



**T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**AKROMEGALİ HASTALARINDA KANSER
PREVALANSI VE KANSER TARAMASI İLE
MALİGN VE PREMALİGN LEZYONLARLA
İLİŞKİLİ DEĞİŞKENLERİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Gülsüm YÜZBAŞIOĞLU MİRZA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Temmuz 2023
İSTANBUL**



**T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**AKROMEĞALİ HASTALARINDA KANSER
PREVALANSI VE KANSER TARAMASI İLE
MALİGN VE PREMALİGN LEZYONLARLA
İLİŞKİLİ DEĞİŞKENLERİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Gülsüm YÜZBAŞIOĞLU MİRZA

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet SARGIN
Doç. Dr. Mümtaz TAKIR**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Temmuz 2023
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliğı hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Gülsüm YÜZBAŞIOĞLU MİRZA'nın hazırladığı ve jüri önünde savunduğı "Akromegali Hastalarında Kanseri Prevalansı ve Kanseri Taraması ile Malign ve Premalign Lezyonlarla İlişkili Değışkenlerin Araştırılması" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mehmet SARGIN
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Üyeler

Doç. Dr. Mümtaz TAKIR
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Doç. Dr. Hacer Hicran MUTLU
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Tarih: 26/07/2023

YAZAR BİLDİRİMİ

“AKROMEGALİ HASTALARINDA KANSER PREVALANSI VE KANSER TARAMASI İLE MALİGN VE PREMALİGN LEZYONLARLA İLİŞKİLİ DEĞİŞKENLERİN ARAŞTIRILMASI” isimli uzmanlık tezinde Dr. Gülsüm YÜZBAŞIOĞLU MİRZA;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Temmuz, 2023

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Herhangi bir firma desteği veya sponsorluğu ile kongreye katılmadım.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar; Doç. Dr. Mümtaz TAKIR
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Gülsüm Yüzbaşıoğlu Mirza

TEŞEKKÜR

Ülkemizde bilime en büyük katkıyı yapan, mesleğimizi icra edebilmemizin önünü açan büyük önder Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK'e teşekkürü bir borç bilirim.

Tez sürecimin tüm aşamalarında her zaman yanımda olan ve bana yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Mümtaz TAKIR'a

Eğitim süresince her türlü desteğini benden esirgemeyen başta Prof. Dr. Mehmet SARGIN ve Doç. Dr. Hacer Hicran MUTLU olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Asistanlığım süresince muhabbetlerini, desteklerini, yardımlarını esirgemeyen başta eş kıdemlerim olmak üzere beraber çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Tüm yaşamım boyunca ilgi ve sevgileri ile her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemde kuşkusuz en büyük paya sahip, desteklerini her daim yanı başımda hissettiğim canım annem, babam ve sevgili kız kardeşime,

Tanıdığım günden bu yana her vakit ilgisi, sevgisi ve tüm varlığıyla yanımda olup, asistanlık sürecinde destekçim ve yol arkadaşım, sevgili eşim Orhan Mirza'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülsüm Yüzbaşıoğlu Mirza

İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ	iii
BİLGİLENDİRME	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HİPOTALAMUS.....	3
2.2. HİPOFİZ.....	3
2.3. BÜYÜME HORMONU	4
2.4. İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-1 (IGF-1).....	5
2.5. BH, IGF-1 VE KANSER İLİŞKİSİ.....	5
2.6. AKROMEĞALİ.....	7
2.6.1. Tanım.....	7
2.6.2. Epidemiyoloji.....	8
2.6.3. Patogenez.....	8
2.6.4. Etiyoloji	8
2.6.5. Klinik bulgular	9
2.6.5.1. Lokal tümör etkileri	9
2.6.5.2. Sistemik belirtiler	9
2.6.6. Mortalite	10
2.6.7. Tanı	11
2.6.8. Tedavi	11
2.6.8.1. Cerrahi tedavi	12
2.6.8.2. Medikal tedavi.....	12
2.6.8.3. Radyoterapi.....	14
3. GEREÇ ve YÖNTEM	15
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	15

4. BULGULAR	17
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	40
KAYNAKLAR.....	41
EKLER	
EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU	
EK 2. İNTİHAL RAPORU	



KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
BH	: Büyüme hormonu
Ca	: Kanser
cAMP	: Siklik adenosin monofosfat
CREB	: Siklik amp cevaplı bağlayıcı protein
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DCA	: Deoksikolikasit
DM	: Diabetes mellitus
FSH	: Folikül stimulan hormon
GHR	: Growth hormon reseptörü
GHRH	: Growth hormon salgılatıcı hormon
GNAS	: Guanin nükleotit bağlayıcı protein
GnRH	: Gonadotropin inhibiör hormon
Gs	: Stimulan G proteini
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGF1R	: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü
IGFBPs	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler
JAK	: Janus kinaz
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LH	: Lüteinizan hormon
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
OSAS	: Obstruktif uyku apne sendromu
PİF	: Prolaktin inhibe edici faktör
PRL	: Prolaktin
RR	: Göreceli risk
RT	: Radyasyon tedavisi
SRIF	: Somatotropin salım inhibitör faktör
SRLs	: Somatostatin reseptör ligandları

SSTR	: Somatostatin reseptörü
STAT	: Transkripsiyon sinyal transdüktör aktivatörleri
T4	: Tiroksin
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Tiroid stimulan hormon
USG	: Ultrasonografi



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Plazma BH salınımını etkileyen faktörler.....	4
Tablo 2.2. Uzun süreli BH VE IGF-1 maruziyetinin etkileri	5
Tablo 2.3. Akromegali nedenleri.....	8
Tablo 2.4. Akromegali hastalarında tedavi hedefleri	12
Tablo 4.1. Demografik özellikler ve komorbid hastalıklar.	17
Tablo 4.2. Akromegali hastalarının malignite taraması.	17
Tablo 4.3. BH ve IGF-1 değerleri.....	19
Tablo 4.4. Adenom karakteri, premalign-malign lezyon ve tedavi rejim oranları.	19
Tablo 4.5. Güncel biyokimyasal değerleri.	20
Tablo 4.6. Premalign olan ve olmayan hastaların demografik ve komorbid hastalıklarının karşılaştırılması.	20
Tablo 4.7. Premalign olan ve olmayan hastaların tanı ve güncel BH VE IGF1 değerlerinin karşılaştırılması.....	21
Tablo 4.8. Premalign olan ve olmayan hastaların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.....	22
Tablo 4.9. Premalign olan ve olmayan grupta malignite taraması.	23
Tablo 4.10. Premalign olan ve olmayan grupta malignite taraması.....	24
Tablo 4.11. Premalign olan ve olmayan grupta tm boyutu,tedavi rejimi ve hastalık süresi.....	25
Tablo 4.12. Malign olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri ve komorbid hastalıkları.	28
Tablo 4.13. Malign olan ve olmayan hastaların tanı anı ve güncel BH ve IGF1 değerleri.	28
Tablo 4.14. Malign olan ve olmayan grupların tm boyutu, tedavi rejimleri ve hastalık süreleri.	29
Tablo 4.15. Malign olan ve olmayan grupta biyokimyasal değerler	30
Tablo 4.16. Malign olan ve olmayan grupta malignite taraması.....	31
Tablo 4.17. Malign olan ve olmayan grupta malignite taraması.....	32
Tablo 4.18. Malign olan ve olmayan grupta malignite taraması.....	33

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1.	Premalign olan ve olmayan grupta tanı anı ve güncel BH VE IGF1 değerleri arasındaki ilişki.	21
Şekil 4.2.	Premalign olan ve olmayan grupta endoskopide ve kolonoskopide anamoli oranlarının değerlendirilmesi.	23
Şekil 4.3.	Premalign olan ve olmayan grupta tm boyutu, tedavi rejimi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi.	27



ÖZET

AKROMEĞALİ HASTALARINDA KANSER PREVALANSI VE KANSER TARAMASI İLE MALİGN VE PREMALİGN LEZYONLARLA İLİŞKİLİ DEĞİŞKENLERİN ARAŞTIRILMASI

Akromegali, çoğunlukla hipofiz makroadenomu ya da mikroadenomu nedeniyle büyüme hormonunun aşırı sekresyonuna bağlı olarak gelişen multipl komorbiditeye neden olan ve nadir görülen klinik durumdur. Akromegali hastalarında mortalitenin en sık üçüncü nedeni malignitelerdir. Günümüzde ortalama yaşam beklentisi ile beraber hastalar daha ileri yaşlara kadar yaşamakta ve kanser görülme riski artmaktadır. Çalışmamızda akromegali tanısıyla takip edilen hasta grubunda malignite aranmış, artmış riskin tespiti, kanser prevalansı ve kanser taraması ile malign ve premalign lezyonlarla ilişkili değişkenlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmada 2010-2023 tarihleri arasında Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğimizde takip edilen 71 akromegali hastasına ait veriler değerlendirilmiştir. Hastaların demografik verileri, kan tetkik sonuçları, tedavileri, hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRI), kolonoskopi ve endoskopi, tiroid ultrasonografisi (USG), mamografi ve patoloji raporları retrospektif olarak incelenmiştir. Elde edilen tüm veriler istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 44.3 yıl, %66.6'sı kadındı. Tanı anından itibaren hastalık süresi ortalama 11.3 ± 8.4 yıl saptandı. Akromegali hastalarının %40.8'inde premalign lezyon, %9.9'unda malignite tespit edildi. 1 hasta papiller tiroid kanseri (Ca), 3 hasta tipi belirlenememiş meme kanseri (Ca) 1 hasta anal kanser (Ca), 1 hasta kolon kanseri (Ca) tespit edildi. Çalışmamızda premalign lezyon olan ve olmayan gruplar, malignite olan ve olmayan gruplar demografik özellikler, komorbid hastalıklar, tanı anı büyüme hormonu (BH) ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) değerleri, lipid profili, adenom boyutu, tedavi rejimi, remisyon ve aktif hastalık oranı, radyoterapi alma öyküsü, hastalık süresi, tiroid USG ve mamografi sonuçları ile kıyaslandığında anlamlı fark

saptanmadı. Premalign olan ve olmayan grupta endoskopi ve kolonoskopideki patolojik tanılar arasında anlamlı fark saptandı.

Elde ettiğimiz verilere göre bizim çalışmamızda akromegali hastalarında kanser prevalansı %9,9 bulunmuş olup, premalign ve malign lezyonlarla ilişkili değişken saptanmamıştır. Ancak akromegali hastalarında premalign lezyon sayısındaki artış göz önüne alındığında erken teşhisin sağlanması için kılavuzlardaki kanser tarama programlarının genişletilmesine, malignite riski ve insidansının belirlenebilmesi için çok merkezli ve kontrollü çalışmalar yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Akromegali, büyüme hormonu, cerrahi, malignite, somatostatin analogu.



ABSTRACT

INVESTIGATION OF CANCER PREVALENCE, CANCER SCREENING, AND VARIABLES ASSOCIATED WITH MALIGNANT AND PREMALIGNANT LESIONS IN ACROMEGALY PATIENTS

Acromegaly is a rare clinical condition characterized by excessive secretion of growth hormone, primarily due to a pituitary macroadenoma or microadenoma, leading to the development of multiple comorbidities. Malignancies are the third most common cause of mortality in acromegaly patients. With the increase in average life expectancy, patients now live until advanced ages, which increases the risk of developing cancer. In our study, we aimed to investigate the increased risk, cancer prevalence, and variables associated with malignant and premalignant lesions in a group of patients diagnosed with acromegaly by screening for malignancies.

In this study, data from 71 acromegaly patients followed at the Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital Endocrinology and Metabolism Diseases outpatient clinic between 2010 and 2023 were evaluated. The patients' demographic data, laboratory test results, treatments, pituitary magnetic resonance imaging (MRI), colonoscopy and endoscopy findings, thyroid ultrasonography (USG), mammography, and pathology reports were retrospectively reviewed. All obtained data were statistically analyzed.

The mean age of the included patients was 44.3 years, and 66.6% of them were female. The average disease duration from diagnosis was found to be 11.3 ± 8.4 years. Premalignant lesions were detected in 40.8% of acromegaly patients, while malignancy was found in 9.9% of the cases. Papillary thyroid cancer (Ca) was identified in one patient, and three patients had breast cancer (Ca) of unknown type. Additionally, anal cancer (Ca) was found in one patient, and colon cancer (Ca) was detected in another. No significant differences were observed in demographic characteristics, comorbidities, growth hormone (GH) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) values at diagnosis, lipid profile, adenoma size, treatment regimen, remission and active disease rates, history of radiotherapy, disease duration, thyroid

ultrasound, and mammography results when comparing groups with and without premalignant lesions or malignancy. However, a significant difference was observed in the pathological diagnoses during endoscopy and colonoscopy between the premalignant and non-premalignant groups.

According to our findings, the cancer prevalence in acromegaly patients in our study was 9.9%, and no significant variables associated with premalignant and malignant lesions were identified. However, considering the increasing number of premalignant lesions in acromegaly patients, we believe that the cancer screening programs in guidelines should be expanded to ensure early diagnosis, and multicenter controlled studies are needed to determine the risk and incidence of malignancy.

Keywords: Acromegaly, growth hormone, surgery, malignancy, somatostatin analog.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akromegali, sıklıkla bir hipofiz adenomunun neden olduğu, BH etkilerinin çoğunun aracısı olan aşırı IGF-1 üretimiyle sonuçlanan, kronik büyüme hormonu hipersekresyonunun nadir görülen bir bozukluğudur (1). İnsidansı milyonda 3-4/yıl, prevalansı ise milyonda 40 ile 70 arasında seyrederek (2). Akromegalide eşit cinsiyet yatkınlığı vardır ve ortalama tanı yaşı 40 ile 50 arasında değişirken, vakaların çok azı (%5'e kadar) 20 yaşından önce tanı almaktadır. Sinsi klinik başlangıcı, yavaş ilerlemesi ve değişken klinik spektrum olması tanıyı genellikle geciktirir (1). Akromegalinin klinik belirtileri somatik aşırı büyüme, çoklu komorbiditeler, fiziksel şekil bozukluğu ve artmış mortalite ile karakterizedir. Hastalar sıklıkla HT, tip 2 DM ve obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) ile başvururlar (3). Klinik ve biyokimyasal değerlendirme sonucunda akromegali tanısı konulmalıdır (4). Rastgele bakılan BH ölçümünün 0.4 ng/ml'nin altında olması ile yaşa ve cinsiyete göre IGF-1 değerlerinin normal olması akromegali tanısını dışlar. Bu değerlerin herhangi birinde yükseklik olması halinde oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır. OGTT 75 gram oral glukoz yükledikten sonra 30 dakika aralıklarla 0., 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda BH ölçülmesi ile yapılır. OGTT'de 1 ng/ml'nin altına düşen BH değeri tanıyı dışlar, tedavi altında olan hastalar için de tedavi etkinliğini değerlendirmede de iyi bir gösterge kabul edilir (5). Klinik bulgular ile birlikte biyokimyasal değerler akromegaliyi desteklediğinde MRI ile hipofiz görüntülemesi yapılarak adenomun lokalizasyonu, boyutu ve invazyon derecesi tespit edilir (4). Akromegali hastalığının tedavisinde ilk seçenek cerrahi tedavidir. Cerrahi tedavi ile kontrol altına alınamayan hastalarda medikal tedavi ve/veya radyoterapi uygulanır. Cerrahinin amacı, maksimal tümör kütleli rezeksiyonunu normal hipofiz salgı fonksiyonunun korunması ile dengelemektir. Cerrahi tedavide en önemli etken cerrahi ekip deneyimidir. Rezeksiyonların %90'ından fazlası, genellikle minimal invaziv endoskopik tekniklerle endonazal transsfenoidal yaklaşımla gerçekleştirilir (6). Cerrahi tedavi sonrasında BH ve IGF-1 değerleri yüksek seyreden veya cerrahi riski yüksek hastalarda medikal tedavi düşünülmelidir. Medikal tedavi amacıyla somatostatin reseptör ligandları (oktreotid, lanreotid, pasireotid), dopamin agonistleri (kabergolin) ve BH reseptör antagonisti (pegvisomant) kullanılır (4). Cerrahi veya medikal tedavi ile kür veya kontrol sağlanamayan hastalarda, rezidüel kitlenin tedavisi ve hormonal kontrol kullanılacak bir

diğer tedavi yöntemi ise radyoterapidir. Radyoterapi ile tümör hacminde ve BH-IGF1 değerlerinde azalma tespit edilir. Radyoterapinin etkinliği hormonal değerlerde geç ortaya çıktığı için öncelikle cerrahi ve/veya medikal tedavi tercih edilmektedir (6).

Yapılan çalışmalar akromegalik hastaların yaklaşık %60'ının kardiyovasküler hastalıktan, %25'inin solunum hastalığından ve %15'inin malignitelerden öldüğünü göstermektedir. En düşük BH değeri, ölüm nedeni ne olursa olsun en öngörülse sağkalım indeksini oluşturur .BH düzeylerinin yaş için normalize edilmiş IGF-1 düzeylerinin kontrolünün, olumsuz ölüm oranlarındaki iyileşme ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır. Kanseri için ölüm oranları tedavi sonrası BH seviyelerine göre sınıflandırılabilir ve BH salgılanması kontrol edilirse ölüm oranları akromegalik olmayan popülasyonda kaydedilenlere benzer hale gelir (7).Epidemiyolojik çalışmalarda malignite patogeneğinde BH ve IGF-1'in büyüme ve apoptoz malignite gelişme riskinin arttığı ile ilişkilendirilmiştir. Ancak akromegali hastalarında kanser riski ile ilgili yapılan çalışmalar tartışmalıdır. Çeşitli çalışmalar, akromegali hastalarında özellikle tiroit ve kolorektal, gastrointestinal sistem, meme, tiroit, prostat, paratiroid, deri ve hematolojik sistem kanserlerinde artış gösterilmiştir. Ancak bunun yanında akromegali tanımlı hastalarda eşlik eden bronşial, osteosarkom, pankreas, over, renal, adrenal, biliyer, karsinoid, serviks, mesane, astrositoma gibi kanserler de gösterilmiştir.

