

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKROMEGALİ HASTALARINDA ARİTMİK OLAYLARIN VE
ÖNGÖRDÜRÜCÜLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Muhammet Dural

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2014

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKROMEGALİ HASTALARINDA ARİTMİK OLAYLARIN VE
ÖNGÖRDÜRÜCÜLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Muhammet Dural

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. GİRAY KABAĞCI

ANKARA

2014

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen, sonsuz hoşgörü ve sabrıyla bana yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Giray KABAKCI'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen ve yetişmemde büyük emeği olan başta Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Kudret AYTEMİR olmak üzere bütün değerli öğretim üyelerimize teşekkür ederim.

Eğitim sürecinde her zaman desteğini gördüğüm Doç. Dr. Barış KAYA'ya, Doç. Dr. Levent ŞAHİNER'e, Yrd. Doç. Dr. Hikmet YORGUN'a ve eğitim sürecine benimle birlikte başlayıp hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen araştırma görevlileri Kadri Murat GÜRSES'e, Şefik Görkem FATİHOĞLU'na, Uğur Nadir KARAKULAK'a, Naresh MAHARJAN'a, Elvin HÜSREVZADE'ye ve Kenan MUHTAROV'a teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında bana yardımcı olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Endokrinoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Tomris ERBAŞ'a, Uzm. Dr. Neşe ÇINAR'a ve Uzm. Dr. Şafak AKIN'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın analiz aşamasında büyük katkıları olan Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndan istatistik uzmanı Hakan Çakır'a içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığımız tüm Kardiyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlileri, hemşireleri, teknisyenleri ve diğer yardımcı personeline teşekkür ederim.

Yetişmemde ve bugünlere gelmemde büyük emeği ve desteği olan sevgili annem, babam ve kardeşlerime; manevi desteğini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Gönül DURAL'a sonsuz sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Dural M. Akromegali Hastalarında Aritmik Olayların ve Öngördürücülerinin Belirlenmesi, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Tezi. Ankara, 2014. Akromegalik hastalarda morbidite ve mortalitenin en sık nedenleri kardiyovasküler komplikasyonlardır. Aritmi ve iletim bozuklukları, akromegali hastalarında kardiyak tutulumun önemli klinik bulgularıdır. Ancak bu hastalarda kardiyak otonomik fonksiyonlarla ilgili çok az veri bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, akromegali hastalarında kardiyak otonomik fonksiyon parametrelerini incelemek, ekokardiyografik sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirmek ve bu verileri sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmaktır. Yirmi bir yeni tanı akromegali hastası (%57,1% kadın, yaş: 45,76±12,4yıl) ve yaşa ve cinsiyete göre eşleştirilmiş 27 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Tüm olgulara 24 saatlik Holter monitörizasyonu uygulandı ve transtorasik ekokardiyografi (TTE) yapıldı. Kalp hızı toparlanma indeksi (HRR) verileri, maksimum kalp hızından birinci, ikinci ve üçüncü dakikadaki kalp hızları çıkarılarak hesaplandı. Tüm hastalarda kalp hızı değişkenliği (HRV) ve QT dinamisite analizi yapıldı. Her iki grup arasında diabetes mellitus ve hipertansiyon haricindeki bazal karakteristik özellikler benzerdi. Tüm hastalara transsfenoidal cerrahi (TSC), beş (%23,8) hastaya oktreotid tedavisi ve bir (%4,8) hastaya radyoterapi (RT) uygulandı. Ortalama HRR1 (27,81±12,4'e karşı 42,48±6,6, p=0,001), HRR2 (43,43±15,3'e karşı 61,48±11,5, p=0,001) ve HRR3 (47,71±15,4'e karşı 65,63±10,5, p=0,001) değerleri kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Akromegali hastalarında SDNN (p=0,001), SDANN (p=0,001), RMSSD (p=0,001), PNN50 (p=0,001), değişkenlik indeksi (p=0,001) ve HF (p=0,001) anlamlı olarak daha düşük; ortalama kalp hızı (p=0,001), LF (p=0,012) ve LF/HF (p=0,001) ise anlamlı olarak daha yüksek bulundu. QTec (p=0,005), QTac/RR eğimi (p=0,001) ve QTec/RR eğimi (p=0,001) değerlerinin akromegali hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Diyastol sonu çapı (4,9±0,4'e karşı 4,7±0,3, p=0,019), arka duvar kalınlığı (1,03±0,1'e karşı 0,93±0,1, p=0,001), septum kalınlığı (1,08±0,1'e karşı 0,93±0,1, p=0,001), sol atriyum çapı (3,51±0,3'e karşı 3,32±0,4, p=0,049), sağ ventrikül çapı (2,76±0,2'e karşı 2,54±0,1, p=0,001), septal E/E' oranı (8,25±3,1'e karşı 6,37±1,7, p=0,01) değerleri akromegalik hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti; diğer taraftan triküspit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE) (22,08±2,9'e karşı 24,15±1,4, p=0,032), E/A oranı (0,92±0,2'e karşı 1,2±0,3, p=0,002), septal E' (9,13±2,9'e karşı 12,90±1,7, p=0,001)

değerinin ise akromegali hastalarında anlamlı olarak azaldığı görüldü. Ayrıca, hastalık süresi ile HRR1, HRR2, HRR3, SDNN ve E/A oranı arasında anlamlı negatif korelasyon, septum kalınlığı ile anlamlı pozitif korelasyon olduğu tespit edildi. Medyan 10 aylık takip süresi sonunda akromegali hastalarında; HRR1, HRR2, HRR3, PNN50, RMSSD, E/A ratio, septal E' and TAPSE değerlerinde anlamlı artış olduğu, LF/HF oranı, ortalama kalp hızı, septum kalınlığı, arka duvar kalınlığı, sol atriyum çapında ve IVRT'de ise anlamlı azalma olduğu görüldü ($p<0,05$). Sonuç olarak çalışmamızda, akromegali hastalarında kardiyak otonomik fonksiyonların ve sol ventriküler diyastolik fonksiyonların bozulduğu tespit edildi. Ayrıca akromegali hastalarında tedavi ile kardiyak otonomik fonksiyonların ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonların önemli bir çok parametresinde anlamlı düzelme sağlanabildiği gösterildi.

Anahtar kelimeler: Akromegali, aritmi, kalp hızı toparlanması, kalp hızı değişkenliği, kardiyak otonomik nöropati

ABSTRACT

Dural M. Evaluation of Arrhythmic Events and its Predictors in Patients with Acromegaly. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Cardiology, Ankara, 2014. Cardiovascular complications are the most common causes of morbidity and mortality in acromegaly. Arrhythmias and conduction abnormalities are important manifestations of cardiac involvement in patients with acromegaly. However, there is little data regarding cardiac autonomic functions in these patients. In these study, we aimed to investigate several parameters of cardiac autonomic functions and evaluate echocardiographic systolic and diastolic functions in patients with acromegaly compared to healthy subjects. Twenty-one newly diagnosed acromegalic patients (57,1% female, age: $45,76 \pm 12,4$ years) and 27 age and gender-matched healthy subjects were enrolled in these study. All participants underwent 24h Holter recording and transthoracic echocardiographic (TTE) examination. Heart rate recovery (HRR) indices were calculated by subtracting 1st, 2nd and 3rd minute heart rates from maximal heart rate. All patients underwent heart rate variability (HRV) and QT dynamicity analysis. Baseline characteristics were similar except diabetes mellitus and hypertension among groups. All patients underwent transsphenoidal surgery (TSS), also five (23,8%) patients treated with octreotid and one (4,8%) patient had radiotherapy. Mean HRR1 ($27,81 \pm 12,4$ vs $42,48 \pm 6,6$, $p=0,001$), HRR2 ($43,43 \pm 15,3$ vs $61,48 \pm 11,5$, $p=0,001$) and HRR3 ($47,71 \pm 15,4$ vs $65,63 \pm 10,5$, $p=0,001$) values were significantly higher in control group. HRV parameters as, SDNN ($p=0,001$), SDANN ($p=0,001$), RMSSD ($p=0,001$), PNN50 ($p=0,001$), variability index ($p=0,001$) and HF ($p=0,001$) were significantly decreased in patients with acromegaly; but mean heart rate ($p=0,001$), LF ($p=0,012$) and LF/HF ($p=0,001$) were significantly higher in acromegaly patients. QTec ($p=0,005$), QTac/RR slope ($p=0,001$) and QTec/RR slope ($p=0,001$) were significantly higher in patients with acromegaly. End diastolic diameter ($4,9 \pm 0,4$ vs $4,7 \pm 0,3$, $p=0,019$), posterior wall thickness ($1,03 \pm 0,1$ vs $0,93 \pm 0,1$, $p=0,001$), septalthickness ($1,08 \pm 0,1$ vs $0,93 \pm 0,1$, $p=0,001$), left atrial diameter ($3,51 \pm 0,3$ vs $3,32 \pm 0,4$, $p=0,049$), right ventricle diameter ($2,76 \pm 0,2$ vs $2,54 \pm 0,1$, $p=0,001$) and septal E/E' ratio ($8,25 \pm 3,1$ vs $6,37 \pm 1,7$, $p=0,01$) values were significantly higher in acromegalic patients; but tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) ($22,08 \pm 2,9$ vs $24,15 \pm 1,4$, $p=0,032$), E/A ratio ($0,92 \pm 0,2$ 'e karşı $1,2 \pm 0,3$, $p=0,002$) and septal E' ($9,13 \pm 2,9$ 'e karşı $12,90 \pm 1,7$, $p=0,001$) values were significantly decreased in patients with acromegaly. Additionally, there were significant negative

correlation of disease duration with HRR1, HRR2, HRR3, SDNN, E/A ratio and significant positive correlation of disease duration with septal thickness. At a median follow-up time of 10 months; HRR1, HRR2, HRR3, PNN50, RMSSD, E/A ratio, septal E' and TAPSE were significantly increased, LF/HF, mean heart rate, septal thickness, posterior wall thickness, left atrial diameter and IVRT were significantly decreased in patients with acromegaly after the treatment ($P < 0,05$). Our study results suggest that cardiac autonomic functions and left ventricular diastolic functions are impaired in patients with acromegaly. Also we showed that the treatment of acromegaly makes significant improvement in many parameters of cardiac autonomic functions and left ventricular diastolic functions.

Keywords: Acromegaly, arrhythmia, heart rate recovery, heart rate variability, cardiac autonomic neuropathy

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Akromegali	4
2.1.1. Epidemiyoloji	4
2.1.2 Klinik	5
2.1.3 Etyoloji	8
2.1.5. Tedavi.....	11
2.2. Akromegali ve Kardiyovasküler Sistem	13
2.2.1 Epidemiyoloji	13
2.2.2 Patogenez	14
2.2.3. Akromegalide Morbidite ve Mortalite Artışı	14
2.2.4. Akromegalik kardiyomiyopati.....	15
2.2.5. Aritmiler	18
2.2.6. Hipertansiyon.....	19
2.2.7 Ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu.....	19
2.2.8 Diabetes mellitus	20
2.3 Otonom sinir sistemi ve kardiyovasküler sisteme etkileri	21
2.3.1 Parasempatik sinir sistemi (PSS).....	21
2.3.2 Sempatik sinir sistemi (SSS).....	21
2.3.3 Kalp hızı ve Otonom Sinir Sistemi.....	22
2.3.4 Egzersiz Fizyolojisi ve Otonom Sinir Sistemi	24
2.3.4.1. Egzersiz Stres Testi (EST)	25
2.3.5 Kalp Hızı Değişkenliği (Heart Rate Variability, HRV)	32
3. HASTALAR VE YÖNTEM	37
3.1. Hastalar.....	37

3.1.1. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	38
3.2. Yöntem.....	38
3.2.1. Ekokardiyografi.....	38
3.2.2. Egzersiz Stres Testi ve Kalp Hızı Toparlanması.....	39
3.2.3. Kalp hızı değişkenliği (HRV).....	39
3.2.4. QT dinamisitesi.....	39
3.3. Etik Kurul Onayı	40
3.4. İstatistiksel Analiz.....	40
4. BULGULAR.....	41
4.1 Hastaların Demografik Özellikleri	41
4.2. Çalışma Populasyonunun Ekokardiyografik Özellikleri	42
4.3. Çalışma grupları arasında Egzersiz Testi Parametreleri	43
4.4. Çalışma Popülasyonunun HRV ve QT Dinamisite Parametreleri.....	45
4.5. Akromegalinin Değişkenler Üzerindeki Bağımsız Etkisi	47
4.6. IGF-1/GH düzeyleri, yaş, hastalık süresi ve HRR-HRV-Ekokardiyografi parametreleri arasındaki korelasyon analizi	49
4.7.Tedavi öncesi ve sonrası GH ve IGF1 düzeyleri	52
4.8. Tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografik parametreler	53
4.9. Tedavi öncesi ve sonrası egzersiz testi parametreleri	53
4.10.Tedavi öncesi ve sonrası HRV-QT dinamisite parametreleri.....	55
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇLAR.....	67
7. KAYNAKLAR	68

KISALTMALAR

ACTH	Kortikotropin
AIP	Aril Hidrokarbon Reseptör Aracılı Protein
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CRT	Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
DM	Diabetes Mellitus
DSC	Diyastol Sonu Çapı
EKG	Elektrokardiyogram
EST	Egzersiz Stres Testi
FD	Sıklık Bağımlı
FMF	Ailevi Akdeniz Ateşi
GFR	Glomerüler Filtrasyon Oranı
GH	Büyüme Hormonu
GHRH	Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
HF	Yüksek Sıklık
HRR	Kalp Hızı Toparlanma İndeksi
HRV	Kalp Hızı Değişkenliği
HT	Hipertansiyon
ICD	İmlante Edilebilir Kardiyoverter Defibrilatör
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IGFBP-3	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-3
IMK	İntima-Media Kalınlığı
IVRT	İzovolemik Relaksasyon Zamanı

KAH	Koroner Arter Hastalığı
KH	Kalp Hızı
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LF	Düşük Sıklık
MEN-1	Multiple Endokrin Neoplazi Tip-1
METs	Metabolik Eşdeğer
MI	Miyokard İnfarktüsü
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
OSAS	Obstruktif Uyku Apnesi Sendromu
OSS	Otonom Sinir Sistemi
PCOS	Polikistik Over Sendromu
PHT	Pulmoner Hipertansiyon
PNN50 Yüzdesi	>50 Milisaniye'den Farklı Olan Normal RR İntervallerinin Yüzdesi
PSS	Parasempatik Sinir Sistemi
PW	'Pulse Wave'
RAS	Renin Anjiyotensin Sistemi
RMSSD	Ardışık RR İnterval Farklarının Ortalama Karekökü
SA	Sol Atriyum
SAN	Sinoatriyal Nod
SDNN	Normal RR İntervallerinin Standart Deviasyonu
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SSA	Somatostatin Analogları
SSÇ	Sistol Sonu Çapı

SSS	Sempatik Sinir Sistemi
SV	Sağ Ventrikül
SVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
TAPSE	Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketi
TD	Zaman Bağımlı
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG	Trigliserid
TRH	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSC	Transsfenoidal Cerrahi
TSH	Tiroid Stimule Edici Hormon
TTE	Transtorasik Ekokardiyografi
ULF	Ultra Düşük Sıklık
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLF	Çok Düşük Sıklık
YBMKH	Yaş Bağımlı Maksimum Kalp Hızı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Akromegalinin tanısal algoritması şematize edilmiştir.....	10
Şekil 2.2. Akromegalinin tedavi algoritması şematize edilmiştir.	12
Şekil 2.3. 'Heart Rate Recovery' parametrelerinin incelenmesi	27
Şekil 2.4. Farklı bireylerde HRR örnekleri	28
Şekil 2.5. Sigmoid ve hiperbolik paternde HRR.....	28
Şekil 2.6. Kardiyak otonomik fonksiyonlara fizyolojik sempatik ve parasempatik etkilerin şematik görünümü.....	34
Şekil 4.1. Sağlıklı ve akromegali grupları arasındaki HRR parametreleri	44
Şekil 4.2. Sağlıklı ve akromegali grupları arasındaki HRV parametreleri	46
Şekil 4.3. Hastalık süresi ile kardiyak otonomik fonksiyonlar arasındaki korelasyon analizi	51
Şekil 4.4. Tedavi öncesi ve sonrası HRR	54
Şekil 4.5. Tedavi öncesi ve sonrası HRV parametreleri	56

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Akromegalinin klinik özellikleri	7
Tablo 4.1. Çalışma gruplarının bazal özellikleri	42
Tablo 4.2. Çalışma grupları arasında 'Ekokardiyografik' parametreler	43
Tablo 4.3. Çalışma grupları arasında 'Treadmill' egzersiz testi parametreleri ...	44
Tablo 4.4. Akromegali hastalarının ve sağlıklı kontrol grubunun HRV ve QT dinamisite parametreleri.....	46
Tablo 4.5. Akromegalinin kardiyak otonomik fonksiyon parametreleri üzerindeki bağımsız öngördürücü etkisi.....	48
Tablo 4.6. Akromegalinin ekokardiyografik parametreleri üzerindeki bağımsız öngördürücü etkisi.....	49
Tablo 4.7. IGF-1/GH düzeyleri, yaş, hastalık süresi ve HRR-HRV parametreleri arasındaki korelasyon analizi	50
Tablo 4.8. IGF-1/GH düzeyleri, yaş, hastalık süresi ve Ekokardiyografik parametreler arasındaki korelasyon analizi.....	52
Tablo 4.9. IGF1 ve GH düzeylerinin tedavi sonrası değişimi	52
Tablo 4.10. Tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografik parametreler.....	53
Tablo 4.11. Tedavi öncesi ve sonrası egzersiz testi parametreleri	54
Tablo 4.12. Tedavi öncesi ve sonrası HRV ve QT dinamisite parametreleri	55
Tablo 4.13. Oktreotid alan hastalar çıkarıldıktan sonra tedavi öncesi ve sonrası HRV- HRR parametreleri.....	57

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akromegali, büyüme hormonu (GH) salgılayan hipofiz bezi adenomlarına bağlı gelişen nadir görülen bir hastalıktır. Akromegalinin kompleks klinik belirti ve bulgularını oluşturan, dolaşımda düzeyi artmış bulunan 'insulin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1)'dir (1). GH, IGF-1 ve bağlandıkları peptiler kardiyovasküler sistemi; endokrin, otokrin, parakrin mekanizmalarla direkt olarak ve diabetes mellitus (DM) ile hipertansiyon (HT) riskini artırarak indirekt olarak etkilemektedirler. GH ve IGF-1 reseptörleri kardiyomyositlerde de bulunmaktadır (2).

Akromegalik hastalarda en sık morbidite ve mortalite nedeni kardiyovasküler komplikasyonlardır (3). Kontrolsüz akromegalik hastalarda normal sağlıklı bireylere göre beklenen yaşam süresinde yaklaşık on yıllık bir azalma olmaktadır (4,5). Akromegalide kalp tutulumu 'akromegalik kardiyomiyopati' olarak adlandırılmaktadır (6). Akromegalik kardiyomiyopatinin erken klinik bulguları kardiyak hipertrofi, kalp hızında artış, kardiyak debide artışı olmasıdır ve bu durum 'hiperkinetik sendrom' olarak bilinmektedir (6). Tanı anında hastaların yaklaşık üçte ikisinde konsantrik biventriküler hipertrofi bulunmaktadır (7). Eğer tedavi edilmezse hastalığın geç fazına doğru sırasıyla diyastolik disfonksiyon, sistolik fonksiyonlarda bozulma ve hatta kalp yetmezliği görülebilmektedir (6). Transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile bakılan sistolik ve diyastolik parametreler akromegali hastalarında kardiyak fonksiyonlar hakkında önemli bilgiler sağlayabilmektedir.

Hipertansiyon, akromegalide mortaliteyi artıran en önemli faktörlerden birisidir (8). Akromegali hastalarının yaklaşık üçte birinde hipertansiyon görülmektedir (8). Diabetes mellitus akromegali hastalarında normal populasyona göre daha sık görülmektedir ve akromegalide artmış mortalitenin önemli bir öngördürücüsüdür (5,9). Hem HT, hem de DM kardiyovasküler komplikasyonları artırdığı için akromegali hastalarında bu

risk faktörlerinin kontrol altına alınması hastalığın prognozu açısından oldukça önemlidir.

Genel popülasyona göre akromegali hastalarında aritmik olayların daha sık görülmesinin altında yatan temel mekanizma interstisyel fibrozis ve bunun sonucunda görülen yapısal bozulmadır (10,11). Ektopik atımlar, paroksizmal atriyal fibrilasyon, paroksizmal süpraventriküler taşikardi, hasta sinüs sendromu, ventriküler taşikardi ve dal blokları akromegali hastalarında sağlıklı bireylere göre daha sık görülmektedir (10). Ayrıca aktif akromegali hastaların EKG'lerinde %56 oranında geç potansiyellerin görüldüğü bildirilmiş ve bunların aritmik olayları tetikleyebileceği belirtilmiştir (12). Aritmik olayların ve aritmik olaylara yol açabilecek öngördürücülerin erken tespit edilmesi akromegali hastalarında önemli bir klinik durum oluşturmaktadır.

Kardiyak otonom sinir sistemi (OSS), kardiyak elektrofizyolojiyi düzenlemektedir. OSS'deki dengesizlik ile kardiyovasküler mortalite ve ani kardiyak ölüm arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (13,14). Elektrokardiyografik olarak R-R intervalleri sempatik ve parasempatik sinyallerin kontrolünde; ventilasyon, barorefleksler, genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile sıklık olarak değişiklik göstermektedir (15). Holter kayıtlarında RR intervallerinin incelenmesi kalp hızı değişkenliğinin (HRV) değerlendirilmesi için önemli bulgular sunmaktadır (16). Sempatovagal dengesizliğin ölümcül aritmilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir ve HRV'nin de bu otonomik dengesizliğin önemli bir belirteci olduğu bilinmektedir (17). Egzersiz testi sırasında sempatik sinir sistemi (SSS) aktivasyonu ile kalp hızında artma, toparlanma fazında ise parasempatik sinir sistemi (PSS) aktivasyonu ile kalp hızında azalma görülmektedir. Kalp hızı toparlanma indeksi (heart rate recovery:HRR), egzersiz sırasındaki maksimum kalp hızı ile toparlanma fazındaki kalp hızı arasındaki farktır (18). Egzersizden bir dakika sonra bakılan HRR'deki azalmanın artmış mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (19). Ayrıca toparlanma fazının 1. dakikasında kalp hızındaki düşüşün derecesinin de kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (19).

Miyokardiyal fibrozis nedeni ile aksiyon potansiyelinin iletimi yavaşlamakta ve homojen olmayan bir şekilde iletilmektedir, bunun sonucu olarak da yüzeyel elektrokardiyografide (EKG) geç potansiyeller görülebilmektedir (20). Sinyal ortalamalı EKG'de QRS'in son kısmında görülen düşük amplitüdü yüksek frekanslı sinyaller 'geç potansiyeller' olarak adlandırılır ve bu geç potansiyellerin ventriküler taşiaritmiler ve ani kardiyak ölüm için risk faktörü olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (20,21). Yapılan çalışmalarda geç potansiyellerin görülme oranı akromegali hastalarında sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (12).

Bu çalışmanın amacı; akromegali hastalarında artmış aritmik olayları ve ani kardiyak ölüm öngördürücülerini belirlemek ve tedavi ile bu öngördürücü parametrelerde düzelmeye olup olmadığını göstermektir. Bunun için de yeni tanı akromegali hastalarına tedavi başlanılmadan önce istirahat EKG'si çekilerek hastanın bazal ritmine bakılmıştır. Hastalara TTE yapılarak kardiyak disfonksiyon açısından sistolik ve diyastolik parametreler değerlendirilmiştir. Ayrıca kardiyak otonomik fonksiyonların değerlendirilmesi için egzersiz testi ile 24 saatlik holter monitörizasyonu yapılmıştır. Egzersiz testinde HRR, holter monitörizasyonunda da HRV parametreleri incelenmiştir. Böylece bu bulgular, tanı anında hastaların kardiyak otonomik fonksiyonlarında, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında bozulma olup olmadığı ve eğer bozulma varsa tedavi ile bozulan parametrelerde düzelmeye sağlanılabilirliği açısından yararlı bilgiler verecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akromegali

2.1.1. Epidemiyoloji

Akromegali çoğunlukla hipofiz bezinde GH salgılayan adenomun neden olduğu nadir görülen bir hastalıktır (22). İnsidansı milyonda 3-4/yıl olarak bilinmektedir, prevalansı ise milyonda 40-70 arasında seyretmektedir (23-25). Ancak daha sonra yapılan bir çalışmada hipofiz adenomlarının prevalansının düşünülenenden daha yüksek olduğu dolayısıyla akromegali prevalansının da milyonda 100-130 olduğu belirtilmiştir (26). Hastalığın sessiz ve yavaş seyirli özellikte olması nedeniyle, klinikte ilerleyici özellik gösteren şekil bozuklukları ya da beceri kaybı uzun süre farkedilememekte ve bu nedenle tanı gecikebilmektedir. Akromegali tanısının konulması ile hastalığın başlangıcı arasında 4-10 yıl gibi bir gecikme olduğu retrospektif çalışmalarda görülmüştür (27). Ortalama tanı yaşı 40'tır, erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta görülmektedir (24,28).

Akromegali, büyüme hormonunun aşırı sekresyonunun oluşturduğu metabolik etkiler ve hipofiz adenomunun oluşturduğu direk kitle etkisi ile morbidite ve mortalitede artış ile seyreder. Akromegalik hastalarda mortalite oranlarının yaklaşık %60'ını kardiyovasküler hastalıklar, %25'ini respiratuvar hastalıklar ve %15'ini de malignensiler oluşturmaktadır (5,29). GH ve/veya IGF-1 düzeylerinin normale getirilmesi ile mortalite oranlarında belirgin düşüş sağlanmaktadır. GH düzeyinin 5 mU/L (<2,5 µg/L)'nin altında tutulması ile akromegalide artmış mortalite oranlarının normal popülasyondaki mortalite oranlarına kadar azaldığı gösterilmiştir (30,31). Yüksek GH düzeyleri, HT ve kalp hastalığı varlığı akromegalide sağkalımı azaltan en önemli faktörlerdir, semptomların süresi, kontrolsüz DM varlığı, dislipidemi ve kanser sağkalımı etkileyen diğer faktörlerdir (32).

