



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DİŐKAPI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**AKROMEGALİ HASTALARININ TANI SIRASINDAKİ EKG
İLE TEDAVİ SONRASINDAKİ GÜNCEL EKG'LERİNİN
VENTRİKÜLER ARİTMİ AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Zeynep Zehra TEKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DİŐKAPI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**AKROMEĞALİ HASTALARININ TANI SIRASINDAKİ EKG
İLE TEDAVİ SONRASINDAKİ GÜNCEL EKG'LERİNİN
VENTRİKÜLER ARİTMİ AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Zeynep Zehra TEKİN

**Tez DanıŐmanı:
Doç. Dr. Muhammed KIZILGÜL**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Tezimi hazırlarken bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, bana bu s¼reçte hep yol g¼steren Doç. Dr. Muhammed Kızılg¼l'e saygı ve teŐekk¼rlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitim s¼reci boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen, baŐta Dahiliye Klinik Őefimiz Prof. Dr. Seyit İbrahim Akdağ olmak üzere t¼m değerli hocalarıma teŐekk¼r ederim.

ÇalıŐmanın veri analizi kısmında b¼y¼k katkıları olan hocam Doç. Dr. Hilal Erken Pamukçu'ya teŐekk¼r ederim.

YetiŐmemde ve buralara gelmemde b¼y¼k sevgisi, desteği ve emeği olan annem, babam, kardeŐlerime sevgi, minnet ve teŐekk¼rlerimi sunarım.

Dr. Zeynep Zehra TEKİN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. BH VE IGF-1 FİZYOLOJİSİ	4
2.1.1. GH Hormonunun Etkisi	6
2.2. KARDİYAK FİZYOLOJİ	8
2.2.1. Kardiyak Aksiyon Potansiyeli.....	8
2.2.2. Membran Dinlenme Potansiyeli.....	9
2.2.3. Hızlı Yanıtlı Aksiyon Potansiyeli	10
2.2.3.1. Pikin (faz 0) oluşması	10
2.2.3.2. Erken repolarizasyonun oluşması (faz 1).....	11
2.2.3.3. Platonun oluşması (faz 2).....	11
2.2.3.4. Final repolarizasyonun oluşması (faz 3).....	13
2.2.3.5. İyonik konsantrasyonun restorasyonu (faz 4).....	13
2.2.4. Yavaş Yanıtlı Aksiyon Potansiyeli	13
2.3. KALBİN ELEKTRİKSEL ÖZELLİKLERİ	13
2.3.1. Sinoatrial Nod	14
2.3.2. Atrial İletim.....	15
2.3.3. Atriyoventriküler İletim	15
2.4. AKROMEGALİ.....	16
2.4.1. Epidemiyoloji.....	16
2.4.2. Hastaların Klinik Prezantasyonu.....	16
2.4.3. Tanı	17
2.4.3.1. Biyokimyasal tanı	17

2.4.3.2. Genetik.....	19
2.4.3.3. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI).....	19
2.4.4. Tedavi.....	20
2.4.4.1. Cerrahi.....	21
2.4.4.2. Farmakolojik tedavi	21
2.4.4.3. Radyoloji.....	24
2.5. AKROMEGALİ VE KARDİOVASKÜLER SİSTEM	24
2.5.1. BH/IGF-1 ve Kardiyovasküler Sistem	24
2.5.1.1. Patofizyoloji: Hayvan modelleri ve in vitro çalışmalar	24
2.5.2. Akromegalide Aritmi Patogenezi.....	26
2.5.2.1. Tetiklenmiş aktivite	27
2.5.2.2. Erken ard depolarizasyon (EAD).....	27
2.5.2.3. Geç ard depolarizasyon (GAD)	27
2.5.2.4. Artmış otomatisite.....	29
2.5.2.5. Reentri.....	29
2.5.3. Akromegalide İletim Anormallikleri ve Aritmiler.....	30
2.5.3.1. Aritmik riskin prelinik markerları.....	32
2.5.3.2. Otonomik tonüs ve kalp hızı varyabilitesi	33
2.5.3.3. Geç potansiyeller	34
2.5.3.4. Sol ventrikül desekronizasyonu	35
2.5.3.5. Atriyal iletim.....	35
2.5.3.6. QT dispersiyonu ve QT varyabilitesi.....	35
2.5.4. Akromegalik Kardiyomiopati	36
2.5.5. Akromegali'de Kalp Kapak Hastalıkları.....	38
2.5.6. Akromegali'de Ateroskleroz ve Koroner Arter Hastalığı.....	40
2.6. ELEKTROKARDİYOĞRAFİ (EKG)	42
2.6.1. P Dalgası	43
2.6.2. PR İntervali	44
2.6.3. QRS Kompleksi	44
2.6.4. ST Segment	45
2.6.5. T Dalgası	46

2.6.6. QT İntervalı.....	46
2.6.7. U Dalgası.....	46
3. HASTALAR VE YÖNTEM	48
3.1. HASTALAR	48
3.2. YÖNTEM.....	49
3.2.1. Elektrokardiyografi	49
3.3. ETİK KURUL ONAYI.....	49
3.4. İSTATİKSEL ANALİZ	49
4. BULGULAR	51
4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	51
4.2. HASTALARIN TANI SIRASINDAKİ VE GÜNCEL BH VE IGF-1 DÜZEYLERİ	52
4.3. HASTALARIN TANI SIRASINDAKİ VE GÜNCEL BİYOKİMYASAL DEĞERLERİ.....	52
4.4. HASTALARIN TANI SIRASINDAKİ VE GÜNCEL EKG PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	53
4.5. REMİSYONDAKİ HASTALARIN TANI SIRASINDAKİ VE GÜNCEL ELEKTROKARDİYOGRAFİK PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	53
4.6. SRL ALAN HASTALAR ÇIKARILDIKTAN SONRA KALAN HASTALARIN TANI SIRASINDAKİ VE GÜNCEL EKOKARDİYOGRAFİK PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	54
4.7. IGF-1/GH DÜZEYLERİNDEKİ DEĞİŞİM VE ELEKTROKARDİYOGRAFİK PARAMETRELER ARASINDAKİ KORELASYON ANALİZİ	55
4.8. YAŞ, HASTALIK SÜRESİ İLE ELEKTROKARDİYOGRAFİK PARAMETRELERİ ARASINDAKİ KORELASYON ANALİZİ	56
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇLAR.....	64
7. KAYNAKLAR.....	65

KISALTMALAR

Aa	: aminoasit
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AF	: Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon
AN	: Atriyonodal
ALS	: Asit Labil Subunit
APB	: Atriyal erken vurular
AS	: Agatston Skoru
AV	: Atriyoventriküler
BH	: Büyüme Hormonu
Ca	: Kalsiyum
CACs	: Koroner Arter Kalsiyum Skoru (coronary arter calcium score)
CFR	: Koroner Akım Rezervi (Coronary Flow Reserve)
CMRI	: Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (Cardiac Magnetic Resonance Imaging)
DA	: Dopamin Agonisti
DM	: Diyabetes Mellitus
dQT	: QT Dispersiyonu
dQTc	: Düzeltilmiş QT Dispersiyonu
EAD	: Erken Ard Depolarizasyon
EAT	: Epikardiyal Yağ Dokusu (Epicardial Adipose Tissue)
EKO	: Ekokardiyografi
EPO	: Eritropoetin
FMD	: Akım İlişkili Damarsal Genişleme (Flow Mediated Dilation)
FS	: Framingham Skoru
GAD	: Geç Ard Depolarizasyon
GHBP	: Büyüme Hormonu Bağlayıcı Protein
GHRH	: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
gNA	: Sodyum Kanal İletkenliği
HT	: Hipertansiyon
hPL	: İnsan Plasental Laktojen (Human Placental Lactogen)

HRV	: Kalp Hızı Değişkenliği (heart rate variability)
ICD	: İmplant Edilebilen Kardiyovertör Defibrilatör (implantable cardioverter-defibrillator)
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IGFB	: İnsülin benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein
iK1	: İçeri Doğrultucu Potasyum Kanalı (inward rectifying)
IMT	: İntima Media Kalınlığı (Intima Media Thickness)
JAK/STAT	: Janus Kinaz/ Sinyal Dönüştürücüleri ve Transkripsiyon Aktivatör Proteinleri
K	: Potasyum
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
LAFB	: Sol Anterior Fasiküler Blok
LBBB	: Sol Dal Bloğu
LVH	: Sol Ventrikül Hipertrofisi
MEN	: Multipl Endokrin Neoplazi
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme (Magnetic Resonance Imaging)
N	: Nodal
Na	: Sodyum
NH	: Nodal His Bölgesi
NN	: İki normal vuru arasındaki sürenin uzunluğu
NO	: Nitrik Oksit
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
Oktreotid LAR	: Oktreotid'in Uzun Etkili Salınım (long acting release) formu
OSAS	: Obstruktif Uyku Apne Sendromu
PAS	: Pasireotid
PRL	: Prolaktin
PTH	: Parathormon
PEG	: Pegvisomant
RBBB	: Sağ Dal Bloğu
RT	: Radyoterapi
SA	: Sinoatriyal

SDNN	: inceleme boyunca 5 dakikalık NN intervallerinin standart sapması
SERM	: Selektif Östrojen Reseptör Modölatörü
SOEKG	: Sinyal Ortalamalı Elektrokardiyogram
SRL	: Somatostatin Reseptör Ligandı
SSTR	: Somatostatin Reseptörü
SVPB	: Supraventriküler Erken Vurular
TDR	: Repolarizasyonun transmural dağılımı
TSH	: Tiroid stimüleme edici hormon
VİP	: Vazoaktif İntestinal Peptit
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VM	: Membran Potansiyeli
VPB	: Ventriküler Erken Vurular
VT	: Ventriküler Taşikardi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1: Hasta gruplarının bazal özellikleri	51
Tablo 2: Hastaların tanı sırasındaki ve güncel BH ve IGF-1 düzeyleri.....	52
Tablo 3: Hastaların tanı sırasındaki ve güncel biyokimyasal değerleri	52
Tablo 4: Hastaların tanı sırasındaki ve güncel EKG parametrelerinin karşılaştırılması	53
Tablo 5: Remisyondaki hastalarda başlangıç ve güncel EKG parametrelerinin karşılaştırılması	54
Tablo 6: SRL alan hastalar çıkarıldıktan sonra kalan hastaların tanı sırasındaki ve güncel ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması	55
Tablo 7: IGF-1/GH düzeylerindeki değişim ve elektrokardiyografik parametreler arasındaki korelasyon analizi	55
Tablo 8: Yaş, hastalık süresi ile elektrokardiyografik parametreleri arasındaki korelasyon analizi	56

ÖZET

Akromegali Hastalarının Tanı Sırasındaki EKG ile Tedavi Sonrasındaki Güncel EKG'lerinin Ventriküler Aritmi Açısından Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması

Akromegali hastalarında, hastalık tedavi edilmediği takdirde mortalite ve morbidite oranı genel popülasyon göre artmıştır ve bu artıştan kardiyovasküler komplikasyonlar sorumludur. Kardiyovasküler komplikasyonlar içinde aritmiler önemli yer tutar. Ama Akromegali hastalarında aritmi ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Bu çalışmada amacımız akromegali hastalarının tanı anındaki elektrokardiyografi (EKG)'lerini ventriküler aritmi açısından geleneksel parametreler yanında yeni olan Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc ile değerlendirmek, tedavi sonrasındaki de değerlendirerek bunları karşılaştırmak ve tedavinin ventriküler aritmi üstüne etkisini değerlendirmektir. Çalışmaya toplam 39 Akromegali hastası (21 kadın (%54); ortalama yaş 49.10±10.46) alındı. Tüm hastaların arşivden taranarak tanı sırasındaki EKG'leri ve son muayenelerinde çekilen EKG'leri alındı. Hastaların tanı sırasındaki ve güncel biyokimyasal parametreleri benzerdi. Hastaların EKG parametrelerinde tanı sırasındaki ve güncel değerlerinin karşılaştırılmasına göre; nabız (80.21±14.1'e karşı 73.59±12.96, p=0.0003), QRS süresi (90.41±10.38'e karşı 87.36±9.43p=0.046), Tp-e(78.97±7.96'e karşı 72.56±10.12, p<0.001), Tp-e/QTc oranı(0.20±0.02'e karşı 0.18±0.03, p=0.0003) güncel değerler istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır, Tp-e/QT oranı(0.21±0.02'e karşı 0.20±0.03, p=0.0849), QT intervali (368.56±28.0'e karşı 370.74±31.47, p=0.048), QTc(403.56±23.09'a karşı 404.03±30.03, p=0.921) değerlerinde ise tanı sırasındaki ve güncel değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Sonuç olarak çalışmamızda, Akromegali hastalarında ventriküler aritmi parametrelerinin tedaviyle anlamlı şekilde gerilediği gösterildi.

Anahtar kelimeler: Akromegali, aritmi, elektrokardiyografi, Tp-e intervali, Tp-e/QT oranı, Tp-e/QTc oranı

ABSTRACT

Evaluation and Comparison of the ECGs at Diagnosis and the Current ECGs After Treatment in Terms of Ventricular arrhythmia in Acromegaly Patients

In patients with acromegaly, if the disease is not treated, the rate of mortality and morbidity is increased compared to the general population, and cardiovascular complications are responsible for this increase. Arrhythmias have an important place in cardiovascular complications. However, studies on arrhythmia in patients with acromegaly are limited. In this study, our aim is to evaluate the electrocardiography (ECG) of patients with acromegaly at the time of diagnosis with the new Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc in addition to the traditional parameters in terms of ventricular arrhythmia, to compare them after the treatment as well, to compare them and to evaluate the effects of the treatment on ventricular arrhythmia. to evaluate its effect. A total of 39 patients with acromegaly (21 women (54%); mean age 49.10 ± 10.46 years) were included in the study. All patients were scanned from the archive and their ECGs at the time of diagnosis and ECGs taken at the last examination were obtained. The biochemical parameters of the patients at the time of diagnosis and current were similar. According to the comparison of the patients' ECG parameters at the time of diagnosis and current values; heart rate (80.21 ± 14.1 versus 73.59 ± 12.96 , $p=0.0003$), QRS duration (90.41 ± 10.38 versus 87.36 ± 9.43 , $p=0.046$), Tp-e (78.97 ± 7.96 versus 72.56 ± 10.12 , $p < 0.001$), Tp-e/QTc ratio (0.20 ± 0.02 vs. 0.18 ± 0.03 , $p=0.0003$) current values were statistically significantly decreased, Tp-e/QT ratio (0.21 ± 0.02 vs. 0.20 ± 0.03 , $p = 0.0849$), QT interval (368.56 ± 28.0 vs. 370.74 ± 31.47 , $p=0.048$), QTc (403.56 ± 23.09 vs. 404.03 ± 30.03 , $p=0.921$) values at the time of diagnosis and current values. no difference was detected. In conclusion, in our study, it was shown that ventricular arrhythmia parameters decreased significantly with treatment in patients with acromegaly.

Key words: Acromegaly, arrhythmia, electrocardiography, Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, Tp-e/QTc ratio

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akromegali, yüksek büyüme hormonu (BH) düzeyleri ve bunun neden olduğu yüksek insülin benzeri büyüme (insülin-like growth factor 1, IGF-1) düzeyleri sonucu oluşan genelde BH sekrete eden bir adenomun (vakaların %98'i) neden olduğu kronik, sistemik bir hastalıktır (1,2). Kadın ve erkek eşit oranda etkilenir, hastalar genelde yaşamlarının dördüncü veya beşinci dekatlarında tanı alırlar. Bununla birlikte semptomların başlamasıyla hastalığa tanı konması arasında 5 ile 10 yıl arasında gecikme olmaktadır (3,4). Akromegali insidansı, yapılan çalışmalarda yaklaşık olarak milyonda 3-4 olarak bildirilmiştir (4,5). Akromegali kronik aşırı BH salınımı ve tümörün bası etkisinin sonucu olarak kardiyovasküler hastalık, osteoartropati, metabolik komplikasyonlar [insülin direnci, hiperglisemi ve hiperlipidemi], solunumsal hastalıklar, bazı neoplazilerin gelişiminde muhtemel artış, hipopitüitarizm, vertebral kırıklar ve yaşam kalitesi (QoL)nde azalma gibi birçok sistemik komplikasyonla ilişkilidir.

Genel popülasyona kıyasla, akromegali hastalarında ölüm riski %61 artmıştır ve kardiyovasküler sistem ilişkili komplikasyonlar yaşam süresini etkileyen ana risk faktörlerindedir (6). Kardiyovasküler komplikasyonların varlığı hastaların hastaneye yatış ihtimalini 3 kat arttırmaktadır (7). Daha önemlisi, yapılan bir çalışmada kardiyovasküler hastalığın tanı anından bağımsız olarak ölüm riskini önemli oranda arttırdığı hatta 15 yıl içinde mortalite oranının %100'e ulaştığı gösterilmiştir (8). Akromegali tedavisi yıllar içinde gelişmiştir ve cerrahi, ilaç ve stereotaktik radyoterapinin kullanımının artmasıyla daha hızlı ve daha iyi klinik ve biyokimyasal yanıtlar alınmaya başlanmış, akromegali hastalarının yaşam sürelerinde ve yaşam kalitelerinde belirgin iyileşme sağlanmıştır. Son yapılan çalışmalarda, akromegali hastalarında BH ve IGF-1 seviyelerinin sıkı kontrolüyle ölüm risklerinin genel popülasyonla yaklaşık aynı seviyeye geldiği gösterilmiştir (9,10,11). Aktif Akromegali hala artmış mortalite ile ilişkiliyken, hastalığın sıkı kontrolü mortalite riskini azaltmış ve normal popülasyonla yaklaşık eşit düzeye getirmiştir (10,12)

Sık görülen kardiyovasküler komplikasyonlar hipertansiyon, akromegalik kardiyomiyopati, kapak hastalıkları ve aritmidir (8,9). Akromegalik kardiyomiyopati, hastaların %60'ında tanı sırasında saptanmaktadır. Akromegalik kardiyomiyopati gelişiminden, fazla BH ve IGF-1'in direkt ve indirekt etkileri sorumludur: direkt etkileri; BH ve IGF-1 kardiyak hipertrofiyi uyarır, kollajen depozitlerinin oluşumunu sağlar ve interstisyel fibrozis yapar, indirekt olarak bozulmuş endotel fonksiyonu (13), mikrovasküler disfonksiyon (14), değişmiş metabolik profile sebep olarak sekonder kardiyak remodelling'e katkıda bulunur. Klinik olarak aktif hastalarda akromegalik kardiyomiyopati gelişiminin 3 fazda olduğu düşünülmektedir: başlangıçta miyokardiyal hipertrofi ve hiperkinesis, ikinci fazda diyastolik disfonksiyona progresyon son olarak dilate kardiyomiyopatiyle aşikar sistolik ve diyastolik ventriküler yetmezlik gelişir (15,16). Otopsi sonuçları akromegali hastalarının %93'ünde miyokardiyal hipertrofi olduğunu (17) ve %60'ından fazlasında aritmi, hipertansiyon ve kalp kapak hastalığı olduğunu göstermektedir (18).

Kardiyovasküler komplikasyonlardan aritmiler ve iletim bozuklukları prevalansı %40'lara ulaşmakta ve ani ölümle ilişkili olabilmektedir. Akromegalinin kalpte fibrozise neden olarak proaritmojenik odaklar meydana getirdiği düşünülmekle birlikte bununla ilgili çok az veri bulunmaktadır. İlk tanı anında anlamlı EKG değişiklikleri saptanan hastalarda tedavi sonrası, EKG bulgularının düzeldiği ile ilgili bilgiler mevcut olup bu bilgiler sınırlıdır. Akromegalinin aritmi riski değerlendirilirken yapılan çalışmalarda genel olarak EKG'de QT intervali, düzeltilmiş QT intervali ve QT dispersiyonu değerlendirilmiştir. QT intervali, düzeltilmiş QT intervali ve QT dispersiyonu ile miyokardiyal repolarizasyon değerlendirilebilir. QT intervalinin uzaması ya da kısalması ventriküler aritmilerle ilişkilidir. EKG'de T dalgasının pik yaptığı nokta ile sonlandığı nokta arasındaki mesafe olan Tp-e intervali, ventriküler repolarizasyonu göstermekte olup Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları ile birlikte ventriküler aritmeyi öngördürmekte görece yeni ve güvenilir parametrelerdir. Uzun, kısa ya da normal QT intervali durumlarında da ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm için prediktif önemleri vardır. Literatürde akromegali hastalarında EKG'de Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranlarının değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Mortaliteye katkı sağlayan bir durumla ilgili çalışmaların kısıtlı olması hastaların yönetimini güçleştirmektedir. Bu çalışmada amacımız

akromegali hastalarının tanı anındaki EKG'lerini ventriküler aritmi açısından geleneksel parametreler yanında yeni olan Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc ile değerlendirmek, tedavi sonrasındaki de değerlendirek bunları karşılaştırmak ve tedavinin ventriküler aritmi riski üstüne etkisini değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. BH VE IGF-1 FİZYOLOJİSİ

BH somatotrop hücreleri tarafından üretilir ve hipotalamik-pitüiter-karaciğer aksının bir parçasıdır. BH'nın major hedef organı karaciğerdir, burda IGF-1 üretimini uyarır. BH 191 aminoasitlik bir protein olup Prolaktin (PRL) ve human plasental laktojen(hPL) ile benzerdir. BH'nın serumda birçok formu olup; 191 aa (22 kDa) olan formu, dolaşımdaki BH'nın %75ini oluşturur. BH reseptörü (sitokin/büyüme hormonu/prolaktin/eritropoetin) sitokin/BH/PRL/EPO reseptör ailesinin bir üyesi olup Janus kinaz/ sinyal dönüştürücüleri ve transkripsiyon (Janus kinases/signal transducer and activator of transcription proteins, JAK/STAT) sinyal yolağına bağlıdır. İnsan BH'sı PRL reseptörüne de agonist etki gösterir. BH'nın 22 kDa formu dolaşımda BH-bağlayıcı protein (growth hormone binding protein, GHBP) e bağlı olup bu protein BH reseptörünün ekstrasellüler domainidir. Laron sendromlu bireylerde normal BH sekresyonu olmasına rağmen normal BH reseptörü yoktur, bu nedenle dolaşımda GHBP tespit edilemez. GHBP, BH'nın renal klirensini azaltır ve yarı ömrünü uzatır(20 dk). BH'nın major yıkım yeri karaciğer ve böbrektir.

BH salınımı, hipotalamus tarafından hem negatif hem pozitif kontrol altındadır. Hipotalamus ağırlıklı olarak büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) ile BH üretimini uyarır. Somatostatin ile ise BH salınımını inhibe eder. Anterior hipofizde, somatostatin tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve BH salınımını inhibe eder. BH salgısı Ghrelin tarafından da uyarılır. Ghrelin primer midede üretilmekle birlikte hipotalamusta da üretilir. Ghrelin iştahı arttırır ve büyümede besin edinimini koordine eder. Somatotroplarda primer negatif feedback IGF-1 tarafından yapılır. BH karaciğerde IGF-1 üretimini stimüle eder, IGF-1 de daha sonra BH sentezini inhibe eder. BH'nın kendisi GHRH'yı negatif feedback e uğrattırken, somatostatin salınımını ise arttırır.

BH salınımı adrenokortikotropik hormon (ACTH) gibi diurnal ritm gösterir, pik sekresyon sabahın erken saatinde uykudan hemen önce meydana gelir. Sekresyon, derin yavaş dalga uyku sırasında stimüle olur (faz 3 ve 4). BH sekresyonu gün içinde en düşük düzeydedir. Bu ritm aydınlık-karanlık paterninden çok uyku-uyanıklık

paterniyle regüle olur, böylece gece çalışan insanlarda ritm tersine döner. Anterior hipofiz hormonlarında tipik olduğu üzere BH sekresyonu da pulsatildir. Serumdaki BH seviyesi çok değişkendir (0-30 ng/ml, ama genelde 0-3 arasına düşer.) Dolaşımdaki BH heterojenitesi ve miktarındaki değişkenlik nedeniyle serum BH seviyesini ölçmenin klinik faydası sınırlıdır.

BH sekresyonu fizyolojik duruma göre regüle edilir. BH stres hormonlarından biridir ve nörojenik ve fizyolojik stresle sekresyonu artar. BH lipolizi uyarır, protein sentezini artırır ve insülin kan glukozunu düşürücü etkisini antagonize eder. Akut hipoglisemi BH sekresyonunu stimüle eder. Serum aminoasit (aa) konsantrasyonundaki artış da BH sekresyonunu stimüle eder; arjinin uygulanması BH sekresyonunu provoke etmek için test olarak kullanılır. Kan glukozunda ya da yağ asitlerinde artış ise BH sekresyonunu azaltır. Obezitede de insülin direnci (göreceli hiperglisemi) ve dolaşımda artmış yağ asitleri nedeniyle BH sekresyonu inhibe olur.

BH sekresyonu neonatal dönemde artar, bu dönemde büyüme BH ve IGF-1 bağımlıdır. Artış çocuklukta devam eder ve pubertede pike ulaşır. Östrojen (hem kadınlarda hem erkeklerde aromatisasyon aracılığıyla) BH sekresyonunu daha da artırır. Tiroid hormonu da kemik gelişimini ve maturasyonunu desteklemek için BH ve IGF-1 sekresyonunu artırır. Yetişkinler yaşlılıkta düzeyi azalana kadar BH üretimine devam eder.

IGF'ler multifonksiyonel hormonlar olup hücrel proliferasyonu, diferansiyasyonu ve metabolizmayı regüle ederler. Bu protein hormonlar yapı ve fonksiyon olarak insüline benzerler. Bu ailenin iki üyesi bulunmaktadır; IGF1 ve IGF2. Bunlar çeşitli dokularda üretilip otokrin, parakrin ve endokrin etki gösterirler. IGF1 yetişkin dokularında üretilen major formdur. IGF2, daha çok fetüste üretilir ve fetüsün ve plasentanın BH'den bağımsız büyümesini regüle eder. Bu hormonlar yapısal olarak proinsüline benzer, yapıları arasında %42 homoloji bulunmaktadır. IGF'ler ve insülin, reseptörlerine çapraz reaksiyon gösterirler, IGF'ler yüksek konsantrasyonda insülinin etkilerini taklit ederler. IGF1 de IGF2 de tip 1 IGF reseptörlerini etkilerler, bu reseptörler insülin ve epidrml büyüme faktörü reseptörlerine benzerlik gösterir ve tirozin kinaz aktivitesine sahiptirler. IGF'ler glukoz ve aa alımını; protein ve DNA sentezini stimüle ederler. Başlangıçta kıkırdak,

kemik ve diğer organlar üzerindeki büyümeye olan etkilerinden dolayı Somatomedinler olarak adlandırılmışlardı (somato-‘of the body’+ (inter)med(iary)+ in). IGF1’in karaciğerde yalnızca BH’ nin etkisiyle üretildiği düşünülüyordu. Pubertede BH seviyeleri arttıkça IGF1 de ona paralel artar. Bununla birlikte IGF’lerin birçok ekstrahepatik dokuda üretildiği, otokrin ve parakrin etki gösterdiği bilinmiyordu.

IGF’lerin etkileri BH kontrolü altındayken, bazıları BH’den bağımsızdır. Mesela IGF1’in kemikte lineer büyüme üzerine endokrin ve parakrin etkileri olup bazı etkileri BH’den bağımsızdır. Parathormon (PTH) ve östradiol gibi bazı hormonlar ostoblastlardan IGF1 üretimini uyarır. Bu sırada BH, IGF1’den bağımsız olarak büyüme plağı üzerinde uyarıcı etki gösterir. Karaciğer IGF1’ in dolaşımdaki ana kaynağı gibi görünmektedir.

Esasen dolaşımdaki tüm IGF ler IGF bağlayıcı proteinlere (IGFBP) bağlanarak taşınır. IGFBP3, Asit Labil Subunit(ALS) denen bir proteinle birlikte IGF’ye bağlanır. BH, IGF-I, IGFBP-3 ve ALS’nin karaciğerde üretimini stimüle eder. IGFBP-3/ALS/IGF-I kompleksi IGF1’in biyoyararlanımını ve transportunu sağlar.

2.1.1. BH Hormonunun Etkisi

BH’nin etkisi büyük oranda fizyolojik statüye bağlıdır. Fizyolojik statüye göre etkisi 2 başlıkta toplanabilir: 1) besin alımı iyiye, protein anabolizmasını ve büyümeyi uyarır; 2) açlık durumundaysa, yakıt kaynağının karbonhidratlardan lipidlere dönmesini sağlar.

