

Growth Hormone Release (GHR)'in Mekanik Revaskülarizasyon İmkanı Olmayan Koroner Arter Hastalıklı Vakalar Üzerindeki Etkisi

Mehmet AKBULUT¹, Makbule Kutlu KARADAĞ²

¹Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ, Türkiye

²Sağlık Bakanlığı, Harput Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, ELAZIĞ, Türkiye

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda hipofizer seviyede doğal Growth Hormone (GH) sekresyonuna yol açtığı iddia edilen Growth Hormone Release (GHR)'nin mekanik revaskülarizasyon imkanı olmayan iskemik kalp hastalıklı hastalar üzerindeki etkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya anjiyografik analizler sonucu mekanik revaskülarizasyon imkanı olmayan toplam 67 hasta alındı. Hastaların anti-iskemik tedavileri standardize edildikten ve bazal hemodinamik verilerini de içeren klinik bilgileri, yaşam kalitesi ölçütleri, egzersizyonel kapasite sınırları ve treadmill risk skorları (Duke treadmill skoru) tespit edildikten sonra, 12 hafta süre ile bir grup hastaya (n: 38,) GHR; diğer bir grup hastaya ise (n:36) uygun plesebo verildi. On ikinci haftanın sonunda ise tüm hastaların hemodinamik parametreleri ile birlikte yaşam kalitesi ölçütleri, egzersiz kapasitesi sınırları ve treadmill risk skorları tekrar incelendi.

Bulgular: Grupların bazal klinik demografik özellikleri benzerdi (p>0.05). Bununla birlikte, tedavi sonrası GHR grubunda haftalık nitrat kullanımında %41 oranında azalma (5.4±4.5 tb'den 3.2±4.5 tb'te, p:0.01), haftalık angina pectoris atağında %39 oranında azalma (5.1±2.6'ten 3.1±1.5'e, p:0.01), 1 mm ST segment depresyonuna kadar geçen ortalama sürede 98 saniye uzama (185 ±142'snden 283±155'snyne, p:0.01) ve Duke treadmill skorunda%40 oranında düzelme (-8.8 ±7.8'den -5.3±3.9'a, p:0.02) görülmesine rağmen; plesebo grubunda istatistiksel açıdan anlamlı herhangi bir değişiklik izlenmedi (p>0,05).

Sonuç: GHR'nin standart anti-iskemik tedavi protokolüne ilave edilmesiyle mekanik revaskülarizasyon imkanı olmayan hastalarda yaşam kalitesini düzeltilebileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Sözcükler: Koroner arter hastalığı, growth hormone release, treadmill risk skoru

ABSTRACT

The Effect of Growth Hormone Release (GHR) on Coronary Artery Disease Patients who are not Suitable for Mechanical Revascularization

Objective: We evaluated in our study the effects of Growth Hormone Release (GHR) which is claimed as a natural modulator of Growth Hormone (GH) secretion at pituitary level, on coronary artery disease patients who don't have the possibility of mechanical revascularization.

Materials and Methods: 67 patients who don't have the chance of mechanical revascularization due to the results of angiographic analysis were included in the study. After the standardization of anti-ischemia treatment, patients were evaluated clinically for basal homodynamic data, life quality criteria, limits of exertional capacity, and Duke treadmill scores (DTS) and then for 12 weeks GHR was given to the first group (n:38) and placebo was given to the other group(n:36). At the end of 12 weeks besides all the hemodynamic parameters; evaluation of all the patients was repeated for life quality criteria, limits of exertional capacity and DTS.

Results: Basal clinical demographic characteristics of two groups were similar (p>0.05). Although 41 % decrease in weekly nitrate consumption (p:0.01), 39% decrease in weekly angina pectoris attacks (p:0.01), an increase of 98 seconds (p:0.01) in the mean period to 1 mm ST depression in treadmill and 40 % improvement in DTS (p:0.02) were seen in GHR group, there was no statistically significant change in placebo group (p>0.05).

Conclusion: We believe that added-on GHR therapy on standard anti-ischemia treatment protocol in patients who don't have the chance of mechanical revascularization may improve the quality of life.

