



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKROMEGALİ HASTALARINDA UYKU APNE SENDROMU SIKLIĞININ,  
UYKU APNE SENDROMU İLE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER VE  
METABOLİK PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Buket BiÇER

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2018



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKROMEGALİ HASTALARINDA UYKU APNE SENDROMU SIKLIĞININ,  
UYKU APNE SENDROMU İLE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER VE  
METABOLİK PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Buket BİÇER**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Doç.Dr. Özen ÖZ GÜL**

**BURSA – 2018**

## İÇİNDEKİLER

Özet .....	ii
İngilizce Özet .....	iv
Giriş ve Amaç .....	1
Gereç ve Yöntem .....	28
Bulgular .....	32
Tartışma ve Sonuç .....	43
Kaynaklar .....	50
Teşekkür .....	58
Özgeçmiş .....	59

## ÖZET

Akromegali uzun süre aşırı büyüme hormonu (GH) salınımı sonucu gelişen, somatik ve metabolik etkileri olan nadir bir hastalıktır. Ortalama görülme yaşı 40-45 arasında olup insidansı milyonda 4-6 yeni vaka olarak bildirilmektedir. Klinik olarak yüzde kabalaşma, diş aralıklarında açılma, ellerde ve ayaklarda büyüme görülürken, kardiyovasküler sistem, kas-iskelet sistemi ve respiratuvar sistem tutulumu da görülebilmektedir. Akromegalinin metabolik etkileri arasında hiperglisemi, hipertrigliseridemi ve hiperkalsiüri yer almaktadır. Akromegali hastalarında yaklaşık %40-50 oranında obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) görülmektedir. Akromegali hastalarında görülen OSAS'ın obezite, bel çevresi, kalça çevresi ve vücut kitle indeksi ile ilişkisi ve ayrıca OSAS'ı olan akromegali hastalarında diyabet ve kardiyovasküler bozuklukların daha fazla görüldüğü çok sayıda çalışmayla gösterilmiştir.

Çalışmamıza akromegali tanılı 28 hasta dâhil edildi. Hastalar polisomnografi sonuçlarına göre OSAS'ı olanlar ve olmayanlar olarak değerlendirildi. Tüm hastaların tanı anında ve polisomnografi yapıldığında bakılan GH, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve diğer hipofiz hormon düzeyleri incelendi. Ayrıca tüm hastaların polisomnografi yapıldığında bakılan boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi (BÇ), kalça çevresi (KÇ), bel-kalça oranı (BKO), kan basıncı (KB) değerlendirildi ve açlık glukozu, tokluk glukozu, lipid profili incelendi. Hastalarda diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve koroner arter hastalığı (KAH) sıklığı değerlendirildi. Hastalar OSAS'ı olanlar ve olmayanlar olarak iki grupta incelendi. OSAS'ı olan hasta grubunda vücut kitle indeksi, bel çevresi, bel/kalça oranı anlamlı olarak daha fazla bulundu. Ayrıca OSAS'ı olan hasta grubunda diyabetes mellitus'un ve hipertrigliserideminin anlamlı olarak fazla olduğu gösterildi.

Akromegali hastalarında OSAS önemli bir klinik antite olup hastaların kardiyovasküler hastalık riskinde dolayısıyla mortalitede belirgin olarak artışa neden olan bir durumdur. OSAS'ı olan akromegali hastalarında diyabetes mellitus ve hipertrigliseridemi sık görülmektedir. Ayrıca vücut kitle indeksi ve bel/kalça oranı fazla olan akromegali hastalarında OSAS görülme riskinde artış görülmektedir. Akromegali hastalarında OSAS'ı erken tanımak mortalite ve morbiditeye önemli katkı sağlayacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Akromegali, uyku apne sendromu, antropometrik ölçümler, metabolik parametreler, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı.



## **SUMMARY**

### **Evaluation of sleep apnea syndrome in acromegalic patients and relationship between sleep apne syndrome, antropometric measurements and metabolic parameters in acromegalic patients**

Acromegaly is a rare disease that has somatic and metabolic effects that develop as a result of long-term release of growth hormone. The mean age of onset is between 40 and 45 years and the incidence is reported as 4-6 million new cases. Clinically, the percentage of rash, opening in the teeth, growth in the hands and feet, cardiovascular system, musculoskeletal system and respiratory system involvement can be seen. Metabolic effects of acromegali include hyperglycaemia, hypertriglyceridemia and hypercalciuria. Approximately 40-50% of patients with acromegaly have obstructive sleep apnea syndrome. A number of studies have shown that sleep apnea syndrome in patients with acromegaly is associated with obesity, waist circumference, hip circumference and body mass index, as well as diabetes and cardiovascular disorders in acromegaly patients with sleep apnea syndrome.

Twenty-eight patients with acromegaly diagnosed were included. Patients were evaluated as having and without obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) according to polysomnography results. Growth hormone (GH), insülin like growth factor-1 (IGF-1) and other pituitary hormone levels were examined at the time of diagnosis and polysomnography of all patients. All patients were also evaluated for height, weight, body mass index (BMI), waist circumference, hip circumference, waist-to-hip ratio, blood pressure (BP) and fasting glucose, satiety glucose, lipid profile examined. Diabetes mellitus (DM), hypertension (HT) and coronary artery disease (CAD)

frequency were evaluated in patients. Patients were divided into two groups as those with and without sleep apnea syndrome. Body mass index, waist circumference, waist / hip ratio were significantly higher in patients with sleep apnea syndrome. It was also shown that diabetes mellitus and hypertriglyceridemia were significantly higher in the patient group with sleep apnea syndrome.

Sleep apnea syndrome is an important clinical entity in patients with acromegaly and is a condition that causes a significant increase in the risk of cardiovascular disease and therefore mortality. Diabetes mellitus and hypertriglyceridemia are common in acromegaly patients with sleep apnea syndrome. There is also an increased risk of sleep apnea syndrome in acromegaly patients with a higher body mass index and waist / hip ratio. Early recognition of OSAS in patients with acromegaly will contribute significantly to mortality and morbidity.

**Key words:** Acromegaly, sleep apnea syndrome, anthropometric measurements, metabolic parameters, diabetes mellitus, coronary artery disease.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Akromegali, uzun süre aşırı büyüme hormonu (GH) salınımı ile karakterize bir hastalıktır. GH fazlalığı karaciğerden insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) salınımını uyararak akromegali klinik bulgularının gelişmesine neden olmaktadır (1). İnsidansı yılda milyonda 4-6 yeni vaka olarak bildirilmektedir (2). Hastalık kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmekte olup ortalama tanı yaşı 40-45'tir (2). Akromegalinin klinik görünümü klasik olarak frontal belirginleşme, kaba yüz görünümü, kalın dudaklar, geniş burun köprüsü, geniş yerleşimli dişler, dışa çıkık çene yapısı, büyük el ve ayaklar şeklindedir. Akromegali genellikle sporadik olarak büyüme hormonu salgılayan hipofizer kaynaklı adenomlardan kaynaklanır (1).

GH, hipofizin somatotrop hücreleri tarafından üretilen, 191 aminoasitten oluşan 22 k-Da ağırlığında polipeptid yapıda bir hormondur. GH üretimi, fetal yaşamın başlarında başlar ve giderek daha düşük oranda olmasına rağmen yaşam boyunca devam eder. GH, periferik etkilerini çoğunlukla IGF-1 aracılığıyla yapar, çocuklarda direkt ve indirekt etkiyle (IGF-1 aracılığıyla) uzun kemiklerin epifiz plaklarında lineer büyümeyi sağlar. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH), GH sekresyonunu uyarırken; somatostatin, GH sekresyonunu inhibe eder (3,4). Bununla birlikte GH; depolanmış trigliseridin mobilize edilmesine yol açan lipoliz ve lipid oksidasyonunun atması, protein sentezinin stimülasyonu, insülin etkisinin antagonize edilmesi, fosfat, su ve tuz retansiyonu gibi etkilere de sahiptir.

GH ve IGF-1'in aşırı salınımı somatik ve metabolik etkiler yaratır. Bağ dokusu, kıkırdak, kemik, iç organlar, epitel dokusu ve deri gibi birçok dokunun büyümesi somatik etkilerini oluşturur. Nitrojen tutulumu, insülin antagonizması ve lipoliz ise metabolik etkilerinden bazılarıdır.

Kontrol altında olmayan akromegalide; hiperinsülinizm, insülin direnci görülmekte, vakaların %10-15'inde aşikâr diyabet ve %50 kadarında bozulmuş glukoz toleransı olduğu bildirilmektedir (5-8). Bununla birlikte uyku



apne sendromu akromegali hastalarının yaklaşık %40-50'sinde görülmektedir (9–11). Uyku apne sendromunun gelişimine ilişkin prediktif faktörler arasında GH yüksekliğinin derecesi, hastalık süresi, obezite, yaşlılık ve erkek cinsiyet sayılabilir (10,11). Akromegali hastalarında kraniyofasyal deformiteler, makroglossi, farinks ve larinkste yumuşak doku büyümesi uyku apne sendromu gelişiminde rol oynayan faktörlerdir (9,12). Uyku apne sendromu, akromegali hastalarında kardiyovasküler komplikasyonlar ve mortalite için ilave bir risk faktörü oluşturabilir. Bu nedenle erken tanı ve tedavisi önemlidir.

Akromegali tanısı için tam bir klinik değerlendirme yapılmalıdır. Tipik akromegali semptomları olan ve akromegali açısından klinik şüphesi olan hastalarda tanı için ilk adımda serum IGF-1 düzeyi ölçümü yapılmalıdır. IGF-1 düzeyinin normal olması akromegaliyi önemli ölçüde ekarte ettirmektedir. Serum IGF-1 düzeyi yüksek veya normalin üst sınırında ise oral glukoz yükleme testi sonrası serum GH düzeyi ölçümü önerilmektedir. 75 g ile yapılan oral glukoz yüklemesinde 30 dk'lık aralarla 2 saat süresince GH ölçümü yapılmaktadır. Ölçülen GH seviyelerinden en düşük referans değer 1 ng/ml'nin üzerinde ise baskılanma olmadığı kabul edilir. Bu test akromegali tanısı için altın standart testtir (13).

Akromegali hastalarında görülen semptomların yavaş gelişmesi, hasta ve doktor farkındalığının yetersizliği nedeniyle tanı genellikle geç konulmaktadır. Akromegali tanısının semptomların başlamasından 10-12 yıl sonra konulduğu, ancak son yıllarda farkındalığın artması nedeniyle tanı gecikme süresinin azaldığı bildirilmektedir. Akromegali tanısı alan her hastanın hem ön hipofiz hormon değerlendirilmesinin yapılması hem de komplikasyonlar açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.

Akromegalinin en sık nedeni GH salgılayan hipofiz adenomlarıdır. Bu nedenle klinik ve biyokimyasal olarak akromegali tanısı konulan bir hastada manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile adenomun saptanması amaçlanmalıdır. MRI'da adenom yoksa ektopik GH sekresyonu yapan tümörlerin saptanması amacı ile batin ve toraks görüntülemesi yapılmalıdır.

Akromegalinin primer tedavisi cerrahidir. Transsfenoidal yolla cerrahi; mikroadenomlar, tamamen rezektable görünen makroadenomlar ve görme

bozukluğuna neden olan makroadenomlarda ilk tedavi seçeneğidir (14). Bununla birlikte hastanın cerrahiye istemediği ve/veya hastanın operasyon için yüksek riskli olduğu durumlarda somatostatin analogları cerrahiye alternatif olarak değerlendirilebilir.

Oktreotid ve lanreotid klinik kullanımı olan uzun etkili somatostatin analoglarıdır. Transsfenoidal cerrahi sonrası IGF-1 düzeyleri normale gelmişse ileri tedaviye gerek olmamakla birlikte IGF-1 düzeyleri normale gelmemişse uzun etkili somatostatin analogları ile tedavi önerilmektedir. Uzun etkili somatostatin analoglarının yeterli gelmediği durumda pegvisomant tedavisi önerilir. Ayrıca uzun etkili somatostatin analogları ile pegvisomant kombinasyonunun da serum IGF-1 düzeylerini düşürmekte güvenli olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (15). Cerrahi ve medikal tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan hastalıkta tekrar cerrahi tedavi ve/veya radyoterapi düşünülebilir.

Cerrahinin başağrısı tümör büyüklüğü ve yaygınlığı, preoperatif GH düzeyi, cerrahın yetenek ve deneyimine bağlıdır. Makroadenomu olan ve preoperatif serum GH düzeyleri yüksek olan hastalarda cerrahi başarı şansı düşüktür (16–19). Cerrahi başarıyla sonuçlanırsa, serum GH düzeyleri genellikle 24-48 saat içerisinde normale döner. Masif tümörlerde çok nadir olarak endike olan kraniotomi uygulandığında cerrahinin mortalite ve morbiditesi yükselir (20).

Akromegali tedavisindeki amaç serum IGF-1 düzeylerini yaş ve cinsiyete uygun aralıklara getirmek, glukoz yüklemesi sonrası serum GH konsantrasyonunu 1 ng/ml'nin altına düşürmektir. Bunun yanında; hipofiz adenomunun kitle etkisinin kaldırılması, hipofiz fonksiyonlarının korunması, adenomun oluşturduğu endokrin yetersizliklerin ortadan kaldırılması, doku ve organ büyümesi sonucu oluşan komplikasyonların ve diyabetes mellitus (DM) gibi metabolik bozukların giderilmesi, hipofiz adenomu rekürrensinin önlenmesi de tedavi hedefleri arasındadır (14).

Bu alışma ile akromegali hastalarında uyku apne sendromu sıklığının değerlendirilmesi, uyku apne sendromu ile antropometrik ölçümler ve metabolik parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi planlanmıştır.

## 1. Tanım ve Epidemiyoloji

Akromegali, büyüme hormonunun (GH) aşırı salınımına bağlı klinik bir sendromdur. GH aşırı salınımı sonucu karaciğerden insülin like growth factor-1 (IGF-1) salınımı artar. Artan GH ve IGF-1'in periferik etkileri sonucunda hastalığın klinik özellikleri ortaya çıkar. GH ve IGF-1'in aşırı sekresyonu sonucu somatik ve metabolik etkiler ortaya çıkar. Somatik etkiler cilt, bağ dokusu, kıkırdak dokusu, kemik dokusu, visseral organlar ve birçok epitelyal dokuda büyümenin uyarılmasını içerir. Metabolik etkiler ise; nitrojen birikimi, insülin antagonizması ve lipolizi içerir.

Akromegalinin insidansı yılda milyonda 4-6 olup prevalansı milyonda 30-70'tir. Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür. Akromegali sinsi başlangıçlı bir hastalık olup semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen sürenin ortalama 10-12 yıl olduğu bildirilmektedir (2). Hastalığın başlama yaşı ortalama 32-34; tanı konma yaşı ise ortalama 40-45'tir. Tanı anında hastaların yaklaşık %75'inde makroadenom (tümör çapı 10 mm ve daha üstü) saptanmakta ve bunların bir kısmı parasellar ve suprasellar uzanım göstermektedir (21).

## 2. Etyoloji ve Patogenez

Hipofiz glandı; adrenal gland, tiroid glandı, reproduktif sistem, büyüme ve metabolik fonksiyonları kontrol eden hormonal mekanizmalara sahiptir. Hipotalamik, intrahipofizer, periferik hormonal ve büyüme faktörlerine yanıt olarak hipofiz glandındaki hücre gruplarından trofik hormonların salınımı gerçekleşir. Benign monoklonal adenomlar hipofizde aynı grup hücre proliferasyonu ve bu hücre grubuna ait hormonun aşırı salınımı ile prezente olur.

Akromegali de en sık olarak ön hipofizde GH üreten somatotrop hücrelerin proliferasyonu olarak aşırı hormon sekresyonu yapması sonucu gelişir (**Tablo 1**). Hipofizer tümörler tüm intrakraniyal neoplazmların yaklaşık %

15'ini oluştururken; GH salgılayan adenomlar ise hormon-aktif adenomların üçte birini oluşturur. GH birikimi çocukluk çağında ya da adölesanlarda epifiz plakları kapanmadan önce ortaya çıkarsa pitüiter devlik olarak adlandırılan tablo ortaya çıkar.

Akromegali nadiren Multiple Endokrin Neoplazi Tip-1 (MEN-1), McCune Albright sendromu, ailesel akromegali ve Carney kompleksi gibi genetik sendromlar ile birlikte görülür (22) (**Tablo 2**). Akromegali yine nadir olarak GH salgılayan hormon (GHRH)'un hipotalamustan aşırı salınımı sonucu görülür. Karsinoid tümörler, küçük hücreli akciğer kanserlerinden ektopik olarak GHRH ve GH salgılanabilir ve buna bağlı akromegali kliniği ortaya çıkabilir (1).

GH salgılayan adenomlarda yaklaşık %40 oranında guanin nükleotid stimülatör protein'in alfa subünitindeki (gs-alfa) aktive edici bir mutasyon mevcuttur (23–25). Bunun sonucunda meydana gelen adenilat siklaz aktivitesindeki artış hücre bölünmesinde ve GH düzeyinde artışa neden olur. GH salgılayan adenomlarda sık görülen pitüiter tümör transforme edici gende (PTTG) meydana gelen mutasyonlar da tümörün invaziv büyümesine ve sfenoid kemiğe invazyonuna neden olur. Bununla birlikte Xq26.3 kromozomundaki GPR101 (G protein-coupled receptor 101) bölgesini de içeren mikroduplikasyon da çocukluk çağındaki pitüiter devlik ve erişkin çağıdaki akromegalide aşırı GH sekresyonundan sorumludur ve sıklıkla 5 yaşın öncesinde hastalık başlangıcı ile karakterize olan X'e bağlı akrogigantizm (X-LAG) tablosu ile karşımıza çıkar. Akromegali patogenezi ile ilgili diğer muhtemel genler pRb, p27/KIP1 ve MEN-1'den farklı olarak kromozom 11q13 bölgesinde yerleşmiş olan tümör süpresör geni mutasyonudur (26–28) (**Tablo 2**).

