TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKROMEGALİ HASTALARINDA IGF-1 İLE GLUKOZ SONRASI BÜYÜME HORMONU DÜZEYLERİ ARASINDAKİ DİSKORDANS VE ACROQOL ANKETİNİN BİYOKİMYASAL REMİSYON DURUMU İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Ethem Turgay CERİT

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Demet Çorapçıoğlu

ANKARA
2009

KABUL VE ONAY

TEZ SAVUNMASI

ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim süresince eğitim hayatıma olan katkılarından dolayı başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Necati Örmeci ve Prof. Dr. Selim Karayalçın olmak üzere İç hastalıkları Anabilim Dalının tüm öğretim üyelerine, tez çalışmamın gerek oluşumu gerekse sürecinde her türlü desteği ve katkıyı sağlayan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Demet Çorapçıoğlu'na, bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen Prof. Dr. Vedia Tonyukuk Gedik'e, tezimin gerçekleşmesinde yaptıkları yardımlarından dolayı Hemşire Nuran Okur ve Hemşire Atiye Cengiz başta olmak üzere tüm Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı hemşire ve laboratuvar çalışanlarına, tez çalışmamın istatistiğini yapan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bölümü Araştırma görevlisi Derya Öztuna'ya, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'ndan sevgili ağabeylerim Uzm.Dr. Özgür Demir ve Uzm.Dr. Kemal Ağbant'a, çalışmayı finansal açıdan destekleyen Ankara Tıplılar Vakfı'na ve her zaman yanımda olan eşim ve aileme teşekkür ederim.

Dr.Ethem Turgay Cerit

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay i
Önsöz ii
İçindekiler iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini iv
Şekiller Dizini v
Tablolar Dizini vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Tarihçe 4
2.2. Epidemiyoloji 4
2.3. Anatomi ve Embriyoloji 4
2.4.Hipofiz Adenomlarının Sınıflaması 7
2.5. Akromegali Hastalığı Etyolojisi 12
2.6. Büyüme Hormonu (GH) Fizyolojisi 15
2.7. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) Fizyolojisi 22
2.8. Somatostatin ve Analoglarının Fizyolojisi 25
2.9. Akromegali Hastalığı Kliniği 29
2.10. Akromegali Hastalığının Tanısı 32
2.11.Akromegali Hastalığının Tedavisi 36
2.11.1. Cerrahi Tedavi 38
2.11.2. Tıbbi Tedavi 41
2.11.3. Radyoterapi ve Stereotaktik Kranial Radyocerrahi 52
2.12. Remisyon Kriterleri 54
2.13. Takip 56
2.14. Akromegali yaşam kalitesi (AcroQoL) anketi 58
3. GEREÇ VE YÖNTEM 61
3.1. Olgular ve Örneklem Seçimi 61
3.2. Labaratuvar Parametrelerinin Tayin Yöntemleri ve Değerlendirme 61
3.3. AcroQoL (Akromegali Yaşam Kalitesi) Anketi ve Değerlendirme 62
3.4. İstatistiksel Değerlendirme 63
4. BULGULAR 64
5. TARTIŞMA 75
6. SONUÇLAR 82
ÖZET 83
SUMMARY 85
KAYNAKLAR 87
EKLER 97
Ek 1. Etik Kurul Onayı
Ek 2. Akromegali yaşam kalitesi (AcroQoL) anketi

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AcroQoL: Acromegali yaşam kalitesi
ACTH: Adrenokortikotropik hormon
ALS: Asit Labil Subunit
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CCK: Kolesistokinin
DI: Diabetes Insipitus
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü
FSH: Follikül Uyarıcı Hormon
GH: Büyüme Hormonu
GHn (Nadir GH): Glukoz yükleme sonrasında en düşük büyüme hormonu değeri
GHRH: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
GHS-R: Büyüme Hormonu Sekretogog Reseptörü
hGH-V: İnsan Büyüme Hormonu Varyantı
ICMA: Immünokemiluminesent
IGF-1: İnsülin Benzeri Güyüme Faktörü-1
IGFBP: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein
IRMA: İmmünoradyometrik assay
KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testleri
KMD: Kemik Mineral Dansitometresi
LH: Lüteinleştirici Hormon
Mcg: Mikrogram
MEN: Multiple Endokrin Neoplazi
MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme
Ng: Nanogram
NYHA: New York Kalp Cemiyeti
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
PDGF: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
Pit-1: Hipofize Spesifik Transkripsiyon Faktörü-1
PPAR: Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör
PRL: Prolaktin
PTH: Parathormon
PTTG: Hipofiz Tümör Değiştirici Gen
RIA: Radyoimmünoassay
RR: Rölatif risk
SF-1: Birleştirici Faktör-1
SSTR: Somatostatin Reseptörü
SRIF: Somatostatin Salınımını İnhibe Edici Faktör
TBX-19: T box faktörü-19
TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon
TN/TS: Transnazal/Transsfenoidal
USG: Ultrasonografi
VIP: Vazoaktif İntestinal Peptid

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Hipotalamus ve hipofiz bezi
Şekil 2.2: Hipofiz bezinde hücre tiplerinin topografik dağılımı
Şekil 2.3: Hipofiz adenomlarının Hardy Sınıflaması (Radyolojik sınıflama)
Şekil 2.4: Akromegali sebepleri
Şekil 2.5: 191 aminoasitten oluşan büyüme hormonu
Şekil 2.6: Büyüme hormonu ve reseptör ilişkisi
Şekil 2.7: GH yaşam boyu salınımı
Şekil 2.8: Ghrelin, Somatostatin, GHRH molekül yapıları
Şekil 2.9: Büyüme Hormonu Aksı
Şekil 2.10: Solda GH'un normal insandaki güniçi pulsatil salınım paterni. Sağda akromegalideki GH salınım paterni
Şekil 2.11: GH'un direkt ve IGF-1 üzerinden olan etkileri
Şekil 2.12: IGF-1 yolağı
Şekil 2.13: Akromegali tanısı için algoritma
Şekil 2.14: Akromegali-mortalite ilişkisi
Şekil 2.15: Pituiter Adenoma bağlı Akromegalide Tedavi Algoritması
Şekil 2.16: Sella tursikaya transsefenoidal yaklaşımlar
Şekil 2.17: Transnazal transsfenoidal (TN/TS) yolla hipofiz adenomektomisi tekniği şematik çizimi
Şekil 2.18: Somatostatin analoglarının etki mekanizması
Şekil 2.19: a: Pegvisomant molekül yapısı, b: Doğal GH molekül yapısı
Şekil 2.20: Pegvisomant etki mekanizması
Şekil 2.21: Pegvisomant tedavisi için önerilen tedavi seçenekleri
Şekil 2.22: GH salgılayan hipofiz adenolarında önerilen tedavi algoritması
Şekil 2.23: Büyüme hormonu ve IGF-1 yolağı üzerinde mevcut tedaviler dışında araştırılan potansiyel tedavi hedefleri

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Hipofiz adenomların fonksiyonel sınıflandırması

Tablo 2.2: Hipofiz adenomlarının transkripsiyon faktörlerine göre sınıflandırılması

Tablo 2.3: Akromegali ile birlikte görülen herediter sendromlar

Tablo 2.4: Büyüme Hormonu Salınımını Etkileyen Faktörler

Tablo 2.5 : Somatostatin reseptörleri ve vücutta dağılımı

Tablo 2.6: Somatostatin tarafından inhibe edilen hormonlar

Tablo 2.7: Somatostatinin vücuttaki fizyolojik etkileri

Tablo 2.8: Sentetik somatostatin analoglarının klinik kullanımları

Tablo 2.9: Türk Toplumundaki Persentillere Göre Serum IGF-1 Referans Değerleri

Tablo 2.10 :Türk Toplumundaki Serum IGF-1 Referans Değerlerinin ortalama ve ortancası

Tablo 2.11: Akromegali tedavisinde kullanılan ilaçlar

Tablo 2.12: Pasireotid'in somatostatin reseptörlerine aifinitesi (Okterotid ile karşılaştırma)

Tablo 2.13: Akromegalide hastaların tedavi sonrası kür açısından değerlendirilme kriterleri

Tablo 2.14: AcroQoL (Akromegali yaşam kalitesi) anketi soruları

Tablo 3.1: Vakaların genel özellikleri

Tablo 3.2: IGF-1 persentillerine göre hastaların AcroQoL skorlarının karşılaştırılması

Tablo 3.3: IGF-1 değerinin 95 persentilin altında olan ve olmayan gruplarda ve glukozla baskılama sonrası en düşük GH değerlerinin dağılımı (GHn için sınır değer 0.4 ng/ml)

Tablo 3.4: IGF-1 değerinin 95 persentili altında olan ve olmayan gruplarda ve glukozla baskılama sonrası en düşük GH değerlerinin dağılımı (GHn için sınır değer 1 ng/ml)

Tablo 3.5: IGF-1 değeri 95 persentilin altında olanlar ile IGF-1 değeri 95 persentilin üzerinde olanların AcroQoL anket sorlarının karşılaştırılması

Tablo 3.6: IGF-1 ve GHn (sınır değer 0.4 ng/ml) değerlerine göre tanımlanan 4 grubun AcroQoL skorlarının karşılaştırılması

Tablo 3.7: IGF-1 ve GHn (sınır değer 1 ng/ml) değerlerine göre tanımlanan 4 grubun AcroQoL skorlarının karşılaştırılması

Tablo 3.8: AcroQoL anket skorlarının, anketin her 3 bölümü arasındaki korelasyon ilişkisi

Tablo 3.9: Somatostatin alanlar ile almayanların AcroQoL skorlarının karşılaştırlması

Tablo 3.10: Radyoterapi alanlar ile almayanları AcroQoL skorlarının karşılaştırılması

Tablo 3.11: Hipofiz cerrahisi geçirenler ile geçirmeyenlerin AcroQoL skorlarının karşılaştırılması

Tablo 3.12: IGF-1'i 95 persentilin altında olan diabetik ve/veya BGT olan hastalar ile non diabetik hastaların glukoz sonrası en düşük GH'un 0.4 ng/ml'nin altına baskılanabilirliklerinin karşılaştırılması
Tablo 3.13: IGF-1'i 95 persentilin altında olan diabetik ve/veya BGT olan hastalar ile non diabetik hastaların glukoz sonrası en düşük GH'un 1 ng/ml'nin altına baskılanabilirliklerinin karşılaştırılması

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akromegali nadir görülen, büyüme hormonunun aşırı salınımı sonucu gelişen, klinik bir sendromdur. Prevalansı 1 milyon populasyonda ortalama 60 vaka şeklindedir [1]. Mortalite oranı, genel popülasyona kıyasla 2 ila 4 kat daha fazladır.