Key words: Coronary artery disease, growth hormone release, treadmill risk score

Growth Hormone (GH), memeli canlıların doğumdan itibaren gelişiminde rol oynayan temel hipofizer bir hormondur. Gelişim, bu hormonun miktarı ve etkisi ile paralellik gösterir (1). Aynı zamanda GH doğumda en yüksek düzeyde olup, yaşamın başından adolesan döneme kadar dokulardaki tamir ve rejenerasyon da dahil vücuttaki gelişmeyi sağladığı düşünülmektedir (1-6). Ancak adolesan dönemden itibaren GH azalmaya başlar ve 30'lu yaşlara doğru bu azalma yaklaşık

%80'lere varır. Bununla birlikte 30 yaş sonrası GH'de meydana gelen azalmanın ise her dekad için yaklaşık %14 oranında olduğu tahmin edilmektedir (1,7-10). Ayrıca 30 yaş ve sonrası dönemlerde, herhangi bir sebepten dolayı organizmada meydana gelen hasarların onarımı için gerekli GH salınımının da yeterli uzunlukta olmadığı görülmüştür (1). Dolayısıyla GH düzeyini daha etkin seviyelere çıkartmak için harcanacak çabalar mantıklı bir yaklaşım gibi görünmektedir.

¹ Yazışma Adresi: Dr. Mehmet AKBULUT, Fırat Üniversitesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ, Türkiye
Tel: +90 424 2333555
e-mail: makbulut@firat.edu.tr

Çalışmamızda, dünyada daha çok anti-aging amaçlı kullanılan ve hipofizden GH salgılanmasını sağladığı münasebetiyle GH'nin etkilerine benzer etkilere yol açtığı iddia edilen ve tamamıyla doğal kaynaklı bir karışımdan ibaret anti-aging Growth Hormon Release [GHR: amino acid blend 300 mg (vegetable source), phytosterol complex 10 mg (beta sitosterol, cambesterol, sigmasterol), soy phosphatide complex 20 mg (phosphatidyl serene %40, phosphatidyl choline, phosphatidyl ethanalamine, phosphatidylinositol), panax ginseng 50 mg]'in mekanik revaskülarizasyon imkanı olmayan iskemik kalp hastalıklı vakalarda, yaşam kalitesi ve treadmill risk skoru (Duke treadmill skoru) üzerine olan etkisi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Çalışmaya iskemik göğüs ağrıları nedeniyle koroner anjiyografileri yapılan, ancak anjiyografik analizler sonucu mekanik revaskülarizasyon imkanı olmayan ve bundan dolayı da tıbbi tedavi kararı verilen nativ koroner arter hastalıklı gönüllü vakalar alındı.

Bununla birlikte, diyabet, hipertansiyon, son 3 ay içerisinde geçirilmiş miyokard infarktüsü, revaskülarizasyon, iletim-ritim bozukluğu, NYHA fonksiyonel sınıfı III-IV kalp yetersizliği, sol ventrikül hipertrofisi, organ yetersizliği (karaciğer, böbrek), kronik infeksiyon ve herhangi bir hormonal bozukluk öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışma Dizayını

Koroner anjiyografi analizler sonrası mekanik revaskülarizasyon imkanı olmayan çalışma kapsamındaki hastalara sabit dozlarda benzer anti-iskemik tedavi protokolü [aspirin 150 mg/gün, metoprolol 50 mg/gün, 2,5 mg ramipril ve ihtiyaca binaen her seferinde isordil 5 mg/SL] uygulanmaya başlandı. Bununla birlikte daha önce anti-iskemik tedavi alan hastaların eski anti-iskemik tedavi protokolleri, yeni uygulanmaya başlanan ilaç veya ilaç dozları ile standardize edildi.

Anti-iskemik tedavi uygulanmasından yaklaşık iki hafta (13±2 gün) sonra ise, tüm hastaların bazal hemodinamik verilerini de içeren klinik bilgileri, yaşam kalitesi ölçütleri (haftalık angina pektoris atağı, haftalık kullanılan nitrat miktarı), egzersiz kapasitesi sınırları (egzersiz uygulanmasıyla angina pektorisin oluşması ve 1 mm ST segment depresyonu için geçen süre, pik egzersiz süresi, pik egzersizde maksimum iş miktarı, pik egzersizde maksimum ST depresyonu miktarı) ve treadmill risk skorları (Duke treadmill skoru) tespit edildi. Daha sonra anti iskemik tedavi protokolüne ilave olarak, 12 hafta süre ile bir grup hastaya (n: 38) GHR (haftanın 5 günü akşam yemeklerinden en az 3 saat sonra 4 kapsül); diğer bir grup hastaya ise (n:36) uygun plesebo verildi. On ikinci haftanın sonunda ise tüm hastaların hemodinamik

