



**T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

# **AKROMEGALİDE ANEMİ SIKLIĞI VE NEDENLERİ**

**DR. AYŞE FERHUNDE YANMAZ**  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2021





**T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

## **AKROMEGALİDE ANEMİ SIKLIĞI VE NEDENLERİ**

**Dr. Ayşe Ferhunde YANMAZ  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Ayşegül ATMACA**

**SAMSUN-2021**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi boyunca akademik duruşu, iş ahlakı ve sorumluluk bilinci ile bizlere örnek olan, tez hazırlama sürecimin her aşamasında anlayışı ve ilgisi ile yanımda olan, bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim değerli hocam, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ayşegül ATMACA'ya,

Bizleri İç Hastalıkları çatısı altında bir araya getiren anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Ramis ÇOLAK'a,

Asistanlık sürecimde her sorunumda kapılarını çaldığım, gösterdikleri eşsiz anlayış ve duyarlılık nedeniyle minnettar olduğum kıymetli hocalarım sayın Prof. Dr. Melda DİLEK ve sayın Doç. Dr. Engin KELKİTLİ başta olmak üzere eğitimimde katkısı olan tüm hocalarıma,

Asistanlık sürecinin her aşamasını beraber katettiğimiz, tez sürecinde de desteklerini esirgemeyen, kendileri ile çalışmaktan onur duyduğum değerli eşkıdemlerim Dr. İbrahim TİKEN ve Dr. Arif Cengiz GÜLTEKİN'e,

Asistanlık yıllarımda destekleri ile her an yanımda olan değerli meslektaşlarım Dr. Ahmet Faruk SOYLU, Dr. Ayşegül ÇAKAR, Dr. İlknur ŞEKER ve Dr. Muhsine BAKIŞ'a; varlıkları ile asistanlık yıllarıma değer katan kıymetli dostlarım Dr. Semih CON ve Dr. Utku AKSU'ya,

Kendilerinden çok şey öğrendiğim, birlikte çalışma şansına eriştiğim tüm yandal uzmanlık asistanı abi ve ablalarıma,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı asistanı tüm arkadaşlarıma,

Her başarımın mimarı, hayattaki en değerli varlıklarım olan annem, babam ve canım kardeşlerime varlıkları ve destekleri için sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Dr. Ayşe Ferhunde YANMAZ

## BEYAN

“ *Akromegalide anemi sıklığı ve nedenleri* ” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Ayşe Ferhunde YANMAZ

SAMSUN,2021

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda akromegali hastalarında; anemi sıklığı ve etiolojisinin belirlenmesi, aneminin hastalık özellikleri ve komplikasyonları ile ilişkisinin retrospektif inceleme ile ortaya konması amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Çalışmamıza Ocak 2005-Aralık 2019 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran ve en az altı ay merkezimizde takip edilen; akromegali tanısı alan, 18 yaşından büyük, verilerine ulaşılabilen kadın ve erkek 147 hasta dahil edilmiştir. Hastaların tarafımıza ilk ve son başvuruları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar anemisi olan ve olmayan, remisyonunda olan ve olmayan olmak üzere alt gruplara ayrılmış; bu gruplar hastalık özellikleri ve komplikasyonları, laboratuvar ve radyolojik görüntüleme sonuçları açısından karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmamızda hastaların %59,2'si kadındı. Tanı anındaki yaş ortalaması  $43,7 \pm 13,2$  yıl, ilk semptom yaşı ortalaması  $38,7 \pm 12,4$  yıl idi. İlk başvuruda hastaların %34'ünde anemi saptandı. Anemisi olan hastaların %30'unda mikrositer, %68'inde normositer, %2'sinde makrositer anemi mevcuttu. Tespit edilebilen en sık anemi sebebi demir eksikliğiydi. Anemisi olan hastaların %66'sında anemi sebebi aydınlatılmadı. Anemisi olan grupla olmayan grup karşılaştırıldığında; serum IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü-1) ve serum serbest T4 (tiroksin) düzeyleri anemisi olan grupta anlamlı düzeyde düşük, serum PRL (prolaktin) düzeyleri ise daha yüksek saptandı. Kalp yetersizliği oranı, anemisi olan grupta daha fazlaydı. Başlangıçta anemisi olan hastaların son başvuruda hemoglobin ve hematokrit değerleri daha yüksek; serum BH (büyüme hormonu) ve serum IGF-1 düzeyleri ise daha düşük bulundu. Başlangıçta anemisi olmayan hastaların ise MCV (ortalama korpusküler hacim), serum BH ve IGF-1 düzeyleri son başvuruda ilk başvurudaki değerlere göre anlamlı düzeyde düşük saptandı. Diğer bulgular açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Tüm hastalarda hemoglobin ve hematokrit düzeyleri ile, serum serbest T4 düzeyleri arasında pozitif korelasyon; serum PRL düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı.

**Tartışma ve Sonuç:** Aneminin değeriendirilmesinde altta yatan hastalıklar önem arz etmektedir. Anemi, akromegalide de azımsanmayacak düzeyde görülmektedir. Bu sebeple etiyolojinin ortaya konması önemlidir. Literatürde akromegalide anemi nedenlerini ortaya koyan kapsamlı çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda düşük serum T4 ve yüksek PRL düzeylerinin akromegalide anemi gelişiminde etkili olabileceği gösterilmiştir. Bu konuda daha fazla hasta sayısı içeren çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

**ANAHTAR KELİMELEER,** akromegali, anemi, anemi etiyolojisi, hipotiroidi, hiperprolaktinemi

## ABSTRACT

**Aim:** In this retrospective study, we aimed to determine the frequency and etiology of anemia in acromegalic patients and to reveal the relationship between anemia and disease features and complications.

**Materials and Method:** Available data of patients over 18 years of age diagnosed with acromegaly (147 male and female) who admitted to Ondokuz Mayıs University Hospital between January 2005 and December 2019 and followed up in our center for at least six months, was retrieved from the hospital recordings.

**Results:** In our study, 40,8% of the patients 59,2% of were female. Mean age at diagnosis was  $43,7\pm 13,2$  years and mean age at first symptom was  $38,7\pm 12,4$  years. Anemia was detected in 34% of the patients at the first admission. Among the patients with anemia, 30% had microcytic, 68% had normocytic, and 2% had macrocytic anemia. The most common cause of anemia that could be detected was iron deficiency. The cause of anemia could not be clarified in 66% of patients. When the group with anemia and the group without anemia were compared; serum IGF-1 and serum freeT4 levels were significantly lower in the anemia group, while serum PRL levels were found to be higher. The rate of heart failure was higher in the anemia group. Patients with anemia at the beginning had higher hemoglobin and hematocrit values at the last admission; serum GH and serum IGF-1 levels were found to be lower. The MCV, serum GH and IGF-1 levels of the patients who did not have anemia at the beginning were found to be significantly lower at the last admission compared to the values at the first admission. There was no significant difference between the groups in term of other clinical and laboratory findings. When all patients were evaluated, hemoglobin and hematocrit levels were positively correlated with serum free T4 levels and in negatively correlated with serum PRL levels.

**Discussion and Conclusion:** Underlying diseases are important in the evaluation of anemia. Anemia is also observed frequently in acromegaly. For this reason, it is important to find out the etiology. There is no comprehensive study in the literature revealing the causes of anemia in acromegaly. In our study, it was shown that low serum T4 and high PRL levels might be effective in the development of anemia in acromegaly. We think that studies involving more patients should be conducted on this subject.

**KEY WORDS,** acromegaly, anemia, etiology of anemia, hypothyroidism, hyperprolactinemia

# İÇİNDEKİLER

Sayfa

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>i</b>
<b>BEYAN</b> .....	<b>ii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>vii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>ix</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1 Hipotalamus ve Hipofizin Anatomi ve Fizyolojisi.....	3
2.2 BH ve IGF-1 .....	4
2.3 Hipofiz Kitleleri .....	7
2.4 Akromegali .....	8
2.4.1 Akromegali tanım ve etiyoloji .....	8
2.4.2 Akromegali epidemiyolojisi .....	9
2.4.3 Semptomlar ve klinik özellikler.....	9
2.4.4 Akromegali tanısı.....	11
2.4.5 Komplikasyonlar ve mortalite .....	14
2.4.6 Akromegali tedavisi.....	15
2.4.7 Akromegalide tedavi yanıtı ve izlem .....	19
2.5 Akromegali ve Neoplazi.....	22
2.6 Anemi .....	23
2.6.1 Aneminin Tanımı.....	23
2.6.2 Eritropoez.....	24
2.6.3 Anemi Epidemiyolojisi .....	24
2.6.4 Aneminin Sınıflandırılması .....	25
2.6.5 Özel Durumlarda Anemi.....	27
2.7 Endokrin Sistem ve Hematopoez .....	29
<b>3. MATERYAL VE METOT</b> .....	<b>31</b>
3.1 Hasta Seçimi .....	31
3.2 Dahil Edilme Kriterleri.....	31
3.3 Dışlama Kriterleri.....	31
3.4 Demografik Özellikler ve Klinik Bilgiler.....	32
3.5 Laboratuvar Değerlendirmesi.....	35

3.6 İstatistiksel Yöntem.....	36
3.7 Akademik ve Etik Kurul Araştırma İzni .....	36
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>37</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>52</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>64</b>
<b>7.KAYNAKLAR .....</b>	<b>68</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>81</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AIP	Aril hidrokarbon reseptör ilişkili protein
ALL	Akut lenfoblastik lösemi
AML	Akut miyeloid lösemi
BFU-E	Patlama oluşturan eritroid
BH	Büyüme Hormonu
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BT	Bilgisayarlı tomografi
cAMP	Siklik adenzil monofosfat
CFU-E	Koloni oluşturan eritroid üniteleri
CRH	Kortikotropin salgılatıcı hormon
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EPO	Eritropoetin
FIPA	Ailevi izole hipofiz adenomu
FSH	Folikül stimule edici hormon
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
BHRH	Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
GnRH	Gonadotropin salgılatıcı hormon
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGFBP	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein
LH	Lüteinize edici hormon
MEN-1	Multipl Endokrin Neoplazi-1
MCH	Ortalama korpüsküler hemoglobin
MCHC	Ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu
MCV	Ortalama korpüsküler hacim
MGUS	Önemi belirsiz monoklonal gamopati
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PET	Pozitron emisyon tomografisi
PRL	Prolaktin
RDW	Eritrosit dağılım hacmi
RT	Radyoterapi
SSTR	Somatostatin reseptörü
SS	Standart sapma
T4	Tiroksin
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	Tiroid stimulan hormon
USG	Ultrasonografi

## TABLULAR LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
<b>Tablo 1.</b> Akromegalinin klinik özellikleri .....	11
<b>Tablo 2.</b> Akromegali tedavilerinin ve yanıtların karşılaştırılması.....	21
<b>Tablo 3.</b> Aneminin gelişme mekanizmalarına göre sınıflandırılması .....	26
<b>Tablo 4.</b> Kliniğimizde takip edilen akromegali hastalarının demografik özellikleri.	37
<b>Tablo 5.</b> Kliniğimizde takip edilen akromegali hastalarının komorbiditeleri .....	38
<b>Tablo 6.</b> Akromegali hastalığına ait ilk semptom .....	39
<b>Tablo 7.</b> Hipofiz cerrahisine ait immunhistokimyasal boyama sonuçları .....	40
<b>Tablo 8.</b> Kliniğimizde takip edilen akromegali hastalarının ilk başvurudaki ön hipofiz hormon paneli.....	40
<b>Tablo 9.</b> Akromegali hastalarımızın tiroid USG ve TİİAB sonuçları .....	41
<b>Tablo 10.</b> Kadın akromegali hastalarımızın mamografi ve jinekolojik muayene sonuçları .....	41
<b>Tablo 11.</b> Akromegali hastalarımızın kolonoskopi, ekokardiyografi ve batin görüntüleme sonuçları.....	42
<b>Tablo 12.</b> Akromegalide uygulanan tedaviler ve bu tedavi şekilleri ile remisyon durumu .....	43
<b>Tablo 13.</b> Akromegali hastalarımızda anemi etiyolojileri.....	44
<b>Tablo 14.</b> Anemisi olan ve olmayan grupların demografik özelliklerinin, adenom boyutlarının ve hipofiz yetmezliğinin karşılaştırılması .....	45
<b>Tablo 15.</b> Anemisi olan ve olmayan grupların hormon panellerinin karşılaştırılması .....	45
<b>Tablo 16.</b> Anemisi olan grupla olmayan grubun hemogram parametreleri ve anemi panelinin karşılaştırılması .....	46
<b>Tablo 17.</b> Anemisi olan ve olmayan grupların komorbidite varlığı yönü ile karşılaştırılması .....	47
<b>Tablo 18.</b> Anemisi olan ve olmayan grubun komplikasyon taramaları yönü ile karşılaştırılması .....	48
<b>Tablo 19.</b> Başlangıçta anemisi olan hastaların ilk ve son başvurudaki laboratuvar değerleri.....	49
<b>Tablo 20.</b> Başlangıçta anemisi olmayan hastaların ilk ve son başvurudaki laboratuvar değerleri.....	49
<b>Tablo 21.</b> Remisyonda olan grupla olmayan grubun demografik özellikler ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırılması.....	50
<b>Tablo 22.</b> Akromegali hastalarımızın hemoglobin ve hematokrit konsantrasyonu ile hormonlar arasındaki korelasyon .....	51

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akromegali; aşırı BH salgılanması ile meydana gelen, doku ve organlarda anormal büyüme ile karakterize bir hastalıktır. Sebebi çoğunlukla bir hipofiz adenomudur (1, 2). Nadir bir hastalık olup, prevalansı milyonda 40 ile 70 iken, beklenen insidansı milyonda 3 ile 4 hastadır (3). Nadir bir hastalık olmasına rağmen multisistemik etkileri, sebep olduğu komplikasyonlar ve artmış malignite sıklığı nedeniyle artmış mortalite ve morbiditeye sebep olan önemli bir hastalıktır (4, 5).

Yüksek BH ve IGF-1 düzeyleri ile seyreden hastalıkta tedavi amaçları; biyokimyasal kontrolü sağlamanın yanı sıra; klinik semptomların düzeltilmesi ya da kontrol altına altına alınması, metabolik anormalliklerin düzeltilmesi, varsa bası etkisinin ortadan kaldırılması, adenom boyutunun kontrol altına alınması ve özellikle komplikasyonların önüne geçilmesidir (6, 7).

Anemi ise, hemoglobin konsantrasyonunun yaş ve cinsiyete göre belirlenen en küçük değerinin altında olması olarak tanımlanabilir. Anemi sıklığı, DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) Vitamin ve Mineral Beslenme Bilgi Sistemi (8)'nin global verilerine göre %24,8'dir. Anemi, sık görülmesi ve diğer komorbiditelere eşlik ettiğinde artan mortalite oranları nedeni ile önemlidir. Aslen bir bulgu olup, tanıda etiolojisinin belirlenmesi gerekmektedir (9). Bu amaçla nütrisyonel eksiklikler (demir, vitamin B12 ve folik asit) ilk araştırılması gereken durumlardır. Ayrıca hastanın mevcut komorbid durumları da anemi etiolojisinin belirlenmesinde dikkatle gözden geçirilmelidir.

Yapılan çalışmalarda eritropoezin hipofiz hormonları tarafından uyarılabildiği ve eksikliklerinde anemi görülebileceği gösterilmiştir (10, 11). Eksikliğinde BH tedavisi ile düzeltilen anemi (12) ve polisitemi ile akromegali birlikteliğine dair de yayınlar bulunmaktadır (13).

Literatürdeki veriler akromegalide polisitemi görülebileceğini düşündürse de eşlik eden malignite ve diğer kronik komorbiditeler ve gelişebilecek komplikasyonlara bağlı olarak aneminin de sık görülebileceği düşünülmektedir.

Literatürde akromegali ve anemi ilişkisini ortaya koyan geniş çaplı bir çalışma bulunmamaktadır. Akromegalideki hematolojik patolojiler olgu raporları şeklinde literatürde yer bulmaktadır.

Çalışmamızda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran akromegali tanılı hastalarda; anemi varlığı ve muhtemel etiyojisi, bu durumun hastalık seyri, hormon paneli ve hastalık komplikasyonları ile ilişkisinin retrospektif inceleme ile ortaya konması amaçlanmıştır. Çalışmamızın akromegali ve anemi ilişkisinin kapsamlı olarak incelenmesi yolu ile literatürdeki boşluğu doldurması ve ilerleyen dönemde bu konuda yapılacak çalışmalara ön ayak olması amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Hipotalamus ve Hipofizin Anatomi ve Fizyolojisi

Vücutta endokrin sistemin yönetim merkezi hipotalamus ve kontrolünde çalışan hipofiz bezidir. Hipotalamus beynin tabanında, üçüncü ventrikülün altında ve optik kiazma ile hipofiz bezinin hemen üstünde yer almaktadır. Hipofiz ise, önemli endokrin fonksiyonlarının yanı sıra; anatomik lokalizasyonu nedeniyle de önem arz etmektedir. Hipofizin lokalizasyon itibarıyla hipotalamus, optik kiazma, sfenoid sinüs ve kavernoöz sinüsle yakınlığı vardır. Hipofiz bezini barındıran sfenoid kemik, kafa tabanının ortasında yer alır ve kafa kemiklerinin çoğu ile eklem yapar. Sfenoid kemiğin gövde kısmının orta üst bölgesinde yer alan konkavite, hipofiz bezinin yerleştiği sella tursica olarak bilinen bölgedir. Sella tursicanın ön kısmı nöral krest hücrelerinden, arka kısmı paraaksial mezodermden köken alır. Boyutu ise üzerine yerleşen hipofiz bezinin normal ya da patolojik gelişimine bağlıdır (14).

Hipofiz bezi yukarıda optik kiazma, yan taraflarda ise kavernoöz sinüs ile komşudur ve dura dışında yer almaktadır. Bez, yaklaşık olarak 600 mg ağırlığındadır. Anatomik ve fonksiyonel olarak iki parçadan meydana gelir; ön lob (veya adenohipofiz) Rathke kesesinden köken alırken; arka lob (veya nörohipofiz) nöral ektodermden köken almaktadır (15). Hipofiz gelişim aşamalarında görülen ve bazı türlerde varlığını sürdüren orta lob, insanda yaklaşık olarak 15. gebelik haftasında geriler ve erişkin hipofizde izlenmez. Bu lob, homojen bir doku olup yalnızca melanotropin salgılayan melanotrop hücrelerden meydana gelmektedir. Arka lobda vazopressin ve oksitosin salgılayan hipotalamusa ait hücrelerin aksonları ve destek hücreler bulunmaktadır. Ön lob ise beş farklı hormon salgılayan hücre grubunu içerir. Bunlar: ACTH (adrenokortikotropik hormon) üreten kortikotroplar, FSH (folikül stimule eden hormon) ve LH (lütinize edici hormon) üreten gonadotroplar, BH üreten somatotroplar, PRL üreten laktotroplar ve TSH (tiroid stimulan hormon) üreten tirotroplardır. Ön hipofiz bu hormon salgılayan hücelere ek olarak pituisit ve folikülostelat hücre olarak adlandırılan destek hücrelerini de barındırır (16).

Hipotalamo-hipofizer sistemin ana bileşeni orta hipotalamusun medial eminens bölgesidir. Bu bölgedeki eksternal zon, hipofizi uyaran peptitleri salgılayan peptiderjik hücrelerin aksonlarını barındırmaktadır. Burada üretilen BHRH (büyüme hormonu salgılatıcı hormon), TRH ( tiotropin salgılatıcı hormon), GnRH ( gonadotropin salgılatıcı hormon) , CRH ( kortikotropin salgılatıcı hormon) ve somatostatin hipotalamo-hipofizer portal ağa verilir (16). Hipotalamus ve hipofiz arasındaki etkileşimi sağlayan ana yapı bu portal kan akım sistemidir. Bu sayede hipotalamus hormonlarının periferik oranla yüksek konsantrasyonlarda hipofize ulaşmaları sağlanmaktadır. Hipofiz ve hipotalamus arasındaki iletişimi sağlayan bir diğer yapı ise hipofiz sapı olarak adlandırılan yapıdır. Hipofiz sapı, arka hipofiz nöronlarının aksonlarını içermektedir. Bu yapılar sayesinde hipofiz ve hipotalamus birbirleri ile etkileşerek bir aks sistemi ile çalışmaktadır (16).

## **2.2 BH ve IGF-1**

Ön hipofizin embriyolojik gelişimi sırasında başta Pit-1 olmak üzere bir dizi genetik etken aracılığıyla somatotrop hücreler meydana gelmektedir (16). Hipofizde hormon salgılayan hücrelerin %50' den fazlasını bu hücreler oluşturur. BH salgısı da, ön hipofizde bulunan bu hücrelerden gerçekleşir. BH aynı zamanda lokal hücre çoğalmasını düzenlemek üzere pek çok hipofiz dışı dokudan da salgılanmaktadır (17, 18).

BH salgılanmasına etki eden hipotalamik ve periferik birçok faktör mevcuttur. BH'nin pulsatil olarak salgılanması muhtemelen bu faktörlere bağlı olarak gelişmektedir. Bu faktörlerin başında hipotalamustan salgılanan BHRH ve somatostatin gelmektedir. BHRH, BH salgılanmasını artırırken; somatostatin bu salgıyı inhibe etmektedir. BHRH, 17.kromozomun uzun kolunda yer alan BH peptit geninde transkripsiyonu ve bu sayede BH salgılanmasını artırır. Somatostatin ise BH salgılanma zamanı ve salgı miktarının azaltılmasında rol oynar (19).

BH salgılanmasını etkileyen periferik faktörlerden biri ghrelindir. Mideden salgılanan gastrointestinal bir peptit olan ghrelin, açlık dönemlerinde artar. Artan ghrelin, BH salgılatıcı reseptör için bir ligand özelliği taşır ve bu sayede BH salgılanmasını uyarır. Bu uyarı BHRH ile sinerjistik bir etki gösterir. Bu yüzden ghrelin-mimetik ajanlar, BH eksikliği tanısında kullanılabilir. Yemek sonrasında gıdaların, özellikle de karbonhidratların etkisi ile ghrelin düzeyi düşmektedir. Alınan karbonhidratlar sonrasında ghrelinin BH üzerindeki arttırıcı etkisi baskılanmış olur. Bu durum ise, BH fazlalığı tanısında kullanılmaktadır (20, 21).

Hipoglisemi, BH salgılanması için güçlü bir uyarıcıdır. Yine intravenöz uygulanan aminoasitler ve yüksek protein içerikli gıdaların alımı ile de BH salgılanması artmaktadır. Yağ alımı sonrası salgılanması artan leptin etkisi ile de BH salgılanması baskılanır (22). BH salgılanmasını etkileyen diğer hormonal faktörlerse şunlardır: Östrojen, BH salgılanmasını uyarırken; glukokortikoid fazlalığı ise baskılar (23).

BH salgılanması, bazal salgıya aralıklı eşlik eden pulsasyonlar şeklindedir. Bazal salgı düzeyini yaş, cinsiyet, bazı besin maddeleri, egzersiz, travma ve stres durumu belirlenmektedir. Pulsasyonlar ise gün içinde zirve noktasını derin uyku başlangıcından sonraki yaklaşık bir saatlik zaman diliminde ortaya çıkarmaktadır (23).

BH salgılanması, fetal hayatta başlayıp artan yaşla birlikte azalmakla beraber yaşam boyu devam etmektedir. Günlük BH salgılanma miktarı, ergenlik döneminde yaklaşık 150 mcg / kg zirvesinden 55 yaşına kadar yaklaşık 25 mcg / kg'a düşmektedir. BH üretimi her yedi yılda bir yaklaşık %50 oranında azalmaktadır (24). BH salgılanmasında cinsiyete özgü birtakım farklılıklar da mevcuttur. Bu fark kendini glukoz yüklemesi sonrası BH baskılanma düzeyindeki farklılıkla göstermektedir. Erkeklerde baskılanma miktarı, kadınlara göre daha fazla olmaktadır (24, 25).

BH yağ, kas ve karaciğer hücrelerinde bulunan reseptörleri aracılığıyla hücrelere tutunur. Janus Kinaz 2 bağımlı ve bağımsız olarak; IGF-1 sentezi, glukoz metabolizması, hücre çoğalması, hücre iskeletinde değişiklikler gibi bir takım hücre içi sinyal yollarını harekete geçirir. BH, direkt ve IGF-1 üzerinden olan indirekt etkileri ile çocuklarda epifiz plakları üzerinde lineer büyümeyi sağlamaktadır. Lipolizi

ve lipid oksidasyonunu artırır, protein sentezini uyarır, insulin karşıtı etkisi ile glukoz intoleransına sebep olabilir. Bunlar dışında, fosfat, su ve sodyum retansiyonuna neden olur (2).

IGF-1; BH'nin büyüme ilişkili ana işlevlerini yerine getiren, başlıca karaciğer ve karaciğer dışı (kemik, kas, böbrek) dokularda sentez edilen bir polipeptittir. IGF-1 plazmada yüksek affiniteli IGFBP ( insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein ) 3'e bağlanarak taşınmaktadır (2).

