethylen diamin çözeltisi ve 0.5 mL süfanilamid çözeltisi eklenir ve karanlıkta 40 dakika bekletilir. 545 nm dalga boyunda köre karşı optik absorbanları belirlenir. Elde edilen sonuçlar, standart grafiğinde µmol/L cinsinden hesaplanır ve değerlendirilir.

c) Endotel Fonksiyonlarının Radyolojik Değerlendirmesi; Akım Aracılı Dilatasyon (Flow Mediated Dilatasyon=FMD): Hastaların FMD ölçümleri fakültemiz radyoloji ünitesinde Toshiba SSH-140A marka yüksek çözölüşyonlu ultrasoundda 7,5 mHz lineer probe kullanılarak aynı radyoloji uzmanı tarafından yapıldı. Testten önce 8-12 saatlik açlık sağlandı. Damar aktivitesini etkileyeceği düşünölen ortam sıcaklığının etkilerini azaltmak amacı ile tüm ölçömler oda sıcaklığında (24,5 °C) yapıldı. Sempatik uyarılar engellendi. İlaçlar kesildi, test öncesi egzersiz yapılması, kafeinli, aşırı yağlı yiyecekler ve C vitamini alınması engellendi. Sigara 4 saat öncesinden yasaklandı. FMD testi; tansiyon aletinin manşonu sağ kolda antekübital fossanın aşağısına, ultrason probu aynı kolda antekübital fossanın yukarısına yerleştirilerek bazal brakiyal arter çapı ölçöldü. Tansiyon aletinin manşonu sistolik değerin üzerinde olacak şekilde şişirildi ve 5 dakika süre ile brakiyal arteriyel akım engellendi. Takiben manşon serbestlenerek arteriyel akıma

izin verildi ve ilk 60 saniye boyunca brakiyal arterde reaktif hiperemiye cevap olarak oluşan çap değışikliğı ölçüldü ve kaydedildi.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Sheehan sendromlu hastaların tedavi öncesi ve GH replasman tedavisi sonrası değlendirmeleri ile elde edilen bulgular paired samples T test; sağlıklı kontrol grubu ile yapılan karşılaştırma sonuçlarının değlendirmesi ise independent T test ile değlendirildi.

9 – BULGULAR

I. Sheehan sendromlu hastaların tedavi öncesi laboratuvar ve doppler incelemesi sonuçlarının sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırması

a) Kan basıncı, Laboratuvar ve Antropometrik Ölçümler: Sheehan sendromlu hastaların kan basıncı düzeylerinin ortalaması sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük ölçüldü (sistol ve diyastol için $p<0.0001$). Sheehan sendromlu hasta grubunda serum FSH ($p=0.007$), LH ($p=0.001$), östradiol ($p<0.0001$), progesteron ($p=0.001$), prolaktin ($p=0.004$), T3 ($p<0.0001$), T4 ($p<0.0001$), FT3 ($p=0.003$), FT4 ($p<0.0001$), ACTH ($p=0.01$) düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptandı. Sheehan sendromlu hastaların serum trigliserid, VLDL-kolesterol ve CRP düzeyleri ise sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulundu (sırası ile $p=0.01$, $p=0.001$ ve $p=0.02$). Beden kitle endeksleri açısından ise Sheehan sendromlu hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

b) Endotel Fonksiyonları; Sheehan sendromlu hastalarda bazal NO düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptandı (16.87 ± 4.04 ve 11.8 ± 2.14 $\mu\text{mol/L}$; $p<0.0001$). FMD sonrası NO düzeylerinin de daha yüksek olduğu görüldü (18.79 ± 4.4 ve 14.92 ± 2.44 $\mu\text{mol/L}$; $p<0.0001$). Ancak artış oranı incelendiğinde; Sheehan sendromlu hasta grubunda NO düzeyindeki artış oranının, sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü ($\%13.16\pm5.57$ ve $\%26.38\pm8.89$; $p<0.0001$). Arter çapları incelendiğinde de Sheehan sendromlu hasta grubunda yüksek NO düzeyine rağmen, arter çapı kontrol grubuna göre daha küçük olarak ölçüldü (3.74 ± 0.68 ve 4.62 ± 0.42 mm; $p<0.0001$). FMD yanıtı ile elde edilen arter çapı artış oranı da Sheehan sendromlu hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük saptandı ($\%13.42\pm6.57$ ve $\%18.93\pm5.64$; $p=0.003$).

Hastaların tedavi öncesi bulguları toplu olarak tablo – 8’de sunulmuştur;

Tablo 8: Sheehan sendromlu hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılması

	Sheehan Sendromlu Hastalar (TÖ)	Kontrol Grubu	
	MEAN ± SD	MEAN ± SD	P
Yaş (yıl)	40,83±6,43	38,44±8,84	A.D.
BMI (kg/m ²)	25,46±2,80	25,52±2,66	A.D.
Kan Basıncı – Sistol (mmHg)	100,83±12,82	118,80±11,29	0,0001
Kan Basıncı – Diyastol (mmHg)	64,16±8,29	75,20±7,14	0,0001
Açlık Plazma Glukozu (mg/dL)	85,08±29,80	91,96±12,66	A.D.
Total Kolesterol (mg/dL)	232,04±48,20	223,44±62,66	A.D.
Trigliserid (mg/dL)	248,70±193,16	146,80±68,77	0,01
VLDL – Kol. (mg/dL)	48,82±37,78	22,08±11,72	0,001
LDL – Kol. (mg/dL)	132,95±38,79	118,28±36,44	A.D.
HDL – Kol. (mg/dL)	48,63±15,23	49,24±5,53	A.D.
C Reaktif Protein (mg/L)	12,37±17,82	4,16±1,79	0,02
FSH (mIU/ml)	5,47±4,63	12,09±10,63	0,007
LH (mIU/ml)	2,51±2,25	9,64±9,95	0,001
Estradiol (pg/ml)	17,74±15,37	85,91±69,64	0,0001
Progesteron (ng/ml)	0,26±0,83	4,72±6,16	0,001
Prolaktin (ng/ml)	7,45±8,14	13,14±4,77	0,004
Kortizol (µg/dL)	9,30±17,82	10,32±4,49	A.D.
TSH (uIU/ml)	1,47±1,76	1,32±1,30	A.D.
T3 (ng/ml)	0,75±0,27	1,38±0,25	0,0001
T4 (µg/dL)	4,64±3,12	8,73±2,24	0,0001
FT3 (ng/dL)	0,20±0,08	0,26±0,03	0,003
FT4 (ng/dL)	0,64±0,44	1,28±0,22	0,0001
ACTH (pg/ml)	7,75±4,28	10,67±3,65	0,01
Bazal NO düzeyi (µmol/L)	16,87±4,04	11,80±2,14	0,0001
FMD Sonrası NO düzeyi (µmol/L)	18,79±4,40	14,92±2,44	0,0001
FMD Sonrası NO Artışı (%)	13,16±5,57	26,38±8,89	0,0001
Bazal Arter Çapı (mm)	3,74±0,68	4,62±0,42	0,0001
FMD Sonrası Çapı Artışı (%)	13,42±6,57	18,93±5,64	0,003

