



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKROMEGALİ HASTALARINDA TANI VE TAKİP
DÖNEMİNDE QT DİSPERSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Hüsniye BAŞER

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bekir ÇAKIR

Ankara – 2012

ÖNSÖZ

Yan dal ihtisas eğitimim boyunca ufkumu açan, vizyoner ve lider kişiliği, bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime sağladıkları değerli katkılarından dolayı sayın hocam Prof. Dr. Bekir Çakır' a,

Bizlere verdiği her türlü destek, kliniğimize verdiği aile havası ve gülyüzüyle her zaman yanımda olan, bilgi ve tecrübelerini bizden esirgemeyen, sayın klinik şef yardımcımız Doç. Dr. Reyhan Ersoy' a,

Birlikte uyum içerisinde çalıştığımız Endokrinoloji yan dalı yapan doktor arkadaşlarıma, özellikle bilgi ve birikimleri ile bize yardımcı olan Uz. Dr. Ahmet Dirikoç, Uz. Dr. Cevdet Aydın'a, veri toplamada yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşım Uz. Dr. Burçak Polat'a, tüm hemşirelerimize ve endokrinoloji kliniğimizin personeline,

Verilerin istatistik analizi konusunda katkılarından dolayı Doç. Dr. S. Yavuz Sanisoğlu' na,

Bugünlere gelmemde sonsuz emeklerinden dolayı anneme, babama ve kardeşlerime,

Her zaman yanımda olan ve beni destekleyen sevgili eşim Uz. Dr. Salih Başer'e,

Bana en güzel duyguyu ve sıfatı yaşatan, canım kızım Elif'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzm. Dr. Hüsniye BAŞER

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİL DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. AKROMEGALİ	3
2.2. AKROMEGALİDE KARDİYOvASKÜLER SİSTEM.....	8
2.2.1. Akromegalik Kardiyomiyopati.....	9
2.2.2. Aritmi	10
2.2.3. Hipertansiyon	10
2.2.4. Vasküler Hasar	11
2.2.5. GH ve IGF-1 Kontrolünün Kardiovasküler Hastalıklara Etkisi	12
2.3. AKROMEGALİ TANISI	12
2.4. AKROMEGALİ TEDAVİSİ	14
2.4.1. Cerrahi.....	14
2.4.2. Somatostatin Reseptör Ligandları.....	14
2.4.3. Büyüme Hormonu Reseptör Antagonistleri	15
2.4.4. Dopamin Analogları	16

2.4.5. Radyoterapi.....	17
2.4.6. Tedavi Yaklaşımı	18
2.5. QT DİSPERSİYONU	20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	22
3.1. ELEKTROKARDİOGRAFİK ÖLÇÜMLER	23
3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ.....	23
3.3. KAN ÖRNEKLERİ ALINMASI	24
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	37
7. KAYNAKLAR.....	38
8.ÖZGEÇMİŞ.....	54

ÖZET

AMAÇ: Kadiyak ritm anormallikleri akromegalik hastalarda klinik olarak önemlidir ve ani ölümün nedeni olabilir. Ventiküler aritmilerin klinik belirteçlerinin belirlenmesi bu hastalardaki riski değerlendirmek açısından faydalıdır. QT dispersiyonu potansiyel proaritmii belirlemek için kullanılır. Artmış QT dispersiyonu artmış aritmi riski ile ilişkilidir.

Bu çalışmanın amacı; akromegali hastalarının QT dispersiyonlarını hesaplamak, büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyleri ile QT dispersiyonu arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: Bu çalışmada Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde 2006-2011 yılları arasında akromegali tanısı ile takip edilen 41 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Kontrol grubu hasta grubu ile aynı yaş ve cinsiyet dağılımına sahip, benzer komorbid hastalıkları olan 41 kişiden oluşturuldu.

Akromegali hastalarının tanı anındaki (akromegali-önce) ve takip dönemindeki (akromegali-sonra) GH, IGF-1, açlık kan şekeri (AKŞ), total kolesterol, trigliserid (TG), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri kaydedildi. Bu parametreler için kontrol grubundan 12 saatlik açlığı takiben venöz kan örneği alındı.

Akromegali hastalarının tanı anındaki ve $4,26 \pm 2,20$ yıllık (minimum=1yıl, maksimum=11yıl) takip süresi sonundaki elektrokardiyografileri (EKG) değerlendirildi. Kontrol grubuna ise bir kez EKG ölçümü yapıldı. EKG'lerde en uzun QT (QT max), en kısa QT (QT min), QT dispersiyonu (QT max ile QT min mesafesi arasındaki fark) hesaplandı. Her bir QT mesafesi hastanın kalp atım hızına göre Bazett's formülü (düzeltilmiş $QT = QT / \sqrt{RR}$ sn) kullanılarak düzeltildi ve düzeltilmiş QT (QTc) intervali olarak tanımlandı. QTc dispersiyonu ise en uzun düzeltilmiş QT (QTc max) ve en kısa düzeltilmiş QT (QTc min) mesafesi arasındaki fark olarak tanımlandı.

BULGULAR: Hasta ve kontrol grubunda yer alan kişilerin yaşları (sırasıyla $43,66 \pm 11,50$ yıl ve $42,46 \pm 11,42$ yıl) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

yoktu ($t=0,472$; $p=0,638$). Cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla $p=0,258$ ve $p=0,366$).

Akromegali hastalarının tanı anındaki QT max, QT dispersiyon, QTc max ve QTc dispersiyon süreleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun idi (sırasıyla $p=0,016$; $p=0,001$; $p=0,001$ ve $p=0,002$). QT min ve QTc min süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,286$ ve $p=0,080$).

Akromegali hastalarında takip döneminin sonunda hesaplanan QTc max ve QTc dispersiyon sürelerinin tanı anına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısaldığı saptandı (sırasıyla $p=0,005$ ve $p=0,024$). QT max, QT min, QT dispersiyon ve QTc min sürelerinde de kısalma olmakla birlikte bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,128$; $p=0,430$; $p=0,054$ ve $p=0,051$).

Akromegali hastalarının takip süresi sonunda hesaplanan QT intervalleri ile kontrol grubunun QT intervalleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (tüm parametreler için $p > 0,05$).

Kontrol grubu ve akromegali grubu birlikte değerlendirildiğinde GH ile QTc dispersiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki saptandı ($r=0,221$; $p=0,050$). Ayrıca serum IGF-1 düzeyleri ile QT max ve QT dispersiyonu arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki olduğu belirlendi (sırasıyla $r=0,237$; $p=0,037$ ve $r=0,226$; $p=0,047$).

Vakaların yaşları ve VKİ'leri ile QT intervalleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmez iken, hastalık süresi arttıkça QTc dispersiyonunun istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı gözlemlendi ($r=0,440$; $p=0,009$).

SONUÇ: Çalışmamızın bulgularına göre QT intervalleri akromegali hastalarında aritmi riskini değerlendirmede faydalı olabilir ve hastalığın kontrol altına alınması bu riski azaltabilir. Serum GH düzeyi ile QTc dispersiyonu, IGF-1 düzeyleri ile QT dispersiyonu arasında ilişki saptanması bu parametrelerin aritmi patogenezindeki önemine işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Akromegali, QT dispersiyonu, büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü-1

ABSTRACT

PURPOSE: Cardiac rhythm abnormalities are important in acromegaly patients and they can be a cause for sudden death. Establishing the clinic determinants of ventricular arrhythmias is important for the risk assessment in those patients. QT dispersion can be used to detect proarrhythmia. Increased QT dispersion is related with increased risk of arrhythmia.

Purpose of this study is to calculate QT dispersion in acromegalic patients and reveal the relation of growth hormone (GH) and insulin like growth factor-1 (IGF-1) levels with QT dispersion.

MATERIAL AND METHOD: In this study, 41 acromegaly patients who have been followed by Ankara Atatürk Education and Research Hospital Endocrinology and Metabolism Clinics between the years 2006-2011 were enrolled and evaluated retrospectively. A control group was made of another 41 healthy individuals similar to the study group in means of demographic properties such as age, gender and comorbid conditions.

GH, IGF-1, FPG (fasting plasma glucose), total cholesterol, triglycerides (TG), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL) levels of the acromegalic patients were recorded at the time of the diagnosis (pre-) and at the time of follow up (post-). Serum samples were drawn for the same parameters from the patients within the control group after 12 hours of fasting.

Electrocardiograms (ECG) of the acromegaly patients, which were taken at the time of diagnosis and after mean follow up interval of $4,26 \pm 2,20$ years (minimum=1 year, maximum=11 years), were evaluated. ECGs of control group patients were gained for once and evaluated as well. Maximum QT interval (QT max), minimum QT interval (QT min) and QT dispersion (substruction of QT min from QT max) were calculated for each ECG of the patients within the study and control group. Each QT distance was corrected according to the sinus rate by using Bazze't's Formula ($\text{corrected QT} = \text{QT} / \sqrt{\text{RR sc}}$) and defined as 'corrected QT distance' (QTc). QTc dispersion was defined as the difference between the longest corrected QT (QTc max) and the shortest corrected QT (QTc min).

RESULTS: There wasn't any statistically meaningful difference between the mean age of the patients in the study and the control group ($43,66 \pm 11,50$ years and

42,46±11,42 years, respectively) ($t=0,472$; $p=0,638$). Gender distribution and body mass index of the patients within the study and the control group were also similar ($p=0,258$ and $p=0,366$ respectively).

QT max, QT dispersion, QTc max and QTc dispersion of the acromegaly patient group were longer than control group and the difference were statistically significant ($p=0,016$; $p=0,001$; $p=0,001$ and $p=0,002$, respectively). There wasn't any difference between groups in means of QT min and QTc min ($p=0,286$ and $p=0,080$, respectively).

QTc max and QTc dispersion were significantly shorter at the end of the followup interval comparing to the values calculated at the time of diagnosis ($p=0,005$ and $p=0,024$, respectively). QT max, QT min, QTc min and QT dispersion also got shorter but the difference between before and after follow up values were not statistically significant ($p=0,128$; $p=0,430$; $p=0,054$ and $p=0,051$, respectively).

There wasn't any significant difference between the QT intervals of the acromegalic patients calculated at the end of follow up and the QT intervals of the control group (for all parameters $p > 0,05$).

When we evaluated the study and the control group together we have detected a positive correlation between GH and QTc dispersion which were statistically meaningful ($r=0,221$; $p=0,050$). We have also detected a positive correlation between serum IGF-1 levels and QT max and QT dispersion ($r=0,237$; $p=0,037$ and $r=0,226$; $p=0,047$, respectively).

There wasn't any correlation between the age and the body mass index of the patients and QT intervals whereas QTc dispersion was detected getting significantly longer as the disease duration increased ($r=0,440$; $p=0,009$).

CONCLUSION: In order to our study we can claim that QT intervals can be beneficial in acromegaly patients for arrhythmia risk assesment and controlling of the disease can reduce that risk. Serum GH levels and QTc dispersion correlation and IGF-1 and QT dispersion can remark the importance of those parameters in the arrhythmia pathogenesis.

Keywords: Acromegaly, QT dispersion, growth hormone, insulin like growth factor-1

KISALTMALAR

GH	:	Büyüme hormonu
IGF	:	İnsülin benzeri büyüme faktörü
EKG	:	Elektrokardiyografi
PRL	:	Prolaktin
TSH	:	Tiroid stimüle edici hormon
ACTH	:	Adrenokortikotropik hormon
GHRH	:	Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
DM	:	Diabetes Mellitus
Ca:		Kalsiyum
HT	:	Hipertansiyon
USG	:	Ultrasonografi
OGTT	:	Oral glukoz tolerans testi
µg/L	:	mikrogram/ litre
IGFBP	:	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
mm	:	Milimetre
MRG	:	Manyetik rezonans görüntüleme
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
SRL	:	Somatostatin reseptör ligandı
SST	:	Somatostatin reseptör subtip
sc	:	Subkutan
iv	:	İntravenöz
im	:	İntramuskuler
mg	:	Miligram
cGy	:	Centi-Gray
FSH	:	Folikül stimüle edici hormon
LH	:	Lüteinize edici hormon
LVH	:	Sol ventrikül hipertrofisi
AKŞ	:	Açlık kan şekeri
TG	:	Trigliserid
LDL	:	Düşük dansiteli lipoprotein

HDL	:	Yüksek dansiteli lipoprotein
VKI	:	Vücut kitle indeksi
kg/m²	:	Kilogram/metre ²
sn	:	Saniye
QT max	:	En uzun QT
QT min	:	En kısa QT
QTc	:	Düzeltilmiş QT
QTc max	:	En uzun düzeltilmiş QT
QTc min	:	En kısa düzeltilmiş QT
ng/ml	:	Nanogram/mililitre
dl	:	Desilitre
ms	:	Milisaniye

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 4.1. Grupların QT intervallerinin karşılaştırılması 31

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1.	Akromegalide görülen klinik belirti ve bulgular	5
Tablo 2.2.	Akromegalide tedavi sonuçları	19
Tablo 4.1.	Grupların demografik verileri	26
Tablo 4.2.	Akromegali hastalarının tanı anındaki ve takip süresi sonundaki laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	27
Tablo 4.3.	Akromegali hastalarının ve kontrol grubunun laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	27
Tablo 4.4.	Akromegali hastalarının tanı anındaki QT intervallerinin kontrol grubunun verileri ile karşılaştırılması.....	28
Tablo 4.5.	Akromegali hastalarının tanı anındaki ve takip süresi sonundaki QT intervallerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.6.	Akromegali hastalarının takip süresi sonundaki QT intervallerinin kontrol grubunun verileri ile karşılaştırılması	29
Tablo 4.7.	Akromegali grubunda serum GH ve IGF-1 düzeyleri ile QT intervalleri arasındaki ilişki	30
Tablo 4.8.	Vakaların yaşları, VKİ'leri ve takip süresi ile QT intervalleri arasındaki ilişki	31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akromegali; sıklıkla büyüme hormonu (GH) sentezleyen pitüiter tümör sonucu gelişen, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeylerindeki artış ile karakterize bir hastalıktır.

Hem GH hem de IGF-1 kardiyovasküler sistem aktivitelerinde düzenleyici rol oynar. Akromegali vasküler sistemde, kalp yapısında ve fonksiyonlarında bir seri anormalliklere neden olur. Akromegalik hastalarda artmış mortalitenin başlıca nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Akromegalideki kardiyak tutulum akromegalik kardiyomiyopati olarak adlandırılır ve başlıca biventriküler konsantrik hipertrofi ile karakterizedir. Kardiyak hipertrofi özellikle uzun süredir hastalığı olanlarda daha sık görülürken kalpdeki diğer etkilenmeler kısa süreli büyüme hormonu maruziyetinde bile olabilir.