Tokluk durumunda BH anabolik hormon olarak, hücre içine aa alımını ve proteine dönüştürülmesini arttırır. Sonuç olarak nitrojen retansiyonu (pozitif nitrojen balansı)na ve üre üretiminin azalmasına neden olur. Yaşlılıkta kas kaybı nedenlerinden biri olarak BH’deki azalma da etkili olabilir.

Çocuklarda BH’nin artması iskelette, kasta ve iç organlarda büyümeyi sağlar. BH salgısı olmayan çocuklarda büyüme geriliği ve cücelik görülmektedir. BH, kıkırdak büyümesine ve kemiğin hem longitudinal hem apozisyonel büyümesine katkı sağlar.

BH, IGF1 üretiminin efektif stimulatörü olmasına rağmen bu üretim için insülin gerekmektedir. İnsülin, BH'nin hepatositlerdeki reseptör ekspresyonunu destekler. Besin alımı iyi olduğunda yüksek serum glukoz düzeyleri insülin sekresyonunu uyarırken, yüksek serum aminoasid düzeyleri BH sekresyonunu uyarır. Bu durum büyüme için uygun şartları oluşturur ve BH, IGF1 üretimi için karaciğeri uyarır. IGF'lerin kas, kemik ve kıkırdak gibi birçok doku üzerinde mitojenik ve anabolik etkileri vardır. BH ve IGF1 birlikte endokondral kemikleşme sürecinde; kondrosit proliferasyonu, diferansiyasyonu ve hipertrofisine katkıda bulunurlar. Epifizler kapandıktan sonra, longitudinal büyüme durur ama apozizyonel büyüme uzun kemiklerde devam eder. IGF1 osteoblast replikasyonunu ve kollajen ve kemik matriks sentezini uyarır. Bu yüzden çocuklarda büyüme ile IGF seviyesi arasındaki ilişki sürpriz değildir.

BH lipolitik bir hormondur, adipositlerdeki lipazlara direkt ve indirekt etkiyle triaçilgliserollerden gliserol ve yağ asidi mobilizasyonunu sağlar. BH'nin önemli bir indirekt etkisi, adipositleri katekolaminlerin lipolitik etkisine duyarlaştırmasıdır, bu açlık sırasında ayrıca artar. BH etkisinin sonucuyla serum yağ asitleri artar ve daha çok yağ enerji üretimi için kullanılır. İskelet kasında ve karaciğerde hücre içi yağ alımı ve beta oksidasyon artar.

BH kan glukoz düzeyinin artışına sebep olarak karbonhidrat metabolizmasını da değiştirir. Çoğu etkisi yağ mobilizasyonu ve oksidasyonuna sekonderdir. Örneğin, artmış kan yağ asitleri iskelet kasının ve yağ dokusunun glukoz alımını inhibe eder. BH'nin hiperglisemik etkisi glukagon ve epinefrinden daha hafif ve daha yavaştır. Karaciğerden glukoz çıkışı artar ama bu BH'nin glukoneogenez üzerine etkisi ile ilgili olmayıp yağ asidi oksidasyonunun artması ve sonucunda artan asetil koA'nın karaciğerde glukoneogenezi uyarmasıyla ilgilidir. BH, STAT5b'yi aktive ederek glukoneogenezin "fosfoenol pirüvat karboksi kinaz enzimi"ni stimüle eder. Bu etkiler karaciğerin laktat ve gliserol gibi substratları kullanarak glukoz üretimini arttırır. Gliserol BH'nin indüklediği lipoliz sonucu oluşur.

BH, iskelet kasında ve yağ dokusunda insülinin etkisini postreseptör düzeyinde antagonize eder. Hipofizektomi diyabet yönetimini iyileştirebilir çünkü BH, kortizol

gibi insülin sensitivitesini azaltır. Bu yüzden diyabetojenik hormon olarak da isimlendirilir.

Akromegali gibi BH'nin fazla salındığı durumlarda, diyabet gelişebilir ve normal metabolizmayı sürdürebilmek için daha fazla insülin gerekebilir. Aşırı BH salınımına bağlı artan insülin düzeyleri pankreas B hücrelerine zarar verir. BH yokluğunda insülin sekresyonu azalır. Normal pankreatik fonksiyon ve insülin sekresyonu için normal düzeyde BH gerekir.

BH eksikliği yetişkinlerde patolojik sendrom olarak tanımlanmıştır. BH eksikliği epifizler kapandıktan sonra gelişirse büyüme etkilenmez. BH eksikliği hipogliseminin önemli nedenlerinden birisidir. Son yapılan çalışmalarda BH eksikliğinin vücut kompozisyonunda değişikliklere sebep olduğu gösterilmiştir. Vücut ağırlığında yağ yüzdesi artar ve kas dokusu azalır. Ek olarak BH eksikliği olan hastalarda kas zayıflığı ve erken yorulma gibi semptomlar mevcuttur. Yaşlı hastalarda yaşa bağlı gelişen vücut kompozisyonundaki değişiklikleri iyileştirmek ve fiziksel düşkünlüğü azaltmak için BH verilmesi ile ilgili çalışmalar yapılmış ama faydası gösterilememiştir.

2.2. KARDİYAK FİZYOLOJİ

Kalp hücreleri nöronlar gibi uyarılabilen ve aksiyon potansiyeli oluşturabilen hücrelerdir. Bu aksiyon potansiyelleri kontraksiyonu başlatıp kalp hızını belirlerler. Elektriksel aktiviteyi etkileyen hastalıklar kardiyak ritmin bozulmasına sebep olup ciddi durumlara hatta ölüme yol açabilir.

2.2.1. Kardiyak Aksiyon Potansiyeli

Kalbin iki ana aksiyon potansiyeli vardır. Birincisi hızlı yanıt olup, normal atriyal ve ventriküler miyositlerde ve özelleşmiş ileti lifleri (Purkinje lifleri)nde görülür ve 5 fazdan oluşur. Aksiyon potansiyelinin hızlı piki faz 0'dır. Bu piki kısa bir faz takip eder: erken repolarizasyon (faz 1). Sonra plato fazı (faz 2) başlar ve 0.1-0.2 saniye sürer. Ardından membran repolarize olur (faz 3) ta ki polarizasyonun dinlenme evresine (faz4) tekrar ulaşmaya kadar. Son repolarizasyon (faz3), repolarizasyona

göre (faz0) daha yavaş oluşur. Diğer tip aksiyon potansiyeli olan yavaş yanıt, Sinoatriyal (SA) nodda oluşur, ki burası kalbin doğal pacemaker bölgesidir. Yavaş yanıt atriyoventriküler (AV) nodda da oluşur, burası kardiyak uyarının atriyumlardan ventriküllere iletilmesi için özelleşmiş bir bölgedir. Yavaş yanıt hücrelerinde erken repolarizasyon (faz1) evresi yoktur. Yavaş yanıt hücreleriyle hızlı yanıt hücrelerinin elektriksel özelliklerindeki diğer farklılıklar şunlardır: hızlı yanıt hücrelerinin dinlenme esnasındaki membran potansiyelleri (faz 4) yavaş yanıt hücrelerine göre daha negatiftir. Pik (faz 0) in eğimi, aksiyon potansiyelinin amplitüdü, ve eğimi aşma noktası (membran voltajının pozitiften 0 mv a gelmesi) hızlı yanıt hücrelerinde yavaş yanıt hücrelerine göre daha büyüktür. Miyokardiyal liflerde yayılım hızı aksiyon potansiyelinin amplitüdü ve ve pik yüksekliği ile yakından ilişkilidir. Yavaş yanıt kardiyak dokuda, aksiyon potansiyeli daha yavaş yayılır ve yayılımın bloke olması hızlı yanıt dokuya göre daha olasıdır. Yavaş yayılım ve blokaja yatkınlık, reentri gibi bazı ritm bozukluklarına sebep olabilir.

Aksiyon potansiyeli miyosit kontraksiyonunu başlatır. Kasın gevşemesi aksiyon potansiyelinin faz 4'ünde meydana gelir. Kontraksiyon süresi genelde aksiyon potansiyelinin süresiyle paraleldir. Kardiyak aksiyon potansiyelinin çeşitli fazlarının oluşmasından hücre membran permeabilitesindeki değişiklikler sorumludur. Bu değişiklikler sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca) iyonları aracılığıyla olur. Hücre membran permeabilitesindeki değişiklikler bu iyonların membrandan geçiş hızını değiştirir böylece membran voltajı değişir. Permeabilitedeki bu değişiklikler iyonlara spesifik kanalların açılıp kapanmasını sağlar.

Vücuttaki diğer hücreler gibi kardiyak hücrelerde de hücre içi K^+ konsantrasyonu hücre dışı K^+ konsantrasyonuna göre daha yüksektir. Na^+ ve Ca^{++} için ise tam tersi geçerlidir.

2.2.2. Membran Dinlenme Potansiyeli

Dinlenme sırasında hücre membranı K^+ ya, Na^+ ve Ca^{++} ya göre daha geçirgendir. K^+ , kimyasal gradiyent nedeniyle hücre içinden hücre dışına diffüze olmaya meyillidir. Membran dinlenme potansiyelinin oluşmasında K^+ hareketi spesifik K kanalları aracılığıyla sağlanır. Hücre membranında birçok K^+ kanal tipi

bulunmaktadır. Bu kanalların bazısının açılıp kapanması membran potansiyeli tarafından düzenlenirken, bazılarıysa kimyasal sinyaller (ekstrasellüler asetilkolin konsantrasyonu gibi) tarafından düzenlenir. Faz 4 sırasında K^+ geçişinden sorumlu spesifik kanal, voltaj bağımlı bir kanal olan içeri doğrultucu (inward rectifying) K^+ kanalı (iK1)dir. Dinlenme sırasındaki kardiyak hücrede, K kanal iletkenliği (gK) Na kanal iletkenliğinden (gNa) 100 kat fazladır. Bunun sonucunda ekstrasellüler K^+ konsantrasyonundaki değişiklikler membran potansiyelinde ciddi değişikliklere sebep olur. Hipokalemi hiperpolarizasyona sebep olurken, hiperkalemi depolarizasyona sebep olur. Aksine, dinlenme sırasındaki kalp hücresinde gNa'daki artış çok küçük olduğundan, ekstrasellüler Na^+ düzeyindeki değişiklikler membran potansiyelinde önemli değişikliklere sebep olmaz.

2.2.3. Hızlı Yanıtlı Aksiyon Potansiyeli

2.2.3.1. Pikin (faz 0) oluşması

Membran potansiyelinde depolarizasyona yol açıp, eşik değere getirecek herhangi bir ani uyarı aksiyon potansiyelinin oluşmasını sağlar. Hızlı depolarizasyon (faz 0) gNa'daki ani artışla miyosite Na^+ girişi sonucu oluşur. Aksiyon potansiyeli amplitüdü (faz 0 sırasında membran potansiyelindeki değişim) ekstrasellüler Na^+ konsantrasyonuna bağlıdır. Ekstrasellüler Na^+ konsantrasyonu azaldığında, aksiyon potansiyelinin amplitüdü azalır. Na^+ değeri 140 mEq/L dan 20 mEq/L ye düştüğünde hücreler uyarılabilirliğini kaybeder. Dinlenme sırasındaki membran potansiyeli (V_m) aniden -90 mV den eşik değer olan -65 mV a depolarize olduğunda, hücre membranının özellikleri dramatik şekilde değişir. Na^+ , membrandaki hızlı voltaj bağımlı sodyum kanalları aracılığıyla miyosite girer. Bu kanallar kirpi balığı toksini olan Tetrodoksine tarafından bloke edilebilir. Ayrıca kardiyak aritmilerde kullanılan bazı ilaçlar bu hızlı sodyum kanallarını bloke ederek etki gösterir. Bu kanallar gNa daki artışla çok hızlı bir şekilde açılır (0.1 milisaniye). Bununla birlikte, bu kanallar açıldıktan sonra çok hızlı inaktive olur ve gNa hızlıca düşer. Sodyum kanalları, membran potansiyeli repolarize olmaya başlayana kadar inaktive kalır. Repolarizasyonla kapalı duruma geçen kanallar, V_m ' nin eşik değerini aşan başka bir depolarizasyonla tekrar açılır. Sodyum kanalının bu özellikleri aksiyon potansiyelinin

refraktor periyoduyla ilişkilidir. Sodyum kanalları inaktif duruma geçtiğinde yeniden açılmazlar ve yeni bir aksiyon potansiyeli oluşmaz. Bu periyot sırasında hücrenin elektif refraktor periyotta olduğu söylenebilir. Hücre repolarize olduğunda (faz 3), inaktive kanallar kapalı hale geçmeye başlar. Bu periyot, rölatif refraktor periyot olarak adlandırılır, yeni bir aksiyon potansiyeli oluşturulabilir ama bunun için V_m' den daha büyük bir depolarizasyon dalgası gerekir. V_m dinlenme seviyesine geldiğinde (faz 4) tüm sodyum kanalları kapanır ve V_m' nin normal depolarizasyonu ile aktifleşene kadar kapalı kalır.

2.2.3.2. Erken repolarizasyonun oluşması (faz 1)

Birçok kardiyak hücrenin belirgin bir plato dönemi vardır, kısıtlı repolarizasyonun erken ve kısa periyodudur. Bu kısa repolarizasyon, pikin sonuyla platonun başlangıcı arasında bir çentik oluşmasına sebep olur. K^+ nın dışa doğru geçici akımı (ito) nedeniyle repolarizasyon kısadır. Bu aşamada hem Na^+ kanallarının hem de ito akımları nedeniyle aksiyon potansiyeli hızlı bir şekilde düşer. Faz 1 de K^+ kanallarının aktivasyonu, hücreden kısa süreli bir K^+ çıkışına neden olur çünkü intrasellüler K^+ konsantrasyonu ekstrasellüler K^+ konsantrasyonundan fazladır. Bu K^+ çıkışı sonrası hücre kısa süreliğine ve kısmen repolarize olur.

Faz 1'deki çentiğin büyüklüğü kardiyak hücreler arasında farklılık gösterir. Çentik sol ventrikül duvarının epikardiyal ve midmyokardiyal alanlarıyla ventriküler Purkinje liflerinde belirgindir. Bununla birlikte, sol ventrikülün endokardiyal bölgelerinde ihmal edilir düzeydedir çünkü bu hücrelerde ito kanalları diğer hücrelere göre daha azdır. 4-aminopiridin uygulanması sonucu çentik daha da belirsizleşir çünkü madde bu ito'yu oluşturan K^+ kanallarını bloke eder.

2.2.3.3. Platonun oluşması (faz 2)

Aksiyon potansiyelinin plato fazında Ca^{++} , kalsiyum kanalları aracılığıyla miyokardiyal hücrelere girer. Bu kanalların aktivasyonu ve inaktivasyonu hızlı sodyum kanallarına göre çok daha yavaştır. Plato fazında Ca^{++} girişi, K^+ çıkışıyla dengelenir. Potasyum çıkışı ito, iK ve $iK1$ akımlarıyla sağlanır. İto akımı faz 1'den sorumludur ama faz 2 sonlanana kadar tamamen inaktive olmaz. Kalsiyum hücreye

voltaj bağımlı kalsiyum kanalları aracılığıyla girer. Bu kanallar, aksiyon potansiyelinin pikinden sonra membran potansiyelinin daha az negatifleşmesiyle aktive olur. Kardiyak dokuda iki tip kalsiyum kanalı tanımlanmıştır: L tipi ve T tipi. L tipi kanallar açıldıktan sonra yavaş inaktive olur ve daha fazla Ca^{++} akışına izin verir. Bu kanal kalpteki baskın Ca^{++} kanal tipidir ve V_m yaklaşık -20 mV seviyesindeyken aksiyon potansiyelinin piki sırasında aktive olur. L tipi kanallar verapamil, amlodipin ve diltiazem gibi kalsiyum kanal blokörleri tarafından inhibe edilir. T tipi kanallar (transient- geçici) kalsiyum kanalları kalpte daha az bulunur. L tipi kanallara göre T tipi kanallar membran potansiyeli daha negatifken (yaklaşık -70 mv) aktive olurlar. Ayrıca L tipi kanallara göre daha hızlı inaktive olurlar. Kalsiyum kanallarının açılması Ca^{++} iletkenliğinde (g_{Ca}) ve kalsiyum akımında (i_{Ca}) artışa sebep olur. İntrasellüler Ca^{++} konsantrasyonu, ekstrasellüler Ca^{++} konsantrasyonuna göre çok daha az olduğundan g_{Ca} artışı plato fazı boyunca hücre içine Ca^{++} girişine katkıda bulunur. Birçok ilaç ve nörotransmitter g_{Ca} yı etkiler. Adrenerjik nörotransmitter nörepinefrin, beta adrenerjik reseptör agonisti izoproterenol, ve çeşitli katekolaminler g_{Ca} 'yı artırır. Bununla birlikte parasempatik nörotransmitter asetilkolin g_{Ca} 'yı azaltır. Katekolaminlerin g_{Ca} 'da yaptığı artış kardiyak kontraktiliteyi de arttırmalarını sağlar.

Membran potansiyeli pozitif değerlere ulaştığında g_K aniden azalır. Bu azalma plato fazında hücreden yüksek miktarda K^+ çıkışına neden olur. g_K 'daki azalma içeri doğrultucu olarak adlandırılır. İçeri doğrultucu akım, i_{K1} gibi K^+ akımları için karakteristiktir. g_K faz 4'teki kardiyak aksiyon potansiyelinin sürdürülmesinden sorumludur. i_{K1} faz 4'ten sorumluyken, diğer K^+ kanalları faz 2' de rol oynar. Bu potasyum kanalları geç i_K kanalları olarak adlandırılır. Bu kanallar faz 4 sırasında kapanır ve çok yavaş aktive olur. Yine bu kanallar g_K 'nin faz 2 sırasında aşamalı yükselmesini sağlar ve faz 3'te final repolarizasyona katkıda bulunurlar. i_K kanalları aktivasyon hızlarına göre 2 ye ayrılırlar. Yavaş aktive olan kanala i_{Ks} denirken, hızlı aktive olan kanala i_{Kr} denmektedir. Aksiyon potansiyeli plato fazı, K^+ çıkışı ve Ca^{++} girişi ile sürdürülür.

2.2.3.4. Final repolarizasyonun oluşması (faz 3)

Final repolarizasyon, faz 2'nin sonunda kardiyak hücreden K^+ çıkışı, Ca^{++} girişini aştığında başlar. En az 3 tane dışarıya potasyum akımı (ito, iK, iK1) final repolarizasyona katkı sağlar.

2.2.3.5. İyonik konsantrasyonun restorasyonu (faz 4)

Hücreden hızlı K^+ kaybı membran potansiyelini istirahat değerine döndürür.

2.2.4. Yavaş Yanıtlı Aksiyon Potansiyeli

Hızlı yanıtlı aksiyon potansiyeli 4 komponentten oluşur: pik (faz 0), erken parsiyel repolarizasyon (faz 1), plato fazı (faz 2) ve final repolarizasyon (faz 3). Bununla birlikte yavaş yanıtlı aksiyon potansiyelinde pik daha az dik, erken repolarizasyon yok, plato fazı daha kısa ve daha eğik, platodan final repolarizasyona geçiş daha az belirgindir. Hızlı sodyum kanalları tetradoksin ile inhibe edildiğinde hızlı yanıtlı lifler, yavaş yanıtlı oluşturmaya başlar. SA nod ve AV nodda yavaş yanıtlı aksiyon potansiyeli görülür. Bu hücrelerde depolarizasyon, hızlı sodyum kanallarından Na^+ girişi yerine, L tipi kalsiyum kanallarından Ca^{++} girişiyle gerçekleştirilir. Repolarizasyon ise kalsiyum kanallarının inaktivasyonu ve K^+ iletkenliğinin iK1 ve iK akımlarıyla artırılmasıyla oluşur.

2.3. KALBİN ELEKTRİKSEL ÖZELLİKLERİ

Kalbin eksitasyonu bir düzen dahilinde olur, bu da efektif kan pompalanması için gereklidir. Bu düzenli uyarılma kalbin iletim sistemi aracılığıyla sağlanır. Sinoatriyal nod kalbin pacemaker'ı olup atriyum aracılığıyla aksiyon potansiyelinin yayılmasını başlatır. Eksitasyon, atriyoventriküler noda geldiğinde uyarı yavaşlar ve atriyal kontraksiyona ve ventriküllerin yeterince dolmasına olanak sağlar. Eksitasyon, Purkinje lifleriyle ventriküllere hızlı bir şekilde yayılır ve ventriküler miyositlerin düzenli bir biçimde kasılmasını sağlar.

Otonom sinir sistemi; kalp atım hızı ve kontraksiyon süresi gibi birçok kardiyak fonksiyonu kontrol eder. Bununla birlikte kardiyak fonksiyonlar için intakt bir innervasyon gerekmez. Mesela kardiyak transplanti bir hastanın kalbi, tamamen denerve olmakla birlikte stres durumlarına iyi bir şekilde adapte olabilir. Denerve ve transplante edilmiş bir kalbin değişen durumlara uyum sağlayabilmesinden kalp dokusunun otomatisitesi sorumludur. Kalbin otomatisite (kendi atımını başlatması) ve ritmisite (pacemaker aktivitenin düzenliliği)si, kalp vücuttan ayrılrsa bile atmasını sağlar.

2.3.1. Sinoatrial Nod

SA nod kalbin ana pacemaker'ıdır. İnsanlarda SA nod 8 mm uzunluğunda ve 2 mm kalınlığındadır. Superior vena cava ve sağ atriyumun arasında bir yarıktaki arkaya doğru uzanmaktadır. SA nod iki esas hücre içerir (1) birkaç organel ve miyofibril içeren küçük ve yuvarlak hücreler, (2) atriyal miyokardiyal hücrelere benzeyen ama daha ince uzun olan hücreler. Bu yuvarlak hücreler pacemaker hücreler olup, ince uzun hücrelerse nodal sınırlarla nod arasındaki uyarıyı iletir.

Ventriküler miyokardiyal hücreden alınan transmembran aksiyon potansiyeli ile karşılaştırıldığında SA nod hücresinin dinlenme halindeki aksiyon potansiyeli daha az negatif, aksiyon potansiyeli piki (faz 0) daha az dik, plato daha kısa ve repolarizasyon (faz 3) daha kademelidir. Bu karakteristik özellikler yavaş cevaba katkıda bulunurlar. Tetradoxin (hızlı Na⁺ kanallarını bloke eder.)in SA nodal aksiyon potansiyeline etkisi yoktur çünkü aksiyon potansiyeli piki hızlı Na⁺ kanalları ile oluşturulmaz. Bu nedenle tetradoxinin yavaş cevap oluşturan hücreler üzerinde etkisi yoktur.

Transmembran aksiyon potansiyeli faz 4 sırasında SA ve AV nodal hücrelerde; atriyal ve ventriküler hücrelere göre daha az negatiftir. Bu nodal hücrelerinde iK tip potasyum kanalları olmaması nedeniyledir. Pacemaker hücreleri diğerlerinden ayıran faz 4'tür. Non-otomatik hücrelerde potansiyel, faz boyunca sürdürülürken; pacemaker hücreler faz 4'te yavaş diyastolik depolarizasyon gösterir. Depolarizasyon eşik değere ulaşıncaya kadar sabit bir değerde sürdürülür ve ardından aksiyon potansiyeli tetiklenir.

2.3.2. Atrial İletim

SA noddan ileti sağ atriyum boyunca, atriyal liflerle yaklaşık 1m/sn hızla dairesel yayılır. Özel bir yol olan, ön interatriyal miyokardiyal bant (Bachmann demeti); SA nod uyarısının sol atriyuma iletilmesini sağlar. Eksitasyon dalgası sağ atriyumun aşağısına doğru devam eder ve sonunda AV noda ulaşır. Bu yol kardiyak uyarının ventriküllere ulaşması için tek yoldur.

2.3.3. Atriyoventriküler İletim

Atriyal eksitasyon dalgası ventriküllere AV nod aracılığıyla ulaşır. Yetişkin insanlarda bu nod yaklaşık 15 mm uzunluğunda ve 3 mm kalınlığındadır. Bu nod koroner sinüsün ostiumunun yakınında interatriyal septumun sağ kenarında arkaya doğru yerleşmiştir. AV nod da SA nod gibi iki tip hücre içerir ama AV nodda yuvarlak hücreler daha azdır ve uzun hücreler daha baskındır.

AV nod 3 fonksiyonel bölgeden oluşur: 1) atrionodal (AN) bölge, ya da atriyumla nodun geri kalanı arasındaki geçiş zonu; 2) nodal (N) bölge, AV nodun orta bölümü; ve 3) nodal-His bölgesi (NH), nodal lifler kademeli olarak His demetleriyle burda birleşir, burası ventriküller için özelleşmiş iletim sisteminin üst kısmıdır. Normalde AV nod ve His demeti, kardiyak iletilerin atriyumlardan ventriküllere iletilmesi için tek yoldur. AV iletimin özelliklerinin fizyolojik ve klinik önemi vardır.

Atriyumlardan ventriküllere iletilen uyarıların iletimindeki temel gecikmeden sorumlu bölgeler, AV nodun AN ve N bölgeleridir. İletim hızı N bölgesinde AN bölgesine göre daha azdır. Bununla birlikte, AN bölgesinin uzunluğu N bölgesine göre oldukça daha fazladır. AN bölgesiyle N bölgesi arasındaki iletim zamanındaki gecikme, EKG'de P dalgasının başlangıcıyla (atriyal uyarının elektriksel karşılığı), QRS kompleksinin (ventriküler eksitasyonun elektriksel karşılığı) başlangıcı arasındaki fark hesaplanarak anlaşılabilir. Fonksiyonel açıdan, atriyal ve ventriküler uyarım arasındaki gecikme; atriyal kontraksiyon sırasında ventriküllerin optimal dolumuna olanak sağlar. N bölgesinde, yavaş yanıtı aksiyon potansiyeli görülür. Dinlenme sırasındaki potansiyel yaklaşık -60 mV dur. Tetradoksin hızlı sodyum kanallarını inhibe eder ama yavaş yanıtı liflerde bir etkisi yoktur. Aksine, kalsiyum

kanal inhibitörleri aksiyon potansiyelinin süresini ve amplitüdünü azaltır ve AV iletimi baskılar.

2.4. AKROMEGALİ

2.4.1. Epidemiyoloji

2000’li yıllardan önce Akromegali prevalansı 100.000’de 7 vaka olarak raporlanıyordu. Geçtiğimiz son 5 yılda İzlanda ve Malta’da yapılan çalışmalarda prevalans 100.000’de 13 vaka olarak saptanmıştır (19,20). Birçok çalışmada cinsiyetler arası prevalansta fark saptanmazken bazı çalışmalarda kadın oranı erkeklere göre hafif yüksek saptanmıştır (21).

Akromegali prevalansının yüksek saptanmasında, Akromegali tanısı koyarkenki tanı metotlarının gelişmesi etkili olabilir. Hastaların; cerrahi tekniklerde (22), cerrahi sonrası takiplerde (23) ve medikal tedavideki ilerlemelerle (46) cerrahi sonrasındaki yaşam sürelerinde artış (24) hastaların yaşam sürelerini uzatarak Akromegali prevalansını arttırmıştır.

2.4.2. Hastaların Klinik Prezantasyonu

BH ve IGF-1’in hipersekresyonu ile ilgili klinik bulgular geç ortaya çıkmakta ve tanıda 10 yıl veya daha fazla gecikme olmaktadır. Akral kemiklerde aşırı büyüme frontal çıkıklık, el ve ayak boyutlarında artış, prognatizmle mandibuler genişleme, alt kesici dişler arasındaki boşluğun artışına sebep olur. Çocuklar ve adölesanlarda, BH aşırı sekresyonunun başlangıcı uzun kemiklerin epifizleri kapanmadan önce oluşursa pitüiter devlik gelişir. Yumuşak dokulardaki büyüme topuk yastığının kalınlığında artış, ayakkabı ve eldiven ölçülerinde artış, yüzük ölçüsünde artış, karakteristik kaba yüz görünümü ve geniş, etli burun görünümüne neden olur. Diğer yaygın görülen klinik özellikler ise hiperhidrozis, derinden gelen tok ses, yağlı cilt, artropati, kifozis, karpal tünel sendromu, proksimal kas güçsüzlüğü ve yorgunluk, akantozis nigrikans ve deri ekleridir. Kardiyomegali, makroglossi ve tiroid bezinde genişleme gibi iç organlarda büyüme meydana gelir.