parametreleri ile birlikte yaşam kalitesi ölçütleri, egzersiz kapasitesi sınırları ve treadmill risk skorları tekrar incelendi.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler ortalama değer ± SD veya yüzde olarak belirtildi. Çalışma grupları arasındaki farklılıklar varyans analizleriyle anlamlılıkları test edildi. Toplamda bir fark bulunduğu zaman, çiftlerin karşılaştırılmasında Fischer'in çok yönlü istatistiki dağılım testi kullanıldı. Gruplar arası kategorik değişkenler için ki-kare, sürekli değişkenler için ise t testi kullanıldı. P değeri, 0.05'den küçük bulunan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya benzer klinik özelliklere sahip toplam 74 hasta alındı (GHR grubu, n:38; Plesebo grubu, n:36). Ancak takip sürecinde GHR grubunda 4 (1 hastaya kontrol döneminde ulaşılmadı, 1 hasta kontrollere iştirak etmedi, 2 hasta ilaçları düzenli kullanmadı) , plesebo grubunda ise 3 (1 hasta kontrollere iştirak etmedi, 1 hasta takip sürecinde çalışmadan kendi isteğiyle ayrıldı, 1 hastada non-ST elevasyonlu MI gelişti) hastanın ayrılması ile çalışma 67 hastayla tamamlandı (GHR grubu, n:34; Plesebo grubu, n:33). Bununla birlikte grupların bazal klinik demografik özellikleri benzerdi (p>0.05), (Tablo 1).

Tedavi sonrası GHR grubundaki hastaların haftalık nitrogliserin kullanımında yaklaşık %41 oranında düşme (5.4±4.5 tabletten, 3.2±4.5 tablete; p:0.01), haftalık angina pektoris atağında yaklaşık %39 oranında azalma (5.1±2.6 ataktan, 3.1±1.5 atağa; p:0.01), egzersiz ile 1 mm ST segment depresyonuna kadar geçen ortalama sürede yaklaşık 98 saniye uzama (185±142 saniyeden, 283±155 saniyeye; p:0.01) ve Duke treadmill skorunda yaklaşık %40 oranında düzelleme (-8.8±7.8'den, -5.3±3.9'a; p:0.02) gözlenmesine rağmen plesebo grubunda belirgin bir değişiklik gözlenmedi (p>0.05). Bununla birlikte, benzer bir durum da grupların lipid profilinde gözlemlendi. Tedavi sonrası GHR grubundaki hastaların total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde düşme yönünde (total kolesterol 234±13 mg/dl'den 219±10 mg/dl'ye, p: 0.03; LDL kolesterol 135±14 mg/dl'den 121±9 mg/dl'ye, p: 0.04; trigliserid 179±21 mg/dl'den 145±12 mg/dl'ye, p: 0.01) belirgin iyileşme izlenmesine rağmen plesebo grubunda meydana gelen değişiklikler istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p>0.05). (Tablo 2 ve 3).

Tedavi ile GHR grubundaki hastaların bazı parametrelerinde meydana gelen değişiklikler, başlangıçta gruplar arasında var olan dengenin de bozulmasına yol açtı. Özellikle tedavi sonrası GHR grubunda gözlenen haftalık nitrat kullanımındaki düşme, haftalık angina pektoris atağındaki azalma, egzersiz ile 1 mm ST segment depresyonuna kadar geçen ortalama süredeki uzama, Duke treadmill skorundaki düzelleme ve HDL kolesterol hariç lipid profilinde meydana gelen iyileşme; plesebo grubundan daha belirgindi (p<0.05), (Tablo 4).

Tablo 1. Bazal klinik ve demografik özellikler.