Akromegali hastalarının %40'ında ritm bozuklukları görülür (1). Ventriküler aritmilerin ciddiyeti sol ventrikül duvar kalınlığı ile koreledir (1). Akromegali hastalarındaki GH ve IGF-1 seviyelerinin normalizasyonu artmış sol ventrikül kitlesini azaltır. Buna rağmen bu azalmanın sol ventrikül fonksiyonlarına etkisi net değildir. Benzer olarak bu değişikliklerin ventriküler aritmi prevalansına etkisine dair çok az bilgi bulunmaktadır. Remisyondaki akromegalik hastalarda patolojik elektrokardiografi (EKG) bulgularının tespiti bu hastalarda irreversibl fibrotik süreçlere uygun olarak kalıcı anatomik aritmojenik yolların varlığını düşündürmektedir.

QT dispersiyonu standart 12 derivasyonlu EKG'de en uzun ve en kısa QT intervalleri arasındaki farktır. QT dispersiyonu pek çok patolojik durumda aritminin, mortalite ve morbiditenin tahmininde faydalıdır (2,3). QT dispersiyonu genellikle potansiyel proaritmiyi belirlemek için kullanılır. Artmış QT dispersiyonu artmış aritmi riski ile ilişkilidir.

Biz bu çalışmamızda, akromegali hastalarında tanı anında ve takip sürecinde QT dispersiyonlarını hesaplamayı, mevcut aritmi riskini belirlemeyi, sağlıklı kişilerle akromegali hastalarının QT dispersiyonlarını karşılaştırmayı, ayrıca serum GH ve IGF-1 düzeyleri ile QT dispersiyonu arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKROMEĞALİ

Akromegali; sıklıkla GH sentezleyen pituiter tümörün neden olduğu, sirkülasyondaki GH ve IGF-1 seviyelerinin arttığı, somatik bozuklukların ve sistemik tutulumun görüldüğü nadir bir hastalıktır. Prevalansı milyonda 40-70, insidansı ise milyonda 3-4/yıl'dır (4).

Akromegali vakaların %98'inde GH sentezleyen pituiter adenoma (somatotrop adenom) bağlı olarak gelişir ve bu adenomlar genellikle benignidir. Hipofiz bezindeki somatotrop adenomlar, seyrek veya yoğun granüllü hücrelerden oluşmaktadır. Vakaların %25'inde mammosomatotrop ya da asidofilik kök hücrelerin varlığıyla birlikte GH'a ek olarak prolaktin (PRL) salgılanmaktadır. Nadiren diğer ön hipofiz hormonlarının [tiroid stimüle edici hormon (TSH), adrenokortikotropik hormon (ACTH)] da salgılandığı plurihormonal adenomlar görülmektedir (4). Metastatik GH sentezleyen pituiter karsinom oldukça nadirdir. Somatotrop adenomların %70'den fazlası tanı anında makroadenomdur. Orta hattaki sinüslerde ve nazofarinkste ektopik yerleşimli hipofiz dokusunda da nadiren somatotrop adenom gelişebilmektedir (5).

Multipl endokrin neoplazi-1 (MENIN tümör supresör genindeki germ hücre inaktivasyonuna bağlı pituiter, paratiroid ve pankreas tümörleri) (6), McCune-Albright sendromu ($Gs\alpha$ mutasyonun neden olduğu polioyotik fibröz displazi, cilt pigmentasyonu ve pituiter hipersekresyon) (7) ve Carney kompleksi (PRKAR1A gen mutasyonunun neden olduğu cilt pigmentasyonu, mukokutanöz miksomatosis, kardiak miksoma, tiroid ve meme lezyonları, GH sentezleyen pituiter adenom) (8) GH hipersekresyonuna neden olan familyal sendromlardır. Kromozom 11q13'de heterozigozite kaybı sonucu görülen izole familyal akromegali vakaları da bulunmaktadır (9). GH hipersekresyonunun diğer nadir nedenleri pankreatik adacık hücre tümörleri (10), santral (hipotalamik hamartoma, ganglionöroma) (11) ya da

periferal (nöroendokrin tümörler) büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) hipersekresyonudur (12).

Akromegali hastalarında klinik bulgular yıllar içinde ortaya çıkar ve tanı genellikle semptomların başlamasından yaklaşık 10 yıl sonra konulur (13). Hastalık, kadın ve erkeklerde benzer oranlarda görülmektedir. Erişkin hasta grubunda tipik olarak ekstremitelerde ve yüzde lokal kemik büyümesi görülmekte, buna karşın çocuk ve adolesanda lineer büyüme hızlanarak gigantizm tablosu ortaya çıkmaktadır.

Akromegalik hastalar sıklıkla yüzde kabalaşma, ekstremitelerde büyüme, başağrısı, aşırı terleme yakınmaları ile başvurur. Klinik özellikler, hipofiz bezi yerleşimli tümörün direkt etkisiyle ve GH/IGF-1 fazlalığına bağlı olarak gelişir. Belirti ve bulguların varlığı ve şiddeti; GH ve IGF-1 yüksekliğinin derecesine, tümör büyüklüğüne, tümör invazyonunun derecesine ve tanı öncesi belirtilerin toplam süresine bağlıdır. Vücutta GH ve IGF-1 reseptörlerinin geniş dağılımı sebebiyle hastalık sürecinde çok sayıda sistem etkilenebilmektedir.

İskelet büyümesi ve yumuşak dokuda artış hastalık seyrinde görülen değişikliklerdir. Büyük dudak ve burun, frontal kafatasında hipertrofi, mandibular büyümeye bağlı prognatizm, maxiller genişleme nedeniyle diş aralarının açılması, çenede maloklüzyon yüzde meydana gelen değişikliklerdir. Büyümüş ayak ve yüzük numaraları sıklıkla bu hastalarda bildirilmiştir (14).

Tablo 2.1. Akromegalide görülen klinik belirti ve bulgular

Lokal tümör etkisi	Viseromegali
Hipofizde genişleme	Dil
Görme alanı defekti	Tiroid bezi
Kranial sinir felci	Tükürük bezleri
Baş ağrısı	Karaciğer
Somatik sistem	Dalak
Akral büyüme	Böbrek
El ve ayaklarda yumuşak doku kalınlığında artış	Prostat
Kas iskelet sistemi	Endokrin ve metabolik sistem
Gigantizm	Üreme sistemi
Prognatizm	Menstruel bozukluklar
Çene maloklüzyonu	Galaktore
Artralji, artrit	Azalmış libido, impotans, seks hormon bağlayıcı globülin düşüklüğü
Karpal tünel sendromu	MEN Tip 1
Akroparestezi	Hiperparatiroidi
Proksimal myopati	Pankreas adacık hücre tümörü
Frontal kemik hipertrofisi	Karbonhidrat
Cilt ve Gastrointestinal sistem	Bozulmuş glukoz toleransı
Hiperhidrozis	İnsülin direnci ve hiperinsülinemi
Yağlı cilt	Diabetes mellitus
Cilt katlantıları	Lipid
Kolon polipi	Hipertrigliseridemi
Kardiyovasküler sistem	Mineral
Sol ventrikül hipertrofisi	Hiperkalsiüri
Asimetrik septal hipertrofi	25 hidroksi Vitamin D ₃ düzeylerinde artış
Kardiyomiyopati	Üriner hidroksiprolin
Hipertansiyon	Elektrolit
Konjestif kalp yetmezliği	Düşük renin düzeyi
Pulmoner sistem	Artmış aldosteron düzeyi
Uyku bozuklukları	Tiroid
Uyku apnesi (santral ve obstruktif)	Nodüler guatr
Narkolepsi	Düşük tiroksin bağlayıcı globulin düzeyi

(5) numaralı kaynaktan uyarlanmıştır

Büyük eklem artropatileri hastaların %70'inde görülür (15). Kartilaj ve periartiküler fibröz dokuda kalınlaşma, eklemde şişlik, ağrı, eklem aralıklarının daralmasına bağlı hipomotilite, osteofit, osteoartrit bulguları görülebilir (16). Aksiyal tutulum hastaların %60'ından fazlasında görülür ve disk yüzeylerinde genişleme, vertebral genişleme, osteofit formasyonuna neden olur. Kifosikolyoz %21, servikal ve lumbal linerizasyon %37, diffüz idyopatik iskeletal hiperostosis %20 hastada gözlenir (17). Başlıca yüzde, ellerde ve ayaklarda cilt kalınlaşması glikozaminoglikanların birikimine bağlıdır. Sebace ve ter bezlerinin hipertrofisi ve aşırı sekresyonu sonucu yağlı ve terli cilt, pigmente cilt kıvrımları ve hipertirikoz bu hastalığa bağlı sık görülen bulgulardır (18).

Makroglossi, prognatizm, kalın dudaklar, laringeal mukoza ve kartilaj hipertrofisine bağlı üst solunum yolu obstüksiyonu sleep apneye, horlamaya ve anestezi sırasında trakeal entübasyonun komplike olmasına neden olur. Santral respiratuar depresyon (19) ve kifosikolyoz nedeni ile hipoventilasyon ve hipoksemi ortaya çıkar. Akciğerlerde normal diffüzyon kapasitesi ile birlikte artmış distensibilite alveolar boyut ve sayının artması nedeniyle gözlenir (20).

Periferel parestezi, simetrik periferel sensorial ve motor nöropati, proksimal miyopati, miyalji ve kramplar görülebilir. Karpal tünel sendromu el bileğindeki sinovial ödem, ligament ve tendonların büyümesi nedeniyle meydana gelen medial sinir kompresyonu sonucu oluşur (21). Egzoftalmus (22) ve açık açılı glokom (23) extraoküler dokudaki ve Schlemm's kanalındaki hipertrofi nedeniyle meydana gelebilir.

Hiperprolaktinemi pituiter stalk kompresyonu ya da GH ve PRL'in birlikte salgılanması nedeniyle hastaların yaklaşık %30'unda görülür (24). Hastaların %40'ında kitle etkisi nedeniyle hipopituitarizm ve buna sekonder amenore ya da impotans (25), sekonder tiroid (26) ya da adrenal yetersizlik gelişebilir. Guatr ve tiroid anormallikleri bu hastalarda yaygındır ve muhtemelen IGF-1'in tiroisitlere stimülatör etkisi nedeniyledir (27). Hipertiroidizm nadiren plurihormonal pituiter timörlerden tiotropin sekresyonu nedeniyle görülebilir (27). Cushing hastalığı da

nadiren GH ve ACTH'n birlikte salımları (28) ya da McCune-Albright sendromunun bir parçası olarak görülebilir (29).

İnsülin rezistansı ve diabetes mellitus (DM) GH'un antiinsülin etkileri nedeniyle olur (30). GH'un 1 α -hidroksilaz aktivitesini artırması nedeniyle serum 1,25-dihidroksikolekalsiferol seviyeleri artar ve bu da intestinal kalsiyum (Ca) absorpsiyonu ve hiperkalsiüri ile sonuçlanır (31). Osteoporoz sekonder gonadal yetmezlik nedeniyle görülür (32).

Akromegali ile kanser başlangıcı arasında direkt sebep sonuç ilişkisi gösterilememiştir (33,34). Bu hastalardaki kanser gelişme riskinin genel popülasyondan farklı olup olmadığı tartışmalıdır (35). Benign kolon polipleri (adenomatöz ve hiperplastik) 12 prospektif çalışmada 678 akromegalik hastanın %45'inde saptanmış (34) ve bu insidansın genel popülasyonla benzer olduğu belirtilmiştir (36). Rekürren kolon adenomlarının prevalansı (hiperplastik polipler hariç) serum IGF-1 seviyeleri ile koreledir (37). İngiltere'de 1362 akromegalili hastada kolon kanserine bağlı mortalitenin genel popülasyondan yüksek olduğu fakat insidansın farklı olmadığı ve bu durumun serum GH seviyeleri ile korele olduğu belirtilmiştir (38). Aktif akromegalili hastaların tanı anında ve eşlik eden risk faktörlerine göre her 3-5 yılda bir kolonoskopi ile değerlendirilmesi önerilmektedir (5).

Akromegali hastalarında mortalite %60 kardiyovasküler tutulum, %25 solunum sistemi hastalıkları ve %15 oranında malignite nedeniyle olur (39). GH düzeyi ölüm sebebinden bağımsız bir şekilde en önemli sağkalım indeksidir (40). Tedavi ile GH ve IGF-1 düzeylerinin normalizasyonu ile mortalite oranlarında azalma gözlenir (41). GH hipersekresyonu kontrol altına alındığında mortalite oranının akromegalik olmayan popülasyona benzer oranlara indiği gözlenmiştir (42). Yüksek GH düzeyi yanında hipertansiyon (HT) ve kardiyovasküler tutulum varlığı da diğer en önemli mortalite belirleyicileridir. Kontrolsüz diyabet, dislipidemi ve kanser varlığının mortaliteye katkısı daha azdır (43).

2.2.AKROMEGALİDE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

Hem GH hem de IGF-1 kardiyovasküler sistem aktivitelerinde düzenleyici rol oynar. Akromegali kalp yapısında, fonksiyonunda ve vasküler sistemde bir seri anormalliklere neden olur (43,44). Akromegali hastalarındaki kardiyak tutulum akromegalik kardiomyopati olarak tanımlanır ve başlıca biventriküler konsantrik hipertrofi ile karakterizedir (43,44). Uzun süreli hastalığı olan vakalarda kardiyak hipertrofi oranı %90'a kadar ulaşır, ancak kısa süreli hastalığı olanlarda da kalpte yapısal değişiklikler olduğu görülmüştür (45). Akromegali hastalarındaki kardiyak hipertrofi hipertansiyondan bağımsızdır ve hipertansiyon ve glukoz intoleransı varlığında hipertrofi daha da kötüleşir. Hipertansiyon ve diyabetes mellitusu olan hastaların %100'ünde kardiyak anormallikler bulunmaktadır (46,47).

Akromegalik kardiomyopati 3 evreden oluşur.

- 1) Erken faz; hastalık süresi kısa genç hastalarda sıklıkla görülür. Hiperkinetik sendrom olarak adlandırılan artmış kalp hızı ve artmış sistolik output görülür.
- 2) Orta faz; hipertrofi daha belirgin hale gelir. Diyastolik disfonksiyon belirti ve bulguları ile eforla sistolik disfonksiyona ait bulgular görülür.
- 3) Son evre; istirahat halinde sistolik disfonksiyon, dilate kardiomyopati sonucu gelişen kalp yetmezliği gözlenir (43,44).

Akromegali hastalarının %40'ında ritm bozuklukları görülür (58). Kalp kapak hastalıklarının akromegali hastalarında daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (49). Diğer kalp sorunlarından farklı olarak kalp kapak tutulumu, akromegalide hastalık kontrol altına alınsa da geri döndürülemez (50).