BH aşırı salınımının diğer önemli bir etkisi kardiyovasküler sistem üzerinedir. Aritmilerle kardiyomiyopati, sol ventrikül hipertrofisi, azalmış diyastolik fonksiyon ve hipertansiyon özellikle tedavi edilmeyen hastalarda görülür. Üst solunum yollarında obstrüksiyon ve uyku apnesi hastaların %60'ından fazlasında görülür ve larinksteki yumuşak dokunun kalınlaşması ve santral uyku disfonksiyonuyla ilişkilidir. Akromegalili hastaların %25'inde diyabetes mellitus gelişir ve Akromegalili hastaların çoğunda glukoz intoleransı mevcuttur. Akromegali hastaları kolon polipleri ve kolon kanseriyle ilişkili mortalite açısından yüksek risklidir. Hastaların üçte birinde kolon polipleri saptanır.

2.4.3. Tanı

2.4.3.1. Biyokimyasal tanı

Semptomatik hastalarda Akromegali'den şüpheleniliyorsa; tanı, yüksek IGF-1 konsantrasyonları ve oral glukoz tolerans testi (OGTT)'de baskılanmayan yüksek serum BH seviyeleri ile biyokimyasal olarak doğrulanmalıdır.

i. IGF-1 Düzeyinin ölçülmesi

Akromegali tanısında IGF-1 ölçümü ilk sırada yapılması gereken biyokimyasal tanı testidir, Akromegali'nin tipik klinik özelliklerini taşıyan hastalarda plazma IGF-1 düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir. Aslında, IGF-1 ölçümü BH ölçümünden daha basittir çünkü tek kan örneği yeterlidir ve günün herhangi bir zamanında alınabilir. IGF-1 ölçümü, Akromegali'nin klinik özelliklerini taşımayan ama obstruktif uyku apne sendromu (OSAS), tip 2 dm, hareketi kısıtlayan artrit, karpal tünel sendromu, hiperhidrozis ve hipertansiyonu olan ya da pitüiter kitlesi bulunan hastalarda da yapılması önerilmektedir (25).

Tanı ve takipteki önemi nedeniyle IGF-1 ölçüm metodolojisi önemlidir. IGF-1 ölçümleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün uluslararası standartlarına uygun IGF-1 kitleriyle (IS 02/254) yapılmalıdır (26,27). IGF-1 düzeyleri BH konsantrasyonuna göre logaritmik artar ve sağlıklı kişilerde yaşla azalır, normatif veriler (hastanın IGF-1 değerinin normal olup olmadığını değerlendirmek için bir hastanın değerinin

karşılaştırıldığı sağlıklı popülasyon) tüm yaş gruplarındaki bireylerden rastgele bir seçimden elde edilmelidir (27). Normatif veriler, çeşitli geniş popülasyonları farklı IGF-1 kitleri kullanılarak elde edilmiştir (28,29). Ortalamanın üstündeki serum IGF-1 düzeyleri normal gebelikte, pubertede, post pubertal dönemde görülebilir; ortalamanın altındaki IGF-1 değerleri kontrolsüz diyabette veya renal yetmezlikte görülebilir. Sonuç olarak, bu senaryolar IGF-1 kitlerinin kullanılarak Akromegali tanısı konulmasını güçleştirmektedir.

ii. BH seviyelerinin ölçülmesi

BH seviyelerinin ölçülmesi, Akromegali tanısında ikinci basamak test olarak kullanılmalıdır, genelde tek bir değer tanı için yeterli değildir. Serumdaki BH seviyelerinin bazal değeri Akromegali'de artmıştır. Bununla birlikte, fizyolojik BH sekresyonunun epizodik doğası nedeniyle sağlıklı kişilerde de BH düzeyleri yüksek saptanabilir. BH sekresyonunun epizodik doğasının sonucu olarak, günün herhangi bir anında ölçülen BH seviyeleri saptanmamayla pik değer (30 µg/l) arasında geniş bir aralıkta olabilir. Bu yüzden Endokrin Derneği, klinik pratik rehberlerinde Akromegali tanısı koymak için, rastgele örneklerden BH seviyelerinin tekrar tekrar ölçümünü önermemektedir. Aksine, artmış ya da şüpheli IGF-1 düzeyleri saptandığında, tanıyı doğrulamak için OGTT'yle BH seviyesinde baskılanma olmadığı (<1 µg/l) gösterilmelidir (25). Baskılı değer olarak kullanılan 1 µg/l değeri 0.3 µg/l ya da daha aşağısına çekilmelidir (30,31) çünkü, sensitif kemiluminesans ya da fluometrik kitlerin yaygın kullanımıyla 0.10-0.30 µg/l gibi çok düşük değerler ölçülebilmektedir, Akromegali'nin belirgin klinik bulgularına sahip olan ve yüksek IGF-1 seviyeleri olan hastalarda BH üretimi orta düzeyde olup, BH seviyeleri baskılı olabilmektedir (OGTT sırasında <1 µg/l) (32,33).

Bununla birlikte, OGTT'de evrensel bir cut-off değeri belirlemek gerçekçi olmayabilir, çünkü OGTT sonrası BH seviyeleri, BH seviyelerini ölçmek için kullanılan kitlere yüksek oranda bağlıdır (34). Yine de, bazal ve OGTT sonrası ölçülen BH seviyeleri Akromegali hastalarının büyük çoğunluğunda belirgin düzeyde yüksek saptanır ve Akromegali tanısı biyokimyasal tetkiklerle rahatça konulabilir (35).

Akromegali hastalarının yaklaşık %30'unda oral glukozaya yanıt olarak BH seviyeleri paradoksal olarak artar.

2.4.3.2. Genetik

Akromegali (ya da devlik) tanılı genç hastalarda (<30 yaş) AIP geni açısından genetik analiz yapılmalıdır. 2-3 aylıkken hızlı gelişim gösteren çocuklarda, XLAG açısından şüphelenilmeli ve Xq26.3 kromozomunda mikroduplikasyon açısından değerlendirme yapılmalıdır (36,37).

AIP genetik analizi, ailede Akromegali ya da pitüiter adenom (izole familial pitüiter adenomlar) öyküsü olanlarda yapılabilir. Akromegali'ye; primer hiperparatiroidizm, pankreatik nöroendokrin tümör ve adrenal tümörler gibi multipl endokrin neoplazi (MEN) tip 1 ile ilgili klinik durumlar eşlik ediyorsa, hastanın kendisi ya da ailesi MEN tip 1 geni açısından değerlendirilmelidir (38). Hasta AIP ya da MEN1 genetik analizi açısından pozitif saptanırsa, aile üyelerine de genetik tarama önerilmelidir (38).

2.4.3.3. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI)

Biyokimyasal testlerle Akromegali tanısı konduktan sonra, tanısal çalışmalar tümörün kitle etkilerini değerlendirmeye yöneltilmelidir (görme alanı ve görme keskinliği gibi). MRI adenomun boyutu ve invazyonu açısından bilgi verir. Mikroadenomlar (<10 mm, vakaların %20'sinde) görüntülerde homojen, sınırları belirgin ve genellikle T1 ağırlıklı kesitlerde hafifçe hipointens olarak görülür. Gadolinyum enjeksiyonundan sonra, hipointens görünürler. Makroadenomlar (>10 mm) gadolinyum enjeksiyonundan önce T1 ağırlıklı kesitlerde genelde izointens görülür (39) bununla birlikte lezyon, gadolinyum enjeksiyonundan sonra hiperintens görünür. MRI adenomun sella dışına genişlemesiyle ilgili analize de olanak sağlar: suprasellar, optik kiazmatik sisterniyle kiazmaya doğru; altta sfenoid sinüse ya da lateral olarak kavernöz sinüse doğru. Bu bilgiler beyin cerrahisi için önemlidir. Kavernöz sinüse invazyonu doğrulamak zordur çünkü adenom medial duvara basarken kavernöz sinüse invaze olmuş gibi bir görüntü verebilir. Adenomun intrakavernöz internal karotis arteri tamamen sarması kavernöz sinüs invazyonunun kesin kanıtıdır.

Çeşitli MRI kesitleri ve gadolinyum öncesi ve sonrası görünümünün değerlendirilmesi cerrahi zamanını belirlemeye yardımcı olur. Aslında, makroadenomun yukarı doğru genişlediği ve optik kiazmaya ulaştığı durumlarda, oftalmolojik değerlendirme (görme alanı ve görme keskinliğinin değerlendirilmesi) optik kiazma basısını tanımlamak için zorunludur ve bu durum tümörün acilen, cerrahi olarak çıkarılması gerektiğinin göstergesidir. Komşu yapılara invazyon (özellikle kavernoöz sinüs) cerrahi müdahalenin yetersiz kalacağını ve cerrahi sonrası ek tedavilere ihtiyaç duyulacağını göstermektedir. Adenomların Knosp sınıflandırması tümörün küçülmesi ve hormonal remisyonu gösterir (40,41). Adenom MRI ile net olarak görülemiyorsa ya da hipofiz asimetrik, kabarık ya da hiperplastik bir görünümdeyse ektopik GHRH salınımından şüphelenilmelidir.

2.4.4. Tedavi

Tedavide amaç; BH ve IGF-1 aşırı sekresyonunu kontrol etmek, tümörü yok etmek ya da büyümesini durdurmak, komorbiditeleri iyileştirmek, mortalite oranlarını normale çekmek ve hipofizer fonksiyonu korumaktır.

BH salgılayan adenomun cerrahi rezeksiyonu birçok hasta için başlangıç tedavisidir. Somatostatin analogları preoperatif geniş invaziv tümörü küçültmede adjuvan terapi olarak, hastayı güçten düşüren semptomları hızla geriletmek, morbiditesi olan kırılğan hastalarda BH aşırı sekresyonunu azaltmak, cerrahisi gecikecek ya da cerrahisi başarısız hastalarda biyokimyasal kontrolü sağlamak için kullanılır. Adjuvan medikal terapiye yanıt vermeyen ya da terapiyi tolere edemeyen hastalarda radyasyon tedavisi ya da cerrahi tedavinin tekrarlanması gerekebilir. Geç hipopitüitarizm oranlarının yüksek olması ve biyokimyasal cevabın yavaş olması (5-15 yıl) radyoterapinin önemli dezavantajlarından. Radyasyon tedavisi ayrıca IGF-1 düzeylerini normalize etmede görece etkisizdir. BH sekrete eden tümörün gamma-knife radyoterapi ile stereotaktik ablasyonu umut vericidir ama uzun dönem sonuçları ve yan etkileri konvansiyonel terapiyle benzer bulunmuştur.

Radyoterapinin tam etkisi çıkana kadar somatostatin analoglarını kullanmak gerekebilir. Kişiselleştirilmiş tedavi; terapilerin hasta karakteristiğine, hastalığın gelişimine ve spesifik tedavilere yanıtına göre optimize edilmesini mümkün kılar,

böylece hastaların bakımında, iyileşmesinde belirgin düzelme sağlanabilir ve maliyet azaltılabilir (42,43). Ek olarak, 2017 WHO pitüiter tümörlerin sınıflandırması, hormon immünohistokimyasal ve diğer immünohistokimyasal markırların rollerini tanımlayarak agresif pitüiter adenomların sınıflandırma kriterlerini geliştirmiştir (44,45). Özellikle, revize edilmiş sınıflandırmada, atipik adenom tanımlamasının kullanımı önerilmemektedir. Tümör alt tipinin doğrulanmasına ek olarak, tümör proliferasyon potansiyelinin değerlendirilmesi (mitoz oranı ve Ki67 ndeksi) ve tümörün invazifliği gibi diğer klinik parametrelerin değerlendirilmesi agresif adenomlarda güçlü bir şekilde önerilmektedir (44).

2.4.4.1. Cerrahi

Deneyimli bir cerrah tarafından yapılan transsfenoidal cerrahiyle rezeksiyon, mikroadenomlar (remisyon oranı %70)'da da, makroadenomlar (remisyon <50)'da da primer tedavi olarak ilk tercihtir. Cerrahi riski yüksek, cerrahi olmayı reddeden hastalarda ve invaziv, rezekte edilemeyecek tümörü olan hastalar bu kuraldan istisnadır. Yumuşak doku kalınlaşması tümör rezeksiyonundan sonra hızlıca geriler. BH düzeyleri 1 saat içinde normale döner, IGF-1 değerleri ise 3-4 gün içinde normalleşir. Başarılı bir cerrahinin ardından hastaların %10'unda birkaç yıl sonra Akromegali tekrarlar, cerrahiden sonra hastaların %15'inde hipopitüitarizm gelişir.

2.4.4.2. Farmakolojik tedavi

Medikal terapi, Akromegali'nin yönetiminde cerrahinin yerine ilk basamak tedavi olarak ya da cerrahinin yanında ikinci basamak tedavi olarak önemli bir role sahiptir (46,47,48). 1.jenerasyon somatostatin reseptör ligandları (SRL'ler); dopamin agonistleri (DA), BH reseptör antagonisti pegvisomant (PEG) ve ikinci jenerasyon SRL pasireotid (PAS) gibi tedavi alternatifleri olmasına rağmen Akromegali'nin medikal tedavisinde ilk basamak tedavi olarak kullanılırlar (25). DA'ların kısıtlı bir etkisi vardır ve genelde ilk basamak tedavi olarak BH ve IGF-1 düzeyleri hafifçe yüksek olan hastalarda veya birinci jenerasyon SRL'lerle kombinasyon tedavisi olarak kullanılırlar. (49,50). PEG; başarısız cerrahi sonrası ve/veya SRL tedavisine direnç durumunda, monoterapi olarak ya da SRL'lerle kombinasyon tedavisi olarak kullanılır

(51). PAS ise cerrahi başarısızsa ya da cerrahi seçeneği yoksa ve SRL Akromegali'yi kontrol etmekte yetersiz ise özellikle klinik olarak anlamlı rezidüel tümörü olan ve/veya tümör büyümesinden endişe edilen hastalarda endikedir (47,52,53). Östrojenler ve selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) Akromegali'de özellikli vakaları tedavi etmekte kullanılırlar, tek başlarına IGF-1 düzeylerini düşürdüklerinden monoterapi olarak ya da SRL ve DA'larla kombine tedavi olarak kullanılabilirler.

i. Somatostatin analogları

Somatostatin analogları, BH sekrete eden tümörler tarafından salınan somatostatin reseptörleri (SSTR), SSTR2 ve SSTR5'e etki ederek teröpatik etki gösterirler. Oktreotid asetat 8 aminoasitlik sentetik bir somatostatin analogudur. Doğal somatostatinin aksine, oktreotid asetat plazmada yıkılmaya dirençlidir. Yarı ömrü 2 saattir ve BH'yi baskılamada doğal somatostatine göre 40 kat daha güçlüdür. Oktreotid subkutanöz enjeksiyonla uygulanır, günde 3 defa 50 µg başlangıç dozudur; doz kademeli olarak 1500 µg/gün e kadar çıkılabilir. Oktreotid hastaların %60'ında BH ve IGF1 düzeylerini birlikte düşürür.

Somatostatinin depo analogları, oktreotid ve lanreotidin uzun etkili formları mevcut olup Akromegali hastalarında medikal tedavi olarak kullanılırlar. Oktreotid LAR(long acting release- uzun etkili salınım), oktreotidin devamlı salınım sağlayan uzun etkili bir formülasyonu olup intramuskuler enjeksiyon sonrası ilaç düzeyinin haftalarca belli bir düzeyde tutulmasını sağlar. 30 mg'lık intramuskuler enjeksiyon sonrası BH supresyonu 6 haftaya kadar sürer; uzun dönem aylık tedavi BH ve IGF-1 supresyonunu devam ettirir ve hastaların %50'sinde tümör boyutunu azaltır.

Lanreotid Autogel, yavaş salınımlı bir depo somatostatin preparatıdır, 60 mg subkutanöz enjeksiyonun sonra BH ve IGF-1 aşırı sekresyonunu baskılar. Uzun dönem (4-6 haftada bir) uygulanması BH sekresyonunun hastaların 2/3'ünde baskılanmasını sağlar ve ilaç uygulamaları arasındaki sürenin uzun olması hastanın da uyumunu artırır.

Somatostatin analogları başlandıktan sonra hastaların %75'inde baş ağrısı ve yumuşak doku şişliği günler içinde hızlıca geriler. Hastaların büyük bir kısmı baş

ağrısında, terlemede, obsktruktif apnede ve kalp yetmezliğinde semptomatik iyileşme olduğunu bildirmişlerdir. Oktreotid direnci olanlarda, SSTR5'e bağlanan pasireotidin efektif olduğu gösterilmiştir.

Yan Etkileri: SRL'lerin yan etkileri genelde hastalar tarafından iyi tolere edilir. Yan etkiler kısa ömürlüdür ve yan etkilerin çoğu ilacın gastrointestinal motiliteyi ve sekresyonu baskılamasıyla ilgilidir. Geçici bulantı, abdominal rahatsızlık, yağ malabsorpsiyonu, diare ve hastaların üçte birinde geğirti görülen semptomlardandır ve 2 hafta içinde genelde kaybolurlar. Oktreotid, postprandiyal safra kesesi kontraktilitesini baskılar ve safra kesesinin boşalmasını geciktirir, bu da hastaların %30'undan fazlasında safra kesesinde ekojenik taş ya da asemptomatik kolesterol taşı oluşmasına neden olur. Diğer yan etkiler, geçici insulin supresyonuna bağlı hafif glukoz intoleransı, asemptomatik bradikardi, hipotiroksinemi ve lokal uygulama bölgelerinde rahatsızlıktır. Pasireotid glukoz intoleransı ve yeni başlangıçlı diyabetes mellitus açısından yüksek prevalansla ilişkilidir.

ii. BH Reseptör Antagonisti

Pegvisomant; endojen BH etkisini, periferel BH reseptörlerine bağlanıp bu reseptörleri bloke ederek antagonize eder. Sonucunda, serum IGF-1 düzeyleri azalır, yüksek düzeydeki BH'nin yıkıcı etkileri azalır. Pegvisomant günlük subkutanöz enjeksiyon olarak uygulanır (10-20 mg) ve hastaların %70'inde IGF-1 düzeylerini normalize eder.

İlacın hedefi pitüiter adenom olmadığından BH düzeyleri yüksek kalmaya devam eder. Yan etkileri; geri dönebilen karaciğer enzim yüksekliği, lipodistrofi ve enjeksiyon alanında ağrıdır. Tümör boyutu MRI ile takip edilmelidir. Tedaviye dirençli hastalarda aylık somatostatin analogu ve haftalık ya da iki haftalık pegvisomant enjeksiyonları etkilidir.

iii. Dopamin Agonistleri

Bromokriptin ve kabergolin Bh düzeyini bazı hastalarda azaltabilir. BH düzeylerinde ortalama bir düşüş sağlayarak teröpatik etki göstermeleri için

bromokriptinin (≥ 20 mg/g) ve kabergolinin (0.5 mg/g) çok yüksek dozlarına ihtiyaç duyulur. İlacın tek kullanılmasına göre, oktretid ve kabergolinin kombine kullanımı, additif etkiyle biyokimyasal kontrolü sağlamada daha başarılıdır.

2.4.4.3. Radyoloji

Eksternal radyasyon terapisi ya da yüksek enerjili stereotaktik teknikler Akromegali'de adjuvan terapi olarak kullanılmaktadır. Radyasyon tedavisinin hasta uyumu açısından önemi tedavinin uzun dönem olmamasıdır. Zamanla tümör boyutu küçülür ve BH seviyeleri düşer. Bununla birlikte, hastaların %50'sinde BH seviyelerinin 5 µg/L altına düşmesi için 8 yıldan fazla zaman gerekmektedir; BH azalmasında hedeflenen bu değere hastaların %90'ında 18 yıl sonra ulaşılır, ama bu değer BH supresyonu için suboptimaldir. Hastalar radyasyon terapisinin maksimal etkisini görene kadarki geçiş döneminde yıllarca medikal tedaviye ihtiyaç duyabilirler. Ayrıca hastaların çoğunda hipotalamik-hipofizer hasar oluşur ve terapiden sonraki 10 yıl içinde gonadotropin, ACTH ve/veya TSH eksikliği gelişebilir.

Özetle, BH sekrete eden mikroadenomlarda primer tedavi cerrahidir. Makroadenomların rezeksiyonundan sonra BH'nin yüksek düzeyleri devam edebileceğinden adjuvan olarak ya da primer tedavi olarak medikal tedaviye ihtiyaç vardır. Tek bir tedaviye uygun olmayan ya da tek bir tedaviden fayda görmeyen hastalar kombine tedavilerden fayda görebilir ya da radyasyon terapisi önerilebilir.

2.5. AKROMEGALİ VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

2.5.1. BH/IGF-1 ve Kardiyovasküler Sistem

2.5.1.1. Patofizyoloji: Hayvan modelleri ve in vitro çalışmalar

BH ve IGF-1'in kardiyovasküler sistem üzerine etkileri hayvan modellerinde ve insan miyokardiyal dokusunda çalışılmıştır. BH reseptörü IGF-1 olarak miyokard ve damarlarda yüksek düzeylerde ekspresyona sahiptir (54-56). Çalışmalar büyük oranda hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar olup insan miyokardı üzerindeki etkileri ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. BH'nin kalp üzerindeki etkileri büyük oranda IGF-1

üzerinden düzenlenmektedir (54,57). Yenidoğan rat kültürlerine IGF-1 eklenmesi ile kardiyomyositlerde hücrel hipertrofi; iskelet kası a-aktin, troponin I, miyozin hafif zincir ekspresyonundaki artışla indüklenir, kardiyak kas a-aktin ve hücre sayısında bir artış olmaz (58,59).

Uzun dönem IGF-1 ile tedavi edilen yetişkin rat kardiyomyosit kültürlerinde sarkomer ve miyofibril ekspresyonu artar, bununla birlikte düz kas a-aktin ekspresyonunda azalma olur (60). Aynı çalışmada BH tedavisiyle kardiyomyosit morfolojisinde değişiklik olmadığı görülmüştür (60). Hipofizektomili ratlarda da BH veya IGF-1 ile tedavi sonucunda iskelet kası a-aktin’de ekspresyon artışı meydana gelirken, kardiyak kas a-aktin ekspresyonunda artış olmaz ve bu miyozin ağır zincirlerinde değişikliğe neden olmaz (61). Bu değişikliklerin insan miyokardındaki karşılığı ise bilinmemektedir. BH/IGF-1 yanında basınç ve volüm artışı gibi mekanik etkiler de hipertrofiyi indükler (62). BH/IGF-1 kombinasyonu ile tedavi edilen ratlarda sol ventrikül volümünde %35 artış olmuştur bununla birlikte atriyal natriüretik peptid, a-aktin ve kollajen III mRNA’da belirgin bir değişiklik görülmemiştir. Bu bulgular volüm ya da basınç artışına yanıt olarak oluşan hipertrofidan farklılık göstermektedir. Ek olarak, BH/IGF-1 ile tedavi edilen ratlarda miyokardiyal kontraktilitede %34 artış görülmüştür bu da artmış BH/IGF-1 seviyelerinin neden olduğu hipertrofinin mekanik nedenlere bağlı oluşan hipertrofidan daha fizyolojik olduğunu düşündürmektedir (62). BH ve IGF-1 hücre kültürlerinde ve ratlarda miyokardiyal hipertrofiyi indüklemesine rağmen, interstisyel fibrozis azalır ve muskuler tropizm korunur (63,64). Rat kalbinde yapılan bir çalışmada, IGF-1 in pozitif inotropik etkisi miyofilamentlerde Ca^{+2} sensitivitesindeki artışla oluşur, intrasellüler Ca^{+2} miktarında artışa sekonder değildir (65). Aynı mekanizma BH tedavisine yanıtta gözlenmemiştir, böylece bu etkinin IGF-1 üretiminin artışına sekonder olduğu görülmüştür. Tersine, insan miyokardında IGF-1 reseptörlerinin aktivasyonu intrasellüler Ca^{+2} konsantrasyonlarında artışa neden olarak pozitif inotropik etkiye sebep olur. İntrasellüler Ca^{+2} konsantrasyonunun artışı L tipi Ca kanalları ve Na-H exchange kanallarındaki artışın sonucudur (66). BH ise tam tersine Ca^{+2} değişikliğinde rol oynamıyor görünmektedir (65,67). Bununla birlikte uzun dönem in-vitro tedaviden sonra pik intrasellüler Ca^{+2} konsantrasyonu artabilir (68,69).

IGF-1 in kalpte pozitif inotropik etkisinin yanında antiapoptotik faydaları da bulunmaktadır (70, 71). Buerke ve ark. tarafından bir mürin modelinde yapılan miyokardiyal iskemi/reperfüzyon çalışmasında, iskemiden 1 saat önce IGF-1 uygulanmasının, miyokardiyal hasarı azalttığı, kardiyak miyeloperoksidaz aktivitesini(nötrofil akümülyasyon indeksi) azalttığı ve histopatolojik incelemelerde miyosit apoptozisinin azaldığı görülmüştür. Li ve ark. nın yaptığı çalışmada (71) koroner ligasyon sonrası; insan IGF1'ini aşırı üreten transjenik farelerde koroner ligasyon sonrası vahşi tip farelere göre apoptozisin, ventriküler dilatasyonun ve miyokardiyal yükün azaldığı görülmüştür.

BH ve IGF1 kardiyovasküler sisteme periferik vasküler direnci düzenleyerek indirekt etkide bulunur (57). Deneysel çalışmalarda, IGF-1'in etkisiyle vasküler direncin; endotelden salınan nitrik oksidin stimülyasyonu sonucu tirozin kinaz aracılıklı mekanizmayla azaldığı gösterilmiştir (72). Bu bulgu kültürdeki vasküler düz kas hücrelerinde (73), aortik preparatlarda (74) ve endotel hücrelerinde (72) de gösterilmiştir. Ek olarak, eikazonoidler; potasyum kanallarına etki ettikleri gibi (77), IGF-1in vasküler direnci azaltmasına da aracılık ederler (75,76). IGF-1'in vazodilatör etkileri, kronik kalp yetmezliği olan hastalara IGF-1 uygulanmasından sonra sistemik vasküler direncin düşmesi ve sağ atriyal basıncın azalmasıyla da gösterilmiştir (78). Sağlıklı insanlarda da BH uygulaması, IGF-1'den bağımsız olarak, nitrik oksit yolağı aracılığıyla periferik vasküler direncin azalmasıyla ilişkilidir (79).

2.5.2. Akromegalide Aritmi Patogenezi

Aritmi patogenezinde genel olarak 3 olası mekanizmadan bahsedilir: 1) tetiklenmiş aktivite (erken ve geç depolarizasyonlar, spontan multipl depolarizasyon başlatırlar) 2) artmış ya da baskılanmış otomatisite (miyokardiyal iskemi, miyokardiyal skar, elektrolit bozukluğu ya da ilaç tedavisine bağılı olabilir.), ve 3) reentri. Birinci ve ikinci mekanizmanın akromegalide aritmi gelişiminde rol oynayabilecekleri gösterilmiştir.

2.5.2.1. Tetiklenmiş aktivite

Tetiklenmiş aktivite, kardiyak liflerde ard depolarizasyonlara bağlı ortaya çıkan uyarılardır. Ard depolarizasyonlar, aksiyon potansiyelinin çıkan kolunda oluşur. Aksiyon potansiyelinin plato fazında (faz 2) oluşmuşsa erken ard depolarizasyon; aksiyon potansiyelinin repolarizasyonu (faz 3) sırasında oluşmuşsa geç ard depolarizasyon olarak adlandırılır. Geç ard depolarizasyon repolarizasyonun sonuna doğru ya da repolarizasyon bittikten sonra oluşur.

2.5.2.2. Erken ard depolarizasyon (EAD)

EAD'ler kalp hızı yavaşken oluşmaya meyillidir, kalp hızı arttıkça EAD'ler baskılanır. EAD'ler genelde aksiyon potansiyeli uzamış hücrelerde ortaya çıkmaya meyillidir. Mesela ventriküler duvarın midmiyokardiyal hücrelerinde aksiyon potansiyeli daha uzun olduğundan, endokardiyal ya da epikardiyal bölgelerdeki hücelere göre midmiyokardiyal bölgedeki hücrelerde EAD oluşması daha olasıdır. Kinidin gibi bazı antiaritmik ilaçlar aksiyon potansiyeli süresini uzatır. Bunun sonucunda bazı ilaçlar EAD gelişme olasılığını artırır. Bu yüzden bazı antiaritmik ilaçlar proaritmiktir.

2.5.2.3. Geç ard depolarizasyon (GAD)

EAD'nin aksine GAD'lerin yüksek kalp hızında oluşması daha olasıdır. GAD'ler artmış hücre içi Ca^{++} ile ilişkilidir. GAD'lerin amplitüdü intrasellüler Ca^{++} düzeyini arttıran toksik dozda dijital glikozidi uygulanması gibi müdahalelerle artar. İntrasellüler Ca^{++} düzeyinin arttığı durumlarda Ca^{++} nın sarkoplazmik retikulumdan aralıklı salınımı uyarılır. Yüksek intrasellüler Ca^{++} düzeyleri membran kanallarından Na^{+} ve K^{+} geçişini de aktive eder. Bu katyonların net girişi, geçici bir içeri akıma neden olur bu da GAD'lerin oluşumuna katkı sağlar. Artmış intrasellüler Ca^{++} ayrıca $3Na^{+}-Ca^{++}$ antiporterını da aktive eder. Bu elektrojenik bir antiporter olup $3Na^{+}$ 'yı içeri alırken bir Ca^{++} 'yı dışarı atar; net bir katyon girişi sağladığı için GAD'lerin oluşumuna katkı sağlar.