Periferik olarak salgılanan IGF-1'in asıl işlevi salgılandıkları dokularda büyüme, gelişme ve tamir mekanizmalarına aracılık etmektir. Örneğin; kemik ve kıkırdak dokuda BH etkisi ile osteoblast ve kondrositlerden IGF-1 salgılanır ve bu sayede büyüme gerçekleştirilir (26). Eritropoetine yanıt olarak kemik iliğindeki stromal hücrelerden salgılanan IGF-1, hematopoetik öncül hücrelerin gelişimine aracılık eder. Yine FSH etkisi ile over folikül sıvısında IGF-1 artışı gözlenir ve bu folikül gelişimine katkıda bulunur. Böbrekte hasarlanmayı takiben sekonder tamir için karşı böbrekten IGF-1 salgılanır. Tüm bunların yanı sıra periferik olarak salgılanan IGF-1, az miktarda dolaşıma katılarak plazma IGF-1 düzeylerine katkıda bulunur (27, 28) .

IGF-1 düzeyleri, doğumda çok düşük miktarlarda iken pubertede zirve yapar. Puberte sonrası ilk dekatta hızla düşüş gösterir ve pubertedeki değerinin yaklaşık yarısına iner. Artan yaşla birlikte hızı daha yavaş olmak üzere bu azalma devam eder (29, 30).

Karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi yetersiz beslenme ile ilişkili durumlarda IGF-1 düzeyi düşüş göstermektedir. Aynı zamanda hipotiroidi de IGF-1 düzeyinde azalmaya neden olmaktadır (31, 32).

### 2.3 Hipofiz Kitleleri

Hipofizde yerleşen tümörler, kafa içi tümörlerin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır (1). En sık görülen hipofiz kitleleri adenomlardır. Adenom dışı hipofiz kitleleri ise; Rathke kleft kistleri, kraniofarenjioma ve menenjiomlardır. Hipofizi infiltre eden sarkoidoz, tüberküloz, histiositoz gibi hastalıklar; hipofiz apopleksisi, gebelikte görülen laktotrop hiperplaziler, nadiren görülen uzun süreli primer adrenal, tiroid, gonadonal yetmezliklere bağlı gelişen kortikotrop, tirotrop ve gonadotrop hiperplaziler hipofiz kitleleri ile ayırıcı tanıya girer. Gangliositomlar, ektopik olarak pulmoner ve pankreatik nöroendokrin tümörler BHRH veya CRH salgılayarak hipofizde hiperplaziye sebep olabilir (33).

Hipofiz adenomu prevalansı, son zamanlarda yapılan meta-analizlere göre ortalama %16,7'dir (34). Bu oran, postmortem çalışmalarda %14,4 iken, radyolojik verilere göre %22,5'dir (34).

Hipofiz adenomları boyutlarına göre mikroadenom (<1cm) ve makroadenom (≥1cm) olarak ikiye ayrılır. İn vivo hormonal aktivitesine göre ise fonksiyone ve non-fonksiyone olarak sınıflandırılır. Bu sınıflandırma immunhistokimyasal ve elektron mikroskopik olarak yapılır (34).

Hipofiz hücrelerinin çoğalmaları sonucu endokrin semptomlar ortaya çıkar (1). Bununla birlikte fonksiyone adenomlar yavaş büyüseler de salgıladıkları hormonlar nedeniyle klinik bulgulara neden olabilirler; hızlı büyüyen adenomlar ise non-fonksiyone olsalar bile intrakraniyal kitle etkisine bağlı semptomlarla ortaya çıkabilirler. Hipofiz kitleleri suprasellar büyüme göstererek optik kiazma basısı ile görme bozuklukları, parasellar büyüme ve invazyon yaparak kavernoöz sinüse ulaşabilir; 3.,4. ve 6. kafa çiftleri hasarı ile diplopiye neden olabilir (33). Yavaş büyüyen non-fonksiyone adenomlar ise radyolojik olarak rastlantısal ya da postmortem muayeneler sonucunda tespit edilebilir (34).

Fernandez ve ark. (35) tarafından hipofiz adenomu prevalansına yönelik 2010 yılında yapılan bir çalışmada saptanan adenom alt tiplerine ait oranlar: prolaktinoma %57,

nonfonksiyone adenom %28, BH salgılayan adenom %11, ACTH salgılayan adenom %2'dir.

## **2.4 Akromegali**

### **2.4.1 Akromegali tanım ve etiyoloji**

Akromegali; iskelette, dokular ve organlarda orantısız büyüme ile seyreden bir hastalıktır. Hastalık, antik çağlardan beri bilinmesine rağmen ilk kez 1864 yılında tanımlanmıştır (1). Akromegali terimi ise, ünlü bir Fransız nörolog olan Pierre Marrie tarafından 1886 yılında önerilmiş, Yunanca ekstremite anlamına gelen “ akros” ve büyük anlamına gelen “megas” kelimelerinden türetilmiştir (3). Bu sebeple hastalık “Marrie Hastalığı” olarak da bilinmektedir (36).

Akromegali, çoğunlukla hipofizin somatotrop hücrelerinden BH'nin aşırı miktarda salgılanmasına neden olan bir adenoma bağlı olarak meydana gelir. Somatotrop adenomlar monoklonal orijinlidir ve bazı genetik değişiklikler sonucu meydana gelir. Bu lezyonlar hemen her zaman benign olmakla beraber; çok nadiren ‘ras’ mutasyon aktivasyonu ile invaziv ve metastatik olabilmektedir. Bilinen diğer nadir nedenler; hipotalamik aşırı BHRH salgılanması, karsinoid tümörler veya küçük hücreli akciğer kanserleri gibi nöroendokrin tümörler tarafından ektopik BHRH salgılanması ve nöroendokrin tümörler tarafından BH'nin ektopik salgılanmasıdır (2, 37).

Somatotrop adenomlar; yoğun ve seyrek granüllü olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Yoğun granüllü adenomlar, yavaş büyür ve genellikle 50 yaşından sonra ortaya çıkar. Öte yandan seyrek granüllü adenomlar çok daha hızlı büyür ve daha genç hastalarda ortaya çıkar (37).

Akromegali nadiren genetik ve kalıtsal sendromlara eşlik edebilir. Petrossians ve ark. (38) tarafından 2017 yılında 3173 akromegali hastasının incelendiği çalışmada, 468 hastaya yapılan genetik testler sonucunda; 73 hastada genetik veya kalıtsal anomaliler saptanmıştır. Bunlardan 28 hastada AIP (aril hidrokarbon reseptör ilişkili protein) gen mutasyonu, 13 hastada FIPA (ailevi izole hipofiz adenomu), 11 hastada

McCune Albright Sendromu, 7 hastada MEN-1 (multipl endokrin neoplazi-1), 2 hastada ise Carney Kompleksi tespit edilmiştir (38).

#### **2.4.2 Akromegali epidemiyolojisi**

Akromegali nadir bir hastalık olup, prevalansı milyonda 40 ile 70 iken, beklenen insidansı milyonda 3 ile 4 hastadır (3). BH salgılayan hipofiz adenomu prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Bu oran 20-60 yaş aralığında %11 iken; 60-90 yaş aralığında %20'dir. BH salgılayan adenomu olan hastaların %14'ü 20-60 yaş arasında iken, %86'sı 60 yaş üstüdür (35). Belirlenen tanı yaşlarının yanı sıra bilinmelidir ki, hastalar yaklaşık 10 yıl boyunca hormon olarak aktif ancak henüz tanı almış değillerdir (2).

#### **2.4.3 Semptomlar ve klinik özellikler**

Uzun süreli yüksek BH ve IGF-1 düzeylerine maruziyet sonucunda pek çok organ ve dokuda değişiklikler meydana gelir. Klinik bulgular hastanın BH ve IGF-1 düzeyleri, yaşı, tümör boyutu ve tanıdaki gecikme süresine bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. Meydana gelen değişiklikler; kemik ve eklemlerde akral büyüme, gigantizm, prognatizm, artrit, osteopeni, vertebral kırıklar ve karpal tünel sendromudur. Kardiyovasküler sistemde kardiyomiyopati, hipertansiyon, aritmiler, valvulopati, kalp yetersizliği; ciltte aşırı ve yağlı terleme görülebilmektedir. Metabolik olarak insülin direnci ve diyabet; böbreklerde antidiürez, sıvı retansiyonu, artmış aldosteron, renal yetersizlik ve lipolizde artış saptanmaktadır. Ayrıca klinik bulgular, guatr, kolonda polipler, obstrüktif uyku apnesi gibi yumuşak dokularda ve organlarda büyümeyi içerir (1, 37).

Görülen semptomların sıklığına bakıldığında; Fernandez ve ark. (35) tarafından 2010 yılında hipofiz adenomlarının prevalansına yönelik yapılan bir çalışmada BH salgılayan adenomu olan hastalarda; %85,7 akral büyüme, %7,4 yüzde kabalaşma, %51,7 terleme artışı, %28,6 horlama, %28,6 artralji, %14,3 bilateral karpal tünel

sendromu, %14,3 oranında ise yorgunluk görülmüştür. En sık görülen semptom olan fenotipik değişiklikler; belirgin yüz hatları, ellerde ayaklarda büyüme, çenede genişleme, dişler arasında açılma, ciltte kalınlaşma, makroglossi gibi özellikleri barındırmaktadır. Kas iskelet sistemine ait ağrılar sık görülen semptomlardandır (39, 40). Sebebi, sinovyal sıvı artışı olabileceği gibi, osteoporoz ilişkili patolojik kırıklar da olabilmektedir (40, 41).

Hastaların yaklaşık %30'unda PRL yüksekliği görülür. Bu yükseklik miks (BH ve PRL birlikte salgılayan) adenoma ait olabileceği gibi (bu durumda PRL serum düzeyi 200 ng/mL'nin üzerindedir); kitlenin sap basısına bağlı da (PRL serum konsantrasyonu 200 ng/mL'nin altındadır) meydana gelebilir. BH salgılayan adenomların yaklaşık %25'i beraberinde PRL salgılamaktadır. Tüm bu sebeplerle meydana gelen hiperprolaktinemi de hem hipogonadizme neden olarak hem de galaktore gibi semptomlara yol açarak klinik tabloya katkı sağlar. Ayrıca nadiren plurihormonal adenomlar izlenir; bu tür adenomlarda BH ile beraber TSH, ACTH, FSH, LH salgılanması görülebilir (1, 37).

Akromegalide semptom ve bulgular yukarıda bahsedildiği gibi yüksek BH ve IGF-1 düzeylerine bağlı olabileceği gibi adenomun olası kitle etkisine bağlı BH dışı hormonlarda meydana gelen değişikliklerle de ilgili olabilir. Bu değişikliklerden en çok etkilenen gonadotrop hücrelerdir. Gonadotropin miktarındaki düşüklüğe bağlı menstrüel düzensizlikler, libido kaybı, ereksiyon bozukluğu, testis hacminde azalma ve kemik dansitesinde azalma gibi semptom ve bulgular görülebilir (1, 40, 42).

Akromegalinin başlıca klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir (33):

**Tablo 1.** Akromegalinin klinik özellikleri

Kitlenin Bası Etkisi	Görme alan defektleri Baş ağrısı Kraniyal sinir paralizileri
Kas-iskelet Sistemi	El ve ayaklarda büyüme Prognatizm-çene maloklüzyonu Artrit- artralji Karpal tünel sendromu Parestezi Proksimal myopati Frontal kemikte hipertrofi Osteopeni-osteoporoz
Cilt	Yağlı cilt Terlemede artış
Gastrointestinal Sistem	Kolon polipleri ve malignite
Kardiyovasküler Sistem	Hipertansiyon Sol ventrikül hipertrofisi-asimetrik septal hipertrofi Valvülopati Kardiyomiyopati Konjestif kalp yetersizliği
Solunum Sistemi	Uyku bozuklukları-obstrüktif ya da santral uyku apnesi
Organomegali	Makroglossi Guatr Hepatomegali ve/veya splenomegali Prostat hipertrofisi Kardiyomegali
Endokrinolojik ve Metabolik	Menstrüel anormallikler Libido kaybı ve hipogonadizm Galaktore Glukoz intoleransı-insülin direnci Hipertrigliseridemi Hiperkalsüri Düşük renin ve artmış aldosteron Düşük tiroksin bağlayıcı globulin düzeyleri

#### 2.4.4 Akromegali tanısı

Akromegali tanısında klinik şüphe ilk basamaktır. Hastalığın klinik prezentasyonu; akral ve fasiyal değişiklikler, hiperhidroz, baş ağrısı, pareteziler, seksüel disfonksiyon, uyku apnesi, guatr, hipertansiyon ve nadiren görme alan defekti gibi semptomlarla olur (1). En sık prezentasyon şekli ise meydana gelen fiziksel

değişikliklerdir. Ancak sinsi başlangıç nedeni ile genellikle semptom başlangıç zamanını bilmek zordur (38).

Petrossians ve ark. (38) tarafından 2017 yılında 3173 akromegali hastasının incelendiği çalışmada ortalama tanı yaşı 45,2 yıl, ortalama ilk semptom yaşı 33,5 yıl olarak saptanmıştır. Yine bu çalışmada 1990 yılından önce tanı alan hastalarda ilk semptom ile tanı arasından geçen yılın ortalama 17,1 yıl olduğu görülmüştür. İlerleyen yıllarda tanı alanlarda bu sürenin kısaldığı ve ortalamanın 10 yıl altına düştüğü saptanmıştır (38).

Tipik fenotipik klinik özellikleri ve semptomları olan bireylerde akromegaliden şüphelenilmelidir. Bununla birlikte tipik fenotipik özelliklere sahip olmasalar da aşağıdaki bulgulardan birkaçı ile başvuran hastalarda akromegali tanması önerilmektedir:

- Kontrolsüz diabetes mellitus varlığı, obstrüktif uyku apnesi sendromu, karpal tünel sendromu, kolon polipleri, hipertansif kalp yetersizliği
- Yeni başlangıçlı şiddetli uyku apnesi veya horlama
- Hipofiz makroadenomu

Bununla birlikte bu bulgulardan herhangi birinin izole varlığı durumunda, akromegali nadir görülen bir hastalık olduğundan tarama önerilmemektedir (1).

Akromegali tanısı için en iyi test serum IGF-1 ölçümüdür. IGF-1 düzeyleri, BH'nin aksine gün içinde dalgalanma göstermez, gıda alımı ve egzersize göre değişmez. IGF-1 düzeyinin her 10 yılda bir normal değerinin %14 oranında azaldığı göz önünde bulundurularak, yaşa göre değerlendirmesi uygun olacaktır. Ayrıca malnutrisyonu, böbrek veya karaciğer yetmezliği olan ve östrojen etkisindeki hastalarda da IGF-1 düşük bulunmaktadır (1).

IGF-1'in yaşa göre normal aralığı şöyledir (43):

- 16-24 yaş: 182-780 ng/mL
- 25-39 yaş: 114-492 ng/mL
- 40-54 yaş: 90-360 ng/ mL

- 55 yaş ve üzeri: 71-290 ng/ mL

Rastgele bakılan BH düzeyi 0,04 µg/L altında ve IGF-1 düzeyi yaş ve cinsiyete göre belirlenen normal aralıkta olan kişilerde akromegali olası değildir (37, 42).

Akromegali tipik semptom ve bulguları olan hastada yüksek IGF-1 düzeyi tanıyı doğrular. IGF-1 düzeyi şüpheli ise OGTT (oral glukoz tolerans testi) ile BH'nin yetersiz baskılandığı gösterilmelidir. BH salgılayan bir hipofiz adenomunun fonksiyonel ayırt edici özelliği, glukozu karşı nöroendokrin baskılayıcı sinyale uygun şekilde yanıt verememesidir. Bu sebeple akromegali tanısı için son zamanlardaki fikir birliği; 75 gram glukoz ile yapılan OGTT'nin ikinci saatinde BH'nin 1 µg/L'nin altına düşürülebilmesidir. Klinik özellikleri olan, IGF-1 düzeyleri yüksek bulunan ve OGTT ile nadir BH değeri 1 µg/L'nin altına düşmeyen hastalarda akromegali tanısı konur (1). Kötü kontrollü diabetes mellitus, karaciğer ve böbrek yetmezlikleri, oral östrojen kullanımı, gebelik, malnutrisyon, anoreksi gibi durumlarda BH'nin suprese olmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (37).

Akromegali tanısında BH fazla salgılanması doğrulandıktan sonra yapılacak işlem fazla olan BH'nin kaynağının tespit edilmesidir. Bu amaçla radyolojik görüntüleme yöntemlerinden faydalanılır. Akromegalinin en sık sebebi somatotrop adenomdur. Bu yüzden görüntülemenin ilk basamağını hipofiz görüntülemesi oluşturur (1, 44). Kafa grafisinde genişlemiş sella ve genişlemiş paranasal sinüsler (özellikle frontal sinüs) görülebilir (3). Ancak negatif röntgen bulguları ya da empty sellanın olmayışı tanıyı ekarte ettirici değildir. Hipofiz adenomunun tespitinde çoğunlukla MRG (manyetik rezonans görüntüleme) olmak üzere MRG ya da BT (bilgisayarlı tomografi) kullanılmaktadır (42). Hipofiz MRG ile 2mm kadar küçük lezyonlar dahi tespit edilebilmektedir (37).

Yapılan bir çalışmada BH salgılayan hipofiz adenomlarının %85,7 si makroadenom olup %14,3'ü mikroadenomdur (35). Salgılanan BH düzeyi de tümör çapı ile artmaktadır. Bu artış tümör çapı 2 cm olana kadar devam etmekte, sonraki büyüklüklerde artış çap ile orantılı olmamaktadır (38).

MRG'de sellada net bir kitle lezyon görülmediğinde ise toraks ve abdomen taranmalıdır. Bu amaçla BT veya Dotatate PET (pozitron emisyon tomografisi) gibi görüntülemeler gerekli olmaktadır (42).

#### **2.4.5 Komplikasyonlar ve mortalite**

Hipofiz adenomları; olası hormonal aşırı salgılanma, kitle etkisi ile oluşan hipopituiterizm ve tedavilerle ilgili yan etkilere bağlı olarak artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili tümörlerdir (4). Akromegalide mortalite oranları üzerine 1970 ve 2005 yılları arasında yapılan 16 çalışmanın meta-analizinde, genel popülasyonla karşılaştırıldığında akromegali hastalarında mortalite %72'lik bir artış göstermiştir. Yine sağ kalıma bakıldığında, ortalama 10 yıl kadar bir azalma olduğu saptanmıştır (45).

Akromegalide kardiyovasküler, solunumsal ve maligniteye bağlı %30 oranında artmış mortalite gözlenmektedir (42). Ölüm daha çok kardiyovasküler hastalıklara bağlı görülmekte olup, hastalığın sıkı biyokimyasal kontrolü ile risk azaltılabilmektedir. Kontrol altına alınmamış BH düzeyleri, muhtemelen neoplazmların büyümesine ortam hazırlayarak daha agresif hastalığa ve maligniteye bağlı mortalitede artışa neden olmaktadır (1). Tedavi ile BH düzeyinin 2,5 µg/L'nin altına düşürülmesi, bu hastalarda mortaliteyi sağlıklı popülasyonda görülen oranlara yaklaştırmaktadır (46).

Diyabet, hastaların yaklaşık %20'sinde görülür ve mortalitede 2,5 kat kadar artışa neden olur (33).

Yüksek BH ve IGF-1 düzeylerine kronik maruziyet sonucu; dil, kalp, böbrek, kolon ve vokal kordlar gibi yumuşak dokularda boyut artışı görülmektedir. Antidiürez sonucu artan plazma volümü, artmış kardiyak output, damar intima tabakasında oluşan kalınlaşma gibi nedenlere bağlı olarak hipertansiyon ortaya çıkar. Hipertansiyona bağlı da kalpte biventriüler hipertrofi meydana gelir (1).

Kemik ve eklem komplikasyonlarını içeren akromegalik artropati, hem aksiyal hem de periferik iskeleti etkiler (3). Değişiklikler periartiküler ve kırık dokuda kalınlaşma sonucunda meydana gelmektedir. Ayrıca hastaların %60'ından fazlasında diffüz hiperosteozis ve spinal kifoskolyozis görülmektedir (1).

Yüksek PRL düzeyine bağlı hipogonadizm; buna bağlı seksüel bozukluklar, osteoporoz ve kırık riskinde artış da görülebilmektedir (1).

#### **2.4.6 Akromegali tedavisi**

Akromegali tedavisinde başlıca üç yöntem mevcuttur. Bunlar; cerrahi, medikal tedavi, RT (radyoterapi)'dir. (37).

Uygun hastalarda ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Ancak özellikle cerrahi tedaviye uygun olmayan ve agresif hastalığı olan hastalarda birden fazla tedavi şekline ihtiyaç duyulabilmektedir (38).

BH salgılayan hipofiz adenomlarının rezeksiyonu, hipofiz ve kemik sellar sınırlarının anatomik erişilemezliği, hayati beyin ve vasküler yapıların yakınlığı nedeniyle teknik olarak zordur. Güvenli, etkili ve minimal travma etkisi olması nedeniyle günümüzde %90'ın üzerinde hastada rezeksiyon transfenoidal endoskopik yöntemle yapılmaktadır (2). Transfenoidal cerrahi sonuçları mikroadenomlarda %80-90 olup, makroadenomlarda %50'den azdır. Bu nedenle mikroadenomlar için birinci basamak tedavi cerrahidir. Yine optik kiazmaya dayanmış ya da kiazmaya yakın makroadenomlu hastalarda debulking cerrahi önerilir (42). Cerrahi tedavi ile tümör çapının küçültülmesi ya da tam rezeksiyon ile kür sağlanabilmekte; bu sayede hormon düzeylerinin hızla düşürülmesine olanak tanınmaktadır (37).

Cerrahi tedavi komplikasyonları; lokal kanama, diabetes insipidus, BOS (beyin omurilik sıvısı) sızıntısı, pan- ya da parsiyel hipopituiterizm, menenjit, görme alan kaybı ve nadiren lokal enfeksiyondur (2, 33). Komplikasyonlar makroadenomu olan hastalarda daha sıktır. Makroadenomu olan hastalarda cerrahiye bağlı gelişebilecek

olası hormon eksikliği nedeniyle, hastaların cerrahi öncesi adrenal ve tiroid hormon replasman gerekliliği açısından değerlendirilmeleri önerilir (37).

Cerrahi sonrası remisyonun belirlenmesinde kullanılan başlıca kriterler; IGF-1 düzeyinin yaşa ve cinsiyete göre belirlenen üst sınırın üzerinde olması, OGTT ile baskılanmış GH düzeyinin 1 µg/L'nin altında olması ve rastgele bakılan GH düzeyinin 2.5 µg/L'nin altında olmasıdır (47). Yapılan bir çalışmada cerrahi sonrasında beş yıllık izlemde hastaların %6'sında nüks izlenmiştir (48). Başka bir çalışmada ise değerlendirilen 193 hastanın 9'unda (%4,6) nüks saptanmıştır (49).

Cerrahi sonrası başarı şansını arttırmak ve komplikasyonları önlemek için cerrahi öncesi medikal tedavi uygulanabilmektedir. Yapılan çalışmalarda cerrahi öncesi medikal tedavi ile, cerrahi tedavi başarı şansının arttığı, kardiyak hipertrofi ve aritmi riskinin azaldığı, solunum yolundaki ödem azaltılarak cerrahi sırasında entübasyonun kolaylaştığı ve hastanede kalışın azaldığı gösterilmiştir (50-53). Bu verileri desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur (54). Bu veriler ışığında cerrahi öncesi medikal tedavi rutin bir uygulama olmadığı ancak bazı hastalarda yararları olabileceği düşünülmektedir (53).

Cerrahi sonrası dönemde normal IGF-1 düzeyleri ve görüntüleme ile rezidü tümör dokusunun olmadığı kanıtlandığı durumlarda ek tedavi gereksinimi bulunmamaktadır. Rezidü tümör dokusu saptanan olgularda ek tedavi gereksinimi gündeme gelir. Ek tedavi yeniden operasyon, medikal tedavi ve/veya RT'yi içerir. Rezidü dokunun önemli bir bası etkisi mevcutsa ve rezekte edilebilir bir tümörse yeniden operasyon önerilir (37).

Cerrahi sonrası yüksek serum IGF-1 düzeylerine sahip ve yeniden operasyon endikasyonu ya da şansı bulunmayan hastalarda medikal tedavi önerilir. Ancak bazı durumlarda medikal tedavi primer tedavi olarak cerrahi yapılmadan da tercih edilebilir. Adenom cerrahi olarak non-rezektabl ise, hasta cerrahi için uygun bir aday değilse, şiddetli makroglossi nedeniyle üst solunum yolu anatomisi entübasyonu zorlaştıracak bir hal almışsa ve kardiyak fonksiyonlar cerrahi için yeterli değilse medikal tedavi ilk tedavi olarak seçilebilir (37).