Hipertrofi yanında hastaların çoğunda normal sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonuna rağmen diyastolik disfonksiyon bulunmaktadır (43,44). Eğer akromegali kontrol altına alınamaz ise diyastolik kalp yetmezliği gelişebilir ve bu da genellikle hipertansif ya da valvüler kalp hastalığı olanlarda görülür (51).

2.2.1.Akromegalik Kardiyomiyopati

GH, IGF ve bunların bağlayıcı peptitleri kardiyovasküler sistem üzerine hem direkt (endokrin, otokrin ve parakrin mekanizmalarla) hem de indirekt etki gösterir. GH ve IGF-1 reseptörleri kardiyomiyositlerde bulunur (52,53). GH ve IGF-1, intraselüler Ca konsantrasyonunu ve kardiyomiyositlerdeki miyoflamanların Ca duyarlılığını artırarak miyokardiyal kontraktilite üzerine direkt etki gösterir (56). İntertisyal fibrozis temel histolojik anormalliktir (43). Daha sonra intraselüler kollojen birikimi artar, miyofibriler düzensizlik, monositlerde nekroz, lenfomononükleer infiltrasyon olur (43). Hastalık süresinin kısa olduğu düşünülen genç hastalarda da sol ventrikül hipertrofisi göz ardı edilmemelidir (55). Bu kardiyak hipertrofinin erken bulgu olduğunu düşündürür ve hastalık aktivitesinin süresiyle orantılı olarak kötüleşir.

Sistemik arteriyal hipertansiyon kardiyak hipertrofiyi artıran en önemli faktördür ve hipertansif hastalarda hipertrofi prevalansı artar (43). Tirotoksikoz da akromegalik kardiyomiyopatiyi kötüleştirir (56).

Kardiyak hipertrofi kalpte çeşitli fonksiyonel değişikliklere neden olur. Akromegalide erken dönemde en belirgin kardiyak bozukluk yetersiz doluş kapasitesidir. Doppler ultrasonografide (USG) hem diyastolik doluş dalgası hem de erken-geç mitral ve triküspit velosite oranlarında azalma gözlenir. Miyokardiyal fibrillerdeki elastikiyet kaybı isovolümetrik relaksasyon zamanının uzamasına neden olur (43).

Kardiyak tutulum aşık hale gelene kadar yıllarca asemptomatik seyreder. Diyastolik disfonksiyonun varlığında preload (ön yük) yetersizliği efor anında sistolik parametrelerde bozulmaya neden olur (57). Sol ventrikül hipertrofisi gibi diyastolik ve sistolik fonksiyon bozuklukları yaşlılarda daha sık görülür (43).

Koroner perfüzyon dinamikleri yeteri kadar çalışılmamıştır. Küçük damarlarda tutulum ve intramural damarlarda kalınlaşma hastaların %22 kadarında bildirilmiştir. Proksimal arterler genellikle normaldir fakat genişlemiş ve kıvrımlı nadiren stenotik olabilirler (43). Angina pektoris epizodları nadir olmasına rağmen

koroner arter hastalığı hastaların %20'sinde görülür (58). Sigara, herediter hastalıklar, lipoprotein, homosistein, fibrinojen ve trigliserid seviyelerindeki artış gibi yaygın kardiyovasküler risk faktörleri, sistemik arteriyal hipertansiyon ve aritmiler kardiyovasküler morbiditenin artmasına neden olurlar (59). Tedavi edilmemiş akromegali hastalarında trigliserid, apolipoprotein A1, apolipoprotein E, fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör aktivitesi ve doku plazminojen aktivatörü seviyeleri yükselir (43). Bu faktörler kardiyovasküler komplikasyonların ilerlemesine katkıda bulunabilir.

2.2.2.Aritmi

Akromegali hastalarında EKG ve Holter kayıtlarında kardiyak ritim bozuklukları görülebilir. Ektopik atımlar, paroksizmal atriyal fibrilasyon, paroksizmal supraventriküler taşikardi, hasta sinüs sendromu, ventriküler taşikardi, dal blokları egzersiz sırasında daha belirgin olmak üzere akromegali hastalarında sıklıkla görülür (60). İleti bozuklukları hastaların %41'inde görülür. Kompleks ventriküler aritmiler normal popülasyonda %12 oranında görülürken akromegali hastalarının %48'inde bildirilmiştir (48). Ventriküler premature atımların sıklığı akromegali süresiyle birlikte artış gösterir. Ayrıca ventriküler aritmilerin ciddiyeti sol ventrikül duvar kalınlığı ile koreledir (48). Akromegali hastalarının %56'sında aritmiye predispozan olabilen geç potansiyeller tespit edilmiştir (61). Akromegali hastalarında kalbin elektriksel olarak stabilitesinin bozulmuş olması sebebiyle, özellikle cerrahi öncesinde hastaların Holter EKG ile değerlendirilmesi önerilmektedir.

2.2.3.Hipertansiyon

Sistemik arteriyal hipertansiyon akromegali hastalarındaki mortaliteyi belirleyen en önemli negatif prognostik faktördür. Hipertansiyon akromegali hastalarının 1/3'ünde görülür. 200 hastanın katıldığı bir çalışmada tanı anında

hastaların %46'sında hipertansiyon saptanmıştır (diyastolik kan basıncı >90 mmHg'a göre) (62). Artmış plazma volümü ve buna eşlik eden toplam değişebilir sodyum miktarındaki artış hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur (43). Plazma hacmi ve sodyum artışı başlangıçta aldosteron sekresyonundaki değişikliklere bağlanmış ancak daha sonraki klinik çalışmalarda aldosteron ve prekürsörleri olan kortikosteron ve 11-deoksikortikosteron düzeylerinin normal olduğu görülmüş ve bu fikirden uzaklaşmıştır. Atrial natriüretik peptid ve renin-anjiotensin sistemi ile de belirgin bir ilişki saptanmamıştır (63,64). Bu hastalarda plazma katekolaminleri ve idrar katekolamin metabolitlerinin artmadığı gösterilmiştir (65). İnsülin direnci ve diyabetes mellitus hipertansiyon gelişmesinde rol oynayan faktörlerdendir. Kan basıncı seviyeleri diyabeti olan akromegali hastalarında daha yüksek bulunmuştur (43). Sistemik vasküler rezistans azalırken hem kardiyak indeks hem de kardiyak outputun artışı hipertansiyona neden olan mekanizmalardan birisidir (43). Folkow'un hipotezine göre, GH fazlalığında kan basıncı yüksekliği, rezistans damarlarının duvar kalınlıklarının artmasına bağlı olabilir (66).

2.2.4.Vasküler Hasar

Akromegalideki vasküler tutulum ile ilgili az sayıda veri bulunmaktadır. Periferik mikrodolaşım incelendiğinde, hem diyabeti ve hipertansiyonu olan hem de bu hastalıkların eşlik etmediği akromegali hastalarında anlamlı kapiller değişiklikler gözlenmiştir (67). Bu hastalarda kapiller sayısında ve boyutunda azalma olduğu, kapillerler yerine daha çok düzensiz vasküler yapıların olduğu gösterilmiştir (67). Karotid intima-media kalınlığı hem aktif hem de kür olmuş akromegali hastalarında artmıştır, fakat iyi sınırlı aterosklerotik plak görülme sıklığı kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (68). Kür sağlanmış hasta grubu dahil hastalarda yükselmiş insülin seviyesinin bulunması intima-media kalınlığının artmasında altta yatan faktördür, bu nedenle IGF-1 ile karotid intima-media kalınlığı arasında herhangi bir korelasyonun olmadığı düşünülmektedir (69,70). Lazer doppler flowmetre, normotansif akromegali hastalarındaki bozulmuş endotel bağımlı vazodilatasyon ve artmış sempatik aracılı

vazokonstriktif yanıt gibi kutanöz mikrosirkülasyondaki endotelial disfonksiyonu gösterir (71). Akromegali hastalarındaki intima-media kalınlığındaki artış eşlik eden risk faktörleriyle ilişkilidir (72). Glukoz intoleransı ve dislipidemi gibi negatif faktörlerin varlığı vasküler fonksiyonlarda ilave bozuklulara neden olur.

2.2.5.GH ve IGF-1 Kontrolünün Kardiovasküler Hastalıklara Etkisi

GH ve IGF-1 seviyelerinin normal düzeylere gelmesinin progresif kardiyomiyopatiyi durdurduğu, akromegali hastalarındaki kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azalttığı düşünülmektedir. Transsfenoidal adenomektomi ile hastalık kontrol altına alındığında sol ventrikül kitlesinde azalma ve diyastolik fonksiyonlarda düzelme gözlenmiştir (73). Somatostatin analogları ile tedavi edilen hastalarda kardiyak kitlede azalma ve histolojik incelemelerde miyokardiyal fibrozisde azalma gözlenmiştir (74,75). Kardiyak kitle ve diyastolik doluş üzerine tedavinin 6. ayında etki gözlenmeye başlanır, fakat anlamlı etki tedavinin 6-12. ayında görülür (76,77). Somatostatin analogları ile kap hızında azalma, QT aralığında kısalma bildirilmektedir (78-80). Bu etki sadece GH ve IGF-1 azalmasından değil oktreotidin iletim sistemi üzerine direk etkilerinden olabilir (78). Konjestif kalp yetmezliği olan akromegalik hastalarda tedavi ile kardiyak outputta artış gözlenmiştir (75). Tedavi sonrası kardiyak fonksiyonlardaki düzelme oranı yaş ve hastalık süresi ile ilişkilidir. Diyastolik ve sistolik fonksiyonlarda düzelme hastalık süresi kısa olan genç hastalarda daha belirgindir (81). Bu da erken tanı ve etkili tedavinin akromegali hastalarında önemli olduğunu düşündürür.

2.3. AKROMEGALİ TANISI

Akromegali hastalarının büyük kısmı tipik morfolojik belirti ve bulguların varlığı ile birlikte hastalıktan şüphelenilmesi sonucu tanı alır. GH düzeyinin tek

başına ölçümü hastalık tanısında değerli değildir. GH düzeyleri sirkadian ritim, pulsatil sekresyon, egzersiz, açlık ve kan glukoz seviyelerinden etkilenir. Tanı için GH sekresyonundaki otonominin gösterilmesi gereklidir. Oral glukoz tolerans testi (OGTT), akromegali tanısında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan dinamik testtir. Sağlıklı bireylerde 75 gram oral glukoz yüklenmesinden 2 saat sonra GH düzeyleri 1 mikrogram/litre ($\mu\text{g/L}$), tercihen de 0,4 $\mu\text{g/L}$ 'nin altındadır (5,82). Bu kriter sıklıkla akromegali tanısında ve tedavi takibinde kullanılır. Hepatik ve renal hastalık, kontrolsüz diyabet, malnutrisyon, gebelik, östrojen kullanımı gibi durumlarda OGTT sırasında GH baskılanmayabilir. Ayrıca tanı amaçlı yalnız OGTT kullanıldığında hastaların %25 kadarının tanısının atlanabileceği gösterilmiştir (83). OGTT ile birlikte GH'un periferik biyolojik etkisinin göstergesi olan IGF-1 düzeyleri de değerlendirilmelidir. Uzun yarı ömrü ve GH'a göre stabil serum seviyeleri nedeni ile IGF-1 hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılır. Yaş IGF-1'i dramatik olarak etkiler, buna rağmen optimal yaş aralıklarına göre uniform standartizasyon mevcut değildir. Buna ilaveten vücut kitle indeksi ve ırksal farklılıklar pek çok assayde düzeltilmemiştir. IGF-1'i etkileyen diğer faktörler; sirkadien ritim, nutrisyon, insülin, tiroksin ve steroid seviyeleridir (84). Dolaşımdaki IGF bağlayıcı protein 3 (IGFBP3) ve serbest IGF-1 ölçümünün ek tanısal katkısı gösterilememiştir (85).

Anterior hipofiz yerleşimli tümörün tespit edilmesi için iki milimetre (mm) ve üzeri adenomların tespitine olanak tanıyan ve lezyonun lokal yayılımının değerlendirilebileceği yüksek çözünürlüklü kontrastlı hipofiz manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) tercih edilir. Ektopik yerleşimli GH ya da GHRH hipersekresyonu düşünülüyorsa toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG'den yararlanılabilir (86).

2.4.AKROMEGALİ TEDAVİSİ

2.4.1.Cerrahi

Tedavinin amacı adenomunun kitle etkisinin ortadan kaldırılması, GH hipersekresyonunun önlenmesi ve pituiter fonksiyonların korunmasıdır.

Cerrahi günümüzde pek çok hastada tercih edilen ilk yöntemdir. GH seviyeleri adenom çıkarıldıktan birkaç saat sonra kontrol altına alınır. Transsfenoidal mikrocerrahi ile adenomektomi en çok tercih edilen yöntemdir. Mikroadenomu olan hastaların %80'inde, makroadenomu olan hastaların %50'sinde serum IGF-1 seviyeleri normale döner (87,88). Hipopituitarizm cerrahi sonrasında hastaların %30'unda düzelir, %50'sinde değişmez, %2'sinde ise kötüleşir (89). Cerrahiye bağlı mortalite nadirdir ve pek çok komplikasyonda geçicidir. Kalıcı diabetes insipidus, serebrospinal sıvı kaçağı, hemoraji ve menenjit en fazla %5 oranında görülür (5). Diğer cerrahi yaklaşımlar endoskopik transsfenoidal ve transnazal pituiter cerrahidir. Bu yaklaşımlar tümör rezeksiyonunun boyutunu artırabilir ancak remisyon oranını artırıp artırmadığı netlik kazanmamıştır (90,91).

2.4.2. Somatostatin Reseptör Ligandları

Somatostatin reseptör ligandları (SRL) akromegali hastalarında kullanılabilecek birinci seçenek farmokoterapidir. Akromegalide kullanılan 2 formu (oktreotid ve lanreotid) bulunmaktadır. Her ikisinde somatostatin reseptör subtip 2 (SST2)'ye yüksek, SST5'e daha az afiniteye bağlanır. Ayrıca oktreotid SST3'e de afinite gösterir (92).

Oktreotid asetat derin subkutan (sc) ya da intravenöz (iv) uygulanır. Başlangıç dozu günde 3 defa 100-250 µg'dır (maksimum 1500 µg/gün) (93,94). Uzun etkili oktreotid bileşikleri 4 haftada bir intramuskuler (im) enjeksiyon şeklinde

uygulanır. 20 miligram (mg)/ay dozunda başlanıp klinik ve biyokimyasal yanıtta göre 40 mg/ay'a çıkılabilir.

Lanreotid her 7-14 günde bir 30-60 mg intramuskuler enjeksiyon şeklinde uygulanır. Depo form lanreotid ise 28 günde bir 60-90-120 mg dozlarında derin subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır (95). Remisyon için açlık GH düzeyi < 1 µg/L alınırsa depo oktreotid ile tedavi edilen hastaların %33'ünde, depo lanreotid ile tedavi edilen hastaların %25'inde kontrol sağlanır (96,97). SRL tedavisi ile tümör boyutunda küçülme de gözlenir. Depo oktreotid ile %70, 30 mg lanreotid ile %26, 60 mg lanreotid ile %39 tümör küçülmesi gözlenmiştir (98).