Akromegalili yetişkin farelerle yapılan bir çalışmada Xu ve Best, atriyal miyositlerde hücrel hipertrofi gelişmeden önce T-tip Ca^{++} kanallarının yoğunluğunun ve Ca^{++} akımının arttığını göstermişlerdir (80). Aynı çalışma grubuyla, BH sekrete eden tümörü olan Wistar-Furth dişi ratlarının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada; tümörü olan ratların aksiyon potansiyeli sürelerinde artış olduğu, bunun da geçici dışarıya akım K^{+} kanallarının dansitesindeki azalma ve L-tipi Ca^{++} kanallarındaki Ca^{++} girişindeki artmayla ilişkili olduğu bulunmuştur (81). Aksine Guo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada neonatal ratların ventriküler miyositlerinde ekprese edilen K^{+} kanallarına IGF-1 uygulandıktan sonra K^{+} kanallarında ve K^{+} akımında artış olduğunu bulmuşlardır, ayrıca uzun dönem IGF-1 maruziyetinin K^{+} kanal ekspresyonunu regüle edebileceğini ve miyokardiyal hücre uyandırılabilirliğini modüle edebileceğini göstermişlerdir (82).

Cittadini ve ark. papiller kası ve rat kalbine BH ve IGF-1 uygulayarak miyokardiyal kontraktileye akut etkisini incelemişlerdir. BH'nin etkisiz olduğunu bulsalar da, IGF1'in miyosite Ca^{++} akımını arttırmadan miyofilamentin Ca^{++} sensitivitesini arttırarak kontraktileyi arttırdığını bulmuşlardır (83). Ek olarak, Stromer ve ark. izole rat kalbi üzerine uzun dönem yüksek doz BH ve IGF-1 uygulanmasının etkilerini incelemişler ve Ca^{++} sensitivitesinde artış, Ca^{++} yanıtında artış ve değişen kardiyak geometri sonucu kardiyak inotropinin arttığını bulmuşlardır (84).

Von Lewinski ve ark. son dönem kalp yetmezlikli bir kalpten izole edilen insan miyositlerinde yaptıkları çalışmada, IGF-1'in intrasellüler Ca^{++} konsantrasyonunda artış, Ca^{++} akımında artış (L tipi Ca^{++}), Na^{+}/H^{+} değiştiricisinde inhibisyon ve Na^{+}/Ca^{++} değiştiricisinde modifikasyon sonucunda doz bağımlı, reseptör aracılı pozitif inotropik etki ettiğini bulmuşlardır (85). Solem ve Thomas yaptıkları çalışmada, IGF-1 uygulanmasına yanıt olarak kalpteki dihidropiridin sensitif Ca^{++} kanal aktivitesinde artış olduğunu göstermişler ve yukarıda bahsi geçen bilgiyi doğrulamışlardır (86).

Kinugawa ve ark.nın BH ve IGF-1'in, normal ve yetmezlikli insan miyositleri üzerinde yaptıkları çalışmada BH'nin kontraktile üzerinede etkisi olmadığı, IGF-1'in ise miyofilamentlerde Ca^{++} kullanılabilirliğini arttırarak pozitif inotropik etki yaptığı gösterilmiştir. Son olarak, streptozosinle indüklenmiş diyabeti olan ratlarla normal

ratların karşılaştırıldığı bir çalışmada; diyabeti olanlarda IGF-1'e inotropik yanıtın daha düşük olduğu bulunmuş ve intrasellüler Ca⁺⁺ düzeyi ve nitrik oksit (NO) üretimindeki değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmüştür (87).

2.5.2.4. Artmış otomatisite

Akromegalide interstisyel fibrozis, miyofibriler düzensizlik ve kardiyak hipertrofi geliştiğine dair bulgular vardır (88,89). Maturri ve ark. 54 yaşında akromegalik kardiyomiyopatisi, ventriküler erken vuru ve sol dal bloğu olan bir hastanın postmortem değerlendirmesinde kalpte, kalbin iletim sisteminin birçok kısmını etkileyen fibrolipomatozis ve sklerozis olduğunu bulmuşlar ve bunların elektriksel otomatisiteye katkıda bulunduğunu ve hastanın ani kardiyak ölümünden sorumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir (90). Başka olgu raporlarında da miyokardiyal biyopside saptanan interstisyel fibrozisin akromegalide kalp yetmezliği ve ventriküler aritmiden sorumlu olabileceği bildirilmiştir (91,92). Son zamanlarda yapılan 36 akromegali hastasının alındığı bir çalışmada, kardiyak MRI ile değerlendirilen hastalarda fibrozis (%12) ve sol ventrikül hipertrofisi (LVH) (%8) varlığı ile aritmi varlığı (atriyal ya da ventriküler ektopi, atriyal flutter, taşikardi ya da atriyal fibrilasyon) arasında bir ilişki bulunmamıştır.

2.5.2.5. Reentri

Kardiyak liflerin bir demeti sağ ve sol dallar olmak üzere ikiye ayrılır. Bağlantı demeti iki dalı birbirine bağlar. Normalde, uyarı tek bir demetten sağ ve sol dallar boyunca ilerler. Uyarı bağlantı demetine ulaştığında, iki taraftan da girer ve çarpışma noktasında sönmeye başlar. Sol taraftaki uyarı devam edemez çünkü devamındaki doku tamamen dirençlidir, sadece diğer taraftan depolarize olabilir. Sağ taraftan gelen uyarı da bağlantı demetinden aynı sebeple geçemez. Lif demetlerinin sağ ve sol dallarında antegrad blok olursa devre tamamlanamaz. Ayrıca, halkanın herhangi bir noktasında iki yönlü blok olursa, uyarı reentri oluşturamaz.

Reentri için uyarının halkaya girip sadece bir yönde hareket etmesi gerekir diğer yönde değil. Bu fenomen tek yönlü blok olarak adlandırılır. Normalde uyarı aşağıya sol dal aracılığıyla iletilir ama sağ dalda bazı patolojik değişiklikler olması

nedeniyle antegrad yönde iletim bloke olur. Sol daldan aşağı iletilen uyarı, bağlantı demetinin bağlantı dalı aracılığıyla; retrograd yönden sağ dalın deprese alanına penetre olabilir (Antegrad uyarı aynı yerde daha önce bloke olmuş olsa bile). Neden retrograd değil de antegrad uyarı bloke olur? Antegrad uyarı deprese alana sağ dal aracılığı ile retrograd impulsa göre daha erken gelir. Çünkü antegrad uyarının gittiği yol çok kısadır retrograd uyarının ise daha uzun bir yolu alması gerekmektedir. Bu yüzden, antegrad uyarı deprese alana geldiğinde deprese alan refraktor periyotta ise daha kolay bloke edilebilir. Retrograd uyarı yeterince gecikirse, refraktor periyot etkilenmiş alanda sonlanabilir ve uyarı bu alan aracılığıyla tek dala geri dönebilir.

Tek yönlü blok reentri için gerekli olmasına rağmen, tek başına reentri oluşumuna sebep olmaz. Reentri oluşması için, reentriye giren bölgenin refraktor periyodunun halkanın etrafındaki iletim süresinden kısa olması gerekir. Sağ dalın deprese bölgesi antegrade depolarizasyonla refraktor dönemdeyse, retrograde uyarı liflere iletilmez. Bu yüzden, reentriye katkı sağlayan durumlar; iletim zamanının uzaması ya da refraktor periyodun kısalmasıdır.

Reentrielerin bazı karakteristik özellikleri spesifik kardiyak aritmiler için farklıdır. Bazı reentri halkaları geniş olup özelleşmiş iletim demetlerini de içerir, bazılarıysa mikroskobik boyuttadır. Reentri halkası miyokardiyal liflerde olabileceği gibi özelleşmiş iletim lifleri, nodal hücreler ve bağlantılı dokularda da görülebilir.

2.5.3. Akromegalide İletim Anormallikleri ve Aritmiler

Akromegali EKG'lerinde dinlenme ya da egzersiz durumundaki iletim anormalliklerinin prevalansı ile ilgili, literatürde %7-40 gibi geniş bir aralık bulunmaktadır. Bunun nedeni çalışma gruplarının küçük olması, uygun kontrol grubunun olmaması, farklı görüntüleme tekniklerinin kullanılması, hastanın takip süresinin kısa olması ve tanı konulan aritmilerin farklı olması gibi etkenler olabilmektedir (93).

Hayward ve ark. 256 Akromegali tanılı hasta serisiyle yaptıkları çalışmada, kalp hastalığı olan 10 Akromegali hastasında akromegali dışında başka bir neden saptayamadıklarını rapor etmişlerdir. 10 hastanın 9'unda 12 derivasyonlu EKG'de anormallik saptanmış ve 6'sında aritmi tespit edilmiştir (paroksizmal atriyal

fibrilasyon -AF-, ventriküler taşikardi -VT-, atriyal erken vurular -APB- ve ventriküler erken vurular -VPB-). 10 hastanın 6'sı transsfenoidal ameliyatla tedavi edilmişler ama bu hastaların 4 tanesinde yeni aritmi epizodları gelişmiştir. Yazarlara göre bu durumdan fibrozis gibi geri dönüşümsüz kardiyak değişiklikler sorumludur.

Kahaly ve ark. 32 Akromegali tanılı hastayı 50 kişilik kardiyak hastalığı olmayan kontrol gurubuyla karşılaştırmışlar, dinlenme EKG'sinde (12 derivasyonlu) tüm hastaların sinüs ritminde olduğu ama 3 Akromegali tanılı hastada sol anterior fasiküler blok (LAFB) olduğu, 2 tanesinde 1.derece atriyoventriküler blok olduğu bulunmuştur. Stres egzersiz testinde, 12 Akromegali hastasında VPB ve supraventriküler erken vurular (SVPB) gelişmiş, 2 hastada testin tamamlanmasına engel olan kompleks VPB (Lown klasifikasyonuna göre III-IVb) oluşmuştur. 24 saatlik Holter görüntülemesinde, 4 hastada non-sustained VT görülmüş, ve Lown klasifikasyonuna göre III-IV derecesinde VPB'ler görülme sıklığı ve ciddiyetinin Akromegali hastalarında önemli ölçüde arttığı saptanmıştır (94). Bu çalışma kontrol grubuyla yapılan birkaç çalışmadan biridir, ve şunu belirtmek gerekir ki bu çalışmayla VPB prevalansını yüksek bulunmuş ama ciddi aritmi saptanmamıştır (88). Rodrigues ve ark. 34 Akromegali hastasının dinlenme EKG'lerini analiz etmiş ve hepsinin sinüs ritminde olduğunu görmüştür; 3 hastanın sol ventrikül hipertrofisi için Romhilt-Estes kriterlerinin tümünü karşıladığı görülmüş, 4 hastada ise sağ ve sol dal blokları (RBBB/LBBB) da dahil iletim anormallikleri saptanmıştır (95). 24 saatlik Holter monitorizasyonunda, 14 hastada iletim anormallikleri saptanmıştır; VPB en yaygın bulgu olmakla birlikte, 1 hastada asemptomatik, uzamış ventriküler bigemini atakları, 1 hastada semptomatik VT, 3 hastada sinüs duraklaması olduğu görülmüştür. Hastalık süresi ya da aktivitesiyle bir korelasyon bulunmamıştır.

Bu son 2 çalışma ektopik atım, paroksizmal AF, paroksizmal supraventriküler taşikardi, hasta sinüs sendromu riskinin özellikle fiziksel egzersizle arttığını gösterdikleri için takip eden literatürde yerlerini almışlardır (85,89,96,97). Aksine, Warszawsky ve ark. 36 Akromegali hastasıyla yaptıkları çalışmada, 24 saatlik Holter monitorizasyonu ve kardiyak MRI ile hastaları değerlendirmiş ama major aritmi saptamamıştır (atriyal flutter, atriyal ya da ventriküler fibrilasyon ya da devam eden(sustained) aritmi) (98).

Akromegalide senkopla prezente olan olgu raporları çok olsa da hayatı tehdit eden aritmi sıklığında artış olduğunu gösteren prospektif ya da kesitsel bir çalışma bulunmamaktadır. Arias ve ark. 58 yaşında bilinen yapısal ya da koroner kalp hastalığı öyküsü olmayan, eforsuz gelişen VT ile prezente olan ve Akromegali tanısı alan bir olguyu sunmuşlardır. Hasta başka bir VT epizodu geçirmemesine rağmen beta blokör ve ICD (tek odacıklı defibrilatör) ile tedavi edilmiştir (99). Viani ve ark. ventriküler fibrilasyon sonrası kardiyak arrestle gelen 31 yaşında hamile ve Akromegali tanılı, normal bir EKG'ye ve ekokardiyografiye sahip bir hastayı rapor etmişlerdir. Hastaya kardiyoverter-defibrilatör implante edilmiş ve 5 ay sonra hasta sağlıklı ve komplikasyonsuz bir çocuk doğurmuştur (100). Tan ve ark. Akromegali tanısı aldıktan hemen sonra 3. Derece AV blok sonrası senkop epizoduyla prezente olan bir hastayı rapor etmişlerdir. Hastaya en sonunda kalıcı pacemaker takılmıştır (101). An ve ark. akromegali tanısı aldıktan sonra monomorfik VT sonrası senkopla gelen ve hastaneye yatırılan 50 yaşındaki bir hastayı olgu olarak sunmuşlardır (102). Aynı şekilde, akromegali tanılı hastalarda görülen ani kardiyak ölümle ilgili izole olgu sunumları bulunmaktadır (90,92). Bununla birlikte, akromegalide aritmi ya da ani kardiyak ölüm riski ile ilgili vaka-kontrol çalışması ya da uzun dönem çalışmalar bulunmamaktadır. Öngördürücü sonuçları olan elektrofizyolojik değişiklikler de tanımlanmamıştır.

Şunu da belirtmek gerekir ki, geçmişte akromegali hastalarının en sık ölüm nedeninin kardiyovasküler komplikasyonlar olduğu düşünülüyordu, son çalışmalar tedavi altındaki Akromegali hastalarının mortalite oranlarının genel popülasyonla benzer olduğunu olduğunu göstermiştir (103,104).

2.5.3.1. Aritmik riskin prelinik markerları

Akromegalide aritmi riskiyle ilgili sorular devam etse de, azalmış kalp hızı varyabilitesi, geç potansiyeller, LV dissenkronizasyonu, atriyal iletim, QT dispersiyonu, ve atımdan atıma QT değişkenliği gibi aritminin prelinik belirteçlerinde önemli değişikliklerin dökümente edildiği birçok çalışma bulunmaktadır. Bu fenomenlerin her biri daha yaygın görülen kardiyovasküler hastalıklarda geniş yelpazede kullanılmış ve bunlarla ilişkili kötü prognoz ve aritmi riskinde artış dökümente edilmiştir. Bu belirteçler Akromegali hastalarında

ölçülmüştür, sonuçlarda farklılıklar saptansa da hasta gruplarının küçük olması, uygun kontrol grubunun bulunmaması, farklı analiz tekniklerinin kullanılması, takip sürelerinin kısa olması ve önemli aritmi tanımının göreceli olması gibi nedenlerle çalışmalar kısıtlıdır.

2.5.3.2. Otonomik tonüs ve kalp hızı varyabilitesi

Aritmi riski bozulmuş otonomik tonüs nedeniyle artar ama Akromegali'yle sempatik sinir sistemi arasındaki ilişkiyle ilgili bilgiler çelişkilidir: örneğin, bir çalışmada Akromegali'de plazma nöradrenalin seviyeleri normal populasyonla benzer saptanmışken nöradrenalin salınımının sirkadyen ritmi bozulmuştur (105-108). İnek BH'si salgılayan ve akromegali geliştirilen transjenik bir fareden elde edilen bilgilere göre mezenterik rezistans arterlerinde alfa adrenerjik reseptörlerde azalma (down regulation) ve kalp hızının otonomik düzenlenmesinde azalma görülmüştür (109). Yazarlar ayrıca farelerde direk BH etkisiyle nöradrenalin depolarının azalarak sempatik sinir sistem fonksiyonunda ve otonomik tonüste azalma olduğunu rapor etmişlerdir (108). İnsanlarda kardiyak otonomik fonksiyonu değerlendirmek için invaziv olmayan bir yol olan kalp hızı değişkenliği (heart rate variability- HRV) kullanılabilir. HRV, EKG'de R-R intervalinde atımdan atıma olan değişiklikleri (ardışık kalp atımları arasındaki zamanı gösteren bir büyüklük) gösteren bir parametredir. Genel popülasyonda, bozulmuş sempatovagal balans HRV'deki azalmayla ölçülebilir ve bu azalma miyokardiyal enfarktüs, ventriküler aritmi, kalp yetmezliği ve ani kardiyak ölüm ile ilişkilidir (110-112). Akromegali hastalarında yapılan HRV ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Comunello ve ark. kardiyak otonomik fonksiyonlarla ilgili birkaç göstergenin (NN: İki normal vuru arasındaki sürenin uzunluğu, SDNN: inceleme boyunca 5 dakikalık NN intervallerinin standart sapması) ve HRV'nin akromegali hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre bozulmuş olduğunu bulmuşlardır. Comunello ve ark. kalp hızını artmış bulmalarına göre klinik olarak önemli aritmi saptamamışlardır (113). Aksine Resmini ve ark. 22 tane Akromegali tanıli diyabeti olmayan ve hipopituitarizmi olmayan hastayla, 21 normal kontrol hastasını değerlendirmişler ve akromegali hastalarında artmış vagal tonus ve sempatovagal imbalans saptanmıştır (114). Chemla ve ark. 16 naiv Akromegali hastasının başarılı bir tedaviden (cerrahi, cerrahi +medikal terapi- SRL ya da

Pegvisomant) sonra ortalama takip süresi 10+6 ay olacak şekilde takip etmişler ve HRV ve OSAS'ta iyileşme olduğunu saptamışlardır. Tedavi sonrası HRV parametrelerinde (NN, SDNN) önemli iyileşmeler saptamışlardır (115). Genel popülasyonda yapılan çalışmalar obstruktif uyku apnesinde HRV'nin bozulduğunu gösterse de diğer yazarlar, OSAS ve HRV arasında önemli bir ilişki bulmamıştır (115-117).

Fiziksel egzersize kardiyak otonomik yanıt Akromegali'de bozulmuş görünmektedir. Egzersiz sırasında sempatik tonüs kalp hızını artırır, egzersiz sonrası dinlenme (toparlanma=recovery) döneminde ise parasempatik tonüs kalp hızını azaltır. Kalp hızının toparlanmasında azalma (heart rate recovery: egzersiz sonrası parasempatik sistem aktivitesini gösteren marker) parasempatik tonüste bozulmadan dolayı oluşup mortalitenin öngördürücüsüdür (118-119). Dural ve ark. yeni tanı 20 Akromegali hastasının 24 saatlik Holter ve stres test EKG'lerini, cinsiyetleri eşleştirdikleri sağlıklı insanların sonuçlarıyla karşılaştırmışlardır. Parasempatik tonüste bozulmanın göstergesi olarak, Akromegali hastalarında HRR belirteçlerinde önemli azalma bulmuşlardır (120). Ayrıca, HRV ve QT varyabilitesinin Akromegali hastalarında önemli ölçüde bozulduğunu da saptamışlardır.

2.5.3.3. Geç potansiyeller

Geç potansiyeller miyokarddaki yavaş veya gecikmiş iletimleri temsil etmektedirler. Geç potansiyel varlığının ventriküler aritmilerin oluşumunda önemli bir rolünün olduğu düşünülmektedir. Geç potansiyel varlığını değerlendirmede klinikte en sık kullanılan yöntem sinyal ortalamalı EKG'dir (SOEKG). SOEKG invaziv olmayan, ucuz ve kolay uygulanabilen bir tetkiktir. Yüzey EKG'den elde edilen QRS komplekslerinin değerlendirilip QRS sonrası düşük amplitüdlü sinyallerin incelendiği ve geç potansiyellerin gösterildiği bir tetkiktir. Geç potansiyellerin konjenital (örneğin dilate, hipertrofik ve aritmojenik ventriküler kardiyomyopatiler) ve edinilmiş (örneğin iskemik kardiyomyopati) kalp hastalıklarında artmış ölüm riski ve aritmojenik odakla ilişkili olduğu saptanmıştır (121-124). Geç potansiyeller miyokardiyal fibrozisten kaynaklanan aksiyon potansiyeli iletimindeki değişikliklerin elektrokardiyografik bir yansıması olabilir (122). Hermann ve ark. Akromegalide geç potansiyellerin arttığını

bulmuşlardır (125). Bu gözlem, Maffei ve ark.nın 70 Akromegali hastasını 70 sağlıklı insanla karşılaştırdıkları ve geç potansiyellerin Akromegalide daha yüksek saptadıkları çalışmalarıyla doğrulanmıştır. Ek olarak, VPB görülme riski geç potansiyellerin görüldüğü hastalarda daha yüksektir ve geç potansiyellerle sol ventrikül hipertrofisi (Ekokardiyografide saptanan) arasında önemli bir pozitif ilişki saptanmıştır (121).

2.5.3.4. Sol ventrikül desekronizasyonu

Sol ventrikül desenkronizasyonu, kardiyovasküler hastalıklarda sol ventrikül sistolik kontraksiyonundaki koordinasyonda bozulma ve aritmi riskinde artış ile ilişkilidir (126,127). 30 Akromegali hastasının 30 sağlıklı kişiyle karşılaştırıldıkları çalışmada, Kris ve ark. Akromegalide desenkronizasyonun kanıtı olarak, kalbin duvarları arasındaki sistolik doku hızlarının zamanlamasındaki (Ts) farklılıkları ölçmüşlerdir ve Akromegalide Ts parametrelerinde kontrol grubuna göre önemli bir artış saptamışlardır (128).

2.5.3.5. Atriyal iletim

Akromegali'de atriyal elektromekanik fonksiyonla ilgili çelişkili bilgiler bulunmaktadır. Ilter ve ark. 23 Akromegali hastası ve 27 kişilik kontrol grubununun 2D ekokardiyografiyle atriyal volümlerini, Doppler ile sol atriyal dokudaki mekanik fonksiyonunu ve P dalga dispersiyonunu ölçerek atriyal elektromekanik fonksiyonunu değerlendirdikleri bir çalışma yapmışlar ve iki grup arasında hiçbir farklılık saptamamışlardır (129). Aksine Yayla ve ark. 34 Akromegali hastasını (18 aktif ve 16 inaktif) 35 kişilik kontrol grubuyla atriyal elektromekanik iletimlerini ölçerek kıyaslamış ve hasta grupta yapısal interatriyal ve intraatriyal elektromekanik gecikme saptamışlardır (130).

2.5.3.6. QT dispersiyonu ve QT varyabilitesi

QT dispersiyonu (dQT) ventriküler repolarizasyondaki heterojeniteyi ölçer, 24 saatlik Holter ölçümü yapılan genel popülasyonda ventriküler aritmi ve ani kardiyak

ölüm öngördürücüsüdür (131). Unubol ve ark. 20 Akromegali hastasında median dQTc (düzeltilmiş QT dispersiyonu)'yi kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek saptamışlardır; dQTc sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili değildir (132). Mohamed ve ark. 17 Akromegali hastasıyla 17 kişilik kontrol grubunu sinyal ortalamalı EKG ile değerlendirmiş ve Akromegali hastalarında geç potansiyel varlığını daha fazla bulmuştur, ayrıca 12 derivasyonlu standart EKG ile dQT'yi de daha büyük saptamıştır (133). Bazı araştırmacılar atımdan atıma QT varyabilitesinin malign aritmiyi öngördürmede dQT'den daha başarılı olduğunu öne sürmüşlerdir. Osroz ve ark. 30 Akromegali hastasıyla 30 kişilik kontrol grubunu karşılaştırmış ve Akromegali hastalarında kalp hızı, QRS, QT ve dQT'de önemli bir farklılık saptamazken, atımdan atıma QT varyabilitesini daha yüksek saptamıştır. Bu da repolarizasyon instabilitesinin daha yüksek olduğunu göstermektedir (134).

2.5.4. Akromegalik Kardiyomiyopati

Akromegali hastalarının kalpleri kardiyomiyosit yüzeyinde bulunan kombine BH ve IGF-1 reseptörleri ile BH ve IGF-1'e yüksek seviyelerde sürekli maruz kalırlar. Miyokardiyal kontraktilite, artmış hücre içi Ca^{++} konsantrasyonu ve artmış Ca^{++} sensitivitesi nedeniyle değişmiştir. Ayrıca bu maruziyet miyokardda interstisyel kollajen presipitasyonu, kas lifi hastalığı ve kardiyomiyositlerde interstisyel lenfosit infiltrasyonuna neden olur, tüm bu etkilerle sonuç olarak akromegali kardiyomiyopatisi gelişir (8,135). Akromegali kardiyomiyopatisinin en yaygın görülen özellikleri; biventriküler konsantrik hipertrofi, miyokardiyal fibrozis ve diyastolik disfonksiyondur. Ek olarak, aşırı büyüme hormonu miyokarddaki lokal su dengesini bozar ve miyokardiyal su içeriğini arttırır. Akromegali kardiyomiyopatisinin gelişimi 3 evreye ayrılmıştır. Erken evrede, esas olarak miyokardiyal konsantrik hipertrofi, artmış kalp hızı ve artmış kardiyak output görülür ki bu, genelde hastalık süresi kısa ve genç hastalarda görülen hiperkinetik sendromun belirtileridir. Akromegali kardiyomiyopatisi bu evrede geri döndürülebilir. Orta evrede ise, miyokardiyal hipertrofi daha belirgin ve daha ciddi duruma gelmiştir, ventriküler diyastolik fonksiyon bozulmuştur ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu egzersiz sırasında azalmaktadır. Akromegali eğer tedavi edilmez ya da etkili bir şekilde kontrol edilmezse hastalık son evreye ilerler, bu evrede dinlenmede sistolik disfonksiyon ve

kalp yetmezliği gelişebilir. Bu evrede, akromegali tedavi edilse bile kalp hastalığı geri döndürülemez (136,137).

İtalya'dan Colao ve ark. 2004'te akromegalinin sistemik komplikasyonlarını tekrar gözden geçirdi ve akromegalide en yaygın kardiyak değişikliğin biventriküler konsantrik hipertrofi olduğunu ileri sürdü. Hastaların çoğunun tanı sırasında sol ventrikül hipertrofisi aşıkardı. Sol ventrikül hipertrofisi akromegalinin erken dönemlerinde görülür ve histolojik olarak ana bulgu miyokardiyal interstisyel fibrozistir (128). Akromegali tanılı 27 hastanın otopsi raporlarında %93'nde sol ventrikül hipertrofisi olduğu, %85'inde miyokardiyal fibrozis olduğu gösterilmiştir (12). Halihazırda, kardiyak yapı ve fonksiyonda değişikliklerle ilgili çalışmalar ekokardiyografi ile yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda genel olarak, Akromegali hastalarında miyokardiyal hipertrofi insidansı %10.8-78.9 ve ortalama insidans %41,9'dur (10,138-158). Miyokardiyal hipertrofinin insidansı ile ilgili sonuçlar oldukça farklılık göstermektedir; miyokardiyal hipertrofi tanımındaki farklılıklar, çalışma dizaynındaki farklılıklar (retrospektif, prospektif ya da kesitsel), ve çalışma popülasyonlarının farklı olmasıyla ilişkili olabilir.