Bu gözlemler tarama sıklığını kolon kanserine bağlayan kesin bir veri olmamasına rağmen önerebilir akromegali hastalarının tanı anında tarama kolonoskopisi yaptıkları ölüm oranları ve kansere özgü ölüm oranı genellikle genel popülasyonda gözlemlenenlere benzerdir (8)Şu anda mevcut olan kanıtlara dayanarak, akromegali hastalarında rutin tiroit kanseri taraması önerilmiyor ancak mevcut kılavuzların önerileri, palpe edilebilen tiroit nodüleritesi durumunda tiroit USG önermektedir (9).

Bu çalışmada 2010-2023 tarihleri arasında Profesör Doktor Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğimizde takip edilen 71 akromegali hastasına ait veriler değerlendirilmiştir. Hastaların anamnezleri, demografik verileri, kan tetkik sonuçları, almış oldukları tedaviler, hipofiz MR raporları, kolonoskopi - endoskopi raporları, tiroit USG raporları, mamografi raporları ve patoloji raporları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamızda akromegali tanısıyla takip edilen hasta grubunda malignite aranmış, artmış riskin tespiti, kanser prevalansı ve kanser taraması ile malign ve premalign lezyonlarla ilişkili değişkenler araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPOTALAMUS

Hipotalamus, fizyolojik homeostazın ve davranışın temel yönlerini düzenleyen yüksek oranda korunmuş bir beyin yapısıdır. Ön beyinde yer alan hipotalamus, endokrin hormon salınımını kontrol ettiği hipofiz beziyle entegre gelişimsel ve işlevsel bağlantılara sahiptir (10). Hipotalamik çekirdeklerde hipofizi uyaran hormonlar sentezlenmekte, bu hücrelerin aksonları ile de median eminencedeki hipofiz kapiller ağa hormonlar sekrete edilmektedir (11). Hipotalamustan salınıp hipofizi etkileyen hormonlar; vazopressin, oksitosin, tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), growth hormon salgılatıcı hormon (GHRH), somatostatin, vazoaktif intestinal peptid (VIP), prolaktin inhibe edici hormondur. TRH; prolaktin ve tiroid stimulan hormon için ve bazı durumlarda adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve büyüme hormonu için salgılatıcı faktördür. GnRH; folikül stimulan hormon ve luteinizan hormon için salgılatıcı hormondur. Somatostatin; BH, TSH, insülin, glukagon, gastrin, sekretin gibi birçok hormon için baskılayıcıdır. Prolaktin inhibe edici hormonun bir diğer adı dopamindir, hipofizden prolaktin salınımını inhibe eder. CRH ve vazopresin, ACTH salınımını regüle eder. GnRH, hipofizden BH salgılatır (11,12).

2.2. HİPOFİZ

Hipofiz bezi endokrin sistemin orkestra şefi gibi rol oynar. Hipotalamus kontrolünde birçok endokrin organın salgısını kontrol eder. Ön hipofizden FSH (Folikül stimüle edici hormon), LH (lütinize edici hormon), Prolaktin, büyüme hormonu (BH), ACTH (Adrenokortikotropik hormon), TSH (tiroid stimüle edici hormon) salgılanır. Arka hipofizden ADH (anti-diüretik hormon) veya diğer adı vazopressin ve oksitosin salgılanır (13).

2.3. BÜYÜME HORMONU

Büyüme hormonu, 191 amino asitli, 4-helix demeti proteini ve daha az yaygın olarak bulunan 176 amino asitli bir formu olarak salgılanır. Büyüme hormonu salgısı, hipotalamik serbest bırakıcı ve inhibe edici hormonlar aracılığıyla hipofiz portal sistemi üzerinden direkt olarak somatotrof yüzey reseptörlerine etki eden çift hipotalamik kontrolle pulsatil bir modda salınır. Gece boyunca tonik hipotalamik somatostatin salgılanmasındaki azalma nedeniyle büyüme hormonu piklerigündüzden daha yüksek seviyelerde olur (14). Büyüme hormonu salgılatıcı hormon, büyüme hormonunun sentezini ve salgılanmasını indüklerken, somatostatin büyüme hormonu salgısını bastırır. Ghrelin, mide başta olmak üzere çeşitli dokularda üretilen ve büyüme hormonu salgılanmasını etkileyen bir hormondur. Bunun yanı sıra, hipotalamusun ventromedial-arkuat çekirdeği gibi beyin bölgelerinde de sentezlenir (14). Büyüme hormonu, hipofiz dışındaki dokularda da üretildiği tespit edilmiştir ve lokal hücre proliferasyonunu düzenleyici etkisi kolon, meme gibi dokularda görülmüştür (15). Büyüme hormonu salgılanması nütrisyonel faktörler tarafından da modüle edilir. Özellikle yetersiz beslenme veya diyet uygulaması gibi durumlarda büyüme hormonu salgılanması artabilir. Yüksek kan şekeri seviyeleri ve leptin hormonunun artışı büyüme hormonu salgılanmasını azaltır (16). Büyüme hormonu, karaciğerde bulunan reseptör homodimerine bağlanarak ve hücre içi sinyalleme için janus kinaz/ transkripsiyon sinyal transdüktör aktivatörleri (JAK/STAT) yolağını içeren fosforilasyon kaskadını aktive ederek etkisini gösterir (17,18).

Tablo 2.1. Plazma BH salınımını etkileyen faktörler (19).

Büyüme Hormonu Salınımını Stimüle Edenler	Büyüme Hormonu Salgılanmasını İnhibe Edenler
Peptit hormonlar: GHRH Ghrelin	Peptit hormonlar: Somatostatin IGF-1
Sex hormonları: Pubertede artmış androjen sekresyonu Östrojen	Steroid Hormonlar: Glukokortikoidler Dihidrotestesteron
GHRH salınımının stimülasyonu Klonidin L – Dopa Alfa 4 beta 2 nikotinik agonistler	Diğer: Hiperglisemi
Somatostatin salınımının inhibisyonu Hipoglisemi Arginin Propranalol	
Diğer: Nikotinik asit Ağır egzersiz Derin uyku	

2.4. İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-1 (IGF-1)

IGF-1, büyük bir protein olan 70 amino asitten oluşan ve çeşitli yapısal ve işlevsel alanlara sahip olan bir hormondur. Bu çok yönlü hormon endokrin, parakrin ve otoekrin etkilere sahiptir. Ayrıca IGF-2 ve proinsülinle yapısal homoloji paylaşmaktadır (20). IGF-1 neredeyse her dokuda sentezlenir ancak BH stimülasyonunu takiben çoğunlukla karaciğer tarafından üretilir (dolaşımdaki hormonun yaklaşık %75'inden sorumludur). Tersine, IGF-1 adrenal bezde somatostatin üretimini aracılığıyla hipotalamusta BH salgısını negatif olarak düzenler. Bu inhibe edici negatif geri besleme mekanizması metabolik koordinasyon için çok önemlidir (21). IGF-1, en yaygın olarak asit-labil alt birim ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteini 3 (IGFBP3) ile heterotrimerik bir kompleks oluşturarak IGF-1'in yarı ömrünü dakikalardan saatlere kadar artıran "insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler" tarafından güçlü bir şekilde düzenlenir. Ancak, bu komplekse bağlanma, IGF-1'in tip 1 insülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörüne (IGF1R) bağlanmasını engeller. Bu nedenle, IGF-1 ve IGFBP3 arasındaki oran, biyolojik olarak aktif/ulaşılabilir IGF-1'i yaklaşık olarak tahmin etmek için klinik olarak önemli bir değer olarak kabul edilir (22).

Tablo 2.2. Uzun süreli BH VE IGF-1 maruziyetinin etkileri (20).

Organ/Doku	Klinik Özellikler
Kemik ve Eklem	Akral değişiklikler, gigantizm, prognantizm, artrit, osteopeni, vertebral fraktür, karpal tünel sendromu
Kalp	Kardiomyopati, hipertansiyon, aritmi, valvulopati, kalp yetmezliği
Cilt	Aşırı yağlı terleme, skin tags
Pankreas	İnsülin direnci, diabet
Akciğer	Obstruktif uyku apne
Böbrek	Antinatriürezis, sıvı retansiyonu, aldosteron artışı, renal yetmezlik
Gonadlar	Hipogonadizm
Tiroid	Guatr
Kas	Proksimal miyopati
Kolon	Polip
Yağ	Lipolizis
Visseromegali	Dil, tiroid, tükürük bezi, karaciğer, dalak, böbrek, prostat

2.5. BH, IGF-1 VE KANSER İLİŞKİSİ

Birçok kanıt, büyüme hormonu ve IGF-1'in tümör ilerlemesiyle ilişkilendirildiğini göstermektedir. IGF'ler hücrel mitojen ve farklılaşma faktörleri olarak görev yapar. IGF, fetal ve çocukluk dönemlerinde normal gelişimden sorumluyken erişkin dönemde normal hücrel metabolizma, proliferasyon ve apoptotik uyarılara karşı koruma gibi fonksiyonların düzenlenmesinde rol alır. Ancak bu etkiler bozulmuş stimülasyon sonucu

malign büyümenin gelişimine ve ilerlemesine neden olabilir (23). BH ve IGF-1 etkisini belirlemek için son boy uzunluğunu bir belirteç olarak kullanan 300'den fazla vaka-kontrol ve kohort çalışmasını içeren bir derleme, >175 cm boyunda olan bireylerin meme kanseri (%22 artış), prostat kanseri (%20 artış) ve kolon kanseri (%20-60 artış) insidansının <160 cm boyundaki bireylere göre daha yüksek olduğunu bulmuştur. Bir bölgesel onkojenik etki olarak BH büyüme hormonu reseptörü aracılığıyla etkili olabilir, ki bu reseptörün ifadesi birçok farklı kanser türünde artmıştır (24). Özellikle birçok kanserde, örneğin melanom, hepatoselüler kanser ve hodgkin lenfoma gibi büyüme hormonu reseptörlerinin nükleer lokalizasyonu dikkat çekicidir (25). Transmembran bir proteinin çekirdeğe taşınması epidermal büyüme faktörü reseptörü, fibroblast büyüme faktörü reseptörü ve interferon γ reseptörleri gibi diğer reseptörlerde de meydana geldiği bilinmektedir ve genellikle hücre transformasyonu ile ilişkilidir. Büyüme hormonu reseptörünün nükleer lokalizasyonu, kısmi hepatektomi sonrası hepatosit hücre proliferasyonu ile yakın bir ilişki bulunmuş ve büyüme hormonu reseptörünün çekirdeğe translokasyonu, hücre modellerinde hücre proliferasyonunu ve transformasyonunu teşvik etmiştir. Nükleer lokalizasyon, hücreleri otokrin büyüme hormonuna duyarlı hale getirmiş ve nükleer sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 5 (STAT5) fosforilasyonunu artırmıştır, bu da proliferasyon ve transformasyon genlerinin değişen ifadesine yol açmıştır (23). IGF-1'in büyük bir kısmı IGFBP-3 ile bağlanır. IGFBP-3 hedef hücreler üzerinde inhibe edici etkide bulunur ve apoptozi arttırarak kanser riskini azaltır. Yüksek IGF-1 seviyeleri ve düşük IGFBP-3 seviyeleri ya da yüksek IGF-1/IGFBP-3 oranı ise kolon, meme, prostat gibi birçok kanser türü için artmış riskle ilişkilendirilmiştir (26). IGFBP-3 aktivasyonu, insan kanser modellerinde tümör gelişimini durdurabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, IGFBP-3'ün antiproliferatif etkisinin p53 tümör supresör geni aracılığıyla kontrol edildiği düşünülmektedir. P53, hücre siklusunun durdurulması ve apoptozis süreçlerinde önemli bir rol oynar. IGFBP-3'ün p53 tarafından indüklenmesi IGF-1'in mitojenik etkisini inhibe eder (27). BH, karaciğerde zara bağlı büyüme hormonu reseptörüne bağlanan bir protein hormonudur (6). Aktive edilmiş GHR, sırayla hem JAK-2 enzimi hem de GHR içindeki tirozin kalıntılarını fosforile eden bir sitoplazmik tirozin kinaz olan JAK-2'yi aktive eder (28). Bu, gen ekspresyonunun değişmesine yol açan çeşitli sinyal molekülleri için bağlanma bölgeleri olarak hizmet eder (29). Sonuç olarak karaciğer kolon epiteli üzerindeki reseptörüne bağlanan ve görevini yerine getiren somatomedin olarak da bilinen IGF-1'i salgılar (6). Kandaki IGFBP-3 ve IGFBP proteaz miktarları dolaşımdaki IGF-1 düzeylerini etkiler. IGFBP-3, karaciğer tarafından üretilen IGF-1 ile birlikte ona bağlanıp serbest seviyelerini düşürerek IGF-1 aktivitesini inhibe etmeye çalışır (28). Doku IGFBP-3'ü

parçalayan, IGF-1'e bağlanmasını önleyen ve serbest IGF-1 seviyelerini dengeleyen IGFBP proteazı üretir (30). Bu üçünün yani IGF-1, IGFBP-3 ve IGFBP proteazın dengesi kandaki serbest IGF-1 düzeylerini belirler. IGF-1 reseptörleri hem normal hem de habis kolorektal epitelde eksprese edildiğinden IGF-1 tarafından aktive edildiğinde reseptör-ligand kompleksi apoptozu baskılar ve hücre büyümesi ve hayatta kalması için kritik olan sinyal iletim yollarını aktive ederek hücre döngüsü boyunca ilerlemeyi sağlar (30). Sonuç olarak IGF-1 hem premalign hem de neoplastik fazları etkileme yeteneğine sahiptir. Akromegalik hastaların kolonunda bulunan yoğun epitel proliferasyonu ve geniş bir proliferasyon bölgesi BH ve IGF-1 seviyeleri ile ilişkilidir (31). Ayrıca IGF-1, kolon kanseri hücre dizilerini desteklemek için kan damarlarının gelişimini destekleyen bir anjiyojenik ajan olan vasküler endotelial büyüme faktörünün sentezini uyarır (32). Yüksek serum deoksikolik asit (DCA) ise kolorektal kanserin diğer önemli bir nedenidir. Akromegalik hastalarda kontrol grubuna göre 3 kat daha yüksek serum DCA düzeyleri bulunmaktadır ve bu durum akromegali olmayan kolorektal kanserli hastalarda da geçerlidir (33,34). Akromegalik kolorektal kanserli hastalarda muhtemelen uzamış kolon transit geçiş zamanı, primer kolik asit hidroliz ve dekonjuge eden artmış intraluminal bakteriyel aktiviteye bağlı olarak daha yüksek serum DCA düzeyleri görülmektedir (34). Meme kanserine ilişkin birçok çalışmada BH ve IGF-1 düzeylerinin önemli bir rol oynadığı vurgulanmıştır. IGF-1, meme epitel hücreleri üzerinde proliferatif etkilere sahip olmasının yanı sıra c-myc gibi onkogenlerin üzerine regülatör etkisine de sahiptir. Çeşitli çalışmalarda akromegalili insanlarda meme kanseri insidansı artmaktadır (35). Nodüler guatr ve tiroid kanseri riskindeki artışın temel nedeni olarak düşünülen mekanizma IGF-1'in tiroisitlerde hücre çoğalmasını artırıcı ve antiapoptik etkileri olmasıdır. Bu etkilerin IGF-1 reseptörleri aracılığıyla iletilmesi muhtemeldir (36). Akromegali teşhisi konulan kişiler arasında tiroid kanseri geliştirme riskinin göreceli riski genel nüfusa kıyasla 2.5-4.3 olarak hesaplanmaktadır (37). Bununla birlikte akromegalili hastalarda tiroid anormalliklerinin artmış yaygınlığı hala tartışma konusudur (36).

2.6. AKROMEGALİ

2.6.1. Tanım

Akromegali sıklıkla bir hipofiz adenomunun neden olduğu BH etkilerinin çoğunun aracısı olan aşırı insülin benzeri büyüme faktörü-I üretimiyle sonuçlanan kronik büyüme hormonu hipersekresyonunun nadir görülen bir bozukluğudur (1). "Akromegali" terimini ilk kez kullanarak bu hastalığın morfolojik özelliklerini tanımlayan kişi, Fransız bir nörolog olan Pierre Marie'dir (4).

2.6.2. Epidemiyoloji

İnsidansı milyonda 3-4/yıl, prevalansı ise milyonda 40 ile 70 arasında seyreder (2). Akromegalide eşit cinsiyet yatkınlığı vardır ve ortalama tanı yaşı 40 ile 50 arasında değişirken vakaların çok azı (%5'e kadar) 20 yaşından önce tanı almaktadır. Sinsi klinik başlangıcı yavaş ilerlemesi nedeniyle ve değişken klinik spektrum olması tanıyı genellikle geciktirir (1).

2.6.3. Patogenezi

Çeşitli kanıtlar, somatotrof tümörlerin oluşumunda GHRH-cAMP (siklik adenosin monofosfat) sinyal yolunun rolünü desteklemektedir. Periferik karsinoid tümörlerin ektopik GHRH üretimi somatotrof hiperplazi ve BH hipersekresyonuna neden olur ancak nadiren adenom oluşumuna neden olur. GHRH reseptörü aracılığıyla G proteine bağlı bir reseptör olan GHRH, cAMP indüksiyonuyla BH transkripsiyonunu CREB (cyclic amp-response element binding protein) aracılığıyla indükler. Guanin nükleotit-bağlayıcı protein (GNAS), α uyarıcı, uyarıcı Gsa kodlar ve aktive edici GNAS mutasyonları konstitutif olarak yükseltilmiş cAMP seviyeleri, protein kinaz A aktivitesi ve BH sentezi ve salgısına neden olur (6).

2.6.4. Etiyoloji

Akromegali vakalarının büyük çoğunluğu hipofiz bezinde bulunan somatotrof hücrelerin oluşturduğu adenomlar nedeniyle ortaya çıkar ve bu vakaların yaklaşık %90 ila %95'ini oluşturur. Somatotrof tümörler histopatolojik olarak yoğun granül, seyrek taneli, mammosomatotrof adenom, miks adenom olarak sınıflandırılır. Çoğunlukla benign adenomlardır (38,39). Nadiren hipofiz karsinomları da (tüm hipofiz tümörlerinin %1'den azı) akromegaliye neden olur (39).