Medikal tedavide birinci seçenek olarak somatostatin analogları tercih edilmektedir. Somatostatin, hem endokrin hem ekzokrin salgıları inhibe eden endojen bir moleküldür. Bu fonksiyonunu başlıca adenilil siklazı inhibe ederek cAMP (siklik adenozil monofosfat) düzeyini azaltmak yoluyla göstermektedir. Somatostatin; BHRH tarafından uyarılan BH sentezi ve salgılanmasını ve somatotrof hücre çoğalmasını, BHRH inhibisyonu aracılığıyla baskılamaktadır. Ayrıca karaciğerde BH'nin reseptöre bağlanmasını ve IGF-1 sentezini azaltmaktadır (2).

Endojen somatostatinin 14 ve 28 aminoasit içeren iki türü mevcuttur. SSTR (Somatostatin reseptörü)'nin ise beş (1-5) alt tipi bulunmaktadır. SSTR2 ve daha az olarak SSTR5; BH, TSH ve ACTH üretimini etkiler. BH salgılayan adenomlar heterojen bir şekilde SSTR eksprese ederler (SSTR2 > SSTR5 > SSTR1 > SSTR3) (2).

Oktreotid ve lanreotid akromegali tedavisinde kullanılan somatostatin analoglarıdır. Bu ajanlar başlıca SSTR2'ye daha az oranda SSTR5'e bağlanırlar. Plazma yarı ömürleri endojen somatostatine göre daha uzun olup güçleri daha yüksektir. Bu iki molekül eşit avidite, güvenilirlik ve etkililiğe sahiptir (2).

Somatostatin analoglarının yan etkileri; sıklıkla tedavinin ilk birkaç haftasında görülebilen bulantı, şişkinlik, diyare, abdominal rahatsızlık, yağ emilim bozukluğu olup tedaviye devam ettikçe kendiliğinden geçmektedir (55). Sık görülen bir diğer yan etki kolelitiyazistir. Yapılan bir çalışmada somatostatin analogları ile tedavi sırasında hastaların %12'sinde yeni kolelitiyazis tespit edilmiştir (56). Bir diğer çalışmada USG (ultrasonografi) ile hastaların %20'sinde safra çamuru ve kolelitiyazis saptanmıştır (57). Bununla birlikte kolelitiyazis için rutin tarama önerilmemekte olup, ilgili semptomlar görüldüğünde ileri tetkik önerilmektedir (6, 55, 58). Somatostatin analogu tedavisi alan hastalar üzerinde yapılan 18 çalışmanın meta-analizinde; OGTT ile açlık insülin düzeyinde azalma görülmüş ancak HbA1c değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir (59).

Pasireotid, oktreotide dirençli BH salgılayan adenomlarda kullanılabilen yeni bir ajandır. SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR5'e yüksek affinite ile bağlanır. SSTR2 ve dopamin 2 reseptörlerinin her ikisini de aktive ederek hem BH hem de PRL

salgılanmasını baskılayabildiğine dair klinik çalışma verileri mevcuttur bu konuda çalışmalar devam etmektedir (2).

Somatostatin analogları ile tedavi yanıtı, zayıf granüllü adenomlarda yoğun granüllü adenomlara göre daha kötüdür (37).

Pegvisomant, 199 aminoasit içeren rekombinant bir BH yarışmalı reseptör antagonistidir. Bu ilaç, özellikle BH'nin periferik aktivitesini ve IGF-1 üretimini baskılar (2). Pegvisomant etkili bir tedavi olup, somatostatin ile tedavide başarı sağlanamayan olgularda kullanılmaktadır. BH düzeylerini düşürmeyip etkisini baskıladığından takipte BH değil, IGF-1 ölçümü kullanılmalıdır (2, 60).

Kabergolin, bir dopamin agonistidir ve akromegali tedavisinde kullanılabilir. Yalnızca PRL ve BH'yi birlikte salgılayan adenomlarda değil, tek başına BH salgılayan adenomlarda da etkilidir. Sandret ve ark. (61) tarafından yapılan meta-analizde; somatostatin analogları ile remisyonun sağlanamadığı hastalarda tedaviye kabergolin eklenmesi ile IGF-1 düzeylerinde anlamlı düşüş sağlandığı gösterilmiştir. Yine aynı meta-analizde seçilmiş hastalarda primer tedavide yüksek doz kabergolin kullanımının da IGF-1 düzeylerinde düşürülmesindeki faydası gösterilmiştir (61). Bununla birlikte kabergolin tedavisi daha çok ılımlı biyokimyasal anormalliklerle seyreden ve hafif düzeyde semptomların olduğu durumlarda birincil tedavi olarak önerilmektedir. Somatostatin analoglarına yetersiz yanıtta ise tedaviye eklenebilmektedir (1, 62). En sık görülen yan etkisi bulantı ve baş dönmesi olmaktadır. Daha nadiren kabızlık, burun tıkanıklığı, depresyon, dürtü kontrol bozukluğu görülebilmektedir (63).

Medikal tedavi almış olmasına rağmen adenom boyutunda büyüme saptanan, agresif seyirli ya da atipik adenomu bulunan, uzun süreli medikal tedaviyi alamayacak olan hastalarda RT uygulanabilmektedir. Kullanılan RT metodları şunlardır; konvansiyonel RT, stereotaktik RT, gamma knife, fraksiyone RT, proton terapi. RT ile eş zamanlı somatostatin analogları da kullanılabilir (64).

Konvansiyonel eksternal RT'de haftalık 180 cGy dozlar uygulanır ve tedavi altı haftadan fazla sürebilmektedir. Hastaların yaklaşık %50'sinde biyokimyasal yanıt 10

yıl sonrası elde edilmektedir (2). Bu tedavi yönteminde yanıt görülmesi için beklenen sürenin uzunluğu, önemli bir dezavantaj olmaktadır. RT komplikasyonları; diğer hipofiz hormonlarında eksiklik, görme alanı defekti, serebrovasküler hasar, nekroz ve kognitif bozukluk gibi etkilerdir (2).

Stereotaktik radyocerrahi; kobalt-60 kaynağı kullanılarak elde edilen gama ışınlarının tümör üzerine odaklanması ile gerçekleştirilen bir tedavi yöntemidir. Tek doz olarak uygulanır. Cerrahi bir yöntem olmamasına rağmen radyocerrahi olarak adlandırılır. Aşırı hormon salgılanmasını hızlı kontrol edebilme avantajı sağlar. Optik kiazmadan uzağa yerleşen ve üç cm'den küçük tümörler için kullanılır. Hastaların yaklaşık %50'sinde 5 yılda yanıt izlenir (2). Gamma knife, bir çeşit stereotaktik RT şeklindedir (2).

Tümör, optik kiazma ve optik sinirlere birkaç mm'den daha yakınsa verilecek RT dozu çevre doku hasarına sebep olabileceğinden tek doz olarak uygulanamaz. Bu durumda fraksiyone RT gündeme gelmektedir. Günlük küçük dozlar şeklinde haftada beş gün, altı hafta süre ile uygulanır (2).

RT alan hastaların yaklaşık %40'ında 10 yıl içinde hipofiz hormon eksikliği gözlenmektedir (65). En sık görülen, gonadotropin eksikliği olup sırasıyla ACTH ve TSH bunu izler (66, 67). Nadir ve genellikle yüksek doz RT ile görülen diğer komplikasyonlar; kranial sinir paralizisi, görme bozuklukları ve hafıza kayıplarıdır (67). Işınlamaya bağlı ikincil intrakraniyal tümörler, hastaların %1,7'sinde bildirilmiştir ve normal popülasyona göre daha sıktır. Bu durumlarda görülen tümörler; astrositom, glioblastom, menenjiom ve sarkomdur (68, 69).

#### **2.4.7 Akromegalide tedavi yanıtı ve izlem**

Akromegali tedavisinde amaçlar; serum IGF-1 düzeyinin hastanın yaş ve cinsiyeti göz önünde bulundurularak beklenen normal aralığa düşürülmesi, adenom boyutunun kontrol altına alınması, klinik semptomların düzeltilmesi ya da kontrol altına alınması, metabolik anormalliklerin düzeltilmesi, varsa bası etkisinin ortadan

kaldırılmasıdır. Biyokimyasal hedeflerden bir diğeri ise serum BH düzeylerinin 1 µg/L'nin altına düşmesidir (6, 7).

Erken dönemde cerrahi tedavi başarısı; mikroadenomlar için %80-90, makroadenomlar için %50'den azdır (70, 71). Cerrahi sonrası tedavi etkinliğini belirlemede altın standart OGTT ile BH baskılanmasının kontrolüdür. Ancak bu test somatostatin analogları kullanmakta olan hastalar için yararlı görünmemekte ve sonuçlarda uyumsuzluklar izlenmektedir (70-72). Ayrıca rezidü doku varlığının kontrolü, komşu yapıların gözden geçirilmesi amacıyla operasyondan en az 12 hafta sonra hipofiz MRG ile görüntüleme önerilmektedir. Cerrahi sonrası değişikliklerin düzelmesi için 12 hafta beklemek önemlidir (73).

Cerrahi sonrası yüksek serum IGF-1 düzeylerine sahip ve yeniden operasyon endikasyonları bulunmayan hastalarda medikal tedavi önerilir. Medikal tedavi başlanan hastalar, ilk iki yıl boyunca her 3-4 ayda bir klinik ve biyokimyasal olarak takip edilmelidirler. Tedavi hedeflerine ulaşılamaması durumunda somatostatin analog dozu artırılır. Maksimum doza rağmen hedeflenen IGF-1 düzeylerine ulaşılmıyorsa alternatif tedavi düşünülmelidir. İlaç doz ayarlaması IGF-1 düzeylerine göre yapılmalıdır. İlk IGF-1 ölçümü, IGF-1'in uzun yarılanma ömrü nedeni ile ilk tedaviyi takiben 2-3 ay içinde yapılmalıdır (73).

Serum BH ve IGF-1 düzeylerinin tedavi ile kontrol altına alınması, yumuşak doku büyümesi ve bunun sonucu oluşan semptomlarda gerileme ve metabolik tabloda düzelme sağlamaktadır. Yine tedavi ile sol ventrikül kütlelerinde ve işlevinde iyileşme görülmektedir. Akromegaliye bağlı artropatide, kıkırdak kalınlaşması ve semptomlar hastalığın tedavisi ile düzelebilmektedir. Ancak kemik hasarı oluştuktan sonra düzelme sağlanamamaktadır. Bu sebeple erken tanı ve hastalık kontrolünün erken sağlanması önemlidir (73).

Medikal tedaviye yanıtın belirlenmesinde tümör alt tipleri de rol oynamaktadır. Yoğun granüllü tümörler daha küçük ve hormonal açıdan daha aktif olup somatostatin analoglarına daha iyi yanıt verir. Seyrek granüllü tümörler ise, daha büyük olup daha invaziv seyirlidir ve somatostatin analoglarına görece daha az yanıt vermektedir (74).

Pegvisomant alan hastalarda adenom boyutunda büyüme olabileceğinden, adenom boyutu MRG ile takip edilmelidir (75). Biyokimyasal takipte uygun olan test IGF-1'dir. Pegvisomant, BH salgılanmasından ziyade hücre üzerindeki etkisini inhibe ettiğinden tedavi yanıtı olarak BH düzeyi kullanılmamalıdır. Pegvisomant alan hastalarda karaciğer fonksiyon testleri bozulabileceğinden ayda bir ölçüm önerilmektedir (76).

RT alan hastalarda tedavi yanıtı izlemi için yıllık değerlendirme uygun olacaktır. Çünkü bu tedavi yönteminde yanıt için geçen süre daha uzundur. RT uygulanan hastalar olası hipopituiterizm açısından da ön hipofiz hormon düzeyleri ile yıllık izlenmelidir (73).

İzlemde hastalık kontrolünün yanı sıra hastalığa ait komplikasyonların taraması da yapılmalıdır. Bu yüzden kontroller sırasında hastanın sistemik olarak değerlendirilmesi uygun olacaktır. Sık görülen kolon polipleri için başlangıçta her hastaya ve yüksek IGF-1 düzeylerine sahip hastalarda her 10 yılda bir tekrarlanacak şekilde kolonoskopi yapılması önerilmektedir. Kardiyovasküler komplikasyonlar açısından da düzenli aralıklarla değerlendirme yapılmalıdır (6).

Akromegali tedavisinde normal IGF-1 değerlerinin sağlanması ve adenomda küçülme oranının farklı tedavi şekillerine göre karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir (77):

**Tablo 2.** Akromegali tedavilerinin ve yanıtların karşılaştırılması

	Cerrahi		RT	Oktreotid	Kabergolin	Pegvisomant
	Mikro-adenom	Makro-adenom		Lanreotid		
Normal IGF-1 sağlanması	%80-90	%40	%50 (10 yılda)	%50	%40	%95
Adenomda küçülme	%95	%70	%95	%50	Veri yok	Küçülme beklenmez

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1  
RT: Radyoterapi

## 2.5 Akromegali ve Neoplazi

BH reseptörünün dolaşımdaki BH tarafından aşırı aktivasyonu, akromegaliye neden olurken; reseptörün otokrin aktivasyonu sonucunda hücre transformasyonu ve maligniteler meydana gelebilmektedir. BH ve IGF-1 mitojenik ve anti-apoptotik etkileri ile pek çok doku ve organda malign transformasyonları tetikleyebilmektedir (5). IGF-1; artmış anjiogenez ve lenfanjiogenez, artmış hücre motilitesi, hücre farklılaşması, hücre iskeletinin düzenlenmesi ve diğer büyüme faktörlerinin etkilerini artırma gibi etkileri aracılığıyla da tümör gelişimine neden olur. Son zamanlarda bazı çalışmalarda akromegali ve çocukluk çağında BH replasman tedavisi ile artmış kanser riskinden bahsedilmektedir (78).

Yüksek IGF-1 ve BH düzeyleri ile seyreden akromegalide, artmış kolorektal kanser riski mevcuttur. IGF-1, reseptör sinyalleri kolorektal kanser gelişiminde erken basamak olan  $\beta$ -catenin transkripsiyonel aktivitesini düzenler (78). Akromegalide artan kolorektal kanser riskinde; IGF-1 ve BH'nin direk etkisinin yanı sıra, artmış IGFBP (insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein)-3, IGF-2, IGFBP-2 düzeyleri; artmış safra asit sekresyonu, artmış lokal immün cevap ve genetik duyarlılığın etkili olduğu düşünülmektedir (78). Ayrıca bir meta-analizde diabetes mellitusta kolorektal kanser riskinin arttığı gösterilmiştir (79). Bu durum akromegalide artan kolorektal kanser riskinde; akromegalinin neden olduğu glukoz intoleransı ve hiperinsülinizm de etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Çünkü insülinin *in vitro* ve *in vivo* mitojenik aktivitesi vardır (78).

Delhougne ve ark. (80)'nın yaptıkları bir çalışmada akromegali hastalarında kolon polibi sıklığı %22,3 saptanmıştır (80). Bir başka seride kolon adenom sıklığı; 40 yaş altında %8, 40-49 yaşta %12, 50-59 yaşta %26, 60-69 yaşta %30, 70 yaş ve üstü %33 olarak bulunmuştur (81). Akromegali hastaları ve sağlıklı grup ile yapılan çalışmaların bir meta-analizde ise; akromegalide kolon adenomu sıklığı %23,2, hiperplastik polip oranı %22,3 ve kolorektal kanser oranı %4,6 olarak bulunmuştur ve akromegali hastalarında kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (82).

Akromegali hastalarında artmış meme kanser insidansı gözlenmektedir. Meme kanseri gelişme riski çok merkezli retrospektif bir çalışmaya göre akromegalide iki kat artmıştır (83). Yapılan çalışmalarda, insan meme tümör hücrelerinde BH reseptör varlığı saptanmış ve bu reseptörler BH antagonistleri ile bloke edilebilmiş, bu sayede tümör hücrelerinin çoğalması engellenmiştir (78, 84, 85).

Prostat kanseri ile akromegali ilişkisi yeterince açık olmamakla beraber, akromegali hastalarında artmış benign prostat hiperplazisi gösterilmiştir (86).

Cohen ve ark.(87) tarafından, akromegali tanılı kadınlar üzerinde yapılan bir çalışma neticesinde muayene edilen kadınların %81'inde leiomyom saptanmıştır. Bu yüksek oranın leiomyomların akromegali ile ilişkili organomegalik sendromun bir parçası olabileceğini düşünülmüştür (87).

IGF-1, aynı zamanda hematopoetik sistemde güçlü bir apoptoz inhibitörüdür. Yapılan çalışmalarda rekombinant IGF-1'in fizyolojik düzeylerinin, insülin yokluğunda CFU-E (koloni oluşturan eritroid üniteleri)'nin büyümesini arttırdığı gözlemlenmiştir (88). Ayrıca son zamanlardaki veriler, akromegalide artmış kolorektal, meme, prostat kanserlerinin yanı sıra hematolojik malignitelerin de artabileceğini göstermiştir (78, 89, 90).

Literatürde akromegalinin hem MEN-1 komponenti olarak hem de tiroid, kolon, böbrek neoplazileri gibi diğer tümörlerle eş zamanlı görülebileceğine dair kanıtlar mevcuttur (5).

## **2.6 Anemi**

### **2.6.1 Aneminin Tanımı**

Anemi, dolaşımdaki eritrosit sayısının azalması anlamına gelmektedir. Tanıda yaygın olarak hemoglobin konsantrasyon düşüklüğü kullanılmaktadır. Hemoglobin konsantrasyonunun yaş ve cinsiyete göre belirlenen en küçük değerinin altında olması,

anemi olarak tanımlanabilir. DSÖ'ye göre anemi kriterleri; erişkin erkekler için <13 gr/ dL, erişkin kadınlar için <12gr/ dL, gebelerde ise <11gr/ dL'dir (8).

### **2.6.2 Eritropoez**

Erişkinlerde eritropoez; kemik iliğinde çeşitli sitokinler, kemik iliği stromal çevresi ve eritroide özgü büyüme faktörü olan EPO (eritropoetin) etkisi ile gerçekleşmektedir. EPO doku hipoksisini algılayan böbrek hücreleri tarafından üretilmektedir. EPO etkisi ile kemik iliğinde iki öncül hücrenin büyüme ve gelişimini sağlanmaktadır: BFU-E (patlama oluşturan eritroid üniteleri) ve CFU-E (koloni oluşturan eritroid üniteleri). Öncül hücreler, artan olgunlaşma aşamaları ile normoblast türlerine ve nihayetinde retikülosite dönüşür (91-93). Olgun eritrosit dolaşımında yaklaşık 115 gün boyunca dolaşır ve sürenin sonunda makrofajlar aracılığıyla dolaşımdan temizlenir (94).

### **2.6.3 Anemi Epidemiyolojisi**

Anemi dünyada en yaygın görülen halk sağlığı problemlerinden biridir. DSÖ Vitamin ve Mineral Beslenme Bilgi Sistemi'nin 1993-2005 yılları arasındaki global verilerine bakıldığında, küresel anemi prevalansı %24,8'dir (8). Kassebaum ve ark. (95) tarafından yapılan 161 ülkeyi içeren bir çalışmada ise 2013 yılına ait küresel anemi prevalansı %27 olarak saptanmıştır (95).

Anemi daha çok okul öncesi çocuklar, gebe ve gebe olmayan kadınları etkilemektedir. Alt gruplara bakıldığında; gebe kadınlarda %41,8, gebe olmayan 15-49 yaş arası kadınlarda %30,2, 15-59 yaş arası erkeklerde %12,7, her iki cinsiyetten 60 yaş üstü bireylerde %23,9 olarak bulunmuştur (8). Bölgesel olarak değerlendirildiğinde; en yüksek anemi oranı Afrika'da görülmüş olup, en fazla sayıda anemili hasta Asya'da saptanmıştır. Asya'da 15-49 yaş arası gebe olmayan kadınlarda anemi oranı %56 olarak bulunmuştur (96).

#### 2.6.4 Aneminin Sınıflandırılması

Aneminin sınıflandırılmasında birtakım indeksler kullanılmaktadır. Bunlar (97, 98):

- MCV: Eritrositlerin ortalama hacmi,boyutu anlamına gelmekte olup birimi femtolitredir.
- MCH (ortalama korpüsküler hemoglobin): Kırmızı küredeki ortalama hemoglobin içeriği olarak tanımlanır. Birimi pikogramdır.
- MCHC (ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu): Her bir eritrositteki ortalama hemoglobin konsantrasyonunu anlamındadır. Birimi gr/dL'dir.
- RDW (eritrosit dağılım hacmi): Periferik yaymada eritrositlerin boyutları arasındaki farklılığı ifade etmek için kullanılmaktadır.

Anemi gelişiminden; eritrosit yapımında azalma, eritrosit yıkımında artma ve kan kaybı gibi mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Eritrosit yapımında azalma olan durumlarda eritrosit yıkım hızına göre yapım hızı azalmıştır ve gelişmesinde başlıca iki mekanizma sorumlu tutulmaktadır. İlk mekanizma efektif eritrosit üretiminde azalmadır. Bu durum eritropoez için gerekli maddelerin yokluğu ya da azlığı, kemik iliğinde eritroid öncül hücrelerin azalması ile seyreden kemik iliği hastalıkları, diğer etkenler ile kemik iliği baskılanması, eritropoezi uyaran trofik hormonların düşüklüğü ve inflamasyona bağlı olarak demir emiliminde azalma gibi sebeplerle meydana gelmektedir. İkinci mekanizma inefektif eritropoez varlığıdır. Bu durumda eritroid öncül hücreler kemik iliğinde maturasyonlarını normal olarak tamamlayamazlar ve kemik iliği içinde maturasyon duraksaması yaşarlar ya da apoptoz ile ölürlür. İnektif eritropoez; megaloblastik anemiler, miyelodisplastik sendrom, talasemiler ve sideroblastik anemi gibi durumlarda gözlenmektedir. Diğer sebep eritrosit yıkımında artmadır. Dolaşımda eritrositlerin yaşam süresi olan yaklaşık 115 günlük periyottan daha erken yıkılması söz konusudur. Bu durum hemoliz olarak ifade edilmektedir. Kan kaybı, anemi gelişiminde sorumlu bir başka durumdur ve aneminin en sık rastlanan sebebidir. Varlığının tespitinde hasta anamnezi önem arz etmektedir. Kanama aşikâr

olabileceği gibi gizli kanama şeklinde de olabilmektedir. Burada eritrosit kütlelerinde azalmaya ek özellikle kronik kayıplarda gelişen demir eksikliğine bağlı yeni eritroid yapımında azalma da mevcuttur (99-101).

Gelişme mekanizmalarına göre anemilerin sınıflandırılması Tablo 3'te gösterilmiştir:

**Tablo 3.** Aneminin gelişme mekanizmalarına göre sınıflandırılması

Mekanizma		Etiyoloji
Eritrosit yapımında azalma	Efektif eritrosit üretiminin azalması	Gerekli madde azlığı Kemik iliği hastalıkları Kemik iliği baskılanması Tروفik faktörlerin yetersizliği İnflamasyon
	İnektif eritropoez	Megaloblastik anemiler Alfa ve beta talasemiler Miyelodisplastik sendrom Sideroblastik anemi
Eritrosit yıkım artışı (Hemolitik anemiler)	Hereditör hemolitik anemiler	Hereditör sferositoz Orak hücreli anemi Piruvat kinaz eksikliği Talasemi majör
	Kazanılmış hemolitik anemiler	Otoimmün hemolitik anemi Mikroanjyopatik hemolitik anemiler Malarya Paroksizmal nokturnal hemoglobunüri
	Dalakta yıkım artışı (hipersplenizm)	Ekstrakorpüsküler non-immün hemolitik anemi
Kan kaybı	Aşikâr veya gizli kanama	Travma Gastrointestinal kanamalar Üriner kanamalar Menometroraji Koagülopati

Anemilerin morfolojik sınıflandırması, eritrositlerin boyutuna göre yapılmaktadır ve bu amaçla hemogramda MCV değerine bakılarak değerlendirme yapılmalıdır. Normal eritrosit boyutu yaklaşık 7-8 mikron olup bu değer, hemogramda 80-96 femtolitre değerine karşılık gelmektedir. Buna göre anemiler; makrositik (MCV >100 femtolitre), mikrositik (MCV <80 femtolitre) ve normositik (MCV 80-100 femtolitre) olarak sınıflandırılmaktadır (102).

Eritrosit öncül hücreleri boyut olarak eritrositten büyüktür. Bu öncül hücrelerin kanda artışı ve maturasyonun tam olmayışı periferik yaymada normalden büyük eritrositler (makrositler) olarak izlenmektedir. Retikülositoz, anormal nükleik asit metabolizması, vitamin B12 ve folik asit eksiklikleri ile eritroid maturasyon bozuklukları, alkol kullanımı, karaciğer hastalıkları ve hipotiroidizm gibi sebepler makrositik anemi yapabilmektedir (100).