30 yaş altında GH ya da Prolaktin salgılayan adenomu saptanan ve iki ya da daha fazla akrabasında hastalık öyküsü bulunan olgularda aril hidrokarbon reseptör interacting protein (AIP) gen mutasyonu da akla getirilmelidir. AIP gen mutasyonu daha agresif klinik seyir ile ilişkili olup sebebi belirlenememiştir (29).

**Tablo-1: Akromegali Etiyolojisi**

<b>A. GH aşırı sekresyonu</b>	<b>B. GHRH aşırı sekresyonu</b>
<b>1. Hipofizer</b> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Miks GH ve Prolaktin</li><li>➤ Mamosomatotrop hücreli adenom</li><li>➤ Plurihormonal adenom</li><li>➤ GH hücreli karsinom ya da metastaz</li><li>➤ Multipl Endokrin Neoplazi Tip-1</li><li>➤ Mc-Cune Albright sendromu</li><li>➤ Ektopiksfenoid veya parafaringeal sinüs hipofiz adenomu</li></ul> <b>2. Ekstrahipofizer</b> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Pankreas adacık hücreli tümör</li><li>➤ Lenfoma</li></ul>	<b>1. Santral</b> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Hipotalamik hamartom</li><li>➤ Koristom</li><li>➤ Ganglionörom</li></ul> <b>2. Periferik</b> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Bronşial karsinoid</li><li>➤ Pankreas adacık hücre tümörü</li><li>➤ Küçük hücreli akciğer kanseri</li><li>➤ Adrenal adenom</li><li>➤ Medüller tiroid kanseri</li><li>➤ Feokromasitoma</li></ul>

**Tablo-2: Akromegalinin birlikte görüldüğü herediter sendromlar ve gen mutasyonları**

- Mc-Cune Albright sendromu (Gs alfa geni aktive edici mutasyonu)
- Multiple Endokrin Neoplazi Tip-1 (11q13'te MEN-1 geninin inaktivasyonu)
- Familial Akromegali (11q13'te heterozigotisitite kaybı)
- Carney kompleksi (2p16 ile ilişkili genler)
- Otozomal dominant
- Noktasal mukokutanöz pigmentasyon
- Ciltte, kalpte ve memede miksoma
- Hipofiz adenomu (genelde GH salgılayan adenom)
- Primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık (ACTH'ya bağlı)

### 3. Klinik Bulgular

GH ve IGF-1'in aşırı sekresyonu ve tümörün kitle etkisi akromegalinin kliniğinden sorumludur. Artan IGF-1 anabolik etkisi ile cilt, bağ dokusu, kıkırdak dokusu, kemik dokusu, visseral organlar ve birçok epitelyal dokuda büyümeye neden olur. Bunun sonucu olarak kardiyovasküler sistem hastalıkları, uyku apne sendromu, metabolik hastalıklar ve kolon maligniteleri gelişebilir (**Tablo 3**). GH'un IGF-1'den bağımsız olan lipolitik, antinatriüretik ve insülin antagonizması gibi etkileri de mevcuttur.

**Tablo-3: Akromegalinin klinik özellikleri**

<p><b>A. Direkt tümörün bası etkisine bağlı</b></p> <p><b>1. Başağrısı ve görme bozukluğu</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Görme kaybı</li><li>➤ Bitemporal hemianopsi</li><li>➤ Kuadranopsi</li></ul> <p><b>2. Hiperprolaktinemi</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Mikst tümör sekresyonu veya pitüiter sap basısı</li></ul> <p><b>3. Hipopituitarizm, kavernoöz sinüs sendromu</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Hipotiroidizm</li><li>➤ Hipogonadizm</li><li>➤ Hipokortizolizm</li></ul> <p><b>B. GH/IGF-1'in aşırı birikimine bağlı</b></p> <p><b>1. Yumuşak doku ve deri değişiklikleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Akral büyüme</li><li>➤ Artmış deri kalınlığı</li><li>➤ Terleme artışı</li><li>➤ Et beni ve akantozis nigrikans</li></ul> <p><b>2. Kardiyovasküler bozukluklar</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Biventriküler hipertrofi</li><li>➤ İnterventriküler septum kalınlığında artış(eksentrik hipertrofi)</li><li>➤ İstirahatte diyastolik disfonksiyon ve/veya eforla sistolik disfonksiyon</li><li>➤ Diyastolik kalp yetmezliği</li><li>➤ Aritmiler</li><li>➤ Hipertansiyon</li><li>➤ Endotelial disfonksiyon</li></ul>	<p><b>3. Metabolik bozukluklar</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Bozulmuş açlık glukozu</li><li>➤ Bozulmuş glukoz toleransı</li><li>➤ Diyabetes mellitus</li><li>➤ İnsülin rezistansı</li><li>➤ Total kolesterol düşüklüğü ve trigliserid yüksekliği</li><li>➤ Nitrojen retansiyonu</li></ul> <p><b>4. Solunumsal bozukluklar</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Üst hava yolu obstrüksiyonu</li><li>➤ Makroglossi</li><li>➤ Uyku apne sendromu</li></ul> <p><b>5. Kemik ve eklem bozuklukları</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Eklem kıkırdak kalınlığında artış</li><li>➤ Artropati/osteoartrit</li><li>➤ Karpal tünel sendromu</li><li>➤ Osteopeni</li></ul> <p><b>6. Diğer endokrinolojik bozukluklar</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Multinodüler guatr</li><li>➤ Tirotoksikoz</li><li>➤ Hiperkalsiüri</li><li>➤ Hiperparatiroidi</li></ul>
---	--

### 3.1. Yumuşak Doku ve Deri Bulguları

Tipik olarak akromegali hastalarının hepsinde yumuşak doku büyümesi ve cilt kalınlaşması mevcuttur. Karakteristik bulguları makrognati, el-ayaklarda büyüme ve eldiven-ayakkabı bedenlerinde artıştır (30). Hastalarda kaba yüz görünümü, geniş burun kökü, alın yapısı ve dişlerde ayrılma (maloklüzyon) meydana gelir. Bu bulgular çok yavaş geliştiğinden ve hastalarda herhangi bir şikayet yaratmadığından tanı çoğunlukla gecikmekte ve hastaların önemli bir kısmında bu bulguların tamamı görülmektedir (21). Yumuşak dokudaki büyüme ellerde parestezi, makroglossi ve ses

değişikliklerine de neden olur (31). Farinks ve larinkste yumuşak doku büyümesine bağlı yaklaşık %40-50 hastada obstrüktif uyku apne sendromu meydana gelir. Bununla birlikte cilt kalınlaşmasına bağlı cilt enjeksiyonunda zorlaşma, akantozis nigrikans, kistik akneler ve et benleri (skin tag) meydana gelir. Kötü kokulu terleme artışı, ciltte yağlanma ve kadınlarda hirsütizm de sık görülen bulgulardandır (32).

### **3.2. Kemik ve Eklem Bulguları**

Çocuk ve adölesanlarda epifiz plakları kapanmadan önce GH aşırı sekresyonu meydana gelmişse pitüiter devlik olarak tanımlanan tablo ortaya çıkar. Akromegalide artropati, karpal tünel sendromu, periferik nöropati sıklıkla görülen nöromusküler sisteme ait bulgulardandır.

GH ve IGF-1 kıkırdak ve kemik büyümesi, farklılaşması ve onarımı için temel faktörlerdir. GH ve IGF-1'in aşırı salınımı kondrositlerin proliferasyonuna, sinoviyumda hipertrofiye, matriks üretiminde artışa neden olur ve sonuçta eklem kıkırdaklarında kalınlaşma ve eklem boşluklarında genişleme meydana gelir. Ayrıca GH aşırı salınımı bağ doku üzerine de etki ederek periartiküler yapılarda büyümeye neden olarak ligamanlarda gevşeme ve eklem instabilitesi ile sonuçlanır. Sinoviyum ve kıkırdak doku büyümesi diz, dirsek, kalça ve diğer eklemlerde hipertrofik artropatiye neden olmaktadır. Bu durum hastalarda artralji, sırt ağrısı ve hatta kifoz ile karşımıza gelebilmektedir. Artralji yaklaşık %70 hastada görülürken akromegali tedavisi ile birlikte klinik semptomlarda rahatlama ve kıkırdak kalınlaşmasında gerileme olur ancak kemik hasarı gelişmişse artrit geri dönüşümsüz olabilir. Hatta GH aşırı salınımı kontrol altına alınmasına rağmen artrit gelişiminin ilerleyebileceğine dair çalışmalar da mevcuttur (33–35).

Özellikle genç yaşlarda başlayan ve/veya karpal tünel sendromu ile birlikte ortaya çıkan osteoartrit varlığında akromegali akla getirilmelidir. GH aşırı birikimi sonucunda eklemlerde ve periartiküler yapılardaki aşırı büyüme eklemlerde aşınmaya neden olur. Aşırı salınan GH rejeneren olan kıkırdak dokunun proliferasyonunu uyarır ve sonuçta osteofit formasyonu oluşur. Kemik döngüsündeki hızlanma sonucunda subkondral kist oluşumu, eklem

kıkırdağında kalınlaşma ve eklem boşluğunda azalma ile osteoartrit kliniği meydana gelebilir. GH'un direkt ya da IGF-1 aracılığıyla kemik döngüsünde hızlanmaya ve parathormon aracılı osteoporozu neden olabileceği öne sürülmektedir (36).

Karpal tünel sendromu akromegali hastalarında yaklaşık %30 oranında görülmekte olup sıklıkla bilateraldir (5). Median sinirin sinoviyal ödem ve tendon hiperplazisi sonucu basıya uğraması nedeniyle ortaya çıkar. Periferik nöropati yaklaşık %50 hastada görülürken kas güçsüzlüğü ile karşımıza gelebilir. Akromegalinin direkt kendisiyle ilişkili olabileceği gibi akromegali hastalarında sık olarak görülen diyabetin komplikasyonu olarak da karşımıza çıkabilir.

### **3.3. Tiroid Bezi ile İlgili Bulgular**

Akromegalide tiroid dokusunda diffüz büyüme ve nodüler guatr görülebilmektedir. Hastalık süresi uzadıkça daha fazla sayıda nodül saptandığı düşünülmektedir. Bununla birlikte bu hastalarda tiroid malignitesi; özellikle papiller tiroid kanseri görülme sıklığının normal popülasyona göre arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Tiroid fonksiyon testleri sıklıkla normal olmakla birlikte %25 kadar hastada subklinik hipotiroidizm gelişebileceği pek çok çalışmada belirtilmiştir (37). Bunun yanında adenomun bası etkisine ya da postoperatif komplikasyonlara bağlı olarak santral hipotiroidi de görülebilmektedir.

### **3.4. Kardiyovasküler Sistem Bulguları**

Akromegali hastalarında görülen kardiyovasküler bozukluklar; hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyomyopati gibi durumları içerir. Hipertansiyon yaklaşık %35-40 hastada görülürken; kalp yetmezliğinin %3-10 oranda görüldüğüne dair çalışmalar mevcuttur (38,39). Kardiyovasküler bozukluklar akromegali hastalarında mortalitenin en sık sebebidir.

Kardiyomyopatiler; diyastolik disfonksiyon ve disritmi ile karakterizedir (40). Bunlar hipertansiyonun bir sonucu olarak ya da direkt akromegali ile ilişkili olarak gelişebilir (41). Akromegali ile beraberlik gösteren hipertansiyon ve diyabet kardiyomyopatinin agreve olmasına neden olur (42).



Kalp yetmezliğinin temel oluşum mekanizması sol ventrikül hipertrofisi ve bunu takiben kalp boşluklarında meydana gelen dilatasyondur. Biventriküler hipertrofi ve diyastolik disfonksiyonun sonucunda sistolik disfonksiyon gelişir ve sonuç olarak ejeksiyon fraksiyonu azalırken kardiyak indekste artış meydana gelir (38).

Konsantrik hipertrofi akromegali hastalarında en sık görülen kardiyak bozukluk olup tanı anında hastaların yaklaşık üçte ikisinde mevcuttur (43). Akromegalinin erken dönemlerinde kalp atım hızı ve kalp atım hacminde artış meydana gelir. İkinci aşamada ventriküler hipertrofi sonucu sistolik ve diyastolik disfonksiyon yer alırken son aşama ise tedavisiz kalmış hastalarda görülen istirahat halinde dahi kardiyak debide bozulma sonucu konjestif kalp yetersizliği ile karakterizedir (44).

Akromegali tanılı hastalarda kalp kapak hastalıklarının da artmış prevalansa sahip olduğu bilinmekle beraber bu durum GH yüksekliğinin süresi ve yetersiz tedavi ile direkt ilişkilidir. Özellikle hastalığın erken dönemlerinde IGF-1 düzeylerinin kontrol altına alınması ile birlikte kardiyomyopatinin düzeldiği; ancak kapak hastalığı ve hipertansiyonda iyileşme şansının düşük olduğu bildirilmiştir (45–47).

### **3.5. Solunum Sistemi ile İlgili Bulgular**

Akromegalide görülen respiratuvar sistem bozuklukları uykuda solunum bozuklukları ve solunum yetersizliğini içerir. Solunum yetersizliği; dilde büyüme ve solunum yolu mukozası, kıkırdakları, akciğer volümü ve göğüs kafesindeki kemik ve yumuşak doku değişikliklerini içerir. Sonuç olarak kas yapıları ve akciğer elastisindeki değişiklikler sonucu solunum yetersizliğinin klinik bulguları ortaya çıkar.

Akromegalide üst ve alt solunum yollarında daralma yaklaşık %30 hastada görülür ve bu durum uykuda solunum bozukluklarının ortaya çıkmasına neden olur (48,49). Uykuda solunum bozuklukları; obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), santral uyku apne sendromu ve uykuyla ilişkili hipoventilasyon hipoksemik sendromlar olarak üç kategoriye ayrılmaktadır. Bunlar içinde hem akromegalide hem normal popülasyonda en sık görülen

OSAS'tır. OSAS tanısı, pozitif hava yolu basıncı tedavisinin seçimi ve düzenlenmesi için polisomnografi tetkiki gereklidir.

Akromegali hastalarında kraniyofasyal deformiteler, makroglossi, farinks ve larinkste yumuşak doku büyümesi sonucunda OSAS gelişir ve yaklaşık %40-50 oranında görülür (9,12). Uyku apne sendromu gelişimi için prediktif faktörler arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, GH ve IGF-1 düzeylerinde yükseklik, hastalık süresi, yüksek vücut kitle indeksi, boyun çevresi ve işaret parmağı kalınlığı yer alır (10,11). Uyku apne sendromunun klinik özellikleri içinde uykuda apne-hipopne, yorgunluk, konsantrasyon kaybı, horlama sayılabilir.

Akromegali hastalarında OSAS varlığı kardiyovasküler komplikasyonlar ve mortalite için ilave bir risk faktörü teşkil eder. Bu komplikasyonlar hem akromegalinin miyokard üzerine direkt etkisi ile (hipertrofi, miyopati, aritmiler) hem de solunumsal uyku bozukluğu sonucu kardiyovasküler sistemin etkilenmesi sonucu meydana gelir. Tekrarlayan hipoksi/reperfüzyon, oksidatif stres, inflamasyon, doku hasarı sonucunda arteriyel hipertansiyon, koroner arter hastalığı, aritmi ve kalp yetmezliğine neden olur. Solunumsal uyku bozuklukları aynı zamanda limbik sistemi de etkiler ve kan basıncının regülasyonunda bozulma meydana gelir.

Akromegali hastalarında OSAS, endokrinolojik ve metabolik bozuklukların gelişimine de katkıda bulunur. Hipoksi, hiperkapni ve bölünmüş uyku temel sebeplerdir. Gece uykusunda bölünme kortizol ve katekolaminlerin salınımında bozulma ve sonuçta hormonal aksta bozulmaya neden olur. Kortizol salınımında artış metabolik sendrom için risk faktörü olup, artmış GH ve IGF-1 düzeyleri de glukoz ve lipid metabolizmasında bozulmaya neden olarak metabolik sendrom gelişimine katkıda bulunur (50).

### **3.6. Metabolik Değişiklikler**

Akromegalide lipid ve glukoz metabolizmasında bozulma GH ve IGF-1 düzeylerinde artış ile ilişkilidir. GH lipolizi artırırken insülin direnci gelişmesine neden olur. Akromegalide diyabet ve dislipidemi gelişiminin nedeni insülin direncidir. Dislipidemi hipertrigliseridemi ve HDL-kolesterol düşüklüğü şeklinde karşımıza çıkar (51). Akromegali hastalarında

hiperkolesterolemi sıklığı normal popülasyonla benzer iken hipertrigliseridemi ve HDL-kolesterol düşüklüğü normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur.

GH aşırı sekresyonu akut ve kronik metabolik etkilere neden olabilir. Akut etki ile lipolizi uyararak serbest yağ asidi ve keton cisimlerinin konsantrasyonunu artırır. Kronik GH maruziyeti ise karaciğerden ve az bir miktarda böbrekten olmak üzere IGF-1 sentezini ve glukoneogenezi artırır (52). IGF-1'in reseptörüne bağlanması sonucunda da vücut kitlesinde kısmî bir artış meydana gelir.