Bu tedaviler ile sol ventrikül hipertrofisi azalır, diastolik disfonksiyon, sleep apnea, lipit profili (99), baş ağrısı, terleme, parestezi, osteoartrit, yorgunluk, atralji, karpal tünel sendromu düzelir (100,101).

Yan etkiler genellikle oktreotid ile gözlenir (96,101-104). Lanreotid hafif-orta şiddette ve geçici yan etkilere neden olur (96,97,105-108). En sık gastrointestinal yan etkiler (abdominal huzursuzluk, gaz, bulantı, diyare ya da konstipasyon) gözlenir. Kolelitiazis, sediment, çamur ya da dilatasyon gibi safra yolları anormallikleri tedavinin ilk 2 yılında hastaların yaklaşık %50'sinde görülür. Asemptomatik kolelitiazis hastaların %20-40'ında bulunur ve bunların %1'ine kolesistektomi gerekir. Enjeksiyon yerinde irritasyon hafif ve doz bağımlıdır. STT2 ve STT5'in pankreatik beta hücrelerdeki aktivasyonu sonucu insülin ve kontregülatuar hormonların (örneğin; glukagon) sekresyonu inhibe olur ve bu nedenle anormal glukoz metabolizmasına neden olabilir. Sıklıkla hafif hiperglisemi nadiren de hipoglisemiye neden olabilir. Oktreotid oral hipoglisemik ajanların, beta blokerlerin, kalsiyum kanal blokerlerinin absorpsiyonlarını değiştirebilir. Sitokrom P 450 enzim aktivitesini azaltarak bu enzim ile metabolize olan ilaçların (örneğin; kinidin, terfenadin, warfarin) terapötik aralığını daraltabilir. Sisaprid gibi QT intervalini uzatan ilaçlar ile SRL'lerin kullanımından kaçınılmalıdır (109).

2.4.3. Büyüme Hormonu Reseptör Antagonistleri

Pegvisomant, pegile GH reseptör antagonistidir ve GH reseptör sinyallerini engelleyerek IGF-1 üretimini önler. Periferik IGF-1 inhibisyonunda SRL'lere göre daha etkilidir. 20 mg/gün pegvisomant 12 hafta boyunca uygulandığında akromegali hastalarının %82'sinde IGF-1 seviyeleri normale döner (110). 20-40 mg/gün 12 ay boyunca uygulandığında hastalarının %97'sinde IGF-1 seviyeleri normale döner (111).

Doza bağımlı olarak yumuşak doku şişliğinde azalma, aşırı terleme ve yorgunluk gözlenebilir (111). Pegvisomant, insülin duyarlılığını ve glukoz toleransını düzeltir, açlık serum glukoz ve insülin seviyelerini düşürür (111). Ancak 12-18 ay boyunca tedavi alan hastalarda hemoglobin A1c'de düşüş gözlenmemiştir (111).

Serum GH seviyelerinde %76 artış ve persistan tümör büyümesi bildirilmiştir (111) ancak pek çok vakada GH sentezleyen adenom volumünde değişiklik gözlenmemiştir (111-113). Bu nedenle bu tedavi alan tüm hastaların 6 ayda bir MRG ile değerlendirilmesi önerilmektedir (5). Serum transaminazlarında yükselme görülebilir ve bu durumda tedavinin kesilmesi gerekebilir. Bir yıldan daha uzun süreli pegvisomant alan hastaların %9'unda transaminazlarda 3 kat artışın eşlik ettiği kronik aktif hepatit bildirilmiştir. Bu nedenle tedavinin başlangıcında, ilk 6 ay ayda bir, sonra 6 ayda bir karaciğer fonksiyon testlerinin ölçülmesi gerekmektedir (5). Serum GH seviyeleri tedavi sırasında yükseldiği için IGF-1 takipte kullanılacak tek belirteçtir.

Aynı yere tekrarlayan enjeksiyonlar lipohipertrofiye neden olabilir. Bu nedenle enjeksiyonun farklı bölgelere yapılması önerilir (114). Aşırı tedavi GH reseptör rezistansına ve böylelikle erişkinlerdeki GH eksikliğine benzer özellikte GH eksikliğine neden olabilir. Bu nedenle pegvisomant dozu dikkatli takip edilmeli ve IGF-1 eksikliğinden kaçınılmalıdır.

2.4.4. Dopamin Analogları

Bromokriptin ve kabergolin akromegalide adjuvan tedavi olarak kullanılırlar (115). Bromokriptin yüksek doz (20 mg/gün) kullanıldığında hastaların %15'den azında GH seviyelerinde 5 mg/L'den daha az düşüş; yumuşak doku şişliğinde, terleme, yorgunluk ve baş ağrısında azalma gözlenir. Kabergolin hastaların %30'unda GH seviyelerinde 2 mg/L'den daha az düşüş ve IGF-1'de normalizasyona neden olur (116,117). Yan etkiler gastrointestinal huzursuzluk, geçici bulantı ve kusma, nazal konjesyon, baş dönmesi, postural hipotansiyon, baş ağrısı ve mood bozukluklarıdır (116). Yüksek doz kabergolin kullanımında valvüler kalp hastalıkları sıklığının arttığı gösterilmiştir (118,119). Bu nedenle tedavi sırasında dikkatli olunması gerekir.

2.4.5. Radyoterapi

Radyoterapi; operasyon sonrası persistan tümörlerde ya da medikal tedaviyi tolere edemeyen veya medikal tedaviye dirençli rekürren tümörlerde kullanılır. Konvansiyonel radyoterapi 5-7 haftada bir 1.8-cGy (centi-Gray) dozunda uygulanır ve maksimum kümülatif doz 40-50 cGy'dir. 884 radyoterapi almış hastada yapılmış retrospektif bir çalışmada, radyoterapiden 20 yıl sonra bazal serum GH seviyelerinde ciddi düşüş gözlenmiştir. Hastaların %22'sinde tedaviden 2 yıl sonra GH seviyeleri 2.5 mg/L'nin altında düşmüş, 10.yılda %60, 20.yılda %77 düşüş gözlenmiştir. IGF-1 seviyeleri 10.yılda hastaların %63'ünde normale dönmüştür. Radyoterapiden 10 yıl sonra hastaların %27'sinde TSH eksikliği, %18'inde folikül stimüle edici hormon/ lüteinize edici hormon (FSH/LH) eksikliği, %15'inde ACTH eksikliği gözlenmiştir. Sekonder intrakranial tümör oluşumu ya da görme bozukluğu gözlenmemiştir (120).

Stereotaktik radyocerrahi gama knife kullanılarak tek tümör odaklı radyasyon fraksiyonu sağlar. Retrospektif bir çalışmada gama knife radyocerrahisi uygulanmış 96 akromegali hastası 12-120 ay (ortalama 53 ay) izlenmiştir. Hastaların %50'sinde 54 ay içinde IGF-1 seviyeleri normale dönmüş ve 66 ay sonra OGTT sonrası GH seviyeleri 1 mg/L'den daha küçük bulunmuştur. Tüm hastalarda adenom büyümesi

durmuş, %62'sinde tümörde küçülme olmuştur. Hipopituitarizm sadece 15 Gy ve daha yüksek doz radyoterapi alan hastaların %26'sında görülmüştür (121).

2.4.6. Tedavi Yaklaşımı

Mikroadenomu ya da iyi sınırlı intrasellar adenomu olan yeni tanı almış akromegali hastasında cerrahi ilk tercih edilecek yöntemdir. Başarılı bir cerrahi sonrasında kür olasılığı yüksektir. Makroadenomu özellikle invaziv makroadenomu olan vakalarda cerrahi küratif olmadığı için diğer tedavi yöntemleri de kullanılabilir. Optik kiazmaya ya da diğer vital organlara bası bulguları varsa cerrahi olarak tümörün küçültülmesi gereklidir. Diğer yöntemlerin tümör küçülttüğünü destekleyen yeterli veri bulunmamaktadır. Buna rağmen adenomun %75'i çıkarıldığında SRL etkisinin arttığına dair deliller vardır (100,122). Primer farmakoterapi invaziv makroadenomu olan yeni tanı akromegali hastalarında özellikle de hasta cerrahi kabul etmiyorsa düşünülebilir. Primer farmakoterapide uzun etkili SRL'ler kullanılır. GH reseptör antagonistleri, SRL ile diyabetes mellitusu kontrol altına alınamaz ise ya da SRL'ye rezistan ya da SRL'yi tolere edemez ise tercih edilir.

Persistan ya da rekürren GH sentezleyen pituiter adenomu olan hastalara ikinci cerrahi için kesin endikasyonlar olmadığı için genellikle farmakoterapi uygulanır. SRL'ler genellikle birinci tercihtir. Pegvisomant alternatif tedavidir ya da SRL'ler ile birlikte adjuvan tedavi olarak kullanılır. Doz sıklığının artırılması, doz artırılmasından daha efektiftir. Radyoterapi, hasta diğer tedavilere rezistan ya da tolere edemiyorsa, ya da uzun süreli farmakolojik tedaviyi reddediyorsa son seçenek olarak kullanılabilir. Buna rağmen hastalık kontrolü için farmakoterapiye radyoterapiden yıllar sonra da ihtiyaç duyulabilir.

Biyokimyasal kontrol sağlanana kadar yada hastalık inaktif olana kadar akromegali semptom ve bulguları ve biyokimyasal tetkikler 3 aylık periyodlarla tekrarlanmalıdır. Daha sonra yıllık klinik, biyokimyasal ve MRG değerlendirilmesi önerilir. Post-OGTT serum GH seviyeleri 1 mg/L'den düşük ve IGF-1 normal sınırlar içinde ise hastalık rekürrensi olası değildir. Artan serum IGF-1 seviyeleri

serum GH seviyeleri 1 mg/L'den düşük olsa bile relapsı gösterir (123). Hastalar, özellikle de pegvisomant alan hastalar görme alanında kötüleşme, artan başağrısı gibi lokal tümör büyüme bulguları açısından takip edilmelidir. Glukoz anormallikleri, karaciğer fonksiyon testleri, pituiter rezerv, kardiyovasküler fonksiyon, pulmoner durum, romatolojik komplikasyonlar dikkatlice değerlendirilmelidir. Safra kesesi ultrasonografisi kolelitiazis ya da kolesistit semptom ve bulguları varsa yapılmalıdır.

Tablo 2.2. Akromegalide tedavi sonuçları

	Cerrahi	Somatostatin		Radyoterapi	
		Reseptör ligandları	GH reseptör antagonistleri		Dopamin agonistleri
Tedavi tipi ya da ilaç dozu	Transsfenoidal rezeksiyon	Oktreotit (50-400 µg 8 saatte bir) Oktreotit LAR (10-40 mg 4 haftada bir im) Lanreotid SR (30-60 mg 10-14-21 günde bir im) Lanreotid jel (60-90-120 mg 4 haftada bir derin sc)	Pegvisomant (10-40 mg/g sc)	Bromokriptin (20 mg/g maksimum) Kabergolin (1-4 mg haftalık)	Konvansiyonel ya da radyocerrahi
Biyokimyasal kontrol					
GH<2.5 µg /L	Makroadenom <% 50 Mikroadenom >% 80	Yaklaşık %65	Artar	<% 15	10 yılda %60
IGF-1 normalizasyonu	Makroadenom <% 50 Mikroadenom >% 80	Yaklaşık %65	>%90	<% 15	10 yılda %60
Yanıt süresi	Hızlı	Hızlı	Hızlı	Yavaş	Yavaş
Tümör kitlesi	Rezeksiyon/debulking	Büyümeti durdurur ya da küçültür	Bilinmiyor	Değişim yok	Ablasyon
Dezavantajları					
Maliyet	Tek kez	Sürekli	Sürekli	Sürekli	Tek kez
Hipopituitarizm	% 10	Yok	Aşırı tedaviye bağlı çok düşük IGF-1	Yok	>% 50
Diğer	Persistan yada rekürren tümör %6 Diabetes insipitus %3 Lokal komplikasyon %5	Safra taşı %20 Bulantı, diyare	Karaciğer enzimlerinde yükselme	Bulantı %30 Sinüzit	Lokal sinir hasarı Görme ya da SSS hastalıkları

(4) numaralı kaynaktan uyarlanmıştır

2.5. QT DİSPERSİYONU

Ekokardiografi ile sol ventrikül hipertrofinin (LVH) saptanması, artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski için prognostik önem taşımaktadır (124).

Oniki dervasyonlu EKG sol ventrikül hipertrofinin tespiti için yaygın olarak kullanılır. EKG ile voltaj kriterleri kullanılarak sol ventrikül kitlesinin tahmini, büyük ventriküler kitlenin küçük ventriküler kitleye göre yüksek QRS voltajına neden olduğu varsayımına dayanmaktadır (125). QT intervalleri kardiyak depolarizasyon ve repolarizasyon periyodlarının elektrokardiografik ölçümüdür. QT dispersiyonu standart 12 dervasyonlu EKG’de en uzun ve en kısa QT intervalleri arasındaki farktır. T dalgası ventrikül repolarizasyonunu yansıtır. QT intervalleri ve QT dispersiyonu ventriküler repolarizasyon zamanını ve homojeniteyi yansıtır. Ventriküler repolarizasyon anormalliklerine neden olan patolojik durumlar ventriküler aritmi sıklığının artmasından dolayı artmış mortalite ve morbiditeye neden olurlar (2,3). QT dispersiyonu pek çok patolojik durumda aritminin, mortalite ve morbiditenin tahmininde faydalıdır (2,3).

Ekstrakardiyak faktörler (aktivasyon bölgesi ile vücut yüzeyi arasında kalan dokular ve yapılar) EKG voltajını etkiler ve EKG voltajı ile sol ventrikül kitlesi arasındaki ilişkiyi bozarlar. QT süresinin ölçümü ekstrakardiyak faktörler gibi herhangi bir değişiklik delili olmadan LVH’den etkilenir (126). LVH ventrikül repolarizasyonunun homojenitesini bozar. Repolarizasyondaki uzama ya da homojenliğin kaybolması QT interval süresini etkiler ve T dalga morfolojisini değiştirir.

QT dispersiyonu, ST değişiklikleriyle birlikte olsun ya da olmasın, LVH’nin tespitinde faydalı olabilir. Artmış QT dispersiyonu ventriküler repolarizasyondaki homojenitenin bozulması ile ilişkilidir, buda malign aritmi ve ani kardiyak ölüm riskini artırır. QT dispersiyonundaki azalma repolarizasyon homojenitesindeki bozulmanın azaldığını gösterir ve bu durumda aritmi riskinin azaldığını düşündürür.