Mikrositoz, çoğunlukla eritrosit hemoglobin içeriğindeki azalma olan hipokromi ile birlikte. Mikrositik anemiler; azalmış demir, hem sentez bozuklukları, azalmış globin sentezi, demir emilim ve metabolizmasındaki genetik defektler gibi nedenlerle meydana gelebilmektedir (101).

MCV'nin normal aralıkta (80-100 femtolitre) olması durumunda normositik anemiden bahsedilir. Normositik anemiler oldukça geniş bir popülasyonu içerir. Bazı erken dönem makrositik ya da mikrositik anemiler de başlangıçta normositik olarak görülebilmektedir. MCV ortalama korpüsküler hacmi vermektedir. Bu sebeple periferik yayma incelemesi ile farklı şekil ve boyutlardaki eritrositler incelenerek ayırım yapılabilir (101).

### **2.6.5 Özel Durumlarda Anemi**

Anemi açısından bazı gruplar özellik arz etmektedir. Yukarıda da bahsedildiği gibi okul öncesi çocukluk dönemi, gebe kadınlar ve gebe olmayan kadınlar anemi sıklığının yüksek olması bakımından ayrıcalıklıdır. Yaşlı popülasyon da anemiden sıklıkla etkilenmektedir. Bunların dışında eşlik eden komorbid durumları olan hastaları da ayrıca ele almak gerekir.

Hastanede yatan hastalarda operasyon, invaziv kanamalı işlemler, tanı amaçlı yüksek miktarlarda alınan kan örnekleri ve gizli kanamalar sebepleri ile anemi meydana gelebilmektedir (103). Koch ve ark. (103) tarafından, 2009-2011 yılları arasında dokuz bağlantılı hastane ve bir medikal merkezde 188.447 hastanın hastane yatışı süreci üzerine yaptıkları bir çalışmada; hastaların %74'ünde hastane ilişkili kazanılmış anemi tespit edilmiştir. Gelişen aneminin artmış mortalite ve artan harcamalara sebep olduğundan bahsedilmektedir (103).

Onkolojik popülasyonda anemi sıklıkla gözlenmektedir. Anemi, malign bir hastalığın bulgusu olabileceği gibi ilerlemiş kronik kritik hastalık süreci ve onkolojik tedavinin bir sonucu olarak da gelişebilmektedir. Diğer anemi sebeplerine ek olarak bazı özel mekanizmalar görülebilmektedir. Tümöre bağlı kanama ve kemik iliği infiltrasyonu, kemoterapi ya da RT'ye bağlı eritropoezin baskılanması, ilaçlara bağlı hemolitik anemi, gastrointestinal cerrahiye sekonder gelişen nütresyonel eksiklik bunlar arasındadır. Ayrıca tümörün ürettiği bazı maddelere bağlı da anemi görülebilmektedir; otoantikörlere bağlı hemolitik anemi, mikroanjyopati, kemik iliğinde amiloid birikimi, sitokinlerin eritropoezi baskılaması, paraneoplastik pür eritroid aplaziler, gelişen immunsupresyona bağlı parvovirüs B19 enfeksiyonları örnek olarak sayılabilir (104).

Anemi, onkolojik hastalarda yorgunluğun en sık sebeplerindendir (104). Farklı bölgelerde yapılan, 2011-2014 yılları arasında 888 onkoloji hastasını içeren retrospektif bir çalışmada (105); herhangi bir onkolojik tedavi almadan önce hastaların anemi durumları değerlendirildiğinde; anemi sıklığı %63 olarak görülmüştür. Düşük hemoglobin düzeyi, hastaların ileri kanser evresi ve kötü performans durumuyla ilişkili olarak bulunmuştur. Bu sebeple aneminin ayrıntılı değerlendirilmesi ve tedavisi önemlidir (105).

## 2.7 Endokrin Sistem ve Hematopoez

Miyelopoez ve trombopoez üzerindeki etkileri çok belirgin olmasa da eritropoez, metabolik ihtiyaçlardan etkilenir ve bu süreçte hipofiz hormonları önemli bir rol oynar. Özellikle tiroid hormonları ve testosteron eritroid öncül hücrelerin uyarılmasını ve EPO üretimini artırırken; steroid hormonlar direk eritropoezi uyarır. Bununla birlikte BH ve IGF-1'in eritroid ve miyeloid öncül hücreler üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir (106). Hematopoetik kök hücreler ve gelişimine etki eden faktörler üzerine yapılan bir çalışmada (107); parathormon ve IGF-1 uygulamalarının hematopoetik kök hücrelerin sayılarının artışı ve farklılaşmalarında etkili olduğunu gösterilmiştir. Yine karaciğerden üretilen sistemik IGF-1'in dalakta eritroid ve miyeloid öncül hücrelerin gelişiminde rol oynadığı; lokal olarak üretilen IGF-1'in kemik iliğinde bu öncül hücrelerin sayılarının artmasını sağladığı saptanmıştır (107).

Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında (10, 11), anterior hipofiz disfonksiyonu veya hipofiz ablasyonu sonucunda normokrom normositik anemi izlenmiştir. Bu çalışmalarda, eritrosit yaşam süresi normal saptanırken, kemik iliği incelemelerinde orta düzey hipoplazi ya da rölatif kemik iliği yetmezliği tespit edilmiş ve anemi, kombine hormon (tiroid, gonad ve adrenal hormonları) replasmanı ile çoğunlukla düzeltilebilmiştir (10, 11).

Nishioka ve ark. (108) tarafından, 2014 yılında hipopituiterizmi olan 68 hasta ile yapılan bir çalışmada; hastaların 22'sinde hemogloblin düzeyi 12gr/ dL'nin altında saptanmıştır. Bu durum hipokortizolizm, hipotiroidizm, hipogonadizm ve BH eksikliği ile ilişkilendirilmiş; 68 hastadan 30'una tiroksin ve hidrokortizon replasmanı başlanmış, bu sayede 20 hastada hemogloblin düzeylerinde yükselme sağlanabilmiştir. Bu hastalardan 13'ünde replasmana rağmen hemogloblin düzeyleri 12 gr/ dL altında seyretmeye devam etmiş; 12 hastada BH eksikliği ve bu gruptaki erkek hastaların tümünde testosteron eksikliği görülmüştür. Bu bulgularla hipopituiterizme bağlı anemide tiroksin ve hidrokortizol replasmanının faydalı olabileceği gösterilmiş, ancak bunun yeterli olmadığı; BH ve testosteron replasmanının etkisinin de değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (108). Yapılan bir diğer çalışmada Sheehan Sendromu tanılı 40 hasta ve eşit sayı ve benzer özellikteki sağlıklı grubun

hematokrit, eritrosit sayısı, hemoglobin konsantrasyonunun da bulunduğu hemogram parametreleri karşılaştırılmıştır (109). Sheehan Sendromu olan grupta tüm parametrelerde sağlıklı gruba göre anlamlı düşüklük saptanmış, tiroid ve glukokortikoid hormon replasmanı ile bu anormallik düzeltilebilmiştir (109).

IGF-1'in eritropoez üzerine etkisinin araştırıldığı 1988 yılına ait *in vitro* bir çalışmada IGF-1'in eritropoezi uyarıcı etkisinin olduğu gösterilmiştir (110). Yine 2001 yılında yayınlanan bir çalışmada; BH eksikliği bulunan sekiz anemili erişkin hastaya BH replasmanı verilmiş ve replasmandan iki hafta sonra EPO ve hemoglobin düzeylerinde artış saptanmıştır (12). Grellier ve ark. (13) tarafından raporlanan 42 yaşındaki bir erkek hastada tespit edilen polisitemia vera iki yıl sonra tanı aldığı akromegaliye bağlanmıştır. Tedavi sonrasında polisitemi düzelmiştir (13).

Akromegalide hematolojik maligniteler nadir olup, literatürde olgu raporları şeklinde yer almaktadır (111-116). BH ve IGF-1'in özellikle B hücrelerini aktive edebildiği ve multiple miyelom hücrelerinde IGF-1 reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Barbosa ve ark. (111) tarafından 2011 yılında akromegali tanılı 59 yaşındaki bir kadın hastada multipl miyelom, 60 yaşındaki bir kadın hastada da Waldenström Makroglobulinemisi raporlanmıştır. Adib ve Ebadi (112)'nin 2009 yılına ait bir vaka sunumunda, 61 yaşındaki erkek hasta ALL (akut lenfoblastik lösemi) ve akromegali tanılarını eş zamanlı olarak almıştır (112). Bir diğer yayında 27,33 ve 36 yaşlarında akromegali tanılı üç hastanın ikisinde takipte ALL, birinde AML (akut miyeloid lösemi) gelişimi görülmüştür (113). Ülkemizden raporlanan 65 yaşındaki bir erkek hasta MDS (miyelodisplastik sendrom) ve akromegali tanılarını eş zamanlı olarak almıştır (116).

Bu bilgiler ışığında BH ve IGF-1'in eritropoezi artırdığı ve akromegalinin hematopoetik sistem üzerinde etkili olabileceği söylenebilir. Dolayısıyla akromegali hastalarında polisitemi beklenebilir. Ancak eşlik eden malignite ve diğer kronik komorbiditeler ve gelişebilecek komplikasyonlara bağlı olarak akromegalide aneminin de sık görülebileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda önemli mortalite ve morbidite nedeni olan aneminin, akromegali hastalarındaki sıklığı ve meydana gelme sebeplerinin araştırılması amaçlanmıştır.

### **3. MATERYAL VE METOT**

#### **3.1 Hasta Seçimi**

Çalışmamızda Ocak 2005-Aralık 2019 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine tanı ve/veya takip aşamasında başvuran, akromegali tanılı hastalar retrospektif olarak incelenmiştir.

Akromegali tanısında; tipik semptomları ve klinik bulguları olan bireylerde yaşa göre normalin üst sınırından yüksek serum IGF-1 düzeyleri, 75 gr glukoz ile yapılan OGTT'nin ikinci saatinde BH'nin 1 µg/ L'nin altına düşürülememesi esas alınmıştır (1).

Hasta verilerine Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hasta Bilgi Sistemi olan "Nucleus" programı aracılığıyla erişim sağlanmıştır. Yaklaşık 200 hasta taranmış; hastalara ait servis ve poliklinik anamnez ve epikriz bilgileri, laboratuvar değerleri, tıbbi görüntüleme kayıtları, patoloji raporları ve reçete kayıtları incelenmiştir.

#### **3.2 Dahil Edilme Kriterleri**

- 18 yaş ve üstü, erkek ve kadın hastalar
- Hastanemizde en az altı ay takip edilmiş (ilk başvuru tarihi ile son başvuru tarihi arasında en az altı ay bulunan) olan ve verilerine erişilebilen hastalar
- Hastanemize ilk ve son başvuruda hemogram, biyokimya ve hormon paneli eş zamanlı ya da bu tetkiklerin istem tarihleri arasında en fazla altı hafta bulunan hastalar

#### **3.3 Dışlama Kriterleri**

- 18 yaş altı hastalar
- Hastanemizde takip süresi (ilk başvuru ile son başvuru arasındaki süre) altı aydan kısa olanlar

- Tanı aşaması, aldığı tedaviler, komorbid durumlarına yönelik erişilebilen verileri yetersiz olan hastalar
- İlk başvuru ve son başvuruda hemogram, biyokimya, hormon paneli istem tarihleri arasındaki süre 6 haftadan uzun olan hastalar

### 3.4 Demografik Özellikler ve Klinik Bilgiler

Çalışmamıza incelenen hastalardan dahil edilme ve dışlama kriterlerine uyan 147 akromegali hastası dahil edilmiştir.

- Hastalara ait yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kütle indeksi, sigara içme durumu kaydedilmiştir.
- Akromegali tanı anına ait bilgiler; tanı yaşı, ilk semptom yaşı, semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre, başvurudaki ana semptom, hastanın tanı aldığı bölüm ya da klinik incelenmiştir.
- Hastanemizdeki takip süresi ve düzenli takibin olup olmadığı kaydedilmiştir.
- Hipofiz MRG kayıtlarında adenom boyutu ve patoloji raporlarında adenomun immünohistokimyasal özellikleri incelenmiştir. Hipofiz MRG’de belirtilen hipofiz adenom boyutu 1 cm’den küçük olanlar mikroadenom, 1 cm ve üzeri olanlar makroadenom olarak kaydedilmiştir (34). Cerrahi tedavisi hastanemizde yapılmamış bireylerde patoloji raporlarına ulaşılamamıştır.
- Hastalarda eşlik eden komorbid durumlar da incelenmiştir. Diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, serebrovasküler olay öyküsü, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer ve akciğer hastalıkları, eklem patolojileri, karpal tünel sendromu, osteoporoz, hematolojik patoloji ya da solid organ malignitesi varlığı kaydedilmiştir. Hastanın mevcut komorbid durumlarının varlığı belirlenirken anamnezler ve reçete bilgileri dikkate alınmıştır. Bunun yanı sıra diabetes mellitus için HbA1c düzeyleri ( $\geq 6,5$ ) veya varsa OGTT sonuçları (75 gr glukoz ile ikinci saat plazma glukozu  $\geq 200$ mg/dL) olması kabul edilmiştir (117, 118). Serum trigliserid düzeyinin normal değer olarak kabul edilen 150 mg/dL’nin üzerinde oluşu veya total kolesterol düzeyinin 200 mg/dL üzerinde olması dislipidemi

olarak kabul edilmiştir (119, 120). Kalp yetersizliği tanısı için ekokardiyografi raporları esas alınmıştır. Serum kreatinin düzeyi baz alınarak CKD-EPI formülüne göre hesaplanan GFH (glomeruler filtrasyon hızı) düzeyinin en az üç ay boyunca  $<60 \text{ mL/dk/1.73m}^2$  olması kronik böbrek hastalığı varlığı olarak kabul edilmiştir (121). Hematolojik ve solid organ maligniteleri için kemik iliği, doku biyopsisi, ameliyat materyallerine ait patoloji raporları incelenmiştir. Tespit edilen solid organ maligniteleri; tiroid, gastrointestinal, meme, prostat, akciğer, karaciğer, nöroendokrin, böbrek, testis ve mesane malignitesi olarak sınıflandırılmıştır.

- Sistemik komplikasyon taramalarına ait bilgiler:
  - Tiroid nodülü: Tiroid ve boyun USG'sinde kistik veya solid nodül varlığı kaydedilmiştir ve varsa TİİAB patoloji raporlarında nodülün benign/malign/malign şüpheli/önemi belirsiz atipi şeklinde sınıflama yapılmıştır.
  - Kolonoskopi raporları ve bu sırada alınan biyopsi ve polipektomi materyallerinin patolojik raporları incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar; normal, polip-adenom, malignite, ülser-kolit, divertikül şeklinde kaydedilmiştir.
  - Kalp patolojilerinin belirlenmesinde ekokardiyografi raporları esas alınmıştır. Sonuçlar; normal, hipertrofi, kalp yetersizliği (düşük ya da korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu), orta-ileri düzey kapak hastalığı olarak kaydedilmiştir.
  - Batın içi patolojilerin belirlenmesinde abdomen USG, batın BT ve MRG raporları incelenerek; sonuçlar normal, hepatosteatoz-hepatomegali, sürrenal adenom-sürrenalde kalınlaşma, batın içi kitle, hepatosplenomegali-splenomegali, ürolitiazis, kronik karaciğer hastalığı, kolelitiazis, ürolitiazis ve diğer olarak kaydedilmiştir.
  - Kadın hastalarda mamografi raporları incelenerek tespit edilen lezyonlar benign, malign, malign şüpheli olarak gruplanmıştır. Bu gruplama yapılırken BIRADS 0-3 benign, 4-5 malign şüpheli, 6 malign olarak sınıflandırılmıştır.

- Kadın hastalarda jinekoloji muayene notları, varsa histerektomi ve vajinal pap-smear patoloji raporları incelenerek görülen patolojiler benign, malign, atipi içeren, malign şüpheli, non-diagnostik pap-smear şeklinde sınıflandırılmıştır.
- Akromegali tedavisine ait bilgilere yer verilmiş olup; Cerrahi, medikal tedavi ve RT uygulanıp uygulanmadığı; cerrahi tedavi uygulanan hastalarda operasyon sayısı bilgileri kaydedilmiştir.
- Medikal tedavide eş zamanlı ya da ardışık kullanılmış olan ajanlar kaydedilmiştir (Oktreotid/lanreotid/karbergolin/ pegvisomant).
- Cerrahi tedavi yanıtları; tedavi sonrasındaki ilk değerlendirmede rezidü varlığı, takip sırasında gelişen nüks varlığı incelenmiştir. Rezidü varlığı opere olan hastalarda operasyon sonrasında ilk hipofiz görüntülemesinde saptanan adenom varlığı olarak kabul edilmiştir. Nüks ise, opere olan hastalarda operasyondan sonraki ilk görüntülemeye saptanmayıp takip sırasında çekilen hipofiz görüntülemesinde yeniden ortaya çıkan hipofiz adenomu varlığı olarak kabul edilmiştir.
- Remisyon durumu: Hastanın son başvurusundaki IGF-1 değerinin o yılki yaşına ait yaşa göre IGF-1 üst değerinin altında olması olarak tanımlanmış, bu değer üzerindeki IGF-1 varlığı remisyon olmadığı şeklinde değerlendirilmiştir. Burada kullanılan yaşa göre normal IGF-1 aralıkları şöyledir (43):
  - 18-24 yaş: 182-780 ng/mL
  - 25-39 yaş: 114-492 ng/mL
  - 40-54 yaş: 90-360 ng/ mL
  - 55 yaş ve üzeri: 71-290 ng/mL
- Takip sırasında ve tedavi altındayken gözlenen tıbbi durumlar incelenmiştir; Safra patolojileri, görme bozukluğu, parsiyel-panhipopituiterizm varlığı kaydedilmiştir. Burada gelişen hipopituiterizm, tedavi sonrasında ortaya çıkan replasman gerektiren bir ya da birkaç hipofiz hormonu eksikliği olarak kabul edilmiştir.

### 3.5 Laboratuvar Değerlendirmesi

- Hastaların hastanemize ilk ve son başvurularındaki hemogram verileri: Hemoglobin, hematokrit, MCV, lökosit sayısı, nötrofil ve lenfosit sayıları, trombosit değerleri kaydedilmiştir.
- İlk ve son başvurudaki anemi paneli: Serum demir düzeyi, transferrin saturasyonu, demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyi, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri, düzeltilmiş retikülosit yüzdesi<sup>1</sup> kaydedilmiştir.
- Kemik iliği patoloji raporları kaydedilmiştir.
- Anemi varlığı ilk ve son başvuruda ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Anemi varlığı, hemoglobinin erkekler için <13 gr/dL, kadınlar için <12 gr/dL olması olarak kabul edilmiştir (96, 122).
- Anemisi olan bireylerde anemi paneli ve mevcut komorbiditeler değerlendirilerek belirlenebilen anemi nedenleri kaydedilmiştir (demir eksikliği anemisi, vitamin B12 eksikliği, folik asit eksikliği, kronik hastalık anemisi, talasemi, hemolitik anemi, hematolojik maligniteye bağlı anemi). Anemi paneli ile açıklanamayan ya da verileri eksik olan hastaların anemi sebebi 'aydınlatılmamış' olarak kaydedilmiştir.
- Hastaların hastanemize ilk ve son başvurularındaki ön hipofiz hormon paneli (Serum BH, IGF-1, OGTT ile nadir BH değeri, TSH, serbest T4, PRL, FSH, LH, östradiol, total testosteron, ACTH, kortizol düzeyleri) kaydedilmiştir.
- Hastanemize ilk başvuruda anemi varlığına göre hastalar anemisi olanlar ve olmayanlar olarak gruplandırılmış ve bu iki grup demografik özellikler, hormon paneli, hemogram parametreleri, anemi paneli, komorbiditeler, sistemik komplikasyon tarama sonuçları yönü ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca hastalar son başvurudaki remisyon durumuna göre remisyonda olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılıp, bu iki grup demografik özellikler, hormon paneli, hemogram parametreleri, anemi paneli özellikleri yönü ile karşılaştırılmıştır.

<sup>1</sup> Düzeltilmiş retikülosit yüzdesi: 'Hastanın retikülosit yüzdesi x hasta hemtokriti / 45' formülü ile hesaplanmıştır (123).

### 3.6 İstatistiksel Yöntem

- Çalışmamızda tanımlayıcı analizlerde, niteliksel veriler için sayı ve yüzde; niceliksel veriler için normal dağılıma uyan verilerde ortalama ve standart sapma (SS); normal dağılıma uymayan verilerde ortanca ve minimum ve maksimum (min-maks) değerler verilmiştir.
- Niceliksel verilerin tüm hastalarda ve ilgili alt gruplarda normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile belirlenmiştir.
- Çözümleyici analizlerde, kategorik değişkenlerin birbirleri ile ilişkisi ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uygun verilerin ortalamalarının karşılaştırılmasında Student-t testi, normal dağılıma uygun olmayan verilerin ortancalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.
- Tedavi öncesi ve sonrası sürekli değişkenlere ait ortalamalar Wilcoxon sıralı işaret testi ile karşılaştırılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbirleri ile korelasyonu normal dağılıma uygun olan değişkenlerde Pearson korelasyon testi, normal dağılıma uygun olmayan değişkenlerde Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.
- İstatistiksel değerlendirmede IBM SPSS 24.0 (Statistical Package for Social Sciences version 24) Paket Programı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak belirlenmiştir.

### 3.7 Akademik ve Etik Kurul Araştırma İzni

Çalışma öncesinde Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 04/03/2021 tarih ve B.30.2.ODM.0.20.08/87-98 sayı ve OMÜ KAEK 2021/88 karar no'lu yazısı ile onay alınmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Ocak 2005-Aralık 2019 tarihleri arasında tanı, tedavi ve takip sırasında başvurmuş olan 18 yaşından büyük erkek ve kadın akromegali tanılı hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Toplam 147 hasta dahil edilme kriterlerine uygun bulunmuş ve çalışmaya alınmıştır.

Hastaların özellikleri incelendiğinde; 60'ı (%40,8) erkek, 87'si (%59,2) kadındı. Hastaların çalışma anındaki yaş ortalamaları  $53,35 \pm 13,20$  yıldır. Tanı anındaki yaşları incelendiğinde bu veriye ulaşılabilen 146 hasta mevcuttu. Hastalarda en küçük tanı yaşı 21, en büyük tanı yaşı 81 ve ortalama tanı yaşı  $43,7 \pm 13,2$  yıl idi. Hastaların tanı aldıkları tarih 1981 ile 2019 yılları arasında değişmekteydi. Anamnez bilgileri incelendiğinde; 64 hastanın ilk semptom yaşı verisine ulaşıldı ve ortalama  $38,7 \pm 12,4$  yıl olduğu görüldü. Hastaların ilk semptom tarifledikleri zamandan tanıya kadar geçen süre 1 ay ile 22 yıl arasında değişmekteydi. Sigara içme durumu bilgisine erişilebilen 20 hasta mevcuttu; bu hastalardan 8'i sigara içmekteydi. Hastalara ait demografik özellikler Tablo 4'te verilmiştir.

**Tablo 4.** Kliniğimizde takip edilen akromegali hastalarının demografik özellikleri

Değişken	n <sup>a</sup>	Ortalama
Boy (cm)	66	163 (148-195)
Kilo (kg)	66	$85,67 \pm 17,03$
BKI (kg/m <sup>2</sup> )	66	31 (21-64)
Çalışma anındaki yaş (yıl)	147	$53,35 \pm 13,20$
Tanı anındaki yaş (yıl)	146	$43,73 \pm 13,24$
İlk semptom yaşı (yıl)	64	$38,72 \pm 12,41$
Tanıya kadar geçen süre (yıl)	64	2 (0,1-22)
a: Verilerine ulaşılabilen hasta sayısı BKI: Beden kütle indeksi		

Hastalardan 55'i (%37,4) hastanemiz Endokrinoloji kliniğinde, 3'ü (%2,0) hastanemiz Genel Dahiliye kliniğinde, 19'u (%12,9) hastanemiz Beyin Cerrahi kliniğinde tanı almış olup; 70'i (%47,6) ise dış merkezde tanı almıştır. Dış merkezde tanı alan hastaların tanı aldığı klinik bilgisine ulaşamamıştır. Hastaların hastanemizdeki takip süresinin en az altı ay, en fazla 170 ay arasında değiştiği ve ortanca değer 64 ay

olduğu görülmüştür. Hastaların 96'sı (%65,3) en az yılda bir kez takip için kliniğimize başvurmuştur.

Hastalarda akromegaliye en sık eşlik eden hastalıkların sırasıyla 60 hastada (%40,8) hipertansiyon, 52 hastada (%35,4) diabetes mellitus ve 42 hastada (%28,6) dislipidemi olduğu görülmüştür. Bir hastada bilinen hematolojik patoloji (lenfoproliferatif hastalık) mevcut olup; bu hasta submandibuler lenf bezinden Castleman hastalığı tanısı almıştı. Hastaların ikisinde MEN-1 tanısı mevcuttu. Akromegaliye eşlik eden komorbiditeler Tablo 5'te verilmiştir.