Kontrol altında olmayan akromegalide serum GH ve IGF-1 yüksekliğine bağlı hiperinsülinizm, insülin direnci, yaklaşık %10-15 hastada aşırı diyabet ve %50'den fazla hastada bozulmuş glukoz toleransı görülmektedir (5-8). Akromegalide görülen diyabetin tip 2 diyabet ile patofizyolojisi benzemekle birlikte tip 2 diyabeti olan hastalar sıklıkla visseral yağ dokusu fazla olan obez bireylerdir; bunun aksine akromegali hastaları sıklıkla zayıf kişiler olup akromegali hastalarında görülen insülin direncinin nedeni tip 2 diyabetteki visseral yağ dokusu artışının aksine GH/IGF-1'in aşırı birikimidir (52). GH aşırı salınımı lipolizi arttırmak suretiyle glukoz-yağ asidi yarışması ve kaslarda azalmış glukoz kullanımı ile sonuçlanır. Kontrol altında olmayan tüm akromegali hastalarında bozulmuş insülin sensitivitesi mevcuttur. Hastalarda hepatik glukoz üretimi artarken hepatik ve periferik insülin direnci gelişir (53). Ancak bazı hastalar  $\beta$  hücrelerinden insülin salınımını arttırarak glukoz toleransını korumayı başarabilmektedir (54). Akromegali hastalarında meydana gelen hiperinsülinizm, insülin direnci ve diyabetin akromegali tedavisi sonrası gerileyebildiği gösterilmiştir (55). IGF-1 düzeylerindeki artış insülin direncini göstermede serum GH düzeylerinden daha prediktiftir. Çünkü IGF-1 hastalık aktivitesini ve end-organ hasarını göstermede daha spesifiktir (56,57).

### **3.7. Gastrointestinal Sistem Bulguları**

Akromegali tanısı olan 50 yaşın üstünde, erkek, üç veya daha fazla et beni (skin tag) olan, ailesinde kolon kanseri öyküsü olan hastaların adenomatöz kolon polipi gelişimine daha yatkın olduğu ve poliplerde malignite gelişme riskinin yüksek olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (58).

Ayrıca kontrol edilemeyen GH veya IGF-1 düzeyleri ile kolon kanserine bağlı ölüm hızının arttığı belirtilmektedir. Akromegali hastalarında ilk kolonoskopi zamanı tartışmalı olmakla birlikte tanı anında yapılması önerilmektedir (59). Kolon polipi saptanan veya IGF-1 düzeyleri yüksek seyreden hastalarda 5 yılda bir, polip saptanmayan ve IGF-1 düzeyleri normal seyreden hastalarda 10 yılda bir kolonoskopi önerilmektedir. Kolon neoplazisi gelişiminde IGF-1'in epitelyal hücrelere trofik etkisi ve peroksizom proliferatör-aktive edici reseptör (PPAR) geninin azalmış ekspresyonu olduğu düşünülmektedir (60,61).

Buna ek olarak safra kesesi taşı akromegali hastalarında yaklaşık % 16-27 oranında görülürken akromegalinin medikal tedavisinde kullanılan somatostatin analoglarının da safra kesesi taşı yaptığı bilinmektedir (62).

### **3.8. Malignensiler**

Akromegali hastaları özellikle kolon, meme, beyin, tiroid glandı, uterus, prostat, böbrek ve ciltte benign ve malign neoplazmlar için artmış riske sahiptir (63). Malignitelerin artmış GH/IGF-1 düzeyleri ile ilişkili oldukları düşünülmektedir. Kolon kanseri akromegali hastalarında en sık görülen malignensi olup bunu sırasıyla meme kanseri ve böbrek kanserinin izlediği belirtilmektedir.

Birçok çalışma incelendiğinde akromegali hastalarında premalign kolon poliplerinin %9-40 arası oranda olduğu görülmüştür. Normal popülasyonda olduğu gibi akromegali hastalarında da kolorektal kanser sıklıkla tübüler adenom zemininde gelişmektedir. Tübüler adenom boyutunun 10 mm'den fazla ve yüksek dereceli displazi içermesi malignite riskini arttıran faktörlerdendir. Bununla birlikte akromegali hastalarında görülen tübüler adenomlar sıklıkla sağ kolon yerleşimli ve daha büyük boyutta olma, daha çok odakta yerleşme ve yüksek dereceli displazi içermeye meyillidir (63).

Akromegalide meme kanseri ve prostat riskinin arttığını gösteren çalışmalar olduğu gibi normal popülasyona göre sıklığında artış olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (64). Son çalışmalara bakıldığında meme ve prostat kanseri prevalansının akromegalide normal popülasyona göre prevalansında artış olmadığı, ancak mortalite riskinde artışa neden olduğu kabul görmektedir (64). Yapılan çalışmalarda akromegali tanılı 40 yaşın

altında erkek bireyler karşılaştırıldığında belirgin prostat büyümesi ve mikro-makrokalsifikasyon sıklığının normal popülasyona göre anlamlı olarak daha sık görüldüğü bulunmuştur. Bununla birlikte prostat hiperplazisinin serum GH düzeylerinin düşürülmesi ile gerilediği gösterilmiştir (65).

Tiroid kanseri prevalansının akromegali hastalarında arttığını gösteren az sayıda çalışma olmakla birlikte genel olarak akromegalide tiroid kanseri prevalansının normal popülasyona göre benzer olduğu kabul görmektedir (66).

### **3.9. Diğer Bulgular**

Hastalarda tüm bu klinik bulgulara ek olarak halsizlik, yorgunluk gibi konstitüsyonel semptomlar da görülebilir. Bunlar sıklıkla uyku apne sendromu, kardiyovasküler hastalıklar, nöropati, hipogonadizm, hiperglisemi gibi durumların sonucu olarak meydana gelir.

### **3.10. Adenomun Bası Belirtileri**

**3.10.1. Baş ağrısı/görme bozuklukları:** Tümörün direkt bası etkisine bağlı baş ağrısı, görme alanı defektleri ve kranial sinir felci meydana gelir. Baş ağrısı akromegali hastalarının yaklaşık %60'ında, görme kaybı %10'unda başlangıç belirtisi olarak görülür (1,67). Medikal tedavide kullanılan Oktreotid somatostatin reseptörleri aracılığıyla direkt analjezik etkisi olduğundan, Oktreotid kullanılan hastalarda baş ağrısında hızlı bir düzelme meydana gelir (68). Görme alanı defektleri sıklıkla suprasellar uzanım gösteren adenomların optik kiazmayı etkilemesi sonucu meydana gelir ve tipik olarak bitemporal hemianopsi şeklinde prezente olur. Buna ek olarak optik atrofi ve pupiller defekt de meydana gelebilir.

**3.10.2. Pitüiter fonksiyon kaybı:** GH salgılayan bir makroadenom en sık gonadotropin olmak üzere diğer hipofiz hormonlarının sekresyonunu azaltır (67). Akromegali tanılı kadın hastalarda östrojen eksikliği sonucu menstrüel düzensizlikler, vajinal atrofi; erkek hastalarda ise erektil disfonksiyon, libido kaybı, testis volümünde azalma görülmektedir.

Akromegali hastalarında hiperprolaktinemi adenomun hipofiz sapına basısı ya da adenomun prolaktin kosekresyonu sonucu meydana gelir ve yaklaşık hastaların %30'unda görülür (69). Adenomun prolaktin

kosekresyonu olduğu durumlarda serum prolaktin düzeyi hipofiz sapı basısı durumuna göre daha yüksektir.

#### 4. Tanı

Akromegali tanısı öncelikle klinik olarak akromegaliden şüphelenmeyle başlar. Kaba yüz görünümü, nazal ve frontal kemiklerde genişleme, el-ayaklarda büyüme, prognatizm gibi tipik akromegali klinik özelliklerini taşıyan kişilerde serum GH ve IGF-1 düzeylerinin görülmesi ve yükseklik saptandığında radyolojik görüntüleme yöntemleri ile desteklenmesi gerektiği belirtilmektedir (14). Bunlar dışında kardiyovasküler bozukluklar, tip 2 diyabetes mellitus, uyku bozuklukları, artropati, karpal tünel sendromu, direkt tümör basısına bağlı başağrısı ve görme bozukluğu da bu hastalarda görülebilecek diğerklinik bulgulardır. Tipik akromegali kliniği olmayan ancak bu bulgulardan birkaçının bulunduğu kişilerde de serum IGF-1 düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir. Serum IGF-1 düzeyleri ülkemize göre belirlenmiş yaşa ve cinsiyete uygun değerler baz alınarak yorumlanmalıdır.

Hastalığın başlangıcı ile tanı arasında geçen süre 5–10 yıla kadar uzayabilir. Akromegaliye ait klinik özelliklerin ortaya çıkış hızı yavaş olduğundan dolayı hasta klinik bulgular tam olarak belirginleşinceye kadar farkında olmadığından tanıda gecikme yaşanabilir. Hastalığın başlangıcı ve tanı arasındaki süre boyunca hastaların serum GH düzeyi sürekli yüksektir. Bazı hastalarda tümör cerrahi olarak çıkarıldıktan sonra yapılan oral glukoz tolerans testinde (OGTT) GH düzeyleri 1 ng/ml'nin altında seyretse bile GH salımında bozulmaya bağlı IGF-1 düzeylerinin yüksek seyredebileceği belirtilmektedir.

Tanıda ilk bakılacak laboratuvar test serum IGF-1 ölçümüdür. Serum IGF-1 düzeyinin normal bulunması akromegali tanısını dışlamakta önemli bir kanıt olup serum IGF-1 düzeyi yüksek ve glukoz yüklemesi sonrası serum GH düzeylerinde baskılanma olmadığı durumlarda akromegali tanısı desteklenir. IGF-1 düzeyleri hastanın yaşı ve cinsiyetine göre değerlendirilmelidir. Akromegalide hem serum GH hem serum IGF-1

düzeyleri artmıştır ancak GH'un pulsatil salınımı ve IGF-1 bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) sekresyonunun artışı uyarıcı nedeniyle serumda IGF-1 düzeyleri GH düzeylerine göre orantısız bir artış göstermektedir.

GH pulsatil ve diurnal bir salınım göstermektedir (70). Buna ek olarak açlık, stres, uyku, yemek, egzersiz gibi durumlarda salınımı artar. Bu nedenle akromegalik hastalarda, rastgele GH ölçümü tanıya yol gösterici değildir. IGF-1 düzeyleri GH'un aksine gıda alımı, uyku ve gün içindeki değişimlerden etkilenmez. Bu nedenle serum IGF-1 tanı ve takipte altın standart test olarak kabul edilmektedir. IGF-1 normal bireylerde puberte süresince artış gösterir ve daha sonra azalmaya başlar. 60 yaş üstü bireylerde gençlere göre daha düşük IGF-1 düzeyleri görülür. Bununla birlikte kötü beslenen, karaciğer hastalığı, hipotiroidi, böbrek yetmezliği, oral östrojen preparatı kullanımı ve tip2 diyabeti olan bireylerde IGF-1 ölçümlerinde yanlış negatif veya yanlış pozitif sonuçlar görülebilir. Bu durumdaki hastalarda serum IGF-1 düzeyi bakılması yanıltıcı olabileceğinden dolayı Oral glukoz tolerans testi ile GH baskılama testi yaparak tanıyı teyit etmek gerekir (71). OGTT'de 75 g ile yapılan oral glukoz yüklemesinde 30 dk'lık aralarla 2 saat süresince GH ölçümü yapılmaktadır. Ölçülen GH seviyelerinden en düşük referans değer 1 ng/ml'nin üzerinde ise baskılanma olmadığı kabul edilir. Bu test akromegali tanısı için altın standart testtir. GH ve IGF-1 düzeyleri kemilüminesan mikropartikül enzim immünolojik tetkiki ile ölçülmektedir.

Bunlara ek olarak akromegalide hipofiz kaynaklı adenomdan GH ile PRL kosekresyonu da sık görüldüğünden tanı anında mutlaka serum PRL düzeyleri de değerlendirilmelidir.

Frontal çukukluk, prognatizm, makrolossi gibi bulgularla değerlendirilen hastalarda ayırıcı tanıya ilk olarak pseudoakromegali dışlanmalıdır. Bununla beraber makroadenomlarda apopleksi ya da bası etkisine bağlı libido kaybı, galaktore, adet düzensizliği, görme bozukluğu, başağrısı, adrenal yetersizlik, hipotiroidi bulguları gibi çok geniş yelpazede sonuçlar gelişebileceğinden dolayı bu bulgulardan bir ya da birkaçının bulunduğu hastalarda akromegali dışındaki diğer hipofiz adenomu nedenlerinin de dışlanması gerekmektedir.

Bunlara ilave olarak ekzojen obezite, familyal uzun boyluluk, Sotos sendromu (serebral gigantizm) ve Weaver sendromu da ayırıcı tanıda düşünölmelidir.

## 5. Tedavi

Akromegali tedavisinde amaç serum IGF-1 düzeylerini yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş normal referans aralığa, OGTT sonrası serum GH düzeylerini de 1 ng/ml'nin altına düşürmektir (14). Tedavi sonrası adenom boyutunda azalma, hastanın semptomlarında ve klinik bulgularında gerileme ile birlikte hipopitüitarizm gelişmemesi hedeflenir.

Serum GH ve IGF-1 düzeyleri normale gelen hastalarda dokulardaki aşırı büyüme ve bununla ilişkili semptomlarda gerileme olabildiği, diyabet gibi metabolik bozukluklarda da düzelme geliştiği bilinmektedir. Ancak sıklıkla kemik bozukluklarında gerileme olmadığı ve eklem bulgularının da persiste ettiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Serum IGF-1 düzeyi normale gelen akromegali tanılı hastalarda yaşam beklentisinin normal popölasyonla aynı düzeye geldiği öne sürölmektedir (72,73).

Akromegalide tedavi seçenekleri cerrahi, medikal tedavi ve radyoterapi olmak üzere üç ana başlıkta incelenebilir.

### 5.1. Cerrahi Tedavi

Akromegali tanısı olan hastalarda ilk seçenek tedavi cerrahidir. Küçük ve rezeke edilebilecek veya büyük ve görme bozukluğuna neden olan adenomlarda transsfenoidal cerrahi ilk tercih olup deneyimli bir cerrah tarafından yapılması önem arz etmektedir. Kavernöz sinüs invazyonu varlığında operasyon önerilmemektedir.

Mikroadenom (adenom çapı 10 mm'nin altında) olan bir hastada transsfenoidal cerrahi deneyimli bir cerrah tarafından yapıldığında operasyon sonrası %80-90 oranında serum GH düzeyleri normale gelirken, makroadenomlarda (adenom çapı 10 mm'nin üzerinde) bu oran %50'ye düşmektedir (17,18,74). Makroadenomlarda eğer tümör tamamen çıkarılamayacak kadar kadar büyükse cerrahi ile çıkarılabilecek en fazla kitlenin çıkarılarak kitle etkisinin azaltılması amaçlanır. Böylece cerrahi



tedaviden sonra uygulanacak medikal tedavinin dozuyla ilgili avantaj sağlanabilir.

Başarılı bir operasyon sonrasında birkaç saat içinde serum GH düzeyleri normale gelirken normale geliş hızı adenom boyutu ve preoperatif serum GH düzeyi ile doğrudan ilişkili olduğu düşünülmektedir. Makroadenomu olan ve preoperatif serum GH düzeyleri yüksek olan hastalarda postoperatif dönemde serum GH düzeylerindeki düşüş daha yavaş olmaktadır (16–19). Cerrahi tedavi sonrası kürün değerlendirilmesi için üç ay beklenmesi genel olarak benimsenmiştir. Remisyonun değerlendirilmesi için postoperatif 3.ayda GH, IGF-1 ve OGTT ile GH supresyon testleri yapılır. Cerrahi tedavi sonrası biyokimyasal kontrol, yaşa ve cinsiyete uygun IGF-1 düzeylerinin normal olması ve OGTT süresince GH düzeyinin 1ng/ml'nin altında olmasıdır. Yine cerrahi tedavi sonrası MR değerlendirilmesinin de en az 3 ay sonra yapılması önerilir.

Cerrahinin komplikasyonları arasında kanama, beyin omurilik sıvısının sızıntısı, menenjit, sodyum-su imbalansı ve hipopitüarizm sayılabilir. Cerrahi sonrasında % 60-70 olguda uzun dönemde bir veya daha fazla hipofiz hormonunda yetersizlik olduğu saptandığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Daha nadir komplikasyonlar içinde karotis arter yaralanması ve görme kaybı yer almaktadır. Komplikasyonların gelişme riski operasyonu yapan cerrahın deneyimi ile doğrudan ilişkilidir. Bunlara ek olarak perioperatif mortalitenin büyük ve invaziv adenomu olanlarda daha fazla olduğu bilinmektedir.

Cerrahi olarak çıkarılan tümörün patolojik değerlendirmesi de önem arz eder. Tümörün agresifliği (yüksek Ki-67 indeksi gibi), granülasyon yapısı, dural invazyon varlığı, hücrelerde atipik görünüm varlığının tespiti patolojik inceleme sonucunda belirlenmektedir. Bu durumların varlığı tedaviye cevabın öngörülmesinde yardımcı olmaktadır.