Son yapılan çalışmalarda, azalmış miyokardiyal perfüzyon, miyokardiyal dem, miyokardiyal fibrozis ve bölgesel miyokardiyal harekette desenkronizasyonun erken dönem patolojileri olduğu bulunmuştur. Bu patolojiler hastaların yaşam kalitesini ve uzun dönem yaşam oranlarını etkilediği grlmştir. Bu patolojilere ekokardiyografiyle kesin tanı konamamaktadır (144). Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (CMRI) akromegalideki kardiyak lezyonları değerlendirmede altın standart olarak kabul edilmiştir (159,160). Günümüzde, kardiyak MRI ile akromegali kardiyomiyopatisini değerlendirmek için yapılan birkaç çalışma mevcuttur (142,150,158,161-163) ve sonuçları hala çelişkilidir. Bogazzi ve ark. 14 Akromegali hastasını çalışmaya dahil etmiştir, CMRI'da hastaların %73'ünde sol ventrikül hipertrofisi saptanmıştır ki bu aynı çalışma grubunda ekokardiyografi kullanarak %36 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada miyokardiyal fibrozis saptanmamıştır (161). Bununla birlikte, dos santos Silva ve ark. (150) 40 Akromegali hastasının kardiyak yapısını ve fonksiyonunu CMRI ve ekokardiyografi kullanarak değerlendirmişlerdir. Temelde, CMRI ile Akromegali hastalarının %5'inde LVH ve %13,5'unda miyokardiyal fibrozis saptanmıştır, ekokardiyografi (EKO) ile ise hastaların %31'inde

LVH saptanmıştır. Bu nedenle EKO'nun yalancı pozitifliğe neden olduğu ve miyokardiyal hipertrofi insidansını olması gerekenden daha yüksek saptadığı düşünülmüştür. Bununla birlikte farklı ülkelerde farklı LVH kriterleri kullanıldığından Akromegali'de LVH insidansı ile ilgili bilgiler çelişkilidir.

Kardiyovasküler komplikasyonları olan 205 yeni tanı aktif Akromegali hastasıyla, 410 yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş akromegalisi olmayan hastaların analiz edildiği retrospektif bir çalışma yapılmıştır. Sonuçlar LVH insidansının Akromegali hastalarında, Akromegali tanısı olmayan hastalara göre 11.9 kat fazla olduğunu göstermiştir. Akromegalili hastanın hastalık süresi, kardiyomiyopati için asıl risk faktörüdür. Hastalık süresi 10 yıl olan hastaların, hastalık süresi 5 yıl olanlara göre kardiyomiyopati relatif riski 3 kat fazladır (144). Xiaopeng ve ark. Tarafından 108 Akromegali tanılı hastayla yapılan bir çalışmada yaş ve artmış VKİ'nin akromegalik kardiyomiyopati için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (152). Casini tarafından yapılan çok değişkenli bir analize göre, hipertansiyon ve IGF-1 seviyeleri sol ventrikül hipertrofisi için belirleyicidir (140). Bununla birlikte, Nascimento ve ark. çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile kontrolsüz Akromegali'nin sol ventrikül hipertrofisi için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (148).

2.5.5. Akromegali'de Kalp Kapak Hastalıkları

Daha önceki çalışmalarda (164,165-168), Akromegali hastalarında sıklıkla kalp kapak hastalığı görüldüğü belirtilmiştir, en sık mitral kapak ve aortik kapak etkilenir ve kapakta regürjitasyonla bulgu verir. Kalp kapak hastalıkları ventriküler yetersizliğin önemli bir parçası olmasına rağmen Akromegali'de kapak hastalıkları ile ilgili çalışmalar sınırlıdır (165-167). 1997'de Ohtsuka ve ark. sol ventrikül yetmezliği ve ciddi kalp hastalığı olan 5 Akromegali'de hastasına kapak replasmanı yapmışlardır. Bu hastalarda kapaklarda mukopolisakkarid depozitleri, artmış ring fragilitesi ve kapakçık yapraklarında hasar saptamışlardır. Böylece mitral ve aortik kapakta regürjitasyon ve stenoz meydana gelmiştir. Akromegali'lerde kapak hastalıklarının nedeni net değildir. Matriks metalloproteinazların ekspresyonu, proteoglikan sentezi, kollajen ve mukopolisakkaridlerin birikiminde artış ve ekstrasellüler matriksin anormal regülasyonu ile ilişkili olabilir. Ek olarak, aortik regürjitasyondan aort

kökünün genişlemesi sorumlu olabilir ki Akromegali hastalarında görülme oranı %26 olarak bildirilmiştir (169,170).

Akromegali hastalarında çeşitli kapak hastalıkları görülmesi siktir ama genelde hafif seyreder. Colao ve ark. (166) 42 yeni tanı Akromegali hastasıyla başarılı pitüiter tümör rezeksiyonu yapılan ve 1 yıldır remisyonda olan 22 hastayı cinsiyet ve yaşları benzer 64 Akromegali tanısı olmayan hastayla karşılaştırmışlardır. Mitral ve aortik kapak kalsifikasyonu, fibrozis, kapakçık yapraklarında kalınlaşma ve regürjitasyon gözlemlenmişlerdir. Aktif Akromegalisi olan hastaların %86'sında kapak anormallikleri saptanırken kontrol grubunun sadece %24'ünde kapak anormallikleri saptanmıştır. Akromegali tedavisiyle kontrol altına alınanlarda ise hastaların %73'ünde kapak anormallikleri varken kontrol grubunun sadece %9'unda kapak anormallikleri saptanmıştır. Bununla birlikte, gözlemlenen kapak hastalıkları hafif veya orta şiddetteydi bu da klinik olarak çok az bir farka işaret eder. Pereira ve ark. (165) Akromegali hastalarında kapak regürjitasyonunun patolojik önemini değerlendirmişlerdir. Çalışmaya 40 Akromegali hastası ile yaş, cinsiyet, hipertansiyon ve sol ventriküler sistolik fonksiyonun eşleştirildiği 120 kişilik kontrol grubu alınmıştır. Patolojik önemi olan kapak regürjitasyonu Akromegali hastalarında yaygın görülmüştür, hastaların %30'unda aortik kapak regürjitasyonu görülmüşken kontrol grubunda oran %7'yd. Orta ya da ciddi kapak hastalığı Akromegali hastalarında %5 oranında görülürken kontrol grubunda saptanmamıştır (165).

Akromegali hastalarında hastalık süresinin kapak hastalıkları için bağımsız risk faktörü olduğu düşünülmüştür (165). Pereira ve ark.nın yaptıkları çalışma, hastalık süresine eklenen her yılın sol ventrikül disfonksiyonu, hipertansiyon varlığı ya da BH ve IGF-1 düzeyinden bağımsız olarak kapak hastalığı riskini %19 artırdığını göstermiştir. Hastalık süresi 6 yıldan kısa olan hastalarda patolojik regürjitasyon görülmezken, hastalık süresi 6-10 yıl arasında olanlarda aortik regürjitasyon görülme oranı %12.5 ve hastalık süresi 16 yıldan uzun olanlarda aortik regürjitasyon görülme oranı %40 saptanmıştır. Hastalık süresi 16 yıldan fazla olan Akromegali hastalarında orta veya şiddetli mitral regürjitasyon görülme oranı %20 iken, kontrol grubunda orta veya şiddetli regürjitasyon saptanmamıştır (165). Buna ek olarak, kapak hastalıklarının progresyonu BH ve IGF-1'in yeterince kontrol edilememesiyle ilişkilidir. Bir prospektif çalışmada 18 aktif Akromegali hastasıyla, tedaviden sonra remisyona giren

hastalar değerlendirilmiştir. Kontrolsüz Akromegali hastalarında takip süresi arttıkça regürjitasyon insidansı artmıştır, başlangıçta %39'unda mitral regürjitasyon saptanmışken, ortalama 1.9 yıllık takipten sonra bu oran %78'e çıkmıştır. Bununla birlikte, remisyonadaki Akromegali hastalarının takip sürecinde regürjitasyon insidansında artış olmamıştır (167). Son olarak kapak hastalıklarını değerlendiren az çalışma bulunmaktadır ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.5.6. Akromegali'de Ateroskleroz ve Koroner Arter Hastalığı

Akromegalide ateroskleroz ve koroner arter hastalığı riskinin artmasıyla ilgili bilgiler çelişkilidir (171). Akromegali hipertansiyon (HT), dm ve diğer metabolik hastalıklarla ilişkili olduğundan, ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı riski artabilir. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda IGF-1'in antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri olduğu gösterilmiştir bu yüzden IGF-1'in aterosklerozdan koruyucu etkisi olduğuna inanılmaktadır (172). Von der Thusen ve ark.fare arteryel düz kas hücresi kültürlerinde IGF-1'in etkisini incelemişlerdir. IGF-1'in aterosklerotik plakları, düz kas hücrelerinin yenilenmesini düzenleyerek ve düz kas hücrelerinin fenotipini değiştirerek plak instabilitesinden koruduğunu gözlemlemişlerdir (173). Bazı çalışmalarda Akromegali hastalarında koroner arter hastalık riskinin artmadığı bulunmuştur (174-177). dos Santos Silvas ve ark. 56 Akromegali hastasıyla kontrol grubunun(cinsiyet, yaş, sigara alışkanlıkları, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve hiperkolesterolemi açısından eş olan) koroner arter kalsiyum skor (CACs) ve Framingham risk skoru (FS)'na bakılmış ve karşılaştırılmıştır. İlginçtir ki bir fark bulunamamıştır. FS ve CACs değerlendirmelerine göre iskemik olay riski açısından Akromegali hastalarının %91'i düşük risklidir (174). Benzer olarak, Akutsu ve ark. yaptıkları bir çalışmayla Akromegali hastalarında CACs değerlerinin düşük olduğunu doğrulamışlar ve ortalama 4.6 yıllık takipte kardiyovasküler olaya rastlamamışlardır (175). Bogazzi ve ark. yaptıkları prospektif bir çalışmada 52 Akromegali hastasının koroner kalsiyum içeriklerini değerlendirmek için Agatston skor (AS)'unu kullanmışlar ve FS'ye göre stratifiye etmişlerdir. Sonucunda hastaların %71'inin koroner kalp hastalığı açısından düşük riskli olduğunu, %27'sinin orta riski olduğunu ve %2'sinin yüksek riskli olduğunu saptamışlardır. Koroner arterlerinde kalsifiye plakları olan AS pozitif hastalara iskemiye tespit etmek için miyokardiyal egzersiz stres SPECT uygulanmıştır.

Şaşırtıcı bir şekilde, tüm hastalar negatif saptanmıştır. 5 yıllık takip sürecinde, büyük kardiyovasküler olay meydana gelmemiştir (176).

Bu arada, Akromegali'nin artmış koroner arter hastalığı riskiyle ilişkili olduğunu destekleyen çalışmalar da mevcuttur (178-181). Ragonese ve ark. 39 Akromegali hastasını değerlendirmişlerdir. FS ve AS'ye göre yapılan kapsamlı bir çalışmada Akromegali hastalarının %41'i koroner ateroskleroz açısından riskli saptanmıştır. Son yapılan bir metaanalizde Akromegali hastalarında aterosklerozun prelinik belirteçleri değerlendirilmiş ve hastaların intima media kalınlığının (IMT) arttığı, akım ilişkili damarsal genişleme (FMD) ve arteriyel sertliğin etkilendiği görülmüş ve bunların artmış ateroskleroz riskiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ama biyokimyasal remisyonda olan hastaların IMT ve FMD'leri önemli derecede iyileşmiştir (93). Ek olarak, Ozkan Akromegali hastalarında erken aterosklerozu saptamak için IMT akım ilişkili gevşeme (FMD) ve epikardiyal yağ dokusunun kalınlığı (EAT) gibi aterosklerozun erken belirteçlerini kullanmıştır. Sonuçlar kontrol grubuyla (yaş, cinsiyet, VKİ, diabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi açısından eşleştirilmiş hastalar) karşılaştırıldığında Akromegali hastalarının kontrol grubuna göre IMT ve EAT'si önemli oranda daha yüksek, ve FMD belirgin oranda daha düşük saptanmıştır, bununla birlikte, Akromegali hastalarında kontrol grubuna göre hsCRP seviyeleri ve oksidatif stres parametreleri daha düşük bulunmuştur, bu da bu hastalarda ateroskleroz gelişimine inflamasyon ve oksidatif stresin katkıda bulunmadığını düşündürmektedir (180).

Hastalık süresinin ve BH ile IGF-1'in koroner kalp hastalığı riskini arttırdığı ile ilgili bilgiler de hala çelişkilidir. Daha önce yapılan bazı çalışmalar, Akromegali hastalarında koroner kalp hastalığının esas olarak diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi metabolik komplikasyonlarla ilişkili olduğunu desteklemektedir (175,176). Tellatin ve ark. asemptomatik Akromegali hastalarında koroner mikrovasküler fonksiyonun göstergesi olarak koroner akım rezervini (CFR) değerlendirmişlerdir. Sonuçlar Akromegali hastalarının düşük CFR'ye sahip olduğunu desteklemiştir. CFR ve IGF-1 düzeyleri arasında ters bir orantı saptanmıştır (182). Hermann ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada Akromegali hastalık süresinin ve daha sonraki metabolik hastalıkların Akromegali hastalarında CAC derecesini etkilediği saptanmıştır (183). Bununla birlikte, Akromegali hastalarında koroner kalp hastalığı

insidansı artmıyor görünmektedir. Schöfl ve ark. 7 Alman kliniğindeki 479 Akromegali hastasını değerlendirmiş ve Akromegali hastalarında miyokard enfarktüsü insidansının genel popülasyona çok yakın olduğunu bulmuşlardır (SIR: 0.89, 95% CI: 0.47-1.52), P=0.80) (184). Benzer olarak Danimarka'da yapılan ulusal bir kohort çalışmasında Akromegali hastalarında miyokard enfarktüsünün artmadığı bulunmuştur (HR: 1.0, 95% CI: 0.5-1.9) (185). Ek olarak, Akromegali hastalarında ateroskleroz ve koroner kalp hastalığının insidansı ile ilgili daha çok prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.6. ELEKTROKARDİYOĞRAFİ (EKG)

EKG, kalbin elektriksel aktivitesinin vücut yüzeyine yerleştirilen elektrotlar vasıtasıyla ölçülmesi yöntemidir. Elektriksel aktivitedeki değişimler analiz edilerek değerli bilgiler edinilebilir; 1) kalbin anatomik oryantasyonu 2) kalp odacıklarının yaklaşık boyutları, 3) ritm ve iletimdeki düzensizlikler 4) miyokarddaki iskemik hasarın süresi, genişliği ve lokalizasyonu, 5) elektrolit bozukluklarının etkisi ve 6) bazı ilaçların etkisi (özellikle dijitaler, antiaritmik ilaçlar ve kalsiyum kanal antagonistleri).

EKG standart bir kağıda 25 mm/sn hızda kaydedilir. Kağıt büyük karelere bölünmüştür, her biri 5 mm genişliğinde ve 0.2 saniyeye eşittir. Her büyük kare 5 küçük kareden oluşur, küçük karelerse 1 mm genişliğinde olup 0.04 saniyeye eşittir. EKG'de elektriksel aktivite milivoltla ölçülür. Elektrokardiyogramda 1 milivoltluk sinyal vertikal olarak 1 santimetreye denk gelecek şekilde kalibre edilmiştir. Buna göre 0.1 mV=1 mm= 1 küçük kare. Herhangi bir derivasyonda kaydedilen dalga formunun amplitüdü miyokardiyal kütleden, net depolarizasyon vektöründen, araya giren dokuların kalınlık ve özelliklerinden ve elektrotlarla kalp arasındaki mesafeden etkilenir. Ventriküler hipertrofisi olan bir hastanın görece daha fazla bir miyokardiyal kütlesi vardır ve yüksek amplitüdü dalgalar oluşturması daha olasıdır. Perikardiyal sıvı, pulmoner amfizem, obezite gibi durumlarda dalgaların amplitüdü azalır.

EKG'de defleksiyon (sapma)'un yönü elektrodun yerine ve elektriksel uyarının hareketine bağlıdır. Genel olarak, elektrotla aynı yönde olan elektriksel uyarı izoelektrik hatta göre pozitif defleksiyon oluştururken, elektriksel uyarı elektrottan

uzaklaşıyorsa negatif defleksiyon oluşturur. Depolarizasyon dalgası elektroda dik olduğunda izoelektrik hatla eş seviyede bir dalga oluşur.

6 göğüs derivasyonu (V1 den V6 ya) kalbin horizontal düzlemde gösterir. 6 tane bacak derivasyonu da (I, II, III, aVR, aVL, ve aVF) kalbin vertikal düzlemi hakkında bilgi verir. Standart bir EKG’de bu 12 derivasyondan gelen bilgi kombine edilir.

Derivasyonların kalp anatomisiyle ilişkisi şu şekildedir: II, III ve aVF derivasyonları kalbin inferior yüzeyini; V1’den V4’e kadar derivasyonlar kalbin anterior yüzeyini; I,aVL, V5, V6 kalbin lateral yüzeyini; V1 ve aVR sağ atriyumu gösterir.

2.6.1. P Dalgası

SA nod sağ atriyumun duvarında uzanır ve atriyal depolarizasyonu başlatır. Atriyal depolarizasyon EKG’de P dalgasını oluşturur. Atriyumlar 2 odacık olmasına rağmen elektriksel açıdan neredeyse tek bir odacık gibi davranırlar. Atriyumlar görece daha az kas kütlelerine sahiptirler ve tek, küçük bir P dalgası oluştururlar. P dalga amplitüdü nadiren iki buçuk küçük kare (0.25 mV) kadar olur. P dalgasının süresi 3 küçük kareden (0.12 sn) fazla olmamalıdır. Depolarizasyon dalgası aşağıya ve sola yayılır, böylece P dalgası derivasyonda I ve II’de pozitif defleksiyonda olurken, aVR’de tersine döner. Sinüs P dalgası genelde II ve V1 derivasyonunda görülür. Eğer bu derivasyonlarda P dalgası negatifse EKG yanlış bağlanmış olabilir (sağ ve sol kol elektrotları ters bağlanmış olabilir), dekstrokardi ya da anormal atriyal ritm olabilir.

V1’de P dalgası genelde bifaziktir. Sağ atriyum depolarizasyonu pozitif defleksiyon oluşturur sonrasında da sol atriyum depolarizasyonu negatif bir defleksiyon oluşturur. Geniş bir negatif defleksiyon (1 küçük kareden büyük) sol atriyum genişlemesine işaret eder.

Normal P dalgalarında özellikle göğüs derivasyonlarında hafif bir çentik görülebilir. Bifidi P dalgaları sağ ve sol atriyum depolarizasyonu arasındaki hafif asenkroniden kaynaklanır. P dalgasının pikiyle çentiğin piki arasındaki mesafe 1 mm

(0.04 sn)'den büyükse patolojiktir, mitral stenoz gibi sol atriyum anormallikleri yapan durumlarda görülür.

2.6.2. PR İntervali

P dalgasından sonra izoelektrik hatta kısa bir dönüş görülür, bu da “PR Segment”ini oluşturur. P dalgasının bitimiyle QRS kompleksinin başlangıcı arasındadır. Bu süre boyunca elektriksel uyarı AV nod aracılığıyla His demetlerine, liflerine ve Purkinje liflerine ulaşır.

PR intervali atriyal depolarizasyonun başlangıcıyla ventriküler depolarizasyonun başlangıcı arasındaki süredir, P dalgasının başlangıcıyla QRS kompleksinin ilk defleksiyonu arası olarak ölçülür. PR intervalinin kompleksinin süresi 3 ile 5 küçük karedir (0.12-0.20 sn). İletim sistemindeki anormallikler uyarının gecikmesine sebep olarak, PR intervalinin uzamasına neden olur.

2.6.3. QRS Kompleksi

QRS kompleksi ventriküler depolarizasyonu gösterir. QRS kompleksi en geniş olduğu derivasyonda ölçülür ve iki buçuk küçük kareden (0.10 sn) fazla olmamalıdır.

Ventriküler depolarizasyonda gecikme –dal bloğu gibi- anormal geniş QRS kompleksleri (≥ 0.12 sn) oluşmasına neden olur. Depolarizasyon dalgası, interventriküler septum ve His demetleri aracılığıyla yayılır ve ventriküler miyokardiyuma Purkinje lif ağıyla ulaşır. Septumun önce sol tarafı depolarize olur ve uyarı daha sonra sağa yayılır. V1 derivasyonu septumun sağını görür ve buraya gelen uyarı küçük pozitif defleksiyon (R dalgası) oluşturur. Septal depolarizasyonun dalgası kaydeden elektrottan uzaklaştıkça ilk defleksiyon negatif saptanır. Bu yüzden küçük “septal” Q dalgaları genelde lateral derivasyonlarda I, aVL, V5, V6’da görülür. Bu patolojik olmayan Q dalgalarının derinliği 2 küçük kareden, genişliği 1 küçük kareden küçük olmalı ve eşlik eden R dalgasının amplitüdünden %25 daha küçük olmalıdır.

Depolarizasyon dalgası, ventrikül apeksinin endokardiyumuna ulaşır ve daha sonra epikardiyuma ulaşır ve dışarıya doğru tüm yönlerde yayılır. Sağ ve sol

ventriküller farklı yönlerde elektriksel vektörler oluşturur ama sol ventrikül daha büyük kütleyle sahiptir ve EKG’de depolarizasyonu domine eder.

Göğüs derivasyonlarında, QRS morfolojisi depolarizasyon kuvvetlerinin derivasyona yaklaşım uzaklaşmasıyla değişir. Sol ventrikül duvarının serbest kısmının oluşturduğu kuvvetler baskın olup bu nedenle V1’de küçük R dalgasını geniş bir negatif defleksiyon (S dalgası) takip eder. Göğüs derivasyonlarındaki R dalgasının amplitüdü V1 derivasyonundan V6 derivasyonuna gittikçe artar, bununla birlikte S dalgasının derinliği azalır ve V6 da pozitif kompleks predominant hale gelir. Bu nedenle QRS kompleksi V1de negatifken V6’ya gittikçe ise pozitifleşir. QRS kompleksinin negatif ve pozitif dalgalarının birbirine yakın olduğu yerler geçiş zonu olarak adlandırılır ve bu derivasyonlar V3 ile V4’tür ama yaşla birlikte değişebilir.

R dalgasının yüksekliği değişkendir ve göğüs derivasyonları ilerledikçe R dalgasının yüksekliği de progresif olarak artar ama genelde V5 ve V6’da 27 mm’den küçüktür. Bununla birlikte V6’daki R dalgası V5’teki R dalgasından küçüktür çünkü V6 elektrodu yerleşim olarak sol ventriküle uzak kalır.

S dalgası sağ göğüs derivasyonlarında en derindir, göğüs derivasyonu prekordiyuma yaklaştıkça S dalgasının amplitüdü azalır ve bazen V5 ile V6’da görülmeyebilir. Normal bireylerde S dalgasının derinliği 30 mm’yi aşmaz ama genç erkek bireylerde S ve R dalgası 30 mm’den daha yüksek kaydedilebilir.

2.6.4. ST Segment

QRS kompleksi J noktasında ya da ST kesişiminde sonlanır. ST segment J noktasıyla T dalgasının başlangıcı arasında bulunur ve repolarizasyonun başlangıcı ile ventriküler depolarizasyonun bitişi arasındaki süreyi temsil eder. V1 ile V3 derivasyonları arasında S dalgası hızlıca yükselir ve T dalgasıyla birleşir, böylece J dalgası belirsizleşir ve ST segmenti değerlendirmek zorlaşır. Bu durum ST segmentinin yükselmesine sebep olur ve high take-off olarak adlandırılır (diğer adıyla benign erken repolarizasyon). Genç erkeklerde, atletlerde ve siyah ırk insanlarda görülebilir.

2.6.5. T Dalgası

Ventriküler repolarizasyon T dalgasını oluşturur. Normal T dalgası asimetriktir, ilk yarısı ikinci yarısına göre daha eğimlidir. T dalgası aVR’de ve DIII’te terstir. Ayrıca V1’de de ters olması yaygındır. Sadece V2’de ters olması patolojik olsa da diğer derivasyonlarda ters T varsa V2’de de görülebilir. 2 ya da daha fazla sağ göğüs derivasyonunda T negatifliği varsa bu durum “persistant juvenil patern” olarak adlandırılır ve siyah ırkta daha yaygındır. Asimetrik, ters T dalgaları genelde nonspesifik olsa da simetrik, ters T dalgaları miyokardiyal iskemiyi destekler. T dalgasının amplitüdü ile ilgili genel kabul gören bir kriter yoktur. En uzun dalgaları genelde V3 ile V4’te görülür. Uzun T dalgaları akut miyokardiyal iskemide ve hiperkalemide görülebilir.

2.6.6. QT İntervali

QT intervali QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan bölgeyi kapsar ve ventrikül depolarizasyonu ile repolarizasyonun tamamına karşılık gelir. Kalp hızı yavaşsa QT intervali uzar, bu yüzden QT intervali hesaplanırken kalp hızı gözönünde bulundurulmalıdır. QT intervali 0.35–0.45 sn aralığında olmalıdır, ve komşu iki R dalgası arasındaki mesafenin (R-R intervali) yarısından fazla olmamalıdır. QT intervali yaşla birlikte hafifçe artar ve kadınlarda erkeklere göre daha uzun olmaya meyillidir. Kalp hızına göre düzeltilmiş QT intervalinin (QTc) hesaplanması Bazett hesabıyla yapılır: $QTc = QT/\sqrt{R-R}$ (saniye). Belirgin U dalgaları kolaylıkla T dalgasıyla karıştırılabilir bu da QT intervalinin yanlışlıkla fazla hesaplanmasına sebep olabilir. Bu hatanın önüne geçmek için U dalgasının belirgin olmadığı aVL gibi derivasyonlardan kaçınmak gerekir.

2.6.7. U Dalgası

U dalgası T dalgasını takip eden küçük bir defleksiyondur. Genelde, aVR dışındaki derivasyonlarda pozitif defleksiyondadır ve V2 ve V4 derivasyonları arasında en belirgindir. U dalgası midmiyokardiyal (endokardiyum ile perikardiyum arasında) hücrelerin ve His-Purkinje sisteminin repolarizasyonu sonucu oluşur. Çoğu

EKG’de farkedilebilir bir U dalgası bulunmamaktadır. Belirgin U dalgaları atletlerde görülebilir; hipokalemi ve hiperkalemi ile ilişkili olabilir.



3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Dahiliye/Endokrinoloji Kliniğinde yapılan bu çalışmada Haziran 1996-Haziran 2021 arasında 26 yıl boyunca Dahiliye/Endokrinoloji polikliniğine başvuran Akromegali tanısı olan 185 hasta alındı. 185 hastadan tanı sırasındaki ve son muayene başvurularındaki güncel EKG'si olan 39 hasta alındı, diğer hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastaların bazal demografik özellikleri, klinik özellikleri ve ilaç kullanım durumları kayıt edildi. Hastalar yaş, cinsiyet, dm, ht, koroner arter hastalığı (kah), kronik böbrek yetmezliği (kbh) ve diğer hastalıklar açısından sorgulandı. Herhangi bir aritmi tanısı olan ya da kalp hızını etkileyebilecek ilaç kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların tümünde, tanı sırasındaki ve son muayene başvurularındaki BH, IGF-1, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum ve klor değerlerine bakıldı ve kaydedildi.

Hastaların tümüne, son muayene başvurularında 12 derivasyonlu EKG çekildi. Arşivde hastaların dosyaları taranarak tanı sırasında çekilmiş olan 12 derivasyonlu EKG'leri bulundu ve kaydedildi. Hastalarda tanı sırasındaki ve son muayene başvurularında bakılmış olan EKG'lerde kalp hızı, QT intervali ve düzeltilmiş QT intervali, Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc değerleri bir kardiyolog tarafından okunarak kaydedildi.

Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri:

- Tanıyla güncel başvuru arasındaki süreç 6 aydan kısa olanlar
- Aritmi (paroksizmal atriyal fibrilasyon, ventriküler taşikardi, ektopik atım, paroksizmal supraventriküler taşikardi, hasta sinüs sendromu, atriyal erken vurular ve ventriküler erken vurular) tanısı olanlar
- Beta blokör, kalsiyum kanal blokörü ve antiaritmikler gibi kalp hızını etkileyebilecek ilaç kullananlar
- Elektrolit bozukluğu olanlar

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Elektrokardiyografi

12 derivasyonlu standart EKG sistemi kullanıldı ve sonuçlar kaydedildi, EKG'ler supin pozisyonda, 50 mm/sn ve 10 mm/mV amplifikasyonda (CardiofaxV model 9320, Nihon Kohden) çekildi. QT intervali, QRS başlangıcıyla T dalgasının bazale döndüğü nokta arasındaki süre olarak tanımlandı ve DII derivasyonundan okundu. Düzeltilmiş QT intervalini (QTc) hesaplamak için Bazett formülü kullanıldı. QTc intervali Avrupa düzenleyici rehberine göre normal, sınırda ve uzamış olarak sınıflandırıldı. Erkekler için cutoff değerleri "430 ms(normal), 431-450 ms (sınırda) ve >450 ms (uzamış)", kadınlar için cutoff değerleri "450 ms (normal), 451-470 (sınırda) ve >470 (uzamış)" olarak alındı. Tp-e intervali, T dalgasının tepe noktası ile T dalgasının izoelektrik hatla birleşme noktası arasındaki süre ms olarak "tangent" yöntemiyle değerlendirildi. QT ve Tp-e intervalleri manuel olarak aynı hekim tarafından ölçüldü. Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları bu ölçümlerle yapıldı. Tp-e ölçümleri artifakt ve T dalgasının düz olması durumlarında yapılmadı.