2.1.2 Klinik

IGF-1 ile birlikte GH dokularında çeşitli büyüme faktörlerinin ve reseptörlerinin ekspresyonunu düzenlemektedir (33). Akromegali klinik olarak somatik bozulma ve sistemik tutulumlarla karakterize bir hastalıktır. Ellerde ve ayaklarda büyüme, parmaklarda genişleme ve yumuşak dokuda kalınlaşma olur. (Tablo 2.1) (33). Hastalar zamanla yüzüklerinin parmaklarına olmadığından ve ayakkabı numaralarının arttığından bahsederler. Akromegalide yüz görünümü karakteristiktir; burun genişler ve kalınlaşır, elmacık kemikleri büyür, alın çıkıntılı hale gelir, dudaklar kalınlaşır ve yüz çizgileri belirginleşir (34). Mandibulanın aşırı büyümesi sonucu çenede prognatizm ve maloklüzyon gelişebilir, maksiller genişleme olur ve diş aralarında açılma görülebilir (34). Ağır, kronik formlarda dorsal kifoz ve göğüs kafesinde deformasyon izlenebilir (34).

Kötü kokulu aşırı terleme (özellikle geceleri), baş ağrısı, akroparestezi (karpal tünel sendromu), eklem ağrıları, seste progresif kalınlaşma görülebilir (22,34). Hastaların %70'i terli ve yağlı bir cilde sahiptir. Glikozaminoglikan deposunda ve kollajen üretimindeki artış nedeniyle deride kalınlaşma olur (34). Deri çıkıntıları (skin tags) görülebilir ve bunlar kolon poliplerinin varlığının belirtisi olabilir. Raynaud's hastalığı vakaların üçte birinde görülebilmektedir (34).

Artralji ve miyalji hastaların %30-70'inde görülmektedir (34). Tüm eklemler etkilenebilmektedir ve daha çok diz, kalça, kol, omuz gibi büyük eklemler etkilenmektedir.

Uyku apnesi tüm hastaların %60-80'inde vardır ve erkeklerde daha sık görülmektedir (34). Horlama, sabah baş ağrısı, sabah yorgunluğu ve gündüz uyku hali şikayeti olanlarda uyku apnesi daha sık görülmektedir. Uyku apnesi ayrıca hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturmaktadır. Akromegali hastalarında alveolar hacimde artışa bağlı olarak toplam akciğer kapasitesinde artış olmaktadır. Küçük havayolu veya

üst havayolundaki daralmaya bağlı olarak hastaların %20-30'unda obstruksiyon görölmektedir (34).

Prospektif çalışmalardaki verilere göre akromegali hastalarının yaklaşık %45'inde kolonik polip görölmektedir ve bu poliplerin %24'ünü adenomatöz polipler oluşturmaktadır (35). Dolayısıyla kolon kanseri riski normal populusyona göre artmıştır (36). Hastaların %25-90'ında guatr görölebilmektedir. Tiroid nodülü gelişme riski hastalık süresi ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Bazen tirotoksikoz gelişebilmektedir. Tiroid nodülleri genellikle benigndir ancak tiroid kanseri riski normal populusyona göre artmıştır (37,38).

Tablo 2.1. Akromegalinin klinik özellikleri

Tümörün direk etkisine bağlı	
- Baş ağrısı ve görme bozuklukları	Görme kaybı Tek veya her iki gözün quandopropisi
- Hiperprolaktinemi	Karışık tümöral sekresyon
- Hipopitüitarizm, kavernöz sinüs sendromu	Hipotiroidizm, hipogonadizm, hipokortisizm
GH/IGF-1'in sistemik etkilerine bağlı	
- Yumuşak doku ve deri değişiklikleri	Akral bölgelerde büyüme Artmış deri kalınlığı ve yumuşak doku hiperplazisi Terlemede artış Akantozis nigrigans
- Kardiyovasküler bulgular	Biventriküler hipertrofi Diyastolik ve/veya sistolik disfonksiyon Kalp yetmezliği Aritmi Hipertansiyon Endotel disfonksiyonu Artmış karotid IMK
- Metabolik bulgular	Bozulmuş açlık glukozu ve glukoz toleransı, DM Azalmış total kolesterol ve artmış TG
- Respiratuvar bulgular	Üst havayolu obstruksiyonu Makroglossi Uyku apnesi, Solunumsal disfonksiyon
- Kemik ve eklem bulguları	Eklem kıkırdak kalınlığında artış Artropati/osteoartrit Karpal tünel sendromu Osteopeni
- Diğer endokrinolojik bulgular	Multinodüler guatr, tirotoksikoz, tiroid kanseri Hiperkalsiüri ve Hiperparatiroidizm
- Gastrointestinal bulgular	Konstipasyon, hemoroid Kolonik polipler, kolon kanseri

IMK= intima media kalınlığı DM: diabetes mellitus TG: trigliserid

2.1.3 Etyoloji

2.1.3.1 Hipofiz Kökenli Akromegali

Akromegali hastalarının %95'inde normalde hipofizde GH üreten somatotrop hüclerinden gelişen benign monoklonal adenom bulunmaktadır. Bu adenomlar somatotrop adenomlar olarak adlandırılmaktadır (39).

- Somatotrop hipofiz adenomları: Saf (pure) veya karışık (mixed) adenomlar olabilir. Karışık olanlar daha çok GH ile birlikte prolaktin salgılamaktadır. Nadiren TSH da salgılayabilmektedir. Çok nadir kortikotropin (ACTH) hipersekresyonu da görülebilmektedir (39,40).
- GH sekrete eden karsinomlar: Çoğu vakada adenomlar beningdir. Ancak çok nadir de olsa pitüiter karsinomlar görülebilmektedir (41).
- Sessiz somatotrop adenomlar: Bazı somatotrop adenomlarda GH hipersekresyonu görülmemektedir veya çok hafif olmaktadır. Bu vakalarda klinik akromegali görülmemektedir ancak tümörün lokal bası bulguları nedeni ile çıkarılmasını takiben yapılan immünohistokimyasal incelemede GH pozitif çıkmaktadır (42).
- Genetik sendromlar: McCune-Albright sendromunda akromegali görülebilmektedir (43). Akromegali ayrıca, hiperparatiroidizm, nöroendokrin tümörler (gastrinoma, insülinoma veya fonksiyonel olmayan pankreatik tümörler), adrenal, diğer endokrin ve endokrin kökenli olmayan tümörlerin eşlik ettiği 'multiple endokrin neoplazi tip 1' (MEN-1) sendromu ile ilişkili olabilmektedir (44). Eğer akromegali bilateral pigmente mikronodüler adrenal hiperplazi, kütanöz lezyonlar ve kardiyak miksomalara ile birlikte görülüyorsa, bu hastalar 'Carney' kompleksi açısından araştırılmalıdır (45). AIP (aryl hydrocarbon receptor interacting protein) genindeki mutasyon ile ilişkili ailesel akromegali de bildirilmiştir (46).

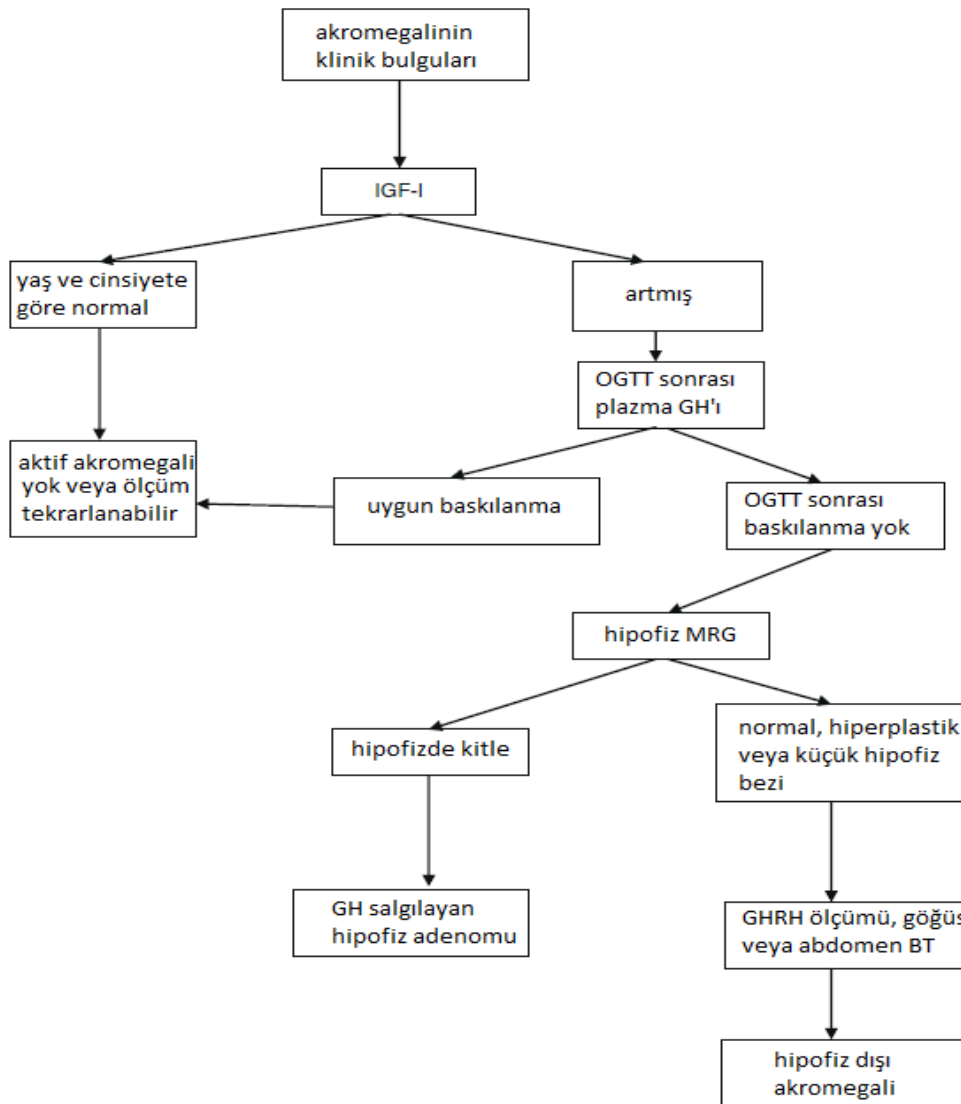
2.1.3.2. Hipofiz Dışı Akromegali

GH hipersekresyonu her zaman hipofiz kökenli değildir. Akromegali hipotalamik GHRH hipersekresyonuna (gangliositom, hamartom, koristom, gliom) bağlı olabilir. Daha sıklıkla ektopik, periferik GHRH hipersekresyonu (pankreatik veya bronşiyel karsinoid tümör) nedeniyle akromegali gelişebilmektedir (47). Ayrıca ektopik hipofiz adenomu nedeniyle (sfenoidal sinüs, petröz-temporal kemik, nazofaringeal kavite) veya periferik tümörlere bağlı (panreas adacık tümörü, lenfoma) olarak GH hipersekresyonu görülebilmektedir (48,49).

2.1.4 Tanı

Akromegali tanısı klinik ve biyokimyasal bulgular eşliğinde konulmaktadır. Akromegali tanısı için GH ve IGF-1 düzeylerinde yükselme olduğunun gösterilmesi gerekmektedir (50). Akromegali hastalarında artmış 'pulse' sıklığı yüksek GH değerlerine neden olmakla birlikte random GH ölçümü akromegali tanısında genellikle anlamlı değildir. Random GH düzeyinin 0,4 µg/L'in altında olması tanıyı ekarte ettirirken, yüksek olması ise tanıyı kesinleştirmemektedir (50). Önemli sorunlardan birisi GH ve IGF-1 düzeylerinin ölçümünde kullanılan kitlerin hala güvenilir bir standardizasyonunun yapılamamış olmasıdır. Bazal GH düzeyi >0,4 µg/L ve IGF-1 düzeyi yaşa ve cinsiyete göre yüksekse hastaya oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmalıdır (51). OGTT sırasında GH düzeylerinin ölçülmesi akromegali tanısında standart olarak kabul edilmektedir (51). Bu test 75 gr glukozun oral olarak verilmesini takiben glukoz ile GH düzeylerinin 0, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda ölçülmesi ile yapılır. Akromegalik hastalarda OGTT sırasında, en düşük GH değeri 1µg/L'den daha yüksek olarak tespit edilir (51-53). OGTT sırasında GH baskılanmasının olmaması sadece akromegaliye özgün değildir. Karaciğer veya böbrek hastalıklarında, kontrolsüz DM'de, malnütrisyonunda, anoreksiyada, hamilelikte, östrojen tedavisi alanlarda ve geç adölesanlarda GH baskılanması görülmeyebilir (50). Akromegali tanısında OGTT sonuçlarının yanında mutlaka klinik bulgular ve serum IGF-1 düzeyleri de göz önüne alınmalıdır. GH ve IGF-1 düzeyleri ile klinik bulgular

akromegali tanısını desteklediği zaman magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile hipofiz değerlendirilmelidir (51) (şekil 2.1). IGF-bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) düzeyleri akromegalide yükselir ancak tanıda yeri bulunmamaktadır (52). Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) düzeylerinin ölçülmesi ektopik akromegali tanısında faydalıdır (52). Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve GHRH stimülasyon testleri ise akromegali tanısında nadiren kullanılmaktadır (52).



Şekil 2.1. Akromegalinin tanısal algoritması şematize edilmiştir (54).

(IGF-1: insulin-like growth factor-1, OGTT: oral glukoz tolerans testi, GH: büyüme hormonu, MRG: magnetik rezonans görüntüleme, BT: bilgisayarlı tomografi)

2.1.5. Tedavi

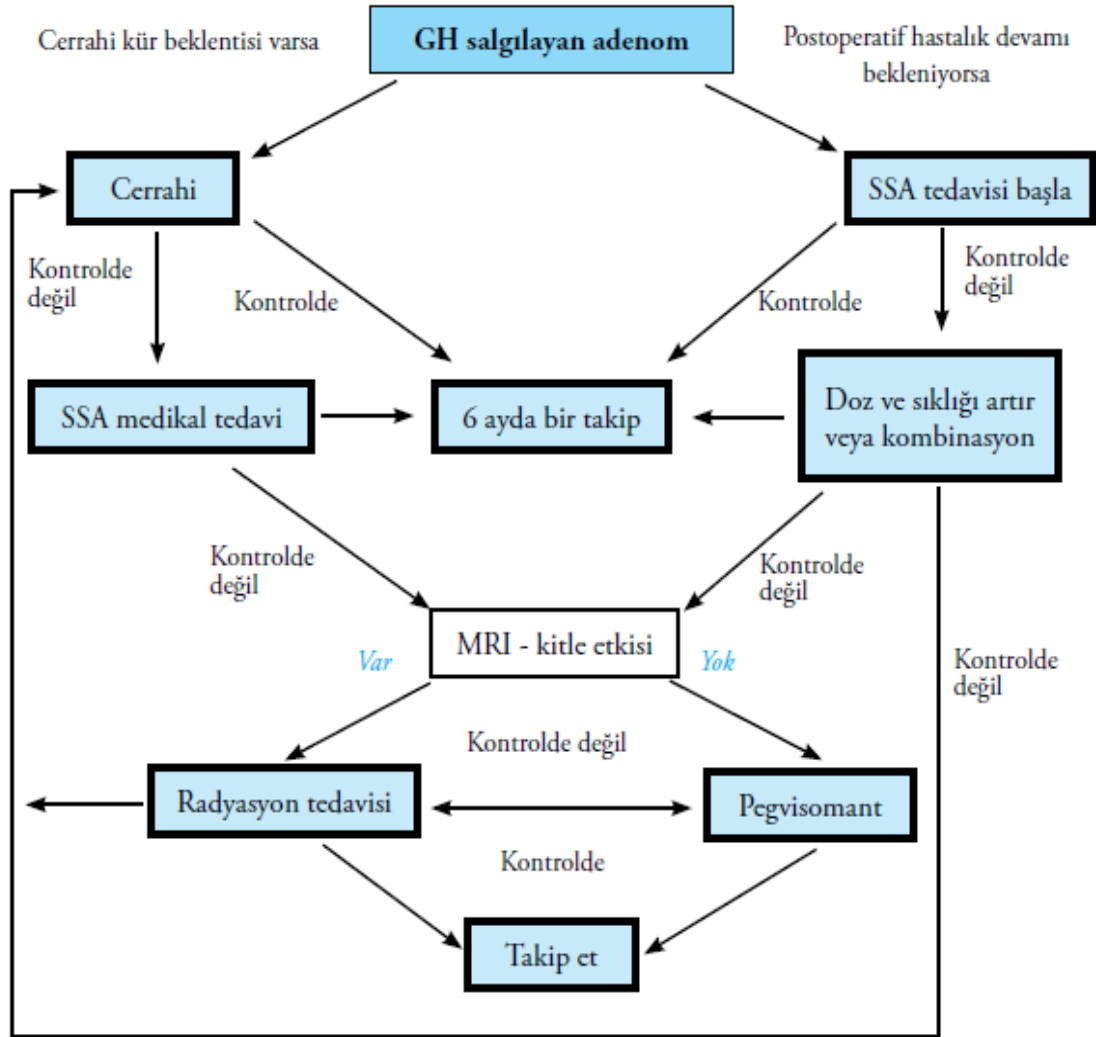
Akromegalide tedavi hedefleri şunlardır (50);

1. Tümörün büyümesinin kontrol altına alınması
2. Yüksek GH ve IGF-1 değerlerinin normale getirilmesi
3. Semptomların tedavisi, yaşam kalitesinin düzeltilmesi, komorbiditelerin tedavisi
4. Erken ölümün önlenmesi

Günümüzde üç tedavi yöntemi uygulanmaktadır; cerrahi, medikal tedavi ve radyoterapi (51). Çoğu hastada ilk tedavi seçeneği cerrahi olmaktadır (51). Tümör boyutunda azalma sağlanır ve total rezeksiyon yapılanlarda kür sağlanabilmektedir. Böylece cerrahi tedavi ile hormon düzeylerinde hızlı bir azalma sağlanarak hastalığın ilerlemesi durdurulmakta ve komorbid durumlarda düzelme sağlanabilmektedir (51). Ayrıca cerrahi ile çıkartılan tümör dokusunda immünohistokimyasal çalışmalar yapılarak hastaya cerrahi sonrası verilecek olan en iyi medikal tedavi belirlenebilmektedir. Cerrahi tedavinin başarısı tümör boyutu ve cerrahi öncesi GH ve IGF-1 düzeyleri ile ters orantılıdır (50). Cerrahi tedavi sonrasında normal IGF-1 ve düşük GH değerleri olan fakat GH düzeyleri OGTT sırasında 1 µg/L'nin altına düşmeyen hastaların kür olmadığı ancak akromegalinin kontrol altında olduğu kabul edilmektedir (52).

Akromegalide somatostatin analogları (octreotid, lanreotid, pasireotid), dopamin agonistleri ve pegvisomant medikal tedavi amacı ile kullanılmaktadır (52). Cerrahi tedavi sonrasında GH ve IGF-1 düzeyleri yüksek seyreden hastalarda tedaviye somatostatin analogları eklenmektedir (52). Somatostatin analoglarına cevap vermeyen IGF-1 düzeyleri yüksek olan hastalarda pegvisomant kullanılmaktadır (52). Dopamin agonistleri akromegali ile birlikte hiperprolaktinemisi olan hastalarda daha etkilidir.

Cerrahi tedavi sonrasında, rezidüel GH hipersekresyonu olan hastalarda medikal tedavi ile birlikte radyoterapi adjuvan olarak uygulanmaktadır (52) (şekil 2.2). Radyoterapi alan hastaların yaşam boyu hipopituitarizm açısından takip edilmesi gerekmektedir (52).



Şekil 2.2. Akromegalinin tedavi algoritması şematize edilmiştir.

(Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED), Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu'ndan alınmıştır)

(GH: büyüme hormonu, SSA: somatostatin analogları, MRI: manyetik rezonans görüntüleme)

2.2. Akromegali ve Kardiyovasküler Sistem

2.2.1 Epidemiyoloji

GH ve IGF-1 hem kalbin büyümesinde hem de doğal yapısının kazanmasında birincil düzenleyici aktiviteye sahiptir (55). Akromegalide kalp tutulumu 'akromegalik kardiyomiyopati' olarak adlandırılmaktadır ve ilk olarak 19. yüzyılda tanımlanmıştır (33). Akromegalik kardiyomiyopatinin en sık görülen şekli konsantrik biventriküler hipertrofidir (55). Kardiyak duvarlar genellikle kalınlaşmıştır fakat kardiyak boşluklar nadiren genişlemiştir (56). İleri yaş uzun süreli GH/IGF-1 fazlalığına maruz kalınması kardiyak tutulumun en önemli belirleyicileri olarak bilinmektedir (57). Ancak yapılan çalışmalarda kısa süreli GH hipersekresyonuna maruz kalanlarda da kardiyak tutulum olduğu görülmüştür ve 30 yaşından küçük normotansif genç akromegalik hastaların yaklaşık %20'sinde kardiyak hipertrofi olduğu bulunmuştur (58). Tipik olarak kardiyak hipertrofi HT olmadan gelişmektedir, HT varlığında ise hipertrofide artış olmaktadır (3). Yapılan bir çalışmada DM ve HT olan akromegali hastalarının %100'ünde kardiyak hipertrofi olduğu görülmüştür (3). Tanı anında hastaların çoğunda (%55-78) istirahat sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) normal sınırlarda bulunmaktadır (59). Ektopik atımlar, paroksizmal atriyal fibrilasyon, paroksizmal süpraventriküler taşikardi, hasta sinüs sendromu, ventriküler taşikardi ve dal blokları özellikle egzersiz sırasında normal popülasyona göre daha sık görülmektedir (11). Hastaların yaklaşık %40'ında iletim bozuklukları olduğu tespit edilmiştir (11). Otopsi çalışmalarında da hastaların %19'unda aortik ve mitral kapak hastalığı görülmüştür (11,57). Yapılan diğer bir çalışmada kontrol grubuna göre hem aktif akromegali hem de kontrolde olan akromegali hastalarında kapak hastalığı prevalansının anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur (60). Kapak hastalıkları, hem kontrol grubunda hem de hasta grubunda sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili bulunmuştur (60).

2.2.2 Patogenez

GH, IGF-1 ve bağlayıcı peptitlerinin kardiyovasküler sisteme etkileri endokrin, otokrin, parakrin mekanizmalarla direk olarak veya kardiyovasküler ve hipertansiyon riskini artırarak dolaylı yollardan olmaktadır. GH ve IGF-1 reseptörleri kardiyomiyositlerde bulunmaktadır ve insan fetüsünün koroner damarlarında, epikardiyumunda IGF-1 mRNA'sı kodlanmaktadır (61,62). IGF-1 reseptörleri duvar geriliminin daha fazla olduğu sol ventrikülün iç tabakasında daha fazla bulunmaktadır, epikardiyuma gidildikçe giderek azalmaktadır (63,64). IGF-1 ekspresyonu sol ventrikül hipertrofisi ile orantılı olarak artmaktadır; sıçan miyokardiyumlarını inceleyen bir çalışmada, asendan aortanın sarılması, miyokard infarktüsü, renal veya pulmoner arteriyel hipertansiyon oluşturularak sol ventrikül yükünün artırılması ile IGF-1 mRNA'nın arttığı görülmüştür (65-67). Ancak IGF-1'in prenatal yaşamda kalp gelişimindeki rolü tam olarak bilinmemektedir. IGF-1 geni bloke edilen yenidoğan sıçanların vücut büyüklüğünde azalma olduğu ancak kalp boyutunda değişme olmadığı bulunmuştur (68). Hayvan çalışmalarında GH sekrete eden tümörlerin kardiyak hipertrofiye neden olduğu, kontraktıl performansı artırdığı ve kardiyak fibrillerde aksiyon potansiyelinde uzamaya yol açtığı görülmüştür (56). IGF-1, intraselüler kalsiyum içeriğinde ve kardiyomiyositlerin içinde bulunan miyofilamanların kalsiyuma olan duyarlılığında artışa neden olmaktadır (69).

2.2.3. Akromegalide Morbidite ve Mortalite Artışı

Uyku apnesi, gün içinde uyku hali, üreme sistemi hastalıkları, kardiyak hipertrofi, hipertansiyon ve aritmileri içeren kardiyovasküler hastalıklar sık görülürken, konjestif kalp yetmezliği ise uzun süre GH/IGF-1 maruziyeti sonucunda daha nadir görülmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar mortaliteyi artıran en önemli etkidir, özellikle DM ve HT'u olanlarda kardiyak fonksiyonlarda daha ağır bozulma olmaktadır ve dolayısıyla bu grupta mortalite riski daha yüksektir (3,59). Yüz otuz akromegali hastasını inceleyen bir çalışmada, hastalar tanı anında TTE ile değerlendirilmiş ve HT'si olan hastalarda sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda daha belirgin bir bozulma

olduğu tespit edilmiştir (59). Akromegali hastalarında, artrit, uyku apnesi ve başta kolon olmak üzere çeşitli neoplastik hastalıkların sıklığı da artmıştır (32,70). Büyük bir kohort çalışmada, kanserin akromegali hastalarında major bir mortalite nedeni olmadığı görülmüştür (31). Hem obstruktif hem de santral uyku apnesi hipertansiyon ile ilişkilidir ve belirgin bir morbidite nedenidir (71). Dolaşımdaki GH ve IGF-1 fazlalığının oluşturduğu negatif etkilerin yanında, tümörün kitle etkisine bağlı olarak optik sinir veya kiazma basısı nedeniyle görme bozuklukları, kraniyel sinir felçleri, baş ağrısı, hidrosefali ve çeşitli derecelerde hipofiz bezi yetersizlikleri görülebilmektedir (22).

2.2.4. Akromegalik kardiyomiyopati

Günümüzde akromegalik kardiyomiyopatinin incelenmesi için kullanılabilecek daha gelişmiş yöntemler olsa da halen TTE en sık kullanılan yöntemdir. Tanı anında çoğu hastada, uzun hastalık süresi olan hastaların hemen hemen hepsinde sol ventrikül hipertrofisi bulunmaktadır ve bu hastalarda histolojide ana bulgu olarak interstisyel fibrozis izlenmektedir (55,57). Kollagen deposunda artış, miyofibriler yapıda bozulma, miyosit nekroz alanlarının oluşumu, lenfomononükleer infiltrasyonların gelişimi ile miyokardit benzeri bir tablo oluşmakta ve bunların sonucunda kalbin yapısında aşamalı bir şekilde bozulma olmaktadır (57). Kalp kateterizasyonu sırasında biyopsi yapılmış akromegali hastalarını inceleyen bir çalışmada, kardiyomiyositlerde ve miyofibroblastlarda interstisyel apoptozisin arttığı gösterilmiş ve bunun da kardiyak debi ile ters orantılı olduğu belirtilmiştir (72). İkiyüz hastayı inceleyen bir çalışmada sol ventrikül hipertrofisi; >50 yaş olanların %74,3'ünde, 31-50 yaş arasında olanların %57'sinde, <30 yaş olanların ise %35'inde tespit edilmiştir (33). Yaş ilerledikçe akromegali hastalarında kardiyak hipertrofi prevalansının arttığı görülmektedir. Ancak bu durum genç ve kısa hastalık süresi olanlarda kardiyak hipertrofinin önemsenmeyecek bir problem olduğu anlamına gelmemektedir. Bu hasta grubunda da kardiyak hipertrofi normal populasyona göre daha sık görülmektedir (73). Bu bulgular kardiyak hipertrofinin hastalığın erken

dönemlerinde ortaya çıktığını ve hastalık süresi arttıkça hipertrofinde ilerlediğini göstermektedir.