Tablo 2.3. Akromegali nedenleri (39).

Primer BH fazlalığı

BH hücreli adenom

BH hücreli ve PRL hücreli mix adenom Mammosomatotrof hücreli adenom Plurihormonal adenom

BH hücreli karsinom

Familial Sendromlar

Multiple Endokrin Neoplazi Tip-1 (BH hücreli adenom)

Familial akromegali

McCune-Albright Sendromu (nadiren adenom)

Carney's sendromu

Tablo 2.3 (devam). Akromegali nedenleri (39).

BH fazlalığı (ektopik yada iyatrojenik)

Pankreatik adacık hücreli tümör

Lenfoma

İyatrojenik

GHRH fazlalığı

Santral ektopik (<%1): Hipotalamik hamartom, koristom, ganglionörom

Periferik ektopik (%1): Bronşial karsinoid, pankreas adacık hücreli tümör, küçük hücreli akciğer kanseri, adrenal adenom, medullar tiroid karsinomu, feokromasitoma

2.6.5. Klinik bulgular

Akromegalinin klinik belirtileri arasında akral büyümeyle ilgili işaretler, yumuşak doku şişmesi, artralji, çene protrüzyonu, açlık hiperglisemi ve aşırı terleme gibi belirtiler yer alır. Ayrıca, daha şiddetli durumlarda osteoartrit, frontal kemik çıkıntısı, DM, HT ve solunum ve kardiyak yetmezlik gibi semptomlar görülebilir (40).

2.6.5.1. Lokal tümör etkileri

Baş ağrısı, hastaların yaklaşık %60'ında bulunur. Tümörün büyüklüğüne bağlı şiddeti orantısız olabilir. Dura materin gerilmesiyle birlikte tümör büyümesini, trigeminal sinir irritasyonuna neden olan kavernoza sinüs invazyonunu veya BH hipersekresyonunu yansıtmaktadır (41). Görme alanı bozukluklarına adenomanın yukarı doğru büyümesi neden olabilir ve bu bozukluklar üst temporal sektörlerin orta çevresinde başlayarak iki taraflı hemianopsiye ilerleyebilir. Sürekli baskı körlüğe neden olabilir (41).

2.6.5.2. Sistemik belirtiler

Akral Büyüme: Hastaların çoğunluğunda ellerin ve ayakların aşırı büyümesi yaygın bir bulgudur. Ayakkabı, eldiven ve yüzük boyutlarında ardı ardına değişiklikler meydana gelir. Bunun yanı sıra, ellerde osteoartrit ve eklem hiperlaksite gibi ek faktörler de deformitelere neden olabilir (32).

Orafasiyal değişiklikler: Tipik yüz özelliklerinin kabalaşması, belirgin kaş çıkıntısı, alın çizgilenmesi, burun ve kulakların büyümesi, dudakların kalınlaşması, cilt kırışıklıkları ve nazolabial kırışıklıkları ile çene ileri çıkması gibi belirtileri içerir ve bu durum diş çapraşıklığına ve artan dişler arası boşluğa neden olur. Makroglossi sık görülen bir bulgu olup, obstrüktif uyku apnesi görünümüne katkıda bulunur (32).

Cilt bulguları: Cilt şişliği, yüz, eller ve ayaklarda en belirgindir. Yüz cildinde kırışıklıklar, nazolabial çizgiler ve topuk pedleri kalınlaşır. Tüm bu değişiklikler glikozaminoglikan birikimi, artmış bağ dokusu kollajen üretimi ve ödemden kaynaklanır.

Yağ bezlerinin büyümesi, hiperhidrozis ve kötü kokulu yağlı cilt gibi erken belirtilere yol açar ve hastaların %70'inde görülür. Cilt lekeleri sık görülür ve adenomatöz kolon polipleri için işaretleyici olabilirler. İnsülin direncine bağlı olarak akantozis nigrikans ve psoriasis de görülebilir. Cilt kapillerindeki değişiklikler nedeniyle, raynaud fenomeni hastaların üçte birinde rapor edilir. Hirsutizm ve hipertrişozis de görülebilir ve vücut tüyleri kalınlaşabilir (32).

Metabolik komplikasyonlar: BH fazlalığı karaciğerde ve periferde insülin direnci, artmış glukoneogenez ve lipoliz ve azalmış periferik glikoz alımı ile ilişkilidir. Bu nedenle, akromegali sıklıkla bozulmuş glukoz toleransı (vakaların %40-52'sinde), diabetes mellitus (vakaların %28-46'sında) ve dislipidemi ile ilişkilidir (32).

İskelet bozuklukları, akromegali hastalarında en önemli işlevsel engellilik ve yaşam kalitesi kaybı nedenidir. Bu hastaların çoğunda kalınlaşmış eklem kıkırdağı, periartiküler kalsifikasyonlar, osteofit aşırı büyümesi ve sinovit gibi büyük eklemler ve aksiyal artropati görülür. Hastalığı kontrol altına alınmayan hastalarda dejeneratif osteoartrit, skolyoz, kifoz ve vertebral kırıkları gelişebilir (40).

Nöropsikolojik değişiklikler: Akromegali hastalarının çoklu eşlik eden hastalıklar ve somatik değişiklikler sonucu yaşam kaliteleri ciddi şekilde etkilenir. Ayrıca, bu kişilerde kişilik değişiklikleri, kendine olan saygının bozulması, beden imajı bozukluğu, kişiler arası ilişkilerde bozulma ve sosyal geri çekilme gibi duygusal ve psikolojik değişiklikler görülür (32).

Yüksek seviyelerde BH ve IGF-I, önemli kalp yapısal ve fonksiyonel değişikliklerine neden olabilir. Hastalığın teşhis edildiği zamana kadar, aritmiler, hipertansiyon ve kapak kalp hastalığı hastaların %60'ında mevcuttur. Tedavi edilmemiş uzun süreli hastalıkla birlikte miyokardiyal konsantrik hipertrofi gelişir ve diyastolik kalp yetmezliği oluşur (40).

Yumuşak dokulardaki şişme, burun polipleri, makroglossi ve pneumomegali nedeniyle solunum bozukluklarına sebep olabilir. Hastaların %50'den fazlasında obstrüktif uyku apnesi görülür. Akromegalideki uyku apnesi, büyüme hormonunun merkezi etkilerine bağlı olarak santral solunum kontrolünde değişikliklere neden olabilir (40).

2.6.6. Mortalite

Akromegaliye bağlı artan mortalite genellikle kardiyovasküler, serobrovasküler ve solunum sistemi anormalliklerinden kaynaklanır. Ölüm oranını etkileyen önemli bağımsız faktörler arasında ortalama serum BH seviyesinin 2.5 ng/mL'nin üzerinde olması, yaşa göre yüksek serum IGF-1 seviyeleri ve önceden var olan kalp hastalığı bulunur. Mortaliteyi

artıran diğer faktörler arasında hipertansiyon, hastalığın tanı yaşı, tanı için gecikme süresi, erkek cinsiyet, hipofiz bezine radyoterapi öyküsü ve özellikle ACTH yetersizliği gibi hipofiz yetmezliği durumlarının varlığı yer alır. Akromegalide mortalite oranı komorbiditelerin dikkatli yönetimi ile çok yönlü bir yaklaşım kullanılarak başarılı bir şekilde azaltılabilir (15). Kardiyovasküler komplikasyonlar genellikle akromegalide ölümün önde gelen nedeni olarak kabul edilir. Ancak son yapılan çalışmalar ölüm nedenleri arasında kanser artışını göstermiştir (32). Akromegali hastalarında kanser riskinin genel popülasyondan farklı olup olmadığı tartışmalıdır. 1362 akromegali hastasının yer aldığı bir retrospektif kohort çalışmasında, kanser görülme sıklığı genel popülasyona göre daha düşük olsa da, kolon kanserinden kaynaklı ölüm oranı beklenenden daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca, prospektif, kontrollü kolonoskopik tarama çalışmaları, akromegali hastalarındaki kolon kanseri riskinin genel popülasyona göre yaklaşık iki kat daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu muhtemelen epitelyal hücrelerin proliferasyonu üzerinde trofik bir IGF-I etkisini yansıtmaktadır (40).

2.6.7. Tanı

Serum IGF-1 değeri yaş ve cinsiyet göz önüne alınarak akromegali tanısında ilk basamak olmalıdır. Rastgele bakılan BH ölçümünün 0,4 ng/ml'nin altında olması ile yaşa ve cinsiyete göre IGF-1 değerlerinin normal olması akromegali tanısını dışlar. Bu değerlerin herhangi birinde yükseklik olması halinde OGTT yapılır. OGTT 75 gram oral glukoz yükledikten sonra 30 dakika aralıklarla 0., 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda BH ölçülmesi ile yapılır. Glukoz tolerans testinde 1 ng/ml'nin altına düşen BH değeri tanıyı dışlar, tedavi altında olan hastalar için de tedavi etkinliğini değerlendirmede de iyi bir gösterge kabul edilir (5). Klinik bulgular ile birlikte biyokimyasal değerler akromegaliyi desteklediğinde MRI ile hipofiz görüntülemesi yapılarak adenomun lokalizasyonu, boyutu ve invazyon derecesi tespit edilir (4).

2.6.8. Tedavi

Akromegali hastalığının tedavisi cerrahi, medikal ve radyoterapi olmak üzere 3'e ayrılır. İlk seçenek cerrahi tedavidir. Cerrahi tedavi ile kontrol altına alınamayan hastalarda medikal tedavi ve/veya radyoterapi uygulanır. Cerrahinin amacı, maksimal tümör kütlesi rezeksiyonunu normal hipofiz salgı fonksiyonunun korunması ile dengelemektir. BH salgılayan hipofiz adenomlarının rezeksiyonu, hipofiz ve kemik sellar sınırlarının anatomik olarak erişilemezliği ve hayati beyin ve vasküler yapıların yakınlığı nedeniyle teknik olarak zordur. Cerrahi tedavide en önemli etken cerrahi ekip deneyimidir (6). Cerrahi tedavi

sonrasında BH ve IGF-1 değerleri yüksek seyreden veya cerrahi riski yüksek hastalarda medikal tedavi düşünülmelidir. Medikal tedavi amacıyla 3 sınıf ilaç kullanılmaktadır. Bunlar somatostatin reseptör ligandları (oktreotid, lanreotid, pasireotid), dopamin agonistleri (kabergolin) ve BH reseptör antagonisti (pegvisomant)'dır (4). Cerrahi veya medikal tedavi ile kür veya kontrol sağlanamayan hastalarda rezidüel kitlenin tedavisi ve hormonal kontrol kullanılacak bir diğer tedavi yöntemi ise radyoterapidir. Radyoterapi ile tümör hacminde ve BH-IGF1 değerlerinde azalma tespit edilir. Radyoterapinin etkinliği hormonal değerlerde geç ortaya çıktığı için öncelikle cerrahi ve/veya medikal tedavi tercih edilmektedir (6).

Tablo 2.4. Akromegali hastalarında tedavi hedefleri (6).

OGTT sonrası BH sekresyonunu <1 ng/mL'nin altında tutmak
IGF-1 düzeylerini yaş ve cinsiyete göre normal sınırlara çekmek
Hipofiz adenomunun kitle etkisini çıkarmak veya azaltmak
Hipofiz bezinin endokrin fonksiyonunu korumak
Akral, kardiyovasküler, pulmoner, nörolojik ve görsel komplikasyonları tedavi etmek
Uzun süreli hipersomatotropizmin sistemik sekellerini önlemek
Hipofiz adenomunun rekürrensini önlenmesi
Mortalite oranlarını yaşla uyumlu hedefe getirmek

2.6.8.1. Cerrahi tedavi

Hipofiz tümörlerinin cerrahi rezeksiyonu, transsfenoidal ve transkranial olarak iki şekilde gerçekleştirilebilir. Ameliyat sonrası komplikasyonlar açısından transsfenoidal yöntem daha iyi olduğu için vakaların %90'ından fazlasında tercih edilir. Kraniotomi ise özellikle orta ve posterior fossaya doğru büyüyen dev tümörlerde kullanılır. Deneyimli bir cerrah ile mikroadenomlarda makroadenomlara göre daha iyi cerrahi ile remisyon sağlanır (42). Çapı 10 mm'den küçük ve büyüme hormonu düzeyleri 40 µg / litre'den az olan özellikle optik traktları etkileyen kitle etkilerini azaltmak için çoğunlukla mikroadenomlara cerrahi işlem uygulanır. Tümörlerin %10'a kadarının nüks ettiği, ancak pek çok nüksün çıkarılamayan tümör dokusunun kalıcı büyümesini temsil ettiği düşünülmektedir. Genel olarak, komplikasyon oranları, bireysel nörocerrah tarafından gerçekleştirilen hipofiz ameliyatlarının sayısıyla uyumludur (15).

2.6.8.2. Medikal tedavi

Somatostatin reseptör ligandları (SRLs): Akromegali tedavisinde günümüzde en sık kullanılan ilaçlar somatostatin analoglarıdır. Bu ajanlar, somatostatin reseptörüne (SSTR2 ve SSTR5) bağlanarak BH salınımını baskırlar. Doğal olarak var olan 14 veya 28 aminoasitten oluşan iki somatotropin salım inhibitör faktör (SRIF) formu, yaygın olarak

ifade edilen beş SSTR reseptör alt tipi tarafından hücrel yanıtı tetikler. SSTR'ler hem endokrin hem de ekzokrin hormon salınımını engellemekte ve nöroendokrin tümör hücrelerinin çoğalmasını daha az etkili bir şekilde azaltmaktadır (6,15). Siklik oktapeptid olan oktreotid subkutan veya intravenöz enjeksiyonla uygulanır. Oktreotid SSTR2'ye yaklaşık 0,4 pM Kd ile yoğun şekilde bağlanır ve SSTR5'e daha az oranda bağlanır. Başlangıç dozu 100-250 µg'dır ve akromegali hastalarına güvenle 24 saatte 1,5 mg'a kadar uygulanabilir. Başlangıç dozu genellikle 28 günde bir 20 mg'dır ve güvenli maksimum aylık dozlar yaklaşık 60 mg veya daha fazladır. İlaç düzeyleri 28 günde pik yapar ve plato konsantrasyonları yaklaşık 14 gün sürer. Her 4 haftada bir enjekte edildiğinde, farmakolojik olarak kararlı durum düzeyleri üçüncü enjeksiyonda elde edilir. Lanreotid (BIM-23014), intramusküler enjeksiyon için bir biyolojik olarak parçalanabilen polimer içine yerleştirilir (30 veya 60 mg) ve yaklaşık beş günlük bir yarı ömre sahiptir. Molekül yüksek SSTR2 afinite ve daha az oranda SSTR5'e bağlanma özelliği gösterir. Uzun etkili lanreotid Autogel (ABD'de Somatuline Depot) derin subkutan enjeksiyon için suyla çözünebilen, önceden dolu 60, 90 veya 120 mg şırınga olarak mevcuttur. Farmakolojik olarak etkili tedavi düzeyleri yaklaşık 1 ng/ml olarak 28 gün boyunca korunur ve 23-29 gün yarı ömre sahip olduğundan, dört aylık enjeksiyondan sonra kararlı durum elde edilir. Hem oktreotid hem de lanreotid, benzer yoğunlukta SSTR2 reseptörünü etkinleştirir ve birbirleriyle karşılaştırmalı çalışmalar, her iki formülasyonun da güvenilirliği ve etkililiği açısından üstünlük sağlamadığını göstermektedir. SRL'ler ayrıca karsinoid tümörler tarafından oluşturulan ektopik GHRH üretimini de inhibe eder. Yan etkilere bakıldığında hastaların %30'una kadarında, asemptomatik safra taşı oluşumu ve geçici gastrointestinal rahatsızlıklar görülebilir. Lokal enjeksiyon bölgesinde ağrı ve sinüs bradikardisi de ortaya çıkabilir. Oktreotid safra kesesi kontraktilitesini azaltır, boşalmayı geciktirir ve safra çamuru oluşumuna yol açabilir (6).

Dopamin agonistleri: Bromokriptin ve karbегolin akromegali tedavisinde yardımcı terapiler olarak kullanılmaktadır. Bromokriptin yüksek dozlarda (günlük 20 mg'ye kadar) kullanıldığında akromegali hastalarının %15'inden azında serum BH seviyelerini 5 µg/L'nin altına düşürmektedir ve hastalar genellikle dokusal şişkinlik, terleme, yorgunluk ve baş ağrısında azalma bildirmektedir. Karbегolin, serum BH seviyelerini %30'unda daha az 2 µg/L'nin altına düşürür ve IGF-1'i normalleştirir. Ancak gastrointestinal rahatsızlık, geçici bulantı ve kusma, burun tıkanıklığı, baş dönmesi, postural hipotansiyon, baş ağrısı ve ruh hali bozuklukları gibi yan etkileri vardır. Son zamanlarda, karbегolinin yüksek dozlarıyla kapakçık kalp hastalığının artmış insidansını gösteren çalışmalar göz önüne alındığında, bu tedavi yöntemi dikkatle uygulanmalıdır (15).

Büyüme Hormonu Reseptör Agonistleri : Pegvisomant, BH reseptörünün BH ile bağlanmasını engelleyen bir antagonisttir ve direkt olarak BH'nin etkisini azaltarak IGF-1 düzeylerini düşürür. Günlük olarak 10, 15 veya 20 mg dozlarında subkutan olarak uygulanabilir ancak günde bir veya haftalık dozlar şeklinde de uygulanabilir. Pegvisomant tedavisiyle IGF-1 düzeylerinde %63'e varan azalma görülmüştür (4).

Karaciğer fonksiyon testleri her ay ilk altı ay boyunca ve daha sonra her altı ayda bir kontrol edilmeli ve transaminaz değerleri 3 kat ve üzerinde artan hastalarda tedavi kesilmelidir. Akromegalik hastaların yaklaşık %6,8'inde pegvisomant tedavisi sırasında tümör büyümesi görülebileceğinden, tedaviye başlamadan önce, daha önce radyoterapi uygulanmamış olan ve rezidüel tümörü olan hastalarda hipofiz MR ile adenom boyut takibi yapılmalıdır (4,15).