Mikroadenomlarda cerrahi başarı şansı makroadenomlara göre yaklaşık 2 kat daha yüksek olarak beklenmektedir. Cerrahi sonrası %2-8 arasında 5 yıl içerisinde rekürrens gelişme ihtimali olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Akromegali hastalarında operasyondan önce ve hemen sonra hipotalamo-hipofiz-adrenal aksın ve posterior hipofiz

foksiyonları değerlendirilmelidir. Hastalarda operasyondan 3 ay sonra remisyonu değerlendirmek amacıyla GH, IGF-1 ve OGTT ile GH supresyon değerlendirmesi yapılmalıdır. Bunun yanında hipofizer yetmezliklerin değerlendirilmesi amaçlı tiroid ve gonadal fonksiyonların da değerlendirilmesi gerekmektedir. Postoperatif 1. günde açlık GH düzeylerinin düşmeye başlaması uzun dönemdeki remisyon hakkında fikir verir, ancak IGF-1 düzeylerinin 3. ayda değerlendirilmesi önerilmektedir. IGF-1 düzeylerinin 3. ayda normale gelmesi remisyon lehine kabul edilmektedir.

## **5.2. Medikal Tedavi**

Medikal tedavi; cerrahi tedaviden sonra remisyon sağlanamamış olgularda uygulanır. Primer tedavi olarak verilmesinin etkinliği net olmamakla birlikte; cerrahi riski yüksek, cerrahi kabul etmeyen hastalarda ve cerrahi olarak rezeksiyonu mümkün olmayan adenomlarda primer tedavi olarak tercih edilebilir (75,76).

**Somatostatin analogları;** Somatostatin analogları, somatostatin ve analogları için spesifik olan reseptörlere bağlanarak etki eder. Oktreotid ve lanreotid GH sekresyonunu inhibe eden somatostatin analogları olup doğal somatostatinden daha potent ve daha uzun yarı ömrü olması nedeniyle daha etkili ve avantajlıdır.

Tip 1'den 5'e kadar beş ayrı somatostatin reseptörü vardır. GH salgılayan adenomlarda baskın olan tip 2 ve tip 5'tir. Hem oktreotid hem lanreotid'in tip 2 ve 5'e bağlanma affinitesi daha fazladır. Somatostatin reseptörleri G proteinine bağlı reseptörler olup analoglar reseptöre doğal somatostatinden daha spesifik bağlanır (77). Oktreotid doğal somatostatine göre GH sekresyonunu 45 kat daha fazla inhibe eder (78). Reseptör sayısı ne kadar fazlaysa etki de o kadar fazladır ve yarışmalı bağlanma terapötik etkinin kaybı ya da desensitizasyona neden olmaz (77,79,80).

Bazı çalışmalarda oktreotid ile remisyon oranları lanreotide göre yaklaşık % 15 kadar daha yüksek bulunmakla birlikte bu oranın çalışmaya dahil edilen hastalardan kaynaklanabileceği, oktreotid ve lanreotid arasında reseptör selektivitesi ve etki mekanizması açısından fark olmadığı belirtilmiştir (77,81).

Somatostatin analogları biyokimyasal düzelmeye ek olarak adenom boyutunda küçülme de (%20-50) sağlar ancak tedavi kesildikten ortalama 6 ay sonra adenom boyutunda tekrar artış başlar. Somatostatin analogları; primer tedavi olarak ya da cerrahi/radyoterapi öncesi kullanıldığında bazı semptomlarını iyileştirmede, tümör içine kanama riskini azaltmada ve operasyon sonrası kür şansını arttırmada fayda sağlamaktadır (82).

Oktreotid'in uzun etkili formu (oktreotid LAR) ayda bir kez intramüsküler enjeksiyon şeklinde uygulanır ve başlangıç dozu 20 mg olarak önerilir. Serum IGF-1 düzeyleri 3-6 ay sonra normale gelmezse 30 mg ya da 40 mg'a geçilmelidir.

Lanreotid'in uzamış salınımlı (lanreotid SR) intramüsküler formu 7-14 günde bir 30 mg uygulanırken; subkutan formunun (lanreotid autogel veya depot) 4-6 haftada bir 60-120 mg uygulanması önerilmektedir (83).

Oral oktreotid, yeni geliştirilmekte olan bir ilaç olup yan etki profili enjektabl somatostatin preparatları ile benzerdir. Henüz klinik kullanımı yoktur.

Pasireotid de yeni geliştirilen bir somatostatin analogu olup hiperglisemi yan etkisi oktreotid ve lanreotid'e göre daha sık görülmektedir. Oktreotid'e göre somatostatin reseptörleri tip 1 ve 5'e yaklaşık 30-40 kat daha fazla afinite gösterir. Yapılan bazı çalışmalarda biyokimyasal düzelmelerin oktreotide oranla pasireotid kullanan hastalarda daha yüksek olduğu belirtilmiş olup oktreotid'e dirençli olgularda tercih edilmektedir (84).

Somatostatin analoglarının bir takım yan etkileri de olup en sık gastrointestinal yan etkileri karşımıza çıkar. Bunlar bulantı, abdominal kramp, dispepsi ve diyare gibi etkiler olup genellikle ilaç kullanılmaya başladıktan sonraki ilk haftada ortaya çıkar ve geçicidir. Daha nadir görülen yan etkileri içinde lokal cilt irritasyonu ve enjeksiyon bölgesinde ağrı da sayılabilir. Postprandiyal safra kesesi kontraktilesinin azalması ve safra kesesi boşalmasının gecikmesi sonucunda yaklaşık %15-25 oranında safra kesesi taşı ve çamuru görülebilmektedir ve genellikle de hastalar asemptomatiktir. Safra kesesi taşları akromegalinin kendine bağlı da ortaya çıkmakla birlikte somatostatin analogu kullanan hastalarda semptom varsa bu açıdan mutlaka

değerlendirmek gereklidir. Somatostatin analogları geçici olarak insülin sekresyonunda bozulmaya neden olur ancak açlık glukozu ya da HbA1c üzerine bir değişiklik yapmaz. Bunların dışında en nadir görülen yan etkileri arasında hipotiroidi, sinüs bradikardisi, saç dökülmesi sayılabilir.

Medikal tedaviye yanıtı belirmede tümör subtipleri önemli faktörlerden biridir. Granülasyon modelinin, büyüme hormonu reseptörü (GHR) ve GSP onkogenindeki kodon 49'da tekrarlayan bir mutasyon ile birlikte ayrıldığı bildirilmiştir (85).

Yoğun granüllü tümörler tipik olarak daha küçük ve daha fazla GH salınımına neden olmaktadır ve somatostatin analoglarına daha iyi yanıt verir (85,86). Aksine seyrek granüllü tümörlerin boyutu daha büyük olup kadın cinsiyette ve genç yaşta daha sık görülür. Daha invaziv olma eğilimindedir ve somatostatin analogları ile tedaviye yanıtı daha azdır.

Medikal tedaviye yanıtı değerlendirmede radyolojik görüntüleme yöntemlerinden hipofiz MRI fayda sağlar. MRI'da T2 ağırlıklı sekansa hipointens görünüm somatostatin analogları ile tedaviye iyi cevap olarak yorumlanır (87).

**Dopamin agonistleri;** Santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistemde yaygın olarak bulunan dopamin reseptörlerinin D1 ve D2 olmak üzere iki tipi mevcuttur. Santral sinir sisteminde D2 reseptörü baskındır. Sağlıklı insanlarda dopamin reseptör aktivasyonu GH sekresyonunu artırır ancak akromegalide kullanıldığında D2 reseptörler üzerinden GH sekresyonunda inhibisyon gelişir. Özellikle de GH salgılayan adenomlarda beraberinde PRL sekresyonu da gerçekleşiyorsa bu ajanlara yanıt daha iyi olur (88).

Bromokriptin ve kabergolin bu grupta yer alan ve klinik kullanımı olan dopamin agonistleridir. Özellikle postoperatif dönemde IGF-1 düzeylerinde ılımlı yükseklik görülen ve GH/IGF-1 yüksekliğine bağlı klinik bulguları belirgin olmayan hasta grubunda daha öncelikli tercih edilmesi önerilmektedir. Bromokriptin nonselektif ve akromegali tedavisinde ilk kullanılan dopamin reseptör agonistidir. Kabergolin D2 reseptörüne selektif, daha uzun etkili ve daha potent olması nedeniyle bu sınıfta daha üstün bir

ilaç olup her iki ilacın da oral yolla kullanımları diğer parenteral tedavilere göre bir avantajdır. Bromokriptin için 20-80 mg/gün; kabergolin için 1-1,75 mg/hafta dozları uygundur. Adjuvan tedavide tek başına ya da somatostatin analogları ile kombine olarak kullanımları mevcuttur. Bir metaanalizde tek başına kabergolin kullanımında hastaların %34'ünde serum IGF-1 düzeyleri normale gelirken; somatostatin analogları ile birlikte kullanımında hastaların %52'sinde serum IGF-1 düzeylerinde azalma sağlanmıştır (89). Bununla birlikte dopamin agonistlerinin kullanımı sonrası tümör boyutunda küçülmeye dair yeterli çalışma yoktur.

Quinagolid; bromokriptin ve kabergolin'e göre daha potent bir dopamin agonistidir. Kabergolin gibi D2 reseptörüne selektiftir.

Dopamin agonistlerinin kullanımı sırasında en sık bulantı, baş ağrısı ve sersemlik hissi görülürken nadir olarak burun tıkanıklığı, depresyon ve konstipasyon gibi yan etkiler de görülebilir.

**GH reseptör antagonistleri;** GH 22 kDa ağırlığında, 191 amino asid içeren bir polipeptitir. 4 alfa heliksten ve iki disülfid bağından oluşur. Ön hipofizde bulunan somatotrop hücrelerden salınır. GH periferik etkilerini sıklıkla IGF-1 üzerinden gerçekleştirir. IGF-1, GH reseptörünün ekstrasellüler kısmına bağlanır ve GH sinyal iletimini başlatır (90). GH, GH reseptörüne (GHR) bağlanınca fonksiyonel olarak dimerizasyon olur ve ikincil sinyal yolağı ile IGF-1 üretimi ve sekresyonu başlar. Pegvisomant GH reseptörünü (GHR) bloke etmek amacıyla geliştirilmiş GHR antagonistleri grubunun tek üyesidir.

Pegvisomant, etkisini GH reseptörünün dimerizasyonunun engellenmesi ile birlikte IGF-1'in salınımı için gerekli intrasellüler yolları engelleyerek gösterir (91). Günlük subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmakta olup başlangıç dozu 10 mg'dır. Serum IGF-1 düzeylerinde azalma olmazsa 4-6 hafta sonra 5 mg daha doz arttırılabilir. Günlük maksimum dozu 30 mg/gün'dür. Tedavi başlamadan önceki serum IGF-1 düzeyleri yüksek, kilosu yüksek ve kadın cinsiyete sahip hastalarda daha yüksek dozda tedavi ihtiyacı mevcuttur (92). Pegvisomant GH sekresyonunu inhibe etmediğinden, adenom boyutunda pegvisomant kullanımı süresince

artış görülebilir. Ayrıca tedavi yanıtını değerlendirmede serum GH düzeyleri yol gösterici olmaz.

Yan etkileri; enjeksiyon yerinde lipohipertrofi ve karaciğer enzimlerinde artıştır (93). Pegvisomant'a bağlı karaciğer yetmezliği bildirilmemiş olup ilaç başlandığı ilk 6 ayda ayda 1; daha sonraki dönemde de 4-6 ayda bir karaciğer enzimlerinin takiplerde değerlendirilmesi önerilmektedir (94). Yapılan bazı çalışmalarda oktreotidin serum IGF-1 düzeylerini düşürmekte yetersiz olduğu hastalarda oktreotid ile pegvisomantın kombine kullanımı ile tek başına pegvisomant kullanımı arasında anlamlı farklılık saptanmadığı ve pegvisomantın uzun etkili somatostatin analogları ile kombine kullanımında karaciğer enzim yüksekliğinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (15,95,96).

### **5.3. Radyoterapi**

Radyoterapi akromegalide cerrahi ve medikal tedavilerin yetersiz olduğu ya da bu tedaviler sonrasında remisyonun sağlanamadığı durumlarda kullanılan bir tedavi yöntemidir. Adenom boyutunu, serum IGF-1 ve GH düzeylerini normale getirmekte etkindir ancak bu uzun sürede gerçekleştiğinden cerrahi ve medikal tedavi ile kontrol altında olmayan akromegali hastalarında tercih edilir. Radyoterapide amaç, tümör üzerine gönderilen iyonize radyasyon ile hücreleri harap edip büyümesini durdurmak ve bunu yaparken mümkün olduğunca çevre normal dokuları radyasyon etkisinden korumaktır.

#### **Radyoterapinin tipleri:**

- ❖ Stereotaktik radyocerrahi (SRS): Tüm tümör sınırlarını içerecek şekilde, hipofiz adenomunun üç boyutlu şekline uygun olarak referansa göre belirlenen koordinatlara gönderilen radyoterapi ışınları ile uygulanmaktadır.
- ❖ Fraksiyone radyoterapi: Hipofize günde 1.5-2 Gy dozlarda toplam olarak 45-50 Gy doz olacak şekilde, beş-altı hafta süreyle, haftada 4-5 gün uygulanmaktadır (97).

Radyoterapi modaliteleri arasında gamma knife, proton ışın radyocerrahisi, doğrusal hızlandırıcılardan foton radyasyonunun kullanıldığı X-knife (LINAC temelli radyocerrahi) ve tedavi sırasında bilgisayarlı tomografi

veya MRI yardımıyla elde edilen gerçek zamanlı görüntüler rehberliğinde radyasyonun bir robot kol yardımıyla stereotaktik olarak verildiği Cyberknife sayılabilir (78). Hipofiz adenomu tedavisinde en sık tercih edilen yöntem gamma-knife'tir. Bu tedavinin uygulanmasının en önemli gerekli şartı adenomun optik kiazmaya olan uzaklığının 3mm'den fazla olmasıdır. Tek seferde uygulanan tedavilerde etkinin fraksiyone tedaviye göre daha erken çıktığı bildirilmektedir.

Radyoterapinin en önemli yan etkileri içerisinde en başta hipofizer hormon yetmezliği sayılabilir. İlk 10 yıl içinde bir ya da daha fazla hormon eksikliği görülebilmektedir. En sık Gonadotropin eksikliği geliştiği, bunu Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) ve Tiroid Stimule edici Hormon (TSH) izlemektedir. Bununla birlikte serum GH düzeyi daha yüksek olan ve daha yüksek dozda radyoterapi alan hastalarda tedaviye sekonder hormon yetersizliklerinin daha yüksek oranda görüldüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (7). Daha nadir görülen yan etkileri içinde kranial sinir felci, görme kaybı ve hafıza bozuklukları yer almaktadır. Ayrıca sekonder intrakraniyal tümörlerin görülme olasılığının normal popülasyona oranla radyoterapi alan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Astrositom, glioblastom, menenjiom ve sarkom bu tümörler arasında sayılabilir.

Radyoterapi sonrası yanıt süreleri 1 yıla kadar uzayabilmektedir, bu nedenle tedaviye yanıtın beklendiği sürede medikal tedavinin devam edilmesi önerilmektedir. Radyoterapi etkinliğini değerlendirmek amaçlı medikal tedavinin de kesilmesinden sonra senelik GH/IGF-1 kontrolü önerilmektedir.

## **6. Mortalite**

Akromegali hastalarında morbidite ve mortalite tümörün bası etkisi, GH/IGF-1'in aşırı birikimi ve tedaviyle ilişkili sekonder etkiler sonucunda meydana gelebilmektedir (2). Akromegali hastalarında diyabet, hipertansiyon varlığı, kardiyovasküler, serebrovasküler, solunumsal ve malignite ilişkili durumlar sonucunda mortalite riskinin normal popülasyona göre yaklaşık iki

kat kadar fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (98). Artmış mortalitenin en sık nedeni kardiyovasküler hastalıklar olarak kabul edilmektedir. Sıkı biyokimyasal kontrol sağlanan olgularda mortalitede azalma olduğu, özellikle hastalığın erken dönemlerinde kardiyomiyopatilerde iyileşme olabildiği, ancak hipertansiyon ve valvulopatinin sıklıkla geri dönüşümlü olmadığı gösterilmiştir (40,99–101). Kardiyovasküler hastalıklardan sonra akromegalideki mortalitenin 2. en sık sebebi solunumsal bozukluklar olup bunu maligniteler takip eder. Solunumsal bozukluklar arasında en önemli faktör obstrüktif uyku apne sendromu varlığıdır. Uyku apne sendromu akromegali tanılı hastalarda %50-60 oranında görülmekte olup sıklıkla dil, farinks, üst solunum yollarında yumuşak doku kalınlaşmasına, daha az sıklıkta sanral uyku apne mekanizmalarına bağlı görülmektedir. Mortalite açısından risk faktörleri arasında yaş, hipertansiyon varlığı, yüksek GH/IGF-1 düzeyleri, öncesinde radyasyon maruziyeti olması ve eşlik eden ACTH yetersizliği de sayılabilir.

## 7. İzlem

Hastaların primer tedavi sonrası 3-4 ayda bir klinik ve biyokimyasal değerlendirme ile takibi önerilir. Operasyondan 12 hafta sonra serum GH düzeylerine bakılması; GH düzeyi 1 mikrogram/l'nin üzerinde olan olgularda glukoz yüklemesi sonucunda GH düzeylerine bakılması önerilmektedir. Radyolojik görüntüleme de benzer şekilde 12 hafta sonra yapılmalıdır. Başlangıçta görme alanı defekti olan hastalarda MRI ve görme alanı takibi yapılmalıdır. Görme alanı bozukluklarındaki düzelmenin operasyondan sonra 1 yıla kadar uzayabileceği belirtilmektedir.