Akromegali hastalığında biyokimyasal olarak remisyon kriterleri en son kabul edilen uzlaşı raporu göz önüne alındığında yaşa ve cinsiyete göre IGF-1 düzeylerinin normal sınırlarda olması ve büyüme hormonu düzeyinin glukozla 1 ng/mL'nin altına inmesi olarak kabul edilmektedir [2]. Ancak yapılan bazı çalışmalarda bu sınırın daha aşağıda olması gerektiği de ifade edilmektedir. Güllü ve arkadaşlarının 41 akromegalik hasta ile yaptıkları bir çalışmada 1 ng/mL (1 mcg/L) sınırının remisyon kriteri olarak yüksek olduğu ve remisyon diyebilmek için Glukoz-ile büyüme hormonu baskılama testinde IRMA ile bakılan en düşük büyüme hormonu düzeyinin üst sınırının 0.4 ng/mL (0.4 mcg/L) olması gerektiği önerilmektedir [3]. Espinaso-de-Los-Monteros ve arkadaşları ise 126 akromegalik hasta ile yaptıkları bir çalışmada remisyon kriteri olarak glukoz yüklemesi sonrası en düşük GH değerini <0.3 ng/mL ve yaş ve cinsiyete göre normal IGF-1 olarak kabul etmişlerdir [4]. Makelin ve arkadaşları tarafından 333 akromegalik hasta ile yapılan çalışmada akromegalik hastaların yaşam kalitelerinin yükseltilmesi için IGF-1 değerlerinin normalizasyonu ve glukozla büyüme hormonu baskılama testindeki en düşük GH değerinin 0.3-1.0 ng/mL arasındaki değerlere erişilmesi ile sağlanabileceği ifade edilmiştir. Ayrıca burada radyoterapi almanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği ifade edilmiştir [5].

Akromegali hastalarının takiplerindeki bir diğer önemli sorun ise bazı vakalarda IGF-1 değerleri ile glukoz yükleme sonrası en düşük büyüme hormonu değerleri arasında uyumsuzluk (diskordans) olmasıdır. Vierhapper ve arkadaşları 71 akromegalik olgudan %25'inde Glukoz sonrası en düşük GH değeri <1 ng/mL olmasına rağmen IGF-1'lerinin yüksek olduğunu saptamışlardır [6]. Alexopoulou ve arkadaşları 229 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların % 24'ünde GH normal, IGF-1 yüksek; % 11'inde ise GH yüksek, IGF-1 normal sınırlarda bulduklarını ifade etmişlerdir [7]. Espinaso-de-Los-Monteros ve arkadaşları 126 akromegalik hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların % 4'ünde glukoz sonrası en düşük GH'u normal (<0.3 ng/mL), IGF-1'i ise yüksek olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada IGF-1'i normal olup glukoz sonrası en düşük GH değeri yüksek (>0.3 ng/mL) olan hasta yüzdesi ise % 27 olarak ifade edilmiştir [4]. Machado ve arkadaşlarının çalışmasında ise octreotide LAR

tedavisi almış 42 akromegalik hastanın % 28.6'sında glukoz sonrası en düşük GH değeri <1 ng/ml olmasına rağmen IGF-1 değerleri yüksek saptanmıştır [8].

Biyokimyasal olarak remisyon kriterlerinin yanısıra bu hastaların yaşam kalitelerinin takibi de izlemde önem arzetmektedir. Bu amaçla ilk kez 2002 yılında İspanya'da Susan M Webb ve arkadaşları tarafından akromegalik hastaların yaşam kalitesini değerlendiren AcroQoL (Acromegaly Quality of Life) adlı bir anket geliştirilmiştir [9, 10]. İlk önce İspanyolca hazırlanan bu anket sonra İspanyol AcroQoL çalışma grubu tarafından uygun metodoloji izlenerek Türkçe de dahil olmak üzere 11 ayrı dile çevrilmiştir. 2006 yılında yine Susan M. Webb ve arkadaşları tarafından AcroQoL anketinin geçerlilik (validasyon) çalışması yapılmış ve AcroQoL anketinin akromegali hastalarının takibinde kullanılabilecek geçerli bir yaşam kalitesi anketi olduğu ifade edilmiştir [11]. 2006 yılı Avrupa Endokrinoloji Kongresinde sunulmuş bir bildiride İngiltere, Fransa, Almanya, Yunanistan, İtalya, Portekiz, İspanya ve Türkiye'den toplam 817 akromegali hastasına eş zamanlı AcroQoL (Akromegali Yaşam Kalitesi) anketi ve SF-36 (Short Form-36) sağlık durumu anketi uygulandığı ve AcroQoL anketinin akromegali hastalarının sağlık durumlarının değerlendirilmesinde tutarlı bir yöntem olduğu ifade edilmiştir [12]. İspanya'dan Trepp ve arkadaşları 33 akromegalik hasta ile yaptıkları bir çalışmada biyokimyasal olarak remisyonda olan hastalar ile remisyonda olmayan hastaların AcroQoL skorlarının anlamlı olarak farklı olduğunu ifade etmektedirler ve AcroQoL anketinin hastalığa spesifik uygulanabilir bir anket olarak kabul etmektedirler [13]. Ancak bunun aksini ifade eden çalışmalar da mevcuttur. Belçika'dan T'Sjoen ve arkadaşlarının 291 akromegalik hasta ile yaptıkları bir çalışmada biyokimyasal olarak remisyonda olan hastalar ile olmayan hastaların AcroQoL skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ifade edilmiştir [14]. Taiwan'dan Shih-Che Hua ve arkadaşlarının 52 akromegalik hasta ile yaptıkları bir çalışmada biyokimyasal olarak remisyonda olan hastalar ile olmayan hastaların AcroQoL skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ifade edilmiştir [15]. Fransa'dan Matta ve arkadaşlarının 93 akromegalik hasta ile yaptıkları bir çalışmada biyokimyasal olarak remisyonda olan hastalar ile olmayan hastaların AcroQoL skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ifade edilmiştir [16].

Bu bilgilerden yola çıkarak biz de bu çalışmada izlediğimiz akromegali hastalarımızda glukoz sonrası en düşük GH düzeyi ve IGF-1 düzeyleri arasındaki diskordansı (uyumsuzluk oranını) saptamayı ve biyokimyasal olarak remisyonda kabul edilen hastalar ile biyokimyasal olarak

remisyonda olmayan hastaların AcroQoL skorlarının karşılaştırıp, anlamlı bir fark olup olmadığını araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

İlk kez 1801'de Saucerotte, 39 yaşında bir erkek vakayı atipik bir vaka raporu olarak yayınlamıştır. 1822'de Alibert, 1868'de Friedreich, 1877 ve 1882'de Henrot tarafından da benzer özelliklere sahip vakalar yayınlanmıştır.

1886'da Paris'de Profesör Charcot'un kliniğinde nörolog olan Pierre Marie (1853-1940), patolojik çalışmalarını 2 vakada tanımlayarak yayınladı ve kendi ismini verdi (Pierre Marie Disease). İlk vakası 37 yaşında bekar bir bayan idi. Başağrısı ve aşırı susama yakınması olan, 24 yaşından beri menstruasyon görmeyen bu vakanın el, ayak, burun ve çenesinde büyüme, kabalaşma ve görme defekti tarif ediliyordu. İkinci vakası da 54 yaşında bir bayan idi. 29 yaşından beri menstruasyonu olmayan bu vakanın 32 yaşından beri görme kaybı vardı. Yine el, ayak, burun ve çenesinde büyüme tarif edilen bu vakanın da aşırı susama ve başağrısı yakınması vardı. Pierre Marie daha önce yayınlanmış. 5 benzer vakayı da inceleyerek ilk kez 'acro-megalie' terimini kullandı. Akromegali terimi eski Yunanca'da akron (extremite) ve megas (büyük) kelimelerinin birleşmesinden oluşmaktadır. Pierre Marie'den sonra 1887'de Oskar Minkowski, hipofizin hiperfonksiyonuyla akromegalinin ilişkili olduğunu bildirmiştir [17].