2.6.8.3. Radyoterapi

Konvansiyonel radyoterapi, stereotaktik radyocerrahi (SRS) ve fraksiyone stereotaktik radyoterapi (RT) olmak üzere üç tür radyoterapi vardır (43). SRS, cyberknife, gamma knife, lineer hızlandırıcı ve proton ışını tedavisi gibi birçok yöntemle uygulanabilir ve hedef hücrelere yüksek enerjili fotonlarla radyasyon ışınları verir. SRS, akromegali hastalarını tedavi etmek için etkili ve uygun bir tekniktir. Gamma knife, çeşitli SRS türleri arasında en yaygın kullanılan tekniktir (43). Gamma knife radyocerrahisi, kobalt-60'ın radyoaktif bir izotopu olan 200 kaynak kullanarak hedef hücrelere (tümöral hücreler) yüksek dozda radyasyon verirken çevresindeki sağlıklı ve hayati dokuların en az miktarda radyasyonu emdiği bir SRS türüdür (44). Radyoterapi türünü seçerken önemli bir faktör optik sisteme verilen zarardır. Fraksiyone (üç boyutlu) radyoterapi, konvansiyonel (iki boyutlu) radyoterapiden daha fazla koruma sağlar ve optik kanal ve optik kiazma için daha güvenlidir (43). Bazı çalışmalar, SRS kullanımının RT'ye kıyasla daha hızlı endokrin iyileşmesine ve daha az toksisiteye yol açtığını göstermiştir (45).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışması tek merkezli, kesitsel bir çalışma olarak tasarlanmış, Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmıştır. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 02.11.2022 tarihinde onaylanmıştır (Karar No: 2022/0636).

Bu çalışmada 2010-2023 tarihleri arasında Göztepe Profesör Doktor Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğimizde takip edilen 71 akromegali hastasına ait veriler değerlendirilmiştir. Hastaların anamnezleri, demografik verileri, kan tetkik sonuçları, almış oldukları tedaviler, hipofiz mr raporları, kolonoskopi ve endoskopi raporları, tiroid USG raporları, mamografi raporları ve patoloji raporları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamızda akromegali tanısıyla takip edilen hasta grubunda malignite aranmış, artmış riskin tespiti, kanser prevalansı ve kanser taraması ile malign ve premalign lezyonlarla ilişkili değişkenlerin araştırılmıştır.

Hastalar tedavi yanıtına göre remisyon ve aktif hastalık olarak gruplandırıldı. Remisyon kriteri olarak oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası BH < 0,4 µg/L baskılanması veya BH < 1 µg/L ve IGF-1 normal olması; aktif hastalık kriteri olarak ise de BH > 1 µg/L ve IGF-1 büyük olması kriter alındı.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir .



4. BULGULAR

Tablo 4.1. Demografik özellikler ve komorbid hastalıklar.

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş		30.0 - 85.0	54.0	55.6 ± 11.4
Tanı Yaşı		26.0 - 70.0	43.0	44.3 ± 11.3
Cinsiyet	Kadın			43 60.6%
	Erkek			28 39.4%
BMI		17.2 - 50.8	27.8	29.1 ± 5.4
DM	(-)			37 52.1%
	(+)			34 47.9%
HT	(-)			36 50.7%
	(+)			35 49.3%
KVH	(-)			60 84.5%
	(+)			11 15.5%
KOAH	(-)			64 90.1%
	(+)			7 9.9%

Hastaların %60,6'sı kadın, %39,4'ü erkek idi. Tanı anındaki yaş ortalaması 44,3±11.3 yıl olarak saptandı. Hastaların beden kütle indeksi (BMI) ortalama 29.1 ± 5.4 olarak saptandı. Tanı anında hastaların %49,3'sinde hipertansiyon, %47,9'unda Tip2 DM, %15,5'inde KVH, %9,9'unda KOAH öyküsü mevcuttu.

Tablo 4.2. Akromegali hastalarının malignite taraması.

		n	%
Endoskopi	Doğal	51	71.8%
	Kronik Aktif Gastrit	9	12.7%
	Hiperplastik Polip	3	4.2%
	Antral Gastrit	3	4.2%
	Adenomatöz Polip	1	1.4%
	Goblet Cell İntestinal Metaplazi	1	1.4%
	H.Pylori Gastriti	1	1.4%
	Hiatal Yetersizlik	1	1.4%
	Kronik İnaktif Gastrit	1	1.4%
Kolonoskopi	Doğal	55	77.5%
	İnflamatuvar Polip	7	9.9%
	Hiperplastik Polip	5	7.0%
	Anal Kanal Ca	1	1.4%
	Displazi Tübüler Adenom	1	1.4%
	Divertikül	1	1.4%
	Kolon Ca	1	1.4%

Tablo 4.2 (devam). Akromegali hastalarının malignite taraması.

		n	%
Tiroid USG	Doğal	22	31.0%
	MNG	44	62.0%
	Total Tiroidektomi	5	7.0%
TİİAB	Subtotal Tiroidektomi	2	2.8%
	TIRADS BENİGN	0	
	TIRADS2	10	14.1%
	TIRADS3	19	26.8%
	TIRADS4	10	14.1%
	TIRADS5	2	2.8%
Tiroid Patoloji	Benign	26	36.6%
	Papiller Ca	1	1.4%
Mamografi			
Yapılmadı		53	74.6%
Yapıldı		18	25.4%
BI-RADS 0		2	2.8%
BI-RADS 1		7	9.9%
BI-RADS 2		6	8.5%
BI-RADS 3		0	0
BI-RADS 4		0	0
BI-RADS 5		0	0
Meme Patoloji			
Duktal İnsitu Karsinom		1	1.4%
Tipi Belirlenemiş Meme Ca		1	1.4%
İnvaziv Duktal Meme Ca		1	1.4%

Endoskopi ve kolonoskopi biyopsi sonucu kronik aktif gastrit, antral gastrit, h.pylori gastriti, goblet cell intestinal metaplazi, adenomatöz polip, hiperplastik polip, tübüler adenom, divertikül premalign lezyon olarak kabul edildi.

Tiroid USG’de 22 hasta doğal (%31,0) 44 hasta multinodüler guatr (MNG) (%62) 5 hasta total tiroidektomi (%7) olarak saptandı. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) Amerikan Tiroid Derneği kılavuzlarına göre şüpheli sonografik özelliklere sahip tiroid nodüllerinden yapılmış ve İİAB sonuçlarının standart raporlaması için Bethesda Tiroid Sitopatolojisi Raporlama Sistemi kullanılmıştır. 10 hasta TIRADS2 (%14,1) 19 hasta TIRADS3 (%26,8), 10 hasta TIRADS4 (14,1), 2 hasta TIRADS5 (%2,8) saptandı. Tiroid patolojisi 26 hasta (%36,6) benign, 1 hasta malign papiller Ca (%1,4) olarak saptandı.

Meme kanseri taraması için yapılan mamografi sonuçlarının standart olarak raporlanması için Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (BI-RADS) kullanılmıştır. Mamografide malignite şüphesi saptanan lezyonlardan meme kor iğne biyopsisi yapılmıştır. 1 hasta (%1,4) duktal insitu karsinom, 1 hasta (%1,4) tipi belirlenememiş meme Ca, 1 hasta (%1,4) invaziv duktal meme Ca saptandı.

Tablo 4.3. BH ve IGF-1 değerleri.

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss
Tanı Anı BH	0.05 - 47.4	1.7	5.3 ± 9.0
Güncel BH	0.04 - 15.4	1.1	2.3 ± 3.1
En Yüksek BH	0.25 - 35.6	3.7	6.9 ± 8.2
Tanı Anı IGF-1	59.5 - 1600	302	410 ± 329
Güncel IGF-1	2.6 - 1600	186	236 ± 223

Hastaların tanı anı BH değerleri ortalama 5.3±9.0 µg/L, tanı anı IGF-1 değerleri 410±329 µg/L, güncel BH değerleri 2.3±3.1 µg/L, güncel IGF-1 değerleri 236±223 µg/L, en yüksek BH değerleri 6.9±8.2 µg/L olarak saptandı.

Tablo 4.4. Adenom karakteri, premalign-malign lezyon ve tedavi rejim oranları.

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
TM Boyut (mm)	2.0 - 44.0	18.0	16.0 ± 9.9
Premalign (-)			42 59.2%
Premalign (+)			29 40.8%
Malign (-)			64 90.1%
Malign (+)			7 9.9%
Adenom			
Mikroadenom			24 33.8%
Makroadenom			45 63.4%
Operasyon (-)			9 12.7%
Operasyon (+)			62 87.3%
Rezidü/Nüks (-)			42 59.2%
Rezidü/Nüks (+)			29 40.8%
Medikal Tedavi			
(-)			1 1.4%
Dopamin Agonisti			2 2.8%
Somatostatin Analogu			44 62.0%
Somatostatin Analogu Ve Dopamin Agonisti			10 14.1%
Takip			14 19.7%
Radyoterapi (-)			61 85.9%
Radyoterapi (+)			10 14.1%
Remisyon (-)			18 25.4%
Remisyon (+)			53 74.6%
Aktif (-)			53 74.6%
Aktif (+)			18 25.4%
Hastalık Süresi	1.00 - 42.0	11.0	11.3 ± 8.4

Hipofiz adenomu olan hastalarının %33,8'i mikroadenom, %63,4'ü makroadenoma sahipti. Tanı anında adenom boyut ortalaması 16.0 ± 9.9 mm idi.Hastaların %40,8'inde premalign lezyon, %9,9'unda malignite saptandı.Hastaların%87,3'ü primer tedavi olarak

cerrahi tedavi,%62,0'ında medikal tedavi olarak somatostatin analogu, %14,1'inde somatostatin analogu+dopamin agonisti, %2,8'inde sadece dopamin agonisti almıştır.%19,7'si medikal tedavi ihtiyacı olmamıştır. Hastaların .%14,1'in radyoterapi almıştır. Tedavi rejimleri sonrasında hastaların %74,6'sı remisyonda, %25,4'ü aktif hastalık olarak saptandı.Hastaların tanı anından itibaren hastalık süresi ortalama $11,3 \pm 8,4$ saptandı.

Tablo 4.5. Güncel biyokimyasal değerleri.

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss
Prolaktin	0.20 - 51.1	8.6	9.9 ± 8.2
Glukoz	71.0 - 385	103	114 ± 46.6
İnsülin	2.1 - 37.7	8.0	9.6 ± 6.8
Hba1c	4.5 - 12.7	6.1	6.4 ± 1.2
T.Kolesterol	111 - 282	207	201.5 ± 40.2
HDL	25.0 - 147	51.0	54.6 ± 17.8
LDL	52.0 - 212	115	119.1 ± 35.8
Trigliserid	45.0 - 473	129	148.7 ± 80.6
TSH	0.01 - 4.97	1.43	1.47 ± 1.04
sT4	0.09 - 2.95	1.20	1.26 ± 0.37

Çalışma grubumuzdaki hastaların lipid profili incelendiğinde ortalama HDL değeri 54.6 ± 17.8 mg/dL, LDL değeri 119.1 ± 35.8 mg/dL, trigliserid değeri 148.7 ± 80.6 mg/dL, total kolesterol 201.5 ± 40.2 mg/dL saptandı. Glukoz değeri ortalama 114 ± 46.6 mg/dL, insülin değeri 9.6 ± 6.8 mg/dL, Hba1c değeri 6.4 ± 1.2 , prolaktin değeri 9.9 ± 8.2 µg/L,TSH değeri ortalama 1.47 ± 1.04 mU/ml, sT4 ortalama değeri 1.26 ± 0.37 mU/ml olarak saptandı.

Tablo 4.6. Premalign olan ve olmayan hastaların demografik ve komorbid hastalıklarının karşılaştırılması.

		Premalign (-)		Premalign (+)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		54.9 ± 12.5	54.0	56.6 ± 9.7	57.0	0.461 ^m
Tanı Yaşı		44.4 ± 11.4	42.5	44.1 ± 11.3	44.0	0.898 ^m
Cinsiyet	Kadın	28 66.7%		15 51.7%		0.205 ^{x2}
	Erkek	14 33.3%		14 48.3%		
BMI		29.6 ± 6.0	29.1	28.3 ± 4.3	27.4	0.908 ^m
DM	(-)	23 54.8%		14 48.3%		0.591 ^{x2}
	(+)	19 45.2%		15 51.7%		
HT	(-)	20 47.6%		16 55.2%		0.531 ^{x2}
	(+)	22 52.4%		13 44.8%		
KVH	(-)	33 78.6%		27 93.1%		0.096 ^{x2}
	(+)	9 21.4%		2 6.9%		
KOAH	(-)	38 90.5%		26 89.7%		0.909 ^{x2}
	(+)	4 9.5%		3 10.3%		

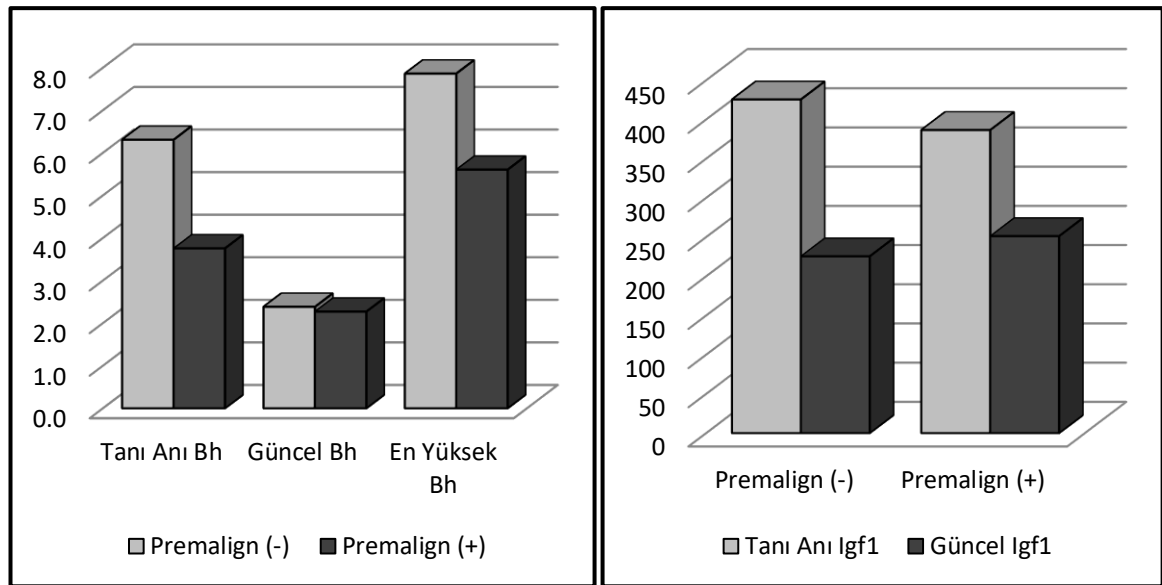
^{x2} Ki-kare test / ^m Mann-whitney u test

Premalign olmayan grupta yaş ortalaması 54 saptanırken premalign olan grupta yaş ortalaması 57 saptandı. Tanı yaşı premalign olmayan grupta ortalama 42.5 yıl saptanırken premalign olan grupta 44 yıl olarak saptandı. Premalign olmayan grupta hastaların %66,7'sini kadınlar oluştururken %33,3'ü erkekler oluşturmaktaydı. Premalign olan grupta hastaların %51,7'sini kadınlar oluştururken %48,3'ünü erkekler oluşturmaktaydı. Premalign olan ve olmayan gruplar arasında hastaların yaşı, tanı yaşı, cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Premalign olmayan grupta BMI ortalama 29.6 ± 6.0 , premalign olan grupta BMI ortalama 28.3 ± 4.3 saptandı. Premalign olan ve olmayan gruplar arasında BMI değeri istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Premalign olan grupta %51.7 DM, %44.8 HT, %6.9 KVH, %10.3 KOAH saptandı. Premalign olmayan grupta %45.2 DM, %52.4 HT, %21.4 KVH, %9.5 KOAH saptandı. Premalign olan ve olmayan gruplar arasında DM, HT, KVH, KOAH oranı istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Tablo 4.7. Premalign olan ve olmayan hastaların tanı ve güncel BH VE IGF1 değerlerinin karşılaştırılması.

	Premalign (-)		Premalign (+)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Tanı Anı BH	6.3 ± 11.1	1.5	3.8 ± 4.3	2.5	0.829 ^m
Güncel BH	2.4 ± 3.3	1.1	2.3 ± 2.8	1.2	0.898 ^m
En Yüksek BH	7.9 ± 9.8	3.5	5.6 ± 4.9	4.5	0.884 ^m
Tanı Anı IGF-1	426 ± 340	306	387 ± 319	298	0.531 ^m
Güncel IGF-1	225 ± 176	180	251 ± 279	194	0.674 ^m

^m Mann-whitney u test



Şekil 4.1. Premalign olan ve olmayan grupta tanı anı ve güncel BH VE IGF1 değerleri arasındaki ilişki.