3.3. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirge'sine uygun olarak düzenlenmiş olup çalışma protokolü için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu onayı (04.10.2021 tarihli ve 121/13 karar numarasıyla) alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm bireylerden aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

Tüm istatistiksel analizler JMP 14.0.1 yazılımı (SAS Institute, Cary, NC, USA) kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov Simirnov testi ile değerlendirildi. Parametrik niceliksel verilerin gösteriminde ortalama, standart sapma (SS); niteliksel verilerin gösteriminde ise olgu sayısı (n) ve yüzdeler dilim (%) kullanıldı. Parametrik verilerin analizinde Student t testi, non parametrik verilerin analizinde Mann Whitney

U, niteliksel verilerin analizinde pearson ki-kare testleri kullanılarak $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya toplam 39 Akromegali hastası (21 kadın (%54); ortalama yaş 49.10±10.46) alındı. Hastaların 19 (%48)'inde diyabetes mellitus tanısı, 14 (%35)'inde hipertansiyon, 2 (%5)'sinde koroner arter hastalığı, 2(%5)'sinde kronik böbrek hastalığı tanısı vardı. Hastaların ortanca hastalık süresi 8.32±7.19 yıldır. Hastaların 38 tanesine cerrahi yapılmıştı, 1'ine ise primer medikal tedavi verilmişti. Hastaların 8 (%20)'si oktreotid, 13 (%33)'ü lanreotid, 10 (%25)'u kabergolin alıyordu. RT alan hastaların sayısı ise 8 (%21) idi. Hastaların 31 (%79)'i remisyondayken bunların 16 (%41)'sı cerrahi remisyondaydı. Çalışma grubunun bazal karakteristik özellikleri tabloda gösterilmiştir.

Tablo 1: Hasta gruplarının bazal özellikleri

Parametreler	Ortalama±SD ya da n (%)
Hasta sayısı, n (%)	39
Kadın, n (%)	21 (54)
Ortalama yaş (yıl)	49.10±10.46
Hastalık süresi(yıl)	8.32±7.19
DM tanısı olan, n (%)	19 (48)
HT tanısı olan, n (%)	14 (35)
KBH tanısı olan, n (%)	2 (5)
KAH tanısı olan, n (%)	2 (5)
Oktreotid alan, n (%)	8 (20)
Lanreotid alan, n (%)	13 (31)
Kabergolin alan, n (%)	9 (22)
Cerrahi yapılan, n (%)	38 (98)
RT alan, n (%)	8 (21)
Cerrahi Remisyon, n (%)	16 (41)
Remisyon, n (%)	31 (79)

4.2. HASTALARIN TANI SIRASINDAKİ VE GÜNCEL BH VE IGF-1 DÜZEYLERİ

Hastaların tanı sırasındaki ve güncel IGF-1 ve BH değerleri karşılaştırıldı, BH (12.77 ± 13.17 'ye karşı 1.11 ± 1.57 , $p<.0001$) ve IGF-1 (843.73 ± 357.51 'e karşı 213.35 ± 100.88 , $p<.0001$) değerleri tedavi sonrası anlamlı düzeyde düşük saptandı.

Tablo 2: Hastaların tanı sırasındaki ve güncel BH ve IGF-1 düzeyleri

Parametreler	Tanı anındaki	Güncel	p değeri
BH, mcg/L	12.77 ± 13.17	1.11 ± 1.57	$<.0001$
IGF-1, ng/mL	843.73 ± 357.51	213.35 ± 100.88	$<.0001$

4.3. HASTALARIN TANI SIRASINDAKİ VE GÜNCEL BİYOKİMYASAL DEĞERLERİ

Hastaların tanı sırasındaki ve güncel, üre (26.15 ± 7.93 'e karşı 28.18 ± 8.1 , $p=0.625$), kreatinin (0.78 ± 0.13 'e karşı 0.76 ± 0.19 , $p=0.556$), sodyum (140.70 ± 2.85 'e karşı 141.05 ± 2.67 $p=0.155$), potasyum (4.33 ± 0.27 'ye karşı 4.50 ± 0.38 , $p=0.305$), kalsiyum (9.71 ± 0.46 'ya karşı 9.60 ± 0.38 , $p=0.534$), klor (104.40 ± 2.70 'ye karşı, 103.05 ± 3.33 , $p=0.166$) değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo 3: Hastaların tanı sırasındaki ve güncel biyokimyasal değerleri

Parametreler	Tanı anındaki	Güncel	p değeri
ÜRE mg/dL	26.15 ± 7.93	28.18 ± 8.1	0.625
KREATİNİN mg/dL	0.78 ± 0.13	0.76 ± 0.19	0.556
SODYUM, mEq/L	140.70 ± 2.85	141.05 ± 2.67	0.155
POTASYUM, mEq/L	4.33 ± 0.27	4.50 ± 0.38	0.305
KALSİYUM, mg/dL	9.71 ± 0.46	9.60 ± 0.38	0.534
KLOR, mmol/L	104.40 ± 2.70	103.05 ± 3.33	0.166

4.4. HASTALARIN TANI SIRASINDAKİ VE GÜNCEL EKG PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hastaların EKG parametrelerinde tanı sırasındaki ve güncel değerlerinin karşılaştırılmasına göre; nabız (80.21 ± 14.1 'e karşı 73.59 ± 12.96 , $p=0.0003$), QRS süresi (90.41 ± 10.38 'e karşı 87.36 ± 9.43 , $p=0.046$), Tp-e (78.97 ± 7.96 'e karşı 72.56 ± 10.12 , $p<0.001$), Tp-e/QTc oranı (0.20 ± 0.02 'e karşı 0.18 ± 0.03 , $p=0.0003$) güncel değerler istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır, Tp-e/QT oranı (0.21 ± 0.02 'e karşı 0.20 ± 0.03 , $p=0.849$), QT intervali (368.56 ± 28.0 'e karşı 370.74 ± 31.47 , $p=0.048$), QTc (403.56 ± 23.09 'a karşı 404.03 ± 30.03 , $p=0.921$) değerlerinde ise tanı sırasındaki ve güncel değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 4: Hastaların tanı sırasındaki ve güncel EKG parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Tanı anındaki	Güncel	P değeri
Nabız, bpm	80.21 ± 14.1	73.59 ± 12.96	0.0003
QT interval, ms	368.56 ± 27.96	372.44 ± 29.95	0.384
QTc intervali, ms	403.56 ± 23.09	404.03 ± 30.03	0.921
QRS süresi, ms	90.41 ± 10.38	87.36 ± 9.43	0.048
Tp-e, ms	78.97 ± 7.96	72.56 ± 10.12	<.0001
Tp-e/QT oranı	0.21 ± 0.02	0.20 ± 0.03	0.849
Tp-e/QTc oranı	0.20 ± 0.02	0.18 ± 0.03	0.0003

4.5. REMİSYONDAKİ HASTALARIN TANI SIRASINDAKİ VE GÜNCEL ELEKTROKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Remisyonundaki hastaların (n:31) EKG parametrelerinde tanı sırasındaki ve güncel değerlerinin karşılaştırılmasına göre; nabız (81.71 ± 15 'e karşı, 74.68 ± 14.09 , $p=0.001$), Tp-e (78.55 ± 8.48 'e karşı 72.26 ± 10.79 , $p=0.0003$) ve Tp-e/QTc (0.20 ± 0.02 'ye karşı 0.18 ± 0.03 , $p=0.0015$) değerlerinin yanısıra Tp-e/QT (0.22 ± 0.02 'e karşı 0.20 ± 0.03 , $p=0.0001$) değerinde de istatistiksel olarak anlamlı

azalma olduğu görüldü. Remisyondaki hastalarda da QT intervali (364.58 ± 28.01 'e karşı 370.74 ± 31.47 , $p=0.244$) ve QTc intervali (401.58 ± 24.55 ms'ye karşı 404.35 ± 32.11 , $p=0.613$)nde de anlamlı fark olmadığı görüldü.

Tablo 5: Remisyondaki hastalarda başlangıç ve güncel EKG parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Tanı anındaki	Güncel	P değeri
Nabız, bpm	81.71 ± 15	74.68 ± 14.09	0.001
QT interval, ms	364.58 ± 28.01	370.74 ± 31.47	0.244
QTc intervali, ms	401.58 ± 24.55	404.35 ± 32.11	0.613
QRS süresi, ms	90.52 ± 10.03	87.16 ± 10.16	0.046
Tp-e, ms	78.55 ± 8.48	72.26 ± 10.79	0.0003
Tp-e/QT oranı	0.22 ± 0.02	0.20 ± 0.03	0.0001
Tp-e/QTc oranı	0.20 ± 0.02	0.18 ± 0.03	0.0015

4.6. SRL ALAN HASTALAR ÇIKARILDIKTAN SONRA KALAN HASTALARIN TANI SIRASINDAKİ VE GÜNCEL EKOKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

SRL alan hastalar çıkarıldıktan sonra kalan hastaların EKG parametrelerinde tanı sırasındaki ve güncel değerlerinin karşılaştırılmasına göre; nabız (85.78 ± 15.94 'e karşı 76.83 ± 14.49 , $p=0.002$), Tp-e (79.17 ± 9.12 'ye karşı 72.22 ± 11.66 , $p=0.006$), Tp-e/QT (0.22 ± 0.03 'e karşı 0.20 ± 0.03 , $p=0.005$), Tp-e/QTc (0.19 ± 0.03 'e karşı 0.18 ± 0.03 , $p=0.015$) güncel değerlerde istatistiksel olarak anlamlı düşme görüldü. QT intervali (365.67 ± 30.92 'ye karşı 366.17 ± 33.09 , $p=0.934$), QTc intervali (409.39 ± 25.19 'a karşı 409.78 ± 31.41 , $p=0.958$) ve QRS süresi (87 ± 7.78 'e karşı 86 ± 8.90 , $p=0.657$) değerlerinde anlamlı gerileme saptanmadı.

Tablo 6: SRL alan hastalar çıkarıldıktan sonra kalan hastaların tanı sırasındaki ve güncel ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Tanı anındaki		Güncel		P
	Mean	SD	Mean	SD	
Nabız, bpm	85.78	15.94	76.83	14.49	0.002
QT interval, ms	365.67	30.92	366.17	33.09	0.934
QTc intervali, ms	409.39	25.19	409.78	31.41	0.958
QRS süresi, ms	87	7.78	86	8.90	0.657
Tp-e, ms	79.17	9.12	72.22	11.66	0.006
Tp-e/QT oranı	0.22	0.03	0.20	0.03	0.005
Tp-e/QTc oranı	0.19	0.03	0.18	0.03	0.015

4.7. IGF-1/BH DÜZEYLERİNDEKİ DEĞİŞİM VE ELEKTROKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELER ARASINDAKİ KORELASYON ANALİZİ

IGF-1 ve BH düzeylerindeki değişimle elektrokardiyografik parametreler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Tablo 7: IGF-1/BH düzeylerindeki değişim ve elektrokardiyografik parametreler arasındaki korelasyon analizi

Parametreler	IGF-1 Değişimi		BH Değişimi	
	r	p	r	p
Nabız, bpm	0.0927	0.6019	0.5312	0.0012
QT interval, ms	-0.1384	0.4349	0.2225	0.2060
QTc intervali, ms	-0.0666	0.7081	-0.0953	0.5917
QRS kompleksi, ms	0.1468	0.4073	-0.2898	0.0964
Tp-e, ms	0.2107	0.2317	-0.1859	0.2925
Tp-e/QT oranı	0.1887	0.2852	-0.0820	0.6446
Tp-e/QTc oranı	0.2831	0.1047	-0.2513	0.1516

4.8. YAŞ, HASTALIK SÜRESİ İLE ELEKTROKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELERİ ARASINDAKİ KORELASYON ANALİZİ

Yaş ve hastalık süresi ile elektrokardiyografik parametreler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Tablo 8: Yaş, hastalık süresi ile elektrokardiyografik parametreleri arasındaki korelasyon analizi

Parametreler	HASTALIK SÜRESİ		YAŞ	
	r	p	r	p
Nabız, bpm	0.0656	0.6913	-0.1637	0.3195
QT interval,ms	0.1676	0.3078	0.3144	0.0512
QTc intervali, ms	0.0558	0.7357	0.0308	0.8522
QRS kompleksi, ms	0.2643	0.1040	0.2678	0.0993
Tp-e, ms	-0.2482	0.1277	0.0236	0.8864
Tp-e/QT oranı	-0.4026	0.0110	-0.2015	0.2186
Tp-e/QTc oranı	-0.2761	0.0889	-0.0016	0.9922

5. TARTIŞMA

Akromegali, yüksek BH düzeyi ve bunun neden olduğu yüksek IGF-1 sonucu oluşan genelde (vakaların %98'i) BH sekrete eden bir adenomun neden olduğu kronik, sistemik bir hastalıktır (1,2). Kadın ve erkek eşit oranda etkilenir, hastalar genelde yaşamlarının dördüncü veya beşinci dekatlarında tanı alırlar. Bununla birlikte semptomların başlamasıyla hastalığa tanı konması arasında 5 ile 10 yıl arasında gecikme olmaktadır(3,4).Akromegali insidansı yapılan çalışmalarda yaklaşık olarak milyonda 3-4 olarak bildirilmiştir (4,5).

Akromegali tedavi edilmediği takdirde mortalite oranının sağlıklı popülasyona göre yüksek olduğu, mortalitedeki artıştan da kardiyovasküler hastalıkların sorumlu olduğu bir hastalıktır (186,187,188). Otopsi çalışmaları sol ventrikül hipertrofisi, fibrozis ve miyokard enfarktüsünün artmış sıklıkta olduğunu göstermektedir (189,190). Ek olarak, EKO'nun da dahil edildiği klinik çalışmalarda LVH ve diyastolik disfonksiyon sıklığının arttığı gösterilmiştir, bazı çalışmalarda kontrolsüz Akromegali'nin hastalarda sistolik disfonksiyon gelişmesine sebep olabileceği gösterilmiş, bu hastalarda valvüler hastalık ve aritmiler de tanımlanmıştır. Daha önce yapılan otopsi çalışmalarında Akromegali hastalarında fibrozis sıklığının yüksek olduğu gösterilmiştir, IGF-1 miyokard kalsiyum kanalları üzerine etkisiyle fibrozisten sorumludur. CMRI ile yapılan son çalışmalarda fibrozisi destekler bulgu bulunmasa da proaritmijenik senaryo muhtemeldir (190,191). Akromegali hastalarında görülen rekürren senkop ve ani kardiyak ölüm malign ventriküler taşiaritmiler ile ilişkili olabilir (192). Ek olarak Akromegali hastalarında kardiyak otonomik fonksiyonların bozulduğu da bildirilmiştir (193). Bu yüzden akromegali hastalarında kardiyak aritmilerle ilgili klinik prediktörleri belirlemek önemlidir. Son yapılan çalışmalarda artmış aritmi riski ile olabilecek bazı markerlar tanımlanmıştır; uzamış QT süresi ya da QT dispersiyonu, Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc, geç potansiyellerin sıklığında artış. Akromegali hastalarında aritmi riskinin değerlendirildiği birçok çalışma mevcut olup QT intervali, QT dispersiyonu gibi parametreler değerlendirilmiştir ama görece yeni parametrelerden olan Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Hastalarımızın tanı sırasındaki EKG'leriyle güncel EKG'lerini nabız, QT intervali, QTc, QRS süresi, Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc parametreleri üzerinden karşılaştırdık.

Çalışmamız, literatürde Akromegali hastalarında Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc parametrelerinin ilk defa incelendiği ve tedavi sonrası değerlerin tanı sırasındakiyle kıyaslandığı ilk çalışmadır. Çalışmamızın sonuçları, tedaviyle nabız, Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc, QRS süresi parametrelerinin anlamlı olarak gerilediğini göstermektedir.

QT intervalleri ve QT dispersiyonu ventriküler repolarizasyonu gösterir. Ventriküler repolarizasyon ventriküler aritmilerin gelişiminde önemli bir periyottur (194,195). Ventriküler repolarizasyon periyodunu değiştiren patolojik durumlar aritmi insidansını arttırarak morbidite ve mortalite artışa sebep olurlar (196,197). QT intervalleri özellikle QTc, klinik pratikte artmış kardiyovasküler riskle ilişkilendirilmiştir ve önemli prognostik bilgi sağladığı düşünülmektedir (198). Son yapılan çalışmalarda da QT intervalinde uzama ya da QT dispersiyonunda artış, geç potansiyellerin sıklığında artış Akromegali’de aritmi riskinin artmasıyla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise tanı sırasındaki EKG’lerdeki QT ve QTc intervaliyle tedavi sonrası güncel EKG’lerdeki QT ve QTc intervali arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Çalışmada QT intervalleri (368.56 ± 27.96 ’ya karşı 372.44 ± 29.95 , $p=0.384$)nda fark olmadığı, QTc intervali (403.56 ± 23.09 ms’ye karşı 404.03 ± 30.03 , $p=0.921$)’nde de anlamlı fark olmadığı görüldü. Aynı şekilde, sadece remisyondaki hastaların QT intervali (364.58 ± 28.01 ’e karşı 370.74 ± 31.47 , $p=0.244$)’nde anlamlı fark olmadığı, QTc intervali (401.58 ± 24.55 ms’ye karşı 404.35 ± 32.11 , $p=0.613$)’nde de anlamlı fark olmadığı görüldü.

Tp-e intervali, T dalgasının pik yaptığı noktayla bittiği nokta arasındaki süreyi ifade eder. Tp-e intervali ve Tp-e/QT oranı ventriküler repolarizasyonun dispersiyonunda artışını gösteren en önemli parametrelerdendir, aritmi tahmininde QTc ve bazı dispersiyonlardan daha üstündür (199,200). 2017’de yapılan bir metaanalizde uzamış Tp-e intervallerinin, malign ventriküler aritmi ya da ani kardiyak ölüm riskinin 1.14 kat artışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (201). Yazarlar, Tp-e intervalinin risk sınıflandırması aracı olarak çeşitli hasta gruplarının yanı sıra genel popülasyonda da kullanışlı olacağını belirtmişlerdir. Tp-e intervalinin ventriküler repolarizasyonun heterojenitesini değerlendirmede QT dispersiyonundan daha başarılı olduğu birçok çalışmayla gösterilmiştir, Tp-e apikobazal ve interventriküler dispersiyon da dahil kalbin tamamının dispersiyonunu yansıtır. QT ve Tp-e intervalleri vücut kitle indeksi (VKİ) ve kalp hızından etkilenirken, Tp-e/QT oranı bu

parametrelerden etkilenmez ve ventriküler aritmiyi öngörmeye daha sensitiftir (202,203). Tp-e intervali, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranlarındaki artış; artmış ventriküler repolarizasyon heterojenitesini göstererek, artan ventriküler aritmi prevalansının patofizyolojik mekanizmalarını aydınlatmaktadır. QT süresi miyokarddaki elektriksel heterojeniteyi göstermede en sık kullanılan non invaziv metodlardan biridir. Miyokardın farklı katmanlarından elde edilen 3 farklı hücre vardır, bu hücreler; endokardiyal, epikardiyal ve mid-miyokardiyal M hücreleri. Bu hücreler morfolojik olarak benzer olsa da farklı elektrofizyolojik karakteristiklere sahiptirler. Mid-miyokardiyal M hücreleri en uzun aksiyon potansiyeli süresine sahiptir. Repolarizasyon en erken epikardiyal hücrelerde tamamlanır. T dalgasının piki epikardiyal aksiyon potansiyelinin bitişini temsil ederken, T dalgasının bitişisi ise midmiyokardiyal aksiyon potansiyelini temsil eder. Böylece Tp-e intervali repolarizasyonun transmural dağılımını (transmural dispersion of repolarization=TDR) yansıtır (204). Lubinski ve ark. ilk defa QT uzunluğu olan hastalarda Tp-e'nin uzadığını göstermişlerdir. Sicouri ve Antzelevich (205) hayvan deneyleriyle ventriküler aritmogenezis ve Tp-e uzaması arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Tp-e uzamasının Brugada sendromu, uzun QT sendromu, hipertrofik kardiyomyopati, obstruktif uyku apnesinde ve miyokard enfarktüsü geçirip primer perkütan koroner müdahale yapılan hastalarda mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (206-209). Ek olarak, Tasolar ve ark. stabil koroner arter hastalığında kollateral akımın artmasıyla TDR'nin azaldığını göstermiştir (210). Bu koroner arter hastalığı sonucunda gelişen kardiyak iskeminin TDR'yi arttıran faktörlerden biri olduğunu göstermektedir. Biz de yaptığımız çalışmada hastaların tamamını değerlendirdiğimizde tanı sırasındaki Tp-e intervalini ve Tp-e/QTc oranlarını tedaviden sonraki güncel EKG'lerine kıyasla daha uzun saptadık. EKG'lerde Tp-e(78.97±7.96'e karşı 72.56±10.12, p<0.001)'de anlamlı düşüş olduğu, Tp-e/QT oranı(0.21±0.02'e karşı 0.20±0.03, p=0.849) anlamlı fark olmadığı, Tp-e/QTc oranı(0.20±0.02'e karşı 0.18±0.03, p=0.0003)'nda da anlamlı azalma olduğu saptanmıştır. Sadece remisyonunda olan hastaları değerlendirdiğimizde Tp-e(78.55±8,48'e karşı 72.26±10.79, p=0.003) ve Tp-e/QTc(0.20±0.02'e karşı 0.18±0.03, p=0.0015) değerlerinin yanısıra Tp-e/QT(0.22±0.02'e karşı 0.20±0.03, p=0.0001) değeri de anlamlı olarak gerilemiş bulundu. Hastaların tamamında tedavi sonrası, Tp-e ve Tp-e/QTc değerlerinde tanı sırasındaki değerlerine göre istatistiksel

olarak anlamlı gerileme saptadık. Remisyonda olan hastalarinsa Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerlerinde tanı değerlerine göre gerileme saptadık. Bu da tedaviyle aritmi riskinin gerilediğini göstermek açısından önemli bir bulgu oldu. Hastaların tamamına bakıldığında Tp-e/QT oranları arasında istatistiksel bir fark bulunmamasında, bu değer in kalp hızından etkilenmesi sorumlu olabilir, ya da remisyondaki hastalarda anlamlı çıkması nedeniyle aktif hastalara göre remisyondaki hastaların aritmi riskinin daha az olduğunun göstergesi kabul edilebilir.

Dural ve ark.nın 2014'te Akromegali hastalarında otonomik sinir sistemiyle ilgili yaptıkları çalışmada, Akromegali'de kardiyak otonomik sinir fonksiyonlarının bozulduğunu saptamışlardır (211). Yine sempatik sinir sisteminin fonksiyonunu değerlendirmek için yapılan bir çalışmada Akromegali hastalarının bazal nöradrenalin seviyelerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (212,213). Yapılan çalışmalarda sempatik sinir aktivitesinde artış, parasempatik sinir aktivitesinde azalmanın ventriküler aritmi ve ani ölüm riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (214). Yaptığımız çalışmada hastaların EKG'lerinde nabız (80.21 ± 14.1 'e karşı 73.59 ± 12.96 , ve $p=0.003$) anlamlı olarak düşme saptandı. Kalp hızının daha düşük saptanmasında tedaviyle birlikte kalbin otonom sinir sistemi fonksiyonunun toparladığı düşünülmüştür. Somatostatinin bradikardik etkisi gözönünde bulundurularak, SRL almayan hastaların nabızları tekrar değerlendirilmiştir. Somatostatin analoglarının (oktreotid, lanreotid, pasireotid) yan etkileri arasında bradikardi de bulunmaktadır. Birkaç vaka çalışmasında gastrointestinal kanama sonrası oktreotid başlanan taşikardik hastada, infüzyon sırasında önce bradikardi daha sonra av tam blok geliştiği bildirilmiştir (215,216,217). Oktreotid kan seviyesine göre, birçok farklı mekanizmaya bağlı olarak bradikardi ve kalp bloğu yapabilir. Yapılan bir çalışmada, kardiyovasküler etki subkutanöz oktreotid dozuyla ilişkili olabileceği bulunmuştur (218). İlacın kardiyovasküler etkisinin $50 \mu\text{g}/\text{sa}$ ve $100 \mu\text{g}/\text{sa}$ dozlarında gelişmesi düşük ihtimaldir (219,220), $250 \mu\text{g}/\text{sa}$ dozunda ise daha muhtemel ve daha sıktır (221). Somatostatin analogları asetikolin reseptörlerine direkt etki göstererek kalpte negatif kronotropik etki yapıyor olabilir. Ek olarak, vasküler direnci artırıp baroreseptörler üzerinden refleks bradikardi oluşturabilirler (222). Son olarak, somatostatin analogları; kalp hızını arttıran VIP (vazoaktif intestinal peptit)'i baskırlar. VIP'i inhibe ederek kalp hızını azaltıyor olabilirler (223). Somatostatin analoglarının bradikardi yapıcı etkileri

nedeniyle çalışma grubumuzda SRL alan hastaları hariç bırakıp, almayan hastaların elektrokardiyografik parametrelerini tekrar değerlendirdik. Bu grupta da tedavi sonrası nabızların, tanı sırasındaki nabızlara göre azaldığını saptadık. Nabızlar (85.78'e karşı 76.83, p:0.002) anlamlı azalmış bulundu. Bu da Akromegali'de bozulmuş otonomik sinir fonksiyonunun tedaviyle düzeldiğinin göstergelerinden olabilir. Yine SRL almayan hastaların Tp-e değerlerinde (79.17'ye karşı 72.22, p=0,006) anlamlı düşüş olduğu, Tp-e/QT oranı(0.22'ye karşı 0,20, p=0,005)'nda anlamlı düşüş olduğu, Tp-e/QTc oranı(0.19'a karşı 0.18, p=0,015)'nda anlamlı düşüş olduğu görüldü. Bu da tedavide SRL kullanımından bağımsız olarak tedaviyle Akromegali aritmi parametrelerinin gerilediğini ve tedaviyle aritmi riskinin azaldığını desteklemektedir.

QRS süresi ventriküler depolarizasyonu gösteren bir parametredir. Normal süre 60-100 msn kabul edilmekteyken 120 msn'den daha uzun QRS süresi "uzamış QRS" olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda uzamış QRS'in kalp yetmezlikli hastalarda artmış mortaliteyle ilişkili olduğu (224), başka bir çalışmada artmış ventriküler taşikardi riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (225). Son dönemde yapılan çalışmalarda QRS süresinin uzamasının nedeninin altta yatan miyokardiyal hastalık olabileceği; yaş, iskemi gibi risk faktörlerinin fibrozise yol açarak kalpte iletim anormalliklerine yol açtığı ve QRS süresinin uzamasında sorumlu olabileceği belirtilmiştir (226). Akromegali'de de kardiyak fibrozisi destekleyen birçok çalışma mevcuttur (224,225,226) ama QRS süreleriyle ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Osroz ve ark. 30 Akromegali hastasıyla 30 kişilik kontrol grubunu karşılaştırmış ve Akromegali hastalarında kalp hızı, PQ, QRS, QT ve dQT'de önemli bir farklılık saptamazken, atımdan atıma QT varyabilitesini daha yüksek saptamıştır. Bizim çalışmamızda, hastaların ortalama QRS sürelerinde (90.41±10.38'e karşı 87.36±9.43, p değeri:0.048) istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı.

QT ventriküler depolarizasyonla ventriküler repolarizasyon için olan süreyi gösterir. QT intervali kalp hızı arttıkça kısalır, kalp hızı azaldıkça uzar. QT intervali'nin uzaması Torsades de Points gibi ventriküler aritmilerin gelişim riskinin artmış olduğunu gösterir. Konjenital kısa QT sendromu da paroksizmal atriyal taşikardiler, ventriküler fibrilasyon ve ani ölüm riski açısından yüksek risklidir. Akromegali'de QRS süresiyle ilgili çalışmalar kısıtlı olup bizim çalışmamızdaki QT,

QTc ile ilgili sonuçlar Osroz ve ark.'nın yaptığı çalışmaya benzer bulundu. Çalışmamızda tanı anındaki EKG'lerle güncel EKG'ler arasında ortalama QT intervali (364.58 ± 28.01 'e karşı 370.74 ± 31.47 , $p=0.244$) ve QTc (401.58 ± 24.55 'e karşı 404.35 ± 32.11 , $p=0.613$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

1992'de Kahaly ve ark.'nın 32 Akromegali hastasıyla yaptıkları çalışmada yapısal kalp hastalığı olanlarda aritmi riskinin yüksek olduğu saptandı (hastaların %65'inde LVH mevcuttu.) (227). Bununla birlikte son yapılan güncel çalışmalarda, aritmilerin sonlanım noktaları gözlenmedi (228,229,230), ve bu çalışmalarda aritmi varlığı değerlendirilmekteydi (12 ya da 24 saatlik Holter kayıtları aracılığıyla) ve klinik olarak anlamlı aritmi gözlenmedi. Aynı şekilde, Comunello ve ark.'nın 47 Akromegali hastasını değerlendirdikleri çalışmada, kalp hızlarının ve kalp hızı varyabilitelerinin (HRV) arttığı saptandı ama 24 saatlik Holter kayıtlarında klinik olarak anlamlı aritmi saptanmadı (231). Yine yapılan bir çalışmada, 36 Akromegali hastasının 24 saatlik Holter kayıtları yapıldı ve CMRI ile yapısal kalp hastalıkları açısından korelasyonuna bakıldı (232). Diğer çalışmaya benzer olarak klinik olarak anlamlı ya da devam eden bir aritmi saptanmadı. Bizim çalışmamızda da hastaların tanı sırasındaki ve güncel EKG'lerinde klinik olarak anlamlı aritmi varlığı saptanmadı.