TÖ: Tedavi Öncesi SD: Standart sapma A.D.: Anlamlı Değil

II. Sheehan sendromlu hastalarda GH dışı hormon replasman tedavisi sonrası elde edilen laboratuvar ve doppler incelemesi sonuçlarının sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırması

a) Kan Basıncı, Laboratuvar ve Antropometrik Ölçümler: Sheehan sendromlu hastaların kan basıncı düzeylerinin ortalaması sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olarak belirlendi (sistol için $p<0.0001$ ve diyastol için $p=0.001$). Serum trigliserid ve VLDL – kolesterol düzeylerindeki anlamlı farklılık devam etti (sırası ile $p=0.04$ ve $p=0.002$). Serum CRP düzeylerinde tedavi öncesindeki istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olan farkın GH dışı hormon replasman tedavisi sonrasında gerileyerek istatistiksel anlam taşımadığı görüldü. Hipofiz kaynaklı hormonlar (TSH, LH, FSH) arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark ise devam etti. Sheehan sendromlu hasta grubunda GH dışı hormon replasman tedavisi sonrasında da serum T3, T4, FT3 ve FT4 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı seyretmeye devam etti. Sheehan sendromlu hastalar beden kitle endeksleri açısından ise yine tedavi öncesinde olduğu gibi tedavi sonrasında da sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı değildi.

b) Endotel Fonksiyonları; Sheehan sendromlu hasta grubunda GH dışı hormon replasman tedavisi sonrası bazal ve FMD sonrası NO düzeyleri tedavi öncesinde olduğu gibi sağlıklı kontrol grubuna göre yine yüksek ölçüldü (bazal NO $17,58\pm4,3$ ve $11,8\pm2,14$ $\mu\text{mol/L}$, FMD sonrası $21,12\pm4,85$ ve $14,92\pm2,44$ $\mu\text{mol/L}$; $p<0.0001$). Ancak artış oranları arasında daha önce anlamlı düzeyde olan farkın gerileyerek tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlılığını yitirdiği görüldü (%22.1'e karşın %26). Arter çapı incelemeleri de bu veriyi doğrular nitelikteydi. Sheehan sendromlu hastalarda tedavi öncesinde olduğu gibi, GH dışı hormon replasman tedavisi sonrasında da bazal arter çapı sağlıklı kontrol grubuna göre daha küçük ölçüldü ($3,61\pm0,62$ ve $4,62\pm0,42$ mm; $p<0.0001$). Ancak FMD sonrası arter çapındaki artış oranları arasında tedavi öncesinde anlamlı düzeyde olan farkın gerilediği ve farkın tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (hasta grubunda arter çapı %20.85 artarken kontrol grubunda %18.93 arttı).

Hastaların tedavi sonrası bulguları toplu olarak tablo – 9'de sunulmuştur;

Tablo 9: Sheehan sendromlu hastalarda GH dışı hormon replasman tedavisi sonrası elde edilen laboratuvar ve doppler incelemesi sonuçlarının sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırması

	Sheehan Sendromlu Hastalar (TS)	Kontrol Grubu	
	MEAN ± SD	MEAN ± SD	P
Yaş (yıl)	41,13±6,51	38,44±8,84	A.D.
BMI (kg/m ²)	26,44±2,80	25,52±2,66	A.D.
Kan Basıncı – Sistol (mmHg)	106,66±11,29	118,80±11,29	0,0001
Kan Basıncı – Diyastol (mmHg)	68,33±5,64	75,20±7,14	0,001
Açlık Plazma Glukozu (mg/dL)	89,37±20,83	91,96±12,66	A.D.
Kolesterol (mg/dL)	232,54±40,16	223,44±62,66	A.D.
Trigliserid (mg/dL)	215,20±152,07	146,80±68,77	0,04
VLDL – Kol. (mg/dL)	43,44±29,90	22,08±11,72	0,002
LDL – Kol. (mg/dL)	131,53±40,14	118,28±36,44	A.D.
HDL – Kol. (mg/dL)	54,45±17,50	49,24±5,53	A.D.
C Reaktif Protein (mg/L)	9,14±13,16	4,16±1,79	A.D.
FSH (mIU/ml)	5,26±5,25	12,09±10,63	0,007
LH (mIU/ml)	2,31±2,45	9,64±9,95	0,001
Estradiol (pg/ml)	25,98±12,50	85,91±69,64	0,0001
Progesteron (ng/ml)	0,06±0,06	4,72±6,16	0,001
Prolaktin (ng/ml)	7,64±6,79	13,14±4,77	0,002
Kortizol (µg/dL)	3,70±4,79	10,32±4,49	0,0001
TSH (uIU/ml)	1,46±1,63	1,32±1,30	A.D.
T3 (ng/ml)	0,82±0,21	1,38±0,25	0,0001
T4 (µg/dL)	6,30±2,65	8,73±2,24	0,001
FT3 (ng/dL)	0,22±0,06	0,26±0,03	0,01
FT4 (ng/dL)	0,83±0,41	1,28±0,22	0,0001
ACTH (pg/ml)	9,14±6,65	10,67±3,65	A.D.
Bazal NO düzeyi (µmol/L)	17,58±4,30	11,80±2,14	0,0001
FMD Sonrası NO düzeyi (µmol/L)	21,12±4,85	14,92±2,44	0,0001
FMD Sonrası NO Artışı (%)	22,10±9,06	26,38±8,89	A.D.
Bazal Arter Çapı (mm)	3,61±0,62	4,62±0,42	0,0001
FMD Sonrası Çapı Artışı (%)	20,85±10,20	18,93±5,64	A.D.

TS: Tedavi Sonrası

SD: Standart Sapma

A.D.:Anlamlı Değil

III. Sheehan sendromlu hastaların GH dışı hormon replasman tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirme ile elde edilen laboratuvar ve doppler sonuçlarının karşılaştırması

a) Kan Basıncı, Laboratuvar ve Antropometrik Ölçümler: Sheehan sendromlu hastalarda GH dışı hormon replasman tedavisi sonrasında hem sistolik hem diyastolik kan basıncı düzeylerinin ortalamasında tedavi öncesine göre anlamlı bir artış olduğu görüldü (sistolik kan basıncı için $p=0.02$, diyastolik kan basıncı için $p=0.01$). Sheehan sendromlu hastaların beden kitle endekslerinde GH dışı hormon replasman tedavisi ile tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir yükselme saptandı ($p=0.002$). Sheehan sendromlu hastaların GH dışı hormon replasman tedavisi ile serum glukoz, lipid profili, CRP düzeylerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmedi. Hormon düzeyleri incelendiğinde ise serum total T4 düzeyi dışında tedavi ile anlamlı bir fark oluşmadığı görüldü (serum T4 düzeyi için $p=0.04$).

b) Endotel Fonksiyonları; Sheehan sendromlu hastalarda GH dışı hormon replasman tedavisinin öncesi ile sonrası arasında bazal NO düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($16,87 \pm 4,04$ ve $17,58 \pm 4,3$ $\mu\text{mol/L}$). GH dışı hormon replasman tedavisi sonrasında FMD sonrası ölçülen NO düzeyi ve NO artış oranı ise tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (FMD sonrası NO düzeyleri $18,79 \pm 4,4$ ve $21,12 \pm 4,85$ $\mu\text{mol/L}$, FMD ile oluşan artış oranı $\%13,16 \pm 5,57$ ve $\%22,83 \pm 8,57$; $p<0.0001$). Yapılan doppler incelemesi de bu bulguyu destekler nitelikteydi. Tedavi öncesi ve GH dışı tedavi sonrası bazal arter çapları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemişken (3.74 ve 3.61 mm), FMD sonrası arter çapı artış oranında tedavi sonrasında belirgin olarak artış olduğu görüldü (tedavi öncesi $\%13.42$ iken tedavi sonrası $\%21.73$; $p<0.0001$).