**Tablo 5.** Kliniğimizde takip edilen akromegali hastalarının komorbiditeleri

Komorbiditeler	n	%
Diabetes mellitus	52	35,4
Hipertansiyon	60	40,8
Dislipidemi	42	28,6
Koroner arter hastalığı	5	3,4
Kalp yetersizliği	7	4,8
Serebrovasküler olay	2	1,4
Kronik böbrek hastalığı	9	6,1
Karaciğer hastalığı	2	1,4
Obstrüktif akciğer hastalığı	10	6,8
Restriktif akciğer hastalığı	2	1,4
İnflamatuvar eklem patolojileri	4	2,7
Non-inflamatuvar eklem patolojileri	12	8,2
Osteoporoz	10	6,8
Karpal Tünel Sendromu	7	4,8
MEN-1	2	1,4
Hematolojik patoloji <sup>a</sup>	1	0,7
Solid Organ Malignitesi	18	12,2
Tiroid malignitesi	3	2,0
GİS malignitesi	5	3,4
Meme kanseri	3	2,0
Prostat kanseri	1	0,7
Akciğer malignitesi	1	0,7
RCC	3	2,0
Testis tümörü	1	0,7
Mesane kanseri	1	0,7

GİS: Gastrointestinal sistem, MEN: Multipl endokrin neoplazi, RCC: Renal hücreli kanser  
a: Castleman Hastalığı

Hastaların hastalığa ait ilk semptomlarına bakıldığında; en sık görülen semptomların elde ayakta büyüme, yüzde kabalaşma, seste kalınlaşma olduğu görüldü. Hastaların

75'inde (%51) bu semptomlar tek başına görülürken; 1 hastada (%0,7) bunlara baş ağrısı ve görme bozukluğu da eşlik etmekteydi. Hastaların 31'inde (%21,1) anamnez verilerinden ilk semptom bilgisine erişilemedi. Tanı sırasında görülen semptomlar Tablo 6'da belirtilmiştir.

**Tablo 6.** Akromegali hastalığına ait ilk semptom

Semptomlar	n	%
Elde ayakta büyüme, yüzde kabalaşma, seste kalınlaşma	75	51
Baş ağrısı	17	11,6
Görme bozukluğu	4	2,7
Libido kaybı	3	2,0
Amenore ya da menstrüel düzensizlik	3	2,0
Nonspesifik nörolojik belirtiler <sup>a</sup>	3	2,0
Kan şekeri yüksekliği ve/veya tansiyon yüksekliği	2	1,4
Terlemede artış	2	1,4
Baş ağrısı, görmebozukluğu, menstrüel düzensizlik <sup>b</sup>	2	1,4
Horlama	1	0,7
Artralji	1	0,7
Kilo alma	1	0,7
Dilde büyüme	1	0,7
Baş ağrısı, görmebozukluğu, elde ayakta büyüme <sup>b</sup>	1	0,7
Bilinmiyor	31	21,1

a: Kulakta uğultu, elde yüzde karıncalanma, sabit bir yere bakakalma  
b: Her üç semptomun birlikte varlığı

Tanı sırasındaki hipofiz MRG'ler incelendiğinde; 43 (%29,3) hastada mikroadenom, 60 (%40,8) hastada makroadenom tespit edilmiştir. 42 (%28,6) hastanın MRG'lerine ulaşılamamış, 2 (%1,4) hastanın hipofiz MRG'sinde adenom ya da hiperplaziye rastlanılmamıştır.

Hastaların hipofiz cerrahisine ait patoloji raporları incelendiğinde; 85 hastanın sonuçlarına ulaşılabildiği görülmüştür. Bu hastalara ait materyalin immunhistokimyasal boyama sonuçları Tablo 7'de verilmiştir. En sık 46 hastada görülen (%54,1) yalnızca BH ile boyanma, ikinci sıklıkta 25 hastada görülen (%29,4) BH ve PRL ile boyanma olduğu görülmüştür.

**Tablo 7.** Hipofiz cerrahisine ait immunhistokimyasal boyama sonuçları

İmmunhistokimyasal boyama	n <sup>a</sup>	%
BH	46	54,1
BH+PRL	25	29,4
BH+FSH/LH	2	2,3
BH+ACTH	1	1,1
BH+PRL+ACTH	4	4,7
BH+PRL+ACTH+TSH	1	1,1
BH+PRL+ACTH+FSH/LH	1	1,1
Non-sekretuar	1	1,1
Normal hipofiz dokusu	4	4,7
Toplam	85	100

a: Verilerine erişilebilen hasta sayısı  
ACTH: Adrenokortikotropik hormon, BH: Büyüme hormonu, FSH: Folikül stimulan hormon, LH: Lütinize edici hormon, PRL: Prolaktin, TSH: Tiroid stimulan hormon

Hastaların hastanemize ilk başvurularındaki ön hipofiz hormon paneli Tablo 8’de verildiği gibidir:

**Tablo 8.** Kliniğimizde takip edilen akromegali hastalarının ilk başvurudaki ön hipofiz hormon paneli

Hormon	n <sup>a</sup>	Hormon düzeyi <sup>b</sup>
IGF-1 (ng/mL)	146	580,00 (88,00-1543,00)
BH (ng/mL)	137	4,42 (0,01-0,436)
Nadir BH (ng/mL)	82	4,20 (0,60-77,00)
TSH (µIU/mL)	140	1,20 (0,004-6,20)
Serbest T4 (ng/dL)	133	1,10 (0,50-3,10)
PRL (ng/mL)	129	10,50 (0,10-470,00)
ACTH (pg/mL)	109	23,90 (5,60-110,00)
Kortizol (µg/dL)	126	10,74±4,56
FSH (mIU/mL)	126	6,21 (0,10-104,00)
LH (mIU/mL)	125	4,70 (0,01-146,00)
Östradiol (pg/mL)	50	15,25 (5,00-166,00)
Total testosteron (ng/dL)	39	206,51±184,90

a: Verilerine erişilebilen hasta sayısı  
b: Normal dağılıma uygun verilerde ortalama±SS, uygun olmayan verilerde ortanca (minimum-maksimum değerler) verilmiştir.  
ACTH: Adrenokortikotropik hormon, BH: Büyüme hormonu, FSH: Folikül stimulan hormon, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, LH: Lütinize edici hormon, PRL: Prolaktin, T4: Tiroksin, TSH: Tiroid stimulan hormon

Sistemik komplikasyon taramalarına yönelik istenen tiroid USG, TİİAB, kolonoskopi, ekokardiyografi, batin görüntüleme; kadın hastalarda mamografi, jinekolojik muayene

ve pap-smear testi sonuçları incelenmiştir. Tetkik sonuçları Tablo 9, 10 ve 11’de özetlenmiştir. Hastaların 112’sine (%76,1) tiroid USG, 45’ine (%30,6) TİİAB, 91’ine (%61,9) kolonoskopi, 94’üne (%63,9) ekokardiyografi, 115’ine (%78,2) batin görüntüleme uygulanmıştır. Kadın hastalardan 55’ine (%63,2) mamografi, 48’ine (%55,1) jinekolojik muayene yapılmıştır. En sık izlenen patoloji 82 hastada (USG uygulanan hastaların %73,2’si) görülen nodüler guatr, ikinci sıklıkta hastaların 41’inde (kolonoskopi yapılan hastaların %45’i) görülen kolonda adenom ya da polip olmuştur.

**Tablo 9.** Akromegali hastalarımızın tiroid USG ve TİİAB sonuçları

Tetkik	n <sup>a</sup>	%
Tiroid USG	112	100
Normal	26	23,2
Nodüler guatr	82	73,2
Opere	3	2,6
Tiroidit	1	0,8
TİİAB	45	100
Benign	24	53,3
Malign	3	6,6
Non-diagnostik veya önemi belirsiz atipi	15	33,3
Malign şüpheli	3	6,6
a: Verilerine erişilebilen hasta sayısı USG: Ultrasonografi, TİİAB: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi		

**Tablo 10.** Kadın akromegali hastalarımızın mamografi ve jinekolojik muayene sonuçları

Tetkik	n <sup>a</sup>	%
Mamografi	55	100
Normal ya da benign bulgular	52	94,5
Malign	3	5,5
Jinekolojik muayene	48	100
Normal	27	56,2
Menometroraji ya da benign patolojiler	9	18,7
Atipi ya da malign şüpheli bulgular	7	14,5
Non-diagnostik smear	1	0,01
TAH+BSO yapılmış hasta	4	8,3
Jinekolojik muayene yok		
a: Verilerine erişilebilen hasta sayısı TAH+BSO: Transabdominal histerektomi+bilateral salpingoofektomi		

**Tablo 11.** Akromegali hastalarımızın kolonoskopi, ekokardiyografi ve batın görüntüleme sonuçları

Tetkik	n <sup>a</sup>	%
Kolonoskopi	91	100
Normal	42	46,1
Polip ya da adenom	41	45,0
Malignite	2	2,1
GİS kanama, ülser, kolit	4	4,3
Divertikül	2	2,1
Ekokardiyografi	94	100
Normal	64	68,0
Ventriküler hipertrofi	13	13,8
Kalp yetersizliği (düşük ya da korunmuş EF'li)	14	14,8
Orta/ileri kapak hastalığı	3	3,1
Batın görüntüleme	115	100
Normal	48	41,7
Hepatosteatoz veya hepatomegali	29	25,2
Sürenal adenom veya sürenalde kalınlaşma	5	4,3
Kitle	9	7,8
Splenomegali veya hepatosplenomegali	6	5,2
Ürolitiazis	8	6,9
Kronik karaciğer hastalığı	1	0,8
Kolelitiazis	7	6,0
Ürolitiazis ve kolelitiazis birlikteliği	1	0,8
Diğer	1	0,8
a: Verilerine erişilebilen hasta sayısı EF: Ejeksiyon fraksiyonu, GİS: Gastrointestinal sistem		

Uygulanan tedavi şekillerine bakıldığında; en sık 70 hastada (%47,6) uygulanan cerrahi ve medikal tedavi birlikteliğiydi. Diğer tedavi şekilleri ile son değerlendirmede elde edilen biyokimyasal remisyon durumu Tablo 12'de verilmiştir. Cerrahi tedavi uygulanan 37 hastanın 33'ü (%89,2); yalnızca medikal tedavi, cerrahi ve RT, medikal tedavi ve RT uygulanan hastaların tamamı, cerrahi ve medikal tedavi uygulanan 70 hastanın 54'ü (%77,1), her üç tedavi şekli uygulanan hastaların 19'u (%76) remisyondaydı.

**Tablo 12.** Akromegalide uygulanan tedaviler ve bu tedavi şekilleri ile remisyon durumu

Tedavi şekli	n	%	Remisyon sağlanan, n (%)
Cerrahi	37	25,2	33 (89,2)
Medikal tedavi	9	6,1	9 (100)
Cerrahi ve medikal tedavi	70	47,6	54 (77,1)
Cerrahi ve radyoterapi	3	2,0	3 (100)
Medikal tedavi ve radyoterapi	2	1,4	2 (100,0)
Cerrahi, medikal tedavi ve radyoterapi	25	17,0	19 (76,0)
Henüz tedavi almamış	1	0,7	0 (0,0)
Toplam	147	100	120 (81,6)

Tek başına ya da kombine medikal tedavi almış olan hastalarda (n=106) kullanılan ajanlar; 104 (%98,1) hastada somatostatin reseptör analogları (oktreotid, lanreotid), 23 (%21,6) hastada kabergolin, 18 (%16,9) hastada pegvisomanttır. Pegvisomant alan hastaların tamamı önceden diğer ajanlardan bir ya da birkaçını kullanmıştır. Kabergolin alan hastaların 3'ü (%2,8) yalnızca bu ajanı alırken; 20'si (%18,8) bu ajana ek diğer ajanlardan bir ya da birkaçını almaktaydı.

Hastaların 136'sında (%92,5) cerrahi tedavi uygulanmıştı. Cerrahi tedavi uygulanan hastaların 107'sine (%78,6) bir kez, 26'sına (%19,1) iki kez, 2'sine (%1,4) üç kez, 1'ine (%0,7) dört kez cerrahi uygulanmıştı. Cerrahi tedavi alan hastaların 82'sinde (%60,2) cerrahi sonrasındaki erken değerlendirilmede rezidü mevcutken; 17'sinde (%12,5) cerrahi sonrası erken dönem değerlendirilmede rezidü olmayıp takipleri sırasında nüks görülmüştür.

Tedavi sırasında ve sonrasında gözlenen tıbbi durumlar incelendiğinde; safra patolojisi 14 (%9,5) hastada, replasman gerektiren hipofiz yetmezliği (parsiyel ya da panhipopituiterizm) 25 (%17) hastada, görme bozukluğu 3 (%2) hastada saptanmıştır.

Hastaların hastanemize ilk ve son başvurularındaki hemogram parametreleri incelenmiştir. Anemi tanısında önerileri çerçevesinde hemogloblin değerleri erkekler için <13 gr/dL , kadınlar için < 12 gr/dL kabul edilmiştir (122). 50 hastanın (%34) ilk başvurusunda anemi saptanırken; 43 hastanın (%29,3) son başvurusunda anemi saptanmıştır. İlk başvuruda erkek hastaların 15'inde (%25) anemi saptanırken, kadın hastaların 35'inde (%40) anemi saptanmıştır.

Anemisi olan hastalar MCV'ye göre sınıflandırıldığında; ilk başvuruda anemisi olan 50 hastanın 15'inde (%30) mikrositer, 34'ünde (%68) normositer, 1'inde (%2) makrositer anemi olduğu görülmüştür. Son başvuruda ise anemisi olan 43 hastanın 15'inde (%34,9) mikrositer, 26'sında (%60,5) normositer, 2'sinde (%4,6) makrositer anemi görülmüştür. Anemi sebepleri incelendiğinde ilk değerlendirmede anemisi olan hastaların 33'ünde (%66), son başvuruda anemisi olan hastaların 36'sında (%83,7) anemi sebebi aydınlatılamamıştır. Yalnızca bir hastada kemik iliği incelemesi yapılmış, patolojisinde “yamasal infiltrasyon oluşturan artmış plazma hücreleri” görülmüştür; klinik ve diğer laboratuvar parametreleri ile plazma hücre diskrazisi düşünülmemiştir. Hastalardan 4'ünün ilk değerlendirmede anemisi varken, takip sırasında bir ya da birkaç replasman tedavisi (demir, folik asit, vitamin B12 replasmanları) almış ve son başvuruda bu hastaların anemileri düzelmiştir. Hastalardan 4'ünün ise ilk ve son başvuruda anemileri yoktu ancak hastalar bir ya da birkaç replasman tedavisi almaktaydılar.

Akromegali hastalarımızda tespit edilebilen anemi etiyolojileri Tablo 13'te verilmiştir.

**Tablo 13.** Akromegali hastalarımızda anemi etiyolojileri

Anemi sebebi	İlk başvuru, n (%)	Son başvuru, n (%)
Demir eksikliği anemisi	10 (20,0)	4 (9,3)
Kronik hastalık anemisi	2 (4,0)	0 (0,0)
Vitamin B12 eksikliği anemisi	2 (4,0)	2 (4,7)
Vitamin B12 ve folik asit eksikliği anemisi	0 (0,0)	1 (2,3)
Demir ve vitamin B12 eksikliği anemisi	1 (2,0)	0 (0,0)
Demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliği anemisi	2 (4,0)	0 (0,0)
Sebebi aydınlatılmamış	33 (66,0)	36 (83,7)
Anemisi olan toplam hasta	50 (100)	43 (100)

Hastalar hastanemize ilk başvurularında anemileri olup olmasına göre iki gruba ayrılarak incelenmiştir. Bu iki grubun demografik ve klinik özellikler yönü ile karşılaştırılması Tablo 14'te, hormon paneli açısından karşılaştırılması Tablo 15'te verilmiştir. Anemisi olan grupta serum IGF-1 düzeyi ve serum serbest T4 düzeyleri, anemisi olmayan gruba göre daha düşük olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0,037, p=0,034). Serum PRL düzeyi, anemisi olan grupta anemisi olmayan gruba göre daha yüksek saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak

anlamli bulunmuştur (p=0,007). Diğer parametrelerde ise istatistiksel olarak anlamli farklılık saptanmamıştır (p>0,005).

**Tablo 14.** Anemisi olan ve olmayan grupların demografik özelliklerinin, adenom boyutlarının ve hipofiz yetmezliğinin karşılaştırılması

	Anemi var (N=50)		Anemi yok (N=97)		p
	n <sup>a</sup>		n <sup>a</sup>		
Cinsiyet (n, %)	50		97		0,055
Erkek		15 (%30,0)		45 (%46,4)	
Kadın		35 (%70,0)		52 (%53,6)	
Tanı yaşı (yıl)	50	43,98±12,90	96	43,59±15,37	0,868
İlk semptom yaşı (yıl)	27	39,63±11,52	37	38,05±13,15	0,620
Taniya kadar geçen süre (yıl)	27	3,00 (0,10-10)	37	2,00 (0-22)	0,115
MRG'de adenom boyutu	39		66		
Mikroadenom		14 (%28)		29 (%29,8)	0,347
Makroadenom		25 (%50)		35 (%36,1)	
Takip sırasında hipofiz yetmezliği <sup>b</sup>	50		97		0,488
Yetmezlik var		10 (%20)		15 (%15,5)	
Yetmezlik yok		40 (%80)		82 (%84,5)	

a: Verilerine erişilebilen hasta sayısı  
b: Takip sırasında gelişen hormon replasman ihtiyacı

**Tablo 15.** Anemisi olan ve olmayan grupların hormon panellerinin karşılaştırılması

Hormon	Anemi var		Anemi yok		p
	n <sup>a</sup>	Hormon düzeyi <sup>b</sup>	n <sup>a</sup>	Hormon düzeyi <sup>b</sup>	
IGF-1 (ng/mL)	50	572,49±300,35	96	691,75±366,08	<b>0,037</b>
BH (ng/mL)	48	19,33±64,29	89	10,29±17,57	0,344
Nadir BH (ng/mL)	31	7,92±13,81	51	7,67±10,55	0,924
TSH (µIU/mL)	49	1,57±1,12	91	1,36±1,08	0,270
Serbest T4 (ng/dL)	46	1,03±0,21	87	1,15±0,34	<b>0,034</b>
PRL (ng/mL)	45	15,30 (3,00-470)	84	9,70 (0,10-145)	<b>0,007</b>
ACTH (pg/mL)	42	29,00±17,83	67	25,82±14,11	0,303
Kortizol (µg/dL)	44	10,84±5,23	82	10,69±4,19	0,853
FSH (mIU/mL)	44	17,86±24,28	82	22,54±28,18	0,353
LH (mIU/mL)	44	11,81±23,79	81	10,17±12,50	0,614
Östradiol (pg/mL)	21	16,80 (5,00-149)	29	12,00 (5,00-166)	0,874
Total testosteron (ng/dL)	12	250,00 (1,00-900)	27	169,00 (0-402)	0,414

a: Verilerine ulaşılabilen hasta sayısı  
b: Normal dağılıma uygun verilerde ortalama±SS, uygun olmayan verilerde ortanca (minimum-maksimum değerler) verilmiştir.  
ACTH: Adrenokortikotropik hormon, BH: Büyüme hormonu, FSH: Folikül stimulan hormon, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, LH: Lüteinize edici hormon, PRL: Prolaktin, T4: Tiroksin, TSH: Tiroid stimulan hormon

Anemisi olan grupla olmayan grubun hemogram ve anemi parametreleri açısından karşılaştırılması Tablo 16’da verilmiştir. Anemisi olanlarda olmayanlara göre MCV değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur (p=0,003)

**Tablo 16.** Anemisi olan grupla olmayan grubun hemogram parametreleri ve anemi panelinin karşılaştırılması

Parametre	Anemi var		Anemi yok		p
	n <sup>a</sup>	Parametre düzeyi <sup>b</sup>	n <sup>a</sup>	Parametre düzeyi <sup>b</sup>	
Hemoglobin (gr/dL)	50	11,08±1,34	97	13,81±1,17	< <b>0,001</b>
Hematokrit (%)	50	33,65±3,75	97	40,33±3,39	< <b>0,001</b>
Lökosit sayısı (bin/UL)	50	6,40±1,89	97	6,50±1,83	0,744
Nötrofil sayısı (bin/UL)	50	3,68±1,63	97	3,76±1,33	0,736
Lenfosit sayısı (bin/UL)	50	2,02±0,70	7	2,07±0,65	0,626
Trombosit sayısı (bin/UL)	50	265,02±98,68	97	247,58±62,97	0,260
MCV (fL)	50	83,23±9,31	97	87,53±4,61	<b>0,003</b>
Transferrin saturasyonu (%)	18	16,97±11,18	6	22,67±9,37	0,275
Serum demir (µg/dL)	19	65,60±37,94	6	87,83±28,76	0,202
Demir bağlama kapasitesi (µg/dL)	6	424,58±87,69	19	400,00±79,57	0,548
Ferritin (ng/mL)	22	24 (2,00-129)	11	63 (15-548)	0,097
Vitamin B12 (pg/mL)	3	285,13±120,02	15	311,53±99,74	0,484
Folik asit (ng/mL)	21	8,94±5,00	14	7,84±2,62	0,402
Düzeltilmiş retikülosit yüzdesi (%)	2	1,35±0,64	0	-	-

a: Verilerine ulaşılabilen hasta sayısı  
b: Normal dağılıma uygun verilerde ortalama±SS, uygun olmayan verilerde ortanca (minimum-maksimum değerler) verilmiştir.  
MCV: Ortalama korpüsküler hacim

Anemisi olan grupla olmayan grubun komorbidite varlığı açısından karşılaştırılması Tablo 17’de verilmiştir. Anemisi olan hastaların 5’inde (%10) kalp yetersizliği görülürken, anemisi olmayanların 2’sinde (%2,1) kalp yetersizliği mevcuttu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,032). Diğer komorbiditeler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Kalp yetersizliği olan ve anemisi mevcut olan hastaların anemi sebeplerine bakıldığında; 2 hastada demir eksikliği anemisi, 1 hastada demir eksikliğine ek vitamin B12 ve folik asit eksikliği, 1 hastada kronik böbrek hastalığına bağlı kronik hastalık anemisi tespit edilmiş olup; 1 hastada anemi sebebi aydınlatılamamıştır.

**Tablo 17.** Anemisi olan ve olmayan grupların komorbidite varlığı yönü ile karşılaştırılması

Komorbidite	Anemi var, n (%) (N=50)	Anemi yok, n (%) (N=97)	p
Diabetes mellitus	15 (30)	37 (38,1)	0,328
Hipertansiyon	21 (42)	39 (40,2)	0,834
Dislipidemi	12 (24)	30 (30,9)	0,378
Koroner arter hastalığı	2 (4)	3 (3,1)	0,774
Kalp yetersizliği	5 (10)	2 (2,1)	<b>0,032</b>
Serebrovasküler olay	1 (2)	1 (1,0)	0,631
Kronik böbrek hastalığı	4 (8)	5 (5,2)	0,490
Karaciğer hastalığı	0 (0,0)	2 (2,1)	0,307
Akciğer hastalığı			
Obstrüktif akciğer hastalığı	4 (8)	6 (6,2)	0,551
Restriktif akciğer hastalığı	0 (0,0)	2 (2,1)	
Eklemler hastalığı			
Non-inflamatuvar eklem hastalığı	2 (4)	10 (10,3)	0,376
İnflamatuvar eklem hastalığı	1 (2)	3 (3,1)	
Osteoporoz	3 (6)	7 (7,2)	1,000
Karpal tunel sendromu	2 (4)	5 (5,2)	0,755
Hematolojik patoloji <sup>a</sup>	0 (0,0)	1 (1,0)	0,471
Solid organ malignitesi	7 (14)	11 (11,3)	0,641
a: Castleman Hastalığı			

Anemisi olan grupla anemisi olmayan grubun akromegalinin sistemik komplikasyonları açısından karşılaştırılması Tablo 18’de verilmiştir. Sistemik komplikasyonlar açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 18.** Anemisi olan ve olmayan grubun komplikasyon taramaları yönü ile karşılaştırılması

Tetkik	Anemisi var, n (%) (N=50)	Anemisi yok, n (%) (N=97)	p
Tiroid USG	(N=39)	(N=73)	0,166
Normal	12 (30,8)	14 (19,2)	
Normal değil	27 (69,2)	59 (80,8)	
TİİAB	(N=14)	(N=31)	0,344
Benign	6 (42,9)	18 (58,1)	
Benign dışı patoloji	8 (57,1)	13 (41,9)	
Kolonoskopi	(N=31)	(N=60)	0,232
Normal	17 (54,8)	25 (41,7)	
Anormal	14 (45,2)	35 (58,3)	
Ekokardiyografi	(N=33)	(N=61)	0,253
Normal	20 (60,6)	44 (72,1)	
Normal değil	13 (39,4)	17 (27,9)	
Batın görüntüleme	(N=41)	(N=74)	0,125
Normal	21 (51,2)	27 (36,5)	
Anormal	20 (48,8)	47 (63,5)	
Mamografi <sup>a</sup>	(N=21)	(N=34)	0,859
Normal ya da benign bulgular	20 (95,2)	32 (94,1)	
Malign	1 (4,8)	2 (5,9)	
Jinekolojik muayene <sup>a</sup>	(N=16)	(N=32)	1,000
Normal	9 (56,3)	18 (56,3)	
Anormal	7 (43,7)	14 (43,7)	

a: Yalnızca kadın hastalarda yapılmıştır.  
TİİAB: Tiroid ince iğne biyopsisi, USG: Ultrasonografi

Başlangıçta anemisi olan hastaların (n=50), hastanemize ilk ve son başvurularındaki laboratuvar değerleri karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 19’da verilmiştir. Son başvuruda hemogloblin ve hematokrit değerleri, ilk başvuruya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanırken (sırasıyla p=0,007 ve p=0,002); serum BH ve serum IGF-1 düzeyleri, son başvuruda anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (sırasıyla p<0,001 ve p<0,001).