2.2. Epidemiyoloji

Akromegali nadir görülen, büyüme hormonunun aşırı salınımı sonucu gelişen, klinik bir sendromdur. Yıllık insidansı 1 milyon populasyonda 3-4 yeni vaka (ortalama 3.3 vaka/milyon) şeklindedir. Prevalansı ise 1 milyon populasyonda ortalama 60 vaka şeklindedir. Ortalama tanı yaşı 40-45 yaşdır [1].

2.3. Anatomi ve Embriyoloji

Hipofiz bezi arka lob (nörohipofiz), ön lob (adenohipofiz) ve bunların birleşme bölgesinde bulunan intermediyer lob olmak üzere 3 lobdan oluşmaktadır. Arka lob (nörohipofiz) embriyolojik olarak ventral hipotalamus ile 3. ventrikülden gelişir; hipotalamustaki supraoptik ve paraventriküler nükleustan kaynağını alan aksonlardan oluşur. Ön hipofiz (adenohipofiz)

4.-5. gestasyonel haftalarda belirip hızlıca farklılaşarak 20. haftada hipotalamo-hipofizer üniteyi yapar. Orofarenksdeki ratke kesesinden kökenini alan ön hipofiz (adenohipofiz) nörohipofiz ile birleşmek üzere göç eder.

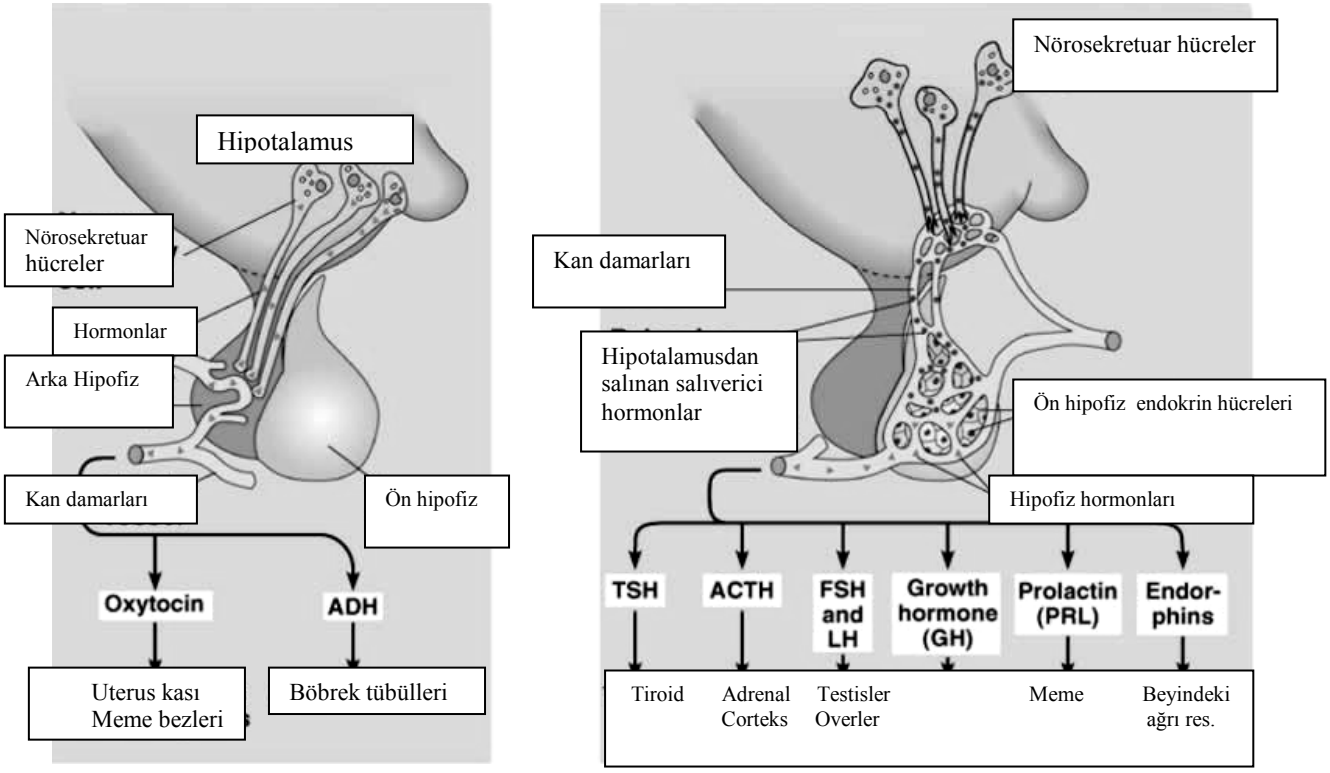
Hipofiz bezi sfenoid kemiğin sella tursika adlı kısmının tabanına oturur. Sella tursikanın ön kısmını sfenoid kanatların arka projeksiyonları, arka kısmını ise posterior klinoid prosese uzanan dorsum sella yapar. Hipofizi saran dura, klinoid çıkıntılara tutunarak hipofizin tavanını oluşturan diafragma sellayı yapar. Diafragmadaki bu açıklık, hipofiz sapı (infundibulum) ve kan damarlarının geçişine izin verir. Bezin yan duvarları kavernöz sinüsten dural membran ile ayrılır. Optik kiazma diafragma sellanın 5-10 mm üstünde sapın ön tarafında yer alır. Hipofizin boyutları 15x10x6 mm; ağırlığı 500-900 mg'dır. Bezin 2/3'ünü ön lob oluşturur.

Adenohipofiz tüm memeli dokuları arasında en çok kanlanandır. (0.8 ml/g/dk) Arteryel beslenmesi internal karotisten çıkan süperior, orta ve inferior hipofiz arterleri aracılığı ile gerçekleşir. Venöz drenaj ile sistemik dolaşıma erişen adenohipofiz hormonları önce kavernöz sinüse, ardından süperior ve inferior petrosal sinüslere ve son olarak da vena jugularise boşalır. Hipofizin portal dolaşımı, hipotalamik hipofizyotropik hormonların ön hipofize ulaşmasını sağlar. Böylece ventral hipotalamus ve median eminens'ten hipofize kısa yoldan erişilir.

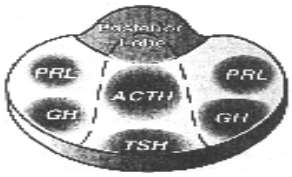
Hipofiz bezi, hipotalamik, intrapituiter ve periferal hormonal sinyallere cevap olarak spesifik hücrelerinden salgıladığı hormonlar vasıtasıyla adrenal fonksiyonları, tiroid fonksiyonlarını, üreme fonksiyonlarını, büyümeyi ve metabolik foksiyonları kontrol eder (Şekil 2.1).

Önceleri asidofil, bazofil ve kromofob olarak sınıflandırılan ön hipofiz hücreleri, artık immunsitokimya ve elektron mikroskobu sayesinde salgıladıkları ürünlere göre sınıflandırılır.

Somatotroflar (büyüme hormonu -GH- salgılayanlar), laktotroflar (Prolaktin -PRL- salgılayanlar), tirotroflar (Tiroid stimulan hormon -TSH- salgılayanlar), kortikotroflar (Adrenokortikotropik hormon -ACTH- salgılayanlar), gonadotroflar (Lüteinizan hormon -LH- ve Follikül stimüle edici hormon -FSH- salgılayanlar) (Şekil 2.1). Somatotrof hücreler ön hipofizin daha çok lateral kısımlarında yerleşirler (Şekil 2.2) [18].



Şekil 2.1: Hipotalamus ve hipofiz bezi



Şekil 2.2: Hipofiz bezinde hücre tiplerinin topografik dağılımı

2.4. Hipofiz adenomlarının sınıflaması

Hipofiz adenomları tüm intrakranial tümörler içinde görülme sıklığı % 10-15 ile üçüncü sırada gelirler. Hipofiz adenomları klinik, patolojik ve biyolojik olarak diğer intrakranial tümörlerden farklılık gösterir. Bu özelliklerin çoğu bu tümörlerin hormon sentezleyebilmeleri ve bunları salgılayabilmelerine bağlıdır. Hemen hemen hepsi adenohipofizden çıkan iyi huylu, yavaş gelişen ve yıllarca semptom vermeden kalabilen lezyonlardır.

Hipofiz adenomları ön hipofizin herhangi bir hücresinden kaynak alabilirler ve bu hücreye ait hormonun fazla salınımının yanısıra basıya bağlı olarak diğer hücrelerin salgıladığı hormonların eksikliğine de yol açabilirler. Hipofiz adenomları en sık rastlanan hipofiz hastalıklarıdır. Fonksiyonsuz adenomlar da oldukça sıktır. Sekresyonsuz mikroadenomlar, normal populasyon taramalarında tesadüfi radyolojik görüntü olarak MRI ile % 10 dolaylarında bulunabilir (hipofizer insidentiloma).

Pitüiter adenomlar patolojik olarak eski ve uzun bir dönem boyunca sitoplazmik boyanma özelliklerine göre asidofilik, bazofilik ve kromofobik olarak sınıflandırılmaktadır. Asidofilik adenomlar GH salgılayan adenomlar, bazofilik adenomlar ise ACTH salgılayan adenomlardır. Boyanmayan tümörler topluca kromofobik tümörlerdir ve hormon inaktiftirler. Bu üçlü sınıflandırma kolaylığından dolayı yıllarca kullanılmıştır. Yeni metodların kullanılmasıyla sitoplazmanın boyanma özelliklerinin hücre tipinin tanınması, sekretuar aktivitesi ve sitogenezisle çok az alakalı olduğu anlaşılmıştır. Günümüzde immünhistokimya ve elektron mikroskop kullanımı pitüiter adenomların sınıflandırılmasında altın standart metoddur. Tümörleri hormonal içerik, ultrastruktürel morfoloji ve hücresel köken temelinde betimleyen bu metod yeni pitüiter adenom sınıflamalarının başında gelmektedir Tablo 2.1'de hipofiz adenomlarının **fonksiyonel sınıflaması** görülmektedir [19].