Özellikler	GHR Grubu (n:34)	Plesebo Grubu (n:33)	P Değeri
Yaş (yıl)	64±7	63±6	0.31
Cinsiyet (n)			
Kadın/erkek	5/29	5/28	0.33
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	24±5	24±8	0.90
Angina pektorisin süresi (yıl)	2.4±1	2.6±2	0.56
Lipid profili(mg/dl)			
Total kolesterol	230±10	229±12	0.24
LDL kolesterol	130±14	130±10	0.95
HDL kolesterol	34±4	35±4	0.31
Trigliserid	179±21	173±23	0.76
Fibronojen (mg/dl)	332±25	330±26	0.77
İstirahat kan basıncı (mmHg)			
Sistolik	120±5	119±4	0.32
Diyastolik	84±3	81±3	0.56
İstirahat kalp hızı (atm/dakika)	73±2	71±2	0.66
İstirahat sol ventrikül EF (%)	42±4	44±5	0.53
Sol ventrikül kas kütlesi indeksi (gr/m ²)	83±4	84±3	0.93
Haftalık angina pektoris atağı	5.1±2.6	5.0±3.0	0.66
Haftalık kullanılan nitrat miktarı (tb)	5.4±4.5	5.5±4.1	0.62
Egzersizde (s)			
Angina pektoris başlangıcı	287±129	292±148	0.77
1 mm ST segment depresyonu	185±142	203±151	0.47
Pik egzersiz süresi	337±135	328±140	0.63
Pik egzersizde max. İş (MET's)	6.3±2.1	6.1±2.4	0.38
Pik egzersizde max. ST depresyonu (mm)	2.3±1.2	2.3±1.8	0.88
Duke treadmill skoru	-8.8±7.8	-9.1±8.1	0.42

Tablo 2. Tedavi ile GHR grubundaki hastaların parametrelerinde meydana gelen değişiklikler.

GHR Grubu (n:34)	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P Değeri
VKI (kg/m ²)	24±6	24±4	0.90
Lipid profili(mg/dl)			
Total kolesterol	234±13	219±10	0.03
LDL kolesterol	135±14	121±9	0.04
HDL kolesterol	34±3	37±3	0.05
Trigliserid	179±21	145±12	0.01
Fibronojen (mg/dl)	332±25	334±22	0.79
İstirahat kan basıncı (mmHg)			
Sistolik	120±5	116±4	0.32
Diyastolik	84±3	80±2	0.18
İstirahat kalp hızı (atm/dak)	73±2	75±12	0.11
İstirahat sol ventrikül EF (%)	42±5	45±4	0.42
Sol ventrikül kas kütlesi indeksi (gr/m ²)	83±4	86±4	0.21
Haftalık kullanılan NTG miktarı (SL – tb)	5.4±4.5	3.2±4.5	0.01
Haftalık angina pektoris atağı	5.1±2.6	3.1±1.5	0.01
Egzersizde (sn)			
Angina pektoris başlangıcı	287 ±129	317±163	0.06
1 mm ST segment depresyonu	185 ±142	283±155	0.01
Pik egzersiz süresi	337 ±135	343±146	0.38
Pik egzersizde maksimal iş (MET's)	6.3±2.1	6.9±2.2	0.33
Pik egzersizde maks. ST depresyonu (mm)	2.3 ±1.2	2.0±1.2	0.38
Duke treadmill skoru	-8.8 ±7.8	-5.3±3.9	0.02

Tablo 3. Tedavi ile Plesebo grubundaki hastaların parametrelerinde meydana gelen değişiklikler.

Plesebo Grubu (n:33)	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P Değeri
VKI (kg/m ²)	24±8	24 ±6	0.98
Lipid profili (mg/dl)			
Total kolesterol	229±11	232±14	0.31
LDL kolesterol	133±10	136±10	0.33
HDL kolesterol	35±4	36±4	0.16
Trigliserid	181±23	183±18	0.30
Fibronojen (mg/dl)	330±26	327 ±20	0.76
İstirahat kan basıncı (mmHg)			
Sistolik	118±4	119±5	0.65
Diyastolik	81±3	80±3	0.55
İstirahat kalp hızı (atm/dak)	71±2	70±2	0.46
İstirahat sol ventrikül EF (%)	44±5	45±6	0.44
Sol ventrikül kas kitlesi indeksi (gr/m ²)	84±3	84±4	0.90
Haftalık kullanılan NTG miktarı (SL – tb)	5.5±4.1	5.1±3.7	0.48
Haftalık angina pektoris atağı	5.0±3.0	4.9±3.3	0.44
Egzersizde (sn)			
Anginal pektoris başlangıcı	292±148	291±151	0.88
1 mm ST segment depresyonu	203±151	211±167	0.63
Pik egzersiz süresi	328±140	333±155	0.75
Pik egzersizde maksimal iş (MET's)	6.1±2.4	6.3 ±1.8	0.41
Pik egzersizde maks. ST depresyonu (mm)	2.3±1.8	2.4±2.1	0.68
Duke treadmill skoru	-9.1±8.1	-9.6±8.8	0.87