Tedavi öncesi ve sonrası bulgular tablo – 10’de verilmiştir;

Tablo 10: Sheehan sendromlu hastaların GH dışı hormon replasman tedavisi öncesi ve sonrası elde edilen laboratuvar ve doppler incelemesi sonuçlarının karşılaştırması

	Sheehan Sendromlu Hasta (TÖ)	Sheehan Sendromlu Hasta (TS)	
	MEAN ± SD	MEAN ± SD	P
Yaş (yıl)	40,83±6,43	41,13±6,51	A.D.
BMI (kg/m2)	25,46±2,80	26,44±2,76	0,002
Kan Basıncı–Sistol (mmHg)	100,83±12,82	106,66±11,29	0,02
Kan Basıncı–Diyastol (mmHg)	64,16±8,29	68,33±5,64	0,01
Açlık Plazma Glukozu (mg/dL)	85,08±29,80	89,37±20,83	A.D.
Kolesterol (mg/dL)	232,04±48,20	232,54±40,16	A.D.
Trigliserid (mg/dL)	248,70±193,16	215,20±152,07	A.D.
VLDL – Kol. (mg/dL)	48,82±37,78	43,44±29,90	A.D.
LDL – Kol. (mg/dL)	132,95±38,79	131,53±40,14	A.D.
HDL – Kol. (mg/dL)	48,63±15,23	54,45±17,50	A.D.
C Reaktif Protein (mg/L)	12,37±17,82	9,14±13,16	A.D.
FSH (mIU/ml)	5,47±4,63	5,26±5,25	A.D.
LH (mIU/ml)	2,51±2,25	2,31±2,45	A.D.
Estradiol (pg/ml)	17,74±15,37	25,98±12,50	A.D.
Progesteron (ng/ml)	0,26±0,83	0,06±0,06	A.D.
Prolaktin (ng/ml)	7,45±8,14	7,64±6,79	A.D.
Kortizol (µg/dL)	9,30±17,82	3,70±4,79	A.D.
TSH (uIU/ml)	1,47±1,76	1,46±1,63	A.D.
T3 (ng/ml)	0,75±0,27	0,82±0,21	A.D.
T4 (µg/dL)	4,64±3,12	6,30±2,65	0,04
FT3 (ng/dL)	0,20±0,08	0,22±0,06	A.D.
FT4 (ng/dL)	0,64±0,44	0,83±0,41	A.D.
ACTH (pg/ml)	7,75±4,28	9,14±6,65	A.D.
Bazal NO düzeyi (µmol/L)	16,87±4,04	17,58±4,30	A.D.
FMD Sonrası NO (µmol/L)	18,79±4,40	21,12±4,85	0,0001
FMD Sonrası NO Artışı (%)	13,16±5,57	22,83±8,57	0,0001
Bazal Arter Çapı (mm)	3,74±0,68	3,61±0,62	A.D.
FMD Sonrası Çapı Artışı (%)	13,42±6,57	21,73±10,13	0,0001

TÖ: Tedavi Öncesi

TS: Tedavi Sonrası

SD: Standart Sapma

A.D.: Anlamlı Değil

10 – TARTIŞMA

Sheehan sendromlu hastalar ile ilgili olarak yapılmış sınırlı sayıda çalışma vardır ve bunlar içinde belki de en önemli olanları panhipofizer yetersizliklerde GH replasmanının etkilerinin incelendiği, GH replasmanının vücut antropometrik ölçümlerine, yağ dağılımına ve bilişsel fonksiyonlara olumlu etkileri olduğunun saptandığı çalışmalardır (7, 52, 53). Öte yandan son yılların oldukça güncel araştırma alanlarından biri olan endotel ve fonksiyonları birçok endokrinolojik hastalıkta irdelenmiş; menopoz sonrası hormon replasman tedavisinin kardiyovasküler mortalite üzerine etkilerini ve etki yollarını araştırmak üzere başlayan bu endotel çalışmaları daha sonra tiroid fonksiyon bozukluğu, DM, metabolik sendrom, hipertansiyon, PCOS gibi birçok konuya da rehber olmuştur. Biz bu çalışmada ülkemizin önemli bir sağlık sorunu olarak karşımızda duran ancak hak ettiği derecede önemsenmediğini düşündüğümüz; bu nedenle de sık olarak tanısında gecikilen ve hatta bazen tanıya hiç ulaşılamayan, tanı konularak tedavi planlanması halinde ise yüz güldürücü sonuçların oldukça kolay olduğu bir hasta grubu olan Sheehan sendromunda oluşan panhipofizer yetersizlik tablosunda endotel fonksiyonlarını değerlendirmeyi ve GH dışı hormon replasmanının endotel fonksiyonlarına etkisini araştırmayı amaçladık.

Bu çalışmada Sheehan sendromlu hastaların vücut ağırlığı ve beden kitle endeksinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu saptadık. GH dışı hormon replasman tedavisi hastalarda vücut ağırlığı ve beden kitle endeksi üzerinde de etkili oldu. Hastaların kilolarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış elde edildi ve ilişkili olarak beden kitle indeksi de arttı. Bu durum sürrenal yetersizliğinin düzeltilmesi ve hastada iştah artışının olması ile ilişkilendirilebilir. Diğer taraftan Sheehan sendromlu hastalarda görülen hiptiroidinin tedavisi ve bu tedavinin metabolizmaya etkileri de bu vücut ağırlığındaki değişikliklerle ilişkili olabilir. Gerçekten de GH replasmanının panhipofizer yetersizliklerde vücut yağ dağılımı üzerinde olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar vardır (7, 52, 53); ancak GH dışı hormon replasman tedavisinin benzer etkileri olup olmadığı konusu açık değildir. Uygulamış olduğumuz GH dışı hormon replasman tedavisinin vücut yağ dağılımına etkilerinin gösterilmesi amacı ile antropometrik ölçümlerin, deri altı yağ dokusu ölçümlerinin ve vücut yağ dağılımının daha ileri tekniklerle değerlendirileceği çalışmalara gereksinim olduğu açıktır.

Sheehan sendromlu hastalarda serum trigliserid, VLDL-kolesterol ve CRP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş, GH dışı hormon replasman tedavisi ile CRP düzeyleri gerilemesine rağmen; Sheehan sendromunun karakteristik özelliklerinden gibi görünen trigliserid ve VLDL-kolesterol düzeyleri yüksekliği devam etmiştir. Sheehan sendromlu hastalardaki bu CRP yüksekliği ve GH dışı hormon replasman tedavisi ile CRP’de saptanan değişiklik Sheehan sendromunda inflamatuvar / immünolojik değişiklikler olabileceğini düşündürmektedir. Birçok çalışmada hiperlipidemi ve beraberindeki aterosklerozun inflamatuvar bir süreç olduğunun gösterilmiş olduğu hatırlanacak olursa buradaki dislipidemi de bu şekilde yorumlanabilir (78,79,125, 139). GH dışı hormon replasman tedavisi ile CRP’de görülen düşüş, bu tedavinin anti inflamatuvar etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Framingham kalp çalışmasında postmenopozal kadınlarda kardiyak ölümlerin HRT ile azaltılabildiği gösterilmiş ve bunun endotel fonksiyonları üzerine olumlu etkilerden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür (136).