**Tablo 19.** Başlangıçta anemisi olan hastaların ilk ve son başvuru laboratuvar değerleri

Parametre	n <sup>a</sup>	İlk başvuru	Son başvuru	p
Hemoglobin (gr/dL)	49	11,30 (6,8-12,9)	11,80 (8,5-14,4)	<b>0,007</b>
Hematokrit (%)	49	34,0 (25-40)	35 (25-43)	<b>0,002</b>
MCV (fL)	49	86,0 (57-103)	86,0 (56-109)	0,948
Demir saturasyonu (%)	2	7,45 (5-10)	34,00 (24-44)	0,180
Demir bağlama kapasitesi (µg/dL)	2	382,00 (367-397)	282,00 (251-313)	0,180
Ferritin (ng/mL)	4	86,50 (3-126)	250 (24-838)	0,465
Vitamin B12 (pg/mL)	7	309,00 (85-361)	250,00 (146-465)	0,612
Folik asit (ng/mL)	4	11,00 (8-12)	7,45 (7-10)	0,068
BH (ng/mL)	34	4,07 (0,1-436)	1,01 (0,1-274)	<b>&lt;0,001</b>
IGF-1 (ng/mL)	50	533,00 (88-1325)	169,50 (50-702)	<b>&lt;0,001</b>
a: Verilerine ulaşılabilen hasta sayısı BH: Büyüme hormonu, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü, MCV: Ortalama korpüsküler hacim				

Başlangıçta anemisi olmayan hastaların (n=97), hastanemize ilk ve son başvurularındaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 20’de verilmiştir. MCV, serum BH ve IGF-1 düzeyleri son başvuruda ilk başvurudaki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (tüm p’ler <0,01).

**Tablo 20.** Başlangıçta anemisi olmayan hastaların ilk ve son başvuru laboratuvar değerleri

Laboratuvar parametresi	n <sup>a</sup>	İlk başvuru	Son başvuru	p
Hemoglobin (gr/dL)	94	13,60 (12,1-16,8)	13,60 (7,3-17,4)	0,246
Hematokrit (%)	94	40,00 (35-50)	40,90 (26-50)	0,404
MCV (fL)	94	87,00 (76-97)	85,00 (63-105)	<b>&lt;0,001</b>
Demir saturasyonu (%)	1	10,00	3,00	-
Demir bağlama kapasitesi (µg/dL)	1	516,00	539,00	-
Ferritin (ng/mL)	1	16,00	4,35	-
Vitamin B12 (pg/mL)	2	393,0 (284-502)	435 (263-607)	0,655
Folik asit (ng/mL)	1	5,70	7,34	-
BH (ng/mL)	59	4,10 (0-140)	0,60 (0-24,8)	<b>&lt;0,001</b>
IGF-1 (ng/mL)	96	617,00 (90-1543)	190 (23-728)	<b>&lt;0,001</b>
a: Verilerine ulaşılabilen hasta sayısı BH: Büyüme hormonu, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, MCV: Ortalama korpüsküler hacim				

Hastalar son başvuru laboratuvar değerleri baz alınarak remisyonunda olup olmama durumlarına göre iki gruba ayrılmıştır. Bu iki grubun demografik özellikler, hemogram parametreleri, anemi ve hormon paneli açısından karşılaştırılması Tablo 21’de özetlenmiştir.

**Tablo 21.** Remisyonda olan grupla olmayan grubun demografik özellikler ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırılması

Parametre	Remisyon var (N=120)		Remisyon yok (N=27)		p
	n <sup>a</sup>	Parametre düzeyi <sup>b</sup>	n <sup>a</sup>	Parametre düzeyi <sup>b</sup>	
Tanı anındaki yaş (yıl)	119	43,42±13,12	27	45,07±13,90	0,560
İlk semptom yaşı (yıl)	49	38,51±12,60	15	39,40±12,19	0,810
Tanıya kadar geçen süre (yıl)	49	2,00 (0-22)	15	2,00 (0-20)	0,917
BH (ng/mL)	82	0,60 (0-14,2)	17	2,20 (0,4-274)	<b>&lt;0,001</b>
IGF-1 (ng/mL)	120	177,99±69,82	27	448,48±186,23	<b>&lt;0,001</b>
Hemoglobin (gr/dL)	117	12,80 (8,8-17,4)	26	13,65 (7,3-15,4)	0,237
Hematokrit (%)	117	39,00 (28-50)	26	40,00 (25-46)	0,230
MCV (fL)	117	85,00 (56-105)	26	86,50 (63-109)	0,122
Demir saturasyonu (%)	7	24,00 (3-44)	2	23,50 (3-44)	0,883
Demir bağlama kapasitesi (µg/dL)	7	313,00 (251-495)	2	412,00 (285-539)	0,769
Ferritin (ng/mL)	9	56,00 (6-838)	4	48,00 (4-99)	0,758
Vitamin B12 (pg/mL)	14	364,50 (110-628)	8	263,00 (56-391)	0,152
Folik asit (ng/mL)	6	7,95 (4-10)	4	7,00 (4-7)	0,199
a: Verilerine ulaşılabilen hasta sayısı b: Normal dağılıma uygun verilerde ortalama±SS, uygun olmayan verilerde ortanca (minimum-maksimum değerler) verilmiştir. BH: Büyüme hormonu, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, MCV: Ortalama korpüsküler hacim					

Hastaların ilk değerlendirmedeki hemoglobin ve hematokrit değerleri ile ön hipofiz hormon paneli arasındaki korelasyon incelenmiştir. Hemoglobin ve hematokrit düzeyleri ile serum serbest T4 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyon göstermiştir ( $p<0,05$ ). Yine serum PRL düzeyi ile de hemoglobin düzeyi ve hematokrit konsantrasyonu istatistiksel olarak anlamlı şekilde negatif korelasyon göstermiştir ( $p<0,001$ ). Hemoglobin ve hematokrit düzeyleri ile demografik özelliklerin ilişkisi incelendiğinde tanıya kadar geçen süre ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyonu olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

**Tablo 22.** Akromegali hastalarımızın hemoglobin ve hematokrit konsantrasyonu ile hormonlar arasındaki korelasyon

Parametre	Hemoglobin konsantrasyonu			Hematokrit düzeyi		
	n <sup>a</sup>	r	p	n <sup>a</sup>	r	p
IGF-1	146	0,125	0,132	146	0,116	0,163
BH	137	0,002	0,979	137	-0,017	0,843
Nadir BH	82	0,114	0,308	82	0,103	0,359
TSH	140	-0,086	0,315	140	-0,061	0,472
Serbest T4	133	<b>0,208</b>	<b>0,016</b>	133	<b>0,248</b>	<b>0,004</b>
PRL	129	<b>-0,314</b>	<b>&lt;0,001</b>	129	<b>-0,305</b>	<b>&lt;0,001</b>
ACTH	109	0,015	0,879	109	-0,018	0,856
Kortizol	126	0,021	0,818	126	-0,020	0,827
FSH	126	-0,057	0,524	126	0,022	0,804
LH	125	-0,076	0,397	125	0,031	0,730
Östradiol	50	-0,102	0,482	50	<b>-0,294</b>	<b>0,046</b>
Testosteron	39	0,071	0,666	39	<b>0,327</b>	<b>0,042</b>
Tanı yaşı	146	-0,138	0,098	146	-0,099	0,236
İlk semptom yaşı	64	-0,107	0,398	64	-0,068	0,594
Tanıya kadar geçen süre	64	<b>-0,386</b>	<b>0,002</b>	64	<b>-0,338</b>	<b>0,006</b>
a: Verilerine ulaşılabilen hasta sayısı ACTH: Adrenokortikotropik hormon, BH: Büyüme hormonu, FSH: Folikül stimülan hormon, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, LH: Lüteinize edici hormon, PRL: Prolaktin, T4: Tiroksin, TSH: Tiroid stimülan hormon						

## 5. TARTIŞMA

Akromegali; iskelet, dokular ve organlarda orantısız büyüme ile seyreden, çoğunlukla bir hipofiz adenomuna bağlı olarak meydana gelen bir hastalıktır (2). Sebep olduğu pek çok komplikasyon neticesinde morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır; bu açıdan önemlidir (1).

Anemi ise, kanda oksijen taşıma kapasitesini sağlayan eritrositlerin azalmasıdır; önemli bir halk sağlığı sorunu ve diğer hastalıklara eşlik ettiğinde artmış morbidite ve mortalite nedenidir (96). Etiyolojik açıdan heterojen bir bulgu olup tanısı ve tedavisi önem arz etmektedir. Anemi sıklığı; demografik, bölgesel özellikler ve beslenme durumu ile değişebilmektedir. Ayrıca anemiye değerlendirirken eşlik eden diğer komorbid durumlar da göz önünde bulundurulmalıdır.

Eritropoez, metabolik ihtiyaçlardan etkilenir ve bu süreçte hipofiz hormonları da önemli bir rol oynar (106). BH ve IGF-1'in eritropoezi uyardığını gösteren *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar mevcuttur (12, 106, 107, 110). Dolayısıyla akromegali hastalarında polisitemi beklenebilirken eşlik eden malignite, diğer kronik komorbiditeler ve gelişebilecek komplikasyonlara bağlı olarak akromegalide aneminin de sık görülebileceği düşünülmektedir.

Literatürde hipofiz patolojilerine eşlik eden anemi ve diğer sitopeniler ile ilgili vaka raporları, insan ve hayvan çalışmaları mevcuttur (10, 11, 108, 109, 124). Ayrıca akromegali ve hematolojik malignite birlikteliğini bildiren yayınlar da mevcuttur (111-116). Ancak akromegalide anemi sıklığı ve sebeplerini ortaya koyan yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız, akromegalide anemi sıklığı ve sebeplerini belirleyerek literatüre katkıda bulunmak, aneminin hastalık remisyonu ve komplikasyonları ile ilişkisi olup olmadığını ortaya koymak amacı ile yapılmıştır. Çalışmamız bölgemiz verileri ile literatüre katkıda bulunurken, anemiye neden olabilecek durumları hemen her yönü ile araştırmak üzere dizayn edilmiştir. Bu özelliği ile literatürde benzeri bulunmamaktadır.

Çalışmamızda hastaların 87'si (%59,2) kadın, 60'ı (%40,8) erkek olmak üzere toplam 147 hasta incelenmiştir. Hastaların ortalama akromegali tanı yaşı  $43,73 \pm 13,24$  yıl; en küçük tanı yaşı 21, en büyük tanı yaşı 81, ortalama ilk semptom yaşı  $38,72 \pm 12,41$  yıl olarak saptanmıştır. Petrossians ve ark. (125) tarafından 2017 yılında 10 ülkeden 3173 hastanın derlemesi ile yapılan bir çalışmada; akromegalide kadın hasta oranı %54,5 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada median tanı yaşı 45,2 (34,9-55) yıl, median ilk semptom yaşı 33,5 (23,6-44,5) yıl olarak saptanmıştır (125). Ülkemizde 105 hasta ile yapılan bir çalışmada ise; çalışmamızla benzer olarak kadın hasta oranı %53,3, ortalama tanı yaşı  $42,1 \pm 16,7$  (23-78) yıl olarak bulunmuştur (126).

Çalışmamızda en sık görülen semptom hastaların 75'inde görülen (%51) ellerde ve ayaklarda büyüme, yüzde kabalaşma, seste kalınlaşma olmuştur. Petrossians ve ark. (125)'nin çalışmasında ise en sık semptom; hastaların %21,5'inde görülen dismorfik fiziksel değişiklikler ve %13,6'sında görülen büyümüş ekstremiteler olmuştur. Çalışmamızda ellerde ve ayaklarda büyüme, yüzde kabalaşma, seste kalınlaşma yanında daha az sıklıkta baş ağrısı, görme bozukluğu, libido kaybı, amenore ya da menstrüel düzensizlik, kan şekeri ve kan basıncı yüksekliği, terlemede artış, horlama, artralji, kilo alma ve dilde büyüme hastaneye başvuru sebebi olmuştur. Literatürde de bahsi geçen semptomlar akromegali semptom ve bulguları olarak yer almaktadır (4, 19, 40, 53, 125). Ayrıca çalışmamızdaki 3 hasta nonspesifik (kulakta uğultu, ellerde ve yüzde karıncalanma, sabit bir yere bakakalma gibi) belirtilerle başvurmuş ve yapılan kraniyal görüntüleme sonucunda rastlantısal olarak adenom tespit edilmiştir.

Çalışmamızda hastaların 31'inde (%21,1) anamnez verilerinden ilk semptom bilgisine erişilememiştir. Bu durumun retrospektif çalışmanın kısıtlılıklarına bağlı kayıtlardaki eksiklikten kaynaklanabileceği gibi, semptomların bazen silik olması ve yıllar içinde belirgin hale gelmesi sebebi ile hastalar tarafından farkedilme oranının az olduğuna da bağlı olabileceği kanısındayız.

Tüm bu veriler ışığında; akromegalinin her yaştan, hafif kadın cinsiyet baskınlığı olmakla beraber her iki cinsiyette benzer oranda görülebilen, farklı sistemlere ait semptomlar ile ortaya çıkabilen bir hastalık olduğu görülmektedir. Özellikle yukarıda bahsedilen tipik semptom ve bulguların varlığında tanı akla gelmelidir.

Literatüre bakıldığında akromegali tanısı %40 oranında en sık dahiliye kliniklerinde konulmaktadır (1). Bazı hastaların ise ilk defa dış problemleri için dış hekime, eklem problemleri için romatolojiye, menstrüel düzensizlik için kadın doğum kliniklerine ya da uyku apnesi nedeni ile ilgili bölümlere başvurduğu görülmektedir (1). Çalışmamızda ise hastaların 55'i (%37,4) hastanemiz Endokrinoloji kliniğinde, 3'ü (%2,0) hastanemiz Genel Dahiliye kliniğinde, 19'u (%12,9) hastanemiz Beyin Cerrahi kliniğinde tanı almış olup; 70 hasta (%47,6) dış merkezde tanı almıştır. Dış merkezde tanı alan hastaların tanı aldığı klinik bilgisine ulaşamamıştır. Akromegalinin farklı sistemlere ait geniş perspektifteki semptom yüküne bakıldığında hastaların farklı kliniklere başvurma olasılıkları yüksektir. Bu sebeple birinci basamakta ve diğer kliniklerde akromegali tanısının akılda bulundurulması amacına yönelik tüm hekimlerin bilinçlendirilmesi, buna yönelik eğitim programlarının artırılması gerektiği kanaatindeyiz. Bu sayede çalışmamızda da saptandığı üzere 22 yıla kadar uzayabilen ilk semptomdan tanıya kadar geçen süre kısaltılıp, erken tanı ve tedavi ile geri dönüşümsüz yapısal değişiklikler ve komplikasyonlar önlenabilir.

Akromegaliye eşlik eden metabolik ve sistemik komorbiditeler incelendiğinde; Petrossians ve ark. (125)'nin çalışmasında hipertansiyon sıklığı %28,8, diabetes mellitus %27,5, uyku apne sendromu %25,5, osteoporoz %12,3, kalp yetersizliği sıklığı ise %1,6 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan Kılıç ve ark. (126)'nin çalışmasında %32,3 hipertansiyon, %19 diabetes mellitus, %10 hastada ise bozulmuş glukoz toleransı saptanmıştır. Çalışmamızda ise literatürle benzer olarak akromegaliye en sık eşlik eden komorbidite 60 hastada (%40,8) görülen hipertansiyon olmuştur. Bu oran Petrossians ve ark. (125) ile Kılıç ve ark. (126)'nin çalışmalarındaki orana göre daha yüksek saptanmıştır. Bunu %35,4 oranında diabetes mellitus ve %28,6 oranında dislipidemi izlemektedir.

Dünya genelinde normal popülasyondaki hipertansiyon sıklığı ile ilgili 71 ülkeden 1670 çalışmanın meta-analizinde, hipertansiyon sıklığının bölgeler arasında %4 ile %78 arasında değiştiği bildirilmektedir (127). Burada artan yaş, değişen yaşam tarzı ve risk faktörlerinin varlığının etkili olduğu görülmüştür. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2015-2016 yıllarında yapılan bir çalışmada, normal popülasyonda hipertansiyon sıklığı %29 olarak saptanmıştır (128). Hipertansiyonun ülkemizdeki

sıklığı TURDEP-II çalışmasında kadınlarda %32,3, erkeklerde %30,9 olarak saptanmıştır (129). PATENT grubunun 2003 yılında yapmış olduğu Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması'nda ise sıklık %31,8 olarak saptanmıştır (130). Çalışmamızda hipertansiyon akromegali hastalarında %40,8 oranında gözlenmiş olup hem Amerika Birleşik Devletleri hem de ülkemiz normal popülasyon verileri ile kıyaslandığında akromegali hastalarımızda daha yüksek saptanmıştır. Bu veriler ışığında akromegalide hipertansiyon sıklığının arttığı söylenebilir.

Diyabet sıklığına yönelik 91 ülkede yapılan 2010 yılına ait bir çalışmada 20-79 yaş arasında normal popülasyonda sıklık %6,4 olarak saptanmıştır (131). Ülkemizde yapılan 26.499 kişinin incelendiği TURDEP-II çalışmasında diabetes mellitus sıklığı %13,7 olarak belirlenmiştir (132). Çalışmamızda ise diabetes mellitus sıklığı %35,4 olarak saptanmış, literatür verileri ile kıyaslandığında akromegali popülasyonunda belirgin yüksektir. Çalışmamızdaki bu oran Petrossians ve ark. (125)'nin akromegali hastaları üzerinde yaptıkları çalışmadaki %28,8 oranına göre de yüksektir.

Bu bulgular ışığında, ülkemizde normal popülasyonda dünya ortalamasının üzerinde hipertansiyon ve diabetes mellitus görüldüğü ve bu durumun akromegali popülasyonunda daha belirgin olduğu söylenebilir. Bu nedenle ülkemizde akromegali hastalarında bu iki önemli komorbiditenin taranması ve saptandığında tedavisi önem arz etmektedir.

Akromegalide yüksek BH ve IGF-1'in mitojenik ve anti-apoptotik etkileri ile pek çok doku ve organda malign transformasyonları tetikleyebildiği düşünülmektedir (5).

Baris ve ark. (133)'nin 2002 yılında 1213 İsveç ve 421 Danimarkalı akromegali hastası üzerinde yaptıkları bir prospektif çalışmada; sırasıyla hastalar 10,3 ve 9 yıl boyunca izlenmiş ve kanser gelişim insidansları karşılaştırılmıştır. Beklenen kanser sayısı 116,3 iken toplam 177 (%10,8) hastada kanser gelişimi gözlenmiştir. Hastaların 36'sında (%2,2) kolorektal olmak üzere 59 (%3,6) hastada gastroenteropankreatik, 3 (%0,18) hastada tiroid, 20 (%1,2) hastada meme, 14 (%0,8) hastada akciğer, 13 (%0,7) hastada prostat, 13 (%0,7) hastada cilt, 9 (%0,5) hastada hematolojik, 9 (%0,5) hastada jinekolojik, 2 (%0,1) hastada yumuşak doku kanseri saptanmıştır. Gastrointestinal sistem, renal hücreli kanser, tiroid kanseri, beyin malignitesi ve özellikle kadınlarda

meme kanseri riski beklenen değere göre artmış olarak görülmüştür. Prostat kanseri riski ise az miktarda artmış olarak izlenmiştir (133). Petrossians ve ark. (125)'nin çalışmasında; 3173 hastadan 64'ünde (%2,0) kanser görülürken bunların 16'sında (%0,5) meme, 11'inde (%0,3) tiroid, 10'unda (%0,3) cilt kanseri görülmüştür. Çalışmamızda ise 18 (%12,2) hastada solid organ malignitesi ve 1 (%0,7) hastada ise lenfoproliferatif hastalık izlenmiştir. Çalışmamızdaki malignite oranı Petrossians ve ark. (125)'nin çalışmasına göre daha yüksek, Baris ve ark. (133)'nin çalışması ile benzer olup yine benzer şekilde solid organ maligniteleri içinde hastaların 5'inde (%3,4) görülen gastrointestinal maligniteler ilk sırada yer almaktadır. Meme kanseri, tiroid kanseri ve renal hücreli kanser %2'lik oranları ile ikinci sıklıkta görülen maligniteler olmuştur.

Ülkemizde normal popülasyondaki kanser oranları ve dağılımına bakıldığında; Kanser Daire Başkanlığı'nın 2015 Kanser İstatistiklerinde, kolorektal kanser her iki cinsiyette üçüncü sıklıkta yer almaktadır (erkeklerde tüm kanserlerin %23,1'ini, kadınlarda 14,4'ünü oluşturmaktadır) (134). Yine Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'na ait GLOBOCAN 2012 araştırmasında da kolorektal kanser üçüncü sıklıkta izlenmektedir (135). Akromegalide ise başta kolorektal olmak üzere gastrointestinal kanserler ilk sırada yer almaktadır.

Akromegalide malignitenin önemli bir sıklıkta olduğu düşünüldüğünde özellikle sık görülen maligniteler, pre-malign lezyonlar ve diğer komplikasyonlar açısından hastalar taranmalıdır. Çalışmamızda 147 hastanın 91'ine (%61,9) hastanemizde kolonoskopi uygulanmıştı. Kolonoskopi yapılan hastalardan 41'inde (%45,0) polip ya da adenom, 2'sinde (%2,1) malignite saptanmıştı. Petrossians ve ark. (125)'nin çalışmasında ise, 3173 hastadan 820'sine (%25,8) kolonoskopi yapılmış ve kolonoskopi yapılan hastalardan %12,6'sında kolon polibine rastlanmıştır. Mevcut farklılık çalışmamızdaki hastalara daha yüksek oranda kolonoskopi yapılmış olması ile açıklanabilir. Bu sebeple akromegali tanısı olan hastaların kolonoskopi ile değerlendirilmeleri gerektiği kanısındayız.

Vander ve ark. (136)'nin 1968'de 5127 hasta ile yaptıkları çalışmada normal popülasyonda tiroid nodül sıklığı %4,2 olarak tespit edilmiştir. Ancak USG'nin yaygınlaşması ile bu yöntemle tespit edilen nodül sıklığı artmaktadır. USG ile tespit

edilen nodül sıklığı yapılan bir çalışmada normal popülasyonda %19-35 aralığında olduğu belirtilmektedir (137). Petrossians ve ark. (125)'nin çalışmasında, akromegali hastalarında tiroid nodül sıklığı %34 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ise 112 (%76,2) hastaya tiroid USG yapılmıştır. Nodüler guatr 82 hastada (USG yapılan hastaların %73,2'sinde) saptanmıştır ve bu oran yukarıda bahsi geçen normal popülasyon çalışmalarına (137) göre belirgin olarak yüksektir. Petrossians ve ark. (125)'nin çalışması ile kıyaslandığında çalışmamızdaki yüksek oran, tiroid USG yapılma oranının yüksek oluşuna bağlanabilir. Çalışmamızda uygulanan TİİAB sonucunda malignite %6,6 ve malign şüpheli sitoloji oranı %6,6 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda bilinen tiroid malignite öyküsü %2 ile Petrossians ve ark. (125) ve Baris ve ark. (133)'nin çalışmalarından daha yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak tiroid nodülleri akromegalide USG ile taranmalı ve uygun prosedürde gereken hastalarda TİİAB istenmelidir.