Kardiyak hipertrofiyi artıran en önemli faktör arteriyel HT'dur ve yaşlı hastalarda HT prevalansı daha yüksektir. Yapılan bir çalışmada kardiyak hipertrofi prevalansı hipertansif akromegaliklerde daha yüksek bulunmuş ve regresyon analizinde diyastolik kan basıncının hipertrofinin en iyi öngördürücüsü olduğu tespit edilmiştir (59). Yaşlanmanın akromegalide kalbe bağımsız negatif bir etkisinin olup olmadığı tam olarak gösterilememiştir. Akromegalik olmayanlarda da yaşlanmanın sol ventrikül hipertrofinde hafif bir artışa neden olduğu bilinmektedir (74). Ancak >60 yaş olan akromegalik hastalarda yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş kontrol grubuna göre sol ventrikül kitlesinin daha fazla olduğu bulunmuştur (73). Akromegalik kardiyomyopatinin prevalans ve ciddiyetinde cinsiyet farkı görülüp görülmediği tam olarak netliğe kavuşmayan diğer bir noktadır. GH ve IGF-1 sekresyonunda hem sağlıklı bireylerde hem de akromegaliklerde cinsiyet farkı olduğu bilinmektedir (75,76). Ancak yapılan büyük bir çalışmada akromegalik hastalarında kardiyak hipertrofi prevalansında kadın ve erkekler arasında bir fark bulunmamış ve yine aynı çalışmada DM ve HT prevalansında da cinsiyet farkı tespit edilmemiştir (33). Akromegalik kardiyomyopatiyi etkileyen minör fakat önemli bir diğer faktör tirotoksikozistir ve birincil olarak sistolik fonksiyonları etkilemektedir (77).

Akromegalik kardiyomyopati üç fazdan oluşmaktadır. Daha çok kısa hastalık süresine sahip genç hastalarda görülen erken fazda; kardiyak hipertrofi (biventriküler hipertrofi), artmış kalp hızı ve artmış sistolik debinin oluşturduğu 'hiperkinetik sendrom' görülür (78). Orta fazda hipertrofi daha belirgin hale gelir, diyastolik disfonksiyon ortaya çıkar ve eforla sistolik fonksiyonlarda bozulma olduğu da görülebilir (79). Tedavi edilmemiş hastalarda görülen son fazda ise; istirahatte sistolik disfonksiyon, dilate kardiyomyopati ve kalp yetmezliği gelişmektedir (4). Erken akromegalik kardiyomyopatide en belirgin kardiyak fonksiyon bozukluğu yetersiz dolum kapasitesidir. Doppler ultrasonografi ile yapılan çalışmalarda, hem diyastolik

dolum dalgası, hem de mitral ve triküspitin erken ve geç velosite oranlarının azaldığı, miyokardiyal fibrillerin elastisitesinin kısıtlanmasına bağlı olarak izovolemik relaksasyon zamanında (IVRT) uzama olduğu gösterilmiştir (4,55). Erken dönemde görülen bu diyastolik fonksiyonlardaki bozulma yıllarca asemptomatik seyretmektedir.

Doppler ekokardiyografi ve radyonüklid sintigrafi yöntemleri kullanılarak akromegalik hastalarda transmitral, transtriküspit ve süperior vena kava akımlarında anormal diyastolik doluş paternleri olduğu ortaya konmuştur (80). Ayrıca kontrollere kıyasla egzersiz sırasında ejeksiyon fraksiyonunda belirgin azalmanın ortaya konması ile komplike olmamış akromegaliklerde de kardiyak performansın etkilendiği bilinmektedir. Aynı çalışmada hem sol (%61±11 vs. %75±8, P < 0,001) ve hem de sağ ventrikülün (%45±13 vs. %58±11 P < 0,001) performansında azalma olduğu görülmüştür (80). Yapılan başka bir çalışmada genç normotansif 20 akromegalik hastanın doppler ekokardiyografisinde sol ventrikül kitle ve kitle indeksinde anlamlı bir artış olduğu görülmüştür. Buna karşılık kontrol ve hasta grubunda ejeksiyon fraksiyonu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (1). Bu bulgular genç akromegaliklerde de kalp kasının erken dönemde etkilendiğine işaret etmektedir. Hastalar klinik olarak kardiyak açıdan semptomatik hale gelmeden önce uzun yıllar asemptomatik kalabilmektedirler.

Somatostatin analogları ile yapılan çalışmalarla GH hipersekresyonunun kardiyak etkilerine dair önemli kanıtlar elde edilmiştir (81). Üçünde refrakter kalp yetmezliği olan yedi hastayı inceleyen bir çalışmada; 'oktreotide' tedavisine başlandıktan üç ay sonra yapılan sağ kalp kateterizasyonunda atım hacminde %18'lik bir artış olduğu ve kardiyak indeksin normale döndüğü görülmüştür (82). Buna karşın GH düzeyinin normale getirilmesi ile her zaman sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme olmamaktadır. Uzun süreli aktif akromegalisi olan hastalarda, sol ventrikül doluş parametrelerindeki bozukluklarda sadece parsiyel bir düzelme olabilmektedir. Bu durum, intersitisiyel fibrozisin geridönüşümsüz özellikte

olmasının, GH ile indüklenen kardiyomiyopatinin düzelmesini engellemesine bağlanmaktadır (83).

2.2.5. Aritmiler

EKG ve holter kayıtları ile yapılan çalışmalarda, akromegali hastalarında ritm bozukluklarının daha sık izlendiği görülmüştür. Supraventriküler prematür komplekslerin normal popülasyona göre sıklığının artmadığı bulunmuştur (84). Ancak ventriküler ve supraventriküler ektojik atımlar, paroksizmal atriyal fibrilasyon, paroksizmal süpraventriküler taşikardi, hasta sinüs sendromu ve ventriküler taşikardi akromegali hastalarında daha sık görülmektedir (11). Hastaların yaklaşık %40'ında ileti problemleri bulunmaktadır. Ventriküler aritmilerin hem prevalansı hem de ciddiyeti kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış bulunmaktadır (11). Ventriküler prematür komplekslerin sıklığı akromegali süresi ile doğru orantılı olarak çoğalmakta ve sol ventrikül kitlesi arttıkça ventriküler aritmilerin ciddiyeti artmaktadır (11). Akromegalik hastanın ani ölümü sonrası otopsi incelemesinde; atriyoventriküler nodda hafif fibrolipomatozisin olduğu, sklerozis ve lipomatozis nedeniyle sağ dalın erkenden intramural olarak seyrettiği görülmüştür ve bu bulgular kalpte elektriksel instabilitenin olduğu hipotezini desteklemektedir (85).

EKG'de QRS dalgasının terminal kısmında görülen düşük amplitüdü, yüksek frekanslı dalgalar olan geç potansiyeller, miyokardiyal infarktüs öyküsü olanlarda aritmik olayların güçlü bir öngördürücüsüdür (86). Bir çalışmada akromegali hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla geç potansiyel görüldüğü tespit edilmiştir (12). Aynı çalışmada aktif akromegali hastalarının %56'sında, kontrolde olan akromegali hastalarının %6'sında geç potansiyel görülürken, kontrol grubunda geç potansiyel izlenmemiştir. Geç potansiyellerin varlığının; yaş, cinsiyet, hastalık süresi, vücut kitle indeksi ve sol ventrikül hipertrofisinden bağımsız olduğu görülmüştür (12).

2.2.6. Hipertansiyon

Hipertansiyom akromegali hastalarının yaklaşık olarak üçte birinde görülmektedir ve bu hastalarda önemli bir negatif prognostik faktördür (87). İkiyüz akromegali hastasını inceleyen bir çalışmada hastaların %40'ında, kontrol grubunun ise %8'inde HT saptanmıştır (33). Hipertansif akromegalik hastalar, hipertansif olmayanlara göre daha ileri yaşta olup hastalık süresi de hipertansif olanlarda daha uzundur.

Alta yatan patofizyolojik mekanizma ise netlik kazanmamıştır. Akromegalide HT'yi tetikleyen mekanizmalardan birisi artmış plazma volümüdür (88,89). Total değişebilir sodyum miktarı ile kan basıncı değerleri arasında direk ilişki bulunmaktadır ve hem normotansif hem de hipertansif akromegali hastalarında total değişebilir sodyum miktarında artış olduğu bilinmektedir (90,91). Sodyum değişim pompasında bozulma olduğu tam netlik kazanmamıştır, aktivitesinde azalma olduğunu belirten çalışmaların yanında artma olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır (92,93). Kalp yetmezliği olmadığı sürece aldosteron düzeyleri hastalık aktivitesi ile korele değildir (88). Diğer üzerinde çalışılan patofizyolojik mekanizma ise adrenerjik sistemdir ancak bu konu ile ilgili net kanıt ortaya konulamamıştır. Akromegali ve kontrol grubu arasında katekolamin düzeyleri arasında fark bulunamamıştır (94). İnsülin direnci ve DM de akromegalide hipertansiyon gelişmesi ile ilişkili rol oynamaktadır (95). Azalmış glukoz toleransı veya DM'si olan akromegali hastalarında normal glukoz toleransı olan akromegali hastalarına göre kan basıncı düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (59).

2.2.7 Ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu

Akromegalide vasküler tutulumla ilgili çok az veri bulunmaktadır. Brakiyal arterin bölgesel segmentlerinde kan akımının lokal rezistans artışına bağlı olarak heterojen yapıda olduğu bulunmuştur (96). Periferik mikrosirkulasyonla ilgili yapılmış bir çalışmada akromegali hastalarında kapiller sayısında ve uzunluğunda belirgin azalma olduğu, buna karşın

tortuyöz halkaların ve kıvrımlı kapillerlerin sayısında kontrol grubuna göre belirgin artış olduğu görülmüştür (97). Hem aktif hem de kontrolde olan akromegali hastalarında karotid intima media kalınlığında (IMK) artış olduğu, ancak belirgin aterosklerotik plak varlığı açısından kontrol grubuna göre fark olmadığı bulunmuştur (98). Kür olan akromegali hastalarında da insülin, kolesterol ve fibrinojen düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksektir (98). İnsülin düzeyleri ile IMK arasında direk ilişki olduğu bilindiğinden, kür olan hastalarda bile IMK'daki artışın altında yatan mekanizmanın insülin düzeyindeki yükseklik olabileceği düşünülmektedir (99). Normotansif akromegalik hastalarda Laser Doppler Flowmetri ile yapılan bir çalışmada vasküler düz kasa bağlı vazodilatasyonun, endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulma ve sempatik bağımlı vazokonstrüktör cevapta artış olduğu görülmüştür (100). Brakiyal arter seviyesinden bakılan endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulma olduğunun görülmesi, GH ve IGF-1 hipersekresyonunun endotel fonksiyonu üzerine negatif etkileri olabileceğini düşündürmektedir (101).

2.2.8 Diabetes mellitus

GH fazlalığı, insülinin glukoz üretimini baskılama özelliğini ve insülin kullanımını artırıcı özelliğini bozarak insülin direncine yol açmaktadır. glukoz metabolizmasındaki bozulma üç aşamadan oluşmaktadır (102). Birinci aşama hiperinsülinemik fazdır. Glukoz yüklemesinden sonra hızlı ve daha yüksek insülin 'peak'i olmaktadır ve normal düzeylere gelişi daha uzun sürmektedir. Bu fazda normal veya sınırda glukoz toleransı vardır. İkinci fazda glukoz gecikmiş insülin cevabı olmaktadır ve glukoz toleransı normaldir veya hafif bozulmuştur. İkinci fazda uygun tedavi sonrasında geri dönüşümlüdür. Üçüncü fazda, açlık durumunda glukoz alımını takiben insülin konsantrasyonunda belirgin bir artış olmamaktadır ve bu fazın tedavi ile geridönüşümlü olmadığı düşünülmektedir. Akromegalide DM prevalansı net olarak bilinmemektedir ancak farklı serilerde %19-56 arasında değişmekte olduğu görülmüştür (103). Akromegalide, yüksek GH düzeyleri, ileri yaş ve uzun hastalık süresi aşikar DM gelişiminin en önemli öngördürücüleridir (24).

2.3 Otonom sinir sistemi ve kardiyovasküler sisteme etkileri

Otonom sinir sistemi (OSS), çoğunlukla efferent nöronlardan oluşan, santral sinir sisteminden periferik organlara uyarıları ileten sinir sisteminin önemli bir parçasıdır (104). Damarların kasılma ve dilatasyonunu, çeşitli organlardaki düz kasların kasılma ve gevşemesini, endokrin ve egzokrin bezlerdeki sekresyonu kontrol etmesinin yanında kalp hızını, kalbin kasılma gücünü de düzenleyici etkisi bulunmaktadır. OSS'nin periferden santrale doğru yol alan bazı afferent lifleri de mevcuttur. Bu afferent lifler karotid sinüs ve aortik arkta bulunan ve kalp hızı, kan basıncı ve respiratuvar aktivitenin kontrolünde önemli bir yer tutan kemoreseptör ve baroreseptörleri inerve etmektedir. Anatomik ve fonksiyonel özelliklerine bakıldığında OSS, sempatik ve parasempatik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (104).

2.3.1 Parasempatik sinir sistemi (PSS)

Kraniyosakral lifler olarak bilinen PSS'nin pregangliyonik lifleri beyin sapından çıkmaktadır. Kalbe, akciğerlere ve diğer organlara lifler taşıyan vagus veya 10. kraniyal sinir bu organların başlıca parasempatik inervasyonunu oluşturmaktadır. PSS; besinlerin sindirimini, emilmesini ve dışkılanmasını artırarak enerjinin düzenlenmesini ve korunmasını sağlamaktadır. Bu sistemin aktivasyonu kalp hızında ve kan basıncında azalmaya neden olmaktadır. PSS'de kimyasal iletici olarak sinapslarda daha çok asetilkolin kullanılmaktadır ve asetilkolin salgılayan bu sinirler kolinerjik sinirler olarak adlandırılmaktadır. Asetilkolin reseptörleri de farmakolojik olarak reseptörlerde bulunan alkaloidlere göre muskarinik ve nikotinik olmak üzere ikiye ayrılır. Vagal tonus yaşla birlikte giderek azalmaktadır ve vagal tonusu artıran tek fizyolojik stimulus regüler olarak yapılan dinamik egzersizlerdir (104).

2.3.2 Sempatik sinir sistemi (SSS)

Spinal kordun T1-L2 arasındaki lateral boynuzlarında bulunan sempatik gangliyon zincirinde sempatik pregangliyonik sinir liflerinin çekirdekleri yer almaktadır. Adrenal medulla sempatik pregangliyonik lifler

tarafından uyarıldığından, adrenalın nikotinik asetilkolin reseptörlerinin uyarılması sonucu salınır. Adrenal medullada, presinaptik uçta ve postgangliyonik sempatik sinir uçlarının çoğunluğunda bulunan nörotransmitter noradrenalindir. PSS'den farklı olarak, SSS vücutta hemadınamik bozukluğa yol açan veya hayatı tehdit edici bir durum oluşturan olaylarda, vücudun bir savunma mekanizması olarak vermesi gereken reaksiyonları düzenlemektedir. Böyle durumlarda SSS aktivasyonu kalp hızını, kan basıncını ve kalp debisini artırır; kanın ciltten ve splenik yataktan çizgili kaslara yönlenmesine, bronşlarda genişlemeye ve metabolik aktivitede azalmaya neden olur. Katekolaminler etkilerini α ve β reseptörleri aracılığı ile gösterirler. SSS; kalpte β 1 reseptörler aracılığı ile kasılma gücünü ve kalp hızını artırırken, β 2 reseptörler aracılığı ile bronşlarda ve vasküler yataktaki düz kaslarda gevşemeye neden olmaktadır (104).

2.3.3 Kalp hızı ve Otonom Sinir Sistemi

Normalde dinlenme halinde kalp hızı 60-100 atım/dk arasında seyretmektedir. Fizyolojik ve mental aktivasyon, yemek, uyumak, egzersiz yapmak gibi çok çeşitli faktörler kalp hızını etkilemektedir (105). Kalp hızı atımdan atıma parasempatik ve sempatik efferent liflerle düzenlenmektedir. Parasempatik lifler, arteryel baroreseptörlerin ve solunumun koronotropik etkilerinin ana mediyatörleridir. Sempatik lifler ise fiziksel ve mental strese karşı kardiyak cevabın oluşmasını sağlamaktadır (105). Sinoatriyal nod (SAN)'dan çıkan, elektriksel aktiviteyi başlatan ve kardiyak kontraksiyonun oluşmasını sağlayan normal kalp ritmine sinüs ritmi denilmektedir. SAN, intrinsik spontan depolarizasyon hızına sahiptir ve bu intrinsik kalp hızı olarak bilinmektedir (106). İntrinsik kalp hızı; OSS'nin denervasyonu veya farmakolojik blokajı ile kalp hızındaki sempatik ve parasempatik etkiler ortadan kaldırılması ile ölçülebilir. İntrinsik kalp hızı, yaş ve cinsiyete bağlı değişmekle beraber ortalama değeri 100 atım/dk'dır (106). İntrinsik kalp hızına olan sempatik ve parasempatik etkiler gerçek kalp hızını belirlemektedir. Parasempatik aktivasyon, efferent vagal sinir liflerinin uyarılması sonucu salınan asetilkolinin etkisi ile kalp hızında yavaşlamaya

neden olur. Bunun tersine sempatik aktivasyon ise, dolaşımdaki epinefrin, nöronlardan salınan norepinefrin veya her ikisinin etkisiyle kalp hızında artışa yol açar (107). Herhangi bir stabil fizyolojik durumda sempatik ve parasempatik aktivasyon o duruma uygun olacak şekilde belli bir seviyede çalışırlar. Gece ve istirahat halindeyken parasempatik aktivite daha baskın duruma gelir ve kalp hızını yavaşlatıcı etki gösterir, gündüz veya egzersiz esnasında sempatik sistem baskın duruma geçer ve kalp hızını düzenler.

Otonomik tonüsün değerlendirilmesinde kalp hızı önemli bir araçtır ancak bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Sinüs noduna otonomik girdilerin net etkisi hakkında bilgi verirken, direk sempatik ve parasempatik girdilerle ilgili ayrı ayrı bilgi vermemektedir. Örneğin kalp hızının 110 atım/dk olması sinüs nodunda sempatik etkinin baskın olduğunu gösterir. Ancak sempatik stimülasyon, parasempatik etkide azalma veya her ikisinin kombinasyonu kalp hızındaki bu artışın nedeni olabilir (108). Kalp hızı tek başına, bulunan fizyolojik durumdaki otonomik tonüsün rölatif etkileri hakkında bilgi verirken, düzenlemenin nasıl olduğunu ve refleks aktivitenin durumunu göstermez (108).

Kalp hızının prognostik önemi birçok büyük çalışmada incelenmiştir. Populasyon temelli çalışmalarda, artmış istirahat kalp hızının, artmış tüm nedenli ölümlerle, kardiyovasküler ölümlerle ve özellikle ani kardiyak ölümle ilişkili olduğu bulunmuştur (109-112). Jouven ve ark. yaptıkları bir çalışmada, 23 yıllık bir takip sonucunda, koroner arter hastalığı olmayan, istirahat kalp hızı >75 atım/dk olanlarda <60 atım/dk olanlara göre ani kardiyak ölüm riskinin 4 kat arttığını tespit etmişlerdir (112). Kalp hastalığı olanlarda 24 saatlik ambulatuvar EKG incelemesindeki ortalama kalp hızının yeni koroner olay geçirme riski ile doğru orantılı olduğu bulunmuştur (113). Miyokard infarktüsü (MI) nedeniyle hastaneye yatırılmış hastalarda, yatış anındaki ve taburculuk sırasındaki kalp hızının yüksek olması hem kısa hem de uzun dönem mortalitenin artmış olduğunun bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (114-116). MI sonrası beta blokör tedavi ile kalp hızındaki azalma ile mortalitedeki azalma oranı doğru orantılı bir seyir göstermektedir (117).

Kolay ölçülebilir bir parametre olan kalp hızının incelenmesi ile prognostik öneme sahip otonomik tonüs hakkında genel bir bilgi sağlanabilmektedir.

2.3.4 Egzersiz Fizyolojisi ve Otonom Sinir Sistemi

Egzersiz, artmış sempatik aktivite ve azalmış parasempatik aktivite ile ilişkilidir (111). Egzersiz ile birlikte kalp hızı, kalp debisi, kardiyak kontraktile, alveolar ventilasyon ve kalbe venöz kan dönüş artmaktadır. Egzersizin ilerleyen fazlarında sempatik aktivasyon ve katekolamin salınımı maksimum düzeye gelirken, kas, koroner ve serebral dolaşım haricinde dolaşım sisteminin diğer bölgelerinde vazokonstriksiyon olmaktadır (118,119). Egzersiz sırasında parasempatik aktivite tamamen durmamaktadır, miyokardiyal perfüzyonu ve kalp hızını özellikle diyastolde düzenlemeye devam eder (120).

Maksimum kalp hızı ve yaş arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarında Londree ve arkadaşları, egzersizde maksimum kalp hızının en önemli belirleyicinin yaş olduğunu bulmuşlardır (121). Yaş-bağımlı maksimum kalp hızı (YBMKH), (220-yaş) formülü ile hesaplanabilir (122). YBMKH yaşlı kişilerde azalmıştır (104). Egzersiz sırasında kalp hızının YBMKH'nin %85'ine ulaşamamasına kronotropik inkompetans denilmektedir (123). Egzersiz sırasında hızlı kronotropik cevabın olması (kalp hızındaki artışın hızlı olması) egzersiz sonrası dönemde kalp hızındaki düşüşün daha hızlı olacağı anlamına gelmektedir (124). Bir çok çalışmada egzersiz sırasında yetersiz kalp hızı artışının ve kronotropik inkompetansın olmasının, ST segment değişikliği olmasa da, kardiyak olay gelişiminin ve tüm nedenli mortalitenin önemli bir öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (125,126).

Maksimum egzersiz sonrası toparlanma (recovery) fazında parasempatik aktivasyon olur, kalp hızı ve kan basıncı dakikalar içinde istirahat dönemindeki düzeylerine geri döner. Imai ve arkadaşları, atropin ile egzersiz sonrası kalp hızının düşüş süresinin belirgin bir şekilde uzadığını göstermişlerdir ve egzersiz sonrasındaki kalp hızındaki düşüşün en belirgin

etkeninin parasempatik aktivitedeki artış olduğunu belirtmişlerdir (18). Egzersiz sonrası ilk 30 sn içindeki kalp hızındaki azalmanın esas belirleyicisi parasempatik reaktivasyon iken, 2 dk'dan sonraki azalmanın ana belirleyicisi ise sempatik aktivasyondaki azalmadır (18).

2.3.4.1. Egzersiz Stres Testi (EST)

EST, koroner arter hastalığı şüphesi olanlarda en sık kullanılan ve en ucuz stres testidir. EST'de en çok dikkat edilen ve önem verilen parametre ST segment değişiklikleridir. EST'nin fizyolojik bir test olmasının yanında ST segmenti haricinde, test sırasında hastanın efor kapasitesinin ölçülebilmesi, egzersize olan kan basıncı yanıtının ve kalp hızı değişkenlik parametrelerinin değerlendirilebilmesi en önemli avantajlarıdır.

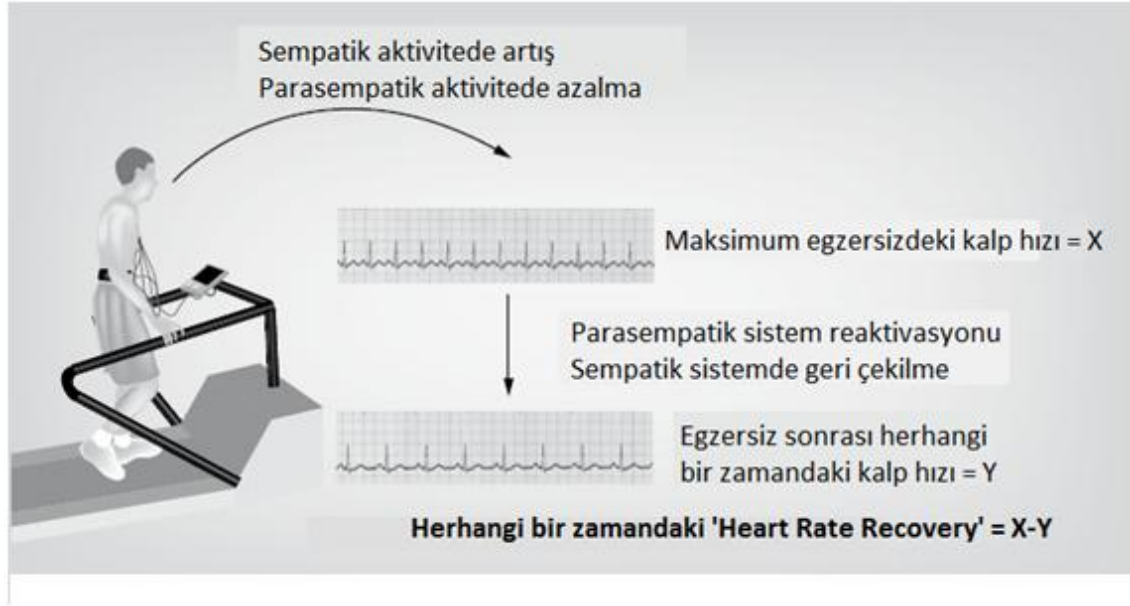
Bir metaanalizde EST'deki anlamlı ST segment depresyonunun erkeklerde koroner arter hastalığı (KAH) için sensitivitesi %68, spesifitesi %77 olarak bulunmuştur (127). Üç damar hastalığı olanlarda sensitivite yüksek iken, tek damar hastalığı olanlarda daha düşüktür (128). Sol ventrikül hipertrofisi, sol dal bloğu, digoksin kullanımı ve istirahat EKG'sinde ST segment depresyonu olması yanıltıcı sonuçlar vermektedir (129). Kadınlarda da EST'inin sensitivite ve spesifitesi daha düşüktür(130). Egzersiz protokolünün erken evrelerinde ST segment depresyonunun olması önemli bir negatif prognostik faktördür (131).

Egzersiz kapasitesi, kardiyorespiratuvar fonksiyonel kapasite göstergesidir ve en önemli tanısal ve prognostik faktörlerden birisidir (129). Egzersiz kapasitesi herhangi bir iş yükündeki maksimum oksijen gereksiniminin tahmini bir değeridir ve 'metabolic equivalents (METs)' birimi ile ölçülmektedir. Bir çalışmada 10 METS ve üzeri değerlere ulaşanlarda anlamlı iskemi prevalansı 7 METS'in altında kalanlara göre oldukça düşük bulunmuştur (132). Hem EST hem de koroner anjiyografi yapılan 6000 semptomatik erkek hasta ile yapılan bir araştırmada ise, egzersiz kapasitesinin mortalitenin en güçlü öngördürücüsü olduğu görülmüştür (133).