QT dispersiyonu, aritmojenik olaylar, ani ölüm, ilaca bağı proaritmi ve antiaritmik ilaçların terapötik etkinliğini değerlendirmek açısından faydalı bir belirleyicidir (127,128). QT dispersiyonu genellikle potansiyel proaritmiyi belirlemek için kullanılır. Artmış QT dispersiyonu artmış aritmi riski ile ilişkilidir.

Hipertansiyon sıklıkla LVH'ne neden olur (129). LVH'de potansiyel aritmojenik ventriküler repolarizasyon anormalliklerine neden olabilir ve bu durumda QT dispersiyonundaki artış ile belirlenebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde 2006- 2011 yılları arasında akromegali tanısı ile takip edilen 41 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik komitesinden onay alındı (Onay tarihi ve sayısı- 30.06.2011/ 2011-06-73).

Hastalara akromegali tanısı, klinik bulgular varlığında, serum IGF-1 düzeylerinin yaşa göre normal referans aralığının üzerinde olması ve 75 gr glukoz ile uygulanan Glukoz Supresyon Testi sonrasında GH düzeylerinin 1 µg/L' nin altına düşmemesi ile konuldu.

Akromegali hastalarının tanı anındaki ve takip dönemdeki GH, IGF-1, açlık kan şekeri (AKŞ), total kolesterol, trigliserid (TG), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri değerlendirildi.

Kontrol grubu hasta grubu ile aynı yaş ve cinsiyet dağılımına sahip, benzer komorbid hastalıkları (DM, HT) olan 41 kişiden oluşturuldu. Kontrol grubundaki olgular çalışma konusunda bilgilendirildi ve yazılı olur formu alındı.

Kontrol grubundaki olgulardan GH, IGF-1, AKŞ, total kolesterol, TG, LDL ve HDL düzeyleri için 12 saat açlığı takiben venöz kan örneği alındı.

Hasta ve kontrol grubunun vücut kitle indeksi (VKİ) vücut ağırlığı/boy² formülü ile hesaplandı ve kg/m² olarak ifade edildi.

Akromegali hastaları, eşlik eden sistemik hastalıklar ve akromegaliye bağlı gelişebilecek komplikasyonlar (diyabetes mellitus, hipertansiyon, panhipopituitarizm, tiroid hastalığı, kolon polipi, kolelitiazis) açısından sorgulandı. Takipte aldıkları tedaviler belirlendi.

3.1. ELEKTROKARDİOGRAFİK ÖLÇÜMLER

Akromegali hastalarının tanı anındaki ve $4,26 \pm 2,20$ yıllık (minimum=1yıl, maksimum=11yıl) takip süresi sonundaki EKG'leri değerlendirildi. Kontrol grubuna ise bir kez EKG ölçümü yapıldı.

Tüm 12 derivasyonlu EKG'ler 10 dakikalık istirahat sonrasında 500 milimetre/saniye (mm/sn) kağıt hızında elde edildi. Elektrokardiografik ölçümler, EKG'si elde edilen bireyler hakkında bilgisi olmayan tek kardiyolog tarafından yapıldı.

QT mesafesi QRS kompleksinin başlangıcından, T dalgasının sonuna yani T dalgasının TP temel noktasına döndüğü yere kadar ölçüldü. U dalgası olduğu zaman ise QT mesafesi, T ve U dalgalarının arasındaki dalga'nın en aşağı noktasına kadar ölçüldü. Her derivasyonda en az üç QT mesafesi ölçüldü. QT dispersiyonu en uzun QT (QT max) mesafesi ile en kısa QT (QT min) mesafesi arasındaki fark olarak tanımlandı. Her bir QT mesafesi hastanın kalp atım hızına göre Bazett's formülü (düzeltmiş $QT = QT / \sqrt{RR}$ sn) kullanılarak düzeltildi ve düzeltilmiş QT (QTc) intervali olarak tanımlandı. Düzeltilmiş QT dispersiyonu ise en uzun düzeltilmiş QT (QTc max) ve en kısa düzeltilmiş QT (QTc min) mesafesi arasındaki fark olarak tanımlandı.

3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

Akromegali ile ilişkisiz sistemik hastalığı olan (kronik karaciğer hastalığı, kronik renal hastalık, hipertiroidi, hipotiroidi vb.) hastalar, bilinen yapısal kalp hastalığı (konjenital kalp hastalıkları, romatizmal kalp kapak hastalığı, koroner arter hastalığı, kalp ritim bozukluğu) olan ve antiaritmik tedavi kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. KAN ÖRNEKLERİ ALINMASI

Kan örnekleri sabah 08.00'de GH, IGF-1, AKŞ, total kolesterol, TG, LDL ve HDL ölçümü için alındı. GH ve IGF-1 ölçümleri chemiluminescence enzyme immunoassay (Immulate 2000, Diagnostic products Corporation, Los Angeles, CA, USA) ticari kitleri kullanılarak yapıldı. Biyokimyasal parametreler (AKŞ, total kolesterol, TG, LDL, HDL) Advia 2400 (Advia 2400 Chemistry System, USA) ticari kitleri kullanılarak ölçüldü. Normal değerler; GH: 0-5 nanogram/mililitre (ng/ml); IGF-1 için 21-25 yaş: 116-358 ng/ml, 26-30 yaş: 117-329 ng/ml, 31-35 yaş: 115-307 ng/ml, 36-40 yaş: 109-284 ng/ml, 41-45 yaş: 101-267 ng/ml, 46-50 yaş: 94-252 ng/ml, 51-55 yaş: 87-238 ng/ml, 56-60 yaş: 81-225 ng/ml, 61-65 yaş: 75-212 ng/ml, 66- 70 yaş: 69-200 ng/ml, 71-75 yaş: 64-188 ng/ml; AKŞ: 74-106 mg/dl, total kolesterol: 0-200 mg/dl, TG: 20-250 mg/dl, LDL <130 mg/dl, HDL: 40-80 mg/dl idi.

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Veriler bilgisayar ortamına aktarıldı. Yanlış, eksik veri girişlerini önlemek amacıyla veri toplama formları ile bilgisayar ortamına aktarılan verilerin karşılaştırmaları yapıldı. Tüm hatalar giderildikten sonra analiz işlemlerine geçildi.

Verilerin analizi için SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanıldı. Sürekli verilerin tanımlayıcı istatistikleri için Aritmetik ortalama \pm standart sapma değerleri kullanıldı. Niteliksel veriler için ise frekans tabloları oluşturuldu. Gruplar arası karşılaştırmalar için en uygun istatistiksel test belirlenmeden önce verilerin normal dağılıma uygunlukları test edildi. Normal dağılıma uygunluk testi için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Niteliksel veriler arası ilişkilerin araştırılmasında Ki-Kare (Chi-Squared test) testinden yararlanıldı. Sürekli değişkenler açısından kontrol ve çalışma grupları arası farklılığın araştırılmasında “Bağımsız örneklerde iki grup arası farkın önemlilik testi” (Independent Samples t Test) testi kullanıldı. Çalışma grubu için önce-sonra karşılaştırmaları “İki Eş Arası Farkın Önemlilik Testi” (Paired Samples t Test) ile

araştırıldı. Parametreler arası ilişkiler Pearson Korelasyon Katsayısı (Pearson Correlation Coefficient) ile incelendi. Araştırma kapsamında incelenen parametreler arası ilişkilerin araştırılmasında, başka parametrelerden etkilenen değişkenler bulunduğunda (IGF-1' in büyüme hormonundan etkilenmesi gibi) Kısmi Korelasyon (Partial Correlation) değerleri hesaplandı. Tüm karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi olarak $\alpha = 0.05$ değeri seçildi. Bu değere eşit ya da küçük p değerleri için “aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu” şeklinde yorum yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 41 akromegali hastası alındı. Hastalardan 35'i 4,26±2,20 yıl (minimum=1 yıl, maksimum=11 yıl) takip edildi. Hastaların tanı anında (akromegali-önce) ve takip sürelerinin sonunda (akromegali-sonra) elde edilen laboratuvar ve EKG verileri, kontrol grubunun verileri ile karşılaştırıldı.

Hasta ve kontrol grubunda yer alan kişilerin yaşları (sırasıyla 43,66±11,50 yıl ve 42,46±11,42 yıl) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (t=0,472; p=0,638). Cinsiyet açısından da hasta (22 kadın, 19 erkek) ve kontrol grubu (28 kadın, 13 erkek) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($\chi^2 = 1,281$; p=0,258).

Gruplar arasında DM ve HT'ü olan vaka sayısı açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=1,000 ve p=0,187). Ayrıca VKİ'leri her iki grupta benzer idi (sırasıyla 30,99±7,13 kg/m² ve 29,61±3,99 kg/m²; p=0,366) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Grupların demografik verileri

	Akromegali-önce (n=41)	Kontrol (n=41)	t	p
Yaş (yıl)	43,66 ± 11,50	42,46 ± 11,42	0,472	0,638
Cinsiyet (K/E)	22 / 19	28 / 13	1,281*	0,258
VKİ (kg/m ²)	30,99 ± 7,13	29,61 ± 3,99	0,911	0,366
SKB (mmHg)	121,30±20,06	113,18±20,79	1,334	0,189
DKB (mmHg)	76,69±13,91	71,81±12,20	1,759	0,086
Kalp hızı (atım/dk)	79,52±9,22	75,53±12,97	1,396	0,169
DM	11	10	0,000*	1,000
HT	11	7	1,265*	0,187

*= χ^2

Akromegali hastalarının tanı anındaki ve takip süresi sonundaki biyokimyasal verileri Tablo 4.2’de, akromegali hastaları ile kontrol grubunun biyokimyasal verilerinin karşılaştırması Tablo 4.3’de yer almaktadır.

Tablo 4.2. Akromegali hastalarının tanı anındaki ve takip süresi sonundaki laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Akromegali-önce (n=35)	Akromegali-sonra (n=35)	t	p
GH (ng/ml)	17,55 ± 30,87	1,42 ± 1,66	3,021	0,005
IGF-1 (ng/ml)	963,66 ± 458,69	363,50 ± 347,06	6,412	< 0,001
AKŞ (mg/dl)	119,84 ± 64,87	115,54 ± 44,13	0,458	0,650
Kolesterol (mg/dl)	187,32 ± 54,89	185,20 ± 30,07	0,256	0,799
LDL (mg/dl)	119,26 ± 47,09	112,52 ± 31,83	0,855	0,399
HDL (mg/dl)	41,60 ± 9,84	42,50 ± 12,87	-0,573	0,571
TG (mg/dl)	142,30 ± 100,66	157,41 ± 90,39	-0,792	0,434

Tablo 4.3. Akromegali hastalarının ve kontrol grubunun laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Akromegali-sonra (n=35)	Kontrol (n=41)	t	p
GH (ng/ml)	1,42 ± 1,66	0,57 ± 0,93	2,447	0,018
IGF-1 (ng/ml)	363,50 ± 347,06	159,35 ± 61,45	3,346	0,002
Açlık glukoz (mg/dl)	115,54 ± 44,13	133,64 ± 76,28	-1,339	0,185
Kolesterol (mg/dl)	185,20 ± 30,07	196,50 ± 45,45	-1,149	0,254
LDL (mg/dl)	112,52 ± 31,83	113,93 ± 36,57	-0,298	0,767
HDL (mg/dl)	42,50 ± 12,87	49,74 ± 16,19	-2,330	0,023
TG (mg/dl)	157,41 ± 90,39	156,50 ± 112,00	0,066	0,948

Takip süresi sonunda hastaların GH, IGF-1, HDL dışındaki biyokimyasal verileri ile kontrol grubunun verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.3).

Hasta ve kontrol grubunun EKG'lerinde QT max, QT min, QT dispersiyon, QTc max, QTc min ve QTc dispersiyon süreleri hesaplandı. Akromegali hastalarının tanı anındaki QT max, QT dispersiyon, QTc max ve QTc dispersiyon süreleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun idi (sırasıyla p=0,016; p=0,001; p=0,001 ve p=0,002). QT min ve QTc min süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Akromegali hastalarının tanı anındaki QT intervallerinin kontrol grubunun verileri ile karşılaştırılması

	Akromegali-önce	Kontrol		
	(n=41)	(n=41)	t	p
QT max (ms)	387,73 ± 25,30	373,73 ± 26,33	2,455	0,016
QT min (ms)	317,88 ± 22,55	312,46 ± 23,09	1,074	0,286
QT dispersiyon (ms)	70,10 ± 10,51	61,76 ± 12,18	3,320	0,001
QTc max (ms)	422,76 ± 20,82	408,27 ± 17,08	3,445	0,001
QTc min (ms)	345,59 ± 17,36	339,51 ± 13,34	1,776	0,080
QTc dispersiyon (ms)	77,07 ± 12,34	68,02 ± 13,13	3,215	0,002

Akromegali hastalarında takip döneminin sonunda hesaplanan QTc max ve QTc dispersiyon sürelerinin tanı anına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısaldığı saptandı (sırasıyla p=0,005 ve p=0,024). QT max, QT min, QT dispersiyon ve QTc min sürelerinde de kısalma olmakla birlikte bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Akromegali hastalarının tanı anındaki ve takip süresi sonundaki QT intervallerinin karşılaştırılması

	Akromegali-önce	Akromegali-sonra	t	p
	(n=35)	(n=35)		
QT max (ms)	391,42 ± 24,50	383,20 ± 15,22	1,562	0,128
QT min (ms)	320,88 ± 20,05	317,42 ± 13,55	0,798	0,430
QT dispersiyon (ms)	70,82 ± 9,94	65,77 ± 10,59	2,001	0,054
QTc max (ms)	422,85 ± 20,88	410,23 ± 15,33	3,043	0,005
QTc min (ms)	344,88 ± 18,28	337,86 ± 13,64	2,029	0,051
QTc dispersiyon (ms)	77,85 ± 10,83	71,51 ± 9,83	2,359	0,024

Akromegali hastalarının takip süresi sonunda hesaplanan QT intervalleri ile kontrol grubunun QT intervalleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Akromegali hastalarının takip süresi sonundaki QT intervallerinin kontrol grubunun verileri ile karşılaştırılması

	Akromegali-sonra	Kontrol	t	p
	(n=35)	(n=41)		
QT max (ms)	383,20 ± 15,22	373,73 ± 26,33	1,952	0,055
QT min (ms)	317,42 ± 13,55	312,46 ± 23,09	1,162	0,249
QT dispersiyon (ms)	65,77 ± 10,59	61,76 ± 12,18	1,520	0,133
QTc max (ms)	410,23 ± 15,33	408,27 ± 17,08	0,523	0,603
QTc min (ms)	337,86 ± 13,64	339,51 ± 13,34	-0,533	0,595
QTc dispersiyon (ms)	71,51 ± 9,83	68,02 ± 13,13	1,292	0,200

QT intervalleri ile GH ve IGF- 1 düzeyleri arasındaki ilişki akromegali hastalarında tanı anında ve takip sürelerinin sonunda ayrı ayrı değerlendirildi. Akromegali-sonra grubundaki GH ile QTc dispersiyonu arasındaki ilişki hariç GH ve IGF- 1 düzeyleri ile bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi (Tablo 4.7). Kontrol grubu ve akromegali grubu birlikte değerlendirildiğinde ise GH ile QTc dispersiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki saptandı ($r=0,221$; $p=0,050$). Yine serum IGF-1 düzeyleri ile QT max ve QT dispersiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki olduğu belirlendi (sırasıyla $r=0,237$; $p=0,037$ ve $r=0,226$; $p=0,047$).