Sheehan sendromlu hastaların kan basıncı düzeyleri ortalaması sağlıklı kontrol grubuna göre düşük ölçülmüştür. Bunun nedeni hipokortizolizm ve ilişkili elektrolit bozuklukları ve hipotiroidizm tablosu olabilir. Hormon replasman tedavisi ile hastalarda kan basıncında anlamlı düzeyde artış sağlansa da kontrol grubundan daha düşük kalmıştır. Bu durum başta tiroid hormonu olmak üzere eksikliği saptanmış tüm hormonların replasmanının yetersizliğine bağlı olabilir. Diğer yandan yine bu hipotansif durum uzun süreli panhipofizer yetersizliğin yol açtığı endotel fonksiyon bozukluğu, inflamasyon veya belki de aterosklerotik süreç ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızın esas amaçlarından biri olan Sheehan sendromunda endotel fonksiyonları açısından yapılan değerlendirmede Sheehan sendromlu hastaların bazal ve FMD sonrası NO düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. Ancak; Sheehan sendromlu hasta grubunda FMD sonrası NO’ın artış oranı sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Yani FMD sonrası NO düzeyinde beklenen artış miktarı Sheehan sendromlu hastalarda sağlıklı kontrol grubu kadar belirgin olmadı. Arter çapı incelendiğinde de bazal arter çapı Sheehan sendromlu hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha küçüktü. FMD sonrası arter çapında elde edilen artış oranı da Sheehan sendromlu hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Bu sonuçlar Sheehan sendromlu hasta grubunda yüksek olan NO düzeyinin arteriyel vazodilatatör yanıt oluşturmada sağlıklı kontrol grubundaki kadar etkili olmadığını

düşündürmektedir. Arter çapının bazal değeri ve çaptaki artış oranının Sheehan sendromlu hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre küçük olma nedeni NOS ile ilişkili olabilir. Yukarıda inflamatuvar bir süreç neden olduğundan bahsettiğimiz Sheehan sendromunda bu inflamasyon ile sentezi artan NO'nin iNOS kaynaklı olabileceği düşünülebilir. Genel bilgiler içinde NOS türleri konusunda da değindiğimiz gibi inflamasyonda makrofajlar tarafından üretilen iNOS kaynaklı NO daha uzun ömürlü ancak daha zayıf etkili olabilmektedir (66, 77, 125). İnflamasyonda ekspresyonu artan iNOS; NOS enzimleri için esansiyel bir kofaktör olan tetra hidro biyopterinini tüketerek endotel kaynaklı NO kaynağı olan eNOS aktivitesini baskılar ve diğer yandan da yüksek konsantrasyonlara ulaşan iNOS kaynaklı NO'nin solubl guanilat siklazı aktive ederek de vasküler kontraksiyonlarda bozulmaya neden olabilir (77). Sheehan sendromlu hastalarda NO düzeyi yüksek ölçülmesine rağmen endotel fonksiyonlarda bozulmanın saptanması ve NO'nin arteriyel elastikiyete olan katkısının sınırlı kalması artmış iNOS aktivitesini düşündürmektedir.

Sheehan sendromlu hastaların GH dışı hormon replasman tedavisi altında yapılan değerlendirmelerinde bazal ve FMD sonrası NO düzeylerinin tedavi öncesinde olduğu gibi sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yine daha yüksek olduğu görüldü. Ancak FMD sonrası artış oranı dikkate alındığında tedavi öncesinde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı farklılık mevcut iken, GH dışı hormon replasman tedavisi sonrasında bu farkın azalarak istatistiksel olarak anlamlılığını yitirdiği görülmüştür. Arter çapları gözden geçirildiğinde ise Sheehan sendromlu hasta grubunda GH dışı hormon replasman tedavisi sonrasında da tedavi öncesinde olduğu gibi bazal arter çapı sağlıklı kontrol grubuna göre daha küçük olarak ölçülmüştür. Ancak FMD sonrası arter çapı artış oranının tedavi öncesinden farklı olarak GH dışı hormon tedavisi sonrasında sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı olmadığı görülmüştür. Bu sonuçlar GH dışı hormon replasman tedavisinin anti inflamatuvar (anti aterosklerotik?) etkileri olabileceğini de düşündürmektedir. Baskılanan inflamatuvar sürecin FMD uyarısı ile elde edilen endotel aracılı NO ve arter çapı artış oranları üzerinde etkili olabileceği düşünülebilir. Östrojenin Framingham çalışmasında gösterilmiş olan benzer etkilerinin bağımsız olarak tiroid ve sürrenal hormonlar ile de elde edilip edilemeyeceğini göstermek üzere tasarlanacak daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Sheehan sendromlu hastalarda tedavi öncesi ve GH dışı hormon replasman tedavisi sonrası bazal NO düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamışken;

tedavi ile FMD sonrası NO düzeyi ve NO düzeyi artış oranında anlamlı bir yükselme olduğu görülmüştür. Bu durum inflamasyonla birlikte iNOS ekspresyonunun da baskılanmış olabileceğini ve tedavi sonrasında NO düzeyinde FMD'ye yanıt olarak saptanan yükselmenin eNOS kaynaklı olabileceğini düşündürmüştür. Ancak bu konunun açıklığa kavuşturulabilmesi için NOS enzim türlerinin tayin edileceği daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak Sheehan sendromunun inflamatuvar bir süreç doğurabileceğini ve bu inflamasyonun endotel ve fonksiyonları üzerinde bazı olumsuz etkileri olabileceğini, GH dışı hormon replasman tedavisinin saptamış olduğumuz bu endotel fonksiyon bozukluğu üzerinde anti inflamatuvar / anti aterosklerotik etkiler aracılığı ile iyileşme sağlayabildiğini görmekteyiz. Bu nedenle Sheehan sendromlu hastaların tedavisinde endotel fonksiyonlarının iyileştirilme çabasının da öncelikli hedeflerden biri olması gerektiğini düşünmekteyiz. Hormon replasmanının nasıl bir anti inflamatuvar / anti aterosklerotik bir süreç oluşturduğu, bu etkinin dışında başka doğrudan etkilerinin olup olmadığı ve en etkili hormonun hangisi olduğu, bu olumlu etkilerin sağ kalım üzerine etkileri olup olmadığını göstermek üzere planlanacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

11 – SONUÇLAR

Sheehan sendromlu hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük vücut ağırlığı ve beden kitle indeksine sahiptir. GH dışı hormon replasman tedavisi ile vücut ağırlığı ve beden kitle indeksinde anlamlı bir artış oluşmakta ve sağlıklı kontrol grubu ile benzer düzeylere ulaşmaktadırlar. Bu sonuç sürrenal yetersizliğin ve hipotiroidinin düzeltilmesinin metabolizmaya etkilerine ve iştah artışına bağlı olabilir.

Sheehan sendromlu hastalarda trigliserid, VLDL-kolesterol ve CRP düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksektir. GH dışı hormon replasman tedavisi ile CRP düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile benzer düzeylere kadar gerilemekte ancak trigliserid ve VLDL-kolesterol düzeylerindeki yükseklik devam etmektedir. Bu durum Sheehan sendromlu hastalarda inflamatuvar bir süreç oluştuğunu, tedavinin anti inflamatuvar etkiler sağladığını ve bunun GH dışı hormon replasman tedavisinin olası anti aterosklerotik etkileri aracılığı ile oluştuğunu düşündürmektedir.

Sheehan sendromlu hastaların kan basıncı düzeyleri ortalaması sağlıklı kontrol grubuna kıyasla düşük ölçülmüştür. GH dışı hormon replasman tedavisi ile Sheehan sendromlu hastaların kan basıncında anlamlı bir artış elde edilmesine rağmen sağlıklı bireylerin kan basıncı düzeyine ulaşamadığı görülmüştür. Bu kan basıncı düşüklüğü hipokortizolizm ilişkili elektrolit bozuklukları veya endotel fonksiyonlarındaki bozulma ile ilişkili olabilir.