Günümüzde spesifik transkripsiyon faktörlerinin tanımlanması ile pituiter tümörlerin tanınması ve ayrımı kolaylaşmıştır. Tablo 2.2'de Dünya Sağlık Örgütünün 2004 yılında yenilediği hipofiz adenomlarının **hücre transkripsiyon faktörlerine göre sınıflaması** görülmektedir (Tablo 2.2) [20].

Pitüiter adenomların sella görünümüne göre sınıflaması **Vezina sınıflaması**'dır. Grade 1 ve 2'de sella duvarına invaze olmayan durumlar, grade 3 ve 4'te adenom invazyonunu gösteren kortikal destrüksiyon vardır [21].

<u>Vezina sınıflaması</u>

Grade I: Sella şekil açısından normal limitler içerisindedir. Tabanı sağlamdır. Ancak tabanda incelme çift kontur ve kabarıklık gözlenebilir.

Grade II: Sella global olarak asimetrik genişlemiştir. Taban ve duvarda defekt yoktur.

Grade III: Sella genişlemiş veya normal büyüklüktedir. Fakat sella tabanı erode olmuştur.

Grade IV: Sellanın kemik duvarı yaygın olarak destrüksiyona uğrar, konturları belirgin olmadığı için ‘Fantom sella’ adı verilir. Çoğu vakada tümör dokusu sfenoid sinüsü tamamen doldurur ve klivus, kavernöz sinüse yayılmıştır.

Tablo 2.1: Hipofiz adenomların fonksiyonel sınıflandırması

Adenom tipi	Sıklık (%)	E/K Oranı	İmmünhistokimyasal profili	Klinik Görünüm
Seyrek granüllü PRL cell adenom	2.7	1:2.5	PRL	Amenore-galaktore sendromu (kadınlarda) Sellar kitle, hipogonadizm (erkeklerde)
Yoğun granüllü PRL cell adenom	0.04	-	PRL	
Yoğun granüllü GH cell adenom	7.1	1:0.7	GH, α-subunit(PRL, TSH, LH, FSH)	Akromegali
Seyrek granüllü GH cell adenom	6.2	1:1.6	GH (PRL α-subunit)	
Mixed GH hücre-PRL cell adenom	3.5	1:1.1	GH, PRL (α-subunit, TSH)	Akromegali+hyperprolaktinemi
Mammosomatotrop adenom	1.2	1:1.1	GH, PRL(α-subunit, TSH)	
Asidofil stem cell adenom	1.6	1:1.5	PRL, GH	Hyperprolaktinemi; nadiren akromegali
Yoğun granüllü krotikotrop adenom	9.6	1:5.4	ACTH (LH, α-subunit)	Cushing hastalığı; Nelson sendromu
Seyrek granüllü kortikotrop adenom	Nadir	-	ACTH	
Tirotrop adenom	1.1	1:1.3	TSH (GH, PRL, α subunit)	Hipertiroidizm
Gonadotrop adenom	9.8	1:0.8	FSH, LH, α-subunit (ACTH)	Nonfonksiyone sellar kitle
Sessiz kortikotrop adenom subtip 1	1.5	1:1.7	ACTH	Nonfonksiyone sellar kitle; pitüiter apoplexy
Sessiz kortikotrop adenom subtip 2	2.0	1:0.2	β-endorfin, ACTH	Nonfonksiyone sellar kitle
Sessiz subtip 3	1.4	1:1.1	Anterior pitüiter adenomla herhangi bir kombinasyonu	Prolaktin salgılayan adenoma benzer (kadınlarda) Nonfonksiyone sellar kitle (erkeklerde)
Null cell adenom	12.4	1:0.7	immünonegatif (FSH, LH, TSH, α-subunit)	Nonfonksiyone sellar kitle
Onkositoma	13.4	1:0.5	immünonegatif (FSH, LH, TSH, α-subunit)	Nonfonksiyone sellar kitle
Sınıflanamayan adenomlar	1.8	-	-	Değişken

Tablo 2.2: Hipofiz adenomlarının transkripsiyon faktörlerine göre sınıflandırılması (Pit-1: Pituitary spesific transcription factor-1, TBX 19:T box factor 19, SF 1: Splicing factor 1) [20]

		Transkripsiyon faktörü
Pit-1 ailesi	Somatotrop adenomu Prolaktinoma Tirotrop adenoma Plurohormonal adenoma	Pit-1
ACTH ailesi	Kortikotrop adenoma	TBX 19 (veya Tpit)
Gonadotropin ailesi	Gonadotrop adenoma	SF-1
Sınıflandırılamayan adenoma	Hormonal negatif null cell adenoma Alışılmamış plurihormonal adenoma	Hiçbiri Birçok (Pit-1,Tpit, SF-1)

Pitüiter adenomları hacimlerine, invazyon durumları ve büyüme karakterlerine bakılarak radyolojik açıdan sınıflandırılır. Bu sınıflamaya **Hardy sınıflaması** denir. Büyüklüklerine göre pitüiter adenomlar mikroadenom ve makroadenom olarak ayırt edilir. Çapı 10 mm'den küçük olan adenomlar mikroadenom, 10 mm ve daha büyük adenomlar ise makroadenom olarak adlandırılır.

Radyolojik Sınıflama (Hardy Sınıflaması):

Grade O: İntrapitüiter adenom, çap < 1cm, normal sella

Grade I: İntrapitüiter adenom, çap < 1cm, fokal bir taşma veya sellada minör değişikliklerin görülmesi

Grade II: İntrasellar adenom, çap >1cm, genişlemiş sella ,fakat erozyon yok

Grade III: Diffüz adenom, çap >1cm, genişlemiş sella, lokalize erozyon veya destrüksiyon

Grade IV: İnvaziv adenom, çap >1cm, kemik yapılarda ekstansif destrüksiyon (Fantom sella)

Makroadenomlar ayrıca sellar uzanımlarına göre daha ileri sınıflandırılabilirler (Şekil 2.3).

Suprasellar büyümeye göre makroadenomların sınıflaması:

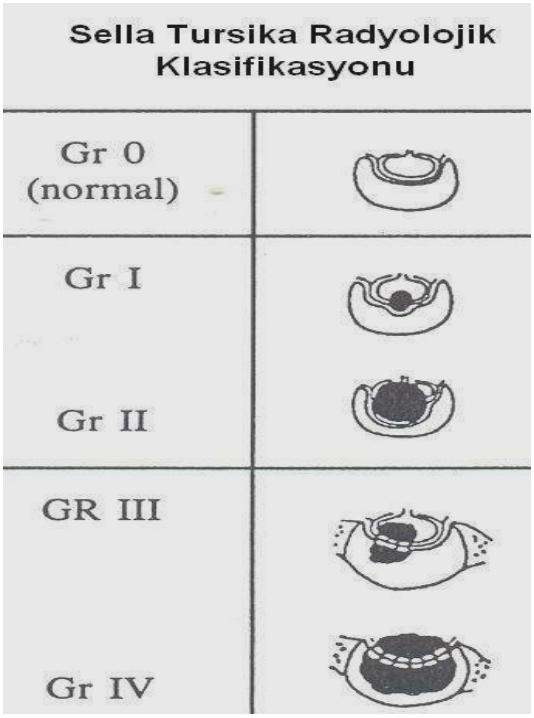
Simetrik **A :** Sadece suprasellar sisterne büyümüş

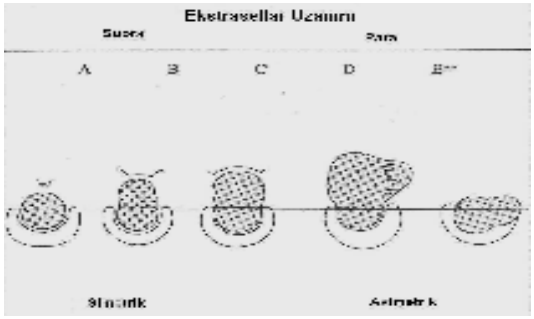
B : 3. ventrikül reseslerine uzanmış

C : 3. ventrikül anteriorunun tamamını doldurmuş

Asimetrik **D :** İntrakranial, intradural, anterior, medial, posterior

E : Extrakranial ve extradural (lateral kavernöz)





Makroadenomlar (Grade 2, 3 ve 4 için)

Şekil 2.3: Hipofiz adenomlarının Hardy Sınıflaması (Radyolojik sınıflama)
(Gr: Grade)

Evrensel olarak kabul edilmiş Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) sınıflaması beşli adenohipofizyel sınıflamadır [20].

DSÖ sınıflaması;

1- Salgı aktivitesi ve klinik prezentasyon (akromegali gibi)

2- Büyüklük ve yaygınlık (Hardy grade)

3- Histolojik özellikler (tipik veya atipik histoloji)

4- İmmünhistokimyasal profil

5- Utrastruktürel subtip

Bu sınıflandırma, mevcut sınıflandırma yapılarının avantajlarını birleştirmeye çalışmaktadır, aynı zamanda herhangi bir adenomun klinik ve patolojik yönleriyle ilgili tüm bilgilerin pratik bir özetini sunmaktadır.