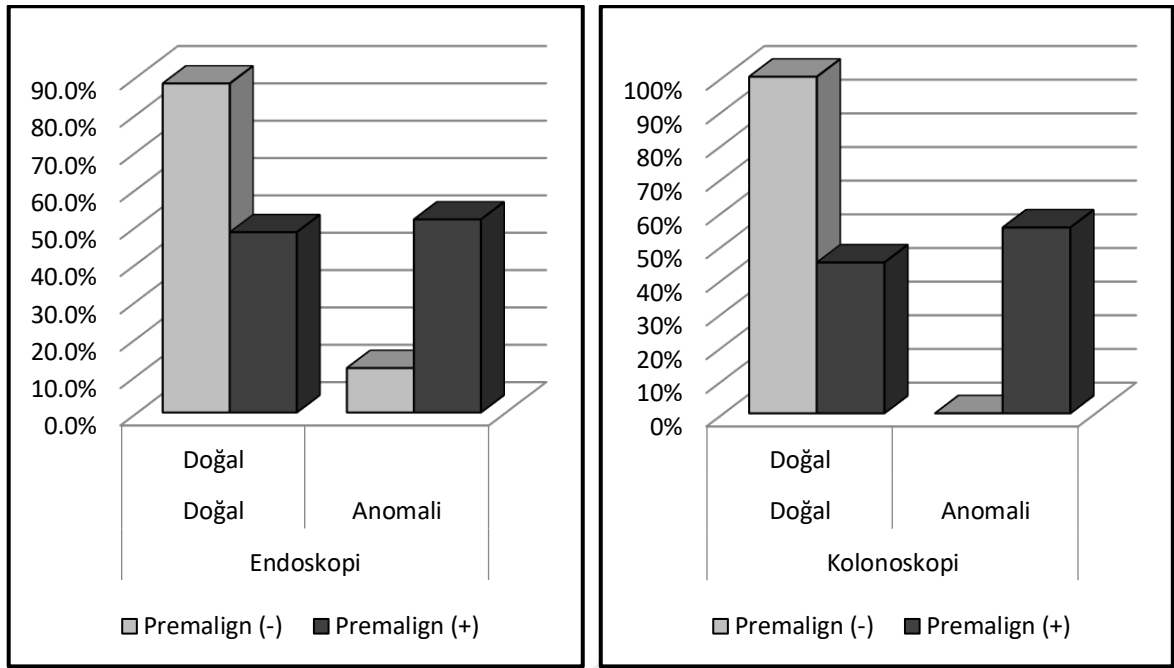
Premalign olan grupta tanı anı BH ortalama 3.8 ± 4.3 µg/L, güncel BH 2.3 ± 2.8 µg/L, en yüksek BH 5.6 ± 4.9 µg/L, tanı anı IGF-1 387 ± 319 µg/L, güncel IGF-1 251 ± 279 µg/L saptandı. Premalign olmayan grupta tanı anı BH ortalama 6.3 ± 11.1 µg/L, güncel BH 2.4 ± 3.3 µg/L, en yüksek BH 7.9 ± 9.8 µg/L, tanı anı IGF-1 426 ± 340 µg/L, güncel IGF-1 225 ± 176 µg/L saptandı. Premalign olan ve olmayan gruplar arasında tanı anı BH, güncel BH, en yüksek BH değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Premalign olan ve olmayan gruplar arasında tanı anı IGF-1, güncel IGF-1 değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Tablo 4.8. Premalign olan ve olmayan hastaların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.

	Premalign (-)		Premalign (+)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Prolaktin	9.9 ± 7.3	8.7	9.8 ± 9.5	8.6	0.563 ^m
Glukoz	109 ± 37.9	101	120 ± 56.7	108	0.231 ^m
İnsülin	8.8 ± 3.7	7.9	11.0 ± 10.2	8.2	0.686 ^m
Hba1c	6.3 ± 1.3	6.0	6.5 ± 1.1	6.2	0.072 ^m
T.Kolesterol	204 ± 39.2	210	199 ± 42.1	190	0.454 ^m
HDL	53.3 ± 14.8	51.0	56.4 ± 21.6	52.0	0.627 ^m
LDL	120 ± 32.8	116	117 ± 40.3	114	0.640 ^m
Trigliserid	150 ± 85.7	127	148 ± 74.2	132	0.824 ^m
TSH	1.4 ± 0.94	1.4	1.5 ± 1.2	1.3	0.898 ^m
sT4	1.22 ± 0.25	1.19	1.30 ± 0.49	1.27	0.352 ^m

^m Mann-whitney u test

Çalışma grubumuzdaki hastaların lipid profili incelendiğinde premalign olan grupta ortalama HDL değeri 56.4 ± 21.6 mg/dL, LDL değeri 117 ± 40.3 mg/dL, trigliserid değeri 148 ± 74.2 mg/dL, total kolesterol 199 ± 42.1 mg/dL saptandı. Glukoz değeri ortalama 120 ± 56.7 mg/dL, insülin değeri 11 ± 10.2 mg/dL, Hba1c değeri 6.5 ± 1.1 , prolaktin değeri 9.8 ± 9.5 µg/L, TSH değeri ortalama 1.5 ± 1.2 mU/ml, sT4 ortalama değeri 1.30 ± 0.49 mU/ml olarak saptandı. Premalign olmayan grupta ortalama HDL değeri 53.3 ± 14.8 mg/dL, LDL değeri 120 ± 32.8 mg/dL, trigliserid değeri 150 ± 85.7 mg/dL, total kolesterol 204 ± 39.2 mg/dL saptandı. Glukoz değeri ortalama 109 ± 37.9 mg/dL, insülin değeri 8.8 ± 3.7 mg/dL, Hba1c değeri 6.3 ± 1.3 , prolaktin değeri 9.9 ± 7.3 µg/L, TSH değeri ortalama 1.4 ± 0.94 mU/ml, sT4 ortalama değeri 1.22 ± 0.25 mU/ml olarak saptandı. Premalign olan ve olmayan gruplar arasında prolaktin, glukoz, insülin, HBA1c, T.kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, TSH, ST4 değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.



Şekil 4.2. Premalign olan ve olmayan grupta endoskopide ve kolonoskopide anamoli oranlarının değerlendirilmesi.

Tablo 4.9. Premalign olan ve olmayan grupta malignite taraması.

	Premalign (-)		Premalign (+)		p
	n	%	n	%	
Endoskopi					
Doğal	37	88.1%	14	48.3%	0.001 ^{X²}
Kronik Aktif Gastrit	3	7.2%	5	20.5%	
Hiperplastik Polip	0	0.0%	3	10.3%	
Antral Gastrit	1	2.4%	2	6.9%	
Adenomatöz Polip	0	0.0%	1	3.4%	
Goblet Cell İntestinal Met.	0	0.0%	1	3.4%	
H.Pylori Gastriti	0	0.0%	1	3.4%	
Hiatal Yetersizlik	0	0.0%	1	3.4%	
Kronik İnaktif Gastrit	1	2.4%	0	0.0%	
Kolonoskopi					
Doğal	42	100%	13	44.8%	0.000 ^{X²}
İnflamatuvar Polip	0	0.0%	7	24.1%	
Hiperplastik Polip	0	0.0%	5	17.2%	
Anal Kanal Ca	0	0.0%	1	3.4%	
Displazi Tübüler Adenom	0	0.0%	1	3.4%	
Divertikül	0	0.0%	1	3.4%	
Kolon Ca	0	0.0%	1	3.4%	

^{X²} Ki-kare test

Premalign olan grupta hastaların %48.3'ünün, premalign olmayan grupta hastaların %88.1'inin endoskopisi doğal saptandı. Premalign olan grupta hastaların %44,8'inin, premalign olmayan grupta %100'ünün kolonoskopisi doğal saptandı.

Premalign olan grupta endoskopide saptanan patolojik tanılar premalign olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) saptandı. Premalign olan grupta kolonoskopide saptanan patolojik tanılar premalign olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) saptandı.

Tablo 4.10. Premalign olan ve olmayan grupta malignite taraması.

	Premalign (-)		Premalign (+)		p	
	n	%	n	%		
<i>Tiroid USG</i>						
Doğal	14	33.3%	8	27.6%	0.179	X ²
MNG	27	64.3%	17	58.6%		
Total tiroidektomi	1	2.4%	4	13.8%		
<i>TİİAB</i>						
Subtotal tiroidektomi	2	4.8%	0	0.0%	0.980	X ²
TIRADS2	6	14.3%	4	13.8%		
TIRADS3	14	33.3%	5	17.2%		
TIRADS4	4	9.5%	6	20.7%		
TIRADS5	1	2.4%	1	3.4%		
<i>Tiroid Patolojisi</i>						
Benign	15	100.0%	11	91.7%	0.444	X ²
Papiller Ca	0	0.0%	1	8.3%		
<i>Mamografi</i>						
Yapılmadı	29	69.0%	24	82.8%	0.304	X ²
Yapıldı	13	31.0%	5	17.2%		
BIRADS0	2	15.4%	0	0.0%		
BIRADS1	6	46.2%	1	20.0%		
BIRADS2	5	38.5%	1	20.0%		
Duktal İnsitu Karsinom	0	0.0%	1	20.0%		
Tipi Belirlenememiş Meme Ca	0	0.0%	1	20.0%		
İnvaziv Duktal Meme Ca	0	0.0%	1	20.0%		

^{x²} Ki-kare test

Premalign olan grupta %27.6 tiroid USG doğal, %58,6 MNG, %13.8'i Total tiroidektomi saptandı. Premalign olmayan grupta %33.3 doğal, %64,3 MNG, %2.4 total tiroidektomi saptandı. Premalign olan grupta TİİAB dağılımı %13,8 TIRADS2, %17.2 TIRADS3, %20.7 TIRADS4, %3.4 TIRADS5 saptandı. Premalign olmayan grupta %4.8 subtotal tiroidektomi, %14.3 TIRADS2, %33,3 TIRADS3, %9,5 TIRADS4, %2,4 TIRADS5

saptandı. Premalign olan grupta tiroid patolojisi 11 hastada benign saptanırken 1 hastada papiller Ca saptandı.

Premalign olan ve olmayan gruplar arasında Tiroid USG de saptanan bulguların oranı istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) saptanmadı. Premalign olan ve olmayan gruplar arasında TİİAB dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Premalign olan ve olmayan gruplar arasında T.patoloji sonuç dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Premalign olan grupta 5 hastanın, premalign olmayan grupta 13 hastanın mamografisi saptandı. Premalign olan ve olmayan gruplar arasında mamografi yapılma anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Tablo 4.11. Premalign olan ve olmayan grupta tm boyutu, tedavi rejimi ve hastalık süresi.

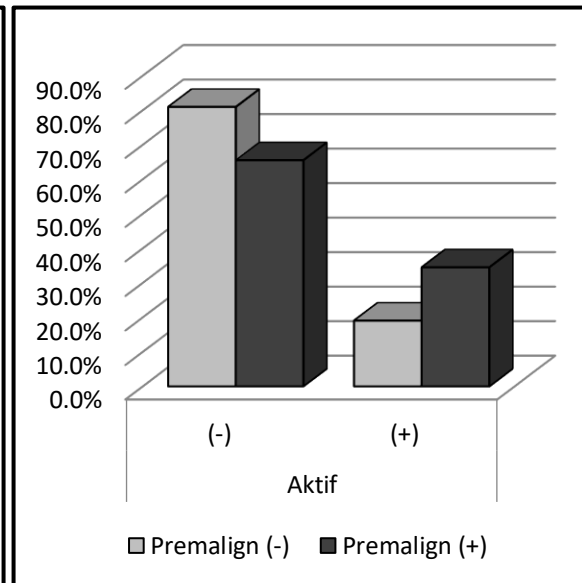
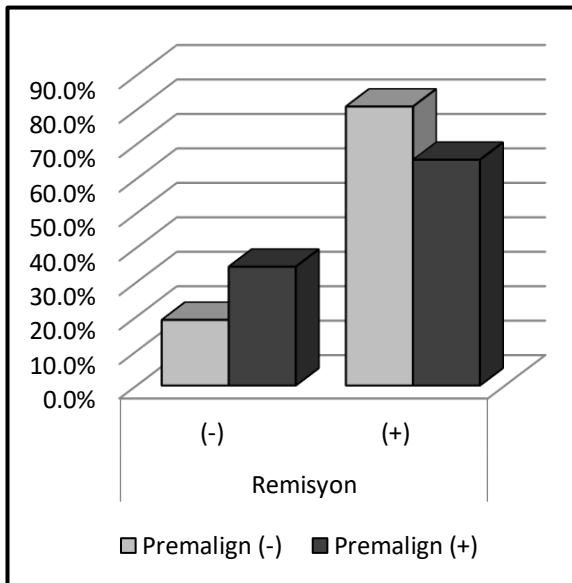
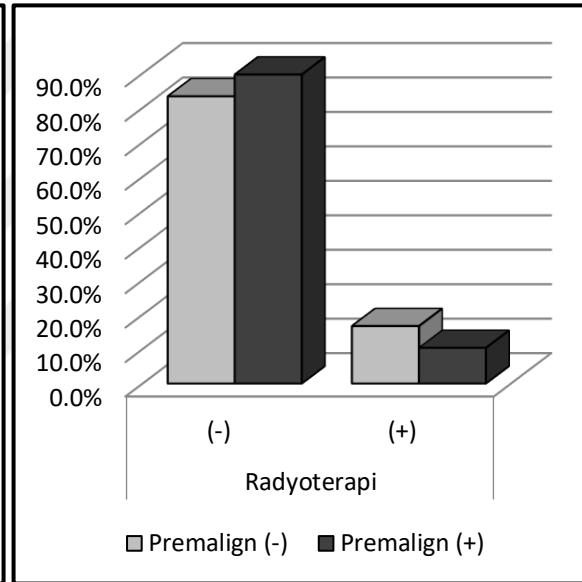
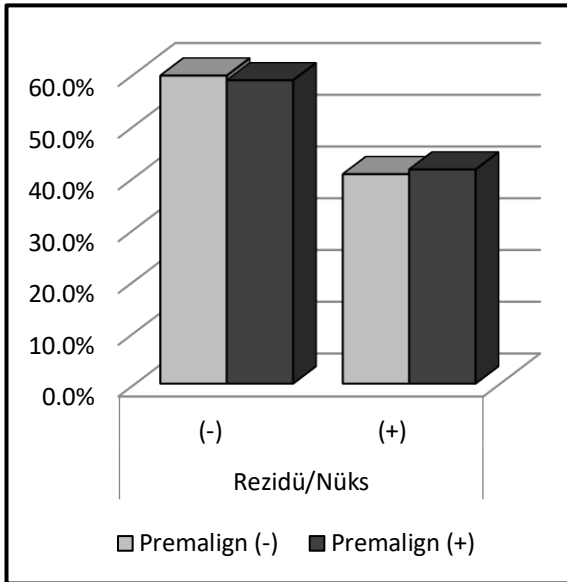
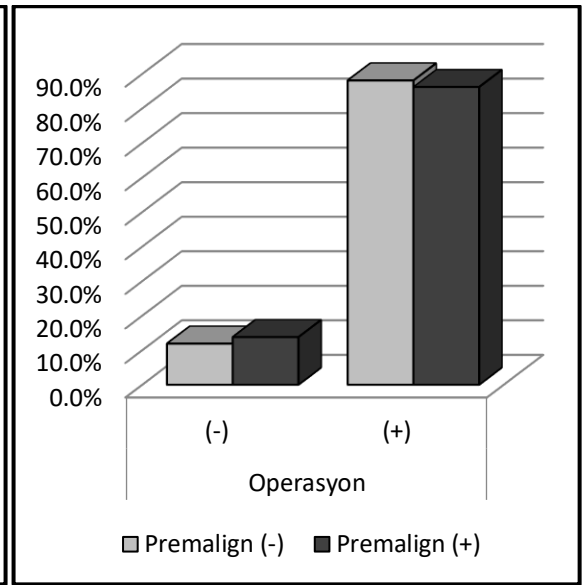
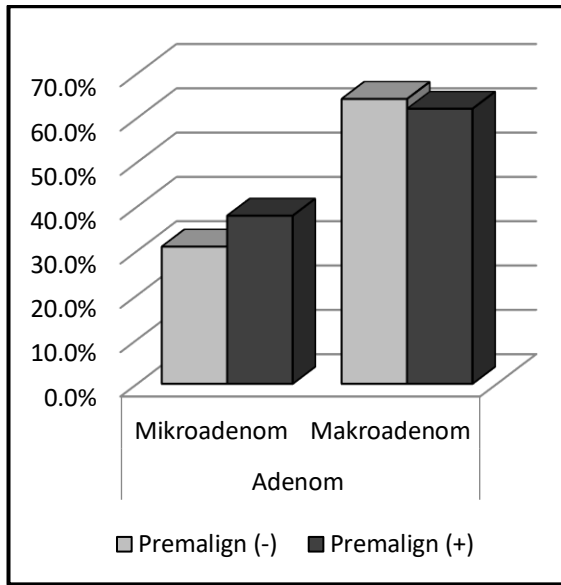
		Premalign (-)		Premalign (+)		p	
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan		
TM Boyut (mm)		16.6 ± 10.4	18.0	15.3 ± 9.1	19.0	0.461	m
Adenom							
Mikroadenom		13	31.0%	11	37.9%	0.640	X ²
Makroadenom		27	64.3%	18	62.1%		
Operasyon	(-)	5	11.9%	4	13.8%	0.814	X ²
	(+)	37	88.1%	25	86.2%		
Rezidü/Nüks	(-)	25	59.5%	17	58.6%	0.939	X ²
	(+)	17	40.5%	12	41.4%		
Medikal Tedavi							
Dopamin Agonisti		2	4.8%	0	0.0%	0.825	X ²
Somatostatin Analogu		27	64.3%	17	58.6%		
Somatostatin Analogu Ve Dopamin Agonisti		5	11.9%	5	17.2%		
İlaçsız Takip		8	19.0%	7	24.1%		
Radyoterapi	(-)	35	83.3%	26	89.7%	0.452	X ²
	(+)	7	16.7%	3	10.3%		
Remisyon	(-)	8	19.0%	10	34.5%	0.142	X ²
	(+)	34	81.0%	19	65.5%		
Aktif	(-)	34	81.0%	19	65.5%	0.142	X ²
	(+)	8	19.0%	10	34.5%		
Hastalık Süresi		10.5 ± 7.2	10.0	12.4 ± 9.9	13.0	0.405	m

^{x²} Ki-kare test / ^m Mann-whitney u test

Premalign olan grupta tümör boyutu ortalama 15.3±9.1 mm saptanırken, premalign olmayan grupta ortalama 16.6±10.4 mm saptandı. Premalign olan grupta %62.1 makroadenom, %37.9 mikroadenom saptanırken, premalign olmayan grupta %64.3

makroadenom, %31.0 mikroadenom saptandı. Premalign olan grupta hastaların %86.2'si opere, premalign olmayan grupta hastaların %88.1'i opere saptandı. Premalign olan grupta hastaların %41.4'ü rezidü/nüks, premalign olmayan grupta hastaların %40,5'i rezidü/nüks saptandı. Premalign olan grupta hastaların medikal tedavisi %58,6 somatostatin analogu, %17.2 somatostatin analogu ve dopamin agonisti olarak saptandı. Premalign olmayan grupta %64.3 somatostatin analogu, %11.9 somatostatin analogu ve dopamin agonisti, %4.8 dopamin agonisti olarak saptandı. Premalign olan grupta 7 hasta ilaçsız takip, premalign olmayan grupta 8 hasta ilaçsız takip olarka saptandı. Premalign olan grupta 3 hastada RT öyküsü, premalign olmayan grupta 7 hastada RT öyküsü saptandı. Premalign olan grupta hastaların %65,5'i remisyondayken, premalign olmayan grupta %81'i remisyondaydı. Premalign olan grupta %34,5 aktif hastalık, premalign olmayan grupta %19 aktif hastalık saptandı. Premalign olan grupta hastalık süresi ortalama 12.4 ± 9.9 , premalign olmayan grupta 10.5 ± 7.2 olarak saptandı

Premalign olan ve olmayan gruplar arasında tümör boyutu istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Premalign olan ve olmayan gruplara arasında mikradenom, makroadeom oranı istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Premalign olan ve olmayan gruplara arasında operasyon geçirme oranı istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Premalign olan ve olmayan gruplara arasında medikal tedavi oranı istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Premalign olan ve olmayan gruplara arasında radyoterapi oranı istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Premalign olan ve olmayan gruplara arasında remisyon oranı istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Premalign olan ve olmayan gruplara arasında aktif hastalık oranı istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Premalign olan ve olmayan gruplara arasında hastalık süresi istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.