Sheehan sendromlu hastalarda bazal ve FMD sonrası nitrik oksit düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek; FMD sonrası NO düzeyindeki artış oranı ise daha düşük ölçülmüştür. Arter çapları değerlendirildiğinde de bazal ve FMD sonrası arter çapı artış oranı sağlıklı kontrol grubuna göre daha küçük bulunmuştur. Bu durumun inflamasyonda iNOS tarafından üretilen göreceli olarak daha uzun ömürlü olan NO'nin daha zayıf etkili olmasından, artmış iNOS aktivitesinin NOS türleri için esansiyel bir kofaktör olan tetra hidro biyopterin tüketerek eNOS aktivitesini engellemesinden, iNOS kaynaklı üretilen ve yüksek konsantrasyonda saptanan NO'nin solubl guanilat siklaz aktivesine olan etkilerinden veya NO'nin yüksek konsantrasyonlarda belki henüz bilmediğimiz başka bazı etkilerinden kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

Sheehan sendromlu hastalarda GH dışı hormon replasman tedavisi sonrasında bazal ve FMD ile uyarılmış NO düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek

seyretmeye devam etmiş, NO artış oranı ise tedavi öncesinde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde farklı ve düşük iken tedavi sonrasında bu farkın kaybolduğu ve istatistiksel olarak anlamını yitirdiği görülmüştür. Arter çapları incelendiğinde Sheehan sendromlu hastalarda tedavi öncesi bazal arter çapında kontrol grubuna göre saptanmış olan düşüklük tedavi sonrasında da devam etmiştir. FMD sonrası arter çapı artış oranı tedavi öncesinde sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük iken; GH dışı hormon replasman tedavisi ile arter çapı artış oranı yükselmiş ve sağlıklı kontrol grubunun düzeyine ulaştığı görülmüştür. Bu sonuç Sheehan sendromlu hastalarda saptamış olduğumuz inflamasyon üzerine GH dışı hormon replasman tedavisinin olumlu etkileri olabildiğini ve bu anti inflamatuvar / anti aterosklerotik etkileri aracılığı ile bozulmuş endotel fonksiyonlarını iyileştirebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak Sheehan sendromlu hastalarda GH dışı hormon replasman tedavisinin vücut ağırlığı, beden kitle endeksi, kan basıncı ve serum CRP düzeyi üzerinde etkili olmuştur. Hastalarda muhtemelen inflamatuvar sürecin tetiklediği bir endotel disfonksiyonu vardır ve GH dışı hormon replasman tedavisi bu endotel fonksiyon bozukluğu üzerinde olumlu etkiler sağlamaktadır. Sağ kalım üzerine etkileri açık olmamasına rağmen Sheehan sendromlu hastaların tedavisinde endotel fonksiyonlarının iyileştirilmesinin öncelikli amaçlardan olması gerektiğini düşünmekteyiz.

11- KAYNAKLAR

1. Sheehan HL. Postpartum necrosis of the anterior pituitary. *J Pathol Bact* 1937;45:189-214.
2. Glinski LK, Z. Kazuistki zmian anatomo-patologicznych w przysada mozgowej. *Przegl Lek* 1913;52:13-14.
3. Simmonds M. Uber hypophysisschwund mit todlichem ausgang. *Dtsch Med Wschr* 1914;40:322-323.
4. Sheehan HL. Simmond disease due to postpartum necrosis of the anterior pituitary following postpartum hemorrhage. *Q J Med* 1939;32:277-309.
5. DiZegera G, Kletzky DA, Mishell DR. Diagnosis of Sheehan's syndrome using sequential pituitary stimulation tests. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:348-353.
6. Cook JE, Bean WB, Franklin M, Embick JF. Postpartum necrosis of the anterior lobe of pituitary gland. *Arch Intern Med* 1951;87:517-532.
7. Abs R, Bengsston B-A, Hernberg-Stahl E, Monsan JP, Tauber JP, Wilton P, Wüster C. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical caresteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:703-13.
8. Toogood A, Shalet S. GH deficiency and the degree of hypo pituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:443-4 (Replay).
9. Rosen T, Bengsston B-A. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990;336:285-8.
10. Sheehan HL. The frequency of postpartum hypopituitarism. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1965;72:103-11.
11. Comte L. Contriution a l'etude de l'hypophse humaine, Doctoral thesis. Lausanne, Switzerland 1898.
12. Goluboff LG, Ezrin C. Effect of pregnancy on the somatotroph and prolactin cell of the human adenohypophysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1969;29:1533-8.
13. Molitch ME. Pituitary disease in pregnancy. *Semin Perinatol* 1998;22:457-70.
14. Bergland RM, Ray BS, Torack RM. Anatomical variations in the pituitary gland and adjacent structures in 225 human autopsy cases. *J Neurosurg* 1968;28:93-9.
15. Dejager S, Gerber S, Foubert L, Turpin G. Sheehan's syndrome: differential diagnosis in acute phase. *J Intern Med* 1998;244:261-6.
16. Roberts DM. Sheehan's syndrome. *Am Fam Physician*. 1998;244:261-6.
17. Gupta D, Gaiha M, Mahajan R, Daga MK. Atypical presentation of sheehan's syndrome without postpartum hemorrhage. *J Assoc Physicians India* 2001;49:386-7.
18. Engelberth O, Jezkova K, Bleha O, Malek J, Bendl J. Autoantibodies in Sheehan's syndrome. *Vnitr Lek* 1965;11:737-41.
19. Patel MC, Guneratne N, Haq N, West TE, Weetman AP, Clayton RN. Peripartum hypopituitarism and lymphocytic hypophysitis. *QJM* 1995;88:571-80.
20. Goswami R, Kochupillai N, Crock PA, Jaleel A, Gupta N. Pituitary autoimmunity in patients with Sheehan's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4137-41.
21. Lopez-Karpovitchs X, Larrea F, Cardenas R, Valencia X, Piedras J, Diaz-Sanchez V, Alarcon-Segovia D. Peripheral blood lymphocyte subsets and