Akromegali'de kardiyak tutulumu etkileyen faktörlerden birisi de hastalık süresi, IGF-1/BH maruziyeti ve hastalığın aktifliğidir (233,234,235). Herrmann ve Maffei'nin ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda her ikisi de Akromegali hastalarında geç potansiyellerin sağlıklı kontrol grubuna göre %23 daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Herrmann'ın yaptığı çalışmada aktif Akromegali hastalarında geç potansiyel prevalansı %56 iken kür olmuş-remisyonundaki hastalarda oran yalnızca %6'dı. Hastalığın aktifliği yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve vücut kitle indeksinden bağımsızdı. Aksine, Maffei geç potansiyellerle hastalık süresi arasında ciddi korelasyon saptadı, hastalığın aktifliği ile ilgili ise bir korelasyon saptamadı. Hastalık süresi ile geç potansiyeller arasında korelasyon saptanmasında, hastalık süresi uzadıkça fibrozis gelişme sıklığının artması sorumlu olabilir. Yine Kahaly ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, Akromegali hastalarında kontrol grubuna göre ventriküler aritmilerin daha sık ve daha ciddi olduğunu saptamışlardır. Akromegali hastalarında oran %48 iken, kontrol grubunda %12'di. Sıklık hastalık süresi ve kardiyak hipertrofinin ciddiyetiyle korele saptandı. Akromegali hastalarında sol ventrikül

hipertrofisi gelişmesinde yaş, hipertansiyon varlığı, hastalık aktivitesi ve hastalık süresi potansiyel risk faktörüdür (236,237,238,239). Sol ventrikül dissenkronisi Akromegali hastalarında görülebilen durumlardandır. Bu kardiyak değişim, Akromegali'de kardiyovasküler hastalıkların tipik prediktörlerinden olan tanı yaşı, hastalık süresi ve kardiyak komplikasyonların varlığından bağımsız olarak gelişir. Bununla birlikte, kardiyak senkronizasyonu üzerine direkt hormon etkisi olduğu bunun da hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür (240,241-243). Yine yapılan bazı çalışmalarda, aktif Akromegalisi olan hastaların, sağlıklı gruba ve remisyondaki hasta grubuna kıyasla karotis intima kalınlığında artış olduğu saptanmıştır (244,245,246) hastalık aktivitesinin kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkisiyle ilgili önemli bir bulgudur. Bunun yanında bizim çalışmamızda, yaş ve hastalık süresiyle elektrokardiyografik parametreler arasında bir korelasyon saptanmadı.

Çalışmamızda; Akromegali'nin nadir bir hastalık olması nedeniyle çalışma grubundaki hasta sayısının az olması, tanı sırasındaki ventriküler aritmi parametrelerinin kıyaslanacağı bir kontrol grubunun olmaması gibi bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Akromegali hastalarında aritmi patogenezinin ve prevelansının saptanması ve tedavinin aritmi üzerine etkisini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuçta çalışmamızda; Akromegali hastalarının, tanı sırasındaki ventriküler aritmi parametrelerinin tedaviyle gerilediği gösterilmiş oldu. Ventriküler aritmi parametrelerindeki azalma aktif ve remisyondaki hastalarda benzerdir. Hastalar aktif olsa bile tanı anına göre IGF-1 düzeylerinde anlamlı azalma olması ile açıklanabilir. Akromegali hastalarında komplikasyonları değerlendirmek ve yönetmek önemli olduğundan, kolayca erişilebilen bir kardiyak tanı aracı olan EKG ile ventriküler aritmi öngördürücülerini tanımlama, Akromegali hastalarında olası kardiyak zarar konusunda farkındalığı arttırmada potansiyel olarak yararlı olabilir. Akromegalisi olan hastalarda aritmi patogenezinin aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Akromegali hastalarında ventriküler aritmi parametreleri tedaviyle anlamlı şekilde gerilemektedir.
2. Ventriküler aritmi parametrelerindeki azalma, aktif ve remisyonadaki hastalarla benzerdir. Hastalar aktif olsa bile tanı anına göre IGF-1 düzeylerinde anlamlı azalma olması ile açıklanabilir.
3. Değerlendirdiğimiz bu ventriküler aritmi parametreleri, Akromegali hastalarının ritmi riskinin değerlendirilmesinde kullanılabilir.



7. KAYNAKLAR

1. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(1):101–122, viii.
2. Acromegaly MS. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2558–2573.
3. Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Nabi Kanibir M, ReyesVidal CM, Freda PU. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(2):203–208.
4. Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LO, Laurberg P, Pedersen L, Dekkers OM, Sørensen HT, Jørgensen JO. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2016; 175(3):181–190.
5. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4268–4275.
6. Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira VS. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Endocrinol* (2019) 181(5):59–71. doi: 10.1530/EJE-19-0509.
7. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, Berchiolla P, Borraccino A, De Marinis L, Pivonello R, Grotoli S, Losa M, Cannavo S, Minuto F, Montini M, Bondanelli M, De Menis E, Martini C, Angeletti G, Velardo A, Peri A, Faustini-Fustini M, Tita P, Pigliaru F, Borretta G, Scaroni C, Bazzoni N, Bianchi A, Appetecchia M, Cavagnini F, Lombardi G, Ghigo E, Beck-Peccoz P, Colao A, Terzolo M; Italian Study Group of Acromegaly. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(2):189–198.
8. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, de los Monteros AL, Sosa E, Jervis P, Roldan P, Mendoza V, Lopez-Felix B, Guinto G. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4438–4446.
9. dos Santos Silva CM, Gottlieb I, Volschan I, Kasuki L, Warszawski L, Balarini Lima GA, Xavier SS, Pedrosa RC, Neto LV, Gadelha MR. Low frequency of cardiomyopathy using cardiac magnetic resonance imaging in an acromegaly contemporary cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4447–4455.
10. Colao A, Vandeva S, Pivonello R, Grasso LF, Nachev E, Auriemma RS, Kalinov K, Zacharieva S. Could different treatment approaches in acromegaly influence life expectancy? A comparative study between Bulgaria and Campania (Italy). *Eur J Endocrinol.* 2014;171(2):263–273.

11. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA; Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11): 3933–3951.
12. Maione L, Brue T, Beckers A, Delemer B, Petrossians P, Borson-Chazot F, Chabre O, François P, Bertherat J, Cortet-Rudelli C, Chanson P; French Acromegaly Registry Group. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(5):645–655.
13. Maffei P, Dassi F, Wennberg A, Parolin M, Vettor R (2019) The Endothelium in Acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne)* 24(10):437. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00437>.
14. Parolin M, Dassi F, Martini C, Mioni R, Russo L, Fallo F, Rossato M, Vettor R, Maffei P, Pagano C (2018) Preclinical markers of atherosclerosis in acromegaly: a systematic review and metaanalysis. *Pituitary* 21(6):653–662. <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0911-5>.
15. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, Galdiero M, Colao A (2017) Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary* 20:46–62.
16. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M (2019) Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: an update. *Endocr Rev* 40(1):268–332. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00115>.
17. Lie JT. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J* (1980) 100:41–52. doi: 10.1016/0002-8703 (80)90277-x.
18. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. *Endocr Rev* (2004) 25(1):102–52. doi: 10.1210/er.2002-0022.
19. Hoskuldsdottir, G. T., Fjalldal, S. B. & Sigurjonsdottir, H. A. The incidence and prevalence of acromegaly, a nationwide study from 1955 through 2013. *Pituitary* 18, 803–807 (2015).
20. Gruppeta, M., Mercieca, C. & Vassallo, J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary* 16, 545–553 (2013).
21. Daly, A. F. et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91, 4769–4775 (2006).
22. Chen, C. J. et al. Microsurgical versus endoscopic transsphenoidal resection for acromegaly: a systematic review of outcomes and complications. *Acta Neurochir. (Wien)* 159, 2193–2207 (2017).
23. Antunes, X. et al. Predictors of surgical outcome and early criteria of remission in acromegaly. *Endocrine* 60, 415–422 (2018).

24. Esposito, D. et al. Decreasing mortality and changes in treatment patterns in patients with acromegaly from a nationwide study. *Eur. J. Endocrinol.* 178, 459–469 (2018).
25. Katznelson, L. et al. Acromegaly: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, 3933–3951 (2014).
26. Delhougne, B. et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80, 3223–3226 (1995).
27. Clemmons, D. R. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin. Chem.* 57, 555–559 (2011).
28. Bidlingmaier, M. et al. Reference intervals for insulinlike growth factor-1 (IGF-I) from birth to senescence: results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-I immunoassay conforming to recent international recommendations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, 1712–1721 (2014).
29. Chanson, P. et al. Reference values for IGF-I serum concentrations: comparison of six immunoassays. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 101, 3450–3458 (2016).
30. Ribeiro-Oliveira, A. Jr & Barkan, A. The changing face of acromegaly—advances in diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 8, 605–611 (2012).
31. Freda, P. U., Reyes, C. M., Nuruzzaman, A. T., Sundeen, R. E. & Bruce, J. N. Basal and glucosesuppressed GH levels less than 1 microg/L in newly diagnosed acromegaly. *Pituitary* 6, 175–180 (2003).
32. Dimaraki, E. V., Jaffe, C. A., DeMott-Friberg, R., Chandler, W. F. & Barkan, A. L. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 3537–3542 (2002).
33. Ribeiro-Oliveira, A. Jr., Faje, A. T. & Barkan, A. L. Limited utility of oral glucose tolerance test in biochemically active acromegaly. *Eur. J. Endocrinol.* 164, 17–22 (2011).
34. Arafat, A. M. et al. Growth hormone response during oral glucose tolerance test: the impact of assay method on the estimation of reference values in patients with acromegaly and in healthy controls, and the role of gender, age, and body mass index. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 1254–1262 (2008).
35. Carmichael, J. D., Bonert, V. S., Mirocha, J. M. & Melmed, S. The utility of oral glucose tolerance testing for diagnosis and assessment of treatment outcomes in 166 patients with acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 523–527 (2009).
36. Trivellin, G. et al. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. *N. Engl. J. Med.* 371, 2363–2374 (2014).

37. Beckers, A. et al. X-Linked acrogigantism syndrome: clinical profile and therapeutic responses. *Endocr. Relat. Cancer* 22, 353–367 (2015).
38. Lecoq, A. L., Kamenicky, P., Guiochon-Mantel, A. & Chanson, P. Genetic mutations in sporadic pituitary adenomas—what to screen for? *Nat. Rev. Endocrinol.* 11, 43–54 (2015).
39. Potorac, I. et al. Pituitary MRI characteristics in 297 acromegaly patients based on T2-weighted sequences. *Endocr. Relat. Cancer* 22, 169–177 (2015).
40. Knosp, E., Steiner, E., Kitz, K. & Matula, C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery* 33, 610–617; discussion 617–618 (1993).
41. Micko, A. S., Wohrer, A., Wolfsberger, S. & Knosp, E. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *J. Neurosurg.* 122, 803–811 (2015).
42. Rosario, P. W. & Calsolari, M. R. Screening for acromegaly in adult patients not reporting enlargement of the extremities, but with arterial hypertension associated with another comorbidity of the disease. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 58, 807–811 (2014).
43. Cuevas-Ramos, D. et al. A structural and functional acromegaly classification. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, 122–131 (2015).
44. Lloyd, R. V., Osamura, R. Y., Kloppel, G. & Rosai, J. (eds) *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*. 4th edn (IARC, Paris, 2017).
45. Raverot, G. et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur. J. Endocrinol.* 178, G1–G24 (2018).
46. Frara, S., Maffezzoni, F., Mazziotti, G. & Giustina, A. The modern criteria for medical management of acromegaly. *Prog. Mol. Biol. Transl Sci.* 138, 63–83 (2016).
47. Melmed, S. et al. A consensus statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat. Rev. Endocrinol.* 14, 552–561 (2018).
48. Colao, A. et al. First-line therapy of acromegaly: a statement of the A.L.I.C.E. (Acromegaly primary medical treatment Learning and Improvement with Continuous Medical Education) Study Group. *J. Endocrinol. Invest.* 29, 1017–1020 (2006).
49. Colao, A. et al. Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82, 518–523 (1997).
50. Sandret, L., Maison, P. & Chanson, P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96, 1327–1335 (2011).

51. Giustina, A. et al. Use of pegvisomant in acromegaly. An Italian Society of Endocrinology guideline. *J. Endocrinol. Invest.* 37, 1017–1030 (2014).
52. Gadelha, M. R. et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2, 875–884 (2014).
53. Colao, A. et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, 791–799 (2014).
54. Sacc`a L, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. *Endocr Rev.* 1994;15(5):555–573.
55. Mertani HC, Delehay-Zervas MC, Martini JF, Postel-Vinay MC, Morel G. Localization of growth hormone receptor messenger RNA in human tissues. *Endocrine.* 1995;3(2):135–142.
56. Sabatino L, Gliozheni E, Molinaro S, Bonotti A, Azzolina S, Popoff G, Carpi A, Iervasi G. Thyroid hormone receptor and IGF1/IGFR systems: possible relations in the human heart. *Biomed Pharmacother.* 2007;61(8):457–462.
57. Isgaard J, Arcopinto M, Karason K, Cittadini A. GH and the cardiovascular system: an update on a topic at heart. *Endocrine.* 2015;48(1):25–35.
58. Toyozaki T, Hiroe M, Hasumi M, Horie T, Hosoda S, Tsushima T, Sekiguchi M. Insulin-like growth factor I receptors in human cardiac myocytes and their relation to myocardial hypertrophy. *Jpn Circ J.* 1993; 57(12):1120–1127.
59. Ito H, Hiroe M, Hirata Y, Tsujino M, Adachi S, Shichiri M, Koike A, Nogami A, Marumo F. Insulinlike growth factor-I induces hypertrophy with enhanced expression of muscle specific genes in cultured rat cardiomyocytes. *Circulation.* 1993;87(5):1715–1721.
60. Donath MY, Zapf J, Eppenberger-Eberhardt M, Froesch ER, Eppenberger HM. Insulin-like growth factor I stimulates myofibril development and decreases smooth muscle alpha-actin of adult cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91(5): 1686–1690.
61. Donath MY, Gosteli-Peter MA, Hauri C, Froesch ER, Zapf J. Insulin-like growth factor-I stimulates myofibrillar genes and modulates atrial natriuretic factor mRNA in rat heart. *Eur J Endocrinol.* 1997; 137(3):309–315.
62. Tanaka N, Ryoike T, Hongo M, Mao L, Rockman HA, Clark RG, Ross J Jr. Effects of growth hormone and IGF-I on cardiac hypertrophy and gene expression in mice. *Am J Physiol.* 1998;275(2 Pt 2):H393–H399.
63. Vetter U, Kupferschmid C, Lang D, Pentz S. Insulinlike growth factors and insulin increase the contractility of neonatal rat cardiocytes in vitro. *Basic Res Cardiol.* 1988;83(6):647–654.

64. Santos DP, Okoshi K, Moreira VO, Seiva FR, Almeida FL, Padovani CR, Carvalho RF, Okoshi MP, Cicogna AC, Castro AV, Pai-Silva MD. Growth hormone attenuates skeletal muscle changes in experimental chronic heart failure. *Growth Horm IGF Res.* 2010; 20(2):149–155.
65. Cittadini A, Ishiguro Y, Stromer H, Spindler M, Moses AC, Clark R, Douglas PS, Ingwall JS, Morgan JP. Insulin-like growth factor-1 but not growth hormone augments mammalian myocardial contractility by sensitizing the myofilament to Ca²⁺ through a wortmannin-sensitive pathway: studies in rat and ferret isolated muscles. *Circ Res.* 1998; 83(1):50–59.
66. von Lewinski D, Voss K, Hulsmann S, Köppler H, Pieske B. Insulin-like growth factor-1 exerts Ca²⁺-dependent positive inotropic effects in failing human myocardium. *Circ Res.* 2003; 92(2):169–176.
67. Kinugawa S, Tsutsui H, Ide T, Nakamura R, Arimura K, Egashira K, Takeshita A. Positive inotropic effect of insulin-like growth factor-1 on normal and failing cardiac myocytes. *Cardiovasc Res.* 1999;43(1): 157–164.
68. Stromer H, Cittadini A, Douglas PS, Morgan JP. Exogenously administered growth hormone and insulin-like growth factor-I alter intracellular Ca²⁺ handling and enhance cardiac performance. In vitro evaluation in the isolated isovolumic bufferperfused rat heart. *Circ Res.* 1996;79(2):227–236.
69. Tajima M, Weinberg EO, Bartunek J, Jin H, Yang R, Paoni NF, Lorell BH. Treatment with growth hormone enhances contractile reserve and intracellular calcium transients in myocytes from rats with postinfarction heart failure. *Circulation.* 1999;99(1):127–134.
70. Buerke M, Murohara T, Skurk C, Nuss C, Tomaselli K, Lefler AM. Cardioprotective effect of insulin-like growth factor I in myocardial ischemia followed by reperfusion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92(17): 8031–8035.
71. Li Q, Li B, Wang X, Leri A, Jana KP, Liu Y, Kajstura J, Baserga R, Anversa P. Overexpression of insulin-like growth factor-1 in mice protects from myocyte death after infarction, attenuating ventricular dilation, wall stress, and cardiac hypertrophy. *J Clin Invest.* 1997;100(8):1991–1999.
72. Tsukahara H, Gordienko DV, Tonshoff B, Gelato MC, Goligorsky MS. Direct demonstration of insulin-like growth factor-I-induced nitric oxide production by endothelial cells. *Kidney Int.* 1994; 45(2):598–604.
73. Muniyappa R, Walsh MF, Rangi JS, Zayas RM, Standley PR, Ram JL, Sowers JR. Insulin like growth factor 1 increases vascular smooth muscle nitric oxide production. *Life Sci.* 1997;61(9):925–931.
74. Walsh MF, Barazi M, Pete G, Muniyappa R, Dunbar JC, Sowers JR. Insulin-like growth factor I diminishes in vivo and in vitro vascular contractility: role of vascular nitric oxide. *Endocrinology.* 1996;137(5): 1798–1803.

75. Hirschberg R, Kopple JD. Evidence that insulin-like growth factor I increases renal plasma flow and glomerular filtration rate in fasted rats. *J Clin Invest.* 1989;83(1):326–330.
76. Haylor J, Singh I, el Nahas AM. Nitric oxide synthesis inhibitor prevents vasodilation by insulin-like growth factor I. *Kidney Int.* 1991;39(2):333–335.
77. Hasdai D, Rizza RA, Holmes DR Jr, Richardson DM, Cohen P, Lerman A. Insulin and insulin-like growth factor-I cause coronary vasorelaxation in vitro. *Hypertension.* 1998;32(2):228–234.
78. Donath MY, Sutsch G, Yan XW, Piva B, Brunner HP, Glatz Y, Zapf J, Follath F, Froesch ER, Kiowski W. Acute cardiovascular effects of insulin-like growth factor I in patients with chronic heart failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(9):3177–3183.
79. Napoli R, Guardasole V, Angelini V, D'Amico F, Zarra E, Matarazzo M, Sacc`a L. Acute effects of growth hormone on vascular function in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2817–2820.
80. Xu XP, Best PM (1990) Increase in T-type calcium current in atrial myocytes from adult rats with growth hormone-secreting tumors. *Proc Natl Acad Sci* 87(12):4655–4659
81. Xu XP, Best PM (1991) Decreased transient outward K⁺ current in ventricular myocytes from acromegalic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 260(3):H935–H942.
82. Guo WE, Kada KE, Kamiya KA, Toyama JU (1997) IGF-I regulates K⁽⁺⁾-channel expression of cultured neonatal rat ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 272(6):H2599–H2606.
83. Cittadini A, Ishiguro Y, Strömer H, Spindler M, Moses AC, Clark R, Douglas PS, Ingwall JS, Morgan JP (1998) Insulinlike growth factor-1 but not growth hormone augments mammalian myocardial contractility by sensitizing the myofilament to Ca²⁺ through a wortmannin-sensitive pathway: studies in rat and ferret isolated muscles. *Circ Res* 83(1):50–59.
84. Strömer H, Cittadini A, Douglas PS, Morgan JP (1996) Exogenously administered growth hormone and insulin-like growth factor-I alter intracellular Ca²⁺ handling and enhance cardiac performance. In vitro evaluation in the isolated isovolumic buffer-perfused rat heart. *Circ Res* 79(2):227–236.
85. von Lewinski D, Voss K, Hülsmann S, Kögler H, Pieske B (2003) Insulin-like growth factor-1 exerts Ca²⁺-dependent positive inotropic effects in failing human myocardium. *Circ Res* 92(2):169–176.
86. Solem ML, Thomas AP (1998) Modulation of cardiac Ca²⁺ channels by IGF1. *Biochem Biophys Res Commun* 252(1):151–155.
87. Ren J, Walsh MF, Hamaty M, Sowers JR, Brown RA (1998) Altered inotropic response to IGF-I in diabetic rat heart: influence of intracellular Ca²⁺ and NO. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 275(3):H823–H830.

88. Kahaly G, Olshausen KV, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Boor S, Beyer J, Meyer J (1992) Arrhythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J* 13:51–56.
89. Vitale G, Pivonello R, Lombardi G, Colao A (2004) Cardiac abnormalities in acromegaly. *Treat Endocrinol* 3(5):309–318.
90. Maturri L, Varesi C, Nappo A, Cuttin MS, Rossi L (1998) Sudden cardiac death in acromegaly. Anatomopathological observation of a case. *Minerva Med* 89(7–8):287–291.
91. Yokota F, Arima H, Hirano M, Uchikawa T, Inden Y, Nagatani T, Oiso Y (2010) Normalisation of plasma growth hormone levels improved cardiac dysfunction due to acromegalic cardiomyopathy with severe fibrosis. *Case Rep* 2010:1220092559.
92. Rossi L, Thiene G, Caregato L, Giordano R, Lauro S (1977) Dysrhythmias and sudden death in acromegalic heart disease. *Clinicopathol Study Chest* 72:495–498.
93. Ramos-Leví AM, Marazuela M (2017) Cardiovascular comorbidities in acromegaly: an update on their diagnosis and management. *Endocrine* 55(2):346–359.
94. Lown B, Wolf M (1971) Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 44:130–142.
95. Rodrigues EA, Caruana MP, Lahiri A, Nabarro JD, Jacobs HS, Raftery EB (1989) Subclinical cardiac dysfunction in acromegaly evidence for a specific disease of heart muscle. *Br Heart J* 62:185–194.
96. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G (2001) Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol* 54(2):137–154.
97. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G (2004) Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endoc Rev* 25(1):102–152.
98. Warszawski L, Kasuki L, Sá R, Dos Santos Silva CM, Volschan I, Gottlieb I, Pedrosa RC, Gadelha MR (2016) Low frequency of cardiac arrhythmias and lack of structural heart disease in medically-naïve acromegaly patients: a prospective study at baseline and after 1 year of somatostatin analogs treatment. *Pituitary* 19(6):582–589.
99. Arias MA, Pachon M, Rodriguez-Padial L (2011) Ventricular tachycardia in acromegaly [16]. *Rev Port Cardiol* 30(02):223–226.
100. Viani S, Zucchelli G, Paperini L, Soldati E, Segreti L, Di Cori A, Menichetti F, Coluccia G, Andreini D, Branchitta G, Bongiorno MG (2016) Subcutaneous Implantable Defibrillator in an acromegalic pregnant woman for secondary prevention of sudden cardiac death: When (2) technologies save (2) lives. *Int J Cardiol* 15(223):313.
101. Tan TT, Gangaram HB, Yusoff K, Khalid BA (1992) Third degree heart block in acromegaly. *Postgrad Med J* 68(799):389.

102. An Z, He YQ, Liu GH, Ge LL, Zhang WQ (2015) Malignant ventricular tachycardia in acromegaly: a case report. *Sao Paulo Med J* 133(1):55–59.
103. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M (2019) Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: an update. *Endocr Rev* 40(1):268–332. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00115>.
104. Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira VS (2018) Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 179(1):59–71.
105. Cryer PE (1975) Plasma norepinephrine and epinephrine in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 41(3):542–545.
106. Van Loon GR (1979) Abnormal plasma catecholamine responses in acromegalics. *J Clin Endocrinol Metab* 48(5):784–789.
107. Rozenberg I, Manchon P, Sabatier C, Hazard J, Lhoste F (1985) Effects of thyrotrophin-releasing hormone on plasma catecholamine levels in acromegalics. *Acta Endocrinol* 109(1):19–24.
108. Bondanelli M, Ambrosio MR, Franceschetti P, Margutti A, Trasforini G, Degli Uberti EC (1999) Diurnal rhythm of plasma catecholamines in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 84(7):2458–2467.
109. Andersson IJ, Barlund A, Nyström HC, Olsson B, Skött O, Mobini R, Johansson M, Bergström G (2004) Reduced sympathetic responsiveness as well as plasma and tissue noradrenaline concentration in growth hormone transgenic mice. *Acta Physiol Scand* 182(4):369–378.
110. Vanoli E, Schwartz PJ (1990) Sympathetic–parasympathetic interaction and sudden death. *Basic Res Cardiol* 85(Suppl 1):305–321.
111. Kamath MV, Fallen EL (1993) Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Crit Rev Biomed Eng* 21:245–311.
112. Malik M, Camm AJ (1994) Heart rate variability and clinical cardiology. *Br Heart J* 71:3–6.
113. Comunello A, Dassie F, Martini C, De Carlo E, Mioni R, Battocchio M, Paoletta A, Fallo F, Vettor R, Maffei P (2015) Heart rate variability is reduced in acromegaly patients and improved by treatment with somatostatin analogues. *Pituitary* 18:525–534.
114. Resmini E, Casu M, Patrone V et al (2006) Sympathovagal imbalance in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 91:115–120.
115. Chemla D, Attal P, Maione L, Veyer AS, Mroue G, Baud D, Chanson P (2014) Impact of successful treatment of acromegaly on overnight heart rate variability and sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab* 99(8):2925–2931.

116. Guilleminault C, Poyares D, Rosa A, Huang YS (2005) Heart rate variability, sympathetic and vagal balance and EEG arousals in upper airway resistance and mild obstructive sleep apnea syndromes. *Sleep Med* 6:451–457.
117. Zhu K, Chemla D, Roisman G, Mao W, Bazizi S, Lefevre A, Escourrou P (2012) Overnight heart rate variability in patients with obstructive sleep apnoea: a time and frequency domain study. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 39(11):901–908.
118. Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol* 105:731–738. <https://doi.org/10.1007/s00421-008-0955-8>.
119. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS (1999) Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 341(18):1351–1357.
120. Dural M, Kabakci G, Cinar N et al (2014) Assessment of cardiac autonomic functions by heart rate recovery, heart rate variability and QT dynamicity parameters in patients with acromegaly. *Pituitary* 17:163–170.
121. Maffei P, Martini C, Milanesi A, Corfini A, Mioni R, de Carlo E, Menegazzo C, Scanarini M, Vettor R, Federspil G, Sicolo N (2005) Late potentials and ventricular arrhythmias in acromegaly. *Int J Cardiol* 104(2):197–203.
122. Breithardt G, Cain ML, EL-Sherif N, Flowers NC, Hombach V, Janse M et al (1991) Standards of analysis of ventricular late potentials using high-resolution signal-averaged electrocardiography. *J Am Coll Cardiol* 17:999–1006.
123. Kulakowski P, Counihan PJ, Camm AJ, McKenna WJ (1993) The value of time and frequency domain, and spectral temporal mapping analysis of the signal-averaged electrocardiogram in identification of patients with hypertrophic cardiomyopathy at increased risk of sudden death. *Eur Heart J* 14:941–950.
124. Simson MB (1992) Noninvasive identification of patients at high risk for sudden cardiac death. Signal-averaged electrocardiography. *Circulation* 85(Supplement I):145–151.
125. Herrmann BL, Bruch C, Saller B, Ferdin S, Dages N, Ose C, Erbel R, Mann K (2001) Occurrence of ventricular late potentials in patients with active acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 55(2):201–207.
126. Bader H, Garrigue S, Lafitte S, Reuter S, Jaïs P, Haïssaguerre M, Bonnet J, Clementy J, Roudaut R (2004) Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 43(2):248–256.
127. Yu CM, Zhang Q, Fung JW, Chan HC, Chan YS, Yip GW, Kong SL, Lin H, Zhang Y, Sanderson JE (2005) A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol* 45(5):677–684.