Şekil 4.3. Premalign olan ve olmayan grupta tüm boyutu, tedavi rejimi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi.

Tablo 4.12. Malign olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri ve komorbid hastalıkları.

		Malign (-)		Malign (+)		P
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		55.0 ± 11.6	53.5	61.1 ± 6.9	61.0	0.097 ^m
Tanı Yaşı		44.1 ± 11.4	43.5	46.6 ± 11.0	40.0	0.657 ^m
Cinsiyet	Kadın	38	59.4%	5	71.4%	0.536 ^{x²}
	Erkek	26	40.6%	2	28.6%	
BMI		29.1 ± 5.5	28.1	28.9 ± 4.4	27.5	0.309 ^m
DM	(-)	33	51.6%	4	57.1%	0.779 ^{x²}
	(+)	31	48.4%	3	42.9%	
HT	(-)	33	51.6%	3	42.9%	0.662 ^{x²}
	(+)	31	48.4%	4	57.1%	
KVH	(-)	53	82.8%	7	100%	0.586 ^{x²}
	(+)	11	17.2%	0	0.0%	
KOA	(-)	57	89.1%	7	100%	1.000 ^{x²}
	(+)	7	10.9%	0	0.0%	

^{x²} Ki-kare test / ^m Mann-whitney u test

Malignite olan grupta yaş ortalaması 61 saptanırken malignite olmayan grupta yaş ortalaması 53.5 saptandı. Tanı yaşı malignite olan grupta ortalama 40 yıl saptanırken malignite olmayan grupta 43.5 yıl olarak saptandı. Malignite olan grupta hastaların %71.4'ünü kadınlar oluştururken %28.6'sını erkekler oluşturmaktaydı. Malignite olmayan grupta hastaların %59.4'ünü kadınlar oluştururken %40,6'sını erkekler oluşturmaktaydı. Malignite olan ve olmayan gruplar arasında hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Malignite olan grupta BMI ortalama 28.9 ± 4.4 , malignite olmayan grupta BMI ortalama 29.1 ± 5.5 saptandı. Malignite olan ve olmayan gruplar arasında BMI değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Malignite olan grupta %42,9 DM, %57.1 HT saptanırken KVH ve KOAH saptanmadı. Malignite olmayan grupta %48,4 DM, %48.4 HT, %17.2 KVH, %10.9 KOAH saptandı. Malignite olan ve olmayan gruplar arasında DM, HT, KVH, KOAH oranı istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Tablo 4.13. Malign olan ve olmayan hastaların tanı anı ve güncel BH ve IGF1 değerleri.

		Malign (-)		Malign (+)		p
		Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Tanı Anı BH		5.4 ± 9.5	1.6	4.2 ± 3.5	4.6	0.623 ^m
Güncel BH		2.3 ± 3.1	1.1	2.5 ± 3.1	1.2	0.637 ^m
En Yüksek BH		7.1 ± 8.5	3.5	5.4 ± 3.5	5.3	0.862 ^m
Tanı Anı IGF-1		422 ± 342	304	293 ± 133	231	0.335 ^m
Güncel IGF-1		236 ± 229	180	240 ± 159	212	0.616 ^m

^m Mann-whitney u test

Malignite olan grupta tanı anı BH ortalama 4.2 ± 3.5 µg/L, güncel BH 2.5 ± 3.1 µg/L, en yüksek BH 5.4 ± 3.5 µg/L, tanı anı IGF-1 293 ± 133 µg/L, güncel IGF-1 240 ± 159 µg/L saptandı. Malignite olmayan grupta tanı anı BH ortalama 5.4 ± 9.5 µg/L, güncel BH 2.3 ± 3.1 µg/L, en yüksek BH 7.1 ± 8.5 µg/L, tanı anı IGF-1 422 ± 342 µg/L, güncel IGF-1 236 ± 229 µg/L saptandı.

Malignite olan ve olmayan gruplar arasında tanı anı BH, güncel BH, en yüksek BH değeri istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Malignite olan ve olmayan gruplar arasında tanı anı IGF-1, güncel IGF-1 değeri istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Tablo 4.14. Malign olan ve olmayan grupların tm boyutu, tedavi rejimleri ve hastalık süreleri.

		Malign (-)		Malign (+)		P
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
TM Boyut (mm)		16.4 ± 9.9	18.0	12.4 ± 9.2	14.0	0.938 ^m
Adenom						
Mikroadenom		21	32.8%	3	42.9%	0.636 ^{x²}
Makroadenom		41	64.1%	4	57.1%	
Operasyon	(-)	8	12.5%	1	14.3%	1.000 ^{x²}
	(+)	56	87.5%	6	85.7%	
Rezidü/Nüks	(-)	37	57.8%	5	71.4%	0.692 ^{x²}
	(+)	27	42.2%	2	28.6%	
Medikal Tedavi						
Dopamin Agonisti		2	3.1%	0	0.0%	0.758 ^{x²}
Somatostatin Analogu		39	60.9%	5	71.4%	
Somatostatin Analogu Ve Dopamin Agonisti		10	15.6%	0	0.0%	
İlaçsız takip		12	18.8%	2	28.6%	
Radyoterapi	(-)	55	85.9%	6	85.7%	1.000 ^{x²}
	(+)	9	14.1%	1	14.3%	
Remisyon	(-)	15	23.4%	3	42.9%	0.359 ^{x²}
	(+)	49	76.6%	4	57.1%	
Aktif	(-)	49	76.6%	4	57.1%	0.359 ^{x²}
	(+)	15	23.4%	3	42.9%	
Hastalık Süresi		11.0 ± 8.0	10.5	14.6 ± 12.0	13.0	0.543 ^m

^{x²} Ki-kare test / ^m Mann-whitney u test

Malignite olan grupta tümör boyutu ortalama 12.4 ± 9.2 mm saptanırken, malignite olmayan grupta ortalama 16.4 ± 9.9 mm saptandı. Malignite olan grupta %57.1 makroadenom, %42.9 mikroadenom saptanırken, malignite olmayan grupta %64.1 makroadenom, %32.8 mikroadenom saptandı. Malignite olan grupta hastaların %85.7'si opere, malignite olmayan grupta hastaların %87,5'i opere saptandı. Malignite olan grupta

hastaların %28.6'sı rezidü/nüks, malignite olmayan grupta hastaların %42.2'si rezidü/nüks saptandı. Malignite olan grupta hastaların medikal tedavisi %71.4 somatostatin analogu olarak saptandı. Malignite olmayan grupta %60.9 somatostatin analogu, %15.6 somatostatin analogu ve dopamin agonisti, %3.1 dopamin agonisti olarak saptandı. Malignite olan grupta 2 hasta ilaçsız takip, malignite olmayan grupta 12 hasta ilaçsız takip olarak saptandı. Malignite olan grupta 1 hastada RT öyküsü, malignite olmayan grupta 9 hastada RT öyküsü saptandı. Malignite olan grupta hastaların %57.1'i remisyundayken, malignite olmayan grupta %76.6'sı remisyundaydı. Malignite olan grupta %42.9 aktif hastalık, malignite olmayan grupta %23.4 aktif hastalık saptandı. Malignite olan grupta hastalık süresi ortalama 14.6 ± 12.0 , malignite olmayan grupta 11.0 ± 8.0 olarak saptandı

Malignite olan ve olmayan gruplar arasında tümör boyutu istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Malignite olan ve olmayan gruplara arasında mikradenom, makroadeom oranı istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Malignite olan ve olmayan gruplara arasında operasyon geçirme oranı istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Malignite olan ve olmayan gruplara arasında medikal tedavi oranı istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Malignite olan ve olmayan gruplara arasında radyoterapi oranı istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Malignite olan ve olmayan gruplara arasında remisyon oranı istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Malignite olan ve olmayan gruplara arasında aktif hastalık oranı istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Malignite olan ve olmayan gruplara arasında hastalık süresi istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Tablo 4.15. Malign olan ve olmayan grupta biyokimyasal değerler.

	Malign (-)		Malign (+)		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Prolaktin	10.1 ± 8.4	8.7	8.1 ± 5.7	7.1	0.556 ^m
Glukoz	112.9 ± 48.0	101.0	120.4 ± 31.8	112.0	0.277 ^m
İnsülin	9.0 ± 5.8	7.9	15.1 ± 12.4	8.9	0.276 ^m
Hba1c	6.3 ± 1.3	6.1	6.7 ± 0.98	6.6	0.139 ^m
T.Kolesterol	199.7 ± 39.1	200.5	218.4 ± 49.4	245.0	0.221 ^m
HDL	53.4 ± 14.4	51.0	65.1 ± 37.1	54.0	0.602 ^m
LDL	116.7 ± 34.4	114.5	140.4 ± 44.1	162.0	0.143 ^m
Trigliserid	149.6 ± 83.1	126.5	140.6 ± 56.4	132.0	0.923 ^m
TSH	1.5 ± 1.1	1.4	1.3 ± 0.81	1.3	0.795 ^m
sT4	1.27 ± 0.33	1.20	1.15 ± 0.64	1.22	0.556 ^m

^m Mann-whitney u test

Çalışma grubumuzdaki hastaların lipid profili incelendiğinde malignite olan grupta ortalama HDL değeri 65.1 ± 37.1 mg/dL, LDL değeri 140.4 ± 44.1 mg/dL, trigliserid değeri 140.6 ± 56.4 mg/dL, total kolesterol 218.4 ± 49.4 mg/dL saptandı. Glukoz değeri ortalama 120.4 ± 31.8 mg/dL, insülin değeri 15.1 ± 12.4 mg/dL, HbA1c değeri 6.7 ± 0.98 , prolaktin değeri 8.1 ± 5.7 µg/L, TSH değeri ortalama 1.3 ± 0.81 mU/ml, sT4 ortalama değeri 1.15 ± 0.64 mU/ml olarak saptandı. Malignite olmayan grupta ortalama HDL değeri 53.4 ± 14.4 mg/dL, LDL değeri 116.7 ± 34.4 mg/dL, trigliserid değeri 149.6 ± 83.1 mg/dL, total kolesterol 199.7 ± 39.1 mg/dL saptandı. Glukoz değeri ortalama 112.9 ± 48.0 mg/dL, insülin değeri 9.0 ± 5.8 mg/dL, HbA1c değeri 6.3 ± 1.3 , prolaktin değeri 10.1 ± 8.4 µg/L, TSH değeri ortalama 1.5 ± 1.1 mU/ml, sT4 ortalama değeri 1.27 ± 0.33 mU/ml olarak saptandı. Malignite olan ve olmayan gruplar arasında prolaktin, glukoz, insülin, HbA1c, T.kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, TSH, ST4 değeri istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Tablo 4.16. Malign olan ve olmayan grupta malignite taraması.

	Malign (-)		Malign (+)		p
	n	%	n	%	
Endoskopi					
Doğal	46	71.9%	5	71.4%	0.676 ^{X²}
Kronik Aktif Gastrit	8	12.5%	0	14.3%	
Hiperplastik Polip	3	4.7%	0	0.0%	
Antral Gastrit	2	3.1%	1	14.3%	
Adenomatöz Polip	1	1.6%	0	0.0%	
Goblet Cell İntestinal Met.	1	1.6%	0	0.0%	
H.Pylori Gastriti	1	1.6%	0	0.0%	
Hiatal Yetersizlik	1	1.6%	0	0.0%	
Kronik İnaktif Gastrit	1	1.6%	0	0.0%	

^{X²} Ki-kare test

Malignite olan grupta 5 hastanın, malignite olmayan grupta 46 hastanın endoskopisi doğal saptandı. Malignite olan grupta 1 hastada, malignite olmayan grupta 2 hastada antral gastrit saptandı. Malignite olan grupta antral gastrit dışında premalign lezyon saptanmadı. Malignite olmayan grupta 8 hastada kronik aktif gastrit, 3 hastada hiperplastik polip, 1 hastada adenomatöz polip, 1 hastada goblet cell intestinal metaplazi, 1 hastada h.pylori gastriti, 1 hastada hiatal yetersizlik, 1 hastada kronik inaktif gastrit saptandı. Malignite olan ve olmayan gruplar arasında endoskopide saptanan patolojik tanılar istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık saptanmadı.

Tablo 4.17. Malign olan ve olmayan grupta malignite taraması.

	Malign (-)		Malign (+)		p	
	n	%	n	%		
<i>TiroidUSG</i>						
Doğal	22	34.4%	0	0.0%	0.202	X ²
MNG	38	59.4%	6	85.7%		
Total tiroidektomi	4	6.3%	1	14.3%		
<i>TİİAB</i>						
Subtotal tiroidektomi	2	3.1%	0	0.0%	0.864	X ²
TIRADS2	9	14.1%	1	14.3%		
TIRADS3	17	26.6%	2	28.6%		
TIRADS4	8	12.5%	2	28.6%		
TIRADS5	1	1.6%	1	14.3%		
<i>T.Patoloji</i>						
Benign	23	100.0%	3	75.0%	0.148	X ²
Papiller Ca	0	0.0%	1	25.0%		
<i>Mamografi</i>						
Yapılmadı	49	76.6%	4	57.1%	0.506	X ²
Yapıldı	15	23.4%	3	42.9%		
BIRADS0	2	3.1%	0	0.0%		
BIRADS1	7	10.9%	0	0.0%		
BIRADS2	6	9.4%	0	0.0%		
Duktal İnsitu Karsinom	0	0.0%	1	14.3%		
Tipi Belirlenememiş Meme Ca	0	0.0%	1	14.3%		
İnvaziv Duktal Meme Ca	0	0.0%	1	14.3%		

X² Ki-kare test

Malignite olan grupta 6 hastada (%85.7) MNG, 1 hasta (%14.3) total tiroidektomi saptanırken, tiroid ultrasonu doğal olan hasta saptanmadı. Malignite olmayan grupta 22 hasta (%34.4) doğal, 38 hasta (%59.4) MNG, 4 hasta (%6.3) total tiroidektomi saptandı. Malignite olan grupta 1 hastada TIRADS2, 2 hastada TIRADS3, 2 hastada TIRADS4, 1 hastada TIRADS5 saptanırken, subtotal tiroidektomi olan hasta saptanmadı. Malignite olmayan grupta 2 hasta subtotal tiroidektomi, 9 hastada TIRADS2, 17 hastada TIRADS3, 8 hastada TIRADS4, 1 hastada TIRADS5 saptandı. Malignite olan grupta tiroid patolojisi 3 hastada (%75) benign, 1 hastada (%25) papiller Ca saptandı. Malignite olmayan grupta 23 hasta (%100) benign saptandı. Malignite olan grupta 3 hastanın, malignite olmayan grupta 15 hastanın mamografisi saptandı. Malignite olan grupta 1 hastada (%14.3) duktal insitu karsinom, 1 hastada (%14.3) tipi belirlenememiş meme Ca, 1 hastada (%14.3) invaziv duktal meme Ca saptandı. Malignite olmayan grupta 2 hasta (%3.1) BIRADS0, 7 hasta (%9.4) BIRADS1, 6 hasta (%9.4) BIRADS2 saptandı.

Malignite olan ve olmayan gruplar arasında tiroid USG’de saptanan bulguların oranı istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) saptanmadı. Malignite olan ve olmayan gruplar arasında TİİAB dağılımı istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Malignite olan ve olmayan gruplar arasında tiroid patoloji sonuç dağılımı istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Malign olan ve olmayan gruplar arasında tiroid USG’de doğal olma oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Malign olan ve olmayan gruplar arasında TİİAB dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Malign olan ve olmayan gruplar arasında tiroid patoloji sonuç dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Malign olan ve olmayan gruplar arasında mamografi yapılma oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Tablo 4.18. Malign olan ve olmayan grupta malignite taraması.