Akromegali tanısı alan hastalar kardiyovasküler ve respiratuvar bozukluklar, tip 2 diyabet ve hipertansiyon gibi durumlar açısından mutlaka sorgulanmalıdır. Ayrıca kolon polipi ve malignensi açısından tanı anında hastaların taranması önerilmekte olup tanı anında yapılan kolonoskopisi normal değerlendirilen hastaya sonraki dönemde 5 yıl sonra tekrar kolonoskopik tarama önerilmektedir. Polip saptanmayan ve IGF-1 düzeyleri



normal seyreden hastalarda 10 yılda bir kolonoskopi önerilmektedir. Buna ek olarak hastalarda tiroid nodülü sık görüldüğünden dolayı ultrason ile değerlendirme ve nodül saptanırsa buna yönelik ileri tetkiklerin yapılması önerilmektedir. Uyku apne sendromu için rutin tarama önerilmemekle birlikte sempomatik hastalarda polisomnografi yapılmalıdır.

## **8. Gebelikte Akromegalinin Takip ve Tedavi Yönetimi**

Hipofiz glandının boyutu hayat boyunca değişiklik gösterir. Gebelikte östrojenin etkisiyle laktotrop hücrelerinin boyut ve sayısında meydana gelen artış sonucunda hipofiz glandının boyutu yaklaşık 2-3 kat artar (102). GH salgılayan adenomlarda stimulan hormonların artışı, tümör içine kanama, infarkt ve medikal tedaviye ara verilmesi gibi durumlarda boyut artışı meydana gelebilir. Somatotrop hücreler gebelik süresince baskılanır. Bunun nedeni; plasental GH artışına sekonder artan ve ayrıca maternal kaynaklı olan IGF-1 düzeylerinin yüksek olmasıdır.

Gebeliğin başlarında artan östrojenin etkisi sonucu hipofizer GH salınımı yüksek iken; gebeliğin 10. haftasından itibaren sınırsız GH salgılayan plasental GH salınımı başlar ve ortalama 24-25. haftada en yüksek seviyelerine ulaşır (103).

Gebeliğin başlarında artmış östrojenin etkisiyle GH salınımı artar ancak GH etkisine hepatik bir direnç söz konusudur. Bunun sonucu olarak IGF-1 düzeyleri erken dönemde düşük beklenir (104). İkinci trimesterde plasental GH salınımına bağlı IGF-1 üretimi artar ve geri bildirim mekanizma ile hipofiz glandından GH salınımı baskılanır (105).

Gebelik öncesinde akromegali tanısı olan hastalarda gebelik mümkünse serum GH ve IGF-1 düzeyleri normale gelinceye ve rezidü adenom olmadığı görülünceye kadar ertelenmelidir. Gebeliği doğrulanan ve medikal tedavi almakta olan akromegali hastalarında mümkünse medikal tedavinin kesilmesi önerilmektedir. Çünkü GH salgılayan adenomlarda büyük oranda gebelik boyunca boyut artışı olmadığı ve somatostatin analogları

kullanan bazı vakalarda infantlarda gelişme geriliği olduğu bildirilmiştir (106,107).

Gebelikte serum GH ve IGF-1 düzeylerinin sıkı kontrol altında olması gestasyonel DM ve gestasyonel HT gelişim riskini en aza düşürdüğü bilinmekle birlikte gebelik süresince rutin serum GH ve IGF-1 takibi önerilmez. Bunun yerine özellikle makroadenomu olan gebelerde her trimestırda görme alanı muayenesi yapılması ve görme alanı defekti olan gebelerde kontrastsız MRI ile teyit edilmesi önerilmektedir. Bu hastalarda 1. trimestırdan sonra cerrahi tedavi gündeme gelebilir (105,108). Bu gebelere emzirme önerilmemekle birlikte serum GH düzeyleri normal seyreden ve doğum sonrası erken dönemde acil medikal tedavi gerekmeyen hastalarda emzirme önerilebilir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### 1. Çalışmanın Şekli

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul başkanlığından 9 Mayıs 2017 Tarih ve 2017-7/5 no'lu karar ile izin alınmıştır. Retrospektif olarak 28 hastanın dosyası taranmıştır.

### 2. Hasta Seçimi ve Verilerin toplanması

Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ile Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniklerinde 1 Ocak 2016 ve 28 Nisan 2017 tarihleri arasında takip, tedavisi yapılan ve uyku testi yapılmış 28 akromegali hastasının tanı anında ve tedavi sonrası takiplerindeki biyokimyasal ve hormonal ölçümleri ile birlikte polisomnografi sonuçları incelenmiştir.

Çalışmaya hastanemizde ya da dış merkezde tanı almış, takiplerine hastanemizde devam eden akromegali tanılı 28 hasta alındı. Hastaların dosyası retrospektif olarak tarandı, hasta bilgilerine, hasta dosyaları ve hastane sistemi kullanılarak ulaşıldı. Hastaların dosyaları incelendiğinde akromegali tanısının klinik bulgularından şüphe edilen hastalarda bazal GH ve IGF-1 düzeylerine bakılarak konulduğu ve klinik bulguları ve/veya laboratuvar bulguları ile tanı konulamayan hastalara, OGTT'ye GH yanıtı değerlendirilerek tanı konulduğu görüldü.

Tüm hastaların tıbbi öyküleri ve fizik muayeneleri standardize edilmiş bir form kullanarak değerlendirilmiştir. Tüm hastaların yaşları, sigara ve alkol kullanıp kullanmadıkları, ek hastalıklarının olup olmadığı ve kullandıkları ilaçlar poliklinik başvurusunda oluşturulan bu formlardan ayrıntılı bir şekilde elde edilmiştir.

Çalışmaya aldığımız tüm hastalarda polisomnografi yapıldığı görülmüş ve sonuçları kayıt edilmiştir. Hastaların cerrahi sonrasında veya

medikal tedavi altında iken remisyonda oldukları ve remisyonda oldukları dönemde hastalara polisomnografi yapıldığı görülmüştür. Hastaların polisomnografi yapıldığında boy, kilo, bel çevresi, bel/ kalça oranı, kan basıncı ölçümleri, vücut kitle indeksleri ve biyokimyasal bulgularının yapıldığı görülmüş ve bu bilgiler not edilmiştir.

### **3. Biyokimyasal Değerlendirme**

Poliklinikte akromegali tanısı ile izlenen tüm hastalardan; venöz kan örnekleri ön koldan sabah saat 08.00 ile 10.00 arasında, en az 8 saatlik açlığı takiben alınmıştır. Tüm hastaların bazal GH, IGF-1, tiroid fonksiyonları, prolaktin düzeyi, adrenokortikotropik hormon (ACTH)/kortizol, follikül stimüle edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), estadiol (kadınlarda), total testosteron (erkeklerde) bakılarak akromegali yanında diğer hipofiz fonksiyonları değerlendirilmiştir. Tiroid testlerinin değerlendirilmesiyle hipotiroidi ekarte edilmiştir.

Ayrıca tüm hastalardan çalışılmış olan açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri (TKŞ), açlık insülin değerleri, lipid parametreleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri hasta dosyalarından kaydedilmiştir.

### **4. Radyolojik Değerlendirme**

Hastaların tanı anındaki, operasyon sonrası ve son çekilen sella MR'ları değerlendirilmiştir. Hastaların sella MR çekimleri Uludağ Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı tarafından GE marka cihazlar ile yapılmıştır. MR görüntüleri T1 ağırlıklı SE koronal, sagittal; T2 ağırlıklı FSE koronal, intravenöz paramanyetik kontrast madde (Gadoterik asit) enjeksiyonu sonrası incelenmiş ve yorumlanmıştır. Adenom çapları uzun çap (mm) x kısa çap (mm) olarak kayıt edilmiş. MR'da belirtilen adenom özellikleri kayıt edilmiştir.

## 5. Hesaplamalar ve Formüller

İnsülin direnci HOMA-IR yöntemi ile belirlenmiştir. "HOMA-IR=Açlık Glukoz(mg/dL)XAçlık İnsülin( $\mu$ U/mL)/405" formülünden HOMA-IR $\geq$ 2,5 saptanması hastalarda insülin direnci bulunması olarak kabul edilmiştir.

Oral glukoz tolerans testiinde 75 g ile yapılan oral glukoz yüklemesinden sonra 30 dk'lık aralarla 2 saat süresince GH ölçümü yapılmıştır. Ölçülen GH seviyelerinden en düşük referans değer 1 ng/ml'nin üzerinde ise baskılanma olmadığı kabul edilmiştir.

## 6. Antropometrik Ölçümler

Hastaların vücut ağırlıkları çıplak ayakla, normal giysileri içinde, 8 saatlik açlık sonrasında standart klinik baskülü ile kilogram cinsinden, boyları santimetre cinsinden ölçülüp kaydedildiği görülmüştür.

Ağırlık/boy<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>) formülü ile VKİ hesaplanmıştır. Hastaların bel ve kalça çevresi ölçümleri, 0.6 cm eninde, esnemeyen ancak bükülebilen bir mezura ile cm cinsinden ölçülmüştür. Bel çevresi, ksifoid ile umbilikus arasındaki mesafenin en dar olduğu yerden, yere paralel olarak horizontal planda, hasta ekspiryumda iken; kalça çevresi, büyük trokanter düzeyinden ölçülmüştür ve bel/kalça oranları hesaplanmıştır.

## 7. Polisomnografi

Hastalara Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı'nda uyku laboratuvarında spontan gece uykusu sırasında video monitorizasyon eşliğinde solunum ve yüzeysel bacak EMG kayıtları ile birlikte polisomnografik tetkik yapılmıştır. Kayıtlar 2005 uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması kriterlerine göre aynı Nörolog tarafından değerlendirilmiş, şiddet derecelendirmesi yapılmamıştır.

## 8. İstatistik yöntemi

Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama±standart sapma ile verilmiş olup, iki bağımsız grup arasında karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t-testi, iki bağımlı grubun karşılaştırılmasında ise eşleştirilmiş örneklem t-testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan değişkenler medyan(minimum/maksimum) değerler ile verilmiş olup, iki bağımsız grup arasında karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, iki bağımlı grubun karşılaştırılmasında ise Wilcoxon testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde değerleri (n(%)) ile verilmiş olup, karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 22.0 programında yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $\alpha=0,05$  olarak alınmıştır.

## BULGULAR

Çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ile Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniklerinde 1 Ocak 2016 ve 28 Nisan 2017 tarihleri arasında takip ve tedavisi devam eden ve uyku testi yapılmış 28 akromegali hastasının tanı anında ve tedavi sonrası takiplerindeki son poliklinik vizitinde bakılan biyokimyasal ve hormonal ölçümleri ile birlikte hastalardaki obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) sıklığı retrospektif olarak incelendi. Hastaların genel değerlendirmelerinin yanısıra OSAS'ı olanlar (grup 1) ve olmayanlar (grup 2) olarak ayrılarak değerlendirildi, karşılaştırmaları yapıldı.

Çalışmaya 17 erkek (%60,7), 11 kadın (%39,3) hasta alındı. Hastaların dosyaları incelendiğinde 26 hastaya transsfenoidal cerrahi uygulandığı, 2 hastanın opere olmayıp primer tedavi olarak medikal tedavi aldığı, 5 hastanın transsfenoidal cerrahi sonrasında medikal tedavi gereksinimi olmadığı, opere olan 5 hastanın cerrahi sonrası remisyona girmemesi nedeniyle ikinci kez opere olduğu görüldü. 6 hastanın operasyon sonrasındaki dönemde rezidü ya da nüks sebebiyle radyoterapi aldığı saptandı. 1 hastada Multiple Endokrin Neoplazi Tip-1 (MEN-1), 1 hastada McCune Albright sendromu olduğu görüldü.

Hastalardaki akromegaliye ait klinik bulguların varlığı değerlendirildi. Çalışmadaki hastaların hepsinde frontal çıkıklık ve prognatizm olduğu, 13'ünde(%46,4) ellerde büyüme, 10'unda(%35,7) ayak numarasında büyüme, 10'unda(%35,7) başağrısı olduğu saptandı (**Tablo 4**).

Hastalara polisomnografi incelemesinin hastalık remisyonunda iken yapıldığı görülmüştür. Tüm hastaların polisomnografi sonuçları değerlendirildiğinde 15 hastada (%53,6) OSAS, 5 hastada (%17,8) pozisyonel OSAS, 5 hastada (%17,8) basit horlama olduğu ve 3 hastada (%10,8) uyku bozukluğu olmadığı görüldü.

**Tablo-4:** Akromegali klinik bulgularının çalışmadaki hastalarda dağılımı

Klinik bulgular	Grup 1 (OSAS olanlar) (n:15)	Grup 2 (OSAS olmayanlar) (n:13)
Frontal çıkıklık&	%100 (15)	%100 (13)
Prognatizm&	%100 (15)	%100 (13)
Ellerde büyüme&	%26,6 (4)	%69,2 (9)
Ayakkabı numarasında büyüme&	%20 (3)	%53,8 (7)
Baş ağrısı&	%26,6 (4)	%46,1 (6)
Makroglossi&	%13,3 (2)	%0 (0)
Aşırı terleme&	%0 (0)	%15,3 (2)

Veriler \*ortalama±standart sapma, #medyan (minimum: maksimum) veya &frekans (yüzde) olarak verilmiştir. **OSAS:** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Hastaların tanı aldığı yaş ortalaması 42,85±12,04 yıl olarak bulundu. Polisomnografi yapıldığında OSAS'ı olan grupta yaş ortalamasının 60,93±8,66 yıl; OSAS'ı olmayan grupta yaş ortalamasının 38,69±7,83 yıl olduğu saptandı. OSAS'ı olan hastaların 7'si(%46,7) kadın, 8'i(%53,3) erkekti. Sonuçta OSAS'ı olan ve olmayan olgular arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken OSAS'ı olan hastaların olmayanlara göre daha yaşlı oldukları görüldü. Hastaların 9'u(%32) sigara kullanmakta iken, 5'i(%17) alkol kullanmaktaydı. Sigara kullanan hastaların 3'ü, alkol alan hastaların ise 1'i OSAS'ı olan hasta grubunda idi. Sigara ve alkol kullanan hasta sayılarının düşüklüğü nedeniyle karşılaştırma yapılamadı. OSAS'ı olan grupta 11 hastanın ek hastalığı mevcutken, OSAS'ı olmayan grupta yalnızca 3 hastanın ek hastalığı olduğu görüldü. Hastaların demografik özellikleri **Tablo 5**'te görülmektedir.

Hastaların polisomnografi yapıldığında bakılan boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) incelendi (**Tablo 6**). Hastaların boy ortalaması 170,14±7,82 cm, kilo ortalaması 85,35±10,97 kg, VKİ 29,54±3,41 kg/m<sup>2</sup> olarak bulundu. OSAS'ı olan hastaların daha kilolu olduğu görüldü. OSAS'ı olan ve olmayan olgular arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**Tablo 6**). Hastaların polisomnografi yapıldığında ölçülen bel ve kalça çevresi incelendiğinde de OSAS'ı olan grupta bel çevresi ve bel/kalça oranının



OSAS'ı olmayan gruba göre daha fazla olduğu bulundu. Hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri incelendiğinde OSAS'ı olan grupta kan basınçlarının daha yüksek bulunduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Hastaların antropometrik ölçümleri **Tablo 6**'da görülmektedir.

**Tablo-5:** Hastaların demografik verileri

		<b>Grup 1</b> (OSAS olanlar) (n:15)	<b>Grup 2</b> (OSAS olmayanlar) (n:13)	<b>p</b> <b>değeri</b>
<b>Yaş(yıl)*</b>		60,93±8,66	38,69±7,83	<0,001
<b>Sigara&amp;</b>		%10,7 (3)	%21,4 (6)	
<b>Alkol&amp;</b>		%3,5 (1)	%14,2 (4)	
<b>Cinsiyet&amp;</b>	Kadın	%63,6 (7)	%36,4 (4)	0,638
	Erkek	%47,1 (8)	%52,9 (9)	
<b>Ek hastalık&amp;</b>		%73,3 (11)	%23,0 (3)	

Veriler \*ortalama±standart sapma, #medyan (minimum: maksimum) veya &frekans (yüzde) olarak verilmiştir. **OSAS:** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

**Tablo-6:** Hastaların antropometrik ölçümleri

		<b>Grup 1</b> (OSAS olanlar) (n:15)	<b>Grup 2</b> (OSAS olmayanlar) (n:13)	<b>p</b> <b>değeri</b>
<b>Boy (cm)*</b>		167±6,88	173±7,61	0,026
<b>Kilo (kg)*</b>		86,66±8,27	83,84±13,66	0,508
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)*</b>		31,09±2,92	27,76±3,13	0,007
<b>BÇ (cm)*</b>		101,82±3,41	83,43±4,2	0,012
<b>KÇ (cm)*</b>		97,36±2,12	96,51±2,53	0,490
<b>BKO*</b>		1,06±0,21	0,84±0,13	0,026
<b>SKB (mmHg)#</b>		130(100;150)	110(90;140)	0,013
<b>DKB (mmHg)#</b>		85(65;90)	70(60;80)	0,019

Veriler \*ortalama±standart sapma, #medyan (minimum: maksimum) veya &frekans (yüzde) olarak verilmiştir. **OSAS:** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, **VKİ:** Vücut kitle indeksi, **BÇ:** Bel çevresi, **KÇ:** Kalça çevresi, **BKO:** Bel/kalça oranı, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **DKB:** Diyastolik kan basıncı

Hastaların VKİ'e göre OSAS sıklıkları değerlendirildi. VKİ'leri <25 kg/m<sup>2</sup>, 25-29 kg/m<sup>2</sup>, 30-39 kg/m<sup>2</sup>, >40 kg/m<sup>2</sup> olarak ayrıldı. Buna göre OSAS'ı olan hastaların 5'i(%33,3) fazla kilolu, 10'u(%66,7) obez iken normal vücut ağırlığına sahip ve morbid obez hasta yoktu. OSAS'ı olan ve olmayan grupta VKİ'leri ve dağılımı **Tablo 7**'de görülmektedir.