Artan egzersiz ile birlikte iskelet-kas sistemine kan akışı artmakta ve periferik direnç düşmektedir. Genellikle egzersiz ile birlikte sistolik kan basıncında artış olurken, diyastolik kan basıncında belirgin bir değişiklik olmamaktadır. Birçok çalışmada, özellikle erkeklerde, egzersize belirgin hipotansif yanıt olmasının (sistolik kan basıncında >10 mmHg düşüş olması şeklinde tanımlanmaktadır), üç damar veya sol ana koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (134,135).

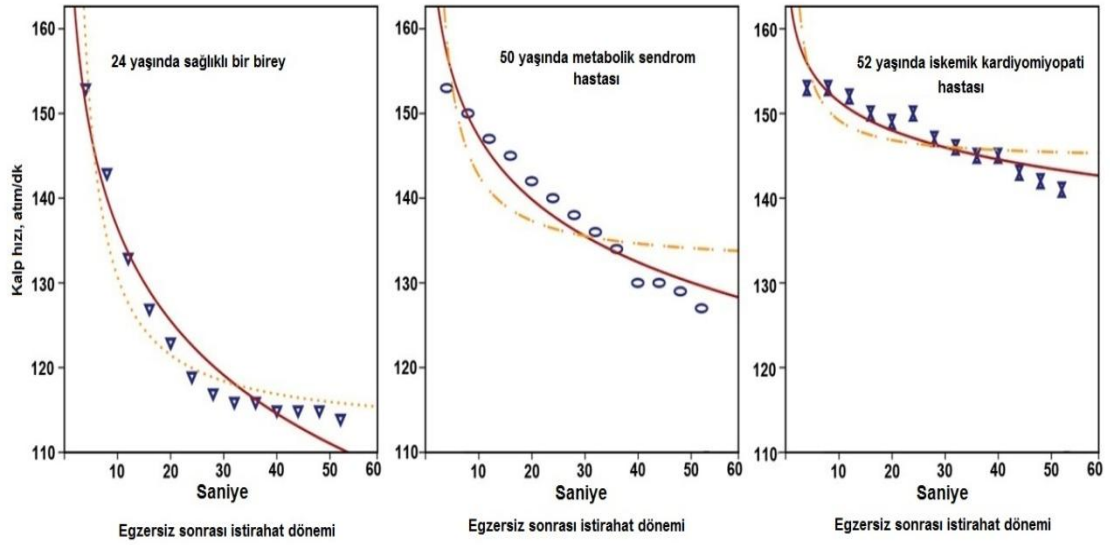
2.3.4.2. Kalp Hızı Toparlanma İndeksi (Heart Rate Recovery, HRR)

Koroner arter hastalığı veya şüphesi olanlarda egzersiz stres testi (EST), iskemi varlığının gösterilmesinde önemli bir yere sahiptir. Kalp hızı profili EST sırasında kolaylıkla ölçülebilir ve kardiyovasküler mortalitenin önemli bir öngördürücüsüdür. HRR, aşamalı yapılmış bir egzersiz sonrası kalp hızındaki düşüşü ortaya koyan otonomik aktivitenin önemli bir göstergesidir. HRR; egzersiz sırasındaki maksimum kalp hızı ile 'recovery' fazındaki kalp hızı arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır (şekil 2.3) (122). HRR ölçümü dinamik bir protokol gerektirir, daha çok 'treadmill' protokolu kullanılmakla birlikte kol ergometrisi ve bisiklet ergometrisi de kullanılmaktadır. 'Treadmill' protokollerinin içinde en sık kullanılanı 'Bruce' protokolüdür. Bruce protokolünde 3 dk'da bir iş yükü artırılmaktadır.



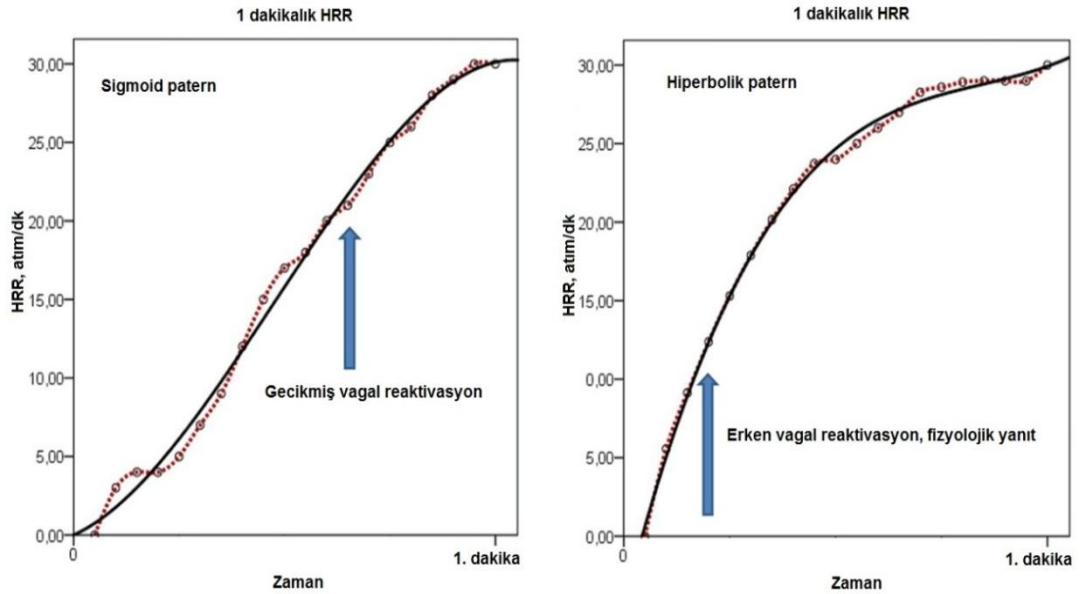
Şekil 2.3. 'Heart Rate Recovery' parametrelerinin incelenmesi (Okutucu S.Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 9(11), 1417–1430 (2011)'den modifiye edilmiştir)(122).

'Recovery' fazı başladığında kalp hızı dakikalar ve hatta saatler içinde egzersiz öncesi değerlerine dönebilmekte, kalp hızındaki en belirgin düşüş ise ilk birkaç dakika içinde olmaktadır (122). Maksimum kalp hızından, 'recovery' fazının birinci, ikinci ve üçüncü dakikalarındaki kalp hızları çıkarılarak sırasıyla HRR1, HRR2 ve HRR3 hesaplanmaktadır (122). 'Recovery' fazının birinci dakikasında HRR ayakta iken ≥ 12 , yatar pozisyonda ≥ 18 ve ikinci dakikasında oturur pozisyonda ≥ 22 olması normal değerler olarak kabul edilmektedir (136,137). Ancak farklı populasyonlarla yapılan çalışmalarda bu değerler değişebilmektedir. Egzersizin sonlandırılmasını takiben parasempatik etki birinci dakikada en belirgin olmaktadır. Bu nedenle kardiyak otonomik fonksiyonların değerlendirilmesinde HRR1 oldukça önemlidir (122) (şekil 2.4).



Şekil 2.4. Farklı bireylerde HRR örnekleri(122).

Bir dakikalık HRR eğrisi erken fizyolojik vagal reaksiyonda hiperbolik tipteyken, gecikmiş vagal reaksiyonda sigmoid patern görülmektedir (şekil 2.5) (122).



Şekil 2.5. Sigmoid ve hiperbolik paternde HRR(122).

Sempatik hiperaktivite kardiyovasküler yükü ve hemodinamik stresi artırarak endotel disfonksiyonuna, koroner arter spazmına, sol ventrikül hipertrofisine, ciddi aritmilere, inmeye ve kardiyak nedenlere bağlı mortalitede artışa neden olmaktadır. Artmış parasempatik aktivite ise kalp hızı ve kan basıncını düşürmekte, iskemik aritmilerin gelişmesini önlemektedir (19,138). Birçok çalışmada anormal HRR, 'recovery' fazının ilk dakikasında kalp hızında ≥ 12 atım düşüşünün olmaması olarak tanımlanmış ve anormal HRR'nin hem erkek hem de kadınlarda mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu saptanmıştır (19,139,140).

HRR'nin prognostik önemi ile ilgili oldukça önemli çalışmalar bulunmaktadır. Jouven ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, HRR1 <25 olanlarda >40 olanlara göre ani kardiyak ölüm riskinde rölatif olarak 2,2 kat risk artışı olduğu görülmüştür (112). Cole ve ark. (137) tarafından yapılan bir çalışmada ise, submaksimal egzersiz sonrası en yüksek kalp hızı ile 'recovery' fazının ikinci dakikasında ölçülen kalp hızı arasındaki farkın <43 atım/dk olması anormal HRR olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada 12 yıllık takip sonucunda anormal HRR'si olanlarda rölatif ölüm riski 2.58 bulunmuştur. Bu artmış riskin, standart risk faktörlerine, istirahat ve egzersiz kalp hızlarına göre düzenleme yapıldıktan sonra da devam ettiği görülmüştür. Bu bilgi HRR'nin çeşitli egzersiz durumlarında önemli prognostik değere sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca, bu prognostik değer, 'Duke Treadmill Score'ndan bağımsız bir risk göstergesi olduğu ve standart treadmill test raporlarına HRR verilerinin yazılmasının oldukça faydalı olacağı belirtilmektedir (141). HRR'deki azalmanın koroner arter hastalığının yaygınlığı ile ilişkili olduğu görülmüştür (142). Ayrıca azalmış HRR'nin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğunun bulunması OSS'deki kronik dengesizliğin bir sonucu olduğunu düşündürmektedir (143).

Egzersiz sonrası anormal HRR'nin artmış ölüm riski ile ilişkili olmasının nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. HRR'deki azalmaya etki edebilecek faktörlerden birisinin altta yatan iskemik koroner arter hastalığının olduğu düşünülmektedir. Georgoulas ve ark. (144), bozulmuş HRR'si

(HRR1'in <21 atım/dk olması şeklinde tanımlanmış) olan hastalarda normal HRR'si olanlara göre nükleer stres testinde miyokardiyal perfüzyon skorunun daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bu nedenle, bozulmuş HRR'si olanlarda aktif iskemi olma riskinin daha yüksek olduğu düşünülebilir ve bu durumun artmış mortalite riskinde payı olabileceği söylenebilir. Ancak iskeminin tek risk faktörü olduğu söylenemez. Hem egzersiz testi hem de koroner anjiyografi yapılmış 2935 hastayı içeren prospektif bir çalışmada, koroner arter hastalığının ciddiyetinden bağımsız olarak, bozulmuş HRR'nin mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu tespit edilmiştir (142). 'Recovery'nin erken fazında parasempatik aktivasyonun önemli rolü vardır. Parasempatik yetersizlik olarak adlandırılan istirahatte parasempatik tonüste azalma olması, bozulmuş HRR'si olan hastalarda artmış mortalite riskinin altında yatan diğer mekanizma olduğu düşünülmektedir (108).

HRR, kardiyovasküler sistem dışındaki hastalıklarda da incelenmiştir. Obstruktif uyku apnesi sendromunda (OSAS), HT, KAH, kalp yetmezliği ve ölüm riski artmıştır (145). OSAS'ta nokturnal apneik epizotların bu hastalarda otonomik fonksiyonlarda bozulmaya yol açtığı düşünülmektedir (146). OSAS'ta HRR'nin bozulduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (145,147). Ayrıca ağır OSAS hastalarında hafif-orta OSAS hastalarına göre HRR1'de daha fazla azalma olduğu gösterilmiştir (148). Birçok romatolojik hastalıkta santral, periferik sinir sistemi tutulumu ve otonomik nöropati görülmektedir. Yorgun ve ark. (149) sistemik lupus eritematozus (SLE)'li hastalarda HRR'nin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azaldığını göstermişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada ise ankilozan spondilitli hastalarda normal bireylerde HRR'nin anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur (150). Aynı şekilde Behçet Hastalığı olanlarda da sağlıklı bireylere göre HRR'nin azaldığı gösterilmiştir (151). Sarkoidoz, ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölümü de içeren çeşitli kardiyak hastalıklara ilişkili olduğu bilinmektedir. Sarkoidoz hastalarında da HRR'nin ve egzersiz kapasitesinin sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde azaldığı tespit edilmiştir ve bu hastalıkta aritmi ve ani kardiyak ölüm riskinde olan artışın altında yatan mekanizmalardan birinin HRR'deki bozulma olabileceği belirtilmiştir (152). Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF),

tekrarlayan serozal inflamasyonlarla karakterize bir hastalıktır. FMF hastaları da HRR indeksi açısından incelenmiştir, HRR parametrelerinde sağlıklı bireylere göre anlamlı bir azalma olduğu ve bu azalmanın hastalık süresi ile doğru orantılı olduğu görülmüştür (153).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olanlarda, uzamış rölatif hiperpne ve metabolizmada artışa bağlı olarak gelişebilecek asit-baz dengesizliğinin egzersiz sonrası kardiyak fonksiyonlarda bozulmaya neden olabileceği düşünülmektedir. Lacesse ve ark. KOA'lı hastalarda sağlıklı bireylere göre HRR'nin anlamlı bir şekilde azaldığını ve HRR'deki azalmanın bu hastalarda mortalitenin önemli bir öngördürücüsü olduğunu tespit etmişlerdir (154). Pulmoner hipertansiyonu (PHT) olan hastalarda da egzersize kronotropik cevapta bozulma ve HRR'de azalma olduğu bulunmuştur (155). PHT'li hastalardaki kardiyak otonomik fonksiyonlardaki bozulmanın mortalitenin bir öngördürücüsü olduğu ve hastalığın ağırlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (156).

Renal fonksiyonlardaki bozulmanın kardiyak ve toplam mortalitenin güçlü bir öngördürücüsü olduğu bilinmektedir. Bir çalışmada, glomerüler filtrasyon oranı (GFR) azaldıkça HRR'de de belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (157). Polikistik over sendromu (PCOS), kardiyovasküler hastalıklar için çeşitli risk faktörleri ile ilişkili bir hastalıktır. PCOS'ta HRR değerlerinde anlamlı bir azalma olduğu ve bu azalmanın artmış kardiyovasküler riskle ilişkili olduğu görülmüştür (158).

Özetle anormal kardiyak otonomik fonksiyonların istirahatte ve egzersiz testindeki pratik klinik göstergeleri şu şekilde sıralanabilir (122).

- İstirahat kalp hızının 90 atım/dk'dan fazla olması
- EST'de öngörülen maksimal kalp hızının %85'ine ulaşılamaması
- Anormal HRR (egzersiz sonrası ilk dakikada kalp hızında 12 atım/dk'dan daha az azalma olması)
- İlk dakikadaki HRR eğrisinin sigmoid tipte olması

Kalp hızı toparlanma indeksi yeni ve önemli bir prognostik göstergedir. 'Recovery' sırasında otonomik fonksiyonun fizyolojik temellerine ve prognostik önemine yönelik yapılacak çalışmalar HRR'nin toplam mortalite ve ani kardiyak ölüm riski ile ilişkisinin açığa çıkartılmasına yardımcı olacaktır.

2.3.5 Kalp Hızı Değişkenliği (Heart Rate Variability, HRV)

Birbirini takip eden kalp atım aralıklarının değişkenliği çeşitli şekilde isimlendirilmiştir ancak günümüzde kabul gören isimlendirme HRV'dir (159). 'Zaman bağımlı (Time Domain, TD)' veya 'sıklık bağımlı (Frequency Domain, FD)' analiz yöntemleri ile HRV'nin birçok parametresine bakılmaktadır. Bu parametrelerin birbirine üstünlüğü yoktur ve HRV ölçümü için herhangi bir altın standart henüz bulunmamaktadır (108).

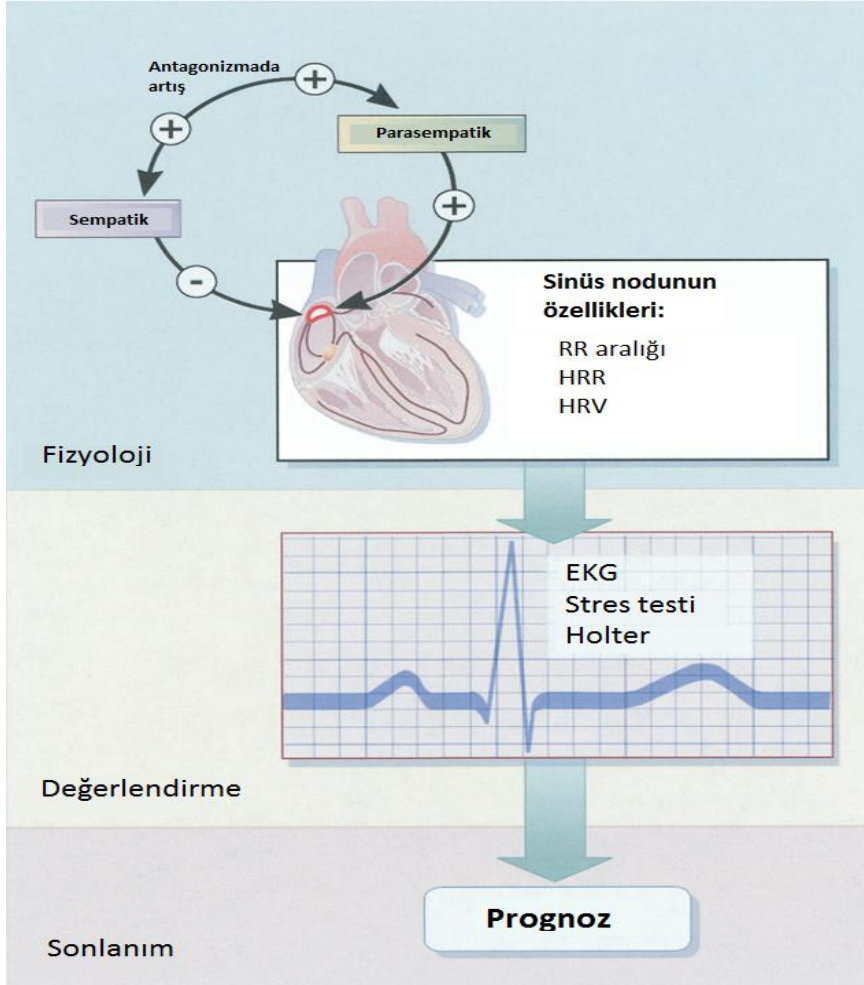
TD ölçümleri için çoğunlukla; normal R-R intervallerinin standart deviasyonuna (SDNN), ardışık R-R interval farklarının ortalama kareköküne (MSSD) ve >50 msn'den farklı olan normal R-R intervallerinin yüzdelik dilimine (pNN50) bakılmaktadır (108). FD ölçümleri R-R interval sekanslarının spektral analizi ile yapılmaktadır. Kısa süreli kayıtlar (2-5 dk) çok düşük (VLF), düşük (LF) ve yüksek (HF) sıklık alanına ayrılarak incelenebilmektedir (108). Uzun süreli (24 saat) kayıtlarda ultra düşük sıklık (ULF) alanı da incelenebilmektedir (108). HF komponentinin solunumla vagus sinir aktivitesinin düzenlenmesini yansıttığı düşünülürken, LF ve VLF komponentlerinin ise sempatik ve parasempatik aktivitenin birbiri ile etkileşimi sonucu R-R intervallerinde oluşan değişkenliği yansıttığı düşünülmektedir (108,160). ULF'nin ise fizyolojik temeli tam olarak bilinmemektedir (108,160).

HRV komponentlerinden HF, LF ve VLF'nin herbiri için parasempatik ve sempatik etkileşim farklı olsa da herbirinde parasempatik etkinin rolü çok büyüktür. Respiratuvar sinüs aritmisi, sinüs noduna olan parasempatik etkinin bir yansımasıdır ve HRV'nin HF komponenti solunum sıklığı ile ilişkili seyretmektedir. Atropin ile yapılan parasempatik blokaj HF'nin gücünde >%90 azalmaya neden olurken, propranolol ile yapılan beta adrenerjik blokaj HF'nin gücünde belirgin bir azalmaya neden olmamaktadır (161). Atropin

ayrıca LF'deki HRV'yi de azaltmaktadır ve bu durum vagal etkiyle kalp hızında oluşan dalgalanmaların bloke olmasına bağlanmaktadır (162). Bununla birlikte parasempatik aktivitenin blokajı HRV'nin VLF komponentinde de %92'lik bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (163). VLF komponentine olan vagal etkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir ancak renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde ve termoregülatuar mekanizmalarda olan dalgalanmaların rol oynadığına dair veriler bulunmaktadır (108).

LF, kalp hızının sempatik modülasyonunun bir indeksi olarak ve LF/HF oranı da 'sempatovagal denge'nin bir indeksi olarak kullanılmaktadır (164-166). Tilt testinde direk nöral stimülasyon ile sempatik uyarı dominant hale gelmekte, LF ve LF/HF oranı artmakta, HRV'nin TD parametrelerinde ise azalma olmakta ve beta blokaj bu etkileri azaltabilmektedir (164,167).

HRV parametrelerinin sempatik ve parasempatik aktivite ile basit ve direk ilişkisi olduğu gösterilmişse de aslında aralarındaki ilişki daha komplekstir (108) (şekil 2.6). Farklı şekillerde beta adrenerjik aktivasyonun oluşturulmasının (egzersiz, tilt testi, katekolamin infüzyonu) FD parametrelerinde farklı etkiler yaptığı gösterilmiştir (161). Benzer derecelerde (kalp hızı ile tespit edilen) parsiyel parasempatik blokajın ve barorefleks aracılığıyla olan sempatik aktivitenin azaltılmasının HF'de farklı miktarlarda azalmaya neden olduğu görülmüştür (168). Barorefleks aracılığı ile parasempatik aktivite artırılarak HRV parametrelerine bakıldığında parasempatik aktivite arttıkça HRV'nin arttığı görülmüş ancak belli bir düzeyden sonra HRV değerlerinin plato çizdiği görülmüştür (169). Dolayısıyla parasempatik aktivitedeki artış belli bir düzeye ulaştıkça HRV'de azalma meydana getirmektedir. Genetik faktörlerin de HRV'de önemli etkilere sahip olduğu düşünülmektedir (170,171).



Şekil 2.6. Kardiyak otonomik fonksiyonlara fizyolojik sempatik ve parasempatik etkilerin şematik görünümü(Lahiri MK. J Am Coll Cardiol 2008;51:1725–33'ten modifiye edilmiştir.) (108).

Kalp hızı ve HRV arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Bir hayvan çalışmasında, vagal sinir stimülasyonunun kalp hızını uyarının şiddeti ile doğru orantılı bir şekilde azalttığı ve R-R intervallerinde değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir (172). Sempatik stimülasyon ile kalp hızında artış olduğu, R-R intervalleri ile uyarının şiddeti arasında ters ilişki meydana geldiği, fakat HRV'nin TD ve FD parametrelerine belirgin bir etkinin olmadığı bulunmuştur (172). Sağlıklı bireyleri inceleyen bir çalışmada, 24 saatlik ambulatuvar EKG incelemesinde, ortalama kalp hızı ve HRV'nin TD parametreleri arasında orta derecede korelasyon olduğu gösterilmiştir (173).

Buna karşılık koroner arter hastalığı veya kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalarda ise minimum, maksimum ve ortalama kalp hızı ile HRV'nin FD ve TD parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (174-176).

HRV'nin kardiyovasküler hastalıklarla olan ilişkisi birçok çalışmada incelenmiştir. Miyokard infarktüsü geçirmiş olanlarda, kalp yetmezliği olanlarda, iskemik ve idiyomatik dilate kardiyomyopatisi olanlarda azalmış HRV artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (177-179). Büyük epidemiyolojik çalışmalarda, genel popülasyonda azalmış HRV'nin artmış KAH, ölüm ve kardiyak mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (180,181). DM'de otonomik disfonksiyon diyabetik komplikasyonlarla ve hastalık progresyonu ile ilişkilidir. Değişik çalışmalarda DM'si olan hastalarda HRV'nin hem FD hem de TD parametrelerinde sağlıklı bireylere göre belirgin bozulma olduğu gösterilmiştir (182,183). Ayrıca otonomik disfonksiyonu olan diyabetik hastalar daha kötü kardiyovasküler prognoza sahiptir (184). DM'de olduğu gibi HT'si olan hastalarda da HRV'de anlamlı bir azalma olmaktadır (185). Düşük HRV, IMK ve koroner arteroskleroz progresyonunun bir öngördürücüsüdür (180,186). Azalmış HRV inme geçiren hastalarda da tespit edilmiştir ve artmış mortalite riskinin bir göstergesidir (187).

Her ne kadar azalmış HRV'nin kötü prognozla ilişkili olduğu netleşmişse de, altta yatan mekanizma hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Hayvan çalışmalarında HRV profilini düzeltici tedavilerin ani ölüm riskini azaltmadığı görülmüştür. İnfarktüs sonrası egzersiz veya iskemi sırasında ventriküler fibrilasyon için yüksek riskli olan köpeklerle yapılan bir çalışmada, köpeklere düşük dozlarda parasempatometik etki gösteren intravenöz skopolamin verilmiş ve skopolaminin HRV parametrelerinde artış sağladığı görülse de, ventriküler fibrilasyon riskinde düşüş sağlamadığı bulunmuştur (188). Buna karşılık infarktüs geçirmiş, ventriküler aritmi için yüksek riskli köpeklerle yapılan başka bir çalışmada egzersizin HRV parametrelerinde artış sağladığı, ani ölüm riskinde de azalma sağladığı görülmüştür (189). Azalmış HRV ile artmış mortalite arasındaki patofizyolojik ilişki netliğe

kavuşmamıştır. DINAMIT (Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial) çalışmasında, yeni miyokard infarktüsü (MI) geçirmiş, düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF), otonomik fonksiyonlarında bozulma olan (azalmış HRV veya artmış istirahat kalp hızı olarak tanımlanmış) hastalarda implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatörlerin (ICD) mortaliteyi azaltmadığı görülmüştür (190). Diğer taraftan biventriküler 'pace maker'lar ile yapılan kardiyak resenkronizasyon tedavisinin (CRT) ileri düzey kalp yetmezliği ve kardiyak disenkronisi olan hastalarda sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (191). Altta yatan mekanizma tam olarak bilinmese de CRT'nin HRV'yi artırdığı gösterilmiştir (192) ve kalbin otonomik fonksiyonlarındaki düzelmeye sağkalımda olan bu artışta rol oynayabileceği düşünülmektedir. HRV, ani kardiyak ölüm için önemli bir risk faktörüdür ve HRV'de düzeltme sağlayan bazı tedaviler (hepsi değil) ani kardiyak ölüm riskini de azaltmaktadır.