	Malign (-)		Malign (+)		p
	n	%	n	%	
Kolonoskopi					
Doğal	51	79.7%	4	57.1%	0.379 ^{x2}
İnflamatuvar Polip	7	10.9%	0	0.0%	
Hiperplastik Polip	4	6.3%	1	14.3%	
Anal Kanal Ca	0	0.0%	1	14.3%	
Displazi Tübüler Adenom	1	1.6%	0	0.0%	
Divertikül	1	1.6%	0	0.0%	
Kolon Ca	0	0.0%	1	14.3%	

^{x2} Ki-kare test

Malignite olan grupta 4 hastanın, malignite olmayan grupta 51 hastanın kolonoskopisi doğal saptandı. Malignite olan grupta 1 hastada hiperplastik polip, 1 hastada anal Ca, 1 hastada kolon Ca saptandı. Malignite olmayan grupta 7 hastada inflamatuvar polip, 4 hastada hiperplastik polip, 1 hastada displazi tübüler adenom, 1 hastada divertikül saptandı. Malignite olan ve olmayan gruplar arasında kolonoskopide saptanan patolojik tanımlar istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

5. TARTIŞMA

Akromegali, sıklıkla bir hipofiz adenomunun neden olduğu, BH etkilerinin çoğunun aracısı olan aşırı IGF-I üretimiyle sonuçlanan, kronik büyüme hormonu hipersekresyonunun nadir görülen bir bozukluğudur (1). İnsidansı milyonda 3-4/yıl, prevalansı ise milyonda 40 ile 70 arasında seyreder (2). Akromegalinin klinik belirtileri somatik aşırı büyüme, çoklu komorbiditeler, fiziksel şekil bozukluğu ve artmış mortalite ile karakterizedir. Akromegali genç hastalarda epifiz kemiği kapanması gerçekleşmeden önce BH hipersekresyonu meydana geldiğinde gelişir. Akromegalide eşit cinsiyet yatkınlığı vardır ve ortalama tanı yaşı 40 ile 50 arasında değişirken, vakaların çok azı (%5'e kadar) 20 yaşından önce tanı almaktadır. Sinsi klinik başlangıcı, yavaş ilerlemesi nedeniyle ve değişken klinik spektrum olması tanıyı genellikle geciktirir. Akromegali teşhisi klinik belirti ve bulguların tanımlanması tanıyı kolaylaştırır (1). Serum IGF-1 değeri yaş ve cinsiyet göz önüne alınarak akromegali tanısında ilk basamak olmalıdır. Rastgele bakılan BH ölçümünün 0,4 ng/ml'nin altında olması ile yaşa ve cinsiyete göre IGF-1 değerlerinin normal olması akromegali tanısını dışlar (5). Klinik bulgular ile birlikte biyokimyasal değerler akromegaliyi desteklediğinde MRI ile hipofiz görüntülemesi yapılarak adenomun lokalizasyonu, boyutu ve invazyon derecesi tespit edilir (4). Akromegali hastalığının tedavisi cerrahi, medikal ve radyoterapi olmak üzere 3'e ayrılır. İlk seçenek cerrahi tedavidir (6).

Yapılan çalışmalar akromegalik hastaların yaklaşık %60'ının kardiyovasküler hastalıktan, %25'inin solunum hastalığından ve %15'inin malignitelerden öldüğünü göstermektedir. En düşük BH değeri, ölüm nedeni ne olursa olsun en öngörülse sağkalım indeksini oluşturur. BH düzeylerinin yaş için normalize edilmiş IGF-I düzeylerinin kontrolünün, olumsuz ölüm oranlarındaki iyileşme ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır. Akromegali hastalarında genel mortalitenin BH kontrolünün derecesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. BH salgılanması kontrol edilirse, ölüm oranları akromegalik olmayan popülasyonda kaydedilenlere benzer hale gelir (7). Epidemiyolojik çalışmalarda malignite patogeneğinde BH VE IGF-1'in büyüme ve apoptoz malignite gelişme riskinin arttığı ile ilişkilendirilmiştir. Ancak akromegali hastalarında kanser riski ile ilgili yapılan çalışmalar tartışmalıdır. Çeşitli çalışmalar, akromegali hastalarında özellikle tiroid ve kolorektal

kanseri, gastrointestinal sistem, meme, tiroid, prostat, paratiroid, deri ve hematolojik sistem kanserlerinde artış gösterilmiştir. Ancak bunun yanında akromegali tanılı hastalarda eşlik eden bronşial, osteosarkom, pankreas, over, renal, adrenal, bilier, karsinoid, serviks, mesane, astrositoma gibi kanserler de gösterilmiştir. Bu gözlemler tarama sıklığını kolon kanserine bağlayan kesin bir veri olmamasına rağmen önerebilir, akromegali hastalarının tanı anında tarama kolonoskopisi yapıldığında ölüm oranları ve kansere özgü ölüm oranı genellikle genel popülasyonda gözlemlenenlere benzerdir (8). Şu anda mevcut olan kanıtlara dayanarak akromegali hastalarında rutin tiroid kanseri taraması önerilmiyor ancak mevcut kılavuzların önerileri palpe edilebilen tiroid nodüleritesi durumunda tiroid USG önermektedir (9).

Bu çalışmada 2010-2023 tarihleri arasında Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğimizde takip edilen 71 akromegali hastasına ait veriler değerlendirilmiştir. Hastaların anamnezleri, demografik verileri, kan tetkik sonuçları, almış oldukları tedaviler, hipofiz mr raporları, kolonoskopi, endoskopi raporları, tiroid USG raporları, mamografi raporları ve patoloji raporları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamızda akromegali tanısıyla takip edilen hasta grubunda malignite aranmış, artmış riskin tespiti, kanser prevalansı ve kanser taraması ile malign ve premalign lezyonlarla ilişkili değişkenler retrospektif olarak araştırılmıştır.

Tseng ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı 272 akromegali hastası içeren bir çalışmada, hastaların %43'ü kadın ve %57'si erkek olarak saptanmış ve ortalama tanı yaşını 41,8 yıl olarak bildirilmiştir (46). Abs ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı 418 akromegali içeren bir diğer çalışmada, hastaların %51'i erkek, %49'u kadın saptanmış ve ortalama tanı yaşını sırasıyla 42 ve 46 olarak bildirilmiştir (47). Bizim çalışmamızda 71 hastadan 43'ü kadın (%60,6), 28'i erkek (%39,4) saptandı. Tanı anı yaş ortalaması 44,3 yıl olarak bulundu. Yaş ortalaması onların çalışması ile uyumluyken cinsiyet ile ilgili verilerde kadın erkek oranları arasında farklılık saptanmıştır. Bu farklılığın hasta sayımızın az olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışma grubumuzda 34 hastada DM (%47,9), 35 hastada HT (%49,3), 11 hastada KVVH (%15,5), 7 hastada KOAH (%9,9) öyküsü vardı. Abs ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı 418 akromegali hasta içeren çalışmada %25,3 tip2 DM, %39,4 HT, %18 KVVH, %17,1 OSAS, %10,5 malign neoplazm öyküsü bildirilmiştir (47). Maione ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı 943 akromegali hastası içeren çalışmada %22 tip2DM, %33 HT, %18 KVVH, %25,8 OSAS bildirilmiştir (48). Çalışmamızdaki komorbid hastalıklardan KVVH ve KOAH Abs'ın ve Maione'ın arkadaşları ile yaptığı çalışmaya benzer bulunurken bizim çalışmamızdaki DM ve HT hasta sayıları yüksek saptanmıştır. Bunun sebebinin hasta

yönetimi, beslenme alışkanlıkları ve hasta sayımızın az olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Butz ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada %88 makroadenom, %12 mikroadenom saptanmış, ortalama makroadenom boyutu ise 1.8 ± 0.1 cm bildirilmiştir (49). Potarac ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı bir çalışmada %70,7 makroadenom, %29,3 mikroadenom saptanmış, ortalama adenom boyutu 5-20 mm olarak bildirilmiştir (50). Çalışmamızda hastaların 45'i (%63,4) hipofizde makroadenom, 24'ü (%33,8) mikroadenom saptanmıştır. Verilerimiz Butz'un ve Potarac'ın arkadaşlarıyla yaptığı çalışmayla benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda 62 hasta primer tedavi olarak cerrahi (%87,3), 2 hasta dopamin agonisti (%2,8), 44 hasta dopamin agonisti+somatostatin analogu (%62,0), 10 hasta radyoterapi (%14,1) aldığı saptandı. Portocarrero-Ortiz ve arkadaşlarının 2016 yılında 2057 akromegali hastasının katıldığı çalışmada %72'sinin primer tedavisi cerrahi idi. %26 medikal tedavi, %2,4 radyoterapi oluşturmaktaydı. Adjuvan tedavide ise cerrahi %24, medikal tedavi %54,5, radyoterapi %21 olarak bildirilmiştir (51). Guo ve arkadaşlarının yaptığı 473 akromegali hastasının katıldığı çalışmada en yaygın birinci basamak tedavi, transsfenoidal (%76.1) veya transkraniyal yaklaşımla (%3.2) yapılan cerrahiydi. Hastaların %20,5'ine birinci basamak tedavi olarak somatostatin analogları veya dopamin agonistleri, %41,7'sine adjuvan tedavi olarak verildi. Hastaların %32,1'ine radyoterapi uygulandı ve bunların %99,3'ü adjuvan tedavi olarak radyoterapi aldığı bildirilmiştir (52). Çalışma grubumuzdaki seçilen birinci basamak tedavi yöntemi Portocarrero-Ortiz ve Guo'nun yaptığı çalışmalarla uyumlu olarak primer tedavinin cerrahi tedavi olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda cerrahi uygulanan 53 hastada (%74,6) remisyon sağlandı. 18 hastada (%25,4) aktif hastalık devam ettiği saptandı. Cerrahi sonrası 29 hastada (%40,8) rezidü/nüks saptandı. Jung Hee Kim ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı bir çalışmada 15 mikroadenom hastasının 13'ü (%86,7) ve 119 makroadenom hastasının 86'sı (%72,3) olmak üzere hastaların %73,1'inde remisyon sağlandı. Cerrahi sonrası 34 hastada (%25,4) normal hipofiz fonksiyonu devam etti. 64 hastada (%47,7) hipofiz fonksiyonunda tam iyileşme (%44,0) veya eksik iyileşme (%3,7) gösterdi (53). Mateos ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı bir çalışmada 548 akromegali hastasının 119'unda mikroadenom, 200'ünde (%36,4) noninvaziv makroadenom, 177 hasta %32,2 'sinde invaziv makroadenom ve 52 hasta %9,5'i yaygın invazyon saptanmıştır. Cerrahi sonrası 322 (%61,7) remisyon sağlanırken 200 hastada (%38,3) aktif hastalık bildirilmiştir. 133 (24.2%) hastada BH>5 iken, 356 (65%) BH<2ng/ml saptanmıştır (54). Çalışmalardaki cerrahların tecrübesi, hasta sayılarının

farklılığı ve adenom karakteri oranlarının farklılığı tedavideki remisyon oranlarının farklı saptanmasına neden olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda tanı anında hastaların ortalama BH değeri 5.3 ± 9.0 µg/L, ortalama IGF-1 değeri 410 ± 329 µg/L olarak saptandı. Güncel BH değeri ortalama 2.3 ± 3.1 µg/L, güncel IGF-1 değeri 236 ± 223 µg/L olarak saptandı. Wang ve arkadaşları 368 hasta üzerine yapmış olduğu bir çalışmada tanı anında ortalama BH değeri 26.0 ± 20.5 µg/L, IGF-1 değeri 1.4 ± 0.8 olarak, güncel BH 6.5 ± 16.6 µg/L IGF-1 değeri 0.5 ± 0.6 saptandı (55). Cardinal ve arkadaşlarının 52 hasta üzerine yapmış olduğu bir çalışmada ortalama BH 11.1 (3.2–37.1) µg/L, ortalama IGF-1 576 (493–854) µg/L saptandı. Cerrahi sonrası BH 1.65 (0.84–3.6) µg/L, IGF-1 216 (140–263) µg/L saptandı (56). Çalışmamızdaki ortalama BH ve IGF-1 değerleri Wang ve Cardinal'in çalışmasıyla uyumlu olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda ortalama HbA1c değeri 6.4 ± 1.2 bulundu. Yu ve arkadaşlarının 29 akromegali hastası üzerinde yaptığı çalışmada HbA1c ortalama 6.61 ± 2.00 saptanmıştır (57). Alexopoulou ve arkadaşları 148 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada HbA1c ortalama 6.9 ± 2.1 saptanmıştır (58). Çalışmamızdaki HbA1c değeri Alexopoulou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyumlu olduğu görülmüştür.

Çalışma grubumuzdaki hastaların lipid profili incelendiğinde ortalama HDL değeri 54.6 ± 17.8 mg/dL, LDL değeri 119.1 ± 35.8 mg/dL, trigliserid değeri 148.7 ± 80.6 mg/dL, total kolesterol 201.5 ± 40.2 mg/dL saptandı. Keskin ve arkadaşlarının 57 hasta ile yaptığı çalışmada ortalama HDL değeri 41.5 ± 10.5 mg/dL, LDL değeri 140.2 ± 61.3 mg/dL, trigliserid değeri 137.6 ± 84.0 mg/dL, total kolesterol 194 ± 44 mg/dL saptanmıştır (59). Yu ve arkadaşlarının 29 hasta üzerinde yaptığı çalışmada HDL değeri 1.18 ± 0.29 , mmol/l LDL değeri 2.71 ± 0.88 mmol/l, trigliserid değeri 1.80 ± 1.66 mmol/l, total kolesterol 4.34 ± 1.07 mmol/l saptandı (57). Çalışmamızdaki lipid profilinin Keskin ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzer olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda tiroid USG'de 22 hasta doğal (%31,0) 44 hasta MNG (%62) 5 hasta total tiroidektomi (%7) olarak saptandı. Tiroid patolojisi 26 hasta (%36,6) benign, 1 hasta malign papiller Ca (%1,4) olarak saptandı. Woliński ve arkadaşlarının 205 akromegali hastası ile yaptığı çalışmada %77.6 tiroid lezyonu, %66.8 multinodüler guatr (MNG), %5.4 tiroid kanseri saptanmıştır (60). Woliński ve arkadaşlarının yaptığı metaanaliz çalışmasında toplam 620 hastanın 48'inde malignite tespit edilmiştir. Random etki modeli kullanılarak hesaplanan bir hasta başına düşen toplam malignite oranı, %95 güven aralığıyla birlikte %8.7 olarak belirlenmiştir. Kontrol grubu içeren çalışmalarla karşılaştırıldığında, nodüler tiroid hastalığı ve akromegalisi olan hastalarda malignite riski, nodüler tiroid hastalığı olan

ve akromegalisiz hastalardan anlamlı bir şekilde daha yüksek saptanmıştır (60). Literatürde akromegalik hastalarda tiroid malignite sıklığının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızdaki farklılığın sebebinin USG yapan hekimin deneyimi, patolog deneyimi ve hasta sayısının farklılığından kaynaklı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda 18 hastaya mamografi yapıldığı görüldü. 1 hastada duktal insitu karsinom 1.4%, 1 hastada tipi belirlenmemiş meme Ca 1.4%, 1 hastada duktal İnvaziv meme Ca %1.4 tespit edildi. Dal ve arkadaşlarının yaptığı 529 akromegali hastası içeren bir çalışmada 9 hastada meme Ca tespit edilmiştir (61). Genel kanser riskinin arttığı eğilimi gözlenmiş; kolorektal kanser, meme kanseri veya akciğer kanseri için artmış bir risk belirgin saptanmamıştır (61). Terzolo ve arkadaşlarının 2017 yılında İtalya’da 1512 akromegali hastası ile yaptığı çalışmada 8 hastada meme Ca (SIR 1,31; %95 CI, 0.85–1.99, P=0,21) saptanmıştır (62). Nabarro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 256 akromegali hastasının 11’inde meme Ca saptanmıştır (63). Akromegali hastalarında meme ve diğer organ kanserlerinde bir risk artışı olduğu kesin olarak gösterilememiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda meme kanseri prevalansı %0,5 ile %5,4 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (60). Bizim çalışmamız Terzolo ve Nabarro’nun arkadaşları ile yaptığı çalışma ile benzer saptanmıştır.

Çalışmamızda hastalarımızın endoskopi sonuçları incelendi. 51 hasta doğal (%71,8), %28,2’sinde premalign lezyon tespit edildi. Kolonoskopisi yapılan 55 hastanın doğal (%77,5) olarak tespit edildi. Kolonoskopi sonrası premalign lezyonlardan alınan biyopsi sonrası patoloji raporları incelendiğinde 1 hastada anal Ca (%1,4), 1 hastada kolon Ca (%1,4) tespit edildi. Akromegalide kolon kanseri riski konusu da tartışmalıdır. Kolon kanseri kolon polip dejenerasyonundan kaynaklanabileceğinden, akromegali hastalarında kolon polip prevalansı birçok çalışmanın konusu olmuştur (64). Jenkins ve arkadaşlarının yaptığı İngiltere Bartholomew Hastanesi’nde yapılan bir ileriye dönük çalışmada ve Terzolo ve arkadaşlarının İtalya’da yapılan çok merkezli bir çalışmada kolon adenom prevalansının %22-26 olduğu gösterilmiştir (65,66). Waligórska ve arkadaşlarının 101 akromegali hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada kolon polip prevalansı %13, iki kolon kanseri vakası (%2) saptamıştır (67). Renehan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akromegalik serilerdeki üç popülasyon çalışmasına dayanarak kolorektal kanser için risk oranını 2.04 olarak hesaplamıştır. Akromegalik hastalar ortalama risk değerinin biraz üzerindedir. Bu nedenle, Renehan akromegalik hastaların 50. yaş gününden sonra tarama kolonoskopisi önermektedir (68). Çalışmamızda saptanan kolon malignitesi Waligorska ve Renehan’ın arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzer olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmamız retrospektif ve tek merkezde yapılmıştır. Prospektif çalışmalar kadar kanıt düzeyi yüksek değildir. Retrospektif olarak tasarlanan çalışmamıza dahil edilen hastalarda yapılan endoskopi, kolonoskopi, mamografi, ve tiroid ultrasonu tetkikleri yıllar içinde farklı hekimler tarafından yapılmıştır. Hastaların biyopsi sonuçları farklı patologlar tarafından değerlendirilmiştir. Hastaların operasyonunu yapan cerrahi ekip yıllar içinde farklılık göstermektedir.



6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Çalışmamızda 2010-2023 tarihleri arasında Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğimizde takip edilen 71 akromegali hastalarına ait demografik veriler, kan tetkik sonuçları, almış oldukları tedaviler, hipofiz mr raporları, kolonoskopi - endoskopi raporları, tiroid ultrasonu raporları, mamografi raporları ve patoloji raporları retrospektif olarak incelenmiş olup takip edilen hasta grubunda malignite aranmış, artmış riskin tespiti, kanser prevalansı ve kanser taraması ile malign ve premalign lezyonlarla ilişkili değişkenler değerlendirildi.