Pereira ve ark. (138)'nin 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada, 40 akromegali hastası ve 120 sağlıklı birey kalp kapak hastalıkları yönünden karşılaştırılmıştır. Akromegali grubunda %22 olan oran, kontrol grubunda %6,7 olarak saptanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,005$ ) (138). Damjanovic ve ark. (139)'nin 2002 yılında 102 akromegali hastası ile yaptıkları çalışmada ise, akromegali tanı anında hastaların %10'unda aşikar kalp yetersizliği olduğu görülmüştür. Çalışmamızda 147 hastadan 7'sinde (%4,8) bilinen kalp yetersizliği mevcuttu. Hastaların 94'üne (%63,9) ekokardiyografi uygulanmış, bu hastaların 64'ünde (%68) sonuçlar normal bulunurken, 13 hastada (%13,8) ventriküler hipertrofi, 14 hastada (%14,8) kalp yetersizliği (düşük veya korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu), 3 hastada (%3,1) orta ya da ileri kalp kapak hastalığı saptanmıştır. Çalışmamızda ekokardiyografi yapılma oranı yalnızca %63,9 olmakla birlikte, tespit edilebilen kalp yetersizliği oranı Damjanovic ve ark. (139)'nin çalışması ile benzerken, kalp kapak hastalıkları oranı Pereira ve ark. (138)'nin çalışmasına göre daha düşük bulunmuştur. Bu farklılık çalışmamızda ekokardiyografi yapılma oranının daha düşük olmasından kaynaklanabilir. Akromegali hastalarında yapısal ve fonksiyonel kalp hastalıklarındaki bu artmış prevalans göz önüne alındığında noninvaziv bir test olan ekokardiyografinin daha fazla yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

DSÖ Vitamin ve Mineral Beslenme Bilgi Sistemi'nin 2008 yılı verilerine bakıldığında küresel anemi prevalansı %24,8 olarak belirlenmiştir (140). Anemi normal popülasyonda daha sıklıkla kadınlarda görüldüğünden prevalansla ilgili çalışmalar daha çok kadınlar üzerinde yoğunlaşmıştır (96). 2013 yılında yapılan global bir çalışmada Avrupa'da 1995-2011 yılları arasında 15-49 yaş arası gebe olmayan kadın hastalarda anemi sıklığı %23 olarak belirlenmiştir (141). Ülkemizdeki bir çalışmada yetişkin kadınlardaki anemi sıklığı %27,1 olarak bulunmuştur (142). Çalışmamızda her iki cinsiyete bakıldığında anemi sıklığı %34 olarak saptanmıştır. Erkek hastaların %25'inde anemi saptanırken, kadın hastaların %40'ında anemi saptanmıştır. Bu oran normal popülasyona göre daha yüksektir. Ancak çalışmamızda akromegali hastalarında anemisi olan hasta sayısı ile anemisi olmayan hasta sayısı arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Anemi normal popülasyonda kadınlarda daha sık görülmektedir (96). Çalışmamızda da anemisi olan hastaların %70'i ve anemisi olmayan hastaların %53,6'sı kadındır. Ancak çalışmamızda anemisi olan ve olmayan grupta cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

Çalışmamızda anemisi olan hastalar MCV'ye göre sınıflandırıldığında; ilk değerlendirmede anemisi olan 50 hastanın 15'inde (%30) mikrositer, 34'ünde (%68) normositer, 1'inde (%2) makrositer anemi olduğu görülmüştür. Son değerlendirmede ise anemisi olan 43 hastanın 15'inde (%34,9) mikrositer, 26'sında (%60,5) normositer, 2'sinde (%4,6) makrositer anemi görülmüştür. Ayrıca anemisi olan grupla olmayan grubun hemogram parametreleri karşılaştırıldığında, her iki grupta ortalama MCV normositik sınırlarda (80-100 femtolitre) iken anemisi olan grupta MCV istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür. Tüm bu nedenlerden dolayı akromegali hastalarında anemi etiolojisinde ön planda normositik ve mikrositik anemi nedenlerinin varlığı düşünülmüştür.

Demir eksikliği anemisi sıklığı yaş gruplarına, cinsiyete, gebelik durumuna, yaşanan bölgedeki beslenme koşullarına bağlı olarak değişmekle beraber anemi sebebi olarak tüm dünyada ilk sırada gelmektedir (141, 143). Çalışmamızda da tespit edilebilen en sık anemisi sebebi, anemisi olan hastaların %20'sinde görülen demir eksikliği olmuştur. Ancak ilk değerlendirmede anemisi olan hastaların %66'sında anemi sebebi

aydınlatılamamıştır. Bu yüksek oran çoğunlukla nütrisyonel anemi paneli (demir parametreleri, vitamin B12 düzeyi, folik asit düzeyi) ve ileri tetkiklerin (kemik iliği incelemesi) yapılmasındaki eksiklikten kaynaklanmış olup, akromegalide anemi sebeplerini doğru tayin etmek mümkün olmamıştır. Tanının konulabilmesi ve gerekli tedavinin düzenlenebilmesi açısından başta nütrisyonel anemi paneli olmak üzere ek tetkiklere ihtiyaç vardır ve anemi tespit edilen hastalarda bu tetkikler ihmal edilmemelidir.

Çalışmamızda 7 hastada (%4,8) kalp yetersizliği mevcuttu. Bu hastaların 5'inde anemi mevcutken, 2 hastada anemi yoktu. Anemisi olan ve olmayan gruplarda kalp yetmezliği oranı istatistiksel olarak farklı (5/50 ve 2/97, p=0,031) bulundu. Bu sonuçla akromegalide görülen anemiye kalp yetersizliği varlığının katkısı olabileceğini ya da kalp yetersizliği varlığının anemiye yol açabileceği düşünülebilir. Ancak çalışmamız retrospektif olduğu ve toplamda kalp yetersizliği olan hasta sayısı az olduğu için bu konuda neden-sonuç ilişkisi kurmak zordur. Anemisi olan grupla olmayan grup ekokardiyografide anormallik tespit edilme oranı açısından karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık izlenmemiştir. Shannon ve ark. (144)'nın kalp yetersizliği olan hastalar üzerinde anemi sıklığına yönelik yaptıkları çalışmalarında, hastalar retrospektif olarak incelenmiş ve %40'ında anemi saptanmıştır. Inder ve Pankaj (145)'in 2018 yılında kalp yetersizliği hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada ise kalp yetersizliğinde görülen aneminin sebebinin multifaktöryel olduğu ve sıklıkla demir eksikliği, kronik böbrek hastalığı ve artan sitokinler aracılıklığıyla gelişen kronik inflamasyon olarak belirlenmiştir (145). Çalışmamızda da kalp yetersizliği olan ve anemisi mevcut olan hastaların anemi sebeplerine bakıldığında; 2 hastada demir eksikliği anemisi, 1 hastada demir eksikliğine ek vitamin B12 ve folik asit eksikliği, 1 hastada kronik böbrek hastalığına bağlı kronik hastalık anemisi tespit edilmiş olup; 1 hastada anemi sebebi aydınlatılamamıştır.

Literatürdeki endokrinolojik patolojiler ile sitopeni ilişkisine dair veriler daha çok olgu raporları şeklindedir. Bir olgu raporunda 28 yaşında cerrahi, RT ve medikal tedavi uygulanan bir akromegali hastasının takibi sırasında pansitopeni gelişmiştir (146). Yapılan incelemeler sonucunda pansitopeni, gelişen hipokortizolemiye bağlanmış ve hidrokortizon replasmanı sonrasında düzelmiştir (146). İlk kez 1975'te Ferrari ve ark.

(147) tarafından tanımlanan Sheehan Sendromuna bağlı pansitopeni, kemik iliğinde hormon replasman tedavisi ile düzelen bir aplazi durumudur. Hormon eksikliğine bağlı geliştiği düşünülen bu patolojide görülen anemi normositer olmaktadır. Yine literatürde Sheehan Sendromlu hastalarda bildirilen pansitopeni olgularının tamamında hipotiroksinemi ve hipokortizolizm gözlenmiş (bazı vakalarda panhipopituiterizm görülmüştür); pansitopeni tiroksin ve glukokortikoid replasmanı ile düzelmiştir (124, 148-150).

Holmes ve ark. (151)'nin raporladıkları 46 yaşında makroprolaktinoma ve buna bağlı panhipopituiterizmi bulunan bir erkek hastada, tanı sırasında pansitopeni gözlemlenmiştir. Bu olguda hormon replasman tedavileri ve prolaktinomanın kabergolin ile tedavisi sonucunda pansitopeni tablosu düzelmiştir (151).

Hormonların varlığının ve düzeylerinin miyelopoez ve trombopoez üzerindeki rolü açık değildir ancak eritropoezin metabolik ihtiyaçlardan ve hipofiz hormonlarından etkilendiği söylenebilir (146).

İnsan kemik iliği hücrelerine testosteron ve testosteron eritropoetin kombinasyonunun uygulanması ile yapılan 1975 yılına ait bir *in vitro* çalışma sonucunda eritroid öncüllerinde proliferasyon izlenmiştir (152). Badawi ve ark. (153) tarafından raporlanan 22 yaşındaki erkek olguda, 14 yaşında iken hipotalamik gliom nedeni geçirdiği cerrahi sonrasında panhipopituiterizm gelişmiştir. Olguda pansitopeni ve hiposelüler kemik iliği varlığı tespit edilmiş ve bu durum testosteron replasmanı sonrasında düzelmiştir (153).

Yapılan çalışmalarda BH ve parakrin etki ile IGF-1'in eritroid öncüllerinin gelişimini sağladığı görülmüştür (110). Sohmiya ve ark. (12)'nin yaptığı bir çalışmada BH eksikliği olan 8 hastaya rekombinant BH ve eritropoetin uygulanmış, 2 haftada hemoglobin konsantrasyonları  $10,3 \pm 5$  gr/dL'den  $10,6 \pm 5$  gr/dL'ye kadar yükselmiş ve sonra kademeli olarak yükselerek normal aralığa ulaşmıştır (12).

Çalışmamızda 25 (%17) hastada replasman gerektiren hipofiz yetmezliği (parsiyel ya da panhipopituiterizm) saptanmıştır. Bunlardan 10'unda (%20) başlangıçta anemi varken, 15 (%15,5)'inde anemi saptanmamıştır ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık

yoktur. Bununla birlikte başlangıçta anemisi olan hastalarla olmayan hastaların ortalama serbest T4 düzeyleri karşılaştırıldığında; anemisi olan grupta ortalama serum serbest T4 düzeyleri ( $1,03 \pm 0,21$  ng/dL), anemisi olmayan gruba göre ( $1,15 \pm 0,34$  ng/dL) daha düşük saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yapılan korelasyon analizinde serum serbest T4 düzeyleri ile hemoglobin ve hematokrit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu durum literatürle benzer olarak anemi etiyolojisinde tiroid hormon eksikliği olabileceğini düşündürmektedir. Ancak literatürün aksine iki grubun ortalama serum kortizol değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Ayrıca çalışmamızda Holmes ve ark. (151)'nin çalışmasını destekler nitelikte, anemisi olan grupta olmayan gruba göre serum ortalama PRL düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Yapılan korelasyon analizinde de serum PRL düzeyleri ile hemoglobin ve hematokrit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır.

Anemisi olan grubun serum ortanca östradiol ve testosteron düzeyleri anemisi olmayan grubunki ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmezken, korelasyon analizinde östradiol düzeyleri ve hematokrit konsantrasyonu arasında zayıf istatistiksel anlamlılık ile pozitif korelasyon; testosteron düzeyleri ve hematokrit konsantrasyonu arasında zayıf anlamlılık ile pozitif korelasyon saptanmıştır. Hemoglobin düzeyleri ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde özellikle testosteron eksikliğinde replasman tedavisi ile ilgili *in vitro* ve *in vivo* yapılan çalışmalarda hemoglobin düzeylerinde ve eritrosit sayısında artma saptanmıştır. (152, 153) Bu konuda daha fazla sayıda hasta ile çalışmalar yapılmalıdır.

Petrossians ve ark. (125)'nin çalışmasında eritrosit sayısı ve hemoglobin konsantrasyonunun, BH ve nadir BH düzeyleri ile korelasyon göstermezken; IGF-1 düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır ( $p < 0,001$ ). Çalışmamızda ise anemisi olan grupta ilk başvuru ve son başvuru kıyaslandığında; son başvuruda BH ve IGF-1 değerleri anlamlı düzeyde düşerken ( $p < 0,001$ ), hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde de anlamlı bir yükselme saptanmıştır (sırasıyla  $p = 0,007$  ve  $p = 0,002$ ). Ancak tüm hastalarda BH ve IGF-1 düzeyleri ile hemoglobin ve hematokrit değerleri

arasındaki korelasyon incelendiğinde anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda anemisi olan grupla olmayan grup arasında tanı yaşı, ilk semptom yaşı ve tanıya kadar geçen süre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Ancak tanıya kadar geçen süre ile hemoglobin düzeyi ve hematokrit konsantrasyonunun anlamlı negatif korelasyonu olduğu gözlenmiştir. Bu sebeple hastalığın geç tanı alması ve tedavinin gecikmesi ile anemi arasında ilişki olabileceği bu konuda daha fazla sayıda hasta içeren gruplar ile çalışmalar yapılması gerektiği kanısındayız.

Yapılan bir *in vitro* çalışmada BH ve IGF-1'in B lenfositlerini aktive ettiği ve miyelom hücrelerinde IGF-1 reseptör sunumu olduğu gösterilmiştir (111). Akromegali ile hematolojik malignite sıklığı nadir olmakla beraber literatürde olgu raporları şeklinde yer almaktadır. Akromegali tanısı olan hastalarda multipl miyelom ve Waldenström makroglobulinemisi gelişimi bildirilmektedir (111, 154, 155). Bir olgu raporunda MGUS (önemi belirsiz monoklonal gamopati) tanısı olan bir kadın hastada BH üreten makroadenoma bağlı olabileceği düşünülen multipl miyeloma ilerleyiş gözlemlenmiştir (156). Yine akromegali ile akut lösemi ve miyelodisplastik sendrom birliktelikleri olgu raporları şeklinde literatürde yer almaktadır (116, 157, 158). Bizim çalışmamızda ise 1 hastada Castleman hastalığı saptanmış ve hastalardan 1'ine kemik iliği biyopsisi yapılmış belirgin patoloji saptanmamıştır.

Tüm bu bulgular BH ve IGF-1'in ve dolayısıyla BH ve IGF-1 yüksekliği ile seyreden akromegali hastalığının hematopoetik hücrelerin gelişimi ve farklılaşmasında rol oynayabileceğini düşündürmekle beraber daha geniş çaplı araştırmalara gerek duyulduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda ilk değerlendirmede anemisi olan hastaların 33'ünde (%66), son değerlendirmede anemisi olan hastaların 36'sında (%83,7) anemi sebebinin aydınlatılmadığı düşünüldüğünde olası malign hematolojik hastalıkların tanısı veya dışlanması için daha çok hastada ileri tetkik gerekliliği ve seçilmiş hastalarda kemik iliği incelemesi yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Önemli ve yaygın bir bulgu olan aneminin, hematolojik patolojileri düşündürmesi, bunların bir parçası bazen ilk

bulgusu olabilmesi açısından akromegali hastalarında önemlidir ve titizlikle değerlendirilmelidir.

Çalışmamız 147 hasta üzerinde yapılmıştır. Bazı alt grup analizlerinde sayı azlığı nedeniyle yeterli istatistiksel analiz yapılamamıştır. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ile çalışmalar yapılması gerektiği görüşündeyiz. Ayrıca çalışmamızda retrospektif çalışmanın kısıtlılıkları neticesinde veri kayıpları ve ulaşılamayan veriler mevcuttur. Bununla birlikte aneminin akromegali hastalarında önemli bir sıklıkta bulunduğu, etiyolojisinin aydınlatılması için gayret gösterilmesi, gerektiğinde ileri tetkikler yapılması ve bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Ocak 2005-Aralık 2019 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvurmuş olan 147 akromegali hastası; demografik özellikler, hastalığa ait özellikler, anemi durumu, anemiye neden olabilecek durumlar yönü ile retrospektif olarak incelenmiştir ve şu sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Hastaların 60'ı (%40,8) erkek, 87'si (%59,2) kadındı. Hastaların çalışma anındaki yaş ortalamaları  $53,35 \pm 13,20$  yıl, tanı anındaki yaş ortalamaları  $43,7 \pm 13,2$  yıl, ilk semptom yaşı ortalamaları  $38,7 \pm 12,4$  yıl idi. Hastaların ilk semptomu tarifledikleri yaştan tanıya kadar geçen süre 1 ay ile 22 yıl arasında değişmekteydi.
2. Hastaların 70'i (%47,6) dış merkezde tanı almıştı. Hastanemizde tanı alan hastalar en sık Endokrinoloji kliniğinde, daha az sıklıkta Genel Dahiliye ve Beyin Cerrahi kliniklerinde tanı almışlardı.
3. Tanı sırasında en sık görülen semptomun ellerde ve ayaklarda büyüme, yüzde kabalaşma, seste kalınlaşma olduğu görüldü. Görülen diğer semptomlar baş ağrısı, görme bozukluğu, libido kaybı, amenore ya da menstrüel düzensizlik, kan şekeri ve kan basıncı yüksekliği, terlemede artış, horlama, artralji, kilo alma ve dilde büyüme idi.
4. Hastalarda en sık görülen üç komorbidite sırasıyla hipertansiyon, diabetes mellitus ve dislipidemi idi. Hastaların 18'inde (%12,2) solid organ malignitesi, 1'inde (%0,7) lenfoproliferatif hastalık görüldü.
5. Akromegalinin sistemik komplikasyonlarını taramaya yönelik yapılan tetkiklerde en sık izlenen patoloji nodüler guatr ve ikinci sıklıkta kolonda adenom ya da polipti.
6. En sık uygulanan tedavi şekli, cerrahi ve medikal tedavi birlikteliğiydi. Medikal tedavide kullanılan ajanlar somatostatin analogları, kabergolin ve pegvisomanttı. Tek tedavi yöntemi ile remisyona sağlanamayan hastalarda birden fazla tedavi şekli ard arda veya kombine olarak uygulanmıştı.
7. Hastaların %81,6'sında remisyona sağlanmıştı.

8. İlk başvuruda 50 hastada (%34) anemi saptanırken, 97 hastada (%66) anemi yoktu. Son başvuruda ise 43 hastada (%29,3) anemi mevcuttu.
9. Hastalarda ilk ve son başvuruda en sık görülen anemi türü normositik anemiydi. Bunu daha az oranda görülen mikrositik anemi izlemekteydi.
10. İlk değerlendirmede anemisi olan hastaların 33'ünde (%66), son başvuruda ise 36'sında (%83,7) etiyolojiye yönelik yeterli tetkik yapılmadığından anemi sebebi aydınlatılamamıştı.
11. Her iki başvuruda da en sık tespit edilen anemi sebebi demir eksikliğiydi.
12. Anemisi olan grupla olmayan grup arasında cinsiyet, tanı yaşı, ilk semptom yaşı, tanıya kadar geçen süre, adenom boyutu, takip sırasında hipofiz yetmezliği gelişimi gibi özellikler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.
13. Anemisi olan grupta anemisi olmayan gruba göre, serum IGF-1 ve serum serbest T4 düzeyleri anlamlı oranda düşüktü. Serum PRL düzeyleri ise anemisi olan grupta anlamlı düzeyde yüksekti. Diğer hipofiz hormon düzeyleri açısından bu iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.
14. Anemisi olan grupta anemisi olmayan gruba göre MCV değeri anlamlı oranda düşük saptanmıştır. Diğer hemogram parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.
15. Anemisi olan grupta kalp yetersizliği görülen hasta sayısı, anemisi olmayan gruba göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. Ancak çalışmamız retrospektif olduğu ve toplamda kalp yetersizliği olan hasta sayısı az olduğu için bu konuda neden-sonuç ilişkisini net kurmak mümkün olmamıştır. Diğer komorbiditelerin görülme sıklığı açısından anemisi olan ve olmayan hasta gruplarında farklılık saptanmamıştır.
16. Akromegalinin sistemik komplikasyonlarını taramaya yönelik yapılan tetkiklerin sonuçlarında anemisi olan ve olmayan grup arasında farklılık saptanmamıştır.
17. Başlangıçta anemisi olan hastaların son başvurudaki hemoglobin ve hematokrit değerleri, ilk başvuruya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek iken; serum BH ve serum IGF-1 düzeyleri, son başvuruda anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur.

18. Başlangıçta anemisi olmayan hastaların MCV, serum BH ve IGF-1 düzeyleri, son başvuruda ilk başvurudaki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır.
19. Remisyonda olan ve olmayan hasta grupları arasında hemogram parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca IGF-1 ve BH dışındaki hipofiz hormon panelinde de anlamlı farklılık saptanmamıştır.
20. Tüm hastalar incelendiğinde, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri ile serum serbest T4 düzeyleri arasında pozitif korelasyon varlığı saptanmıştır.
21. Tüm hastalar incelendiğinde, serum PRL düzeyi ile hemoglobin düzeyi ve hematokrit konsantrasyonu arasında negatif korelasyon varlığı saptanmıştır.
22. Tüm hastalar incelendiğinde, tanıya kadar geçen süre ile hemoglobin ve hematokrit düzeyleri arasında negatif korelasyon varlığı saptanmıştır.

Görüldüğü gibi akromegali her yaştan ve cinsiyetten hastayı etkileyebilen, multisistemik tutulum yapabilen bir hastalıktır. Hastalar farklı sistemleri etkileyebilen semptomlarla farklı kliniklere başvurabilmektedirler. Bu sebeple birinci basamakta ve diğer kliniklerde akromegali tanısının atlanmaması için tüm hekimlerin bilinçlendirilmesi, buna yönelik eğitim programlarının artırılması gerektiği kanaatindeyiz. Bu sayede çalışmamızda da saptandığı üzere 22 yıla kadar uzayabilen ilk semptomdan tanıya kadar geçen süre, kısaltılıp erken tanı ve tedavi ile geri dönüşümsüz yapısal değişiklikler ve komplikasyonlar önlenabilir.

Anemi önemli bir bulgu olup her durumda olduğu gibi akromegalide de etiyolojisinin bulunması ve tedavisi için çaba harcanmalıdır. Olası sebepler titizlikle araştırılmalıdır. Akromegali hastalarında anemiye değerlendirirken normositik ve mikrositik anemi sebepleri ön planda düşünülmeli, özellikle demir eksikliği anemisi varlığı araştırılmalıdır. Ayrıca altta yatan diğer komorbiditelerin varlığı da göz önünde bulundurulmalı, akromegalide özellikle kalp yetersizliği varlığı değerlendirilmelidir. Akromegalide anemi sebebi olarak hipotiroidi ve hiperprolaktineminin varlığı da düşünülmeli ve tespitinde uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Çalışmamızda tanıya kadar geçen süre ile hemoglobin ve hematokrit düzeyleri arasında negatif korelasyon varlığı, akromegali tanısı için geçen sürenin uzunluğunun anemi gelişimi üzerinde etkili olabileceğini düşündürmüştür. Yine başlangıçta anemisi olan hastalarda, hastalık tedavisi ile IGF-1 ve BH'nin anlamlı düzeyde düşerken; hemoglobin ve hematokritin anlamlı düzeyde yükselmesi anemi varlığı ile hastalık remisyonu arasında ilişki olabileceğini düşündürmüştür. Ancak remisyonda olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldığında hemogram parametreleri arasında anlamlı farklılık izlenmemiş oluşu bu hipotezi desteklememektedir. Anemi etiyolojisi çok yönlü olup; çalışmamız retrospektif olduğu için kayıp veriler nedeniyle tespit edilemeyen replasman tedavileri ve eşlik eden diğer komorbiditelerin de anemiye yol açabilmesi gibi karıştırıcı nedenlerden dolayı eldeki verilerle bu konuda yorum yapabilmek mümkün olmamıştır. Akromegalide hastalık aktivitesi ve anemi varlığı ile ilişkili çelişkili sonuçlar nedeni ile bu konuda daha fazla hasta sayısı içeren gruplar ile prospektif araştırmalar yapılmalıdır.

Anamnez, fizik muayene ve başlangıç tetkikleri ile anemi etiyolojisi ortaya konamadığında kemik iliği incelemesi gibi ileri tetkiklere başvurulmalı, olası kemik iliği patolojileri akılda tutulmalıdır.

## 7.KAYNAKLAR

1. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2558-73.
2. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2009;119(11):3189-202.
3. Kashyap RR, Babu GS, Shetty SR. Dental patient with acromegaly: a case report. *J Oral Sci.* 2011;53(1):133-6.
4. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(3):377-82.
5. Sekizawa N, Hayakawa E, Tsuchiya K, et al. Acromegaly associated with multiple tumors. *Int Med.* 2009;48(15):1273-8.
6. Katznelson L, Laws Jr ER, Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):3933-51.
7. Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R, Chandler WF, Barkan AL. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3537-42.
8. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, De Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO vitamin and mineral nutrition information system, 1993–2005. *Public health nutrition.* 2009;12(4):444-54.
9. Dugdale M. Anemia. *Obstetrics and gynecology clinics of North America.* 2001;28(2):363-82.
10. Erslev AJ. Anemia of endocrine disorders. *Williams hematology, 6th edn McGraw-Hill, New York.* 2001:407-12.
11. Daughaday WH, Williams RH, Daland GA. The effect of endocrinopathies on the blood. *Blood.* 1948;3(12):1342-66.
12. Sohmiya M, Kato Y. Effect of long-term administration of recombinant human growth hormone (rhGH) on plasma erythropoietin (EPO) and haemoglobin levels in anaemic patients with adult GH deficiency. *Clin Endocrinol.* 2001;55(6):749-54.
13. Grellier P, Chanson P, Casadevall N, Abboud S, Schaison G. Remission of polycythemia vera after surgical cure of acromegaly. *Ann Int Med.* 1996;124(5):495-6.