2.5. Akromegali Hastalığının Etyolojisi

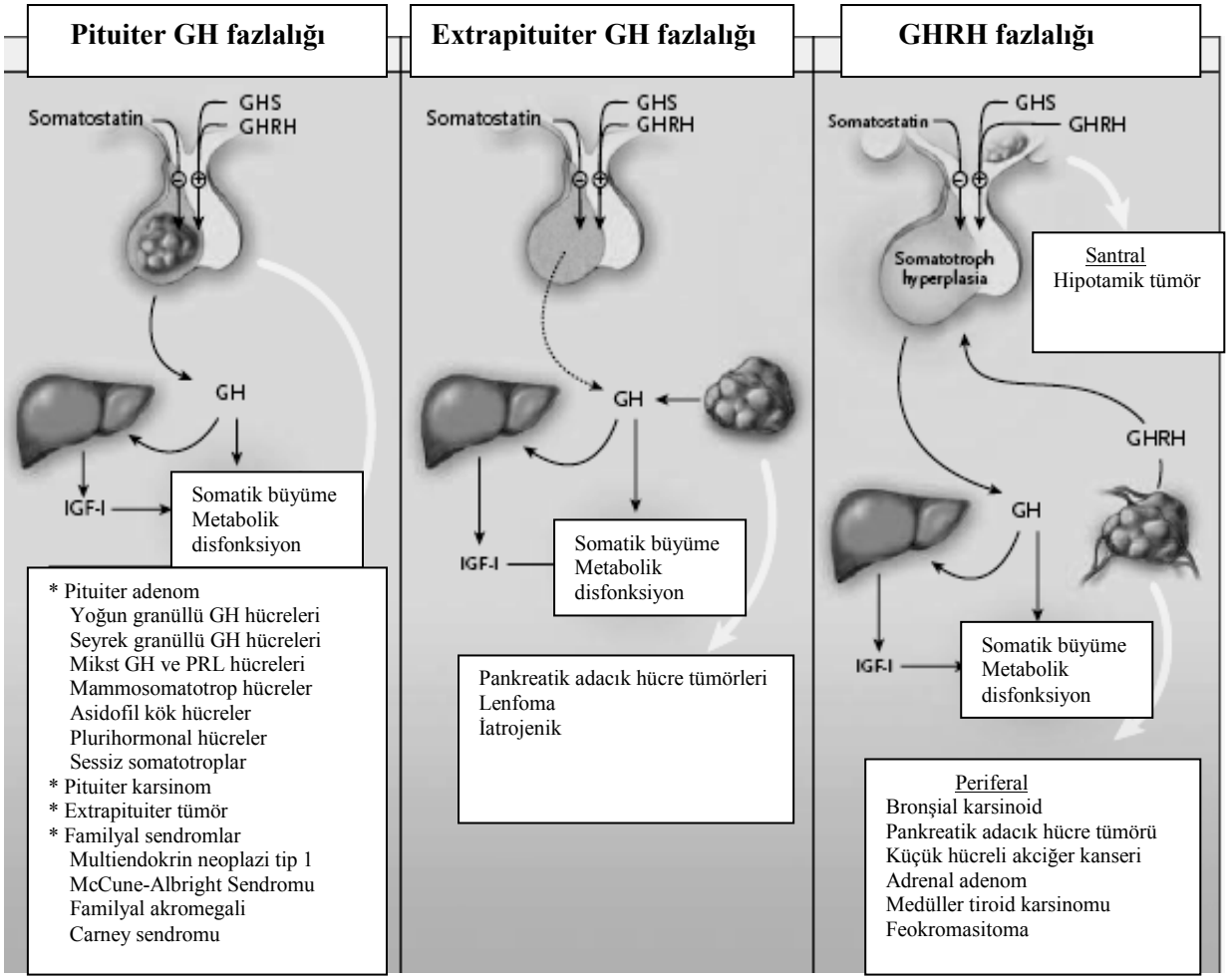
Akromegali hastalığında büyüme hormonunun (GH) uzun süreli ve aşırı salınımı söz konusudur. %90'dan fazlasında etyolojide benign monoklonal GH salgılayan hipofiz adenomu (somatotrop adenom) yer alır. Bunlar, tüm hormon sekrete eden hipofiz adenomlarının yaklaşık 1/3'ünü oluşturur. Somatotrop adenomların % 70'den fazlası tanı anında makroadenomdur. Yoğun granüllü somatotrop adenomlar yavaş gelişir ve hastalar genellikle 50 yaşın üzerindedir. Genç hastalarda sıklıkla hızlı gelişen seyrek granüllü somatotrop adenomlara rastlanır. GH adenomlarının yaklaşık % 25'i aynı zamanda prolaktin (PRL) de sekrete eder. Bunlar GH ve PRL sekrete eden dimorfik adenomlar, monomorfik mammosomatotrop adenomlar ve primitif asidofil kök hücre adenomlarıdır. Primitif asidofil kök hücre adenomları daha çok ergenlik döneminde görülüp sıklıkla gigantizm ile seyreder. Plurihormonal hipersekresyon klinik olarak nadir görülen bir durumdur. Sessiz adenomlar ise artmış PRL ve IGF-1 düzeyleri olan hastalarda tanımlanmıştır. GH hücreli karsinom çok nadirdir ve ancak extrakranial metastazlar gösterildiğinde tanı konur. GH'un extrapituiter ektopik salınımı vaka raporları şeklinde bazı pankreas adacık hücre tümörleri ve lenfoma hastalarında tanımlanmıştır. Familyal akromegali sendromları da nadir görülen durumlardır. (Şekil 2.4) (Tablo 2.3) [22].

GH salıverici hormonun (GHRH) fazla salınımı somatotrop hiperplazi ve akromegaliye yol açabilir. Hem santral hipotalamik tümörler (sıklıkla gangliositomalar) hem de periferal nöroendokrin tümörler GHRH salgılayabilirler [22].

Somatotrop adenomların % 40'ında Guanin nükleotid stimulatuvar proteinin alfa (Gs alfa) subunitinde mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyonlar sonucu somatotrop hücrelerdeki adenil siklaz aktivasyonu ile hücre bölünmesi ve fazla GH üretimi gerçekleşmektedir. Yine birçok somatotrop adenomda 'Pituiter Tümör Transforming Gen' (PTTG) fazla exprese edilmekte ve bu, tümörün sfenoid kemiğe invazyon yapmasında rol oynamaktadır [22]. Somatotrop adeonmların %96'sı SSTR-2 (Somatostatin reseptör-2) , % 86'sı SSTR-5 (Somatostatin

reseptör-5) eksprese eder. Bu durum somatostatin analogları ile yapılan medikal tedavide önemlidir.

Akromegali hastalığının klinik bulgularının ortaya çıkmasında aşırı salgılanan GH ve bunun da etkisiyle karaciğerde sentezlenip dolaşıma salınan insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) rol oynamaktadır.



Şekil 2.4: Akromegali sebepleri [22]

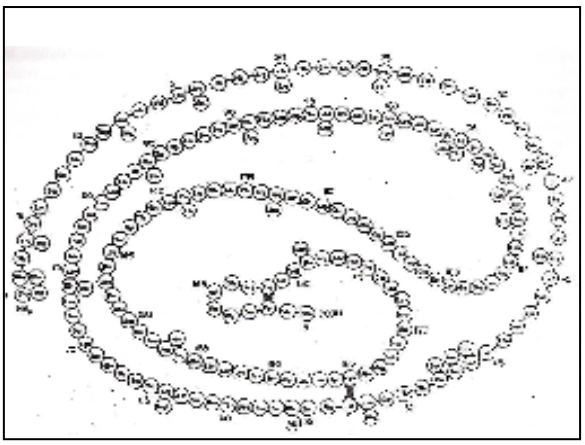
Tablo 2.3: Akromegali ile birlikte görülen herediter sendromlar

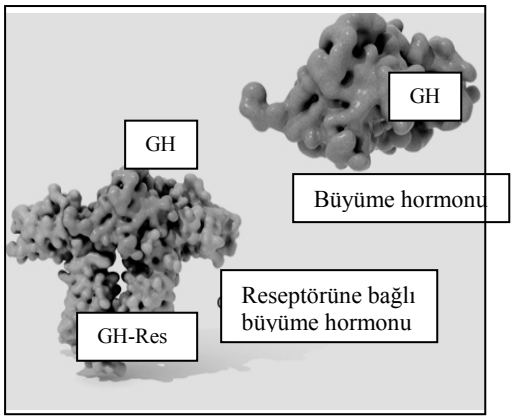
Sendrom	Özellikler
Mc-Cune Albright	Poliostik fibröz displazi Hiperpigmente lekeler Puberte prekoks Akromegali Cushing Sendromu
Multiple Endokrin neoplazi (MEN) Tip 1	Primer hiperparatiroidi Hipofiz adenomu Pankreasın endokrin tümörleri
Familyal akromegali	Carney complex ve MEN-1 olmadan ailede en az iki kişi
Carney sendromu	Noktasal mukokutanöz pigmentasyon Kardiyak ve memede miksoma Hipofiz adenomu (genellikle GH) Primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık (ACTH'ya bağlı)

2.6. Büyüme hormonu (GH) fizyolojisi

GH, fetal hayattan itibaren salınmaya başlayıp yaşam boyu azalarak salınımı devam eden adenohipofizin somatotrop hücrelerinden salınan bir hormondur (Şekil 2.7).