HRV ile kalp hızının prognostik önemini karşılaştıran birkaç büyük çalışma bulunmaktadır. Miyokard infarktüsü sonrası 808 hastayı inceleyen bir çalışmada ortalama kalp hızına göre HRV'nin, mortalitenin daha iyi ve bağımsız bir öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (177). Daha sonra yapılmış bir çalışmada ise, trombolitik tedavi verilmiş olan MI hastaları incelenmiş, 24 saatlik kayıtlardaki ortalama kalp hızının HRV kadar ani ölüm, kardiyak ölüm ve tüm nedenli ölümlerin önemli bir öngördürücüsü olduğu bulunmuştur (193).

HRV, kalp hızını düzenleyen sempatik ve parasempatik etkileri ve birbiri ile etkileşiminin dengesini yansıtan önemli ve kompleks bir kardiyak otonomik fonksiyon göstergesidir. Kardiyak hastalığı olanlarla birlikte normal populasyonda da önemli prognostik değere sahiptir. HRV, kalp hızı parametrelerine ek olarak sağkalım, tüm nedenli ölüm, kardiyak ölüm ve ani ölüm riski açısından prognostik bilgi vermektedir. Azalmış HRV ile artmış mortalite arasındaki ilişkinin patofizyolojik mekanizmasının daha iyi aydınlatılması, HRV'yi artırma ve sağkalımı düzeltme stratejilerinin gelişmesine katkı sağlayacaktır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmaya Şubat 2011 ile Şubat 2013 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bölümüne başvuran ve akromegali tanısı almış 25 hasta alındı. Dört hasta daha önceden hipofiz cerrahisi yapılmış eskiden tanı konulmuş akromegali olduğu için çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan ve herhangi bir tedavi almamış olan (cerrahi ve/veya medikal) 21 yeni tanı konulan akromegali hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların bazal demografik, klinik özellikleri ve ilaç kullanım durumları kayıt edildi. Tüm hastalara ayrıntılı fizik inceleme yapıldı ve boy, vücut ağırlığı ölçümleri alınıp kaydedildi. Bütün hastalar, yaş, cinsiyet, diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve diğer eşlik eden hastalıklar yönünden sorgulandı. Otonom sinir sistemini etkileyebilecek hastalıkları, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, valvüler kalp hastalığı olanlar, nörolojik hastalıkları olanlar ve kalp hızına etki edebilecek ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı.

Hastaların tümünde; açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid (TG), serum kreatinin düzeyi bakıldı. Akromegali açısından hastaların serum GH, IGF-1 ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) (oral 75 g glukoz yüklemesinden sonra 120 dk boyunca her 30 dk'da bir GH ölçümü) sonrası serum GH düzeyleri kaydedildi.

Tüm hastalara başvurdukları anda standart 12-derivasyonlu EKG çekildi. Standart parametreleri ve ayrıntılı doku Doppler ölçümlerini de içeren TTE yapıldı. Yürüme bandında egzersiz testi yapılarak HRR parametreleri değerlendirildi. Holter monitörizasyonu ile ortalama kalp hızı ve HRV parametreleri incelendi.

Hasta popülasyonunun tanı anındaki verileri; yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksine (VKİ) göre eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Çalışmaya alınan 21 hastanın 18'i tedavi sonrası kontrole geldi. Tedavi sonrası belli aralıklarla kontrollere çağrılan hastalara tedavi öncesi yapılan EKG, TTE, egzersiz testi ve Holter monitörizasyonu tetkikleri tekrar

uygulandı. Kontrole gelen hasta populasyonunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası verileri kendi arasında karşılaştırıldı.

3.1.1. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

- Akut ve kronik enfeksiyonu olanlar
- Hamile olanlar
- Böbrek veya karaciğer hastalığı olanlar
- Parkinson, multiple skleroz ve polinöropati gibi otonomik fonksiyonları etkileyebilecek nörolojik hastalığı olanlar
- Amiloidozisi olanlar
- İskemik kalp hastalığı olanlar
- Yapısal kalp hastalığı olanlar
- Kalp kapak hastalığı olanlar
- Beta blokör, dihidropiridin grubu olmayan kalsiyum kanal blokörü ve antiaritmikler gibi kalp hızını etkileyebilecek ilaç kullananlar

3.2. Yöntem

3.2.1. Ekokardiyografi

Akromegali hastaları ve kontrol grubuna General Electric Vingmed System Five ekokardiyografi cihazı ile 2.5 Mhz transdüser kullanılarak sol yan yatar pozisyonda, EKG monitörizasyonu eşliğinde TTE yapıldı. Tüm olgularda parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen, apikal dört boşuk ve apikal beş boşluk görüntüleri alındı. M mod ekokardiyografik, iki boyutlu ekokardiyografik, 'pulse wave (PW)' doppler, renkli doppler, PW doku doppler ekokardiyografik değerlendirmeler yapıldı. Sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları, interventriküler septum ve arka duvar kalınlıkları ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol atriyum (SA) çapı, sağ ventrikül (SV) çapı ve triküspit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE) ölçümleri alındı.

Doppler ekokardiyografi ile mitral içe akım ve aortik akımlar değerlendirildi, erken (E) ve geç (A) doluş tepe hızları, E/A oranı,

izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) ölçüldü. Doku Doppler ile mitral anülüsün septal kısmından tepe sistolik hız (S'), diyastolik hızlar E' ve A', septal E/E' hesaplandı.

3.2.2. Egzersiz Stres Testi ve Kalp Hızı Toparlanması

Tüm olgulara modifiye Bruce protokolüne göre yürüme bandında egzersiz testi uygulandı. Egzersiz sırasında 12 derivasyonlu EKG 25 mm/s hızında kaydedildi. Egzersiz süresinin en az 6 dakika olması ve egzersizdeki kalp hızının yaşa göre öngörülen en yüksek kalp hızının en az %85'ine ulaşması hedeflendi. Yaşa göre öngörülen en yüksek kalp hızı ise "220-yaş" olarak belirlendi. En yüksek işyüküne (egzersizin hesaplanmış metabolik esdeğeri: METs) ulaşıldıktan sonra tüm olgular en az 3 dakika istirahat halinde bekletildi. Egzersiz sırasında ulaşılan maksimum kalp hızından egzersiz sonrası birinci, ikinci ve üçüncü dakikadaki kalp hızı değerleri çıkarılarak sırasıyla HRR1, HRR2 ve HRR3 değerleri hesaplandı.

3.2.3. Kalp hızı değişkenliği (HRV)

Tüm olgulara ELATEC Holter sisteminin 6 kanallı cihazları kullanılarak 24 saatlik Holter monitörizasyonu uygulandı ve kayıtları değerlendirildi. HRV analizinde zaman bağımlı parametreler olan,SDNN, SDANN, RMSSD, PNN50 ve sıklık bağımlı parametreler olan LF, HF, LF/HF değerlerine bakıldı. Ayrıca her iki grubun 24 saatlik ortalama kalp hızı değerleri kaydedildi.

3.2.4. QT dinamisitesi

QT dinamisitesini değerlendirmek için 24 saatlik holter periyot verileri kullanıldı. QT dinamisite parametrelerine ELATEC Holter sistemi kullanılarak bakıldı. Cihaz tarafından hesaplanmış olan QTson/RR and QTapeks/RR eğimlerinin lineer regresyon analizleri kaydedildi.

3.3. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiş olup çalışma protokolü için Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu onayı almıştır (karar no: HEK 11/24-5, değerlendirme tarihi 24.02.2011). Çalışmaya katılan tüm bireylerden aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (medyan) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerin analizinde bağımsız örneklem için t-testi ve normal dağılım sergilemeyen sayısal değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi tercih edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi ve Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanıldı. Akromegali varlığının parametreler üzerindeki bağımsız öngördürücü etkisini incelemek için doğrusal regresyon analizi kullanıldı. IGF, GH, yaş ve hastalık süresi ile parametreler arasındaki ilişki Pearson ve Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Tedavi sonrası değişikliklerin anlamlılığı normal dağılım gösteren değişkenlerde "Eşleştirilmiş örneklemde t testi", normal dağılmayan verilerde "Wilcoxon işaretli sıralar testi" ile yapıldı.

İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya toplam 21 yeni tanı konulan akromegali hastası (12 kadın (%57,1); ortalama yaş $45,76 \pm 12,4$ yıl) ve 27 sağlıklı kontrol grubu (12 kadın (%44,4); ortalama yaş $40,89 \pm 8,4$ yıl) alındı. Bazal karakteristik özelliklerinden yaş, cinsiyet, VKİ, serum kreatinin ve kolesterol düzeyleri her iki grup arasında benzerdi. Akromegalik hastaların 5 (%23,8)'inde DM, 6 (%28,6)'sında HT vardı. Hipertansiyonu olan hastaların dördü renin-angiotensin sistem (RAS) blokörü, iki tanesi RAS blokörü ve diüretik kullanmaktaydı. Akromegali hastalarında serum IGF-1 ve GH ortanca düzeyleri sırasıyla 615 (232-1003) ng/mL ve 10,2 (0.5-104) ng/mL olarak bulundu. Akromegali grubunda ortanca hastalık süresi 5.0 (2-10) yıl iken ortanca takip süresi 10 (6-15) aydı. Hastaların hepsine hipofiz cerrahisi yapıldı, 5'ine (%23,8) cerrahiye ek olarak oktreotid başlandı, radyoterapi ise 1 (%4,8) hastaya uygulandı. Çalışma populasyonunun bazal karakteristik özellikleri tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışma gruplarının bazal özellikleri

Değişkenler	Akromegali (n=21)	Kontrol (n=27)	p
Yaş,yıl	45,76±12,4	40,89±8,4	0,112
VKI, kg/m ²	24,98±4,7	23,86±3,3	0,387
Cinsiyet, n (%)			0,561
Kadın	12 (57,1)	12 (44,4)	
Erkek	9 (42,9)	15 (55,6)	
Sandostatin tedavisi alan, n (%)	5 (23,8)	-	
Radyoterapi uygulanan, n (%)	1 (4,8)	-	
Hipertansiyon	6 (28,6)	0	0,004*
Diabetes mellitus	5 (23,8)	0	0,012*
Serum IGF, ng/mL	615 (232-1003)	-	
Serum GH, ng/mL	10,2 (0.5-104)	-	
Hastalık süresi, yıl	5.0 (2-10)	-	
Takip Süresi, ay	10 (6-15)		
Total Kolesterol, mg/dL	188,6±35,4	189,70±37,2	0,926
Trigliserid, mg/dL	104 (44-283)	128 (51-243)	0,725
HDL-kolesterol, mg/dL	45,63±7,8	52,67±10,1	0,494
LDL-kolesterol, mg/dL	125,41±35,2	122,48±25,1	0,749
Serum kreatinin, mg/dL	0,74±0,2	0,76±0,2	0,795

VKI: Vücut kitle indeksi, IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü, GH: Büyüme Hormonu, HDL: Yüksek densiteli lipoprotein, LDL: Düşük densiteli lipoprotein
* p<0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

4.2. Çalışma Populasyonunun Ekokardiyografik Özellikleri

Transtorasik ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF), sistol sonu çapı (SSÇ) ve fraksiyonel kısaltma (FK) değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Diyastol sonu çapı (DSÇ) (4,9±0,4'e karşı 4,7±0,3, p=0,019), arka duvar kalınlığı (1,03±0,1'e karşı 0,93±0,1, p=0,001), septum kalınlığı (1,08±0,1'e karşı 0,93±0,1, p=0,001), sol atrium (SA) çapı (3,51±0,3'e karşı 3,32±0,4, p=0,049) ve sağ ventrikül (SV) çapı (2,76±0,2'e karşı 2,54±0,1, p=0,001) akromegali grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Buna karşılık triküspit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE) (22,08±2,9'e karşı 24,15±1,4, p=0,032) değeri akromegali grubunda anlamlı olarak daha düşüktü.

Diyastolik fonksiyon parametrelerine bakıldığında mitral içe akım E/A oranı ($0,92\pm0,2$ 'e karşı $1,2\pm0,3$, $p=0,002$), septal E' ($9,13\pm2,9$ 'e karşı $12,90\pm1,7$, $p=0,001$) kontrol grubunda, septal E/E' oranı ($8,25\pm3,1$ 'e karşı $6,37\pm1,7$, $p=0,010$) ise akromegali grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Olguların ekokardiyografik parametreleri tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Çalışma grupları arasında 'Ekokardiyografik' parametreler

Değişkenler	Akromegali (n=21)	Kontrol (n=27)	P
EF	66±6	66±5	0,711
DSÇ	4,9±0,4	4,7±0,3	0,019*
SSÇ	3,08±0,4	2,91±0,3	0,074
Fraksiyonel kısalma	36±4,0	36±4,0	0,959
Arka duvar kalınlığı	1,03±0,1	0,93±0,1	0,001*
Septum kalınlığı	1,08±0,1	0,93±0,1	0,001*
Sol atriyum çapı	3,51±0,3	3,32±0,4	0,049*
E/A oranı	0,92±0,2	1,2±0,3	0,002*
E/E septal oranı	8,25±3,1	6,37±1,7	0,010*
E pik	0,69±0,1	0,80±0,2	0,031*
A pik	0,79±0,2	0,68±0,1	0,042*
IVRT	97,9±21,8	97,81±13,9	0,986
Septal E	9,13±2,9	12,90±1,7	0,001*
SV çap	2,76±0,2	2,54±0,1	0,001*
TAPSE	22,08±2,9	24,15±1,4	0,032*

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, DSÇ: Diyastol Sonu Çapı, SSÇ: Sistol Sonu Çapı IVRT: İzovolemik Relaksasyon Zamanı
SV: Sağ Ventrikül TAPSE: Triküspit Anüler Düzeyem Sistolik Hareketi
* $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

4.3. Çalışma grupları arasında Egzersiz Testi Parametreleri

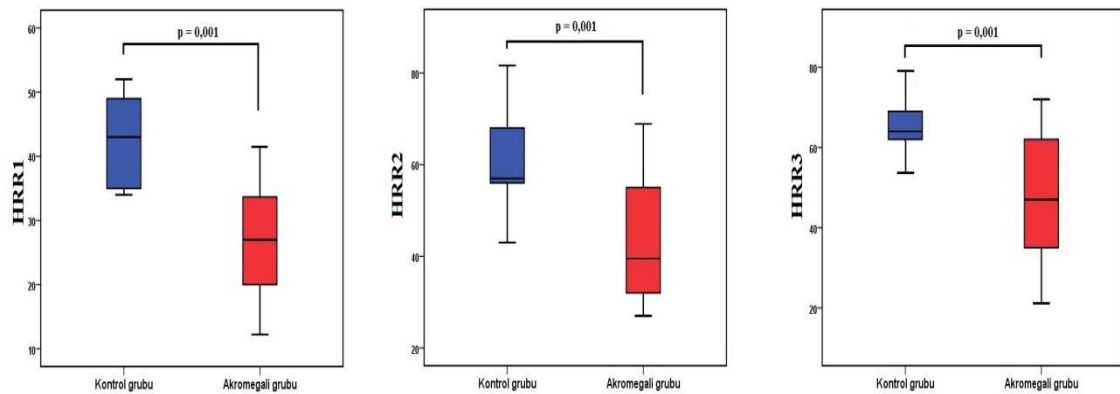
Tüm hasta ve kontrol grubu olgularının 12 derivasyonlu EKG'leri normal sinüs ritmindeydi. Her iki gruptakiler de egzersiz stres testini iskemik değişiklik ve ritm bozukluklarını içeren herhangi bir komplikasyon olmadan tamamladılar. İstirahat kalp hızı ve diyastolik kan basıncı arasında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Bazal sistolik kan basıncı ($125,19\pm14,9$ 'e karşı $113,15\pm12,8$, $p=0,004$) akromegali grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Akromegali ve kontrol grubu arasında egzersiz test süresinde anlamlı fark bulunmazken, egzersiz

kapasitesi ($8,64 \pm 2,2$ 'e karşı $10,26 \pm 2,2$, $p=0,016$) akromegali grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu. Ayrıca maksimum kalp hızı ($151,52 \pm 18,8$ 'e karşı $162,74 \pm 13,2$, $p=0,019$), HRR1 ($27,81 \pm 12,4$ 'e karşı $42,48 \pm 6,6$, $p=0,001$), HRR2 ($43,43 \pm 15,3$ 'e karşı $61,48 \pm 11,5$, $p=0,001$) ve HRR3 ($47,71 \pm 15,4$ 'e karşı $65,63 \pm 10,5$, $p=0,001$) değerleri kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 4.3.;Şekil4.1).

Tablo 4.3.Çalışma grupları arasında 'Treadmill' egzersiz testi parametreleri

Değişkenler	Akromegali (n=21)	Kontrol (n=27)	P
Bazal SKB, mmHg	125,19±14,9	113,15±12,8	0,004*
Bazal DKB, mmHg	75,38±12,2	70,37±8,7	0,104
Bazal KH, dk	89,38±12,3	84,89±12,9	0,229
Maksimum KH, dk	151,52±18,8	162,74±13,2	0,019*
Maksimum SKB, mmHg	156,38±24,6	157,59±15,6	0,836
Maksimum DKB, mmHg	82,90±11,9	79,8±6,4	0,291
HRR1, atım/dk	27,81±12,4	42,48±6,6	0,001*
HRR2, atım/dk	43,43±15,3	61,48±11,5	0,001*
HRR3, atım/dk	47,71±15,4	65,63±10,5	0,001*
Eksersiz Süresi, dk	6,50 (3,0-11,5)	6,40 (5,2-13,0)	0,787
METs	8,64±2,2	10,26±2,2	0,016*

SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, KH: Kalp Hızı, HRR: Kalp Hızı Toparlanması
 METs:Metabolik eşdeğer
 * $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir.



Şekil 4.1.Sağlıklı ve akromegali grupları arasındaki HRR parametreleri

4.4. Çalışma Popülasyonunun HRV ve QT Dinamisite Parametreleri

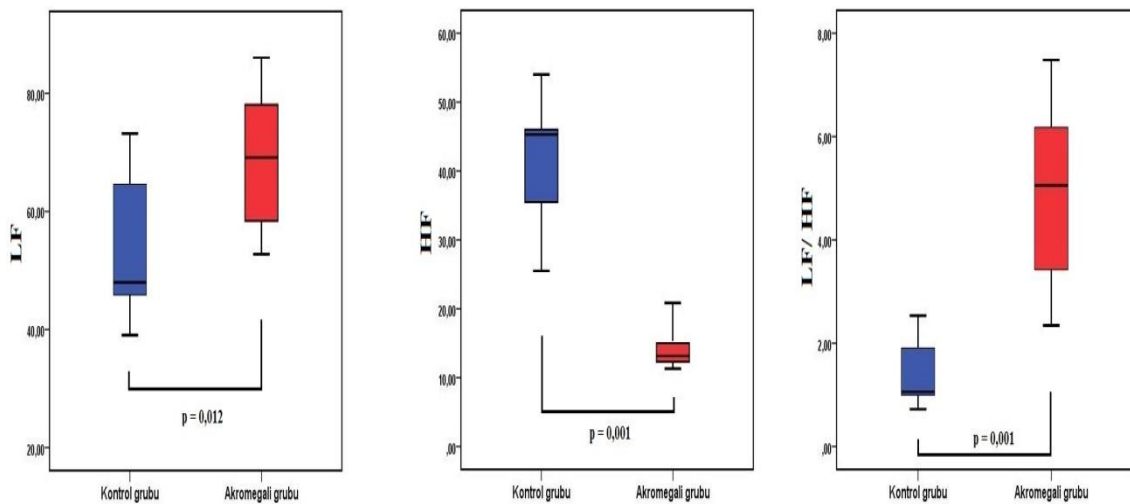
Zaman ve sıklık bağımlı HRV parametreleri akromegali ve sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırıldı; SDNN ($45,10 \pm 12,8$ 'e karşı $84,05 \pm 18,5$, $p=0.001$), SDANN ($105,77 \pm 37,8$ 'e karşı $183,75 \pm 37,2$, $p=0.001$), RMSSD ($21,70 \pm 5,5$ 'e karşı $71,81 \pm 15,1$, $p=0.001$), PNN50 ($3,30 \pm 1,3$ 'e karşı $33,93 \pm 10,4$, $p=0.001$) ve HFnu ($15,25 \pm 5,5$ 'e karşı $42,81 \pm 7,7$, $p=0.001$) değerlerinin akromegali grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı görüldü (Tablo 4.4.). Diğer taraftan LFnu ($65,4 \pm 15,8$ 'e karşı $54,19 \pm 12,6$, $p=0,012$), LF/HF ($4,72 \pm 1,6$ 'e karşı $1,35 \pm 0,4$, $p=0.001$) ve ortalama kalp hızı ($84,15 \pm 8,6$ 'e karşı $71,89 \pm 4,5$, $p=0,001$) değerleri akromegali grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. (Şekil4.2.). Ayrıca değişkenlik indeksi ($1,75 \pm 0,5$ 'e karşı $4,62 \pm 1,6$, $p=0.001$) akromegali grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü.

QT dinamisite parametrelerinden çoğu akromegali hastalarında daha yüksekti (Tablo 4.4.): Ortalama QTec ($435.50 \pm 28,2$ 'e karşı $417,48 \pm 17,8$, $p=0,005$), QTac/RReğimi (0.19 ± 0.03 'e karşı 0.16 ± 0.04 , $p=0,001$) ve QTec/RR eğimi (0.21 ± 0.05 'e karşı 0.16 ± 0.04 , $p=0,001$).

Tablo 4.4. Akromegali hastalarının ve sağlıklı kontrol grubunun HRV ve QT dinamisite parametreleri

Değişkenler	Akromegali (n=21)	Kontrol (n=27)	p
HRV Parametreleri			
pNN50, msn	3,30±1,3	33,93±10,4	0,001*
RMSSD, msn	21,70±5,5	71,81±15,1	0,001*
SDNN, msn	45,10±12,8	84,05±18,5	0,001*
SDANN, msn	105,77±37,8	183,75±37,2	0,001*
Değişkenlik indeksi, %	1,75±0,5	4,62±1,6	0,001*
LF n.u., %	65,4±15,8	54,19±12,6	0,012*
HF n.u., %	15,25±5,5	42,81±7,7	0,001*
LF/HF	4,72±1,6	1,35±0,4	0,001*
Ortalama kalp hızı	84,15±8,6	71,89±4,5	0,001*
QT Dinamisite Parametreleri			
Ortalama QTac	351,83±28,4	339,04±15,8	0,059
Ortalama QTec	435,50±28,2	417,48±17,8	0,005*
QTac/RR	0,19±0,03	0,16±0,04	0,001*
QTec/RR	0,21±0,05	0,16±0,04	0,001*

HF: Yüksek Sıklık, HRV: Kalp Hızı Değişkenliği; LF: Düşük Sıklık, pNN50: >50 Milisaniye'den Farklı Olan Normal RR İntervallerinin Yüzdesi, RMSSD: Ardışık RR İnterval Farklarının Ortalama Karekökü SDNN: Normal RR İntervallerinin Standart Deviasyonu, msn: milisaniye
* p<0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.



Şekil 4.2. Sağlıklı ve akromegali grupları arasındaki HRV parametreleri

4.5. Akromegalinin Değişkenler Üzerindeki Bağımsız Etkisi

Akromegali, HT ve DM'nin HRR, HRV ve ekokardiyografik parametreler üzerindeki etkisinin incelenmesi için tek değişkenli doğrusal regresyon analizi, diğer risk faktörlerinden (HT ve DM) bağımsız olarak akromegali varlığının öngördürücü etkisinin olup olmadığını değerlendirmek amacıyla çok değişkenli doğrusal regresyon analizi yapıldı. HRV parametreleri için yapılan çok değişkenli doğrusal regresyon analizinde akromegali ile; HRR1 [$\beta = -0,399$, $p=0,002$], HRR2 [$\beta = -0,418$, $p=0,004$], HRR3 [$\beta = -0,427$, $p=0,003$], PNN50 [$\beta = -0,865$, $p=0,001$], RMSSD [$\beta = -0,835$, $p=0,001$], SDNN [$\beta = -0,687$, $p=0,001$], SDANN [$\beta = -0,694$, $p=0,001$], değişkenlik indeksi [$\beta = -0,707$, $p=0,001$], LFnu [$\beta = 0,472$, $p=0,010$], HFnu [$\beta = -0,906$, $p=0,001$], LF/HF [$\beta = 0,925$, $p=0,001$], ortalama kalp hızı [$\beta = 0,710$, $p=0,001$], QTac [$\beta = 0,423$, $p=0,011$], QTec [$\beta = 0,421$, $p=0,010$], QTac/RR [$\beta = 0,489$, $p=0,005$] ve QTec/RR [$\beta = 0,388$, $p=0,025$] arasında bağımsız bir ilişki olduğu tespit edildi (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Akromegalinin kardiyak otonomik fonksiyon parametreleri üzerindeki bağımsız öngördürücü etkisi

Etkilenen Kardiyak Parametreler	Tek Değişkenli		Çok Değişkenli ^ψ	
	β (%95 CI)	p	β (%95 CI)	p
HRR 1	-0,613 [(-20,287)-(-9,057)]	0,001*	-0,399 [(-15,497)-(-3,608)]	0,002*
HRR 2	-0,568 [(-25,811)-(-10,295)]	0,001*	-0,418 [(-22,069)-(-4,501)]	0,004*
HRR 3	-0,576 [(-25,456)-(-10,374)]	0,001*	-0,427 [(-21,736)-(-4,832)]	0,003*
METS	-0,347 [(-2,915)-(-0,318)]	0,016*	-0,259 [(-2,674)-(-0,262)]	0,105
PNN50	-0,876 [(-35,693)-(-25,371)]	0,001*	-0,865 [(-36,230)-(-24,052)]	0,001*
RMSSD	-0,853 [(-59,507)-(-40,688)]	0,001*	-0,835 [(-60,086)-(-37,905)]	0,001*
SDNN	-0,762 [(-47,945)-(-28,083)]	0,001*	-0,687 [(-45,773)-(-22,790)]	0,001*
SDANN	-0,722 [(-100,974)-(-54,977)]	0,001*	-0,694 [(-102,774)-(-47,166)]	0,001*
VarIndex	-0,742 [(-3,664)-(-2,070)]	0,001*	-0,707 [(-3,725)-(-1,738)]	0,001*
Lfnu	0,373 [(2,630)-(19,794)]	0,012*	0,472 [(3,599)-(24,779)]	0,010*
Hfnu	-0,897 [(-32,050)-(-23,631)]	0,001*	-0,906 [(-33,067)-(-23,146)]	0,001*
LFHF	0,580 [(2,064)-(5,350)]	0,001*	0,925 [(3,051)-(4,691)]	0,001*
Ortalama kalp hızı	0,689 [(8,300)-(16,222)]	0,001*	0,710 [(7,667)-(17,571)]	0,001*
OrtQTac	0,284 [(513)-(-26,105)]	0,049*	0,423 [(4,692)-(-33,513)]	0,011*
OrtQtec	0,408 [(6,230)-(33,807)]	0,005*	0,421 [(5,133)-(36,183)]	0,010*
QTacRR	0,488 [(0,018)-(0,063)]	0,001*	0,489 [(0,013)-(0,068)]	0,005*
QTecRR	0,466 [(0,019)-(0,073)]	0,001*	0,388 [(0,005)-(0,072)]	0,025*

* p<0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.
^ψ HT, DM ve akromegali risk faktörleri olarak seçilmiştir.