14. Öktem H, Tunçer N, Şençelikel T, Bağcı Z, Cesaretli S, Arslan A, et al. Sella turcica variations in lateral cephalometric radiographs and their association with malocclusions. *Anatomy*. 2018;12:13-9.
15. Benjamin I, Griggs RC, Fitz JG. Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine E-Book: *Elsevier Health Sciences*; 2015.
16. Melmed S. The pituitary: Academic press; 2010.
17. Chesnokova V, Zonis S, Zhou C, Recouvreux MV, Ben-Shlomo A, Araki T, et al. Growth hormone is permissive for neoplastic colon growth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016;113(23):E3250-E9.
18. Leung K-C, Ho KK. Measurement of growth hormone, insulin-like growth factor I and their binding proteins: the clinical aspects. *Clin Chimica Acta*. 2001;313(1-2):119-23.
19. Ben-Shlomo A, Melmed S. Pituitary somatostatin receptor signaling. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(3):123-33.
20. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev*. 1998;19(6):717-97.
21. 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.
22. Unger RH. The hyperleptinemia of obesity—regulator of caloric surpluses. *Cell*. 2004;117(2):145-6.
23. Van Cauter E, Leproult R, Plat L. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *JAMA*. 2000;284(7):861-8.
24. Hartman ML, Veldhuis JD, Thorner MO. Normal control of growth hormone secretion. *Hormone Res in Paediatrics*. 1993;40(1-3):37-47.
25. Chapman I, Hartman M, Straume M, Johnson M, Veldhuis JD, Thorner M. Enhanced sensitivity growth hormone (GH) chemiluminescence assay reveals lower postglucose nadir GH concentrations in men than women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(6):1312-9.

26. Philippou A, Halapas A, Maridaki M, Koutsilieris M. Type I insulin-like growth factor receptor signaling in skeletal muscle regeneration and hypertrophy. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2007;7(3):208-18.
27. Debroy MA, Wolf SE, Zhang X-J, et al. Anabolic effects of insulin-like growth factor in combination with insulin-like growth factor binding protein-3 in severely burned adults. *J Trauma Acute Care Surg.* 1999;47(5):904.
28. Clemmons DR. Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes. *Endocrinol Metab Clinics.* 2012;41(2):425-43.
29. Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth hormone & IGF Res: official journal of the Growth Hormone Res Society and the International IGF Res Society.* 2003;13(4):113-70.
30. Vestergaard PF, Hansen M, Frystyk J, et al. Serum levels of bioactive IGF1 and physiological markers of ageing in healthy adults. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(2):229-36.
31. Burstein Pj, Draznin B, Johnson Cj, Schalch Ds. The effect of hypothyroidism on growth, serum growth hormone, the growth hormone-dependent somatomedin, insulin-like growth factor, and its carrier protein in rats. *Endocrinol.* 1979;104(4):1107-11.
32. Miell JP, Taylor AM, Zini M, Maheshwari HG, Ross R, Valcavi R. Effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on insulin-like growth factors (IGFs) and growth hormone-and IGF-binding proteins. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(4):950-5.
33. Melmed S, Kleinberg D. Pituitary masses and tumors. *Williams textbook of endocrinology: Elsevier;* 2016. p. 232-99.
34. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer: Interdisciplinary Int J Am Cancer Soc.* 2004;101(3):613-9.
35. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol.* 2010;72(3):377-82.
36. Kocaelli H, Ayhan M. Acromegaly: A Case Report. *Europ Oral Res.* 2013;47(1):53.

37. Cordido F, Arnés JAG, Aspiroz MM, Vela ET. Practical guidelines for diagnosis and treatment of acromegaly. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*. 2013;60(8):457. e1-. e15.
38. Petrossians P, Daly AF, Natchev E, et al. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liege Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(10):505-18.
39. Biermasz NR, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA, Roelfsema F. Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2731-9.
40. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(1):101-22, viii.
41. Mazziotti G, Biagioli E, Maffezzoni F, et al. Bone turnover, bone mineral density, and fracture risk in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):384-94.
42. Scacchi M, Cavagnini F. Acromegaly. *Pituitary*. 2006;9(4):297-303.
43. Laboratory test normal reference ranges in adults UpToDate2020 <http://www.uptodate.com/contents/laboratory-test-normal-reference-in-adults> adresinden 27/08/2020 tarihinde erişilmiştir.
44. Melmed S, Casanueva F, Klibanski A, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*. 2013;16(3):294-302.
45. Dekkers O, Biermasz N, Pereira A, Romijn J, Vandembroucke J. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1):61-7.
46. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Hipofiz Çalışma Grubu. Hipofiz hastalıkları tanı tedavi ve izlem kılavuzu. 2019:29-37.
47. Kreutzer J, Vance M, Lopes M, Laws Jr E. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4072-7.
48. Swearingen B, Barker FG, Katznelson L, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(10):3419-26.

49. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(10):3411-8.
50. Abe T, Ludecke DK. Effects of preoperative octreotide treatment on different subtypes of 90 GH-secreting pituitary adenomas and outcome in one surgical centre. *Eur J Endocrinol.* 2001;145(2):137-45.
51. Losa M, Mortini P, Urbaz L, Ribotto P, Castrignanò T, Giovanelli M. Presurgical treatment with somatostatin analogs in patients with acromegaly: effects on the remission and complication rates. *J Neurosurg.* 2006;104(6):899-906.
52. Li Z, Quan Z, Tian H, Cheng M. Preoperative lanreotide treatment improves outcome in patients with acromegaly resulting from invasive pituitary macroadenoma. *J Int Med Res.* 2012;40(2):517-24.
53. Cordido F, García Arnés JA, Marazuela Aspiroz M, Torres Vela E. Practical guidelines for diagnosis and treatment of acromegaly. *Endocrinología y Nutrición (English Edition).* 2013;60(8):457.e1-.e15.
54. Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T, et al. Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):2984-90.
55. Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3013-8.
56. Chanson P, Leselbaum A, Blumberg J, Schaison G. Efficacy and tolerability of the long-acting somatostatin analog lanreotide in acromegaly. A 12-month multicenter study of 58 acromegalic patients. *Pituitary.* 2000;2(4):269-76.
57. Giusti M, Gussoni G, Cuttica C, Giordano Gt. Effectiveness and tolerability of slow release lanreotide treatment in active acromegaly: six-month report on an Italian multicenter study. Italian Multicenter Slow Release Lanreotide Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(6):2089-97.
58. Giustina A, Barkan A, Beckers A, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly comorbidities: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):e937-e46.

59. Mazziotti G, Floriani I, Bonadonna S, Torri V, Chanson P, Giustina A. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis: a metaanalysis of acromegaly studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1500-8.
60. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone–receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med.* 2000;342(16):1171-7.
61. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1327-35.
62. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, et al. Expert consensus document: a consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nature Rev Endocrinol.* 2014;10(4):243-8.
63. Kuhn E, Chanson P. Cabergoline in acromegaly. *Pituitary.* 2017;20(1):121-8.
64. Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1992-2003.
65. Ronchi CL, Attanasio R, Verrua E, et al. Efficacy and tolerability of gamma knife radiosurgery in acromegaly: a 10-year follow-up study. *Clin Endocrinol.* 2009;71(6):846-52.
66. Jenkins P, Bates P, Carson M, Stewart P, Wass J, Group UNARS. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1239-45.
67. Barrande Gl, Pittino-Lungo M, Coste JI, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, et al. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(10):3779-85.
68. Brada M, Ford D, Ashley S, et al. Risk of second brain tumour after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma. *Br Med J.* 1992;304(6838):1343-6.
69. Tsang R, Laperriere N, Simpson W, Brierley J, Panzarella T, Smyth H. Glioma arising after radiation therapy for pituitary adenoma. A report of four patients and estimation of risk. *Cancer.* 1993;72(7):2227-33.

70. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurosurg.* 1998;89(3):353-8.
71. Ross DA, Wilson CB. Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients. *J Neurosurg.* 1988;68(6):854-67.
72. Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M. Surgical management of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992;21(3):669-92.
73. Katznelson L, Laws ER, Jr., Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):3933-51.
74. Larkin S, Reddy R, Karavitaki N, Cudlip S, Wass J, Ansorge O. Granulation pattern, but not GSP or GHR mutation, is associated with clinical characteristics in somatostatin-naive patients with somatotroph adenomas. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(4):491-9.
75. Buhk J-H, Jung S, Psychogios MN, et al. Tumor volume of growth hormone-secreting pituitary adenomas during treatment with pegvisomant: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):552-8.
76. Van Der Lely A-J, Biller BM, Brue T, et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in Acrostudy. *J Clin Endocrinol.* 2012;97(5):1589-97.
77. Melmed S, MD. Treatment of acromegaly UpToDate2020 <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acromegaly> adresinden 22/04/2020 tarihinde erişilmiştir.
78. Renehan AG, Brennan BM. Acromegaly, growth hormone and cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(4):639-57.
79. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Nat Cancer Inst.* 2005;97(22):1679-87.
80. Delhougne B, Deneux C, Abs R, et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(11):3223-6.
81. Jenkins PJ, Fairclough PD, Richards T, et al. Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. *Clin Endocrinol.* 1997;47(1):17-22.

82. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*: WJG. 2008;14(22):3484.
83. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE, Group UKAS. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(8):2730-4.
84. Kaulsay KK, Zhu T, Bennett WF, Lee K-O, Lobie PE. The effects of autocrine human growth hormone (hGH) on human mammary carcinoma cell behavior are mediated via the hGH receptor. *Endocrinol*. 2001;142(2):767-77.
85. Mertani HC, Garcia-Caballero T, Lambert A, et al. Cellular expression of growth hormone and prolactin receptors in human breast disorders. *Int J Cancer*. 1998;79(2):202-11.
86. Colao A, Marzullo P, Ferone D, et al. Prostatic hyperplasia: an unknown feature of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(3):775-9.
87. Cohen O, Schindel B, Homburg R. Uterine leiomyomata--a feature of acromegaly. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 1998;13(7):1945-6.
88. Sawada K, Krantz SB, Dessypris EN, Koury ST, Sawyer ST. Human colony-forming units-erythroid do not require accessory cells, but do require direct interaction with insulin-like growth factor I and/or insulin for erythroid development. *J Clin Invest*. 1989;83(5):1701-9.
89. Cheung N, Boyages S. Increased incidence of neoplasia in females with acromegaly. *Clin Endocrinol*. 1997;47(3):323-7.
90. Ron E, Gridley G, Hrubec Z, Page W, Arora S, Fraumeni Jr JF. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer*. 1991;68(8):1673-7.
91. Li J, Hale J, Bhagia P, et al. Isolation and transcriptome analyses of human erythroid progenitors: BFU-E and CFU-E. *Blood, J Am Soc Hematol*. 2014;124(24):3636-45.
92. Axelrad A, McLeod D, Shreeve M, Heath D. Properties of cells that produce erythrocytic colonies in vitro. *Hemopoiesis in culture*. 1974:226.
93. Sieff CA, Emerson SG, Mufson A, Gesner TG, Nathan DG. Dependence of highly enriched human bone marrow progenitors on hemopoietic growth factors and their response to recombinant erythropoietin. *J Clin Invest*. 1986;77(1):74-81.

94. Franco RS. The measurement and importance of red cell survival. *Am J Hematol.* 2009;84(2):109-14.
95. Kassebaum NJ, Collaborators GA. The global burden of anemia. *Hematol Oncol Clin North America.* 2016;30(2):247-308.
96. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr.* 2009;12(4):444-54.
97. Maner BS, Moosavi L. Mean corpuscular volume (MCV). 2019.
98. Celkan TT. What does a hemogram say to us? *Turk Archives Pediatr /Türk Pediatri Arşivi.* 2020;55(2):103.
99. Brill JR, Baumgardner DJ. Normocytic anemia. *American family physician.* 2000;62(10):2255-63.
100. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Clin Med Res.* 2006;4(3):236-41.
101. Koury MJ. Abnormal erythropoiesis and the pathophysiology of chronic anemia. *Blood Rev.* 2014;28(2):49-66.
102. Tefferi A, editor *Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis.* Mayo Clinic Proceedings; *Elsevier.* 2003: 1274-1280.
103. Supliguicha Torres PJ. Incidencia y factores asociados a anemia en adultos mayores hospitalizados, Hospital Julius Doepfner, junio 2018–febrero 2019. 2019.
104. Schwartz RN. Anemia in patients with cancer: incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. *Am J Health-System Pharmacy.* 2007;64(3\_Supplement\_2):S5-S13.
105. Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, et al. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study. *Haematologica.* 2015;100(1):124-32.
106. Koh JH, Lee YJ, Kang JH, et al. Pancytopenia Associated with Hypopituitarism in an Acromegaly Patient: A Case Report and a Review of the Literature. *Endocrinol Metab.* 2012;27(4).
107. Garrett RW, Emerson SG. The role of parathyroid hormone and insulin-like growth factors in hematopoietic niches: physiology and pharmacology. *Mol Cell Endocrinol.* 2008;288(1-2):6-10.

108. Nishioka H, Haraoka J. Hypopituitarism and anemia: effect of replacement therapy with hydrocortisone and/or levothyroxine. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(8):528-33.
109. Laway BA, Mir SA, Bashir MI, Bhat JR, Samoon J, Zargar AH. Prevalence of hematological abnormalities in patients with Sheehan's syndrome: response to replacement of glucocorticoids and thyroxine. *Pituitary.* 2011;14(1):39-43.
110. Merchav S, Tatarsky I, Hochberg Z. Enhancement of erythropoiesis in vitro by human growth hormone is mediated by insulin-like growth factor I. *Br J Haematol.* 1988;70(3):267-71.
111. Barbosa FRP, Neto LV, Lima GAB, Wildemberg LE, Portugal R, Gadelha MR. Hematologic neoplasias and acromegaly. *Pituitary.* 2011;14(4):377-81.
112. Adib M, Ebadi A. Acromegaly associated with leukemia: a case report. 2009.
113. Au W, Chow W, Lam K, Ko G, Cockram C, Kwong Y. Acute leukaemia in acromegaly patients. *Br J Haematol.* 2000;110(4):871-3.
114. Kang YM, Choi JH, Lee MJ, et al. Multiple myeloma in a patient with acromegaly. *Endocrinol Metabol.* 2015;30(1):110.
115. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamane Y, Murakami N, Kato Y, Sugimoto T. Acromegaly associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Endocrin J.* 2006;0608220035-.
116. Sarı R, Demirel U, Sahin İ, Aydoğdu İ, Mızrak B, Taşkapan H. Myelodysplastic syndrome in an acromegaly patient: a case report. *Turk J Endocrinol Metab.* 2005;3:103-6.
117. Gomez-Perez FJ, Aguilar-Salinas CA, Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Garber IL, Rull JA. HbA1c for the diagnosis of diabetes mellitus in a developing country. A position article. *Archives Med Res.* 2010;41(4):302-8.
118. Seino Y, Nanjo K, Tajima N, et al. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetol Int.* 2010;1(1):2-20.
119. Pejic RN, Lee DT. Hypertriglyceridemia. *J Am Board Family Med.* 2006;19(3):310-6.
120. Jellinger P, Smith D, Mehta A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. *Endocr Pract.* 2012;18(Supplement 1):1-78.

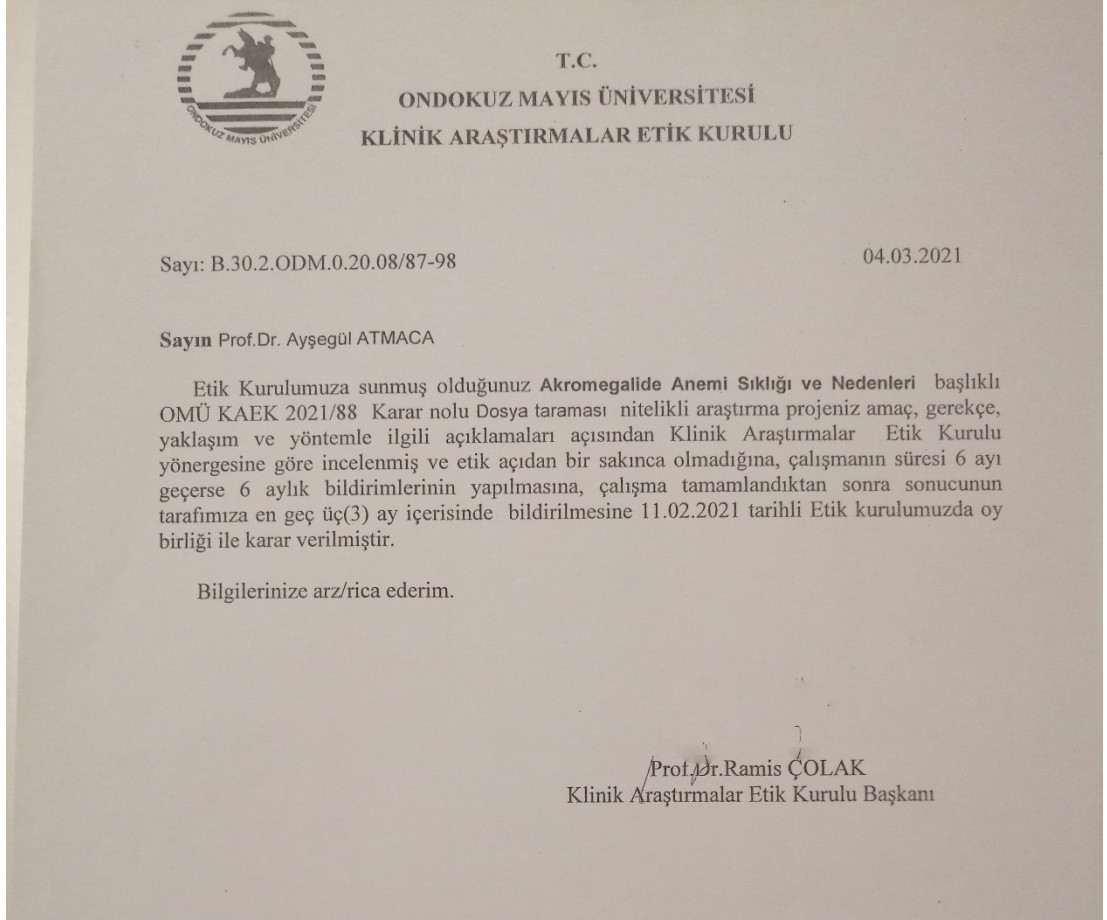
121. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238-52.
122. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*. 2006;107(5):1747-50.
123. Celkan TT. Hemogram bize neler söyler? *Turk Archives of Pediatr*. 2020;55(2).
124. Laway BA, Mir SA, Bhat JR, Lone MI, Samoon J, Zargar AH. Hematological response of pancytopenia to glucocorticoids in patients with Sheehan's syndrome. *Pituitary*. 2012;15(2):184-7.
125. Petrossians P, Daly AF, Natchev E, et al. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. Endocrine-related cancer. 2017;24(10):505-18.
126. Kılınç F, Pekkolay Z, Gözel N, ve ark. Akromegali hastalarının metabolik özelliklerinin değerlendirilmesi. 2015.
127. Salem H, Hasan DM, Eameash A, El-Mageed HA, Hasan S, Ali R. Worldwide prevalence of hypertension: A pooled meta-analysis of 1670 studies in 71 countries with 29.5 million participants. *J Am College Cardiol*. 2018;71(11S):A1819-A.
128. Fryar CD, Ostchega Y, Hales CM, Zhang G, Kruszon-Moran D. Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2015-2016. 2017.
129. Pekel Ö, Arık H, Sözman M, Ünal B, Kalaça S. Türkiye'de kan basıncı düzeylerindeki değişim/Changes in the prevalence of hypertension in Turkey. *Turk J Public Health*. 2013;11(3):129-48.
130. Arici M, Altun B, Erdem Y ve ark. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması.
131. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4-14.
132. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2):169-80.
133. Baris D, Gridley G, Ron E, et al. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control*. 2002;13(5):395-400.
134. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2014;43:12-32.

135. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-E86.
136. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules: final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Int Med*. 1968;69(3):537-40.
137. Tunbridge W, Evered D, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol*. 1977;7(6):481-93.
138. Pereira AM, Van Thiel SW, Lindner JR, et al. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):71-5.
139. Damjanovic SS, Neskovic AN, Petakov MS, et al. High output heart failure in patients with newly diagnosed acromegaly. *Am J Med*. 2002;112(8):610-6.
140. Pasricha S-R. Anemia: a comprehensive global estimate. *Blood, J Am Soc Hematol*. 2014;123(5):611-2.
141. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Global Health*. 2013;1(1):e16-e25.
142. Karaoglu L, Pehlivan E, Egri M, et al. The prevalence of nutritional anemia in pregnancy in an east Anatolian province, Turkey. *BMC Public Health*. 2010;10(1):1-12.
143. Stoltzfus RJ. Defining iron-deficiency anemia in public health terms: a time for reflection. *J Nutr*. 2001;131(2):565S-7S.
144. Dunlay SM, Weston SA, Redfield MM, Killian JM, Roger VL. Anemia and heart failure: a community study. *Am J Med*. 2008;121(8):726-32.
145. Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. *Circulation*. 2018;138(1):80-98.
146. Koh JH, Lee YJ, Kang JH, et al. Pancytopenia associated with hypopituitarism in an acromegaly patient: a case report and a review of the literature. *Endocrinol Metab*. 2012;27(4):308-13.

147. Ferrari E, Ascari E, Bossolo P, Barosi G. Sheehan's syndrome with complete bone marrow aplasia: long-term results of substitution therapy with hormones. *Br J Haematol.* 1976;33(4):575-82.
148. Kim D-Y, Kim JH, Park YJ, et al. Case of complete recovery of pancytopenia after treatment of hypopituitarism. *Ann Hematol.* 2004;83(5):309-12.
149. Ozdogan M, Yazicioglu G, Karadogan I, Cevikol C, Karayalcin U, Undar L. Sheehan's syndrome associated with pancytopenia due to marrow aplasia; full recovery with hormone replacement therapy. *Int J Clin Pract.* 2004;58(5):533-5.
150. Akoz AG, Atmaca H, Ustundag Y, Ozdamar SO. An unusual case of pancytopenia associated with Sheehan's syndrome. *Ann Hematol.* 2007;86(4):307-8.
151. Holmes GI, Shepherd P, Walker JD. Panhypopituitarism secondary to a macroprolactinoma manifesting with pancytopenia: case report and literature review. *Endocr Pract.* 2011;17(2):e32-e6.
152. Moriyama Y, Fisher JW. Effects of testosterone and erythropoietin on erythroid colony formation in human bone marrow cultures. 1975.
153. Badawi MA, Salih F, Al-Humaidi AA, El Khalifa MY, Elhadd TA. Bone Marrow Hypoplasia responsive to Testosterone Therapy in a Patient with Panhypopituitarism: Need for Adherence to Androgen Replacement. *Endocr Pract.* 2008;14(2):229-32.
154. Atmaca M, Yıldız S, Kalan I, Özbay MF, Seven İ, Öztürk MA. Association of acromegaly and multiple myeloma: A case report. 2013.
155. Hägg E, Asplund K, Holm J. Acromegaly and multiple myeloma. *Ann Int Med.* 1988;109(5):437-8.
156. Tucci A, Bonadonna S, Cattaneo C, Ungari M, Giustina A, Guiseppe R. Transformation of a MGUS to overt multiple myeloma: the possible role of a pituitary macroadenoma secreting high levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1). *Leukemia Lymphoma.* 2003;44(3):543-5.
157. Beyan C, Ural AU, Çetin T, Özata M, Yalçın A. Acute Promyelocytic Leukemia in the Course of Acromegaly A Case Report. *Endocr J.* 1996;43(5):565-8.
158. Ozeki K, Morishita Y, Saito S, Umemura K, Yamaguchi Y, Tatekawa S, et al. Acute myeloid leukemia and colon carcinoma during the course of acromegaly. *Int J Hematol.* 2013;98(5):620-4.

## 8. EKLER

### Ek 1. Etik Kurul Onayı



## Ek 2. Orjinallik Raporu

ORJİNALLİK RAPORU			
%5	BENZERLİK ENDEKSİ	%4	İNTERNET KAYNAKLARI
		%3	YAYINLAR
		%1	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
BİRİNCİL KAYNAKLAR			
1	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1	
2	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1	
3	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1	
4	Samimi, Mirabutaleb. "Endokrinolojik Funktionsdiagnostik bei Patienten mit Erkrankungen der Hypophyse", DuEPublico: University of Duisburg-Essen Publications Online, 2004. Yayın	<%1	
5	tipdergisi.bozok.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1	
6	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1	
7	acikerisim.omu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1	
8	halksagligiokulu.org İnternet Kaynağı	<%1	