GH gen ailesi 5 ayrı geni içine almaktadır. Hepsi de 17q22 nolu kromozom bölgesinde yer alır. GH geni, 22 kilodalton (kDa) olan ve 191 aminoasitten oluşan GH molekülünü ve dolaşımdaki GH'un ancak % 10'unu oluşturan 20 kDa'luk monomerini kodlar (Şekil 2.5 ve 2.6). Plasental sinsityotrofoblastlarda da bir GH varyantı (hGH-V) exprese edilmektedir.

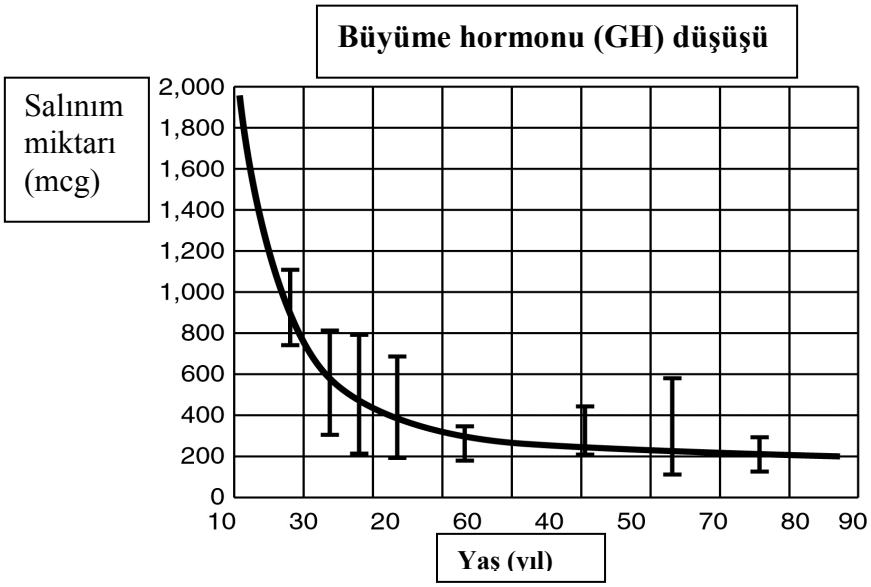




Şekil 2.5 **Şekil 2.6**

Şekil 2.5: 191 aminoasitten oluşan büyüme hormonu

Şekil 2.6: Büyüme hormonu ve reseptör ilişkisi



Şekil 2.7: GH yaşam boyu salınımı

GH geninin regülasyonu kompleks hormonal, gelişimsel ve doku spesifik regülatuar faktörler tarafından kontrol edilmektedir. Somatotropların gelişimi ve GH expresyonu Pit-1 transkripsiyon faktörü tarafından düzenlenmektedir.

GH sekresyonu somatotroplar üzerindeki hipotalamik ve periferal faktörler tarafından kontrol edilmektedir. Hipotalamik GHRH (büyüme hormonu salıverici hormon) ve mide kaynaklı

Ghrelin, GH salınımını stimüle eder, hipotalamus kaynaklı somatostatin (somatotropin salınımını inhibe eden faktör veya SRIF) ise inhibe eder. Bu hormonlar somatotroplar üzerindeki spesifik hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak etkilerini göstermektedirler. Bu 3 temel hormon dışında GH salınımında rol oynayan birçok faktör daha vardır. (Şekil 2.9) (Tablo 2.4).

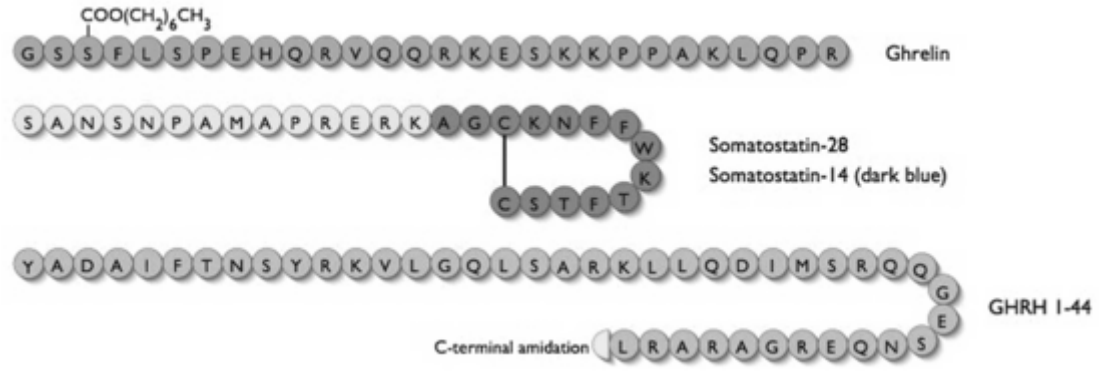
Günlük GH salınımı pubertede 150 Mcg/kg, 55 yaşlarında 25 mcg/kg şeklinde olmak üzere yaşla birlikte giderek azalmaktadır (sağlıklı adölesanlarda ortalama 700 mcg/24 saat, sağlıklı erişkinlerde ortalama 400 Mcg/24 saat) (şekil 2.7). GH'un serum yarı ömrü 20-50 dakikadır.

GHRH, GH transkripsiyonunu, sekresyonunu ve somatotrop proliferasyonunu stimüle etmektedir (Şekil 2.8). Yedi transmembran proteini içeren hücre yüzey reseptörüne bağlandığında G protein aracılığı ile adenilat siklaz aktivasyonu yaparak hücre içi cAMP üretimi artırır ve GH salınımını sağlar [23].

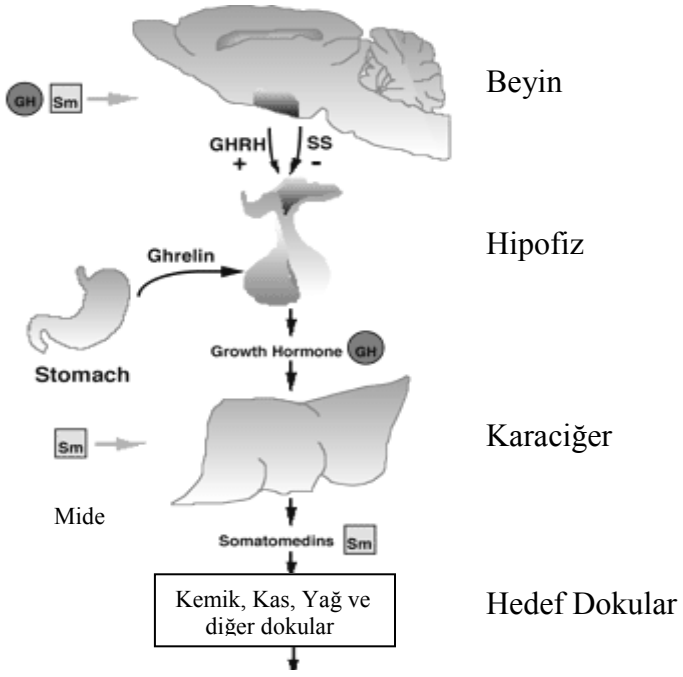
GH salınımını stimüle eden bir diğer önemli hormon Ghrelin'dir (Şekil 2.8). Yirmi sekiz aminoasite sahip bu molekül somatotroplar üzerinde bulunan ve GHRH reseptöründen farklı bir reseptör olan GH sekretogog reseptörüne (GHS-R) bağlanarak GH salınımını stimüle etmektedir. Bu hormonun GH'un beslenme ile ilişkili regülasyonunda rol aldığı düşünülmektedir [24].

Somatostatin (somatotropin salınımını inhibe eden faktör veya SRIF) GH salınımının güçlü inhibitörüdür (Şekil 2.8). Beş farklı reseptör subtipi olduğu bilinmektedir. (Somatostatin reseptör 1-5 veya SSTR 1-5). Ön hipofiz, panreas, karaciğer ve gastrointestinal sistem üzerinde önemli fonksiyonları vardır. SSTR 2 ve 5 hipofizde en çok bulunan reseptör subtipidir. SSTR 1 ve 3 reseptörlerinin rolü pek bilinmemektedir. Somatotrop hücrelerden direkt GH salınımını inhibe etmesi yanında GHRH ve Ghrelin'in GH sekretogog aktivitesini antagonize ederek, mideden Ghrelin salınımını engelleyerek, GH inhibisyonu yapar. Somatostatin ayrıca ön hipofizden TSH salınımını ve pankreasdan CCK (kolesistokinin) , glukagon, gastrin, sekretin, GIP (gastrik inhibitör peptid), insülin ve VIP (Vazoaktif intestinal peptid) salınımını da inhibe etmektedir [25].
GH salınımının başka regülatörleri de vardır. GH'un periferal etkilerinden sorumlu olan IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü-1), GH salınımını inhibe eder. Açlık, kötü beslenme ve intravenöz (IV) aminoasit uygulaması GH salınımını stimüle etmektedir. Hiperglisemi ve

leptin ise GH salınımını inhibe etmektedir. GH salınımı; östrojen, dopamin, apomorfin (dopamin reseptör agonisti) alfa adrenerjik agonistler, beta adrenerjik antagonistler tarafından stimüle edilmekte ve glukokortikoid fazlalığında ve beta 2 adrenerjik reseptör aktivasyonunda inhibe edilmektedir. Deney hayvanlarında substance P, nörotensin, VIP, motilin, galanin ve kolesistokinin'in de GH salınımını stimüle ettiği gösterilmiştir [26].