Ekokardiyografik parametreler için yapılan çok değişkenli regresyon analizinde akromegali ile; DSÇ [$\beta= 0,416$, $p=0,014$], arka duvar kalınlığı [$\beta= 0,418$, $p=0,005$], septum kalınlığı [$\beta= 0,434$, $p=0,002$], SV çapı [$\beta= 0,536$, $p=0,001$], TAPSE [$\beta= -0,698$, $p=0,001$] ve septal E' [$\beta= -0,475$, $p=0,001$] arasında bağımsız bir ilişki olduğu görüldü (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Akromegalinin ekokardiyografik parametreleri üzerindeki bağımsız öngördürücü etkisi

Etkilenen Kardiyak Parametreler	Tek Değişkenli		Çok Değişkenli ^ψ	
	β (%95 CI)	p	β (%95 CI)	p
DSÇ	0,370 [(0,067)-(0,462)]	0,010*	0,416 [(0,065)-(0,531)]	0,014*
Arka duvar kalınlığı	0,547 [(0,057)-(0,151)]	0,001*	0,418 [(0,025)-(0,133)]	0,005*
Septum kalınlığı	0,577 [(0,085)-(0,208)]	0,001*	0,434 [(0,042)-(0,178)]	0,002*
Sol atriyum çapı	0,286 [(0,001)-(0,391)]	0,049*	0,250 [(-0,060)-(0,402)]	0,142
E/A oranı	-0,431 [(-0,458)-(-0,107)]	0,002*	-0,244 [(-0,355)-(0,036)]	0,107
E/E septal oranı	0,368 [(0,469)-(3,279)]	0,010*	0,318 [(-0,016)-(3,258)]	0,052
E/E lateral oranı	0,051 [(-1,042)-(1,474)]	0,731	0,029 [(-1,373)-(1,616)]	0,871
E pik	-0,311 [(-0,215)-(-0,011)]	0,031*	-0,168 [(-0,176)-(0,054)]	0,292
A pik	0,315 [(0,011)-(0,195)]	0,029*	0,167 [(-0,047)-(0,156)]	0,288
IVRT	0,003 [(-10,322)-(10,502)]	0,986	0,096 [(-8,652)-(15,415)]	0,574
Septal E	-0,637 [(-5,132)-(-2,419)]	0,001*	-0,475 [(-4,309)-(-1,320)]	0,001*
SV çap	0,578 [(2,484)-(2,605)]	0,001*	0,536 [(0,101)-(0,303)]	0,001*
TAPSE	-0,438 [(-3,466)-(-0,676)]	0,005*	-0,698 [(-5,013)-(1,587)]	0,001*

DSÇ: Diyastol Sonu Çapı IVRT: İzovolemik Relaksasyon Zamanı SV: Sağ Ventrikül TAPSE: Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketi
* p<0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.
^ψ HT, DM ve akromegali risk faktörleri olarak seçilmiştir.

4.6. IGF-1/GH düzeyleri, yaş, hastalık süresi ve HRR-HRV-Ekokardiyografi parametreleri arasındaki korelasyon analizi

Hastalık süresi ile HRR1 ($r=-0,602$, $p=0,004$), HRR2 ($r=-0,706$, $p=0,001$), HRR3 ($r=-0,691$, $p=0,001$), SDNN ($r=-0,573$, $p=0,013$), E/A oranı ($r=-0,632$, $p=0,002$) arasında anlamlı negatif korelasyon, septum kalınlığı ($r=0,436$, $p=0,048$) arasında ise anlamlı pozitif korelasyon vardı (Tablo 4.7.) (Tablo 4.8.). Ayrıca yaş ile HRR1 ($r=-0,634$, $p=0,002$), HRR2 ($r=-0,639$, $p=0,002$), HRR3 ($r=-0,682$, $p=0,001$), egzersiz süresi ($r=-0,863$, $p=0,001$), METs ($r=-0,790$, $p=0,001$), PNN50 ($r=-0,659$, $p=0,003$), RMSSD ($r=-0,635$, $p=0,005$), SDNN ($r=-0,814$, $p=0,001$), değişkenlik indeksi ($r=-0,529$, $p=0,024$), E/A oranı ($r=-0,641$, $p=0,002$) arasında anlamlı negatif korelasyon, septum kalınlığı ($r=0,523$, $p=0,015$), septal E/E' oranı ($r=0,483$, $p=0,027$)

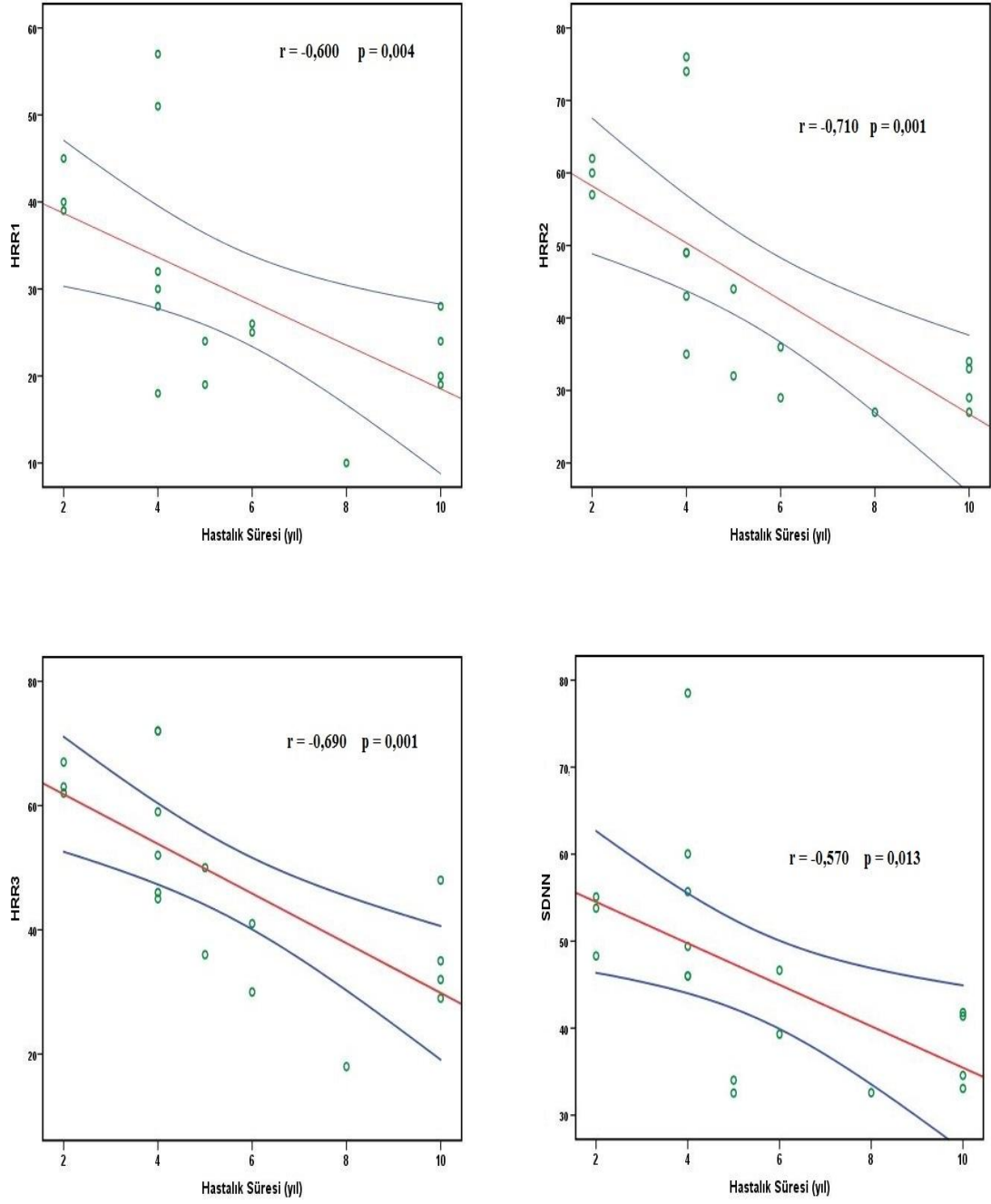
arasında ise anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü (Tablo 4.7.) (Tablo 4.8.) (Şekil 4.3). IGF-1 ile DSÇ arasında anlamlı pozitif korelasyon izlendi, bunun dışında IGF-1/GH düzeyleri ile herhangi bir parametre arasında korelasyon olmadığı tespit edildi.

Tablo 4.7.IGF-1/GH düzeyleri, yaş, hastalık süresi ve HRR-HRV parametreleri arasındaki korelasyon analizi

Değişken	IGF		GH		Hastalık Süresi		Yaş	
	r	p	r	p	r	p	r	p
HRR1	0,010	0,970	0,067	0,770	-0,600	0,004*	-0,630	0,002*
HRR2	0,001	0,990	0,004	0,990	-0,710	0,001*	-0,640	0,002*
HRR3	0,101	0,660	0,034	0,880	-0,690	0,001*	-0,680	0,001*
Egz.Süresi	0,125	0,590	-0,040	0,850	-0,420	0,056	-0,860	0,001*
Mets	0,125	0,590	-0,060	0,800	-0,360	0,106	-0,790	0,001*
Ort.Kalp hızı	-0,070	0,780	0,061	0,810	0,321	0,194	0,150	0,554
PNN50	0,279	0,260	-0,100	0,710	-0,370	0,132	-0,660	0,003*
RMSSD	0,283	0,260	0,019	0,940	-0,370	0,129	-0,640	0,005*
SDNN	0,341	0,170	-0,100	0,690	-0,570	0,013*	-0,810	0,001*
SDANN	0,052	0,840	0,060	0,810	-0,230	0,370	-0,430	0,073
DeğIndex	-0,040	0,870	-0,090	0,710	-0,340	0,167	-0,530	0,024*
LFnu	0,034	0,900	0,082	0,750	-0,180	0,465	-0,440	0,069
HFnu	0,122	0,630	0,344	0,160	0,3140	0,204	0,242	0,334
LFHF	0,097	0,720	-0,270	0,310	-0,400	0,125	0,509	0,144
OrtQTac	-0,060	0,810	-0,240	0,340	0,042	0,868	0,041	0,873
OrtQTec	0,220	0,380	0,078	0,760	0,008	0,975	0,166	0,509
QTacRR	-0,160	0,520	0,148	0,560	-0,050	0,859	-0,420	0,084
QTecRR	-0,140	0,570	0,360	0,140	0,109	0,666	-0,330	0,179

HF: Yüksek Sıklık, HRV: Kalp Hızı Değişkenliği; LF: Düşük Sıklık, pNN50: >50 Milisaniye'den Farklı Olan Normal RR İntervallerinin Yüzdesi, RMSSD: Ardışık RR İnterval Farklarının Ortalama Karekökü SDNN: Normal RR İntervallerinin Standart Deviasyonu, msn: milisaniye SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, KH: Kalp Hızı, HRR: Kalp Hızı Toparlanması METs: Metabolik eşdeğer

* p<0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir



Şekil 4.3. Hastalık süresi ile kardiyak otonomik fonksiyonlar arasındaki korelasyon analizi

Tablo 4.8.IGF-1/GH düzeyleri, yaş, hastalık süresi ve Ekokardiyografik parametreler arasındaki korelasyon analizi

Değişken	IGF		GH		Hastalık Süresi		Yaş	
	r	p	r	p	r	p	r	P
DSÇ	0,501	0,020	0,007	0,980	-0,010	0,958	-0,220	0,328
Arka duvar kalınlığı	0,376	0,090	0,213	0,360	0,346	0,125	0,366	0,103
Septum kalınlığı	0,122	0,600	0,152	0,510	0,436	0,048	0,523	0,015
SA çapı	0,328	0,150	0,267	0,240	0,023	0,913	0,148	0,523
E/A oranı	0,218	0,340	0,407	0,070	-0,630	0,002	-0,640	0,002
E/E septal oranı	-0,070	0,770	0,138	0,550	0,181	0,431	0,483	0,027
E pik	0,279	0,220	0,434	0,550	-0,220	0,331	0,010	0,964
A pik	-0,001	0,990	-0,180	0,430	0,441	0,046	0,762	0,001
IVRT	-0,390	0,080	-0,400	0,070	0,128	0,58	0,045	0,845
Septal E	0,377	0,090	0,169	0,460	-0,340	0,132	-0,420	0,057
RV çap	0,319	0,160	0,095	0,680	-0,290	0,198	0,003	0,99
TAPSE	0,279	0,360	0,519	0,070	-0,160	0,597	-0,060	0,843

DSÇ: Diyastol Sonu Çapı IVRT: İzovolemik Relaksasyon Zamanı SV: Sağ Ventrikül TAPSE: Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketi SA: Sol Atriyum
* p<0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

4.7.Tedavi öncesi ve sonrası GH ve IGF1 düzeyleri

Tedavi sonrası kontrole gelen 18 hastanın GH (10,2'e karşı 0,89, p=0,001) ve IGF-1 (592,5'e karşı 230,5, p=0,001) düzeylerinde tedavi öncesine göre anlamlı azalma vardı (Tablo 4.9.). Hastaların ortanca takip süresi 10 (6-15) aydı.

Tablo 4.9.IGF1 ve GH düzeylerinin tedavi sonrası değişimi

Değişkenler	Tedavi Öncesi (n=18)	Tedavi Sonrası (n=18)	P
IGF-1	592,5 (283-842)	230,5 (62-408)	0,001*
GH	10,2 (0,5-103)	0,89 (0,05-7,02)	0,001*

GH: Büyüme Hormonu; IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
* p<0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

4.8. Tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografik parametreler

Tedavi sonrası ekokardiyografik parametrelere bakıldığında tedavi öncesine göre; arka duvar kalınlığında ($0,98\pm0,05$ 'e karşı $1,02\pm0,1$, $p=0,03$), septum kalınlığında ($1,01\pm0,1$ 'e karşı $1,07\pm0,1$, $p=0,012$), SA çapında ($3,36\pm0,3$ 'e karşı $3,51\pm0,3$, $p=0,002$) ve IVRT'de ($85,61\pm13,3$ 'e karşı $99,72\pm22,2$, $p=0,012$) anlamlı azalma olduğu, E/A oranında ($1,14\pm0,3$ 'e karşı $0,95\pm0,3$, $p=0,003$), septal E'de ($10,32\pm2,3$ 'e karşı $9,12\pm3,2$, $p=0,034$) ve TAPSE 'de ($24,5\pm2,3$ 'e karşı $22,1\pm3,1$, $p=0,003$) ise anlamlı artış olduğu görüldü (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografik parametreler

Değişkenler	Tedavi Öncesi (n=18)	Tedavi Sonrası (n=18)	P
EF	65,83±6,5	65,61±4,3	0,884
DSÇ	4,89±0,4	4,79±0,3	0,117
SSÇ	3,06±0,4	3,00±0,2	0,437
Fraksiyonel kısalma	36,0±4,4	36,06±3,1	0,963
Arka duvar kalınlığı	1,02±0,1	0,98±0,05	0,030*
Septum kalınlığı	1,07±0,1	1,01±0,1	0,012*
SA çapı	3,51±0,3	3,36±0,3	0,002*
E/A oranı	0,95±0,3	1,14±0,3	0,003*
E/E septal oranı	8,38±3,2	7,69±2,0	0,202
E pik	0,69±0,2	0,77±0,2	0,019*
A pik	0,76±0,2	0,70±0,2	0,057
IVRT	99,72±22,2	85,61±13,3	0,012*
Septal E	9,12±3,2	10,32±2,3	0,034*
SV çap	2,74±0,2	2,70±0,2	0,522
TAPSE	22,1±3,1	24,5±2,3	0,003*

DSÇ: Diyastol Sonu Çapı IVRT: İzovolemik Relaksasyon Zamanı SV: Sağ Ventrikül TAPSE: Triküs pit Anüler Düzlem Sistolik Hareketi SA: Sol Atriyum
* $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

4.9. Tedavi öncesi ve sonrası egzersiz testi parametreleri

Tedavi sonrası egzersiz parametreleri incelendiğinde tedavi öncesine göre; bazal kalp hızında ($76,22\pm13,3$ 'e karşı $88,17\pm12,2$, $p=0,001$) anlamlı

azalma olduğu, HRR1'de (34'e karşı 27, p=0,001), HRR2'de (48'e karşı 39, p=0,008), HRR3'te (57'e karşı 47, p=0,002) ise anlamlı artış olduğu tespit edildi (Tablo 4.11) (Şekil 4.4.).

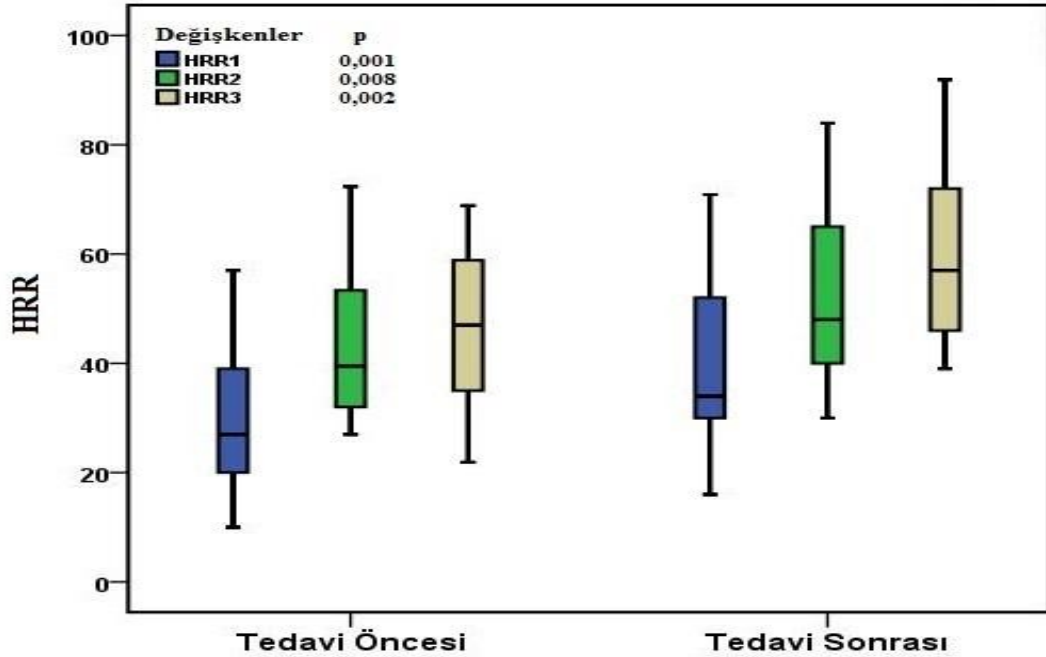
Tablo 4.11. Tedavi öncesi ve sonrası egzersiz testi parametreleri

Değişkenler	Tedavi Öncesi (n=18)	Tedavi Sonrası (n=18)	p
Bazal SKB, mmHg	124,22±15,9	127,28±12,5	0,321
Bazal DKB, mmHg	74,67±12,9	74,94±10,6	0,943
Bazal KH, dk	88,17±12,2	76,22±13,3	0,001*
Maksimum , dk	150,56±19,4	150,72±18,8	0,971
Maksimum SKB, mmHg	152,67±22,8	160,39±15,6	0,176
Maksimum DKB, mmHg	82,28±12,7	83,06±7,8	0,823
HRR1, dk	27 (10-57)	34 (16-80)	0,001*
HRR2, dk	39,5 (27-76)	48 (30-85)	0,008*
HRR3, dk	47 (18-72)	57 (39-94)	0,002*
Egzersiz süresi	6,75 (3,0-11,5)	7,75 (3,0-10,4)	0,204
METS	8,86±2,3	9,68±2,1	0,069

SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, KH: Kalp Hızı, HRR: Kalp Hızı Toparlanması

METS:Metabolik eşdeğer

* p<0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir



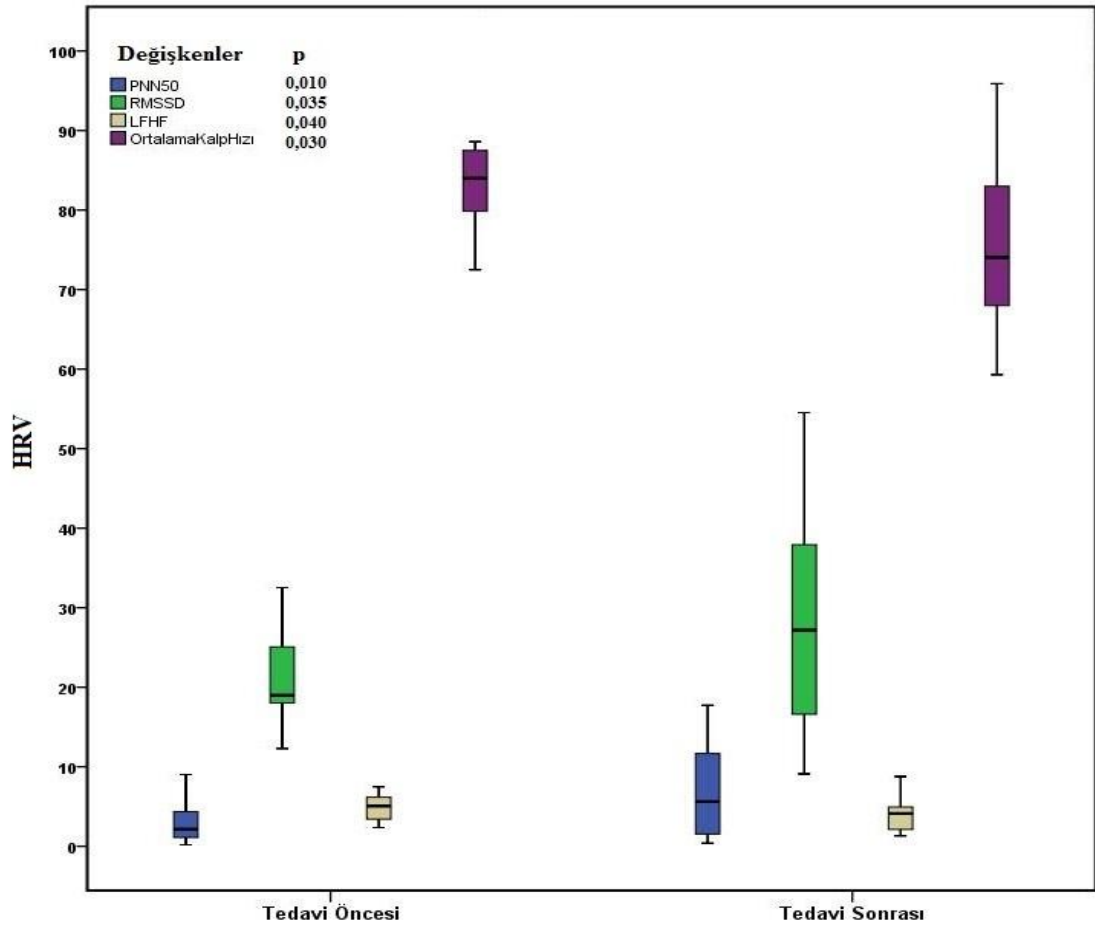
Şekil 4.4. Tedavi öncesi ve sonrası HRR

4.10. Tedavi öncesi ve sonrası HRV-QT dinamisite parametreleri

Tedavi sonrası HRV parametrelerine bakıldığında tedavi öncesine göre; PNN50'de (5,35'e karşı 2,15, $p=0,01$), RMSSD'de (26,25'e karşı 20,19, $p=0,035$) anlamlı artış olduğu, LF/HF'de (4,0'e karşı 5,05, $p=0,04$), ortalama kalp hızında ($77,75\pm 11,2$ 'e karşı $84,81\pm 8,2$, $p=0,030$) ise anlamlı azalma olduğu bulundu (Tablo 4.12) (Şekil 4.5). QT dinamisite parametrelerinde ise tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4.12)

Tablo 4.12. Tedavi öncesi ve sonrası HRV ve QT dinamisite parametreleri

Değişkenler	Tedavi Öncesi (n=18)	Tedavi Sonrası (n=18)	p
HRV Parametreleri			
pNN50, msn	2,15 (0,18-12,12)	5,35 (0,39-33,68)	0,010*
RMSSD, msn	20,19 (12,3-35,7)	26,25 (9,11-73,8)	0,035*
SDNN, msn	46,05±12,6	50,07±17,6	0,219
SDANN, msn	116,83 (23,2-169)	92,38 (13-180)	0,352
Değişkenlik indeksi, %	1,70 (0,87-3,02)	1,96 (1,16-7,17)	0,059
LF n.u., %	66,50±15,8	62,10±13,3	0,242
HF n.u., %	13,15 (4,5-25,9)	15,40 (9,14-38,2)	0,078
LF/HF	5,05 (2,34-7,48)	4,0 (1,32-8,76)	0,040*
Ortalama kalp hızı	84,81±8,2	77,75±11,2	0,030*
QT Dinamisite Parametreleri			
Ortalama QTac	350,63±29,9	349,06±34,6	0,886
Ortalama QTec	434,31±28,2	435,44±32,9	0,913
QTac/RR	0,20±0,03	0,20±0,06	0,805
QTec/RR	0,21±0,05	0,20±0,07	0,690
HF: Yüksek Sıklık, HRV: Kalp Hızı Değişkenliği; LF: Düşük Sıklık, pNN50: >50 Milisaniye'den Farklı Olan Normal RR İntervallerinin Yüzdesi, RMSSD:Ardışık RR İnterval Farklarının Ortalama Karekökü SDNN:Normal RR İntervallerinin Standart Deviasyonu, msn: milisaniye			
* $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir.			



Şekil 4.5. Tedavi öncesi ve sonrası HRV parametreleri

Somatostatin analogları kalp hızında azalmaya yol açabilmektedir (194). Bu nedenle kontrole gelen hastalarda octreotid kullananlar çıkarılarak HRV parametreleri için tekrar analiz yapıldı. Oktreotid almayanlarda tedavi sonrası HRV parametrelerine bakıldığında tedavi öncesine göre; PNN50'de (4,2'e karşı 1,5, $p=0,01$), RMSSD'de (24,4 'e karşı 18,6, $p=0,035$) ve SDNN'de (45,6'e karşı 41,38, $p=0,028$) anlamlı artış olduğu, buna karşın LF/HF'de sınırdan azalma (3,5'e karşı 5,1, $p=0,05$), ortalama kalp hızında ($77,35 \pm 10,9$ 'e karşı $86,15 \pm 8,9$, $p=0,028$) ise anlamlı azalma olduğu bulundu (Tablo 4.13).