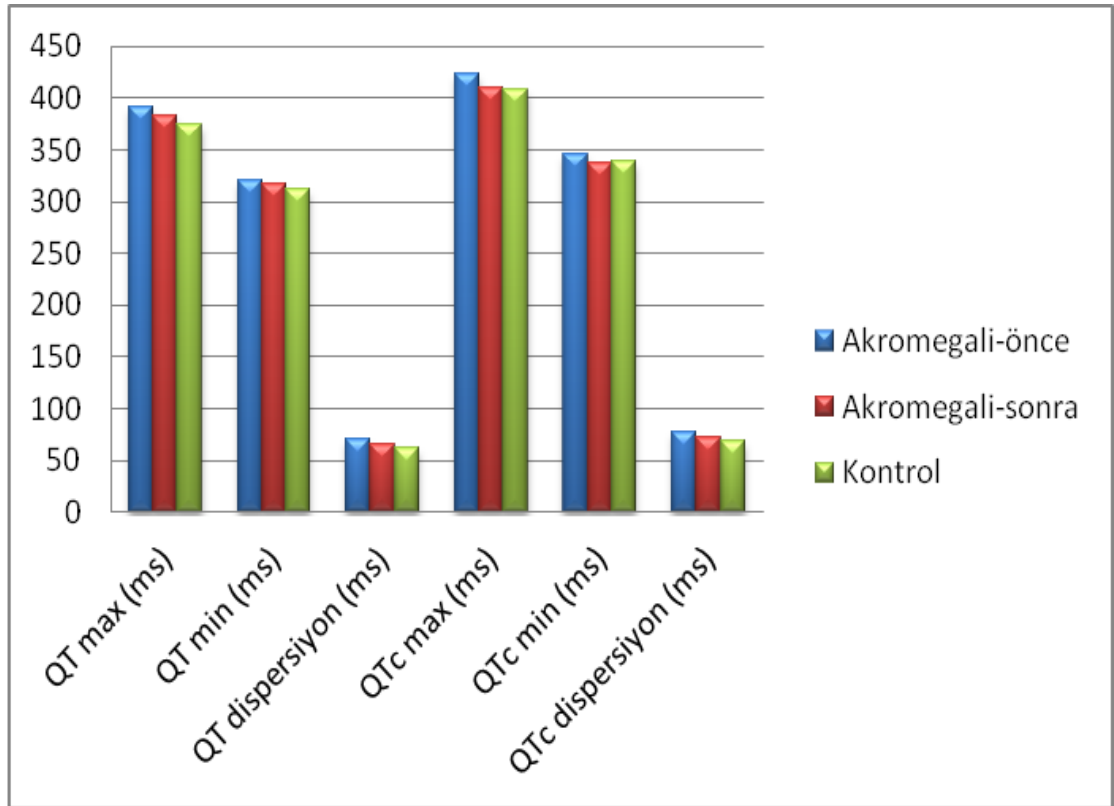
Tablo 4.7. Akromegali grubunda serum GH ve IGF-1 düzeyleri ile QT intervalleri arasındaki ilişki

	Akromegali- önce				Akromegali- sonra			
	GH		IGF-1		GH		IGF-1	
	(n=41)		(n=41)		(n=35)		(n=35)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
QT max (ms)	-0,105	0,531	0,099	0,554	0,015	0,936	0,025	0,888
QT min (ms)	-0,114	0,497	0,142	0,396	0,123	0,496	0,237	0,178
QT dispersiyon (ms)	0,002	0,990	-0,073	0,662	-0,139	0,442	-0,270	0,123
QTc max (ms)	-0,041	0,808	-0,115	0,492	-0,188	0,294	0,021	0,908
QTc min (ms)	-0,295	0,317	0,035	0,837	0,005	0,978	-0,020	0,911
QTc dispersiyon (ms)	0,165	0,322	-0,256	0,121	-0,438	0,011	-0,266	0,128

Vakaların yaşları ve VKİ'leri ile QT intervalleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmez iken, hastalık süresi arttıkça QTc dispersiyonunun istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı gözlemlendi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Vakaların yaşları, VKİ'leri ve takip süresi ile QT intervalleri arasındaki ilişki

	Yaş (n=82)		VKİ (n=82)		Takip süresi (n=35)	
	r	p	r	p	r	p
	QT max (ms)	0,097	0,386	0,249	0,059	0,271
QT min (ms)	0,122	0,275	0,196	0,140	0,250	0,153
QT dispersiyon (ms)	0,011	0,924	0,204	0,124	0,126	0,476
QTc max (ms)	0,025	0,825	0,074	0,583	0,240	0,172
QTc min (ms)	0,042	0,706	0,024	0,856	-0,007	0,968
QTc dispersiyon (ms)	0,018	0,872	0,064	0,631	0,440	0,009



Şekil 4.1. Grupların QT intervallerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Akromegali kardiyovasküler ve serebrovasküler sebeplerden dolayı artmış mortalite ile ilişkilidir ve tedavi edilmemiş hastalarda ölümlerin %60'ından kardiyovasküler hastalıklar sorumludur (38,130,131). Akromegalik hastalarda kardiyak anormalliklere katkıda bulunabilecek hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet prevalansı da artmıştır (43). Buna rağmen spesifik akromegalik kardiyomiyopati ne hipertansiyon ne de diyabetin varlığı ile ilişkili değildir. Bu durum kronik GH ve IGF- 1 fazlalığına bağlı intertisyal fibrozis ve miyokardiyal hipertrofi ile karakterizedir (58,132).

Kardiyak hipertrofi genç akromegalik hastaların %20'sinde gözlenirken uzun hastalık süresine sahip yaşlı hastaların %72'sinde bulunmaktadır (44,133). Akromegalik kardiyomiyopati 3 progresif basamaktan oluşur: 1) Hiperkinetik sendroma neden olan başlangıç biventriküler hipertrofi, 2) hipertrofinin ilerlemesi ile diyastolik disfonksiyon bulguları ve egzersiz sırasında bozulmuş sistolik disfonksiyon 3) istirahatte sistolik disfonksiyon ve dilate kardiyomiyopati bulgularıyla birlikte kalp yetmezliği (44,134).

Akromegalide kardiyak mimarideki progresif bozulma artmış ekstraselüler kollojen depolanması ve miyosit hipertrofisiden dolayı olur (135,136). Bogazzi ve arkadaşları akromegalide kontrol grubuna göre artmış kardiyak fibrozis olduğunu bildirmişlerdir (137). Bu çalışmada 22 tedavi edilmemiş akromegali hastası ile 25 sağlıklı kontrol grubun doppler ekokardiyografileri değerlendirilmiş ve ultrasonografik miyokardiyal doku karakterleri belirlenmiştir. Akromegalik hastalarda kardiyak fibrozis kontrol grubundan daha yüksek bulunmuş ve somatostatin analogu tedavisinden sonra fibrozis azalmış ancak kontrol grubu değerlerine ulaşamamıştır. Ayrıca 22 akromegalik hastanın 5'inde sol ventrikül kitleleri normal olmasına rağmen artmış kardiyak fibrozis gösterilmiş ve kardiyak fibrozis serum IGF-1, GH seviyeleri ve hastalık süresiyle istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (137).

Akromegalinin erken kontrolü oldukça önemlidir. Çünkü GH ve IGF-1 fazlalığına bağlı fibrosiz ve miyokardiyal kontraktilite değişiklikleri erken dönemde geri dönebilir (137). Bunlara karşılık kütüre kardiyak fibroblastlarda GH'un antifibrotik etki gösterdiği bildirilmiştir (138). Ancak bu durum invivo akromegalik hastalarda daha komplekstir ve GH fazlalığının net etkisi artmış kollojen içeriğidir (137). Bu da hızlı terapötik müdahalenin kardiyak değişiklikleri önlediği ya da progresyonunu yavaşlattığını düşündürmektedir (139). Sistolik disfonksiyon diyastolik disfonksiyona sekonder olarak, akromegalik kardiyomyopatinin geç evrelerinde ortaya çıkar ve diyastolik disfonksiyon da akromegali hastalarının başarılı tedavisinden sonra düzelebilir (81,134,140).

QT intervali kardiyak depolarizasyon ve repolarizasyon periyotlarının elektrokardiyografik ölçümüdür. QT intervali ve QT dispersiyonu özellikle ventriküler repolarizasyon zamanını ve homojeniteyi yansıtır. Ventriküler repolarizasyon ventriküler aritmilerin ortaya çıkması için önemli bir periyoddur (141-144). Ventriküler repolarizasyon anormalliklerine neden olan patolojik durumlar artmış ventriküler aritmi insidansından dolayı artmış mortalite ve morbiditeye neden olur (2,3,145,146). Belirgin sol ventrikül hipertrofisi, potansiyel aritmojenik ventriküler repolarizasyon anormallikleriyle ilişkilidir ve bu hastalıklarda ani kardiyak ölüm riskinin artmasına katkıda bulunur. Uzamış QT dispersiyonu artmış miyokardiyal elektriksel insitabilitenin bir göstergesidir.

Kardiyak ritm anormallikleri akromegalik hastalarda klinik olarak önemlidir, yaşam kalitesini etkileyebilir hatta yaşamı tehdit edebilir (38,147). Ventriküler aritmilerin klinik belirteçlerinin belirlenmesi bu hastalardaki riski değerlendirmek açısından faydalıdır (148).

Kardiyak aritmiler akromegali hastalarındaki ani ölümün nedeni olabilir (149). Bu hastalardaki ventriküler aritmilerin ciddiyeti sol ventrikül kitlesi ve hastalık süresi ile ilişki görünmektedir (48). QT dispersiyonu aritmi tahmini, ayrıca mortalite ve morbidite tahmini için değerlidir (2,3). EKG'de uzamış QT intervalinin senkop ve ani kardiyak ölümlere eğilim yarattığı bilinmektedir. (150). Bu bulgular ışığında akromegali hastalarında uzamış QT dispersiyonu bu hastalardaki artmış

aritmi ve kardivasküler olay riskini öngörmeye faydalı olabilir. Bu amaçla biz akromegali tanısı ile takip ettiğimiz 41 hastanın tanı anındaki EKG'lerinden QT intervallerini ve QT dispersiyonunu hesapladık ve kontrol grubunun EKG verileri ile karşılaştırdık. Akromegali hastalarının tanı anındaki QT max, QT dispersiyon, QTc max ve QTc dispersiyon sürelerinin kontrol grubunun değerlerinden daha uzun olduğunu gözlemledik. Bizim çalışmamızla benzer olarak Fatti ve arkadaşları da 30 aktif akromegali hastasında QT intervalini ölçmüşler ve tanı anındaki QTc'nin kontrol grubundan anlamlı derecede uzun olduğunu saptamışlardır (151). Mohamed ve arkadaşları da 17 akromegali hastasında QT dispersiyonunu ölçmüşler ve kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (148).

Genel popülasyonda QT interval süresi sol ventrikül kitlesi ile koreledir (151). Akromegali hastalarında QT intervalindeki uzama kardiyak hipertrofinin indirekt bir göstergesi olabilir. Fatti ve arkadaşlarının bildirdikleri çalışmada tedavi edilmemiş akromegali hastalarında QT süresi ile sol ventrikül kitlesi arasında pozitif korelasyon saptanması QT uzamasının ventrikül hipertrofisine bağlı olabileceğini düşündürmüştür (151). Akromegali hastalarda hem GH ve IGF-1'in neden olduğu direk miyokardiyal hipertrofi hem de eşlik eden hastalıkların (HT, DM vb) neden olduğu sol ventrikül hipertrofisi bu hastalarda QT intervalindeki uzamayı açıklayabilir. Çalışmamızda akromegali hastalarındaki QT uzamasına DM, HT gibi komorbid hastalıkların etkisini dışlamak için kontrol grubu da akromegali ile benzer komorbid hastalıkları olan hastalardan oluşturulmuştur. Tiroid fonksiyon testleri her iki grupta da EKG değerlendirmeleri döneminde normal sınırlardadır.

Akromegalide cerrahi, medikal tedavi (somatostatin analogları, dopamin agonistleri, GH antagonistleri) ve radyoterapi tümör büyümesini ve hormon fazlalığını kontrol etmek için kullanılır (152). Cerrahi birinci seçenek tedavi olarak düşünülmektedir. Somatostatin analogları hastaların %45-60'ında efektiftir ve pek çok hastada iyi tolere edilir. Fakat sıklıkla başarısız cerrahi sonrasında adjuvan tedavi olarak uygulanır (152-154). Yüksek perioperatif morbiditesi olan ya da cerrahi reddeden hastalarda ilk basamak tedavi olarak da kullanılabilir (152).

GH ve IGF-1 supresyonu akromegalik kardiyomiyopatide düzelmeye neden olur (43). Fatti ve arkadaşları, primer tedavi olarak somatostatin analogu uyguladıkları 24 hastada bazal değerlere göre hem kalp hızında hem de QTc'de anlamlı düzelmeye gözlemişler, ayrıca tedavi sonrası QTc'yi kontrol grubu ile benzer bulunmuşlardır. Somatostatin tedavisi ile sol ventrikül kitlesinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptamamalarına rağmen QTc'de tedavi sonrası düşüş olmasını, somatostatin analoglarının sol ventrikül kitlesinden bağımsız olarak iletim sistemine direkt etkilerine bağlamışlardır (151). Çalışmamızda hasta grubumuzda GH ve IGF-1 kontrolü için primer tedavi olarak öncelikle cerrahi tercih edildiği ve medikal tedavinin ikinci seçenek tedavi olarak GH ve IGF-1 kontrolü sağlanamayan hastalara uygulandığı görüldü. Çalışmamızda takip verilerine ulaştığımız 35 hastada QT intervalleri tekrar değerlendirildi ve QTc max ve QTc dispersiyon sürelerinin tanı anına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısaldığı saptandı. Ayrıca QT max, QT min, QT dispersiyon ve QTc min sürelerinde de kısalma gözlenmekle birlikte bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. Takip süresi sonunda hesaplanan QT intervalleri ile kontrol grubunun QT intervalleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Bu bulgular tedavi ile GH ve IGF-1 kontrolünün QT intervallerinde düzelmeye sağladığını, dolayısıyla aritmi prevalansının akromegali tedavisi ile düzelebileceği görüşünü desteklemektedir.