**Tablo 7:** Hastaların vücut kitle indeksleri

Vücut kitle indeksi	Grup 1 (OSAS olanlar) (n:15)	Grup 2 (OSAS olmayanlar) (n:13)
<25 kg/m <sup>2</sup>	0 (%0)	2 (%15)
25-29 kg/m <sup>2</sup>	5 (%33,3)	9 (%70)
30-39 kg/m <sup>2</sup>	10 (%66,7)	2 (%15)
>40 kg/m <sup>2</sup>	0 (%0)	0 (%0)

**OSAS:** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Hastaların ek hastalıkları değerlendirildiğinde 13(%46,4)'ünde diyabetes mellitus olduğu görüldü. Hastalar OSAS olan ve olmayanlar olarak değerlendirildiğinde OSAS'ı olan 10 hastada (%66,7) diyabetes mellitus olduğu, OSAS'ı olmayan gruptaki 3 hastada (%23,1) diyabetes mellitus olduğu görüldü. OSAS'ı olan ve olmayan grup arasında diyabetes mellitus sıklığı açısından anlamlı fark vardı (**Tablo 8**). OSAS'ı olan grupta diyabetes mellitus daha sık olduğu görüldü. Çalışmadaki hastaların 9'unda(%32,1) hipertansiyon olduğu görüldü. OSAS'ı olan grupta 8 hastada (%53,3) hipertansiyon mevcutken; OSAS'ı olmayan grupta yalnızca 1 hastada (%7,7) hipertansiyon olduğu görüldü. OSAS'ı olan ve olmayan gruplarda hipertansiyon sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**Tablo 8**). Hipertansiyonun OSAS'ı olan grupta belirgin olarak daha sık olduğu görüldü. Çalışmadaki hastaların 2'sinde(%7,1) koroner arter hastalığı olduğu saptandı. OSAS'ı olan grupta 2 hastada (%13,3) koroner arter hastalığı mevcutken OSAS'ı olmayan grupta koroner arter hastalığına sahip hasta bulunmadığı görüldü. Koroner arter hastalığı sıklığı açısından OSAS'ı

olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (**Tablo 8**).

**Tablo-8:** Hastalarda diyabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı sıklığı

		<b>Grup 1</b> (OSAS olanlar) (n:15)	<b>Grup 2</b> (OSAS olmayanlar) (n:13)	<b>p değeri</b>
<b>DM</b>	Var	10 (%66,7)	3 (%23,1)	0,021
	Yok	5 (%33,3)	10 (%76,9)	
<b>HT</b>	Var	8 (%53,3)	1 (%7,7)	0,016
	Yok	7 (%46,7)	12 (%92,3)	
<b>KAH</b>	Var	2 (%13,3)	0 (%0)	0,484
	Yok	13 (%86,7)	13 (%100)	

Veriler \*ortalama±standart sapma, #medyan (minimum: maksimum) veya &frekans (yüzde) olarak verilmiştir. **OSAS:** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, **DM:** Diyabetes mellitus, **HT:** Hipertansiyon, **KAH:** Koroner arter hastalığı

Hastaların tiroid fonksiyonları değerlendirildiğinde 2 hastada primer hipotiroidi, 3 hastada sekonder hipotiroidi olduğu, 8 hastada ise ötiroidik olduğu halde tiroid nodülü olduğu görüldü. Tiroid nodülü olan ötiroid hastaların 5'i OSAS'ı olan gruptayken, 3 hasta OSAS'ı olmayan grupta idi. **Tablo 9**'da çalışmadaki hastaların tiroid hastalıkları gösterilmiştir.

**Tablo-9:** Çalışmadaki hastaların tiroid bozuklukları

	<b>Primer hipotiroidi</b>	<b>Sekonder (santral) hipotiroidi</b>	<b>Nodüler guatr (ötiroidik)</b>
<i>Grup 1</i> (OSAS olanlar) (n:15)	1 (%6,6)	2 (%13,3)	5 (%33,3)
<i>Grup 2</i> (OSAS olmayanlar) (n:13)	1 (%7,6)	1 (%7,6)	3 (%23)

**OSAS:** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Dört hastada operasyondan sonraki dönemde hipopitüitarizm geliştiği ve takiplerinde hormon replasmanı aldıkları görüldü. Hastalardan 3'ünde testosteron preparatı, 1'inde ise glukokortikoid, mineralokortikoid ve tiroid hormon replasmanı verildiği görüldü.

Hastaların tanı anındaki serum GH ve IGF-1 düzeyleri incelendi. OSAS'ı olan grupta serum GH ve IGF-1 düzeyleri 6,90(0,79:41,00) ng/ml ve 782,80±303,93 ng/ml; OSAS'ı olmayan grupta ise serum GH ve IGF-1 düzeyleri 15,0(2,48:41) ng/ml ve 919,30±294,03 ng/ml olarak bulundu (**Tablo 10**). OSAS'ı olan ve olmayan gruplar arasında tanı anında bakılan serum GH düzeyleri açısından anlamlı istatistiksel fark saptanırken, serum IGF-1 düzeyleri açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Akromegalide hipofiz adenomunda prolaktin kosekresyonu da sık görülmekte olup çalışmadaki hastaların tanı anında bakılan serum prolaktin düzeyi OSAS'ı olan grupta ortalama 14,6(6,51:71,64) ng/ml; OSAS'ı olmayan grupta ortalama 23,03(0,60:140,16) ng/ml olarak bulundu. Sonuçta tanı anında bakılan Prolaktin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (**Tablo 10**).

Çalışmaya alınan hastalarda tanı anında bakılan FSH, LH, Estradiol (kadın hastalarda), Total testosteron (erkek hastalarda), tiroid stimüle edici hormon (TSH), serbest T4, ACTH ve kortizol düzeyleri de incelendi ve OSAS'ı olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Tanı anında bakılan hormon profili **Tablo 10**'da görülmektedir.

Çalışmadaki hastalarda polisomnografi yapıldığında OSAS'ı olan grupta GH ve IGF-1 düzeyleri sırasıyla 2,87(0,13;41) ng/ml ve 189,5±145,3 ng/ml; OSAS'ı olmayan grupta 1,3(0,17;10,23) ng/ml ve 173,31±126,36 ng/ml olarak bulundu. Polisomnografi yapıldığında bakılan GH ve IGF-1 düzeyleri arasında her iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. Hastaların polisomnografi yapıldığında bakılan GH ve IGF-1 düzeyleri ve diğer hormon profili **Tablo 11**'de görülmektedir.

**Tablo-10:** Çalışmadaki hastaların tanı anındaki hipofiz hormonlarının değerlendirilmesi

	<b>Grup 1</b> (OSAS olanlar) (n:15)	<b>Grup 2</b> (OSAS olmayanlar) (n:13)	<b>p</b> <b>değeri</b>
GH (ng/ml)#	6,90(0,79:41,00)	15,0(2,48:41)	0,037
IGF-1 (ng/ml)*	782,80±303,93	919,30±294,03	0,240
PRL (ng/ml)#	14,6(6,51:71,64)	23,03(0,60:140,16)	0,363
FSH (mikro IU/ml)#	6,50(2,03:90,80)	3,46(1,53:9,40)	0,065
LH (mikro IU/ml)*	7,01±8,46	2,45±1,50	0,058
Estradiol (pg/ml)*	19,44±13,04	34,50±32,55	0,295
Total testosteron (ng/ml)*	3,53±1,42	3,17±1,62	0,635
TSH (mikro IU/ml)#	0,85(0,15:5,29)	1,27(0,28:2,95)	0,201
sT4 (ng/dl)*	1,05±0,20	0,98±0,11	0,330
ACTH (pg/ml)*	23,99±11,03	36,23±23,83	0,108
Kortizol (mikrogram/dl)*	11,82±4,95	9,30±4,33	0,166

Veriler \*ortalama±standart sapma, #medyan (minimum: maksimum) veya &frekans (yüzde) olarak verilmiştir. **OSAS:** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, **GH:** Growth Hormon, **IGF-1:** Insulin Like Growth Factor-1, **PRL:** Prolaktin, **FSH:** Follikül Stimülan Hormon, **LH:** Luteinize edici Hormon, **TSH:** Tiroid Stimülan Hormon, **sT4:** Serbest Levotiroksin, **ACTH:** Adrenokortikotropik Hormon

**Tablo-11:** OSAS'ı olan ve olmayan akromegali olgularında polisomnografi yapıldığında bakılan hipofiz hormonlarının değerlendirilmesi

	<b>Grup 1</b> (OSAS olanlar) (n:15)	<b>Grup 2</b> (OSAS olmayanlar) (n:13)	<b>p değeri</b>
GH (ng/ml) <sup>#</sup>	2,87(0,13;41)	1,3(0,17;10,23)	0,093
IGF-1 (ng/ml)*	189,5±145,3	173,31±126,36	0,113
PRL (ng/ml) <sup>#</sup>	7,61(0,6;27,94)	8,12(0,6;21,3)	0,136
FSH (mikro IU/ml) <sup>#</sup>	4,18(0,51;69,83)	9,57(0,63;56,2)	0,056
LH (mikro IU/ml)*	5,01±6,13	2,85±0,42	0,051
Estradiol (pg/ml)*	47,54±42,35	24±10,2	0,096
Total testosteron (ng/ml)*	6,10±6,04	4,31±3,26	0,099
TSH (mikro IU/ml) <sup>#</sup>	1,12(0,12;34,35)	1,56(0,15;24)	0,165
sT4 (ng/dl)*	0,94±0,14	1,12±0,12	0,098
ACTH (pg/ml)*	26,26±9,36	26,45±13,46	0,166
Kortizol (mikrogram/dl)*	11,05±5,33	9,6±6,7	0,158

Veriler \*ortalama±standart sapma, #medyan (minimum: maksimum) veya %frekans (yüzde) olarak verilmiştir. **OSAS:** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, **GH:** Growth Hormon, **IGF-1:** Insulin Like Growth Factor-1, **PRL:** Prolaktin, **FSH:** Follikül Stimulan Hormon, **LH:** Luteinize edici Hormon, **TSH:** Tiroid Stimulan Hormon, **sT4:** Serbest Levotiroksin, **ACTH:** Adrenokortikotropik Hormon

OSAS'ı olan ve olmayan gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde polisomnografi yapıldığında bakılan GH, IGF-1 ve Prolaktin düzeylerinde tanı anında bakılan düzeylere göre düşme olduğu ancak OSAS'ı olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmadığı görüldü (**Tablo 12**).

**Tablo-12:** GH, IGF-1 ve Prolaktin için yüzde değişim değerlerinin iki grup arasında karşılaştırılması (yüzde değişim: (ilk-son)/son))

	<b>Grup 1</b> (OSAS olanlar) (n:15)	<b>Grup 2</b> (OSAS olmayanlar) (n:13)	<b>p-değeri</b>
GH	-0,89(-0,99;-0,49)	-0,86(-0,98;0,00)	0,387
IGF-1	-0,78(-0,95;-0,51)	-0,76(-0,89;-0,28)	0,170
Prolaktin	-0,36(-0,99;0,53)	-0,53(-0,99;3,08)	0,586

Veriler Medyan (minimum:maksimum) olarak verilmiştir. **OSAS:** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, **GH:** Growth Hormon, **IGF-1:** Insulin Like Growth Factor-1, **PRL:** Prolaktin

Çalışmaya alınan hastaların polisomnografi yapıldığı sırada ölçülen açlık kan glukozu düzeyi OSAS'ı olan grupta  $131,20 \pm 46,93$  mg/dl; OSAS'ı olmayan grupta  $106,53 \pm 24,35$  mg/dl olarak bulundu. Tokluk kan glukozu ise OSAS'ı olan grupta  $187,20 \pm 86,64$  mg/dl; OSAS'ı olmayan grupta  $122,53 \pm 37,23$  mg/dl olarak bulundu. Gruplar arasında açlık kan glukozu düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken; tokluk kan glukozu düzeyleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. OSAS'ı olan grupta tokluk kan glukozu düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü (**Tablo 13**).

Çalışmadaki hastalarda HbA1c ortalaması OSAS'ı olan grupta  $6,30(5,9:10,8)$  iken; OSAS'ı olmayan grupta  $6,10(5,4:12,1)$  bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ve sonuçta OSAS'ı olan grupta HbA1c'nin daha yüksek olduğu görüldü. Açlık insülin düzeyi OSAS'ı olan grupta ortalama  $4,20(1,40:23,80)$ ; OSAS'ı olmayan grupta  $3,65(2,90:6,90)$  olarak bulundu. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmadı. Hastaların serum açlık glukoz ve insülin değerleri ile HOMA-IR değerleri hesaplandı. OSAS'ı olan grupta HOMA değeri  $1,26(0,32:4,93)$ ; OSAS'ı olmayan grupta  $0,83(0,59:2,1)$  olarak hesaplandı. Sonuçta HOMA-IR değerleri arasında gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı.

Çalışmaya alınan hastaların polisomnografi yapıldığı sırada bakılan üre ve kreatinin değerleri sırasıyla OSAS'ı olan grupta  $30,66 \pm 8,84$  mg/dl ve  $0,84 \pm 0,22$  mg/dl; OSAS'ı olmayan grupta ise  $23,23 \pm 8,53$  mg/dl ve  $0,92 \pm 0,13$  mg/dl olarak bulundu. İki grup arasında üre değerleri açısından anlamlı fark saptanırken, kreatinin değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 13**). OSAS'ı olan grupta AST ve ALT değerleri sırasıyla  $16,33 \pm 4,38$  IU/l ve  $16,89 \pm 6,39$  IU/l; OSAS'ı olmayan grupta ise  $17,84 \pm 6,22$  IU/l ve  $20,32 \pm 7,36$  IU/l olarak bulundu. Gruplar arasında AST ve ALT değerleri açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı (**Tablo 13**).

**Tablo-13:** Hastaların polisomnografi yapıldığında bakılan biyokimyasal tetkikleri

	<b>Grup 1</b> (OSAS olanlar) (n:15)	<b>Grup 2</b> (OSAS olmayanlar) (n:13)	<b>p değeri</b>
Açlık kan glukozu(mg/dl)*	131,20±46,93	106,53±24,35	0,090
Tokluk kan glukozu(mg/dl)*	187,20±86,64	122,53±37,23	0,019
HbA1c(%)#	6,30(5,9:10,8)	6,10(5,4:12,1)	0,022
İnsülin(mikroünite/ml)#	4,20(1,40:23,80)	3,65(2,90:6,90)	0,118
HOMA-IR#	1,26(0,32:4,93)	0,83(0,59:2,1)	0,118
Spot idrarda albümin/kreatinin#	14,0(4,0:460,0)	11,0(4,0:369,0)	0,274
Üre(mg/dl)*	30,66±8,84	23,23±8,53	0,033
Kreatinin(mg/dl)#	0,84±0,22	0,92±0,13	0,930
AST(IU/l)*	16,33±4,38	17,84±6,22	0,459
ALT(IU/l)#	16,89±6,39	20,32±7,36	0,090

Veriler \*ortalama±standart sapma, #medyan (minimum: maksimum) veya &frekans (yüzde) olarak verilmiştir. **OSAS:** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **HOMA-IR:** homeostatic model assessment insulin resistance

Çalışmadaki hastaların polisomnografi yapıldığı sırada ölçülen lipid profilleri incelendi. OSAS'ı olan gruptaki hastalarda total kolesterol düzeyi 177,0(142,0:254,0) (mg/dl), HDL kolesterol düzeyi 41,0(31,0:58,0) (mg/dl), LDL kolesterol düzeyi 111,36±27,41 (mg/dl), trigliserid düzeyi 161,53±59,10 (mg/dl) olarak bulundu. OSAS'ı olmayan gruptaki hastalara bakıldığında total kolesterol düzeyi 182,0(126,0:273,0) (mg/dl), HDL kolesterol düzeyi 40,0(26,0:58,0) (mg/dl), LDL kolesterol düzeyi 124,83±31,83 (mg/dl), LDL kolesterol düzeyi 99,15±38,58 (mg/dl) olarak bulundu. OSAS'ı olan grupta daha yüksek trigliserid düzeyleri olduğu görüldü. Diğer parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların lipid profili **Tablo 14**'te görülmektedir.



**Tablo-14: Çalışmadaki hastaların lipid profili**

	<b>Grup 1</b> (OSAS olanlar) (n:15)	<b>Grup 2</b> (OSAS olmayanlar) (n:13)	<b>p-değeri</b>
Total Kolesterol (mg/dl)#	177,0(142,0:254,0)	182,0(126,0:273,0)	0,751
HDL-K (mg/dl)#	41,0(31,0:58,0)	40,0(26,0:58,0)	0,586
LDL-K (mg/dl)*	111,36±27,41	124,83±31,83	0,240
Trigliserid (mg/dl)*	161,53±59,10	99,15±38,58	0,003

Veriler \*ortalama±standart sapma, #medyan (minimum: maksimum) veya &frekans (yüzde) olarak verilmiştir. **OSAS:** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, **HDL-K:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol, **LDL-K:** Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol

Hastaların tanı anındaki hipofiz adenomu çapları değerlendirildi. Adenomun uzun çapı OSAS'ı olan grupta 10,0(6,0:32,0) mm; OSAS'ı olmayan grupta 12,0(0,0:40,0) mm olarak bulundu. Adenomun kısa çapı OSAS'ı olan grupta 10,0(4,0:16,0) mm iken OSAS'ı olmayan grupta 10,50(0,0:40,0) mm olarak bulundu. OSAS olan ve olmayan grup arasında adenomun uzun ve kısa çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sonuç olarak adenom boyutları açısından gruplar arasında fark olmadığı görüldü. Hastaların polisomnografi yapıldığı dönemde remisyonda oldukları saptanırken, sadece 5 hastada bu dönemde adenom olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılmadı (**Tablo 15**).