Tablo 4. Tedavi sonrası GHR ve Plesebo gruplarında meydana gelen değişiklikler.

Özellikler	GHR Grubu (n:34)	Plesebo Grubu (n:33)	P Değeri
Lipid profili (mg/dl)			
Total kolesterol	219±10	232±14	0.03
LDL kolesterol	121±9	136±10	0.03
HDL kolesterol	37±3	36±4	0.12
Trigliserid	145±12	183±18	0.01
Haftalık kullanılan NTG miktarı (SL – tb)	3.2±4.5	5.1±3.7	0.01
Haftalık angina pektoris atağı	3.1±1.5	4.9±3.3	0.02
Egzersizde (sn)			
1 mm ST depresyonu	283±155	211±167	0.02
Duke treadmill skoru	-5.3±3.9	-9.6±8.8	0.001

TARTIŞMA

Bu çalışmada, GHR'nin yaşam kalitesi (ağırsız yaşam, ilaçsız yaşam), egzersiz tolarebilite sınırı (egzersiz kapasitesi) ve treadmill risk skoru (Duke treadmill skoru) üzerine olumlu etkilerinin olduğu görüldü. Bu durumun ise, iddia edildiği gibi GHR'nin GH'yi etkili kılmasının bir sonucu olduğunu düşünüyoruz.

Growth Hormone, postnatal somatik büyümenin majör regülatörü olup (2, 3); birçok metabolik olayı derinden etkilediği düşünülmektedir (4-6). Özellikle GH'e maruz kalımdan sonra, protein sentezi stimülasyonu, karaciğerde amino asit oksidasyon-transaminasyon düzeyinde azalma, üre ifrazatında azalma ve nitrojen retansiyonunda artış kombinasyonlarının yanında; muhtemel bir glukoneogenez stimülasyonu sonucu hepatik glikoz üretiminin dahi etkilendiği tahmin edilmektedir (11). GH'nin yağ dokusundaki majör etkileri ise, lipid mobilizasyonunu artırma ve lipid birikimini önleme yönünde

olduğu görülmüştür (12). Diğer taraftan GH ve IGF-I (insulin like growth factor I)'nin, kalpteki kalp gelişim modülatörleri, kalp büyüme-fonksiyon regülatörleri ve kardiyak kontraktilite promotörleri gibi parametreler üzerinde direkt rollerinin olduğunu destekleyen deneysel delillere de rastlanmıştır (13-16). Kısacası GH, yaşamın başından adolesan döneme kadar yeterli bir büyüme için, yetişkin döneminde ise dokuların tamiri ve rejenerasyonu için insan bedeninin olmazsa olmazlarındadır (1). Bununla birlikte GH'nin adolesan çağıdan sonra %80 oranında azalması ve bu azalmanın da süreklilik arz etmesi, genç, dinamik ve zinde bir yaşam için önemli bir dezavantaj gibi görünmektedir. Ayrıca yetişkin çağlarda herhangi bir sebepten dolayı organizmada meydana gelen hasarların tam anlamıyla onarımı için GH salınımı da yeterli miktar ve uzunlukta değildir (1). Bu nedenledir ki hücresel seviyede yenilenme yavaşlar, hasarlar tam anlamıyla onarılamaz ve yavaş yavaş yaşlılık göstergeleri (iskelet kas kütle-sinde azalma, miyokardiyal kasılmada zafiyet, abdominal