Tablo 4.13.Oktreotid alan hastalar çıkarıldıktan sonra tedavi öncesi ve sonrası HRV- HRR parametreleri

Değişkenler	Tedavi Öncesi (n=13)	Tedavi Sonrası (n=13)	p
HRV Parametreleri			
pNN50, msn	1,5 (0,18-4,43)	4,2 (0,39-33,68)	0,019*
RMSSD, msn	18,6 (12,3-24,9)	24,4 (13,8-73,8)	0,046*
SDNN, msn	41,38 (32,5-55,1)	45,6 (24,4-94,3)	0,028*
SDANN, msn	103,6 (23,2-139)	87,73 (13,0-172,3)	0,754
Değişkenlik indeksi, %	1,58 (0,87-2,30)	1,72 (1,3-7,17)	0,065
LF n.u., %	71,95 (21,5-86,0)	61,28 (38,25-80,12)	0,084
HF n.u., %	13,3 (4,5-25,9)	15,9 (9,15-36,60)	0,152
LF/HF	5,1 (2,34-5,14)	3,5 (1,32-8,76)	0,050*
Ortalama kalp hızı	86,15±8,9	77,35±10,9	0,028*
HRR Parametreleri			
HRR1	25 (10-45)	34 (16-80)	0,002*
HRR2	34 (27-62)	42 (38-85)	0,003*
HRR3	41 (18-67)	48 (43-94)	0,002*

HF: Yüksek Sıklık, HRV: Kalp Hızı Değişkenliği; LF: Düşük Sıklık, pNN50: >50 Milisaniye'den Farklı Olan Normal RR İntervallerinin Yüzdesi, RMSSD:Ardışık RR İnterval Farklarının Ortalama Karekökü SDNN:Normal RR İntervallerinin Standart Deviasyonu, msn: milisaniye

5. TARTIŞMA

Akromegali, vücuttaki bir çok organı etkileyen sistemik bir hastalıktır. En çok etkilenen organlardan birisi de kalptir. Dolaşımında artmış bulunan GH ve IGF-1, kardiyovasküler sistemi direk olarak etkileyebileceği gibi, DM ve HT gibi kardiyak risk faktörlerinin oluşmasına neden olarak dolaylı olarak da etkileyebilmektedir. Normal sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında akromegalik hastalarda beklenen yaşam süresinde belirgin azalma olmasının en büyük nedeni, hastalığın sessiz, yavaş ilerleyici özelliği dolayısıyla tanıda gecikme olması ve dolayısıyla tedavinin geç başlamasıdır.

Akromegali hastalarında morbidite ve mortalitenin en sık nedeninin kardiyovasküler komplikasyonlar olması nedeniyle bu hastaları kardiyak yönden değerlendiren bir çok çalışma yapılmış ve altta yatan mekanizmaya açıklık getirilmeye çalışılmıştır. Ancak literatürde akromegali hastalarında kardiyak otonomik fonksiyonları inceleyen çalışma sayısı oldukça azdır. Bu çalışmamızda, yeni tanı konulan akromegali hastalarında ekokardiyografi ile sistolik ve diyastolik fonksiyonlar, egzersiz testi ve 24 saatlik holter monitörizasyonu ile kardiyak otonomik fonksiyonlar değerlendirildi ve bu parametreler sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Ayrıca tedavi sonrası bu tetkikler tekrarlandı ve tedavi sonrasındaki verilerde tedavi öncesine göre düzelme olup olmadığı incelendi. Çalışmamız, yeni tanı konulan akromegali hastalarında, tanı anında ve tedavi sonrasında, kardiyak otonomik fonksiyonları hem egzersiz testi, hem de Holter monitörizasyonu ile değerlendiren literatürdeki ilk çalışmadır. Çalışmamızın sonuçları, akromegali hastalarında, sağlıklı bireylere göre HRR, HRV parametrelerinde bozulma olduğunu göstermektedir. Ayrıca akromegaliklerde, sistolik ve diyastolik fonksiyon parametrelerinde de bozulmanın olduğu ekokardiyografik incelemede belirlenmiştir. Önemli noktalardan birisi de bu çalışma ile tedavi sonrasında birçok HRR, HRV ve ekokardiyografik parametrede düzelme olduğunun gösterilmiş olmasıdır.

Akromegalik kardiyomiyopatinin erken fazında kardiyak hipertrofi olur, kalp hızı ve sistolik debi artar ve bu duruma hiperkinetik sendrom

denilmektedir (78). Genç normotansif hastalarda bile sol ventrikül kitlesinde artış olduğunun gösterilmesi, kardiyak tutulumunun hastalığın erken dönemlerinden itibaren başladığının göstergesidir (1). Uzun yıllar asemptomatik kalan bu dönemde tanının konulabilmesi ve tedavinin başlanması hastalığının prognozu açısından oldukça önemlidir. Tedavi edilmeyen hastalarda dilate kardiyomyopatiye kadar gidebilen ileri düzey sistolik disfonksiyon görülebilmektedir (55).

Colao ve ark.(195), 20 asemptomatik akromegali hastasında sol ventrikül kitlesinde artış ve IVRT'de uzama tespit etmişler ve bunu bir erken dönem relaksasyon bozukluğu olarak değerlendirmişlerdir. Başka bir çalışmada, oktreotid tedavisi sonrası kas kitlesi ve interventriküler septum kalınlığında anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir (196). Diğer bir çalışmada ise, Tei indeksinin akromegali hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, mitral kapağın erken ve geç anüler velosite oranlarının aktif akromegali hasta grubunda daha düşük olduğu bulunmuştur (197). Doku doppler görüntüleme ile mitral anülüs dinamiklerinin değerlendirilmesi sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını incelemeye mitral içe akım indekslerinden daha üstündür. Erken diyastolik mitral anülüs tepe hızı (E') LV relaksasyonunun önyükten bağımsız bir göstergesidir ve erken diyastolik transmitral tepe akım hızı (E)'nin (E')'ne oranı LV doluş basıncını tahmin etmede yaygın olarak kullanılmaktadır.

Çalışmamızda ekokardiyografik parametrelere bakıldığında, akromegali hastalarında DSÇ, arka duvar kalınlığı, septum kalınlığı, SA çapı, SV çapı sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Buna karşılık TAPSE değerinin akromegali grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Akromegali hastalarında sol ventrikül duvar kalınlıklarındaki artışa, sol ventrikül boşluklarındaki genişlemeye ek olarak sağ ventrikül çapında artışın olduğu ve sağ ventrikül sistolik fonksiyonunun önemli bir göstergesi olan TAPSE'de de anlamlı azalma olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca önceki çalışmalara benzer şekilde diyastolik fonksiyon parametrelerinden septal (E)'nin, E/A oranının akromegali

hastalarında anlamlı olarak azaldığı ve septal E/E' oranının ise arttığı tespit edildi. Sol ventrikül duvar kalınlığındaki bu artışın ve diyastolik fonksiyonlardaki bu bozulmanın tedavi ile düzeliş düzelmediğinin gösterilmiş olması çalışmamızın önemli noktalarından biriydi. Tedavi sonrası arka duvar kalınlığında, septum kalınlığında, SA çapında ve IVRT'de anlamlı azalma olduğu, ayrıca E/A oranında, 'Epik'te, septal E"nde ve TAPSE'de anlamlı artış olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlara bakıldığında akromegali hastalarında tedavi ile sol ventrikül hipertrofinde azalma ve diyastolik fonksiyonun önemli göstergelerinde düzelme sağlandığı gösterilmiştir. Önceki çalışmalarda akromegali hastalarında sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarında bozulma olduğu gösterilmiştir (198,199). Ancak literatürde akromegali hastalarında sağ ventrikülün sistolik fonksiyonunun önemli göstergelerinden biri olan TAPSE'yi değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile akromegali hastalarında sağlıklı bireylere göre TAPSE'de anlamlı azalma olduğu ve tedavi sonrasında belirgin düzelme meydana geldiğinin gösterilmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Aritmiler ve iletim bozuklukları akromegalik hastalarda kardiyak tutulumun önemli bulgularındandır. Akromegali hastalarında ventriküler aritmilerin hem ciddiyetinin hem de prevalansının arttığı gösterilmiştir (11). Herrmann ve ark. (12) aktif akromegali hastalarının %56'sında geç potansiyellerinin olduğunu tespit etmişlerdir ve bu durumun ventriküler aritmileri tetikleyebileceğini belirtmişlerdir. Ancak literatürde aritmik olaylar için yüksek risk taşıyan akromegalik hastaları belirlemek için yeterli veri bulunmamaktadır.

GH/IGF-1 fazlalığı ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki bir çok çalışmada gösterilmiştir. GH ve IGF-1 reseptörleri kardiyak miyositlerde bulunmaktadır (61). IGF-1 fazlalığı intraselüler kalsiyumu, miyofilamanların kalsiyuma olan duyarlılığını artırmakta ve bu durumun da aritmiye zemin yarattığı düşünülmektedir (69). Ayrıca plazma katekolamin düzeylerinin ölçülerek semptomatik sinir sistem aktivitesinin değerlendirildiği çok az sayıdaki çalışmada, akromegali hastalarında bazal norepinefrin düzeylerinin arttığı

bulunmuştur (200,201). Ancak literatürde akromegalik hastalarda otonom sinir sistemi tutulumu ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Artmış sempatik ve azalmış parasempatik aktivite, ani ölüm ve ventriküler aritmi riskinde artış ile ilişkilidir (108). Bu nedenle ani ölüm için yüksek riskli hastaların belirlenmesinde otonomik fonksiyonların değerlendirilmesi önemlidir. Kalp hızı, HRV, HRR, barorefleks sensitivitesi, kalp hızı türbülansı, plazma/koroner sinüs katekolamin düzeyleri, kas sempatik sinir aktivitesi otonomik aktiviteyi yansıtabilmek için kullanılacak yöntemlerdir (108). HRR ve HRV parametrelerinin analizi, kardiyak otonomik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılacak invaziv olmayan ve ucuz yöntemlerdir.

Egzersiz sonrası sempatik geri çekilme ve parasempatik reaktivasyonun kombinasyonu HRR'yi düzenlemektedir. Bir çalışmada, anormal HRR yanıtının otonomik fonksiyondaki bozulmanın önemli bir göstergesi olduğu, azalmış HRR'si olanlardaki artmış mortalitenin altta yatan koroner arter hastalığından daha çok kardiyak otonomik disfonksiyona bağlı olduğu görülmüştür (202). Morshedi-Meibodi ve ark.(19) birinci dakikadaki HRR'si yüksek olanlarda düşük olanlara göre mortalitenin daha az olduğunu göstermişlerdir. Egzersiz testindeki 'Duke Treadmill' egzersiz skorunu ve HRR'yi inceleyen bir çalışmada, her ikisinin de mortalitenin bağımsız öngördürücüsü olduğu bulunmuş ve HRR'nin de rutin olarak egzersiz testi sonuçlarına eklenmesi önerilmiştir (141). Jouven ve ark. (112) egzersiz testinin toparlanma fazının birinci dakikasındaki HRR'si <25 atım/dk olanlarda ani kardiyak ölüm riskinde >40 atım/dk olanlara göre 2.2 rölatif risk artışı olduğunu tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda akromegali hastalarında HRR1, HRR2 ve HRR3'te anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir. Bulduğumuz bu sonuçlar akromegalik hastalarda sempatovagal dengesizlik sonucu kardiyak otonomik fonksiyonlarda bozulma olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, HRR'deki azalmanın akromegali hastalarındaki artmış kardiyak ölümün öngördürücülerinden biri olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızda

tedavi sonrası kontrole gelen akromegali hastalarında HRR parametrelerine tekrar bakıldı. Tedavi sonrası HRR1, HRR2 ve HRR3'te anlamlı bir artış olduğu tespit edildi. Çalışmamızın önemli sonuçlarından birisi, akromegali hastalarında tedavi sonrası mortalitenin önemli bir öngördürücüsü olan HRR değerlerinde artış sağlandığının gösterilmiş olmasıdır.

Çalışmamızın önemli noktalarından birisi akromegali hastalarında HRV parametrelerinin analizinin yapılmış olmasıdır. Azalmış HRV; hem kalp hastalığı olanlarda hem de normal populasyonda artmış mortalitenin güçlü ve bağımsız bir öngördürücüsüdür (181,203). Kardiyovasküler hastalıkların yanında diğer sistemleri etkileyen hastalıklarda da HRV'nin azaldığı gösterilmiştir (149,204). HRV'nin önemli prognostik değeri olmasına rağmen klinikte yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Resmini ve ark. (205) akromegali hastalarında sıklık bağımlı HRV parametrelerini incelemiş, akromegalik hastalarda LF/HF ($p < 0.001$)'de sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı azalma olduğunu göstermiş, bu durumu akromegalide **vagal hipertönüse** bağlamış ve bu sonucun akromegali hastalarında yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olabileceğini belirtmişlerdir. Literatürde hem sıklık hem de zaman bağımlı HRV parametrelerini birlikte inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda ortalama kalp hızı, SDNN, SDANN, RMSSD, PNN50, değişkenlik indeksi, LF, HF ve LF/HF'yi içeren hem zaman hem de sıklık bağımlı HRV parametreleri incelendi. Çalışmamızın sonuçlarında PNN50, RMSSD, SDNN, SDANN, değişkenlik indeksi ve HF'de akromegali hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı azalma olduğu, buna karşılık ortalama kalp hızında, LF ve LF/HF oranında ise anlamlı artış olduğu görüldü. Resmini ve ark.'nın (205) vardıkları sonuçtan farklı olarak bizim çalışmamızda akromegali hastalarında LF ve LF/HF oranında artış olduğu tespit edildi. Bu bulgu, akromegalide, vagal tonus artışından daha çok **sempatik hipertönüse** bağlı olarak sempatovagal dengede bozulma olduğunu düşündürmektedir. Tedavi sonrası bakıldığında PNN50, RMSSD'de anlamlı artış, ortalama kalp hızı ve LF/HF oranında ise anlamlı azalma olduğu tespit edildi. Tedavi ile birlikte özellikle ortalama kalp

hızında ve LF/HF oranında meydana gelen azalmanın sempatik hipertonyadaki azalmaya bağlı olabileceği düşünüldü. Sonuçta yaptığımız çalışma ile akromegali hastalarında tedavi sonrası HRV'nin önemli parametrelerinde düzelme olduğu gösterilmiş oldu.

Akromegali hastalarındaki otonomik disfonksiyon repolarizasyon bozukluklarına da yol açabileceği düşünülmektedir. Birçok hastalıkta ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm riskini değerlendirmek için ventriküler repolarizasyonu ölçen parametreleri inceleyen çalışmalar bulunmaktadır (206). QT dinamisitesi olarak bilinen ventriküler repolarizasyonunun hızı bağlı değişimindeki bozuklukların ani kardiyak ölüm için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (207). Anormal QT dinamisitesinin ventriküler aritmilerle ilişkili olduğu belirtilmiştir (207,208). Önceki çalışmalarda akromegali hastalarında kontrollere göre QT dispersiyonunun daha fazla olduğu gösterilmiştir (209,210). Ancak QT/RR ilişkisinin akromegali hastalarında bir risk faktörü olup olmadığı henüz incelenmemiştir.

Çalışmamızın QT dinamisite parametreleri incelendiğinde, ortalama QTec, QTac/RR ve QTec/RR eğimi akromegaliklerde sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Tedavi sonrası QT dinamisite parametrelerinde düzelme olmadığı görüldü. Miyokarda oluşan fibrozisin repolarizasyonda bozulmaya yol açabileceği ve QT dinamisite parametrelerinde tedavi ile düzelme olmamasının nedeni fibrozisin kalıcı olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Akromegalide kardiyak tutulumun ana faktörlerinden birisi, GH/IGF-1 fazlalığına uzun süreli maruziyettir (57,211). Günümüzde endokrinoloji klavuzlarında, bazal GH, IGF-1 düzeyleri, yaş, hastalık süresi, HT, DM ve kardiyovasküler hastalık varlığının, akromegalide artmış mortalitenin en önemli öngördürücüleri olduğu belirtilmektedir (52). Çalışmamızda hastalık süresi ile HRR1, HRR2, HRR3 ve SDNN arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü. Ayrıca hastalık süresi ile ekokardiyografik parametreler arasındaki ilişkiye bakıldığında, hastalık süresi ile septum kalınlığı ve Apik arasında anlamlı pozitif korelasyon, E/A oranı arasında ise anlamlı negatif

korelasyon olduğu bulundu. Bu sonuçlara bakıldığında önceki çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde GH ve IGF-1 maruziyetinin süresi arttıkça kardiyak otonomik fonksiyonda bozulmanın arttığı, hipertrofide artış olduğu ve bazı önemli diyastolik fonksiyon parametrelerinde bozulmanın daha fazla olduğu görülmektedir. Ayrıca hastalık süresine ek olarak yaş ile; HRR1, HRR2, HRR3, egzersiz süresi, METs, PNN50, RMSSD, SDNN, değişkenlik indeksi arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu izlendi. Yaş ile ekokardiyografik parametreler arasındaki ilişkiye bakıldığında, yaş ile septum kalınlığı, septal E/E' oranı, Apik arasında anlamlı pozitif korelasyon, E/A oranı ile anlamlı negatif korelasyon olduğu tespit edildi. Hastalık süresinde olduğu gibi, yaş ilerledikçe akromegalik hastalarda kardiyak otonomik fonksiyonda ve diyastolik fonksiyonda bozulmanın daha fazla olduğu ve hipertrofinin daha da arttığı görülmektedir. Çalışmamızın bu sonuçları da önceki çalışmalarla benzerdir. IGF-1/GH düzeyi ile değişkenler arasındaki korelasyon analizi incelendiğinde, önceki çalışmalardan farklı olarak sadece IGF-1 düzeyi ile DSÇ arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi, bunun haricinde herhangi bir parametre ile anlamlı korelasyon bulunmadı. Önceki çalışmalarda akromegalide ileri yaş ve GH/IGF-1 fazlalığına maruziyet süresinin kardiyak tutulumda en önemli etkenler olduğu gösterilmiştir (33). Bir otopsi çalışmasında, hastalık süresi uzun olanlarda kardiyak hipertrofi prevalansının %90'ın üzerinde olduğu tespit edilmiştir (33). Akromegaliklerde sol ventrikül hipertrofi prevalansı yaş ilerledikçe artmakta, ancak hastalık süresinin kısa olduğu genç hastalarda bile azımsanmayacak oranda hipertrofi görülebilmektedir (58,73). Bu durum akromegalide hipertrofinin erken görülen bir olay olduğunu, hastalık süresi ve yaş ilerledikçe daha da arttığını göstermektedir. Çalışmamızda bu sonuçlara ek olarak hastalık süresi uzadıkça ve yaş ilerledikçe kardiyak otonomik fonksiyonun önemli parametrelerinde olan bozulmanın arttığı gösterilmiştir.

Akromegali hastalarında ilk tanı anında HT ve DM'nin de sık görüldüğü bilinmektedir. Literatürde akromegalik hastalarda yapılan çalışmalarda, aşikar DM prevalansının %19 ile %56 arasında değiştiği gösterilmiştir (33). Alexopoulou ve ark. (212) akromegalik hastaların %28,5'inde tanı anında DM

olduğunu belirtmişlerdir. Birçok çalışmada akromegalide HT prevalansının %18 ile %60 arasında değiştiği gösterilmiştir (213,214). Önceki çalışmalara benzer şekilde çalışmamızın akromegali grubunda hastaların %23,8'inde DM ve %28,6'sında HT olduğu görülmektedir. Hem HT, hem de DM kardiyak otonomik fonksiyonları etkileyebileceğinden, akromegalinin etkisinin bağımsız bir faktör olup olmadığını görebilmek için çok değişkenli doğrusal regresyon analizi yapıldı. Bu analiz sonucunda akromegalinin HRR, HRV ve QT dinamisite parametrelerindeki etkisinin bağımsız olduğu gösterildi. Ayrıca ekokardiyografik parametreler için yapılan çok değişkenli regresyon analizinde akromegalinin önemli sistolik ve diyastolik parametrelerde DM ve HT'dan bağımsız etkisinin olduğu izlendi. Dolayısıyla çalışmamızda akromegalinin kardiyak otonomik disfonksiyonun, sol ventrikül hipertrofinin ve diyastolik disfonksiyonun bağımsız bir öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Akromegalinin nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle çalışmaya alınan hasta sayısının az olması ve takip süresinin görece kısa olması çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Akromegalik hastalarda bozulmuş kardiyak otonomik fonksiyonların altta yatan patofizyolojik mekanizmasının aydınlatılması için daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuçta, çalışmamızda akromegali hastalarında kardiyak otonomik fonksiyonların bozulduğu, sol ventrikül duvar kalınlıklarında artış olduğu, diyastolik fonksiyonu gösteren önemli parametrelerde bozulma olduğu ve tedavi ile bozulan bu parametrelerin önemli bir kısmında düzelme sağlandığı gösterilmiş oldu. Akromegali hastalarında artmış ani kardiyak ölüm ve aritmi insidansı belki bu sonuçlarla açıklanabilir. Kardiyovasküler mortalite ile otonomik fonksiyonlarda bozulma arasında anlamlı bir ilişki olması nedeniyle yüksek riskli akromegalik hastaların erken tespit edilmesi oldukça önemlidir. Akromegali hastalarında komplikasyonların değerlendirilmesi için, tanı anında ve takipte kan basıncı ölçümü, OGTT, EKG, TTE, kolonoskopi, tiroid ultrasonografi gibi birçok tetkikin yapılması önerilmektedir (215). Bu

Çalışmanın sonuçları doğrultusunda, akromegali hastalarında HRR ve HRV parametreleri, belli aralıklarla değerlendirilmeli ve bu hastaların takibinin önemli bir parçası olmalıdır. Akromegali hastalarında HRR, HRV ve QT dinamisitesinin prognostik değerinin gösterilebilmesi için büyük, randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Akromegali hastalarında sağlıklı bireylere göre sol ventrikül duvar kalınlıklarında anlamlı artış olduğu ve tedavi sonrası duvar kalınlıklarında anlamlı azalma sağlandığı gösterilmiştir.
2. Akromegali hastalarında sağlıklı bireylere göre diyastolik fonksiyonlarda bozulma ve tedavi sonrası diyastolik fonksiyonların bazı önemli parametrelerinde düzelme olmaktadır.
3. HRR, HRV ve QT dinamisite parametrelerinde sağlıklı bireylere göre akromegali hastalarında anlamlı bozulma olduğu ve tedavi sonrası bu parametrelerin önemli bir kısmında anlamlı düzelme sağlandığı gösterilmiştir.
4. Akromegalinin kardiyak otonomik fonksiyonlarda bozulmanın bağımsız bir öngördürücü olduğu sonucuna varılmıştır.
5. Hastalık süresi arttıkça HRR azalmakta, diyastolik fonksiyonlar bozulmakta ve interventriküler septum kalınlığı artmaktadır.
6. Akromegali hastalarında yaş ilerledikçe HRR, HRV azalmakta, diyastolik fonksiyonlar bozulmakta ve interventriküler septum kalınlığı artmaktadır.
7. Akromegali hastalarında HRR ve HRV parametreleri, belli aralıklarla değerlendirilebilir ve bu hastaların takibinin önemli bir parçası olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Colao A, Merola B, Ferone D, Lombardi G. Acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1997;82:2777-81.
2. Isgaard J, Nilsson A, Vikman K, Isaksson OG. Growth hormone regulates the level of insulin-like growth factor-I mRNA in rat skeletal muscle. *The Journal of endocrinology* 1989;120:107-12.
3. Lopez-Velasco R, Escobar-Morreale HF, Vega B et al. Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardiopathy or consequence of systemic hypertension? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1997;82:1047-53.
4. Clayton RN. Cardiovascular function in acromegaly. *Endocrine reviews* 2003;24:272-7.
5. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clinical endocrinology* 1994;41:95-102.
6. Colao A. 5 Long-term acromegaly and associated cardiovascular complications: a case-based review. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* 2009;23 Suppl 1:S31-8.
7. Vitale G, Pivonello R, Lombardi G, Colao A. Cardiovascular complications in acromegaly. *Minerva endocrinologica* 2004;29:77-88.
8. Lombardi G, Galdiero M, Auriemma RS, Pivonello R, Colao A. Acromegaly and the cardiovascular system. *Neuroendocrinology* 2006;83:211-7.
9. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW et al. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocrine reviews* 2010;31:301-42.
10. 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. *British heart journal* 1989;62:185-94.
11. Kahaly G, Olshausen KV, Mohr-Kahaly S et al. Arrhythmia profile in acromegaly. *European heart journal* 1992;13:51-6.
12. Herrmann BL, Bruch C, Saller B et al. Occurrence of ventricular late potentials in patients with active acromegaly. *Clinical endocrinology* 2001;55:201-7.
13. Malliani A, Lombardi F, Pagani M, Cerutti S. Power spectral analysis of cardiovascular variability in patients at risk for sudden cardiac death. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 1994;5:274-86.
14. Vanoli E, Schwartz PJ. Sympathetic--parasympathetic interaction and sudden death. *Basic research in cardiology* 1990;85 Suppl 1:305-21.
15. Lombardi F, Malliani A, Pagani M, Cerutti S. Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. *Cardiovascular research* 1996;32:208-16.
16. Sosnowski M, Clark E, Latif S, Macfarlane PW, Tendra M. Heart rate variability fraction--a new reportable measure of 24-hour R-R interval variation. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc* 2005;10:7-15.
17. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European heart journal* 1996;17:354-81.
18. Imai K, Sato H, Hori M et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 1994;24:1529-35.

19. Morshedi-Meibodi A, Larson MG, Levy D, O'Donnell CJ, Vasan RS. Heart rate recovery after treadmill exercise testing and risk of cardiovascular disease events (The Framingham Heart Study). *The American journal of cardiology* 2002;90:848-52.
20. Breithardt G, Cain ME, el-Sherif N et al. Standards for analysis of ventricular late potentials using high-resolution or signal-averaged electrocardiography: a statement by a task force committee of the European Society of Cardiology, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology* 1991;17:999-1006.
21. Breithardt G, Wichter T, Fetsch T et al. The signal-averaged ECG: time-domain analysis. *European heart journal* 1993;14 Suppl E:27-32.
22. Melmed S. Acromegaly. *The New England journal of medicine* 1990;322:966-77.
23. Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clinical endocrinology* 1980;12:71-9.
24. Nabarro JD. Acromegaly. *Clinical endocrinology* 1987;26:481-512.
25. Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjogren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta medica Scandinavica* 1988;223:327-35.
26. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006;91:4769-75.
27. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *The Journal of clinical investigation* 2009;119:3189-202.
28. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F et al. Guidelines for acromegaly management. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2002;87:4054-8.
29. Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality in acromegaly. *The Quarterly journal of medicine* 1970;39:1-16.
30. Swearingen B, Barker FG, 2nd, Katznelson L et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1998;83:3419-26.
31. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1998;83:2730-4.
32. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001;86:2929-34.
33. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocrine reviews* 2004;25:102-52.
34. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet journal of rare diseases* 2008;3:17.
35. Delhougne B, Deneux C, Abs R et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1995;80:3223-6.
36. Renehan AG, O'Connell J, O'Halloran D et al. Acromegaly and colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, biological mechanisms, and clinical implications. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 2003;35:712-25.
37. Dogan S, Atmaca A, Dagdelen S, Erbas B, Erbas T. Evaluation of thyroid diseases and differentiated thyroid cancer in acromegalic patients. *Endocrine* 2014;45:114-21.
38. Dagdelen S, Cinar N, Erbas T. Increased thyroid cancer risk in acromegaly. *Pituitary* 2013.