**Tablo-15: Hastaların tanı aldığı adenom boyutları**

	<b>Grup 1</b> (OSAS olanlar) (n:15)	<b>Grup 2</b> (OSAS olmayanlar) (n:13)	<b>p-değeri</b>
Tanıdaki pitüiter adenomun uzun çapı (mm)	10,0(6,0:32,0)	12,0(0,0:40,0)	0,170
Tanıdaki pitüiter adenomun kısa çapı (mm)	10,0(4,0:16,0)	10,50(0,0:40,0)	0,088

Veriler \*ortalama±standart sapma, #medyan (minimum: maksimum) veya &frekans (yüzde) olarak verilmiştir. **OSAS:** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Akromegali, uzun süre aşırı GH ve IGF-1 salınımı sonucu gelişen; klinik olarak el ve ayaklarda büyüme, frontal belirginleşme, kaba yüz görünümü, kalın dudaklar, prognatizm, geniş burun köprüsü, dişlerde maloklüzyon ile prezente olan multisistemik, endokrinolojik bir bozukluktur. GH/IGF-1 yüksekliği sonucunda bağ dokusu, kıkırdak doku, kemik, iç organlar, epitel dokusu ve deri gibi birçok dokunun büyümesi gibi somatik etkilerin yanında, nitrojen tutulumu, insülin antagonizması ve lipoliz gibi metabolik etkiler de meydana gelmektedir. Sonuçta akromegali tanılı hastaların büyük bir kısmında insülin direnci geliştiği bilinmektedir. Özellikle kötü kontrollü akromegali hastalarında insülin direnci gelişirken, bu durumun uyku apne sendromunun gelişimine katkıda bulunduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Uyku apne sendromu gelişiminde insülin direncine ek olarak yumuşak damakta, larinks ve farinkste yumuşak doku büyümesi ve makroglossinin de katkısı olduğu bilinmektedir.

Akromegali genellikle sporadik olarak GH salgılayan hipofizer kaynaklı adenomlardan kaynaklanmaktadır. Hastalığın başlangıç yaşı ortalama 40-45 yıl olup kadın ve erkek cinsiyette eşit oranda görülmektedir. Colao A. ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı bir çalışmada ortalama tanı yaşı 45 yıl, yıllık insidansının milyonda 40-90 arası olduğu, kadın ve erkek cinsiyette eşit oranda görüldüğü belirtilmiştir (2). 2017 de Lavrentaki A. ve arkadaşlarının yaptığı epidemiyolojik bir çalışmada prevalansının 100.000'de 2,8 ile 13,7 arasında, ortalama tanı yaşının 40,5 ile 47 yıl arasında olduğu belirtilmiştir. Bizim hastalarımızın yaş ortalaması  $42,85 \pm 12,04$  yıl olup literatür ile benzerdir.

Hastalığın ortaya çıkması ile tanı arasında 8-10 yıl arası bir süre olduğu düşünülmektedir, ancak son zamanlarda hekim ve hasta farkındalığı nedeniyle bu sürenin 5-6 yıla düştüğünü belirten çalışmalar mevcuttur. Tanıdaki gecikmeye bağlı hastaların diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler ve respiratuvar bozukluklar gibi ciddi klinik durumlarla prezante olması

morbidite ve mortaliteyi belirgin şekilde arttırmaktadır. Bu nedenle hastalığın erken tanısı son derece önemlidir. Bu amaçla Prencipe N. ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada akromegali tanılı 194, GH sekresyonu yapmayan pitüiter adenomlu 243 hasta çalışmaya dâhil edilmiş. Akromegali hastalarında tip 2 diyabet/sekonder diyabet, aşırı terleme, tiroid bezinde büyüme, kolorektal polipler, diş aralıklarında açılma ve karpal tünel sendromu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha sık bulunmuştur. Bu sonuçlara dayanarak bu parametreler ile oluşturulan ve ACROSCORE olarak tanımlanan bir skorlama sistemi oluşturulmuştur. Bu skorlama sisteminde tip 2 diyabet varlığı 1 puan, aşırı terleme 2 puan, tiroid bezinde büyüme 3 puan, karpal tünel sendromu 1 puan, diş aralıklarında açılma 4 puan, kolorektal polipler 3 puan olarak belirlenmiştir. 0 puan alan hastada akromegali dışlanmaktayken, 1-5 puan arası gri zon olarak belirlenmiş, 5 ve üzeri puan alan hastalarda da akromegali şüphesi olması gerektiği belirtilmiştir. Bu skorlama GH salgılayan ve GH salgılamayan adenomların ayırıcı tanısında kullanmak amaçlı oluşturulmuş olup normal olgularla akromegali olgularını ayırmak ve erken tanı koymak amaçlı daha fazla doğrulamaya ihtiyaç duymaktadır (109). Bizim çalışmamızdaki hastaların tanı anındaki klinik bulgularını değerlendirdiğimizde hastalarımızın hepsinde frontal çıkıklık ve prognatizm olduğu, 13'ünde(%46,4) ellerde büyüme, 10'unda(%35,7) ayak numarasında büyüme, 10'unda(%35,7) başağrısı olduğu görüldü. Hastalarımızın klinik bulgularının belirgin olması nedeniyle, hastaların klinik bulguların başlangıç zamanlarını net olarak söyleyememeleri nedeniyle tanı gecikmesinin uzun olduğu düşünüldü. Bu nedenle ACROSCORE gibi bazı değerlendirme araçlarının hem hastaların hemde hekimlerin farkındalığı arttırmaları ve erken tanıya katkıda bulunabilecekleri için daha yaygın kullanılması önem arz etmektedir.

Akromegali klinik bulguları olan hastalarda ilk bakılması gereken serum IGF-1 düzeyidir. Serum IGF-1 düzeyi ülkemizin yaş ve cinsiyet göz önüne alınarak hazırlanmış yüzde eğrilerine göre değerlendirilmelidir. Malnutrisyon, karaciğer ve böbrek yetersizliği, hipotiroidi, oral östrojen preparatı kullanımı ve kötü kontrollü tip 2 diyabet gibi durumlarda yanlış

pozitiflik ya da negatiflik görülebilmektedir. Bu hastalarda serum IGF-1 düzeyleri yanıltıcı olabilir, bu nedenle klinik şüphenin devamı durumunda glukoz yüklemesi sonrasında serum GH düzeyleri ölçülmelidir. Bazal GH ölçümü tanıda önerilmese de IGF-1 düzeylerinin yüksekliği ile birlikte bazal GH düzeyinin yüksek olmasıda akromegali tanısını düşündüren önemli bir bulgudur. Hastalarımız değerlendirildiğinde tanı anında tüm hastalarımızın IGF-1 ve bazal GH düzeylerinin yüksek olduğu görüldü. Hastalarımızın polisomnografi esnasında remisyonda oldukları ve bu nedenle de GH/IGF-1 düzeylerinin gruplar arasında benzer olduğu görüldü.

Akromegali; hiperinsülinizm, insülin direnci, aşikar diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı ile birliktelik göstermektedir. Bazı hastalarda hipertrigliseridemi ve hiperkalsiüri de görülebilmektedir. Özellikle kontrol altında olmayan akromegali hastalarında metabolik bozuklukların daha fazla olduğu bilinmektedir. Alexopoulou O ve arkadaşlarının 2013'te yaptıkları bir çalışmada 148 akromegali tanılı hastanın oral glukoz tolerans testine bakılmış, 48 hastada diyabetes mellitus, 39 hastada bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olduğu saptanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada da 13 hastada (%46,4) diyabetes mellitus olduğu görüldü. Davi MV ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada akromegali tanılı 36 hasta çalışmaya alınmış ve bu hastalarda özellikle biyokimyasal kontrol sağlanamayan akromegali tanılı hastalarda bozulmuş glukoz toleransı veya diyabetes mellitus görülme sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir (11).

Akromegali tanılı hastalarda diyabet gibi insülin direncinin de normal popülasyona göre daha sık bulunduğu daha önce çok sayıda çalışmada gösterilmiş olup bizim çalışmamızda da bu açıdan hastaların HOMA-IR değerleri hesaplanarak insülin direncine bakılmıştır. OSAS'ı olan hasta grubunda HOMA-IR değeri 1,26(0,32;4,93); OSAS'ı olmayan grupta ise 0,83(0,59;2,1) olarak hesaplandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Akromegali hastalarında %40-50 oranında OSAS görüldüğü pek çok çalışmada gösterilmiştir. Kraniofasyal deformiteler, makroglossi, farinks ve larinkteki yumuşak doku genişlemesi sonucunda OSAS geliştiği

bilinmektedir. Bunlara ek olarak akromegali hastalarında obezite, GH yüksekliğinin derecesi, hastalık süresi, yaşlılık ve erkek cinsiyet de OSAS gelişimini kolaylaştıran faktörler arasında sayılmaktadır. Daha nadir olarak bozulmuş solunum kontrolü sonucu santral uyku apne sendromu da görülebilmektedir. Davi MV ve arkadaşlarının 2008'de yaptığı bir çalışmada 36 akromegali tanılı (18 hasta biyokimyasal olarak kontrol altında iken 18 hasta biyokimyasal olarak aktif) hastada uyku apne sendromu sıklığına ve bunun metabolik parametreler ile ilişkisi incelenmiştir. Biyokimyasal açıdan aktif olan akromegali hastalarının bulunduğu grupta %56; diğer grupta %39 oranında uyku apne sendromu olduğu bulunmuştur (11). Aynı çalışmada bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet sıklığının uyku apne sendromu olan ve biyokimyasal açıdan kontrol altında olmayan akromegali hastalarında daha sık görüldüğü de gösterilmiştir. 28 akromegali tanılı hastayı değerlendirdiğimiz çalışmamızda da 15 hastada (%53,6) OSAS olduğu gösterilmiş olup bu konuda yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Yine literatür ile benzer şekilde çalışmamızdaki diyabetes mellitus tanılı 13 hastanın 10'u(%76,9) OSAS olan grupta olup akromegali tanılı hastalarda OSAS'ın diyabetes mellitus gelişiminde risk taşıdığı gösterilmiştir.

Akromegali hastalarında OSAS ile biyokimyasal aktiviteyi değerlendiren Kashine S ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada polisomnografi yapılan akromegali hastalarının direkt röntgenogramda ölçülen yumuşak damak uzunluğunun hastanın boyuna oranının apne/hipopne indeksi ile korele olduğu ancak serum GH-IGF-1 düzeyleri ile ilişkisiz olduğu gösterilmiştir (110). Bununla birlikte OSAS sıklığının hastalık süresi, vücut kitle indeksi, bel çevresi ile doğru orantılı olduğu bulunmuştur (110). Çalışmamızdaki hastalarda da bu çalışma ile benzer şekilde OSAS'ı olan hasta grubunda vücut kitle indeksinin, bel çevresinin ve bel/kalça oranının daha fazla olduğu gösterildi. Yine bu çalışma ile benzer şekilde OSAS varlığının serum GH/IGF-1 düzeyleri ile ilişkisiz olduğu gösterildi. Bunun nedeni de polisomnografi yapıldığı dönemde hastaların remisyonda olmaları ve biyokimyasal parametrelerinin normal olması idi.

Frontal çıkıklık ve prognatizm tüm hastalarda mevcutken tanı anında makroglossi nedeniyle başvuran 2 hastada OSAS olduğu görülmüştür. Akromegali hastalarında OSAS varlığı aynı zamanda artmış kardiyovasküler risk ve mortalite ile direkt ilişkilidir. Bu nedenle hastalarda OSAS'ın erken tanınması ve risk faktörlerinin belirlenmesi önem arz etmektedir.

Kardiyovasküler bozulukların akromegali hastalarında mortalite ve morbiditeyi arttırdığı bilinmektedir ve özellikle kontrol altında olmayan akromegali hastalarında kardiyovasküler sorunların daha sık görüldüğüne dair çok sayıda çalışma mevcuttur. GH/IGF-1 düzeyleri yüksek seyreden, OSAS'ı ve obezitesi olan hastalarda biventriküler hipertrofi başta olmak üzere birçok kardiyovasküler bozukluğun görülme riskinin daha fazla olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (2). Bizim çalışmamızda 2 hastada (%7,1) koroner arter hastalığı ve 9 hastada (%32,1) hipertansiyon mevcuttu. Hastalarımız asemptomatik olduklarından ekokardiyografik değerlendirme yapılmamış, bu nedenle kardiyomiopati, sol ventrikül hipertrofisi ve diastolik disfonksiyon hakkında bir sonuç elde edilememiştir.

Akromegalide lipid bozuklukları içinde en sık olarak hipertrigliseridemi görülmektedir. Hipertrigliseridemi gelişiminde GH'a bağlı lipoprotein lipaz aktivitesinin baskılanması rol oynamaktadır. LDL yüksekliğinin ise insülin direnci sonucunda gelişebileceği belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda HDL, LDL ve total kolesterol düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmazken OSAS'ı olan grupta trigliserid düzeyleri daha yüksek bulundu. Trigliserid yüksekliği OSAS ile ilişkili düşünüldü. Rochette C. ve arkadaşlarının 2017 de 130 akromegali hastasını dahil ettiği ve akromegali tedavisi sonucunda metabolik parametrelerdeki değişimin incelendiği bir çalışmada akromegali tedavisi ile biyokimyasal kontrol sağlanan hastalarda tanı anındakine benzer şekilde trigliserid yüksekliğinin devam ettiği gösterilmiştir.

Akromegali tedavisinde primer tedavi cerrahidir. Bu çalışmada değerlendirilen 28 akromegali tanılı hastanın içerisinde 26 hastaya transsfenoidal cerrahi uygulandığı, 5 hastanın transsfenoidal cerrahi sonrasında medikal tedavi gereksinimi olmadığı, 2 hastanın opere olmayıp

primer tedavi olarak medikal tedavi aldığı, opere olan 5 hastanın cerrahi sonrası remisyona girmemesi nedeniyle ikinci kez opere olduğu, 6 hastanın ise operasyon sonrasında nüks ya da rezidü nedeniyle radyoterapi aldığı görüldü. Opere olmayan hastalardan birinin kardiyovasküler hastalığı nedeniyle operasyona uygun bulunmadığı; diğer hastanın da parasellar uzanımı olan adenomu olması nedeniyle operasyondan vazgeçilip primer tedavi olarak medikal tedavi verildiği saptandı. Parasellar uzanımı olan hastalarda çoğu zaman total rezeksiyon mümkün olmadığından debulking cerrahi önerilmekte olup sonrasında verilecek olan medikal tedavinin başarı şansını belirgin derecede arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Karavitaki N ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada makroadenomu olan 26 akromegali tanılı hasta değerlendirilmiş, bu hastalarda 16 haftalık lanreotid tedavisi sonrasında biyokimyasal ölçümleri yapılmış. Aynı hasta grubunda operasyon gerçekleştirildikten sonra tekrar 16 hafta süreyle lanreotid verilerek serum GH ve IGF-1 düzeyleri incelenmiş ve sonuçta debulking yapıldıktan sonra bakılan GH düzeylerindeki düzelmelerin %31'den %69'a; IGF-1 düzeylerindeki düzelmelerin ise %42'den 89'a yükseldiği görülmüştür (111). Sze L. Ve arkadaşlarının 2007'de yapmış olduğu 13 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 6 hastada tanı anında OSAS olduğu ve transsfenoidal cerrahiden sonra bu hastaların tamamında GH/IGF-1 düzeylerine bakılmaksızın OSAS'ın düzeldiği görülmüştür. Ip MS ve arkadaşlarının 2001'de yapmış oldukları bir çalışmada da primer tedavi olarak cerrahi ya da radyoterapi aldıktan sonra remisyona girmeyen 14 hastanın oktreotid tedavisi sonrası biyokimyasal parametrelerindeki ve OSAS'taki düzelmeler arasındaki ilişki karşılaştırılmış. Çalışmaya dahil edilen 14 hastanın OSAS tanısı olup çalışmanın başında yapılan polisomnografilerinde Apne-Hipopne İndeksi 5 ve üzeri olarak bulunmuş. Bu hastalara 6 ay boyunca 4 haftada bir parenteral 20-30 mg oktreotid tedavisi verildikten sonra GH/IGF-1 düzeyleri ile beraber tekrar polisomnografileri yapılmış. Sonuçta GH/IGF-1 düzeylerinde düzelmeler sağlanan olgularda OSAS'ta düzelmeler olduğu gösterilmiş. Bizim çalışmamızdaki hastalarda tanı anında polisomnografi yapılmadığından medikal ve/veya cerrahi tedavinin OSAS üzerine etkisi gösterilememiştir.