GH ve IGF-1 fazlalığının direkt etkilerine bağlı olarak miyokardiyumdaki intertisyel fibröz doku proliferasyonu kardiyak ritm anormalliklerinden sorumlu en önemli faktör olarak düşünülür (151). Aksine bu elektrofizyolojik değişiklikler direkt GH seviyeleri ile ilişkili değil gibi görünmektedir (151). Patolojik EKG sinyallerinin remisyonundaki hastalarda da bulunması irreversibl fibrotik süreçle uyumlu kalıcı anatomik aritmojenik yolların varlığını düşündürmektedir (155). Maffei ve arkadaşlarının bildirdikleri çalışmada geç potansiyeller ile GH ve IGF-1 arasında korelasyon olmaması bu iki hormonun aritmik süreçte direkt rol oynamadıklarını düşündürmektedir (155). Fatti ve arkadaşları da QTc bazal ve tedavi sonrası değerleri ile GH ve IGF-1 seviyeleri arasında korelasyon saptamamışlardır (151). Çalışmamızda akromegali-önce ve akromegali-sonra grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde QT intervalleri ile GH ve IGF-1 düzeyleri arasında, akromegali-sonra grubundaki GH ile QTc dispersiyonu arasındaki ilişki hariç,

istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi. Buna karşılık kontrol grubu ve akromegali grubu birlikte değerlendirildiğinde GH ile QTc dispersiyonu, IGF-1 düzeyleri ile QT max ve QT dispersiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi. Bu bulgular akromegali hastalarında aritmi riskini öngörmeye QT intervallerinin önemli olmasına rağmen, bu riskin her zaman serum GH ve IGF-1 düzeyleri ile paralel olmadığını, zaman içinde gelişen fibrozisin bu süreçte daha önemli olduğunu düşündürmektedir. Ancak serum GH ve IGF-1 seviyelerinin bu parametreler üzerinde direkt etkili olmadığını söylemek zordur.

Ventriküler aritmiler hastalık süresi arttıkça artmaktadır (43,48,79). Maffei ve arkadaşları da geç potansiyeller ile uzamış hastalık süresi arasında korelasyon saptamışlardır (155). Bunun aksine Fatti ve arkadaşları QTc azalmasının derecesi ile tedavi süresi arasında ilişki gözlememişlerdir (151). Çalışmamızda hastalık süresi ile QTc dispersiyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki gözlenmesi, hastalık süresi arttıkça meydana gelen miyokardiyal değişikliklerin aritmi riskinde artışa neden olduğunu düşündürmektedir.

Fatti ve arkadaşları QTc azalmasının derecesi ile yaş ve VKİ arasında korelasyon saptamamışlardır (151). Bu bulgularla uyumlu olarak çalışmamızda yaş ve VKİ ile QT intervalleri arasında ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, akromegali hastalarında QT intervallerinin aritmi riskini belirlemede faydalı olabileceğini ve hastalığın kontrole alınması ile bu riskin azalabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ventriküler aritmilerin sıklığı akromegalik hastalarda artmıştır ve ciddiyeti sol ventrikül kitlesi ile koreledir. Miyokardiyal fibrozise bağılı gelişen aritmojenik yollar sorumlu patofizyolojik mekanizma olarak düşünölmektedir. Kardiyovasköler olayların bu hastalardaki en önemli mortalite nedeni olduğu düşünöldüğünde aritmojenik olayların ve aritmojenik substratların erken tanınması oldukça önemlidir. Çalışmamızın bulgularına göre QT intervalleri bu hastalarda aritmi riskini değerlendirmede faydalı parametreler olarak görölmektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Kahaly G, Olshausen KV, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Boor S, Beyer J, Meyer J: Arrhythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J* 1992; 13: 51–56.
- 2- Giunti S, Bruno G, Lillaz E, Gruden G, Lolli V, Chaturvedi N, et al. Incidence and risk factors of prolonged QTc interval in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care* 2007; 30: 2057-63.
- 3- Atak R, Turhan H, Sezgin AT, Yetkin O, Senen K, İleri M, et al. Effects of slow coronary artery flow on QT interval duration and dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; 8: 107-11.
- 4- Anat BS, Shlomo M. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37: 101-122.
- 5- Melmed S. Medical Progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355 (24): 2558-73.
- 6- Teh BT, Kytola S, Farnebo F, et al. Mutation analysis of the MEN1 gene in multiple endocrine neoplasia type 1, familial acromegaly and familial isolated hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (8): 2621–6.
- 7- Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, et al. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325 (24): 1688–95.
- 8- Boikos SA, Stratakis CA. Carney complex: the first 20 years. *Curr Opin Oncol* 2007; 19 (1): 24–9.
- 9- Gadelha MR, Prezant TR, Une KN, et al. Loss of heterozygosity on chromosome 11q13 in two families with acromegaly/gigantism is independent of mutations of the multiple endocrine neoplasia type I gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (1): 249–56.
- 10- Thorner MO, Perryman RL, Cronin MJ, et al. Somatotroph hyperplasia. Successful treatment of acromegaly by removal of a pancreatic islet tumor secreting a growth hormone-releasing factor. *J Clin Invest* 1982;70 (5):965–77.

- 11- Asa SL, Scheithauer BW, Bilbao JM, et al. A case for hypothalamic acromegaly: a clinicopathological study of six patients with hypothalamic gangliocytomas producing growth hormone-releasing factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58 (5): 796–803.
- 12- Wilson DM, Ceda GP, Bostwick DG, et al. Acromegaly and Zollinger-Ellison syndromesecondary to an islet cell tumor: characterization and quantification of plasma and tumor human growth hormone-releasing factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59 (5): 1002–5.
- 13- Jadresic A, Banks LM, Child DF, et al. The acromegaly syndrome. Relation between clinical features, growth hormone values and radiological characteristics of the pituitary tumours. *Q J Med* 1982; 51 (202): 189–204.
- 14- Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 26 (4): 481–512.
- 15- Lieberman SA, Bjorkengren AG, Hoffman AR. Rheumatologic and skeletal changes in acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21 (3): 615–31.
- 16- Dons RF, Rosselet P, Pastakia B, et al. Arthropathy in acromegalic patients before and after treatment: a long-term follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 28 (5): 515–24.
- 17- Scarpa R, De Brasi D, Pivonello R, et al. Acromegalic axial arthropathy: a clinical case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (2): 598–603.
- 18- Ben-Shlomo A, Melmed S. Skin manifestations in acromegaly. *Clin Dermatol* 2006; 24 (4): 256–9.
- 19- Grunstein RR, Ho KY, Berthon-Jones M, et al. Central sleep apnea is associated with increased ventilatory response to carbon dioxide and hypersecretion of growth hormone in patients with acromegaly. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150 (2): 496–502.
- 20- Garcia-Rio F, Pino JM, Diez JJ, et al. Reduction of lung distensibility in acromegaly after suppression of growth hormone hypersecretion. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (5): 852–7.

- 21- Jenkins PJ, Sohaib SA, Akker S, et al. The pathology of median neuropathy in acromegaly. *Ann Intern Med* 2000; 133 (3): 197–201.
- 22- Zafar A, Jordan DR. Enlarged extraocular muscles as the presenting feature of acromegaly. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2004; 20 (4): 334–6.
- 23- Howard GM, English FP. Occurrence of glaucoma in acromegalics. *Arch Ophthalmol* 1965; 73: 765–8.
- 24- Barkan AL, Stred SE, Reno K, et al. Increased growth hormone pulse frequency in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69 (6): 1225–33.
- 25- Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, et al. Menstrual irregularity in women with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (8): 2731–5.
- 26- Eskildsen PC, Kruse A, Kirkegaard C. The pituitary-thyroid axis in acromegaly. *Horm Metab Res* 1988; 20 (12): 755–7.
- 27- Gasperi M, Martino E, Manetti L, et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. *J Endocrinol Invest* 2002; 25 (3):240–5.
- 28- Tahara S, Kurotani R, Ishii Y, et al. A case of Cushing’s disease caused by pituitary adenoma producing adrenocorticotrophic hormone and growth hormone concomitantly: aberrant expression of transcription factors NeuroD1 and Pit-1 as a proposed mechanism. *Mod Pathol* 2002; 15 (10): 1102–5.
- 29- Mantovani G, Bondioni S, Lania AG, et al. Parental origin of Gsalpha mutations in the McCune-Albright syndrome and in isolated endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (6): 3007–9.
- 30- Coculescu M, Niculescu D, Lichiardopol R, et al. Insulin resistance and insulin secretion in non-diabetic acromegalic patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115 (5): 308–16.
- 31- Lund B, Eskildsen PC, Norman AW, et al. Calcium and vitamin D metabolism in acromegaly. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1981; 96 (4): 444–50.
- 32- Ezzat S, Melmed S, Endres D, et al. Biochemical assessment of bone formation and resorption in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76 (6): 1452–7.

- 33- Jenkins PJ, Mukherjee A, Shalet SM. Does growth hormone cause cancer? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64 (2): 115–21.
- 34- Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (7): 2929–34.
- 35- Jenkins PJ, Besser M. Clinical perspective: acromegaly and cancer: a problem. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (7): 2935–41.
- 36- Renehan AG, Bhaskar P, Painter JE, et al. The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (9): 3417–24.
- 37- Jenkins PJ, Frajese V, Jones AM, et al. Insulin-like growth factor I and the development of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (9): 3218–21.
- 38- Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, et al. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (8): 2730–4.
- 39- McNally RS, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2730–34.
- 40- Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Hertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 95–102
- 41- Swearingen B, Barker FG, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, Moayeri N, Black PM, Zervas NT. Long term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3419–26.
- 42- Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome treatment in acromegaly. *Q J Med* 1993; 86: 293–299.
- 43- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: Epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 2004; 25 (1): 102–152.

- 44- Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G: Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 137–154.
- 45- Hejtmancik MR, Bradfield JY, Herrmann GR: Acromegaly and the heart: a clinical and pathologic study. *Ann Intern Med* 1951; 34: 1445–1456.
- 46- López-Velasco R, Escobar-Morreale HF, Vega B, Villa E, Sancho JM, Moya-Mur JL, Garcia-Robles R: Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardopathy or consequence of systemic hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1047–1053.
- 47- Colao A, Baldelli R, Marzullo P, Ferretti E, Ferone D, Gargiulo P, Petretta M, Tamburrano G, Lombardi G, Liuzzi A: Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 193–199.
- 48- Kahaly G, Olshausen KV, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Boor S, Beyer J, Meyer J: Arrhythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J* 1992; 13: 51–56.
- 49- Colao A, Spinelli L, Marzullo P, Pivonello R, Petretta M, Di Somma C, Vitale G, Bonaduce D, Lombardi G: High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational analytical prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3196–3201.
- 50- Klaaw AA, Bax JJ, Roelfsema F, Bleeker GB, Holman ER, Crossmit EP, Pereria AM. Uncontrolled acromegaly is associated with progressive mitral valvular regurgitation. *GH IGF-1 Res* 2006; 16: 101-107.
- 51- Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM: Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 813–825.
- 52- Isgaard J, Nilsson A, Vikman K, Isaksson OGP: Growth hormone regulates the level of insulin-like growth factor-I mRNA in rat skeletal muscle. *J Endocrinol* 1989; 120: 107–112.
- 53- Delafontaine P: Insulin-like growth factor I and its binding proteins in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 1995; 30: 825–834.

- 54- Strömer H, Cittadini A, Douglas PS, Morgan JP: Exogenously administered growth hormone and insulin-like growth factor-1 alter intracellular Ca²⁺ handling and enhance cardiac performance. In vitro evaluation in the isolated isovolumic buffer-perfused rat heart. *Circ Res* 1996; 79: 227–235.
- 55- Colao A, Spinelli L, Cuocolo A, Spiezia S, Bonaduce D, Salvatore M, Lombardi G: Cardiovascular consequences of early-onset growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3097–3104.
- 56- Marzullo P, Cuocolo A, Ferone D, Pivonello R, Salvatore M, Lombardi G, Colao A: Cardiac effect of thyrotoxicosis in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1426–1432.
- 57- Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Della Morte AM, Petretta M, Salvatore M, Lombardi G: Impact of patient's age and disease duration on cardiac performance in acromegaly: a radionuclide angiography study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1518–1523.
- 58- Fazio S, Cittadini A, Cuocolo A, Merola B, Sabatini D, Nicolai E, Colao A, Biondi B, Lombardi G, Saccà L: Impaired cardiac performance is a distinct feature of uncomplicated acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 441–446.
- 59- Harjai KJ: Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein (a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Ann Intern Med* 1999; 131: 376–386.
- 60- Rodrigues EA, Caruana MP, Lahiri A, Nabarro JD, Jacobs HS, Raftery EB: Subclinical cardiac dysfunction in acromegaly: evidence for a specific disease of heart muscle. *Br Heart J* 1989; 62: 185–194.
- 61- Hermann BL, Bruch C, Saller B, Ferdin S, Dages N, Ose C, Erbel R, Mann K: Occurrence of ventricular late potentials in patients with active acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 201–207.
- 62- Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, Guerra E, Milone F, Savastano S, Lombardi G, Colao A: Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 470–476.

- 63- Deray G, Chanson P, Maistre G, Legrand JC. Atrial natriuretic factor in patients with acromegaly. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 28: 409-413.
- 64- Davies DL, Beastal GH, Teasdale GM. Body composition, blood pressure and the renin angiotensin system in acromegaly before and after treatment. *J Hypertens* 1995; 3: 413-415.
- 65- Bondanelli M, Ambrosio MR, Franceschetti P, Margutti A, Trasforini G, Degli Uberti EC. Diurnal rhythm of plasma catecholamines in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2458-2467.
- 66- Folkow B: Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982; 62: 347-504.
- 67- Schiavon F, Maffei P, Martini C, De Carlo E, Fais C, Todesco S, Siculo N: Morphologic study of microcirculation in acromegaly by capillaroscopy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3151-3155.
- 68- Colao A, Spiezia S, Cerbone G, Pivonello R, Marzullo P, Ferone D, Di Somma C, Assanti AP, Lombardi G: Increased arterial intima-media thickness by B-M mode echo-Doppler ultrasonography in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 515-524.
- 69- Sowers JR, Standley PR, Ram JL, Jacobson S: Hyperinsulinemia, insulin resistance, and hyperglycemia: contributing factors in the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis. *Am J Hypertens* 1993; 6: 260S- 270S.
- 70- Colao A, Marzullo P, Lombardi G, the Multicenter Italian Study Group on Lanreotide: Effect of a six-month treatment with lanreotide on cardiovascular risk factors and arterial intima-media thickness in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 303-309.
- 71- Maison P, Demolis P, Young J, Schaison G, Giudicelli JF, Chanson P: Vascular reactivity in acromegalic patients: preliminary evidence for regional endothelial dysfunction and increased sympathetic vasoconstriction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 445-451.
- 72- Brevetti G, Marzullo P, Silvestro A, Pivonello R, Oliva G, Di Somma C, Lombardi G, Colao A: Early vascular alterations in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3174-3179.