yağlanma, ciltte kırışıklık, seksüel güçte azalma, kemik dansitesinde azalma, zihinsel güçte ve hafızada zayıflama, bağışıklık sisteminde yetersizlik, görme bozuklukları, vb.) ortaya çıkar (1-6). Bu durumda çözüm için, GH uygulamaları akla gelebilir. Belki o zaman hücresel seviyedeki yenilenme hızlanabilir, meydana gelen hasarlar onarılabilir veya yaşlanma belirtileri yavaşlatılabilir. Kısa süreli bazı çalışmalarda, GH replasmanının kardiyak fonksiyon, lipid profili, vücut kompozisyon ve metabolizması, fiziksel performans, bilişsel fonksiyon ve genel iyilik hali üzerinde yararlı etkiler oluşturduğu görülmüştür (17-22). Ancak dışardan verilen GH veya GH'nin salgılanmasını artıran hormon benzeri preparatlar (GHRH, GHRP) son derece pahalı ve ehil eller dışında kullanımı da tehlikeli sonuçlar doğurabileceği unutulmamalıdır. Üstelik ideal bir yaşam için kullanılması gereken doz ve uygulama süresi de, bu preparatlarda tam olarak belli değildir. Çünkü şimdiye kadar sadece yetersizlik durumunda tedavi amaçlı (yerine koyma) kullanılmışlardır (23-25). Dolayısıyla yerine koyma durumları hariç dışardan takviye GH uygulamaları pek mantıklı görünmemektedir (26). Bu nedenle ki konu ile ilgilenen araştırmacılar, imkanlar dahilinde GH'yi en doğal yoldan etkin kılma yoluna gitmişlerdir. Bunu da GH sekresyonunu stimüle eden pek çok faktör (fizyolojik, hormon ve nörotransmitterler, patolojik) arasında egzersiz, multivitaminler, bazı peptidler (ghrelin), bazı aminoasitler (L-arginin, L-glutamine) ve bazı özel diyetler ile başarmışlardır (1). Doğal GH sekretuarlarından özellikle aminoasit ve diyet uygulamalarının elde ettiğimiz sonuçların nedenlerinin açıklanmasında önemli ipuçları olduklarını düşünüyoruz. Şöyle

ki çalışmamızda kullanılan GHR preparatının bünyesinde yer alan amino asit karışımının, GH'yi doğal sekrete eden amino asit kolunu; phytosterol complex, soy phosphatide complex ve panax ginseng karışımlarının ise GH'yi doğal sekrete eden diyet kolunu temsil edebileceğini ve bunun sonucunda ise vücutta zaten yapılmakta olan GH'nin daha etkin kılındığı kanaatindeyiz. Bu yüzden GHR ile elde ettiğimiz bir takım anabolik ve lipolitik sonuçların direkt GH uygulamalarındakilere benzemesi bizi şaşırtmamıştır. Ancak yine de bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz. Çünkü bu çalışmada: 1) GH düzeyi ölçülmemiştir (GHR'nin GH düzeyini ne kadar etkilediği konusu belirsizdir); 2) plesebo teminindeki zorluklar nedeniyle vaka sayısı sınırlı tutulmuştur; 3) çalışma süresi kısadır; 4) tedavi sonrası anjiyografik bilgi yoktur ve 5) GHR tedavi süresi belli değildir (GHR kesildikten sonraki dönem karanlıktır).

Sonuç olarak; tamamıyla doğal kaynaklı bir karışımdan ibaret GHR'nin [amino acid blend 300 mg (L-arginin, L-lysine, L-glutamine, L-glycine, L-pyroglytamate, L-tyrosine), soy phosphatide complex 20 mg (phosphatidyl serine, phosphatidyl coline, phosphatidylethanolamine, phosphatidylinositol), phytosterol complex 10 mg (beta sitosterol, campesterol, stigmasterol), panax ginseng 50 mg)], anti iskemik tedavi protokolüne ilave edilmesiyle, mekanik revaskülarizasyon imkanı olmayan koroner arter hastalıklı vakaların yaşam kalitesi ölçütlerini, egzersizyonel tolarebilite sınırlarını ve treadmill risk skorlarını kısmen de olsa iyileştirebileceği kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