Sonuç olarak; akromegali hastalığı insülin direnci, uyku bozuklukları ve kardiyovasküler bozukluklar başta olmak üzere çok sayıda komorbiditeye sahip olan ve erken tanısı önem arz eden bir hastalıktır. Akromegali hastalarında OSAS varlığının insülin direnci, obezite ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi ile ilişkili olduğu bugün için kabul gören bir gerçektir. Bu çalışmadaki amacımız merkezimizde takipli akromegali hastalarında uyku apne sendromu sıklığını ve metabolik bozukluklarla ilişkisini göstermek idi. Çalışmamızda akromegali hastalarımızın yaklaşık yarısında OSAS olduğu görüldü. OSAS'ı olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında, OSAS'ı olan hastaların daha obez oldukları, santral obezitetlerinin olduğu görüldü. OSAS'ı olan hastalarda diyabet sıklığının daha fazla olduğu, hipertgliseridemilerinin belirgin olduğu saptandı. Çalışmamızda da görüldüğü gibi OSAS akromegali hastalarında sık görülen, glukoz ve lipid metbolizmasını olumsuz etkileyen bir durumdur. Akromegali hastalarında glukoz ve lipid metabolizma bozuklukları sık görülmekte ve OSAS'ın olması bu bozuklukların görülme ihtimalini ağırlaştırılmaktadır. Akromegali hastalarında metabolik bozukluklarla birlikte OSAS varlığının değerlendirilmesi hastaların kardiyovasküler hastalıklardan korunmasına, morbidite ve mortalitenin azalmasına katkıda bulunacaktır.



## KAYNAKLAR

1. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 2006;355(24):2558–73.
2. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004;25(1):102–52.
3. Ho Y, Liebhaber SA, Cooke NE. Activation of the human GH gene cluster: roles for targeted chromatin modification. *Trends Endocrinol Metab TEM* 2004;15(1):40–5.
4. Hartman ML, Veldhuis JD, Thorner MO. Normal control of growth hormone secretion. *Horm Res* 1993;40(1–3):37–47.
5. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine (Baltimore)* 1994;73(5):233–40.
6. Wass JA, Cudworth AG, Bottazzo GF, Woodrow JC, Besser GM. An assessment of glucose intolerance in acromegaly and its response to medical treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980;12(1):53–9.
7. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, et al. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(10):3779–85.
8. Mestron A, Webb SM, Astorga R, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol* 2004;151(4):439–46.
9. Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. *Ann Intern Med* 1991;115(7):527–32.
10. Rosenow F, Reuter S, Deuss U, et al. Sleep apnoea in treated acromegaly: relative frequency and predisposing factors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45(5):563–9.
11. Davi' MV, Dalle Carbonare L, Giustina A, et al. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *Eur J Endocrinol* 2008;159(5):533–40.
12. Roemmler J, Gutt B, Fischer R, et al. Elevated incidence of sleep apnoea in acromegaly-correlation to disease activity. *Sleep Breath Schlaf Atm* 2012;16(4):1247–53.
13. Minuto F, Resmini E, Boschetti M, et al. Assessment of disease activity in acromegaly by means of a single blood sample: comparison of the 120th minute postglucose value with spontaneous GH secretion and with the IGF system. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61(1):138–44.
14. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(11):3933–51.

15. Feenstra J, de Herder W, ten Have S, et al. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *The Lancet* 2005;365(9471):1644–6.
16. Jenkins D, O'Brien I, Johnson A, Shakespear R, Sheppard MC, Stewart PM. The Birmingham pituitary database: auditing the outcome of the treatment of acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43(5):517–22.
17. Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M. Surgical management of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21(3):669–92.
18. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurosurg* 1998;89(3):353–8.
19. Ross DA, Wilson CB. Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients. *J Neurosurg* 1988;68(6):854–67.
20. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, et al. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(9):4054–8.
21. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21(3):597–614.
22. Baum H, Lüdecke DK, Herrmann HD. Carpal tunnel syndrome and acromegaly. *Acta Neurochir (Wien)* 1986;83(1–2):54–5.
23. Landis CA, Masters SB, Spada A, Pace AM, Bourne HR, Vallar L. GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. *Nature* 1989;340(6236):692–6.
24. Hayward BE, Barlier A, Korbonits M, et al. Imprinting of the G(s)alpha gene *GNAS1* in the pathogenesis of acromegaly. *J Clin Invest* 2001;107(6):R31–36.
25. Vallar L, Spada A, Giannattasio G. Altered Gs and adenylate cyclase activity in human GH-secreting pituitary adenomas. *Nature* 1987;330(6148):566–8.
26. Donangelo I, Marcos HP, Araújo PB, et al. Expression of retinoblastoma protein in human growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Endocr Pathol* 2005;16(1):53–62.
27. Kiseljak-Vassiliades K, Xu M, Mills T, et al. Differential Somatostatin Receptor (SSTR) 1-5 Expression and Downstream Effectors in Histologic Subtypes of Growth Hormone Pituitary Tumors. *Mol Cell Endocrinol* 2015;417:73–83.
28. Gadelha MR, Prezant TR, Une KN, et al. Loss of heterozygosity on chromosome 11q13 in two families with acromegaly/gigantism is independent of mutations of the multiple endocrine neoplasia type I gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(1):249–56.
29. Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein (AIP) Gene Mutations in Acromegaly - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2018 Jan 26]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01902420>
30. Medline ® Abstract for Reference 12 of “Causes and clinical manifestations of acromegaly” - UpToDate [Internet]. [cited 2017 Jun 7]; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/causes-and-clinical-manifestations-of-acromegaly/abstract/12>

31. Jenkins PJ, Sohaib SA, Akker S, et al. The pathology of median neuropathy in acromegaly. *Ann Intern Med* 2000;133(3):197–201.
32. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, et al. Menstrual irregularity in women with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(8):2731–5.
33. Dons RF, Rosselet P, Pastakia B, Doppman J, Gorden P. Arthropathy in acromegalic patients before and after treatment: a long-term follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;28(5):515–24.
34. Colao A, Marzullo P, Vallone G, et al. Reversibility of joint thickening in acromegalic patients: an ultrasonography study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(6):2121–5.
35. Podgorski M, Robinson B, Weissberger A, Stiel J, Wang S, Brooks PM. Articular manifestations of acromegaly. *Aust N Z J Med* 1988;18(1):28–35.
36. White HD, Ahmad AM, Durham BH, et al. Effect of active acromegaly and its treatment on parathyroid circadian rhythmicity and parathyroid target-organ sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(3):913–9.
37. Goiter and Impairment of Thyroid Function in Acromegalic Patients: Basal Evaluation and Follow-Up [Internet]. *PubMed J.* [cited 2017 Jun 8]; Available from: <https://ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/10871160/>
38. Damjanovic SS, Neskovic AN, Petakov MS, et al. High output heart failure in patients with newly diagnosed acromegaly. *Am J Med* 2002;112(8):610–6.
39. Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socin H, et al. Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5308–13.
40. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41(1):95–102.
41. López-Velasco R, Escobar-Morreale HF, Vega B, et al. Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardopathy or consequence of systemic hypertension? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(4):1047–53.
42. Vitale G, Pivonello R, Lombardi G, Colao A. Cardiovascular complications in acromegaly. *Minerva Endocrinol* 2004;29(3):77–88.
43. Vitale G, Pivonello R, Lombardi G, Colao A. Cardiac abnormalities in acromegaly. Pathophysiology and implications for management. *Treat Endocrinol* 2004;3(5):309–18.
44. Vitale G, Pivonello R, Galderisi M, et al. Cardiovascular Complications in Acromegaly: Methods of Assessment. *Pituitary* 2001;4(4):251–7.
45. Chanson P, Timsit J, Masquet C, et al. Cardiovascular effects of the somatostatin analog octreotide in acromegaly. *Ann Intern Med* 1990;113(12):921–5.
46. Merola B, Cittadini A, Colao A, et al. Chronic treatment with the somatostatin analog octreotide improves cardiac abnormalities in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(3):790–3.
47. Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea ML, et al. Marked improvement in cardiovascular function after successful transsphenoidal surgery in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55(3):307–13.

48. Trotman-Dickenson B, Weetman AP, Hughes JM. Upper airflow obstruction and pulmonary function in acromegaly: relationship to disease activity. *Q J Med* 1991;79(290):527–38.
49. Luboshitzky R, Barzilai D. Hypoxemia and pulmonary function in acromegaly. *Am Rev Respir Dis* 1980;121(3):471–5.
50. Kamenicky P, Viengchareun S, Blanchard A, et al. Epithelial sodium channel is a key mediator of growth hormone-induced sodium retention in acromegaly. *Endocrinology* 2008;149(7):3294–305.
51. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LFS, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary* 2017;20(1):46–62.
52. Møller N, Jørgensen JOL. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev* 2009;30(2):152–77.
53. Karlander S, Vranić M, Efendić S. Increased glucose turnover and glucose cycling in acromegalic patients with normal glucose tolerance. *Diabetologia* 1986;29(11):778–83.
54. Kasayama S, Otsuki M, Takagi M, et al. Impaired  $\beta$ -cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52(5):549–55.
55. Møller N, Schmitz O, Jørgensen JO, et al. Basal- and insulin-stimulated substrate metabolism in patients with active acromegaly before and after adenomectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74(5):1012–9.
56. Reid TJ, Jin Z, Shen W, et al. IGF-1 levels across the spectrum of normal to elevated in acromegaly: relationship to insulin sensitivity, markers of cardiovascular risk and body composition. *Pituitary* 2015;18(6):808–19.
57. Niculescu D, Purice M, Coculescu M. Insulin-like growth factor-I correlates more closely than growth hormone with insulin resistance and glucose intolerance in patients with acromegaly. *Pituitary* 2013;16(2):168–74.
58. Renehan AG, Shalet SM. Acromegaly and colorectal cancer: risk assessment should be based on population-based studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1909; author reply 1909.
59. Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, et al. Colonoscopic Screening and Follow-Up in Patients with Acromegaly: A Multicenter Study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):84–90.
60. Cats A, Dullaart RP, Kleibeuker JH, et al. Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly. *Cancer Res* 1996;56(3):523–6.
61. Bogazzi F, Ultimieri F, Raggi F, et al. Changes in the expression of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene in the colonic polyps and colonic mucosa of acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3938–42.
62. Popovic V, Damjanovic S, Micic D, et al. Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The Pituitary Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49(4):441–5.

63. Jenkins PJ. Acromegaly and Cancer. *Horm Res Paediatr* 2004;62(Suppl. 1):108–15.
64. Loeper S, Ezzat S. Acromegaly: Re-thinking the cancer risk. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9(1):41–58.
65. Colao A, Marzullo P, Ferone D, et al. Prostatic hyperplasia: an unknown feature of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(3):775–9.
66. Gullu BE, Celik O, Gazioglu N, Kadioglu P. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary* 2010;13(3):242–8.
67. Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S. Pituitary tumor registry: a novel clinical resource. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1):168–74.
68. Williams G, Ball JA, Lawson RA, Joplin GF, Bloom SR, Maskill MR. Analgesic effect of somatostatin analogue (octreotide) in headache associated with pituitary tumours. *Br Med J Clin Res Ed* 1987;295(6592):247–8.
69. Becker KL. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
70. Chapman IM, Hartman ML, Straume M, Johnson ML, Veldhuis JD, Thorner MO. Enhanced sensitivity growth hormone (GH) chemiluminescence assay reveals lower postglucose nadir GH concentrations in men than women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(6):1312–9.
71. Ribeiro-Oliveira A, Barkan A. The changing face of acromegaly--advances in diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8(10):605–11.
72. Swearingen B, Barker FG, Katznelson L, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(10):3419–26.
73. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(10):3411–8.
74. Kreutzer J, Vance ML, Lopes MB, Laws ER. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(9):4072–7.
75. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2009;119(11):3189–202.
76. Cozzi R, Montini M, Attanasio R, et al. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1397–403.
77. Reubi JC, Landolt AM. The growth hormone responses to octreotide in acromegaly correlate with adenoma somatostatin receptor status. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68(4):844–50.
78. Melmed S, Kleinberg D. Anterior Pituitary. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polnsky KS, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p.177-279.

79. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med* 1996;334(4):246–54.
80. Taboada GF, Luque RM, Neto LV, et al. Quantitative analysis of somatostatin receptor subtypes (1-5) gene expression levels in somatotropinomas and correlation to in vivo hormonal and tumor volume responses to treatment with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol* 2008;158(3):295–303.
81. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(8):4465–73.
82. Melmed S, Sternberg R, Cook D, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:440510.
83. Caron P, Beckers A, Cullen DR, et al. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide Autogel) in the management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(1):99–104.
84. Colao A, Bronstein MD, Freda P, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(3):791–9.
85. Larkin S, Reddy R, Karavitaki N, Cudlip S, Wass J, Ansorge O. Granulation pattern, but not GSP or GHR mutation, is associated with clinical characteristics in somatostatin-naive patients with somatotroph adenomas. *Eur J Endocrinol* 2013;168(4):491–9.
86. Kiseljick-Vassiliades K, Shafi S, Kerr JM, Phang TL, Kleinschmidt-DeMasters BK, Wierman ME. Clinical implications of growth hormone-secreting tumor subtypes. *Endocrine* 2012;42(1):18–28.
87. Heck A, Ringstad G, Fougner SL, et al. Intensity of pituitary adenoma on T2-weighted magnetic resonance imaging predicts the response to octreotide treatment in newly diagnosed acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77(1):72–8.
88. Freda PU. How effective are current therapies for acromegaly? *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc* 2003;13 Suppl A:S144-151.
89. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(5):1327–35.
90. Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC, Trainer PJ. Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly. *Endocr Rev* 2002;23(5):623–46.
91. Pradhananga S, Wilkinson I, Ross RJM. Pegvisomant: structure and function. *J Mol Endocrinol* 2002;29(1):11–4.
92. Parkinson C, Burman P, Messig M, Trainer PJ. Gender, body weight, disease activity, and previous radiotherapy influence the response to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(1):190–5.
93. Bonert VS, Kennedy L, Petersenn S, Barkan A, Carmichael J, Melmed S. Lipodystrophy in patients with acromegaly receiving pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(9):3515–8.
94. van der Lely AJ, Biller BMK, Brue T, et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(5):1589–97.

95. Madsen M, Poulsen PL, Orskov H, Møller N, Jørgensen JOL. Cotreatment with pegvisomant and a somatostatin analog (SA) in SA-responsive acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(8):2405–13.
96. Trainer PJ, Ezzat S, D'Souza GA, Layton G, Strasburger CJ. A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71(4):549–57.
97. De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278943/>
98. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, et al. Mortality in Patients with Pituitary Disease. *Endocr Rev* 2010;31(3):301–42.
99. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(1):61–7.
100. Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Reunanen A, et al. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(7):4081–6.
101. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(4):1613–7.
102. Valassi E. Acromegaly and pregnancy. *Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr* 2013;60(1):1–3.
103. Laway BA. Pregnancy in acromegaly. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015;6(6):267–72.
104. Leung K-C, Johannsson G, Leong GM, Ho KKY. Estrogen regulation of growth hormone action. *Endocr Rev* 2004;25(5):693–721.
105. Caron P. Acromegaly and pregnancy. *Ann Endocrinol* 2011;72(4):282–6.
106. Caron P, Broussaud S, Bertherat J, et al. Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(10):4680–7.
107. Cheng S, Grasso L, Martinez-Orozco JA, et al. Pregnancy in acromegaly: experience from two referral centers and systematic review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76(2):264–71.
108. Laway BA, Mir SA. Pregnancy and pituitary disorders: Challenges in diagnosis and management. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17(6):996–1004.
109. Prencipe N, Floriani I, Guaraldi F, et al. ACROSCORE: a new and simple tool for the diagnosis of acromegaly, a rare and underdiagnosed disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84(3):380–5.
110. Kashine S, Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Characteristics of sleep-disordered breathing in Japanese patients with acromegaly. *Endocr J* 2012;59(1):31–8.

111. Karavitaki N, Turner HE, Adams CBT, et al. Surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by lanreotide. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68(6):970–5.





## TEŞEKKÜR

Bu tezi hazırlamamda destek ve anlayışını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Özen Öz Gül'e saygı ve teşekkürü borç bilirim. Ayrıca asistanlığım süresince desteklerini esirgemeyen ve emeği geçen bölümümdeki tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her döneminde benim için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, maddî ve manevî desteklerini esirgemeyen sevgili annem Müberra Biçer'e, babam Ramiz Biçer'e, abilerim Ömer Biçer'e ve Yılmaz Biçer'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan ve beni yalnız bırakmayan sevgili nişanım Dr. Şerif Hamitoğlu'na teşekkür ederim.

Asistanlık hayatına beraber adım attığım, her zaman kardeşim gibi yanımda olan, desteğini ve iyiliğini üzerimden esirgemeyen canım dostum Dr. S. Tuğçe Güvenir'e teşekkür ederim.

İstatistiksel değerlendirme ve tezimin yapımı sırasındaki yardımları için Dr. Nermin Şen'e, Dr. Hikmet Öztop'a, Dr. Ahmet Bilgehan Şahin'e ve Dr. Ş. Zelal Şahin Tırnova'ya teşekkür ederim.

Eğitimim esnasında birlikte çalıştığım uzman ve asistan arkadaşlarıma ve poliklinik ve kliniklerimizin tüm personeline teşekkür ederim.

Dr. Buket Biçer

2018

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı-Soyadı:** Buket Biçer

**Doğum Tarihi ve Yeri:** 13.11.1990 KONYA

**Görev Yeri ve Akademik Ünvanı:**

UÜTF, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Araştırma Görevlisi

**Mezun Olduğu Üniversite/Fakülte ve Mezuniyet Tarihi:**

Lisans/Yüksek Lisans: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi 2007-2013

Doktora: Uludağ Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları Uzmanlığı 2013-2018