Çalışmamızda premalign lezyon olan ve olmayan gruplar, malignite olan ve olmayan gruplar arasında demografik özellikler, komorbid hastalıklar, tanı anı BH ve IGF-1 değerleri, lipid profili, adenom boyutu, tedavi rejimi, remisyon ve aktif hastalık oranı, radyoterapi alma öyküsü, hastalık süresi, tiroid ultrasonu, mamografi sonuçları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda premalign olan ve olmayan grupta endoskopi ve kolonoskopideki patolojik tanılar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Elde ettiğimiz verilere göre bizim çalışmamızda akromegali hastalarında kanser prevalansı %9,9 bulunmuş olup, premalign ve malign lezyonlarla ilişkili değişken saptanamamıştır.

Ancak akromegali hastalarında premalign lezyon sayısındaki artış göz önüne alındığında erken teşhisin sağlanması için kılavuzlardaki kanser tarama programlarının genişletilmesine, malignite riski ve insidansının belirlenebilmesi için çok merkezli ve kontrollü çalışmalar yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Yuen KCJ, Beckers A. Acromegaly: clinical description and diagnosis. *Gigantism and Acromegaly*. 2021 Jan 1;53–78.
2. Kasuki L, Rocha P da S, Lambach EB, Gadelha MR. Determinants of morbidities and mortality in acromegaly. Vol. 63, *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2019.
3. Fleseriu M, Langlois F, Lim DST, Varlamov E V., Melmed S. Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Nov 1;10 (11):804–26.
4. Çalışma H, Tarafından G. HİPOFİZ HASTALIKLARI TANI, TEDAVİ ve İZLEM KILAVUZU [Internet]. Available from: www.temd.org.tr
5. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. CONSENSUS Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement* †. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Printed [Internet]. 2000 [cited 2023 Apr 12];85 (2). Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/85/2/526/2852237>
6. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* [Internet]. 2009 Nov 2 [cited 2023 Apr 12];119 (11):3189–202. Available from: <http://www.jci.org>
7. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. 2004 [cited 2023 Apr 12]; Available from: <http://www.endo-society.org>
8. Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller BMK, Boguszewski C, et al. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Apr 13];105 (4):e937–46. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/105/4/e937/5586717>
9. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Apr 13];26 (1):1. Available from: [/pmc/articles/PMC4739132/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26433632/)
10. Xie Y, Dorsky RI. Development of the hypothalamus: conservation, modification and innovation. *Development* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2023 Apr 13];144 (9):1588–99. Available from: <https://journals.biologists.com/dev/article/144/9/1588/48405/Development-of-the-hypothalamus-conservation>
11. ÜNLÜHIZARCI K, TANRIVERDİ F. Hipotalamus-Hipofiz Aks Fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* [Internet]. 2006 [cited 2023 Apr 13];2 (37):1–4. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-hipotalamus-hipofiz-aks-fizyolojisi-46360.html>
12. Głombik K, Detka J, Budziszewska B. Hormonal Regulation of Oxidative Phosphorylation in the Brain in Health and Disease. *Cells* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Apr 13];10 (11). Available from: [/pmc/articles/PMC8616269/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/358616269/)
13. HARRIS GW. Neural control of the pituitary gland. *Physiol Rev*. 1948 Apr 1;28 (2):139–79.
14. Ranke MB, Wit JM. Growth hormone — past, present and future. *Nature Reviews Endocrinology* 2018 14:5 [Internet]. 2018 Mar 16 [cited 2023 Apr 16];14 (5):285–300. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2018.22>
15. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2008 Mar [cited 2023 Apr 16];37 (1):101. Available from: [/pmc/articles/PMC2697616/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/182697616/)
16. Jaffe CA, Demott-Friberg R, Barkan AL, Jaffe CA, Demott-Friberg R, Barkan AL. Endogenous Growth Hormone (GH)-releasing Hormone Is Required for GH Responses to Pharmacological Stimuli. *J Clin Invest*. 1996;97 (4):934–40.
17. Barclay JL, Kerr LM, Arthur L, Rowland JE, Nelson CN, Ishikawa M, et al. In Vivo Targeting of the Growth Hormone Receptor (GHR) Box1 Sequence Demonstrates that the GHR Does Not Signal Exclusively through JAK2. *Molecular Endocrinology* [Internet]. 2010 Jan [cited 2023 Apr 16];24 (1):204. Available from: [/pmc/articles/PMC5428138/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/198428138/)

18. Brooks AJ, Waters MJ. The growth hormone receptor: Mechanism of activation and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2010 Sep;6 (9):515–25.
19. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factors, and the Skeleton. 2008 [cited 2023 May 3]; Available from: www.endo-society.org
20. Varewijck AJ, Janssen JAMJL. Insulin and its analogues and their affinities for the IGF1 receptor. Vol. 19, *Endocrine-Related Cancer*. 2012.
21. Ohlsson C, Mohan S, Sjögren K, Tivesten Å, Isgaard J, Isaksson O, et al. The Role of Liver-Derived Insulin-Like Growth Factor-I. *Endocr Rev* [Internet]. 2009 Aug 1 [cited 2023 Apr 16];30 (5):494–535. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/30/5/494/2355069>
22. Lara-Díaz V, Castilla-Cortazar I, Martín-Estal I, García-Magariño M, Aguirre G, Puche J, et al. IGF-1 modulates gene expression of proteins involved in inflammation, cytoskeleton, and liver architecture. *J Physiol Biochem* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2023 Apr 16];73 (2):245. Available from: [/pmc/articles/PMC5399066/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27812777/)
23. Conway-Campbell BL, Jong WW, Brooks AJ, Gordon D, Brown RJ, Lichanska AM, et al. Nuclear targeting of the growth hormone receptor results in dysregulation of cell proliferation and tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2007 Aug 8 [cited 2023 Apr 16];104 (33):13331. Available from: [/pmc/articles/PMC1948913/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12067807/)
24. Brooks AJ, Waters MJ. The growth hormone receptor: Mechanism of activation and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2010 Sep;6 (9):515–25.
25. García-Caballero T, Mertani HM, Lambert A, Gallego R, Fraga M, Pintos E, et al. Increased expression of growth hormone and prolactin receptors in hepatocellular carcinomas. *Endocrine* [Internet]. 2000 [cited 2023 Apr 16];12 (3):265–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963047/>
26. Fürstenberger G, Senn HJ. Insulin-like growth factors and cancer. *Lancet Oncology* [Internet]. 2002 [cited 2023 Apr 16];3 (5):298–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12067807/>
27. Butt AJ, Firth SM, King MA, Baxter RC. Insulin-like growth factor-binding protein-3 modulates expression of Bax and Bcl-2 and potentiates p53-independent radiation-induced apoptosis in human breast cancer cells. *J Biol Chem* [Internet]. 2000 Dec 15 [cited 2023 Apr 16];275 (50):39174–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10998426/>
28. Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M, et al. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2023 Apr 16];24 (10):505–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28733467/>
29. Rechler MM. Growth inhibition by insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3--what's IGF got to do with it? *Endocrinology* [Internet]. 1997 [cited 2023 Apr 16];138 (7):2645–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9202199/>
30. Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* [Internet]. 1995 [cited 2023 Apr 16];16 (1):3–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7758431/>
31. Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly - PubMed [Internet]. [cited 2023 Apr 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8564965/>
32. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2023 Apr 16];20 (1):22–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27812777/>
33. Jenkins PJ, Fairclough PD, Richards T, Lowe DG, Monson J, Grossman A, et al. Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 1997 [cited 2023 Apr 16];47 (1):17–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9302367/>
34. Gustafsson U, Sahlin S, Einarsson C. Biliary lipid composition in patients with cholesterol and pigment gallstones and gallstone-free subjects: Deoxycholic acid does not contribute to formation of cholesterol gallstones. *Eur J Clin Invest*. 2000;30 (12):1099–106.
35. Queiroga FL, Pérez-Alenza D, Silvan G, Peña L, Lopes CS, Illera JC. Serum and intratumoural GH and IGF-I concentrations: Prognostic factors in the outcome of canine mammary cancer. *Res Vet Sci*. 2010 Dec 1;89 (3):396–403.

36. Woliński K, Stangierski A, Gurgul E, Bromińska B, Czarnywojtek A, Lodyga M, et al. Thyroid lesions in patients with acromegaly — case-control study and update to the meta-analysis. *Endokrynol Pol* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Apr 16];68 (1):2–6. Available from: https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/EP.2017.0001/37565
37. Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly--meta-analysis and systematic review. *PLoS One* [Internet]. 2014 Feb 14 [cited 2023 Apr 16];9 (2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24551163/>
38. Acromegaly - ClinicalKey [Internet]. [cited 2023 Apr 16]. Available from: https://www-clinicalkey-com.lproxy.yeditepe.edu.tr/#!/content/clinical_overview/67-s2.0-a483a931-8aa9-4942-ad2b-2bf79ef07f38
39. Huang W, Molitch ME. Management of nonfunctioning pituitary adenomas (NFAs): observation. *Pituitary* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Apr 16];21 (2):162–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29280025/>
40. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* [Internet]. 2004 Feb [cited 2023 Apr 16];25 (1):102–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14769829/>
41. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2023 Apr 16];99 (11):3933–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25356808/>
42. Guinto G, Abdo M, Zepeda E, Aréchiga N, Mercado M. Acromegaly: role of surgery in the therapeutic armamentarium. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2012 [cited 2023 Apr 17];2012. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23209463/>
43. Singh R, Didwania P, Lehrer EJ, Sheehan D, Sheehan K, Trifiletti DM, et al. Stereotactic radiosurgery for acromegaly: an international systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. *J Neurooncol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Apr 18];148 (3):401–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32506372/>
44. Lee CC, Vance ML, Xu Z, Yen CP, Schlesinger D, Dodson B, et al. Stereotactic radiosurgery for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 18];99 (4):1273–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24471574/>
45. Kamian S, Pirdehghan R, Najmaldin A. A review of treatment efficacy, side effects and follow-up of surgery and radiosurgery in patients with acromegaly. Article in *Journal of Complementary Medicine Research* [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 18]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/357658087>
46. Tseng FY, Chen ST, Chen JF, Huang TS, Lin JD, Wang PW, et al. Correlations of clinical parameters with quality of life in patients with acromegaly: Taiwan Acromegaly Registry. *Journal of the Formosan Medical Association* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jun 4];118:1488–93. Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
47. Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Mockel J, Velkeniers B, Muermans K, et al. AcroBel--the Belgian registry on acromegaly: a survey of the “real-life” outcome in 418 acromegalic subjects. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2007 Oct [cited 2023 Jun 4];157 (4):399–409. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17893253/>
48. Maione L, Brue T, Beckers A, Delemer B, Petrossians P, Borson-Chazot F, et al. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2023 Jun 4];176 (5):645–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28246150/>
49. Butz LB, Sullivan SE, Chandler WF, Barkan AL. “Micromegaly”: an update on the prevalence of acromegaly with apparently normal GH secretion in the modern era. *Pituitary* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2023 Jun 4];19 (6):547–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27497970/>
50. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, Schillo F, Slama C Ben, Nagi S, et al. Pituitary MRI characteristics in 297 acromegaly patients based on T2-weighted sequences. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2023 Jun 4];22 (2):169–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25556181/>
51. Portocarrero-Ortiz LA, Vergara-Lopez A, Vidrio-Velazquez M, Uribe-Diaz AM, García-Dominguez A, Reza-Albarrán AA, et al. The Mexican Acromegaly Registry: Clinical and Biochemical Characteristics at Diagnosis and Therapeutic Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2023 Jun 4];101 (11):3997–4004. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27428551/>

52. Guo X, Wang K, Yu S, Gao L, Wang Z, Zhu H, et al. Patient Characteristics, Diagnostic Delays, Treatment Patterns, Treatment Outcomes, Comorbidities, and Treatment Costs of Acromegaly in China: A Nationwide Study. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Jun 4];11:1. Available from: [/pmc/articles/PMC7736552/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37736552/)
53. Kim JH, Hur KY, Lee JH, Lee JH, Se YB, Kim HI, et al. Outcome of Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Acromegaly. *World Neurosurg* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2023 Jun 4];104:272–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28465267/>
54. Fernández Mateos C, García-Uría M, Morante TL, García-Uría J. Acromegaly: surgical results in 548 patients. *Pituitary* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2023 Jun 14];20 (5):522–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28589294/>
55. Wang M, Duan C, Yao S, Chen J, Zhang S, Wang Z, et al. Using 2-dimensional hand photographs to predict postoperative biochemical remission in acromegaly patients: a transfer learning approach. *Quant Imaging Med Surg* [Internet]. 2023 Jun 6 [cited 2023 Jun 14];13 (6):3747. Available from: [/pmc/articles/PMC10240016/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4001616/)
56. Cardinal T, Rutkowski MJ, Micko A, Shiroishi M, Liu CSJ, Wrobel B, et al. Impact of tumor characteristics and pre- and postoperative hormone levels on hormonal remission following endoscopic transsphenoidal surgery in patients with acromegaly. *Neurosurg Focus* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Jun 14];48 (6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32480366/>
57. Yu H, Zhao Y, Zhang Y, Zhong L. Metabolic profiling of acromegaly using a GC-MS-based nontargeted metabolomic approach. *Endocrine* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 Jun 14];67 (2):433–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31875304/>
58. Alexopoulou O, Bex M, Kamenicky P, Mvoula AB, Chanson P, Maiter D. Prevalence and risk factors of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus at diagnosis of acromegaly: a study in 148 patients. *Pituitary* [Internet]. 2014 Feb [cited 2023 Jun 14];17 (1):81–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23446424/>
59. Keskin H, Çadırcı K, Kaya Y, Durmaz Ş, Arslan A, Yıldız F, et al. Evaluation of serum lipid parameters in acromegaly patients. *Medical Journal of Bakirkoy* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Jun 14];15 (2):150–4. Available from: https://www.researchgate.net/publication/333543855_Evaluation_of_Serum_Lipid_Parameters_in_Acromegaly_Patients
60. Woliński K, Stangierski A, Gurgul E, Bromińska B, Czarnywojtek A, Lodyga M, et al. Thyroid lesions in patients with acromegaly - case-control study and update to the meta-analysis. *Endokrynol Pol* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Jun 15];68 (1):2–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28255974/>
61. Dal J, Leisner MZ, Hermansen K, Farkas DK, Bengtsen M, Kistorp C, et al. Cancer Incidence in Patients With Acromegaly: A Cohort Study and Meta-Analysis of the Literature. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Jun 15];103 (6):2182–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-02457>
62. Terzolo M, Reimondo G, Berchialla P, Ferrante E, Malchiodi E, De Marinis L, et al. Acromegaly is associated with increased cancer risk: a survey in Italy. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Jun 15];24 (9):495–504. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28710115/>
63. NABARRO JDN. ACROMEGALY. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 1987 Apr 1 [cited 2023 Jun 15];26 (4):481–512. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2265.1987.tb00805.x>
64. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2001 Jul [cited 2023 Jun 15];86 (7):2929–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11443145/>
65. Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, Cozzi R, Pivonello R, Vitale G, et al. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2005 Jan [cited 2023 Jun 15];90 (1):84–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15507515/>
66. Jenkins PJ, Fairclough PD, Richards T, Lowe DG, Monson J, Grossman A, et al. Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 1997 [cited 2023 Jun 15];47 (1):17–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9302367/>
67. The prevalence of benign and malignant neoplasms in acromegalic patients - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jun 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20205101/>

68. Renehan AG, Brennan BM. Acromegaly, growth hormone and cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 Aug [cited 2023 Jun 15];22 (4):639–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18971124/>



EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU				
SAYI:		Tarih: 02.11.2022		
KONU: Etik Kurulu Kararı				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Akromegali hastalarında kanser prevalansı ve kanser taraması ile malign ve premalign lezyonlarla ilişkili değişkenlerin araştırılması		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	TELEFON	216 570 91 90		
	FAKS	216 565 55 26		
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Mümtaz Takır- Dr Öğretim Üyesi Özgür Bahadır-Dr Gülsüm Yüzbaşıoğlu Mirza		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐ FAZ 2 ☐ FAZ 3 ☐ FAZ 4 ☐ Gözlemsel ilaç çalışması ☐ Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐ In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐ İlaç dışı klinik araştırma ☐ Retrospektif ☒		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐
	ULUSLARARASI ☐			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUC RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022/0636	Tarih: 02.11.2022		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 02.11.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akromegali hastalarında kanser prevalansı ve kanser taraması ile malign ve premalign lezyonlarla ilişkili değişkenlerin araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKÖL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

10.04.2023

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BAŞKANLIĞI'NA

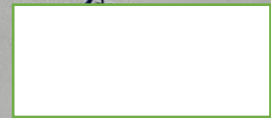
22.11.2022 tarihli 2022/0636 karar numaralı “akromegali hastalarında kanser prevalansı ve kanser taraması ile malign ve premalign lezyonlarla ilişkili değişkenlerin araştırılması” konulu klinik araştırma Eylül 2022 tarihli tez yönetmeliğinde belirtilen sorumlu araştırmacının klinik içi eğitimcilerden olması maddesi gereğince, tez danışmanlarıma Prof. Dr. Mehmet SARGIN eklenmiştir.
Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Prof. Dr. Mehmet SARGIN Doç. Dr. Mümtaz TAKIR Dr.Gülsüm YÜZBAŞIOĞLU MİRZA



10.04.2023

Uygundur



EK 2. İNTİHAL RAPORU

AKROMEĞALİ HASTALARINDA KANSER PREVALANSI VE KANSER TARAMASI İLE MALİGN VE PREMALİGN LEZYONLARLA İLİŞKİLİ DEĞİŞKENLERİN ARAŞTIRILMASI

ORIGINALITY REPORT

6%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	acikbilim.yok.gov.tr Internet	599 words — 5%
2	libratez.cu.edu.tr Internet	69 words — 1%

EXCLUDE QUOTES ON
EXCLUDE BIBLIOGRAPHY ON

EXCLUDE SOURCES < 1%
EXCLUDE MATCHES < 9 WORDS