128. Kırış A, Erem C, Turan OE, Civan N, Kırış G, Nuhoglu I, Ilter A, Ersöz HO, Mm K (2013) Left ventricular synchronicity is impaired in patients with active acromegaly. *Endocrine* 44(1):200–206. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9859-9>.
129. Park SM, Kim YH, Choi JI, Pak HN, Kim YH, Shim WJ (2010) Left atrial electromechanical conduction time can predict sixmonth maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion in persistent atrial fibrillation by Doppler tissue echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 23(3):309–314.
130. Yayla Ç, Canpolat U, Şahinarslan A, Özkan Ç, Altinova AE, Yayla KG, Akboğa MK, Eyiol A, Boyacı B (2015) The assessment of atrial electromechanical delay in patients with acromegaly. *Can J Cardiol* 31(8):1012–1018.
131. Day CP, McComb JM, Campbell RW (1990) QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Heart* 63(6):342–344.
132. Unbol M, Eryilmaz U, Guney E, Ture M, Akgullu C (2013) QT dispersion in patients with acromegaly. *Endocrine* 43(2):419–423.
133. Mohamed AL, Yusoff K, Muttalif AR, Khalid BA (1999) Markers of ventricular tachyarrhythmias in patients with acromegaly. *Med J Malaysia* 54(3):338–345.
134. Orosz A, Csajbók É, Czékus C, Gavallér H, Magony S, Valkusz Z, Várkonyi TT, Nemes A, Baczkó I, Forster T, Wittmann T (2015) Increased short-term beat-to-beat variability of QT interval in patients with acromegaly. *PLoS ONE* 10(4):e0125639.
135. Powlson AS, Gurnell M. Cardiovascular Disease and Sleep-Disordered Breathing in Acromegaly. *Neuroendocrinology* (2016) 103(1):75–85. doi: 10.1159/000438903.
136. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Cardiovascular comorbidities in acromegaly: an update on their diagnosis and management. *Endocrine* (2017) 55(2):346–59. doi: 10.1007/s12020 016-1191-3.
137. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary* (2017) 20:46–62. doi: 10.1007/s11102-017-0797-7.
138. Lombardi G, Colao A, Marzullo P, Biondi B, Palmieri E, Fazio S, et al. Improvement of left ventricular hypertrophy and arrhythmias after lanreotide-induced GH and IGF-I decrease in acromegaly. A prospective multi-center study. *J Endocrinol Invest* (2002) 25:971–6. doi: 10.1007/BF03344070.
139. Bogazzi F, Di Bello V, Palagi C, Donne MG, Di Cori A, Gavioli S, et al. Improvement of intrinsic myocardial contractility and cardiac fibrosis degree in acromegalic patients treated with somatostatin analogues: a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* (2005) 62:590–6. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02265.x.

140. Casini AF, Araujo PB, Fontes R, Xavier SS, Gadelha MR. Cardiac morphology and performance alterations and analysis of determinant factors of left ventricular hypertrophy in 40 patients with acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metabol* (2006) 50:82–90. doi:10.1590/s0004-27302006000100012.
141. Pivonello R, Galderisi M, Auriemma RS, De Martino MC, Galdiero M, Ciccarelli A, et al. Treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac structure and performance. *J Clin Endocrinol Metab* (2007) 92(2):476–82. doi:10.1210/jc.2006-1587.
142. Bogazzi F, Lombardi M, Strata E, Aquaro G, Di Bello V, Cosci C, et al. High prevalence of cardiac hypertrophy without detectable signs of fibrosis in patients with untreated active acromegaly: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Clin Endocrinol (Oxf)* (2008) 68:361–8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03047.x.
143. De Marinis L, Bianchi A, Mazziotti G, Mettimano M, Milardi D, Fusco A, et al. The long-term cardiovascular outcome of different GH-lowering treatments in acromegaly. *Pituitary* (2008) 11:13–20. doi: 10.1007/s11102-007-0062-6.
144. Colao A, Pivonello R, Grasso LF, Auriemma RS, Galdiero M, Savastano S, et al. Determinants of cardiac disease in newly diagnosed patients with acromegaly: results of a 10 years survey study. *Eur J Endocrinol* (2011) 165(5):713–21. doi: 10.1530/EJE-11-0408.
145. Jayasena CN, Comninou AN, Clarke H, Donaldson M, Meeran K, Dhillon WS. The effects of long-term growth hormone and insulin-like growth factor-1 exposure on the development of cardiovascular, cerebrovascular and metabolic co-morbidities in treated patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* (2011) 75:220–5. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04019.x.
146. Akdeniz B, Gedik A, Turan O, Ozpelit E, Ikiz AO, Itil O, et al. Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function According to New Criteria and Determinants in Acromegaly. *Int Heart J* (2012) 53:299–305. doi: 10.1536/ihj.53.299.
147. Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N, Elkhawad M, Moir S, Khan F, et al. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy. *J Clin Endocrinol Metab* (2013) 98:1040–50. doi: 10.1210/jc.2012-3072.
148. Nascimento GC, de Oliveira MT, Carvalho VC, Lopes MH, Guimares Sá AM, Souza MT, et al. Acromegalic cardiomyopathy in an extensively admixed population: is there a role for GH/IGF-I axis? *Clin Endocrinol (Oxf)* (2013) 78:94–101. doi: 10.1111/j.13652265.2012.04472.x.
149. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Claudia R, Monteros ALE, Sosa E, et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab* (2014) 99:4438–46. doi: 10.1210/jc.2014-2670.

150. dos Santos Silva CM, Gottlieb I, Volschan I, Kasuki L, Warszawski L, Balarini Lima GA, et al. Low Frequency of Cardiomyopathy Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging in an Acromegaly Contemporary Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* (2015) 100:4447–55. doi: 10.1210/jc.2015-2675.
151. Sanchez-Ortiga R, Climent V, Sanchez-Tejada L, Candela A, Pico A. Severe sleep apnea-hypopnea syndrome is related to left ventricle dysfunction and hypertrophy in acromegalic patients. *Endocrinol Nutr* (2015) 62:366–72. doi: 10.1016/j.endonu.2015.05.007.
152. Guo XP, Gao L, Zhang S, Li Y, Wu Y, Fang L, et al. Cardiovascular System Changes and Related Risk Factors in Acromegaly Patients: A Case-Control Study. *Int J Endocrinol* (2015) 2015:573643. doi: 10.1155/2015/573643.
153. Kuhn E, Maione L, Bouchachi A, Rozière M, Salenave S, Salenave S, et al. Long-term effects of pegvisomant on comorbidities in patients with acromegaly: a retrospective single-center study. *Eur J Endocrinol* (2015) 173:693–702. doi: 10.1530/EJE-15-0500.
154. Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M, et al. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liege Acromegaly Survey (LAS) Database. *EndocrRelat Cancer* (2017) 24:505–18. doi: 10.1530/ERC-17-0253.
155. Cansu GB, Yilmaz N, Yanikoğlu A, Özdem S, Yıldırım AB, Süleymanlar G, et al. Assessment of Diastolic Dysfunction, Arterial Stiffness, and Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Acromegaly. *EndocrPract* (2017) 23:536–45. doi: 10.4158/EP161637.OR.
156. Carmichael JD, Broder MS, Cherepanov D, Chang E, Mamelak A, Said Q, et al. The association between biochemical control and cardiovascular risk factors in acromegaly. *BMC EndocrDisord* (2017) 17:15. doi: 10.1186/s12902-017-0166-6.
157. Natchev E, Kundurdjiev A, Zlatareva N, Vandeva S, Kirilov G, Kundurzhiev T, et al. Echocardiographic myocardial changes in acromegaly: a crosssectional analysis in a tertiary center bulgaria. *Endocr Care* (2019) 15(1):52–61. doi: 10.4183/aeb.2019.52.
158. Guo X, Cao J, Liu P, Cao Y, Li X, Kundurzhiev T, et al. Cardiac Abnormalities in Acromegaly Patients: A Cardiac Magnetic Resonance Study. *Int J Endocrinol* (2020) 2020:2018464. doi: 10.1155/2020/2018464.
159. Guo XP, Xing B. Progress in magnetic resonance research on heart disease in patients with acromegaly. *J Med Res* (2018) 47(8):7–10. doi: 10.11969/j.issn.1673 548X.2018.08.003.
160. Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*(2002) 90:29–34. doi: 10.1016/S0002-9149(02)02381-0.

161. Bogazzi F, Lombardi M, Strata E, Aquaro G, Lombardi M, Urbani C, et al. Effects of somatostatin analogues on acromegalic cardiomyopathy: Results from a prospective study using cardiac magnetic resonance. *J Endocrinol* (2010) 33:103–8. doi: 10.1007/BF03346562.
162. Andreassen M, Faber J, Kjaer A, Petersen CL, Kristensen LØ. Cardiac effects of 3 months treatment of acromegaly evaluated by magnetic resonance imaging and B-type natriuretic peptides. *Pituitary* (2010) 13:329–36. doi: 10.1007/s11102-010-0240-9.
163. Warszawski L, Kasuki L, Sá R, Dos Santos Silva CM, Volschan I, Gottlieb I et al. Low frequency of cardiac arrhythmias and lack of structural heart disease in medically-naïve acromegaly patients: a prospective study at baseline and after 1 year of somatostatin analogs treatment. *Pituitary* (2016) 19(6):582–9. doi: 10.1007/s11102-016-0749-7.
164. Popielarz-Grygalewicz A, Gąsior JS, Konwicka A, Grygalewicz P, Stelmachowska-Banaś M, Zgliczyński W, et al. Heart in Acromegaly: The Echocardiographic Characteristics of Patients Diagnosed with Acromegaly in Various Stages of the Disease. *Int J Endocrinol* (2018) 2018:6935054. doi: 10.1155/2018/6935054.
165. Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema F, van der Wall EE, Morreau H, et al. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* (2004) 89:71–5. doi: 10.1210/jc.2003-030849.
166. Colao A, Spinelli L, Marzullo P, Pivonello R, Petretta M, Di Somma C, et al. High Prevalence of Cardiac Valve Disease in Acromegaly: An Observational, Analytical, Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab* (2003) 88(7):3196–201. doi: 10.1210/jc.2002-021099.
167. van der Klaauw AA, Bax JJ, Roelfsema F, Bleeker GB, Holman ER, Corssmit EP, et al. Uncontrolled acromegaly is associated with progressive mitral valvular regurgitation. *Growth Horm IGF Res* (2006) 16:101–7. doi: 10.1016/j.gHIR.2006.02.002.
168. Ohtsuka G, Aomi S, Koyanagi H, Tsukui H, Tomizawa Y, Hashimoto A, et al. Heart valve operation in acromegaly. *Ann Thor Surg* (1997) 64:390–3. doi: 10.1016/S0003-4975(97)00788-1.
169. van der Klaauw AA, Bax JJ, Smit JW, Holman ER, Delgado V, Bleeker GB, et al. Increased aortic root diameters in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* (2008) 159:97–103. doi: 10.1530/EJE-08-0138.
170. Casini AF, Neto LV, Fontes R, Franca RF, Xavier SS, Gadelha MR, et al. Aortic root ectasia in patients with acromegaly: experience at a single center. *Clin Endocrinol (Oxf)* (2011) 75:495–500. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04067.x.
171. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocr Rev* (2019) 40(1):268–332. doi: 10.1210/er.2018-00115.

172. Higashi Y, Sukhanov S, Anwar A, Shai SY, Delafontaine P. IGF-1, oxidative stress and atheroprotection. *Trends Endocrinol Metab* (2010) 21:245–54. doi: 10.1016/j.tem.2009.12.005.
173. von der Thusen JH, Borensztajn KS, Moimas S, van Heiningen S, Teeling P, van Berkel TJ, et al. IGF-1 has plaque-stabilizing effects in atherosclerosis by altering vascular smooth muscle cell phenotype. *Am J Pathol* (2011) 178:924–34. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.10.007.
174. dos Santos Silva CM, Lima GA, Volschan IC, Gottlieb I, Kasuki L, Neto LV, et al. Low risk of coronary artery disease in patients with acromegaly. *Endocrine* (2015) 50(3):749–55. doi: 10.1007/s12020-015-0628-4.
175. Akutsu H, Kreutzer J, Wasmeier G, Ropers D, Schfl C. Acromegaly per se does not increase the risk for coronary artery disease. *Eur J Endocrinol* (2010) 162:879–86. doi: 10.1530/EJE-09-0945.
176. Bogazzi F, Battolla L, Spinelli C, Rossi G, Gavioli S, Di Bello V, et al. Risk factors for development of coronary heart disease in patients with acromegaly: a five-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* (2007) 92:4271–7. doi: 10.1210/jc.2007-1213.
177. Otsuki M, Kasayama S, Yamamoto H, Saito H, Sumitani S, Kouhara H, et al. Characterization of premature atherosclerosis of carotid arteries in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* (2001) 54:791–6. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01281.x.
178. Ragonese M, Alibrandi A, Di Bella G, Salamone I, Puglisi S, Cotta OR, et al. Cardiovascular events in acromegaly: distinct role of Agatston and Framingham score in the 5-year prediction. *Endocrine* (2014) 47(1):206–12. doi: 10.1007/s12020-013-0115-8.
179. Parolin M, Dassie F, Martini C, Mioni R, Russo L, Fallo F, et al. Preclinical markers of atherosclerosis in acromegaly: a systematic review and metaanalysis. *Pituitary* (2018) 21(6):653–62. doi: 10.1007/s11102-018-0911-5.
180. Ozkan C, Altinova AE, Cerit ET, Yayla C, Sahinarslan A, Sahin D, et al. Markers of early atherosclerosis, oxidative stress and inflammation in patients with acromegaly. *Pituitary* (2015) 18(5):621–9. doi: 10.1007/s11102-014-0621-6.
181. Berg C, Petersenn S, Lahner H, Herrmann BL, Buchfelder M, Droste M, et al. Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control. *J Clin Endocrinol Metab* (2010) 95(8):3648–56. doi: 10.1210/jc.2009-2570.
182. Tellatin S, Maffei P, Osto E, Dassie F, Famoso G, Montisci R, et al. Coronary microvascular dysfunction may be related to IGF-1 in acromegalic patients and can be restored by therapy. *Atherosclerosis* (2018) 269:100–5. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.019.
183. Herrmann BL, Severing M, Schmermund A, Berg C, Budde T, Erbel R, et al. Impact of Disease Duration on Coronary Calcification in Patients with Acromegaly. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* (2009) 117:417–22. doi: 10.1055/s-0029-1214386.

184. Schöfl C, Petroff D, Tönjes A, Grussendorf M, Droste M, Stalla G, et al. Incidence of myocardial infarction and stroke in acromegaly patients: results from the German Acromegaly Registry. *Pituitary* (2017) 20:635–42. doi: 10.1007/s11102-017-0827-5.
185. Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LØ, Laurberg P, Pedersen L, et al. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol* (2016) 175:181–90. doi: 10.1530/EJE-16-0117.
186. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004;25(1):102–152.
187. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Cardiovascular comorbidities in acromegaly: an update on their diagnosis and management. *Endocrine.* 2017;55(2):346–359.
188. Clayton RN. Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr Rev.* 2003;24(3):272–277.
189. Hurchard H. Anatomie pathologique lesions et troubles cardiovasculaires de l'acromegalie. *J Praticiens.* 1895;9:249–251.
190. Lie JT. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J.* 1980;100(1):41–52.
191. Kinugawa S, Tsutsui H, Ide T, Nakamura R, Arimura K, Egashira K, Takeshita A. Positive inotropic effect of insulin-like growth factor-1 on normal and failing cardiac myocytes. *Cardiovasc Res.* 1999;43(1):157–164.
192. Katerndahl, D.A. The association between panic disorder and coronary artery disease among primary care patients presenting with chest pain: An updated literature review. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry* 2008, 10, 276–285.
193. Machado, S.; Sancassiani, F.; Paes, F.; Rocha, N.B.; Murillo-Rodríguez, E.; Nardi, A.E. Panic disorder and cardiovascular diseases: An overview. *Int. Rev. Psychiatry* 2017, 29, 436–444.
194. Atmaca, M.; Yavuzkir, M.; Izci, F.; Gurok, M.G.; Adiyaman, S. QT wave dispersion in patients with panic disorder. *Neurosci. Bull.* 2012, 28, 247–252.
195. Shu, J.; Li, H.; Yan, G.; Cui, C. Tp-e/QT ratio as a predictive index of sudden cardiac death in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J. Xi'an Jiaotong Univ. Med. Sci.* 2010, 31, 441–443.
196. Walters, K.R.; Rait, G.; Petersen, I.; Williams, R.; Nazareth, I. Panic disorder and risk of new onset coronary heart disease, acute myocardial infarction, and cardiac mortality: Cohort study using the general practice research database. *Eur. Heart J.* 2008, 29, 2981–2988.
197. Balıkcı, K.; Herdem, A.; Aydemir, O.; Grubu, D. Reliability and validity of Turkish form of panic disorder scale. *Anatol. J. Psychiatry* 2017, 18, 13.

198. Hevia, J.C.; Antzelevitch, C.; Bárzaga, F.T.; Sánchez, M.D.; Balea, F.D.; Molina, R.Z.; Pérez, M.A.Q.; Rodríguez, Y.F. Tpeak-tend and tpeak-tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the brugada syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006, 47, 1828–1834.
199. Kors JA, Ritsema van Eck HJ, van Herpen G. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. *J Electrocardiol* 2008;41:575-80.
200. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol* 2008;41:567-74.
201. Tse, G.; Gong, M.; Wong, W.T.; Georgopoulos, S.; Letsas, K.P.; Vassiliou, V.S.; Chan, Y.S.; Yan, B.P.; Wong, S.H.; Wu, K.K.; et al. The Tpeak-Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2017, 14, 1131–1137.
202. Gupta, P.; Patel, C.; Patel, H.; Narayanaswamy, S.; Malhotra, B.; Green, J.T.; Yan, G.-X. Tp-e/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J. Electrocardiol.* 2008, 41, 567–574.
203. Zhao, X.; Xie, Z.; Chu, Y.; Yang, L.; Xu, W.; Yang, X.; Liu, X.; Tian, L. Association between Tp-e/QT ratio and prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin. Cardiol.* 2012, 35, 559, 564.
204. Antzelevitch C. T peak-Tend interval as an index of transmural dispersion of repolarization. *Eur J Clin Invest* 2001;31:555-7.
205. Lang, R.M.; Badano, L.P.; Mor-Avi, V.; Afilalo, J.; Armstrong, A.; Ernande, L.; Flachskampf, F.A.; Foster, E.; Goldstein, S.A.; Kuznetsova, T. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015, 16, 233–271.
206. Katerndahl, D.A. The association between panic disorder and coronary artery disease among primary care patients presenting with chest pain: An updated literature review. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry* 2008, 10, 276–285.
207. Machado, S.; Sancassiani, F.; Paes, F.; Rocha, N.B.; Murillo-Rodríguez, E.; Nardi, A.E. Panic disorder and cardiovascular diseases: An overview. *Int. Rev. Psychiatry* 2017, 29, 436–444.
208. Batelaan, N.M.; Have, M.T.; Van Balkom, A.J.; Tuithof, M.; De Graaf, R. Anxiety disorders and onset of cardiovascular disease: The differential impact of panic, phobias and worry. *J. Anxiety Disord.* 2014, 28, 252–258.
209. Ng, G.A. Neuro-cardiac interaction in malignant ventricular arrhythmia and sudden cardiac death. *Auton. Neurosci.* 2016, 199, 66–79.

210. Wise, V.; McFarlane, A.C.; Clark, C.R.; Battersby, M. An integrative assessment of brain and body function 'at rest' in panic disorder: A combined quantitative EEG/autonomic function study. *Int. J. Psychophysiol.* 2011, 79, 155–165.
211. Dural M, Kabakçı G, Cınar N, Erbaş T, Canpolat U, Gürses KM, Tokgözoğlu L, Oto A, Kaya EB, Yorgun H, Sahiner L, Dağdelen S, Aytemir K. Assessment of cardiac autonomic functions by heart rate recovery, heart rate variability and QT dynamicity parameters in patients with acromegaly. *Pituitary.* 2014 Apr;17(2):163-70. doi: 10.1007/s11102-013-0482-4. PMID: 23553172.
212. Rio GD, Velardo A, Mascadri C et al. Baseline and stimulated catecholamine secretion in normotensive patients with active acromegaly: acute effects of continuous octreotide infusion. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2000;142:179-86.
213. Bondanelli M, Ambrosio MR, Franceschetti P, Margutti A, Trasforini G, Degli Uberti EC. Diurnal rhythm of plasma catecholamines in acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1999;84:2458-67.
214. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;51:1725-33.
215. Herrington AM, George KW, Moulds CC. Octreotide-induced bradycardia. *Pharmacotherapy.* 1998;18:413–6.
216. Tuncer M, Gümrükçüoğlu HA, Mete R, Güneş Y, Güntekin U. A case of complete heart block induced by octreotide. *Turk J Gastroenterol.* 2010;21:72–3. doi: 10.4318/tjg.2010.0056.
217. Icen YK, Urgun OD, Sumbul HE, Koc M. Complete Heart Block due to Octreotide Infusion in Patient with Cryptogenic Cirrhosis. *Eurasian J Med.* 2019 Feb;51(1):95-97. doi: 10.5152/eurasianjmed.2018.18064. PMID: 30911266; PMCID: PMC6422623.
218. Săbat M, Guarner C, Soriano G, et al. Effect of subcutaneous administration of octreotide on endogenous vasoactive systems and renal function in cirrhotic patients with ascites. *Dig Dis Sci.* 1998;43:2184–9. doi: 10.1023/A:1026698001921.
219. Eriksson LS, Brundin T, Soderlund C, Wahren J. Haemodynamic effects of a long-acting somatostatin analogue in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 1987;22:919–25. doi: 10.3109/00365528708991936.
220. Erbas T, Usman A, Erbas B, Varoglu E, Aras T, Bekdik C. Short-term effects of somatostatin analogue (SMS 201-995) on left ventricular function in healthy persons: a scintigraphic study. *J Endocrinol Invest.* 1993;16:857–61. doi: 10.1007/BF03348943.

221. Baik SK, Jeong PH, Ji SW, et al. Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:631–5. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41381.x.
222. McCormick PA, Chin J, Greenslade L, et al. Cardiovascular effects of octreotide in patients with hepatic cirrhosis. *Hepatology.* 1995;21:1255–60. doi: 10.1002/hep.1840210507.
223. Katz MD, Erstad BL. Octreotide, a new somatostatin analogue. *Clin Pharm,* 1989;8:255–73.
224. Amir Kashani S, Serge Barold, Significance of QRS complex Duration in Patients with Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* vol.46, No. 12, 2005.
225. Horwich T, Lee SJ, Saxon L. Usefulness of QRS prolongation in predicting risk of inducible monomorphic ventricular tachycardia in patients referred for electrophysiologic studies. *Am J Cardiol.* 2003 Oct 1;92(7):804–9. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00887-7. PMID: 14516880.
226. Boyle AJ, Shih H, Hwang J, et al. Cardiomyopathy of aging in the mammalian heart is characterized by myocardial hypertrophy, fibrosis and a predisposition towards cardiomyocyte apoptosis and autophagy. *Exp Gerontol.* 2011;46(7):549–559.
227. Kahaly G, Olshausen KV, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Boor S, Beyer J, Meyer J. Arrhythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J.* 1992;13(1):51–56.
228. Unubol M, Eryilmaz U, Guney E, Ture M, Akgullu C. QT dispersion in patients with acromegaly. *Endocrine.* 2013;43(2):419–423.
229. Fatti LM, Scacchi M, Lavezzi E, Pecori Giraldi F, De Martin M, Toja P, Michailidis G, Strambadiale M, Cavagnini F. Effects of treatment with somatostatin analogues on QT interval duration in acromegaly patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(5):626–630.
230. Maffei P, Martini C, Milanese A, Corfini A, Mioni R, de Carlo E, Menegazzo C, Scanarini M, Vettor R, Federspil G, Siculo N. Late potentials and ventricular arrhythmias in acromegaly. *Int J Cardiol.* 2005;104(2):197–203.
231. Comunello A, Dassie F, Martini C, De Carlo E, Mioni R, Battocchio M, Paoletta A, Fallo F, Vettor R, Maffei P. Heart rate variability is reduced in acromegaly patients and improved by treatment with somatostatin analogues. *Pituitary.* 2015;18(4):525–534.
232. Warszawski L, Kasuki L, Sa R, Dos Santos Silva CM, Volschan I, Gottlieb I, Pedrosa RC, Gadelha MR. Low frequency of cardiac arrhythmias and lack of structural heart disease in medically-naïve acromegaly patients: a prospective study at baseline and after 1 year of somatostatin analogs treatment. *Pituitary.* 2016;19(6):582–589.
233. Kahaly G, Olshausen KV, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Boor S, Beyer J, et al. Arrhythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J.* (1992) 13:51–6. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060047.

234. Herrmann BL, Bruch C, Saller B, Ferdin S, Dagres N, Ose C, Erbel R, Mann K. Occurrence of ventricular late potentials in patients with active acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Aug;55(2):201-7. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01319.x. PMID: 11531926.
235. Maffei P, Martini C, Milanese A, Corfini A, Mioni R, de Carlo E, Menegazzo C, Scanarini M, Vettor R, Federspil G, Sicolo N. Late potentials and ventricular arrhythmias in acromegaly. *Int J Cardiol*. 2005 Sep 30;104(2):197-203. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.12.010. PMID: 16168814.
236. Goldberg MD, Vadera N, Yandrapalli S, Frishman WH. Acromegalic cardiomyopathy: and overview of risk factors, clinical manifestations and therapeutic options. *Cardiol Rev*. (2018) 26:307–11. doi: 10.1097/CRD.0000000000000215.
237. Colao A, Baldelli R, Marzullo P, Ferretti E, Ferone D, Gargiulo P, et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. (2000) 85:193–9. doi: 10.1210/jc.85.1.193.
238. Losa M, von Werder K. The heart in acromegaly. In: Giustina A, editor. *Growth Hormone and the Heart*. Boston: Kluwer Academic (2001). p. 33–43.
239. Isgaard J, Arcopinto M, Karason K, Cittadini A. GH and the cardiovascular system: an update on a topic at heart. *Endocrine*. (2015) 48:25–35. doi: 10.1007/s12020-014-0327-6.
240. Ramos-Levi, Marazuela MM. Cardiovascular comorbidities in acromegaly: an update on their diagnosis and management. *Endocrine*. (2017) 55:346–59. doi: 10.1007/s12020-016-1191-3.
241. Warszawski L, Kasuki L, Sá R, Dos Santos Silva CM, Volschan I, Gottlieb I, et al. Low frequency of cardiac arrhythmias and lack of structural heart disease in medically-naïve acromegaly patients: a prospective study at baseline and after 1 year of somatostatin analogs treatment. *Pituitary*. (2016) 19:582–9. doi: 10.1007/s11102-016-0749-7.
242. Maffei P, Martini C, Milanese A, Corfini A, Mioni R, de Carlo E, et al. Late potentials and ventricular arrhythmias in acromegaly. *Int J Cardiol*. (2005) 104:197–203. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.12.010.
243. Klrl,s A, Erem C, Turan OE, Civan N, Klrl,s G, Nuhoglu I, et al. Left ventricular synchronicity is impaired in patients with active acromegaly. *Endocrine*. (2013) 44:200–6. doi: 10.1007/s12020-012-9859-9.
244. Brevetti G, Marzullo P, Silvestro A, Pivonello R, Oliva G, di Somma C, et al. Early vascular alterations in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. (2002) 87:3174–9. doi: 10.1210/jcem.87.7.8643.
245. Colao A, Spiezia S, Cerbone G, Pivonello R, Marzullo P, Ferone D, et al. Increased arterial intima-media thickness by B-M mode echodoppler ultrasonography in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. (2001) 54:515–24. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01256.x.

246. Kartal I, Oflaz H, Pamukçu B, Meriç M, Aral F, Ozbey N, et al. Investigation of early atherosclerotic changes in acromegalic patients. *Int J Clin Pract.* (2010) 64:39–44. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01750.x.