- serum immunoglobulins in Sheehan's syndrome and normal women during the menstrual cycle. *Rev Invest Clin.* 1993;45:247-53.
22. Sherif IH, Vanderley CM, Beshyah S, Bosairi S. Sella size and contents in Sheehan's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;30:613-8.
 23. Bakiri F, Bendib SE, Maouri R, Bendib A, Benmiloud M. The sella turcica in Sheehan's syndrome: computerized tomographic study in 54 patients. *J Endocrinol Invest* 1991;14:193-6.
 24. Fleckman AM, Schubart UK, Danziger A, Fleisher N. Empty sella of normal size in Sheehan's syndrome. *Am J Med* 1983;75:585-91.
 25. Haddock L, Vega LA, Aguilo F, Rodriguez O. Adrenocortical, thyroidal and human growth hormone reserve in Sheehan's syndrome. *John Hopkins Med J* 1972;131:80-99.
 26. Özbey N, İnanç S, Aral F, Azezli A, Orhan Y, Sencer E, Molvalılar S. Clinical and laboratory evaluation of 40 patients with Sheehan's syndrome. *Isr J Med Sci* 1994;30:826-9.
 27. Keleştimur F. GH deficiency and the degree of hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:443-4.
 28. Keleştimur F. Hyperprolactinemia in patient with Sheehan's syndrome. *South Med J* 1992;85:1008-10.
 29. Güven M, Bayram F, Güven K, Keleştimur F. Evaluation of patients admitted with hypoglycemia to a teaching hospital in Central Anatolia. *Postgrad Med J* 2000;76:150-2.
 30. MacCagnan P, Oliveria JH, Castro V, Abucham J. Abnormal circadian rhythm and increased non-pulsatile secretion of thyrotrophin in Sheehan's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:439-47.
 31. DiZerega G, Kletzky OA, Mishell DR Jr. Diagnosis of Sheehan's syndrome using a sequential pituitary stimulation test. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:348-53.
 32. Sasaki H, Shijyo H, Cugini P, Kawasaki T, Okumura M. Simultaneous occurrence of postpartum hypopituitarism (Sheehan's syndrome) and transient resolving thyrotoxicosis due to postpartum painless thyroiditis. *South Med J* 1992;85:660-2.
 33. Watanobe H, Kawabe H. Painless thyroiditis developed in patient with Sheehan's syndrome. *J Endocrinol Invest* 1997;20:335-7.
 34. Sheehan HL. Atypical hypopituitarism. *Proc Royal Soc Med* 1961;54:43-8.
 35. Stacpoole PW, Kandell TW, Fisher WR. Primary empty sella, hyperprolactinemia, and isolated ACTH deficiency after postpartum hemorrhage. *Am J Med* 1983;74:905-8.
 36. Huang YY, Ting MK, Hsu BR, Tsai JS. Demonstration of reserved anterior pituitary function among patients with amenorrhea after postpartum hemorrhage. *Gynecol Endocrinol* 2000;14:99-104.
 37. Grimes HG, Brooks MH. Pregnancy in Sheehan's syndrome. Report of a case and review. *Obstet Gynecol Surv* 1980;35:481-8.
 38. Sheehan HL, Murdoch R. Postpartum necrosis of anterior pituitary. Effect of subsequent pregnancy. *Lancet* 1938;2:123.
 39. Shahmanesh M, Ali Z, Pourmand M, Nourmand I. Pituitary function tests in Sheehan's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980;12:303-11.
 40. Çolakoğlu M, Erçal T, Karslioglu S. Commencement of normal menstrual cycles after 17 years in patient with Sheehan's syndrome. *Am J Med* 1987;82:578.
 41. Farmer TW, Flowers CA, Jr. Neurologic manifestations of postpartum pituitary insufficiency. *Neurology* 1955;5:212-4.

42. Lavallee G, Morcos R, Palardy J, Aube M, Gilbert D. MR on nonhemorrhagic postpartum pituitary apoplexy. *Am J Neuroradiol* 1995;16:1939-41.
43. Sheehan HL, Whitehead R. The neurohypophysis in post-partum hypopituitarism. *J Pathol Bacteriol* 1963;85:145-69.
44. Whitehead R. The hypothalamus in post-partum hypopituitarism. *J Pathol Bacteriol* 1963;86:55-67.
45. Arnaout MA, Ajlouni K. Plasma vasopressin responses in postpartum hypopituitarism: impaired response to osmotic stimuli. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;127:494-8.
46. Kan AK, Calligerous D. A case report of Sheehan syndrome presenting with diabetes insipidus. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1998;38:224-6.
47. Jialal I, Naidoo C, Norman RJ, Rajput MC, Omar MA, Joubert SM. Pituitary function in Sheehan's syndrome. *Obstet Gynecol* 1984;63:15-19.
48. Hashimoto K, Takao T, Makino S. Lymphocytic anenohypophysitis and lymphocytic infundibuloneurohypophysitis. *Endocr J* 1997;44:1-10.
49. Iwaoka T. A case of hypopituitarism associated with Hashimoto's thyroiditis and candidiasis: lymphocytic hypophysitis or Sheehan's syndrome? *Endocr J* 2001;48:585-90.
50. Leiba S, Schindel B, Weinstein R, Lidor I, Freidman S, Matz S. Spontaneous postpartum regression of pituitary mass with return of function. *JAMA* 1986;255:230-2.
51. McGrail KM, Beyerl BD, Black PM, Klibanski A, Zervas NT. Lymphocytic adenohypophysitis of pregnancy with complete recovery. *Neurosurgery* 1987;20:791-3.
52. Keleştimur F, Auernhammer C, Çolak R, Gomez JM, Molvalilar S, Koltowska-Haggström M, Jönsson PJ, Goth MI. The baseline characteristics and the effects of GH replacement therapy in patients with Sheehan's syndrome as compared to non-functioning pituitary adenoma. The Endocrine Society's 85th Annual Meeting 2003 Jun 19-22; Philadelphia, USA. 589.
53. Gölgeci A, Tanrıverdi F, Süer C, Gökçe C, Özesmi C, Bayram F, Keleştimur F. Utility of P300 auditory event-related potential latency in detecting cognitive function in growth hormone (GH) – deficient patients with Sheehan's syndrome and effects of GH replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2004;150:153-9.
54. Gimbrone MA. Vascular endothelium: Nature's blood container. In Gimbrone MA Jr (ed.). *Vascular endothelium in hemostasis and thrombosis*. Edinburg: Churchill Livingstone, 1986; pp:1-13.
55. Petty RG, Pearson JD. Endothelium – the axis of vascular health and disease. *J R Coll Physicians* 1989;23:92-101.
56. Emre M, Şan M. Endoteldeki iydin kanalları ve işlevleri. *Erciyes Tıp Dergisi*, 2004;26(4), 168-193.
57. Schini VB, Vanhoutte PM. Endothelium-derived vasoactive factors. In *Thrombosis and Hemorrhage*. Ed: J Loscal 20. I. Schaffer Blackwell Scientific Publications, Oxford, 349-367, 1994.
58. Stemerman MB, Colton C, Morell E. Perturbations of the endothelium. In *Progress in Hemostasis and Thrombosis* Ed: T. H. Spact, 289-324, 1984.
59. Born GVR, Schwartz CJ. *Vascular endothelium: Physiology Pathology and Therapeutic Opportunities*. Stuttgart, Schattauer, 1997.
60. Neal CR, Michael CC. Transcellular openings through microvascular walls in acutely inflamed frog mesentery. *Exp Physiol* 77:917-20, 1992.