- 73- Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea ML, Esposito V, Santoro A, Affricano C, Cantore G, Tamburrano G, Cassone R: Marked improvement in cardiovascular function after successful transsphenoidal surgery in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 307–313.
- 74- Tokgözoğlu L, Erbas T, Aytemir K, Akalin S, Kes S, Oram E. Effects of octreotide on left ventricular mass in acromegaly. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1072- 1074.
- 75- Maison P, Tropeano AI, Macquin P, Giustina A, Chanson P. Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1743-1747.
- 76- Thuesen L, Christensen SE, Weeke J, Orskov H, Henningsen P: The cardiovascular effects of octreotide treatment in acromegaly: an echocardiographic study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 30: 619–625.
- 77- Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Florimonte L, Salvatore M, Lombardi G: Effects of one-year treatment with octreotide on cardiac performance in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 17–23.
- 78- Herrington AM, George KW, Moulds CC. Octreotide induced bradycardia. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 413-416.
- 79- Lombardi G, Colao A, Marzullo P, Biondi B, Palmieri E, Fazio S, Multicenter Italian Study Group on Lanreotide: Improvement of left ventricular hypertrophy and arrhythmias after lanreotide-induced growth hormone and insulin-like growth factor-I decrease in acromegaly: a prospective multicenter study. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 971–976.
- 80- Colao A, Ferone D, Cappabianca P, de Caro ML, Marzullo P, Monticelli A, Alfieri A, Merola B, Cali A, de Divitiis E, Lombardi G: Effect of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3308–3314.

- 81- Colao A, Marzullo P, Cuocolo A, Spinelli L, Landi ML, Bonaduce D, Salvatore M, Lombardi G: Reversal of acromegalic cardiomyopathy in young but not in middle-aged patients after 12 months of treatment with the depot long-acting somatostatin analogue Octreotide. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 169–176.
- 82- Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, et al. Consensus statement: medical management of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005; 153 (6): 737–40.
- 83- Freda PU, Reyes CM, Naruzzaman AT, Sundeen RE, Bruce JN. Basal and glucose suppressed GH levels less than 1 microgram/L in newly diagnosed acromegaly. *Pituitary* 2003; 6: 175-180.
- 84- Clemmons DR. IGF-I assays: current assay methodologies and their limitations. *Pituitary* 2007;10 (2):121–8.
- 85- Stoffel-Wagner B, Springel W, Bdlingmeier F (1997) a comparison of different methods for diagnosing acromegaly. *Clin Endocrinol*, 46:531-537.
- 86- Frohman LA. Ectopic hormone production by tumors: growth hormone releasing factor. *Neuroendocrine Perspect* 3: 201-224.
- 87- Ahmed S, Elsheikh M, Stratton IM, et al. Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50 (5): 561–7.
- 88- Laws ER, Vance ML, Thapar K. Pituitary surgery for the management of acromegaly. *Horm Res* 2000; 53 (Suppl 3): 71–5.
- 89- Fahlbusch R, Keller B, Ganslandt O, et al. Transsphenoidal surgery in acromegaly investigated by intraoperative high-field magnetic resonance imaging. *Eur J Endocrinol* 2005; 153 (2): 239–48.
- 90- Schwartz TH, Stieg PE, Anand VK. Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery with intraoperative magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 2006;58 (1 Suppl):ONS44–51.
- 91- Jho HD. Endoscopic transsphenoidal surgery. *J Neurooncol* 2001; 54 (2): 187–95.

- 92- Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol* 1999; 20 (3): 157–98.
- 93- Barnard LB, Grantham WG, Lamberton P, et al. Treatment of resistant acromegaly with a long-acting somatostatin analogue (SMS 201–995). *Ann Intern Med* 1986; 105 (6): 856–61.
- 94- Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (7): 3013–8.
- 95- Biermasz NR, Romijn JA, Pereira AM, et al. Current pharmacotherapy for acromegaly: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6 (14): 2393–405.
- 96- Attanasio R, Baldelli R, Pivonello R, et al. Lanreotide 60 mg, a new long-acting formulation: effectiveness in the chronic treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (11): 5258–65.
- 97- Chanson P, Boerlin V, Ajzenberg C, et al. Comparison of octreotide acetate LAR and lanreotide SR in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53 (5): 577–86.
- 98- Ben-Shlomo A, Melmed S. Somatostatin agonists for treatment of acromegaly. *Molecular and Cellular Endocrinology*, in press.
- 99- Ayuk J, Clayton RN, Holder G, et al. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (4): 1613–7.
- 100- Colao A, Attanasio R, Pivonello R, et al. Partial surgical removal of growth hormonesecreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (1): 85–92.
- 101- Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al. Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (6): 2779–86.
- 102- Lancranjan I, Atkinson AB. Results of a European multicentre study with Sandostatin LAR in acromegalic patients. *Sandostatin LAR Group. Pituitary* 1999; 1 (2): 105–14.

- 103- Lancranjan I, Bruns C, Grass P, et al. Sandostatin LAR: a promising therapeutic tool in the management of acromegalic patients. *Metabolism* 1996; 45 (8 Suppl 1): 67–71.
- 104- Newman CB, Melmed S, Snyder PJ, et al. Safety and efficacy of long-term octreotide therapy of acromegaly: results of a multicenter trial in 103 patients: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80 (9): 2768–75.
- 105- Verhelst JA, Pedroncelli AM, Abs R, et al. Slow-release lanreotide in the treatment of acromegaly: a study in 66 patients. *Eur J Endocrinol* 2000; 143 (5): 577–84.
- 106- Caron P, Morange-Ramos I, Cogne M, et al. Three year follow-up of acromegalic patients treated with intramuscular slow-release lanreotide. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (1): 18–22.
- 107- Maskari M, Gebbie J, Kendall-Taylor P. The effect of a new slow-release, long-acting somatostatin analogue, lanreotide, in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45 (4): 415–21.
- 108- Gutt B, Bidlingmaier M, Kretschmar K, et al. Four-year follow-up of acromegalic patients treated with the new long-acting formulation of Lanreotide (Lanreotide Autogel). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113 (3): 139–44.
- 109- Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, et al. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003; 289 (16): 2120–7.
- 110- Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC, et al. Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with Acromegaly. *Endocr Rev* 2002; 23 (5): 623–46.
- 111- Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000; 342 (16): 1171–7.
- 112- Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, et al. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (10): 5684–91.

- 113- De Marinis L, Bianchi A, Fusco A, et al. Long-term effects of the combination of pegvisomant with somatostatin analogs (SSA) on glucose homeostasis in non-diabetic patients with active acromegaly partially resistant to SSA. *Pituitary* 2007; 10 (3): 227–32
- 114- Feenstra J, de Herder WW, ten Have SM, et al. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet* 2005; 365 (9471): 1644–6.
- 115- Maffei P, Martini C, Pagano C, et al. Lipohypertrophy in acromegaly induced by the new growth hormone receptor antagonist pegvisomant. *Ann Intern Med* 2006; 145 (4): 310–2.
- 116- Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al. Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (2): 518–23.
- 117- Abs R, Verhelst J, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (2): 374–8.
- 118- Bruttomesso D, Fongher C, Silvestri B, et al. Combination of continuous subcutaneous infusion of insulin and octreotide in Type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 51 (2): 97–105.
- 119- Muratori M, Arosio M, Gambino G, et al. Use of cabergoline in the long-term treatment of hyperprolactinemic and acromegalic patients. *J Endocrinol Invest* 1997; 20 (9): 537–46.
- 120- Zanettini R, Antonini A, Gatto G, et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007; 356 (1): 39–46.
- 121- Eastman RC, Gorden P, Glatstein E, et al. Radiation therapy of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21 (3): 693–712.
- 122- Jezkova J, Marek J, Hana V, et al. Gamma knife radiosurgery for acromegaly: long-term experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64 (5): 588–95.

- 123- Jallad RS, Musolino NR, Kodaira S, et al. Does partial surgical tumour removal influence the response to octreotide-LAR in acromegalic patients previously resistant to the somatostatin analogue? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67 (2): 310–5.
- 124- Lorell BH and Carabello BA: Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000; 102: 470 – 479.
- 125- Sokolow M, Lyon TP: The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J* 1949; 37: 161 – 186.
- 126- Mayet J, Shahi M, McGrath K, et al. Left ventricular hypertrophy and QT dispersion in hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 791 – 796.
- 127- Perkiömäki JS, Koistinen MJ, Yli-Mäyry S, Huikuri HV. Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26 (1): 174-9.
- 128- Hohnloser SH, van de Loo A, Arendts W, Zabel M, Just H. QT-dispersion in the surface ECG as a parameter of increased electrical vulnerability in acute myocardial ischemia. *Z Kardiol* 1993; 82 (11): 678-82.
- 129- Kaplan NM. Systemic hypertension: Mechanisms and Diagnosis. In: Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E, editors. *Braunwald's Heart Disease. Textbook of cardiovascular medicine*. 7th. edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 959-87
- 130- Saccà L, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. *Endocrine Reviews* 1994; 15: 555–573.
- 131- Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clinical Endocrinology* 1980; 12: 71–79.
- 132- Lie JT, Grossman SJ. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *American Heart Journal* 1980; 100: 41–52.

- 133- Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Moroni C, Baldelli R, Ferretti E, Cassone R, Gulino A, Tamburrano G. Echocardiographic evidence for a direct effect of GH/IGF-1 hypersecretion on cardiac mass and function in young acromegalics. *Clinical Endocrinology* 1998; 49: 101–106.
- 134- Clayton RN. Cardiovascular function in acromegaly. *Endocrine Reviews* 2003; 24: 272–277.
- 135- Frustaci A, Chimenti C, Setoguchi M, Caldarulo M, Sabbioni E, Pietra R, Cellini C, Possati GF, Maseri A. Cell death in acromegalic cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99: 1426–1434.
- 136- Fazio S, Cittadini A, Biondi B, Calmieri EA, Riccio G, Bone F, Oliviero U, Sacca L. Cardiovascular effects of short-term growth hormone hypersecretion. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85: 179–182.
- 137- Bogazzi F, Di Bello V, Palagi C, Donne MG, Di Cori A, Gavioli S, Talini E, Cosci C, Sardella C, Brogioni S, Mariani M, Martino E. Improvement of intrinsic myocardial contractility and cardiac fibrosis degree in acromegalic patients treated with somatostatin analogues: a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62 (5): 590-6.
- 138- Imanishi R, Ashizawa N, Ohtsuru A, Seto S, Akiyama-Uchida Y, Kawano H, Kuroda H, Nakashima M, Saenko VA, Yamashita S, Yano K. GH suppresses TGF- β -mediated fibrosis and retains cardiac diastolic function. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2004; 218: 137–146.
- 139- Lombardi G, Colao A, Ferone D, Marzullo P, Landi ML, Longobardi S, Iervolino E, Cuocolo A, Fazio S, Merola B, Sacca L. Cardiovascular aspects in acromegaly: effect of treatment. *Metabolism* 1996; 45: 57–60.
- 140- Vianna CB, Vieira MLC, Mady C, Liberman B, Durazzo AES, Knoepfelmacher M, Salgado LR, Ramires JAF. Treatment of acromegaly improves myocardial abnormalities. *American Heart Journal* 2002; 143: 873–876.

- 141- Castellanos A, Interian Jr A, Myerburg R. The resting electrocardiogram. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R, Roberts R, King SB, Nash IS, Prytowsky EN. editors. *The Heart*, Hurst's. 11th edition. Philadelphia: McGraw-Hill; 2004. p. 299-321.
- 142- Batchvarov V, Malik M. Measurement and interpretation of QT dispersion. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 42: 325-44.
- 143- Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000; 21: 1216-31.
- 144- Malik M. QT dispersion: time for an obituary? *Eur Heart J*. 2000; 21: 955-7.
- 145- Lauer MS, Martino D, Ishwaran H, Blackstone EH. Quantitative measures of electrocardiographic left ventricular mass, conduction, and repolarization, and long-term survival after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2007; 116: 888-93.
- 146- Piccirillo G, Magri D, Matera S, Magnanti M, Torrini A, Pasquazzi E, et al. QT variability strongly predicts sudden cardiac death in asymptomatic subjects with mild or moderate left ventricular systolic dysfunction: a prospective study. *Eur Heart J* 2007; 28: 1344-50.
- 147- Rossi L, Thiene G, Caragaro L, Giodano R, Lauro S. Dysrhythmias and sudden death in acromegalic heart disease. A clinicopathologic study. *Chest* 1977; 72: 495-498.
- 148- Mohamed AL, Yusoff K, Muttalif AR, Khalid BA. Markers of ventricular tachyarrhythmias in patients with acromegaly. *Med J Malaysia*. 1999; 54 (3): 338-45.
- 149- Ben-Shlomo A, Melmed S. The role of pharmacotherapy in perioperative management of patients with acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88: 963-968.

- 150- Montomoli C, Monti MC, Stramba-Badiale M, Marinoni A, Foglieni N, Carreri V, Amigoni M, Schwartz PJ. Mortality due to sudden infant death syndrome in Northern Italy, 1990–2000: a baseline for the assessment of prevention campaigns. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2004; 18; 336–343
- 151- Fatti LM, Scacchi M, Lavezzi E, Pecori Giraldi F, De Martin M, Toja P, Michailidis G, Stramba-Badiale M, Cavagnini F. Effects of treatment with somatostatin analogues on QT interval duration in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65 (5): 626-30.
- 152- Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, Ho K, Kleinberg D, Lamberts S, Laws E, Lombardi G, Vance ML, von Werder K, Wass J, Giustina A, for the Acromegaly Treatment Consensus Workshop Participants. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4054–4058
- 153- Colao A, Lombardi G. Growth hormone and prolactin excess. *Lancet* 1998; 352: 1455–1461
- 154- Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3013–3018
- 155- Maffei P, Martini C, Milanesi 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; 104 (2): 197-203.

8.ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Ankara'da doğdum. 1995 yılında girdiğim Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesini 2001 yılında bitirdim. 2001-2005 yılları arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Dahiliye Kliniğinde Dahiliye Asistanı olarak çalıştım. 2006-2008 yılları arasında Ağrı Eleşkirt Devlet Hastanesinde İç Hastalıkları Uzmanı olarak mecburi hizmetimi yaptım. ÖSYM tarafından yapılan ilk Yan Dal Uzmanlık sınavında kazandığım Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniğinde 2008-halen yan dal asistanı olarak çalışmaktayım.

Dr. Hüsniye BAŞER