39. Heaney AP, Melmed S. Molecular targets in pituitary tumours. *Nature reviews Cancer* 2004;4:285-95.
40. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocrine reviews* 1996;17:610-38.
41. Pernicone PJ, Scheithauer BW, Sebo TJ et al. Pituitary carcinoma: a clinicopathologic study of 15 cases. *Cancer* 1997;79:804-12.
42. Kovacs K, Lloyd R, Horvath E et al. Silent somatotroph adenomas of the human pituitary. A morphologic study of three cases including immunocytochemistry, electron microscopy, in vitro examination, and in situ hybridization. *The American journal of pathology* 1989;134:345-53.
43. Chanson P, Salenave S, Orcel P. McCune-Albright syndrome in adulthood. *Pediatric endocrinology reviews : PER* 2007;4 Suppl 4:453-62.
44. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001;86:5658-71.
45. Bertherat J. Carney complex (CNC). *Orphanet journal of rare diseases* 2006;1:21.
46. Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R et al. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science* 2006;312:1228-30.
47. 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. *The Journal of clinical investigation* 1982;70:965-77.
48. Melmed S, Ezrin C, Kovacs K, Goodman RS, Frohman LA. Acromegaly due to secretion of growth hormone by an ectopic pancreatic islet-cell tumor. *The New England journal of medicine* 1985;312:9-17.
49. Beuschlein F, Strasburger CJ, Siegerstetter V et al. Acromegaly caused by secretion of growth hormone by a non-Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine* 2000;342:1871-6.
50. Cordido F, Garcia Arnes JA, Marazuela Aspiroz M, Torres Vela E, grupo de Neuroendocrinología de la Sociedad Espanola de Endocrinología y N. [Practical guidelines for diagnosis and treatment of acromegaly]. *Endocrinología y nutrición : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinología y Nutrición* 2013;60:457 e1-457 e15.
51. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly--2011 update. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2011;17 Suppl 4:1-44.
52. Melmed S, Colao A, Barkan A et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009;94:1509-17.
53. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010;95:3141-8.
54. Cordero RA, Barkan AL. Current diagnosis of acromegaly. *Reviews in endocrine & metabolic disorders* 2008;9:13-9.
55. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and the heart. *Clinical endocrinology* 2001;54:137-54.
56. Hunter JJ, Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *The New England journal of medicine* 1999;341:1276-83.
57. Lie JT. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *American heart journal* 1980;100:41-52.

58. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Moroni C et al. Echocardiographic evidence for a direct effect of GH/IGF-I hypersecretion on cardiac mass and function in young acromegalics. *Clinical endocrinology* 1998;49:101-6.
59. Colao A, Baldelli R, Marzullo P et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000;85:193-9.
60. Colao A, Spinelli L, Marzullo P et al. High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003;88:3196-201.
61. Delafontaine P. Insulin-like growth factor I and its binding proteins in the cardiovascular system. *Cardiovascular research* 1995;30:825-34.
62. Han VK, D'Ercole AJ, Lund PK. Cellular localization of somatomedin (insulin-like growth factor) messenger RNA in the human fetus. *Science* 1987;236:193-7.
63. Wahlander H, Isgaard J, Jennische E, Friberg P. Left ventricular insulin-like growth factor I increases in early renal hypertension. *Hypertension* 1992;19:25-32.
64. Pagani M, Mirsky I, Baig H, Manders WT, Kerkhof P, Vatner SF. Effects of age on aortic pressure-diameter and elastic stiffness-stress relationships in unanesthetized sheep. *Circulation research* 1979;44:420-9.
65. Hanson MC, Fath KA, Alexander RW, Delafontaine P. Induction of cardiac insulin-like growth factor I gene expression in pressure overload hypertrophy. *The American journal of the medical sciences* 1993;306:69-74.
66. Russell-Jones DL, Leach RM, Ward JP, Thomas CR. Insulin-like growth factor-I gene expression is increased in the right ventricular hypertrophy induced by chronic hypoxia in the rat. *Journal of molecular endocrinology* 1993;10:99-102.
67. Reiss K, Meggs LG, Li P, Olivetti G, Capasso JM, Anversa P. Upregulation of IGF1, IGF1-receptor, and late growth related genes in ventricular myocytes acutely after infarction in rats. *Journal of cellular physiology* 1994;158:160-8.
68. Wang J, Zhou J, Powell-Braxton L, Bondy C. Effects of IGF1 gene deletion on postnatal growth patterns. *Endocrinology* 1999;140:3391-4.
69. Freestone NS, Ribaric S, Mason WT. The effect of insulin-like growth factor-1 on adult rat cardiac contractility. *Molecular and cellular biochemistry* 1996;163-164:223-9.
70. Jenkins PJ, Besser M. Clinical perspective: acromegaly and cancer: a problem. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001;86:2935-41.
71. Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. *Annals of internal medicine* 1991;115:527-32.
72. Frustaci A, Chimenti C, Setoguchi M et al. Cell death in acromegalic cardiomyopathy. *Circulation* 1999;99:1426-34.
73. Colao A, Spinelli L, Cuocolo A et al. Cardiovascular consequences of early-onset growth hormone excess. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2002;87:3097-104.
74. Ferrari AU. Modifications of the cardiovascular system with aging. *The American journal of geriatric cardiology* 2002;11:30-3.
75. Gatford KL, Egan AR, Clarke IJ, Owens PC. Sexual dimorphism of the somatotrophic axis. *The Journal of endocrinology* 1998;157:373-89.
76. Colao A, Amato G, Pedroncelli AM et al. Gender- and age-related differences in the endocrine parameters of acromegaly. *Journal of endocrinological investigation* 2002;25:532-8.

77. Marzullo P, Cuocolo A, Ferone D et al. Cardiac effect of thyrotoxicosis in acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000;85:1426-32.
78. Thuesen L, Christensen SE, Weeke J, Orskov H, Henningsen P. A hyperkinetic heart in uncomplicated active acromegaly. Explanation of hypertension in acromegalic patients? *Acta medica Scandinavica* 1988;223:337-43.
79. Erbas T, Erbas B, Usman A, Bekdik CF. Assessment of left ventricular dysfunction in acromegalic patients using radionuclide ventriculography parameters. *Cardiology* 1992;80:172-9.
80. Sacca L, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. *Endocrine reviews* 1994;15:555-73.
81. Tokgozoglu SL, Erbas T, Aytemir K, Akalin S, Kes S, Oram E. Effects of octreotide on left ventricular mass in acromegaly. *The American journal of cardiology* 1994;74:1072-4.
82. Chanson P, Timsit J, Masquet C et al. Cardiovascular effects of the somatostatin analog octreotide in acromegaly. *Annals of internal medicine* 1990;113:921-5.
83. Rossi E, Zuppi P, Pennestri F et al. Acromegalic cardiomyopathy. Left ventricular filling and hypertrophy in active and surgically treated disease. *Chest* 1992;102:1204-8.
84. Surawicz B, Mangiardi ML. Electrocardiogram in endocrine and metabolic disorders. *Cardiovascular clinics* 1977;8:243-66.
85. Matturri L, Varesi C, Nappo A, Cuttin MS, Rossi L. [Sudden cardiac death in acromegaly. Anatomopathological observation of a case]. *Minerva medica* 1998;89:287-91.
86. Kozer LM, Cheriparambil KM, Schifter DR, Saul BI, Reddy CV. Clinical significance of variability of ventricular late potentials detected before discharge in patients after myocardial infarction. *American heart journal* 2000;139:134-41.
87. Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea ML et al. Prevalence of hypertension in acromegalic patients: clinical measurement versus 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Clinical endocrinology* 1998;48:149-52.
88. Deray G, Chanson P, Maistre G et al. Atrial natriuretic factor in patients with acromegaly. *European journal of clinical pharmacology* 1990;38:409-13.
89. Strauch G, Vallotton MB, Touitou Y, Bricaire H. The renin-angiotensin-aldosterone system in normotensive and hypertensive patients with acromegaly. *The New England journal of medicine* 1972;287:795-9.
90. Davies DL, Beastall GH, Connell JM, Fraser R, McCrudden D, Teasdale GM. Body composition, blood pressure and the renin-angiotensin system in acromegaly before and after treatment. *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension* 1985;3:S413-5.
91. Ikkos D, Luft R, Sjogren B. Body water and sodium in patients with acromegaly. *The Journal of clinical investigation* 1954;33:989-94.
92. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Morris JF, Poston L, Sonksen PH. Basal metabolic rate in adults with growth hormone deficiency and in patients with acromegaly: relationship with lean body mass, plasma insulin level and leucocyte sodium pump activity. *Clinical science* 1992;83:325-30.
93. Ng LL, Evans DJ. Leucocyte sodium transport in acromegaly. *Clinical endocrinology* 1987;26:471-80.
94. Capaldo B, Lembo G, Rendina V et al. Muscle sympathetic nerve activity in patients with acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000;85:3203-7.

95. Slowinska-Srzednicka J, Zgliczynski S, Soszynski P, Zgliczynski W, Jeske W. High blood pressure and hyperinsulinaemia in acromegaly and in obesity. *Clinical and experimental hypertension Part A, Theory and practice* 1989;11:407-25.
96. Chanson P, Megnien JL, del Pino M et al. Decreased regional blood flow in patients with acromegaly. *Clinical endocrinology* 1998;49:725-31.
97. Schiavon F, Maffei P, Martini C et al. Morphologic study of microcirculation in acromegaly by capillaroscopy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1999;84:3151-5.
98. Colao A, Spiezia S, Cerbone G et al. Increased arterial intima-media thickness by B-M mode echodoppler ultrasonography in acromegaly. *Clinical endocrinology* 2001;54:515-24.
99. Sowers JR, Standley PR, Ram JL, Jacober S, Simpson L, Rose K. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and hyperglycemia: contributing factors in the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis. *American journal of hypertension* 1993;6:260S-270S.
100. 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. *Clinical endocrinology* 2000;53:445-51.
101. Brevetti G, Marzullo P, Silvestro A et al. Early vascular alterations in acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2002;87:3174-9.
102. Sonksen PH, Greenwood FC, Ellis JP, Lowy C, Rutherford A, Nabarro JD. Changes of carbohydrate tolerance in acromegaly with progress of the disease and in response to treatment. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1967;27:1418-30.
103. Kreze A, Kreze-Spirova E, Mikulecky M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al]* 2001;34:1429-33.
104. Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM, Myers J, Froelicher VF. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Progress in cardiovascular diseases* 2006;48:342-62.
105. Ferrari AU. Modulation of parasympathetic and baroreceptor control of heart rate. *Cardioscience* 1993;4:9-13.
106. Jose AD, Collison D. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovascular research* 1970;4:160-7.
107. Robertson D, Johnson GA, Robertson RM, Nies AS, Shand DG, Oates JA. Comparative assessment of stimuli that release neuronal and adrenomedullary catecholamines in man. *Circulation* 1979;59:637-43.
108. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;51:1725-33.
109. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Jr., Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *American heart journal* 1987;113:1489-94.
110. Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *American heart journal* 1991;121:172-7.

111. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. *British heart journal* 1993;70:49-55.
112. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *The New England journal of medicine* 2005;352:1951-8.
113. Aronow WS, Ahn C, Mercado AD, Epstein S. Association of average heart rate on 24-hour ambulatory electrocardiograms with incidence of new coronary events at 48-month follow-up in 1,311 patients (mean age 81 years) with heart disease and sinus rhythm. *The American journal of cardiology* 1996;78:1175-6.
114. Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology* 1990;65:547-53.
115. Disegni E, Goldbourt U, Reicher-Reiss H et al. The predictive value of admission heart rate on mortality in patients with acute myocardial infarction. *SPRINT Study Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. Journal of clinical epidemiology* 1995;48:1197-205.
116. Zuanetti G, Mantini L, Hernandez-Bernal F et al. Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insights from the GISSI-2 study. *European heart journal* 1998;19 Suppl F:F19-26.
117. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *The American journal of cardiology* 1986;57:43F-49F.
118. Robinson BF, Epstein SE, Beiser GD, Braunwald E. Control of heart rate by the autonomic nervous system. Studies in man on the interrelation between baroreceptor mechanisms and exercise. *Circulation research* 1966;19:400-11.
119. Fagraeus L, Linnarsson D. Autonomic origin of heart rate fluctuations at the onset of muscular exercise. *Journal of applied physiology* 1976;40:679-82.
120. Ellestad MH. Chronotropic incompetence. The implications of heart rate response to exercise (compensatory parasympathetic hyperactivity?). *Circulation* 1996;93:1485-7.
121. Londeree BR, Thomas TR, Ziogas G, Smith TD, Zhang Q. %VO₂max versus %HRmax regressions for six modes of exercise. *Medicine and science in sports and exercise* 1995;27:458-61.
122. Okutucu S, Karakulak UN, Aytemir K, Oto A. Heart rate recovery: a practical clinical indicator of abnormal cardiac autonomic function. *Expert review of cardiovascular therapy* 2011;9:1417-30.
123. Spodick DH, Raju P, Bishop RL, Rifkin RD. Operational definition of normal sinus heart rate. *The American journal of cardiology* 1992;69:1245-6.
124. Warner HR, Russell RO, Jr. Effect of combined sympathetic and vagal stimulation on heart rate in the dog. *Circulation research* 1969;24:567-73.
125. Wiens RD, Lafia P, Marder CM, Evans RG, Kennedy HL. Chronotropic incompetence in clinical exercise testing. *The American journal of cardiology* 1984;54:74-8.
126. Elhendy A, Mahoney DW, Khandheria BK, Burger K, Pellikka PA. Prognostic significance of impairment of heart rate response to exercise: impact of left ventricular function and myocardial ischemia. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;42:823-30.
127. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989;80:87-98.

128. Michaelides AP, Psomadaki ZD, Dilaveris PE et al. Improved detection of coronary artery disease by exercise electrocardiography with the use of right precordial leads. *The New England journal of medicine* 1999;340:340-5.
129. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002;106:1883-92.
130. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *The American journal of cardiology* 1999;83:660-6.
131. McNeer JF, Margolis JR, Lee KL et al. The role of the exercise test in the evaluation of patients for ischemic heart disease. *Circulation* 1978;57:64-70.
132. Bourque JM, Holland BH, Watson DD, Beller GA. Achieving an exercise workload of > or = 10 metabolic equivalents predicts a very low risk of inducible ischemia: does myocardial perfusion imaging have a role? *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54:538-45.
133. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *The New England journal of medicine* 2002;346:793-801.
134. Morris SN, Phillips JF, Jordan JW, McHenry PL. Incidence and significance of decreases in systolic blood pressure during graded treadmill exercise testing. *The American journal of cardiology* 1978;41:221-6.
135. Sanmarco ME, Pontius S, Selvester RH. Abnormal blood pressure response and marked ischemic ST-segment depression as predictors of severe coronary artery disease. *Circulation* 1980;61:572-8.
136. Shetler K, Marcus R, Froelicher VF et al. Heart rate recovery: validation and methodologic issues. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;38:1980-7.
137. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Annals of internal medicine* 2000;132:552-5.
138. Curtis BM, O'Keefe JH, Jr. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clinic proceedings* 2002;77:45-54.
139. Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, De Ferrari GM, Billman GE, Foreman RD. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation* 1988;78:969-79.
140. Chacko KM, Bauer TA, Dale RA, Dixon JA, Schrier RW, Estacio RO. Heart rate recovery predicts mortality and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Medicine and science in sports and exercise* 2008;40:288-95.
141. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2000;284:1392-8.
142. Vivekananthan DP, Blackstone EH, Pothier CE, Lauer MS. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;42:831-8.
143. Huang PH, Leu HB, Chen JW et al. Usefulness of attenuated heart rate recovery immediately after exercise to predict endothelial dysfunction in patients with suspected coronary artery disease. *The American journal of cardiology* 2004;93:10-3.

144. Georgoulas P, Orfanakis A, Demakopoulos N et al. Abnormal heart rate recovery immediately after treadmill testing: correlation with clinical, exercise testing, and myocardial perfusion parameters. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 2003;10:498-505.
145. Maeder MT, Ammann P, Schoch OD et al. Determinants of postexercise heart rate recovery in patients with the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2010;137:310-7.
146. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009;373:82-93.
147. Nanas S, Sakellariou D, Kapsimalakou S et al. Heart rate recovery and oxygen kinetics after exercise in obstructive sleep apnea syndrome. *Clinical cardiology* 2010;33:46-51.
148. Maeder MT, Munzer T, Rickli H et al. Association between heart rate recovery and severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep medicine* 2008;9:753-61.
149. Yorgun H, Canpolat U, Aytemir K et al. Evaluation of cardiac autonomic functions in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2012;21:373-9.
150. Kaya EB, Okutucu S, Aksoy H et al. Evaluation of cardiac autonomic functions in patients with ankylosing spondylitis via heart rate recovery and heart rate variability. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2010;99:803-8.
151. Kaya EB, Yorgun H, Akdogan A et al. Heart-rate recovery index is impaired in Behcet's disease. *Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital* 2009;36:282-6.
152. Ardic I, Kaya MG, Yarlioglu M et al. Impaired heart rate recovery index in patients with sarcoidosis. *Chest* 2011;139:60-8.
153. Ardic I, Kaya MG, Yarlioglu M et al. Assessment of heart rate recovery index in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international* 2011;31:121-5.
154. Lacasse M, Maltais F, Poirier P et al. Post-exercise heart rate recovery and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine* 2005;99:877-86.
155. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:429-35.
156. Dimopoulos S, Anastasiou-Nana M, Katsaros F et al. Impairment of autonomic nervous system activity in patients with pulmonary arterial hypertension: a case control study. *Journal of cardiac failure* 2009;15:882-9.
157. Kesoi I, Sagi B, Vas T, Kovacs T, Wittmann I, Nagy J. Heart rate recovery after exercise is associated with renal function in patients with a homogenous chronic renal disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2010;25:509-13.
158. Giallauria F, Palomba S, Manguso F et al. Abnormal heart rate recovery after maximal cardiopulmonary exercise stress testing in young overweight women with polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology* 2008;68:88-93.
159. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;93:1043-65.
160. Fox K, Borer JS, Camm AJ et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50:823-30.

161. Ahmed MW, Kadish AH, Parker MA, Goldberger JJ. Effect of physiologic and pharmacologic adrenergic stimulation on heart rate variability. *Journal of the American College of Cardiology* 1994;24:1082-90.
162. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *The American journal of physiology* 1985;248:H151-3.
163. Taylor JA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation* 1998;98:547-55.
164. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circulation research* 1986;59:178-93.
165. Berntson GG, Bigger JT, Jr., Eckberg DL et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 1997;34:623-48.
166. Saul JP, Rea RF, Eckberg DL, Berger RD, Cohen RJ. Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity. *The American journal of physiology* 1990;258:H713-21.
167. Vybiral T, Bryg RJ, Maddens ME, Boden WE. Effect of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects. *The American journal of cardiology* 1989;63:1117-20.
168. Challapalli S, Kadish AH, Horvath G, Goldberger JJ. Differential effects of parasympathetic blockade and parasympathetic withdrawal on heart rate variability. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 1999;10:1192-9.
169. Goldberger JJ, Challapalli S, Tung R, Parker MA, Kadish AH. Relationship of heart rate variability to parasympathetic effect. *Circulation* 2001;103:1977-83.
170. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Tsuji H, Evans JC, Levy D. Heritability of heart rate variability: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;99:2251-4.
171. Kupper NH, Willemsen G, van den Berg M et al. Heritability of ambulatory heart rate variability. *Circulation* 2004;110:2792-6.
172. Bailey JR, Fitzgerald DM, Applegate RJ. Effects of constant cardiac autonomic nerve stimulation on heart rate variability. *The American journal of physiology* 1996;270:H2081-7.
173. Van Hoogenhuyze D, Weinstein N, Martin GJ et al. Reproducibility and relation to mean heart rate of heart rate variability in normal subjects and in patients with congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *The American journal of cardiology* 1991;68:1668-76.
174. Panina G, Khot UN, Nunziata E, Cody RJ, Binkley PF. Assessment of autonomic tone over a 24-hour period in patients with congestive heart failure: relation between mean heart rate and measures of heart rate variability. *American heart journal* 1995;129:748-53.
175. Madias JE, Wijetilaka R, Erteza S et al. Correlative studies of heart rate and heart rate variability indices from five consecutive ambulatory electrocardiogram recordings in patients with coronary artery disease. *Clinical cardiology* 1996;19:939-44.
176. Adamopoulos S, Piepoli M, McCance A et al. Comparison of different methods for assessing sympathovagal balance in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *The American journal of cardiology* 1992;70:1576-82.
177. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology* 1987;59:256-62.

178. Nolan J, Batin PD, Andrews R et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998;98:1510-6.
179. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP et al. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *The American journal of cardiology* 1997;79:1645-50.
180. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR et al. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk In Communities. Circulation* 2000;102:1239-44.
181. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Jr. et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. *The Framingham Heart Study. Circulation* 1996;94:2850-5.
182. Astrup AS, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Hilsted J, Parving HH. Cardiac autonomic neuropathy predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes care* 2006;29:334-9.
183. Schroeder EB, Chambless LE, Liao D et al. Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes care* 2005;28:668-74.
184. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, Haastert B, Gries FA. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 1993;10:820-4.
185. Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, Prineas RJ, Evans GW, Heiss G. Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hypertension* 2003;42:1106-11.
186. Huikuri HV, Jokinen V, Syvanne M et al. Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1999;19:1979-85.
187. Kwon DY, Lim HE, Park MH et al. Carotid atherosclerosis and heart rate variability in ischemic stroke. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 2008;18:355-7.
188. Hull SS, Jr., Vanoli E, Adamson PB, De Ferrari GM, Foreman RD, Schwartz PJ. Do increases in markers of vagal activity imply protection from sudden death? The case of scopolamine. *Circulation* 1995;91:2516-9.
189. Hull SS, Jr., Vanoli E, Adamson PB, Verrier RL, Foreman RD, Schwartz PJ. Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia. *Circulation* 1994;89:548-52.
190. Carpeggiani C, L'Abbate A, Landi P et al. Early assessment of heart rate variability is predictive of in-hospital death and major complications after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2004;96:361-8.
191. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *The New England journal of medicine* 2005;352:1539-49.
192. Adamson PB, Kleckner KJ, VanHout WL, Srinivasan S, Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy improves heart rate variability in patients with symptomatic heart failure. *Circulation* 2003;108:266-9.
193. Copie X, Hnatkova K, Staunton A, Fei L, Camm AJ, Malik M. Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. Results of a two-year follow-up study. *Journal of the American College of Cardiology* 1996;27:270-6.

194. Maison P, Tropeano AI, Macquin-Mavier I, Giustina A, Chanson P. Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly: a metaanalysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007;92:1743-7.
195. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P et al. Impact of patient's age and disease duration on cardiac performance in acromegaly: a radionuclide angiography study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1999;84:1518-23.
196. Merola B, Cittadini A, Colao A et al. Chronic treatment with the somatostatin analog octreotide improves cardiac abnormalities in acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1993;77:790-3.
197. Akgul E, Tokgozoglul SL, Erbas T et al. Evaluation of the impact of treatment on endothelial function and cardiac performance in acromegaly. *Echocardiography* 2010;27:990-6.
198. Galderisi M, Vitale G, Bianco A et al. Pulsed tissue Doppler identifies subclinical myocardial biventricular dysfunction in active acromegaly. *Clinical endocrinology* 2006;64:390-7.
199. Fazio S, Cittadini A, Sabatini D et al. Evidence for biventricular involvement in acromegaly: a Doppler echocardiographic study. *European heart journal* 1993;14:26-33.
200. Rio GD, Velardo A, Mascadri C et al. Baseline and stimulated catecholamine secretion in normotensive patients with active acromegaly: acute effects of continuous octreotide infusion. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2000;142:179-86.
201. Bondanelli M, Ambrosio MR, Franceschetti P, Margutti A, Trasforini G, Degli Uberti EC. Diurnal rhythm of plasma catecholamines in acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1999;84:2458-67.
202. Chaitman BR. Abnormal heart rate responses to exercise predict increased long-term mortality regardless of coronary disease extent: the question is why? *Journal of the American College of Cardiology* 2003;42:839-41.
203. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003;107:565-70.
204. Canpolat U, Dural M, Aytemir K et al. Evaluation of various cardiac autonomic indices in patients with familial Mediterranean fever on colchicine treatment. *Auton Neurosci* 2012;167:70-4.
205. Resmini E, Casu M, Patrone V et al. Sympathovagal imbalance in acromegalic patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006;91:115-20.
206. Galinier M, Vialette JC, Fourcade J et al. QT interval dispersion as a predictor of arrhythmic events in congestive heart failure. Importance of aetiology. *European heart journal* 1998;19:1054-62.
207. Chevalier P, Burri H, Adeleine P et al. QT dynamicity and sudden death after myocardial infarction: results of a long-term follow-up study. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2003;14:227-33.
208. Marti V, Guindo J, Homs E, Vinales X, Bayes de Luna A. Peaks of QTc lengthening measured in Holter recordings as a marker of life-threatening arrhythmias in postmyocardial infarction patients. *American heart journal* 1992;124:234-5.
209. Mohamed AL, Yusoff K, Muttalif AR, Khalid BA. Markers of ventricular tachyarrhythmias in patients with acromegaly. *The Medical journal of Malaysia* 1999;54:338-45.
210. Unubol M, Eryilmaz U, Guney E, Ture M, Akgullu C. QT dispersion in patients with acromegaly. *Endocrine* 2013;43:419-23.

211. Hejtmancik MR, Bradfield JY, Jr., Herrman GR. Acromegaly and the heart: a clinical and pathologic study. *Annals of internal medicine* 1951;34:1445-56.
212. Alexopoulou O, Bex M, Kamenicky P, Mvoula AB, Chanson P, Maiter D. Prevalence and risk factors of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus at diagnosis of acromegaly: a study in 148 patients. *Pituitary* 2014;17:81-9.
213. Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS et al. Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clinical endocrinology* 2005;63:470-6.
214. Bondanelli M, Ambrosio MR, degli Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary* 2001;4:239-49.
215. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary* 2013;16:294-302.