61. Taylor SG, Weston AH. Endothelium-derived hyperpolarizing factor: a new endogenous inhibitor from the vascular endothelium. *Trends Pharmacol Sci*, 91: 272-274, 1988.
62. Furchgott RF, Zawadzki JW. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288: 273/376, 1980.
63. Furchgott RF. Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circ Res*. 53: 557-73, 1983.
64. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-526.
65. Gryglewski RJ, Palmer RMJ, Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature*, 320: 454-56, 1986.
66. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, Pathophysiology and Pharmacology. *Pharmacologic Reviews*, 43: 109-41, 1991.
67. Behr-Roussel D, Rupin A, Sansilvestri-Morel P, Fabiani JN, Verbeuren TJ. Histochemical evidence for inducible nitric oxide synthase in advanced but non-ruptured human atherosclerotic carotid arteries. *Histochem J*. 2000; 32: 41-51.
68. Viridis A, Schiffrin EL. Vascular inflammation: a role in vascular disease in hypertension? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003; 12: 181-187.
69. Iadecola C, Zhang F, Casey R, Clark HB, Ross ME. Inducible nitric oxide synthase gene expression in vascular cells after transient focal cerebral ischemia. *Stroke*. 1996; 27: 1373-1380.
70. Foster C, Clark HB, Ross ME, Iadecola C. Inducible nitric oxide synthase expression in human cerebral infarcts. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1999; 97: 215-220.
71. Gunnnett CA, Heistad DD, Loihl A, Faraci FM. Tumor necrosis factor- α impairs contraction but not relaxation in carotid arteries from iNOS-deficient mice. *Am J Physiol*. 2000; 279: R1558-R1564.
72. Chauhan SD, Geggara G, Vo PA, MacAllister RJ, Hobbs AJ, Ahluwalia A. Protection against lipopolysaccharide-induced endothelial dysfunction in resistant and conduit vascular of iNOS knockout mice. *FASEB J*. 2003; 17: 773-775.
73. Gunnnett CA, Chu Y, Heistad DD, Loihl A, Faraci FM. Vascular effects of LPS in mice deficient in expression of gene for inducible nitric oxide synthase. *Am J Physiol*. 1998; 275: H416-H421.
74. Gunnnett CA, Lund DD, Chu Y, Brooks RM, Faraci FM, Heistad DD. NO-dependent vasorelaxation is impaired after gene transfer of inducible NO-synthase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21: 1281-1287.
75. Andrew PJ, Mayer B. Enzymatic function of nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res*. 1999; 43: 521-531.
76. Kinoshita H, Milstien S, Wambi C, Katusic ZS. Inhibition of tetrahydrobiopterin biosynthesis impairs endothelial dependent relaxation in canine basilar artery. *Am J Physiol*. 1997; 273: H718-H724.
77. C.A. Gunnnett; D.D. Lund; A.K. McDowell; F.M. Faraci; D.D. Heistad. Mechanisms of Inducible Nitric Oxide Synthase-Mediated Vascular Dysfunction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25:1617.
78. Nevala R, Seppo L, Tikkanen MJ et al. Dietary fatty acid composition influences the degree of human LDL oxidation but has only minor effects on vascular tone in bioassay system. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2000; 10: 126-36.
79. Vidal F, Colome C, Martinez-Gonzales J, Badimon L. Atherogenic concentrations of native low-density lipoproteins down-regulate nitric oxide synthase mRNA and protein levels in endothelial cells. *Eur J Biochem*, 1998; 252: 378-84.
80. Higashi Y, Sanada M, Sasaki S, Nakgawa K, Goto C, Matsuura H, Ohama K, Chayama K, Oshima T. Effect of estrogen replacement therapy on endothelial function in peripheral resistance arteries in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Hypertension* 2001 Feb; 37 (2part2): 651.

81. Simon BC, Cunningham LD, Cohen RA. Oxidized low-density lipoproteins cause contraction and inhibit endothelium-dependent relaxation in the pig coronary artery. *J Clin Invest* 1990; 86: 75-9.
82. Olezewski AJ, Mc Cully KS. Homosistein metabolism and the oxidative modification of proteins and lipids. *Free Radicals Biol Med*, 1993; 14: 683-93.
83. Lentz SR. Homosisteine and vascular dysfunction. *Life Sci*, 1997; 61: 1205-15.
84. 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: 1111-5.
85. Stampfer MJ, Malinov MR, Willett WC et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in U.S. physicians. *JAMA*, 1992; 268: 877-81.
86. Sutton-Tyrrell K, Bostom A, Selhub J, Zeigler-Johnson C. High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults. *Circulation*, 1997; 96: 1745-9.
87. Niittynen L, Nurminen M-L, Korpela R, Vapaatalo H. Role of arginine, taurine and homocysteine in cardiovascular disease. *Ann Med*, 1999; 31: 318-26.
88. Lahteenmaki T, Korpela R, Tikkanen MJ et al. Proliferative effects of oxidized low-density lipoprotein on vascular smooth muscle cells. Role of dietary habits. *Life Sci*, 1998; 63: 995-1003.
89. Lahteenmaki TA, Seppo L, Laakso J et al. Oxidized LDL from subjects with different dietary habits modifies atherogenic processes in endothelial and smooth muscle cells. *Life Sci*, 2000; 66: 455-65.
90. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994; 1: 6369-73.
91. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Savletti A. Endothelial dysfunction in hypertension: Fact or fancy? *J Cardiovasc Pharmacol*, 1998; 32 (suppl-3): S41-S47.
92. Park JB, Charbonneau F, Schiffrin EL. Correlation of endothelial function in large and small arteries in human essential hypertension. *J Hypertens*, 2001; 19: 415-20.
93. Vapaatalo H, Mervaala E, Nurminen M-L. Role of endothelium and nitric oxide in experimental hypertension. *Physiol Res*, 2000; 49: 1-10.
94. Boulanger CM. Secondary endothelial dysfunction: Hypertension and heart failure. *J Mol Cell Cardiol*, 1999; 31: 39-49.
95. Bellosta S, Ferri N, Bernini F et al: Non-lipid-related effects of statins. *Ann Med*, 2000; 32: 164-76.
96. Taddei S, Virdis A, Mattei P et al: Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation*, 1995; 91: 1981.
97. Marin J, Rodriguez-Martinez MA: Age-related changes in vascular responses. *Exper Gerontol*, 1999; 34: 503-12.
98. Mancini GBJ: Long-term use of angiotensin-converting enzyme inhibitors to modify endothelial dysfunction: a review of clinical investigations. *Clin Invest Med*, 2000; 23: 144-61.
99. Chen H, Ikeda U, shimpo M, Shimada K: Direct effects of statins on cells primarily involved in atherosclerosis. *Hypertens Res*, 2000; 23: 187-92.
100. Maron DJ, Fazio S, Linton MF: Current perspectives on statins. *Circulation*, 2000; 101: 207-13
101. De Artinano AA, Gonzalez VL-M: Endothelial dysfunction and hypertensive vasoconstriction. *Pharmacol Res*, 1999; 40: 113-24
102. Meydani M: Dietary antioxidants modulation of aging and immune- -endothelial cell interaction. *Mechanisms of Ageing & Development*, 1999; 111: 123-32
103. May JM: How does ascorbic acid prevent endothelial dysfunction? *Free Radic Biol Med*, 2000; 28: 1421-9