1. Cone RD, Low MJ, Elmgvist JK, and Cameron JL. Neuroendocrinology. In Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, and Polonsky KS. Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders; 2003:81-157.
2. Isaksson OG, Edene S, and Jansson JO. Mode of action of pituitary growth hormone on target cells. *Annu Rev Physiol* 1985; 47: 483-499.
3. Ohlsson C, Sjögren K, Jansson JO, and Isaksson O. The relative importance of endocrine versus autocrine/paracrine insulin-like growth factor-I in the regulation of body growth. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 541-543.
4. Angelin B and Rudling M. Growth hormone and hepatic lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 160-165.
5. Davidsson MB. Effect of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Endocr Rev* 1987; 8: 115-131,
6. Jörgensen J, Möller N, Wolthers T, et al. Fuel metabolism in growth hormone deficient adults. *Metabolism* 1995; 44:103-107.
7. Strobl JS, Thomas MJ. Human growth hormone. *Pharmacological Reviews* 1994;46:1-34.
8. Corpas F, Harman S, and Blackman M. Human growth hormone and human aging. *Endocr Rev* 1993; 14: 20-39.
9. Kelijman M. Age-related alterations of the growth hormone/insulin-like growth-factor I axis. *J Am Geriatr Soc* 1991;39: 295-307.
10. Rudman D. Occasional hypothesis: growth hormone, body composition, and ageing. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 800-807.
11. Berneis K and Keller U. Metabolic actions of growth hormone: direct and indirect. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996; 14: 337-352.
12. Richelsen B. Action of growth hormone in adipose tissue. *Horm Res* 1997; 48: 105-110.
13. Ito H, Hiroe M, Hirata Y, et al. Insulin-like growth factor-I induces hypertrophy with enhanced expression of muscle specific genes in cultured rat cardiomyocytes. *Circulation* 1993; 87: 1715-1721.
14. Guse AH, Kess W, Funk B, et al. Identification and characterization of insulin-like growth factor receptors on adult rat myocytes: linkage to inositol-1,4,5-triphosphate formation. *Endocrinology* 1992; 130: 145-151.
15. Vetter U, Kupferschmid C, Lang D, Pents S. Insulin-like growth factors and insulin increase the contractility of neonatal rat cardiocytes in vitro. *Basic Res Cardiol* 1988; 83:647-654.
16. Timsit J, Riou B, Bertherat J, et al. Effects of chronic growth hormone hypersecretion on intrinsic contractility, energetics, isomyosin pattern and myosin-adenosine triphosphatase activity of rat left ventricle. *J Clin Invest* 1990; 86: 507-515.
17. Carrol PV and Christ ER. Growth hormone deficiency in adulthood an the effects of growth hormone replacement: a review. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 382-395.
18. Beshyah SA and Johnston DG. Cardiovascular disease and risk factors in adults with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)*1999; 50: 1-15.
19. Vence ML and Mauras N. Growth hormone thrapy in adults and children. *N Engl J Med* 1999; 341:1206-1216.

20. Amato G, Carella C, Fazio S, et al. Body composition, bone metabolism, and heart structure and function in growth hormone-deficient adults before and after growth hormone replacement therapy at low doses. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1671-1676.
21. Cittadini A, Cuocolo A, Merola B, et al. Impaired cardiac performance in GH-deficient adults and its improvement after GH replacement. *Am J Physiol* 1994; 267: E219-E225.
22. Cuocolo A, Nicolai E, Colao A, et al. Improved left ventricular function after growth hormone replacement in patients with hypopituitarism: assessment with radionuclide angiography. *Eur J Nucl Med* 1996;23: 390-394.
23. Colao A, Soma CD, Cuocolo A, et al. Improved cardiovascular risk factors and cardiac performance after 12 months of growth hormone (GH) replacement in young adult patients with GH deficiency. *J Clin Endocrinol metab* 2001; 86: 1874-1881.
24. Colao A, Soma CD, Pivonello R, et al. The cardiovascular risk of adult GH deficiency (GHD) improved after GH replacement and worsened in untreated GHD: a 12 month prospective study. *J Clin Endocrinol metab* 2002; 87: 1088-1093.
25. Smit JWA, Janssen YJH, Lamb HJ, et al. Six months of recombinant human GH therapy in patients with ischemic cardiac failure does not influence left ventricular function and mass. *J Clin Endocrinol metab* 2001; 86: 4638-4643.
26. Nass R, Huber RM, Klaus V, et al. Effect of growth hormone (GH) replacement therapy on physical work capacity and cardiac and pulmonary function in patients with GH deficiency acquired in adulthood. *J Clin Endocrinol metab* 1995; 80: 552-557.

Kabul Tarihi: 13.05.2009