104. Laakso J, Mervaala E, Himberg J-J et al: Increased kidney xanthine oxidoreductase activity in salt-induced experimental hypertension. *Hypertension*, 1998; 32: 902-6
105. Patel ST, Kent KG: Risk factors and their role in the diseases of the arterial wall. *Semin Vasc Surg*, 1998; 11: 156-68
106. Saareks V, Riutta A, Alanko J et al: Clinical pharmacology of eicosanoids, nicotine induced change in man. *J Physiol Pharmacol*, 2000; 51: 631-42
107. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D et al: Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*, 1993; 88: 2149-2155
108. Haak T, Jungmann E, Raab C, Usadel KH: Elevated endothelin-1 levels after cigarette smoking. *Metabolism*, 1994; 43: 267-9
109. Douglas SA, Loudon C, Vickery-Clark LM et al: A role for endogenous endothelin-1 in neointimal formation after rat carotid artery balloon angioplasty. *Circ Res*, 1994; 75: 190-197
110. Patel ST, Kent KG: Risk factors and their role in the diseases of the arterial wall. *Semin Vasc Surg*, 1998; 11: 156-68
111. Law M, Frost C, Wald N: By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? I. Analysis of observational data among populations. *Br Med J*, 1991; 302: 811-5
112. Law M, Frost C, Wald N: By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? III. Analysis of data from trials of salt reduction. *Br Med J*, 1991; 302: 819-24
113. Dyer A, Elliot P, Shipley M: Urinary electrolyte excretion in 24 hours and blood pressure in the INTERSALT study. II. Estimates of electrolyte-blood pressure associations corrected for regression dilution bias. *Am J Epidemiol*, 1994; 139: 940-51
114. Mervaala EMA, Vapaatalo H, Karppanen H: Role of sodium, potassium, and magnesium in hypertension. *J Cardiovasc Med Sci*, 1998; 1: 155-62
115. Nurminen M-L, Korpela R, Vapaatalo H: Dietary factors in the pathogenesis and treatment of hypertension. *Ann Med*, 1998; 30: 143-50
116. McCarron DA, Morris CD, Henry HJ, Stanton JL: Blood pressure and nutrient intake in the United States. *Science*, 1984; 224: 1392-8
117. Pörsti I: Role of calcium in hypertension. Studies in spontaneously hypertensive rats. *Acta Universitatis Tamperensis, Series A, No 327*. Tampere, Finland: University of Tampere; 1991
118. Mäkynen H: Calcium intake and control of arterial tone in experimental hypertension. *Acta Universitatis Tamperensis, Series A, No 493*. Tampere, Finland: University of Tampere, 1991
119. Wuorela H: Effects of calcium supplementation on electrolyte homeostasis and vascular responses in experimental hypertension. *Acta Universitatis Tamperensis, Series A, No 370*. Tampere, Finland: University of Tampere, 1991
120. Morris MC, Sacks F, Rosner B: Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation*, 1993; 88: 523-33
121. De Caterina R, Spiecker M, Solaini G et al: The inhibition of endothelial activation by unsaturated fatty acids. *Lipids*, 1999; 34(suppl): S191-S194
122. Cooper ME, Bonnet F, Oldfield M, Jandelit-Dahm K. Mechanism of diabetic vasculopathy: an overview. *Am J Hypertens* 2001 May; 14 (5pt1): 475-86.
123. Davies PF, Hagen PO. The vascular endothelium. *Ann Surg* 1993; 218: 5: 593-609.
124. Scherrer U, Randin D, Vollenweider L, Nicod P. Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Invest* 1994; 94: 2511-2515.
125. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW, C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972-978.
126. Paradisi G, Steinberg HO, Hempling A, Cronin J et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001 Mar 13; 103 (10): 1410-5.

127. Maison P, Demolis P, Young J, Schaison G, Guidicelli JF, Chanson P. Vascular reactivity in acromegalic patients: preliminary evidence for regional endothelial dysfunction and increased sympathetic vasoconstriction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000 Oct; 53 (4): 445-51.
128. Beshyah SA, Johnston DG. Cardiovascular disease and risk factors in adults with hypopituitarism. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 1-15.
129. Elhadd TA, Abdu TA, Oxtoby J, Kennedy G, McLaren M, Neary R, Belch JJ, Clayton RN. Biochemical and biophysical markers of endothelial dysfunction in adults with hypopituitarism and severe GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Sep. 86 (9): 4223-32.
130. Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M, Piperlingos G, Marafelia P, Mantzos J, Stamatelopoulos S, Koutras DA. Flow-mediated endothelium-dependent vasodilatation is impaired in subject with hypothyroidism, borderline hypothyroidism and high normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid* 1997; 7: 411-414.
131. Li Y, Chen H, Tan J, Wang X, Liang H, Sun X. Impaired release of tissue plasminogen activator from the endothelium in Graves disease-indicator of endothelial dysfunction and reduced fibrinolytic activity. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 1050-1054.
132. Rogers JS. Factor VIII activity and thyroid function. *Ann Intern Med* 1982; 97: 713-16.
133. Schleiffer R, Pernot F, Jones R. Endothelium is a target of parathyroid secretions in genetic hypertensive rats. *Horm Metab Res* 1995; 27:16-18.
134. Neunteufl T, Katzenschlager R, Abela C, Kostner K, Niederle B, Weidinger F, Stefenelli T. Impairment of endothelium-independent vasodilatation in patients with hypercalcemia. *Cardiovas Res* 1998 Nov; 40 (2): 396-401.
135. Nilsson IL, Rastad J, Johansson K, Lind L. Endothelial vasodilatory function and blood pressure response to local and systemic hypercalcemia. *Surgery* 2001 Dec; 130 (6): 986-990.
136. Gordon T, et al. Menopause and coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1978; 89: 157-161.
137. Higashi Y, Sanada M, Sasaki S, Nakgawa K, Goto C, Matsuura H, Ohama K, Cayama K, Oshima T. Effect of estrogen replacement therapy on endothelial function in peripheral resistance arteries in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Hypertension* 2001 Feb; 37 (2part2): 651.
138. Dyce MC, Anderson TJ, Yeung AC, et al. Indices of LDL particle size loosely relate to endothelial function (Abstract). *Circulation* 1993; 88 (suppl): 466.
139. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH et al. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patient with coronary artery disease. *Circulation*, 2000; 102: 1000-6
140. Dhainaut JF, Yan SB, Cariou A, Mira JP. Soluble thrombomodulin, plasma-derived unactivated protein C, and recombinant human activated protein C in sepsis. *Crit Care Med* 2003;31(5):318-324.
141. Akgül E, Tokgözoğlu L. Endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2004;4;5:506-14.
142. Verma S, Wang CH, Lonn E, Charbonneau F, Buithieu J et al: For the FATE Investigators. Cross-sectional evaluation of brachial artery flow mediated vasodilatation and C-reactive protein in healthy individuals. *Eur Heart J* 2004;25(12):1754-1760.
143. Rembold KE, Ayers CR, Wills MB, Rembold CM. Usefulness of carotid intimal medial thickness and flow-mediated dilation in a preventive cardiovascular practice. *Am J Cardiol* 2003;91(12):1475-1477.
144. Supari F, Ungere T, Harrison DG et al. Fish oil and superoxide anions (O₂⁻) in coronary arteries and myocardium during ischemia reperfusion. *Circulation* 1993;88(suppl I):466.
145. Kürüm T, Gül Ç. Endotel fonksiyonunu düzenleyen ilaçlar. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2004;4;5:550-559.

146. DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM et al. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium dependent vasodilation in healthy men. *Circulation* 2000;102:1351.
147. Verhaar MC, Wever RMF, Kastelein JJP et al. Effects of oral folic acid supplementation on endothelial function in familial hypercholesterolemia: a randomized placebo-controlled trial. *Circulation* 1999;100:335
148. Duffy SJ, Keaney Jr JF, Holbrook M et al. Short-and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:151.
149. Cohen G, Borger MA, Weisel RD et al. Intraoperative myocardial protection: current trends and future perspectives. *Ann Thoracic Surg* 1999;68:1995-2001.
150. Verma S, Wang CH, Li SH et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits atherogenesis. *Circulation* 2002;106:913-9.
151. Evans M, Anderson RA, Graham S et al. Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces postprandial lipemia and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2000;101:1773.
152. Widlansky ME, Gökçe N, Keaney Jr JF, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1149-60.
153. Schiffrin EL, Deng LY. Comparison of effect of angiotensin I-converting enzyme inhibition and beta blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension* 1995;25:699-703.
154. Koh KK, Ahn JY, Han SH et al. Pleiotropic effects of angiotensin II receptor blocker in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:905-10.
155. Muiesan ML, Savletti M, Monteduro C et al. Effect of treatment on flow dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension. *Hypertension* 1999;33:575-80.
156. Tzemos N, Lim OP, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension. A randomized double-blind, crossover study. *Circulation* 2001;104:511-514.
157. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A et al. Estrogen improves endothelium dependent flow-mediated vasodilation in post menopausal women. *Ann Intern Med* 1994;121:936-41
158. Cortas NK, Wakid NW: Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem* 36(8):1440-1443, 1990.