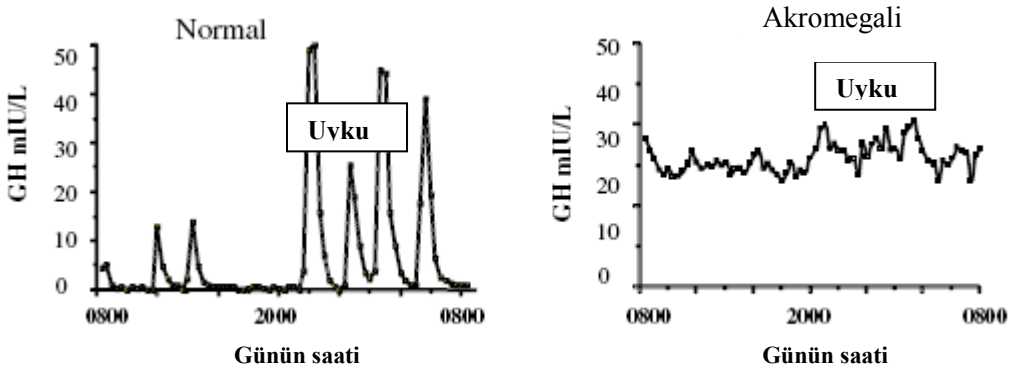


Şekil 2.8: Ghrelin, Somatostatin, GHRH molekül yapıları



Şekil 2.9: Büyüme Hormonu Aksı (GH: Büyüme hormonu, GHRH: Büyüme hormonu salıverici hormon, SS: Somatostatin, Sm: Somatomedin)

GH salınımı sağlıklı insanda pulsatil bir şekilde olmaktadır. Akromegalide ise bu pulsatil salınım paterni bozulmuştur (Şekil 2,10). Sağlıklı insandaki bu pulslar arasında serum GH konsantrasyonu ölçülemeyecek düzeylere kadar inebilir. Normal erişkinlerde gece GH konsantrasyonu ortalama değeri 1.0 ± 0.2 ng/mL, pik değeri ise 4.3 ± 0.7 ng/mL; güniçi GH konsantrasyonu ise ortalama değeri 0.6 ± 0.1 ng/mL ve pik değeri ise 2.7 ± 0.5 ng/mL'dir. Obezlerde ve yaşlılarda GH konsantrasyonu düşüktür. Derin uykudan 1 saat sonra serumda pik GH konsantrasyonuna ulaşılır. Egzersiz, fiziksel aktivite, travma ve sepsis durumlarında GH konsantrasyonu 20-30 ng/ml'ye kadar artabilir. Yapılan çalışmalarda bir gün boyunca 128 dakikada bir, 90 dakika süren 10 puls şeklinde GH salınımlarının olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle herhangi bir zamanda ölçülen GH konsantrasyonları bize gerçek durumu yansıtmaz. Glukoz yüklemek GH konsantrasyonunu erkeklerde <0.7 ng/ml'ye, kadınlarda <0.07 ng/mL'ye kadar baskılar [27,28].

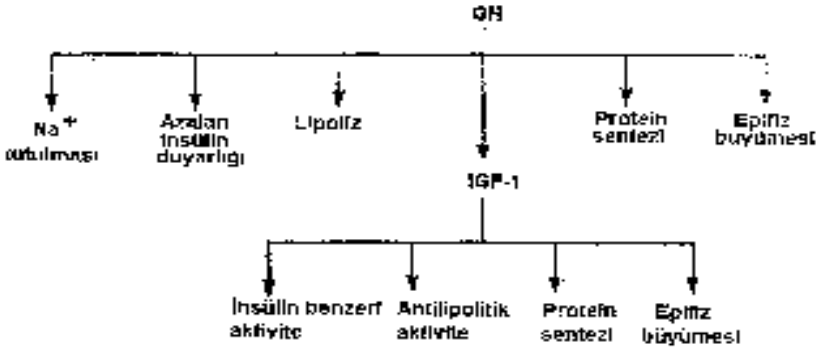


Şekil 2.10: Solda GH'un normal insandaki güniçi pulsatil salınım paterni. Sağda akromegalideki GH salınım paterni

GH etkilerini daha çok karaciğerde bulunan spesifik reseptörüne bağlanarak gösterir. GH reseptörü 70 kDa ağırlığında sitokin/hematopoietin ailesine üye bir proteindir. Bir GH molekülü 2 GH reseptör molekülü ile kompleks yapar (Şekil 2.6). GH, GH-reseptörüne bağlandığında hücre içinde JAK/STAT (Signal transducing activators of transcription) yolunu içeren bir fosforilasyon kaskadı başlatır. Sonuçta karaciğerde insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) sentez ve sekresyonu aktive olur.

GH etkilerini hem direkt kendisi hem de IGF-1 üzerinden gerçekleştirmektedir (Şekil 2.11). IGF-1 üzerinden etkileri insülin benzeri aktivite, anti lipolitik aktivite, protein sentezi, epifiz büyümesi şeklindedir. Direkt etkileri ise, azalan insülin duyarlılığına yol açması, lipoliz, lipid

peroksidasyonu ve depo trigliseridlerin mobilizasyonu, protein sentezi, fosfat, su ve sodyum retansiyonu gibi metabolik etkileri yanında direkt epifiz büyümesine etkisi şeklinde sıralanabilir. GH salınımını etkileyen fizyolojik ve patolojik faktörler tablo 2.4'de verilmiştir.



Şekil 2.11: GH'un direkt ve IGF-1 üzerinden olan etkileri

Tablo 2.4: Büyüme Hormonu Salınımını Etkileyen Faktörler [29]

GH Salınımını Artıranlar	GH Salınımını Azaltanlar
Fizyolojik	**Fizyolojik**
Uyku	Postprandial hiperglisemi
Egzersiz	Artmış yağ asitleri
Stres	
Postprandial: Hiperaminoasidemi, hipoglisemi	
Farmakolojik	**Farmakolojik**
Hipoglisemi	Hormonlar: Somatostatin, GH, Progesteron,
Hormonlar: GHRH, peptidler, östrojen, ghrelin	Glukokortikoidler, IGF-1
Nörotransmitterler: Alfa agonistler	Nörotransmitterler: Alfa antagonistler
Beta antagonistler	Beta agonistler
Dopamin ve agonistleri	Seratonin agonistleri
Seratonin prekürsörleri	Dopamin antagonistleri
Potasyum infüzyonu	Leptin
Pirojenler	
GABA agonistleri	
Nörotensin; VIP, Motilin	
Galanin, Kolesistokinin	

Patolojik	**Patolojik**
Protein yoksunluğu	Obezite
Açlık	Hipotiroidi
Anoreksia nevroza	Hipertiroidi
Sepsis	
Ektopik GHRH	
Kronik böbrek yetmezliği	
Akromegali: TRH, GnRH	

2.7. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) (Somatomedin C) Fizyolojisi

IGF-1 serumda %99'dan fazlası IGF bağlayıcı proteinlere (IGFBP) bağlı olarak bulunan küçük bir peptiddir. Birçok mezenkimal hücre tipi tarafından sentez edilir. IGF-1 regülasyonunun 2 major mekanizması vardır.

- Karaciğerde GH etkisi ile sentez ve sekresyonu
- Kemik gibi periferal dokularda çevre hücrelerin otokrin ve parakrin etkisi sonucu olan sekresyonu

IGF-1'in yarı ömrü 10 dakikanın altındadır. Serum konsantrasyonunda pulsatil değişim yoktur. IGF-1'in reseptörü vücutta çok geniş bir dağılım göstermektedir. Böylece bütün organ ve dokularda dengeli bir büyüme gerçekleşmektedir. Bunun yanında yara iyileşmesinde ve unilateral nefrektomideki kontrlateral böbrekte olan büyümede olduğu gibi dengesiz bir büyümeden de sorumludur.

IGF-1, IGF-2 ve insülin genleri aynı ailenin üyesidir [30]. Matür IGF-1, 70 aminoasit; IGF-2, 67 aminoasit içerir. Proinsülin ise uzun bir C peptid bölgesine sahiptir ve matür insülin 51 aminoasitten oluşur.

IGF-1 reseptörü (IGF-1R) IGF-1'in fizyolojik etkisinde rolü olan primer reseptördür (Şekil 2.12). IGF-2/mannoz-6 fosfat reseptörü daha az önemlidir. IGF-1R'nün alfa subünitesinin IGF-1'e olan afinitesi IGF-2'ye göre 6 kat, insüline göre 200-300 kat daha fazladır. Beta subünitesi ise tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. IGF-1R'ü birçok hücre tipi ve dokuda bulunmakta ve reseptör sayısı GH, tiroksin, platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi faktörlerle her hücre için 20-35000 arasında olacak şekilde değiştirilebilmektedir. Bazı tümör hücrelerinde bu reseptörler fazla eksprese edilebilmektedir.

IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP) IGF-1 ve IGF-2'ye IGF-1 reseptöründen daha yüksek afinite ile bağlanabilen proteinlerdir ve IGF-1 ve IGF-2'nin reseptörlerine bağlanmalarını kontrol ederler. Plazmada IGF-1'nin % 1'i serbest halde bulunur. IGFBP'lerin temel fonksiyonları IGF transportudur. IGFBP-3 plazmada en çok bulunan formudur ve satüre halde bulunur. IGF-1'in % 75'ini IGFBP-3 bağlar. IGFBP-3 düzeyi GH tarafından artırılmaktadır. IGFBP-3 plazmada asit labil subunit (ALS) denen bir başka proteine de bağlanır ve bu, IGFBP-3'ün yarı ömrünü 16 kata kadar uzatabilme kapasitesine sahiptir. Böylece IGF-1 stabilizasyonu sağlanır. IGFBP-2 ise miktar olarak ikinci sırada yer alır ve IGF-1'e afinitesi IGFBP-3'den azdır ve yarı ömrü de IGFBP-3'e göre kısadır.(90 dakika-16 saat) Buna rağmen IGFBP-2'nin serbest IGF-1 üzerinde hızlı regülatuar etkisi vardır. IGFBP-2 konsantrasyonu GH ve insülin tarafından kontrol edilir. Beslenme kısıtlaması durumunda IGFBP-2'de artış ve dolayısıyla serbest IGF-1'de azalma görülür. IGFBP-1 ise çok az miktarda bulunmasına rağmen unsatüre olması dolayısıyla serum IGF-1 seviyesinde önemli değişikliklere yol açabilir. (24 saat içinde 4 kata kadar dalgalanmalara yol açabilir.). IGFBP-1'in düzeyi GH tarafından regüle edilir. Açlıkta seviyesi 5-6 kat artabilir. IGFBP-1 artışı insülin salınımını inhibe eder. İnsülin direnci durumlarında artan IGFBP-1 seviyesi, insülin duyarlılığı konusunda değerli bir marker olarak kullanılabilir [31].

IGFBP'lerin ve asit labil subunit'in (ALS) plazma konsantrasyonları GH tarafından artırılır. Testosteron, östrojen, tiroksin gibi diğer hormonlar da IGFBP-3 sentezini artırırlar. Gebelikte serumda artan bir proteaz hızla IGFBP-3'ü non IGF bağlayıcı fragmanlara dönüştürebilir.

Plazma IGF-1'in % 75'inin kaynağı karaciğerdir ve sentezinin temel regülatörü GH'dur. Plazma IGF-1 seviyesi doğumla birlikte 20-60 ng/mL gibi çok düşük konsantrasyonlardan 7 kat artış gösterir ve pubertede pik düzeylerine ulaşır. İkinci dekadda hızla düşer ve 20 yaşında pubertedeki pik değerinin % 40-50'si seviyesindedir. 60 yaşına kadar yavaş yavaş düşerek 20'li yaşlardaki düzeyin % 50'sine iner. IGF-1 genindeki polimorfizmler normal populasyonlardaki IGF-1 konsantrasyonunun varyasyonunu açıklamaktadır. Akromegalik hastalardaki IGF-1 düzeyi yaşa göre düzeltilmiş normal değerlere göre ortalama 7 kat fazladır [32].

IGF-1 düzeyini etkileyen önemli bir parametre de beslenme durumudur. Normal IGF-1 düzeyi için günlük alınması gereken minimum kalori 20 kcal/kg ve alınması gereken minimum protein miktarı 0.6 g/kg olduğu hesaplanmıştır. 7 günlük açlık, plazma IGF-1 düzeyinde % 50

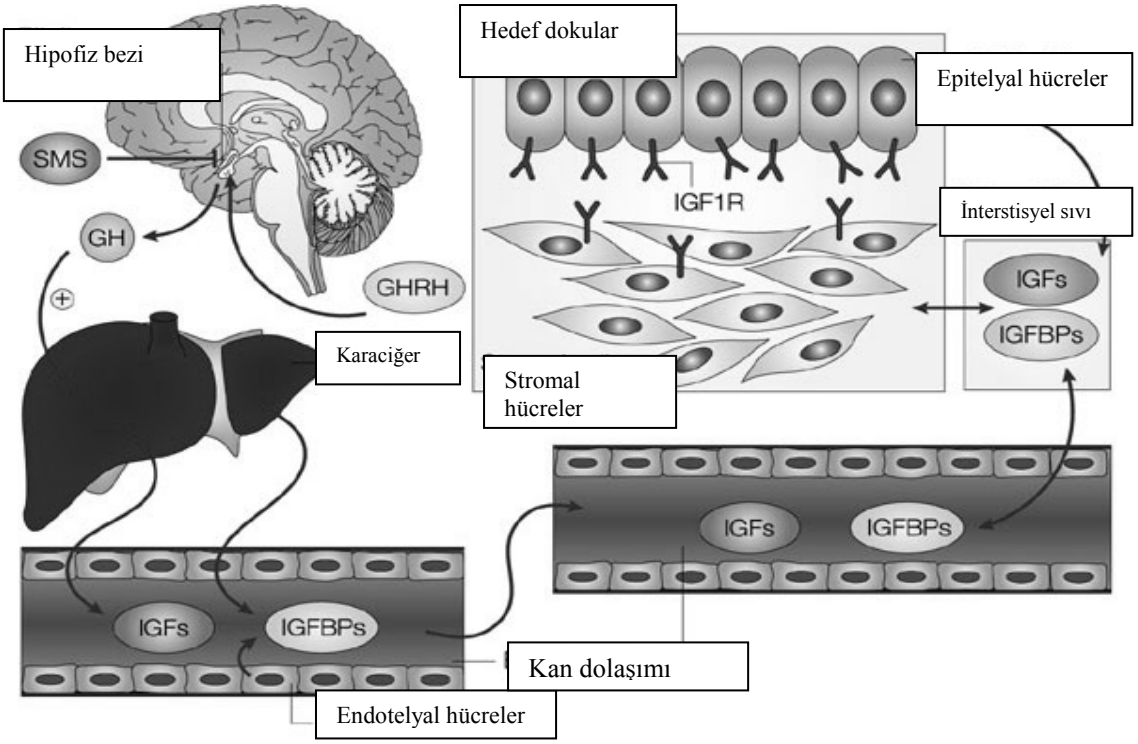
düşmeye yol açar. Malnutrisyon, karaciğer yetmezliği, inflamatuvar barsak hastalığı ve böbrek yetmezliği gibi durumlarda da plazma IGF-1 düzeyleri düşer.

Hipotiroidizm durumunda plazma IGF-1 düzeyi düşer ancak T4 hormonu replasmanı ile tekrar normale döner. Östrojenin ise IGF-1 üzerindeki etkisi minimaldir.

Kemik dokuda parathormon (PTH) ve GH, IGF-1 genindeki transkripsiyonu regüle ederek osteoblast ve kondrositlerdeki büyümeyi düzenlerler. Eritropoietin, eritrosit hücre prekürsörlerindeki IGF-1 sentezini regüle eder. Overde FSH tarafından IGF-1 sentezi regüle edilmektedir. İskelet kası, kalp kası, böbreklerde IGF-1 için önemli lokal kaynaklardır.

IGF-1'in etkileri [33]
- Kan glukoz düzeyinde düşme
- Glomerüler filtrasyon hızında % 25 artış
- Tüm vücutta protein sentezinde artış ve proteolizde azalma
- Glukokortikoidlerin protein sentezi üzerindeki katabolik etkisinin tersine çevrilmesi
- Kemikler üzerinde anabolik etki

Tip 2 diabetes mellituslu hastalara IGF-1 uygulaması ile insülin duyarlılığında 3-4 kat artış gözlenmiştir. GH duyarsızlığı ya da GH reseptör mutasyonu olan hastalarda IGF-1 tedavisi etkilidir.



Şekil 2.12: IGF-1 yolağı

2.8. Somatostatin ve analoglarının fizyolojisi

Somatostatin preprohormon olarak oluştuktan sonra somatostatin 14 ve somatostatin 28 olmak üzere 2 aktif forma dönüşür. Somatostatin reseptörleri üzerinden etkisini gösterir. Vücutta ayrıca kortistatin isimli bir nöropeptid daha vardır, yapısı somatostatine benzer ve hem somatostatin reseptörlerine hem de GH sekretogog reseptörüne (GHS-R veya Ghrelin reseptörü) bağlanabilmektedir ancak henüz fizyolojik fonksiyonları bilinmemektedir.

Somatostatin tüm vücutta dağılmıştır. En çok gastrointestinal sistemde ve endokrin sistemde bulunur. Somatostatinin bilinen 5 tip reseptörü vardır. (SSTR 1-5) (Tablo 2.5).

Tablo 2.5 : Somatostatin reseptörleri ve vücutta dağılımı (SSTR: somatostatin reseptörü, GI: gastrointestinal) [34]

Somatostatin reseptörü	Vücuttaki dağılımı
SSTR-1	Beyin, pankreas, karaciğer, GI yol, akciğer
SSTR-2	Beyin, böbrek
SSTR-3	Beyin, pankreas
SSTR-4	Beyin, akciğer
SSTR-5	Beyin, kalp, adrenal, hipofiz, GI yol, iskelet kası

Somatostatin endokrin ve ekzokrin sekresyonları, kan akımını, gastrointestinal motiliteyi, safra kesesi kontraktilitesini ve birçok gastrointestinal hormonun salınımını inhibe etmektedir (Tablo 2.6 ve Tablo 2.7).

Tablo 2.6: Somatostatin tarafından inhibe edilen hormonlar

Büyüme hormonu	Motilin
Arginin vazopressin	Nörotensin
Asetilkolin	Pankreatik polipeptid
Kolesistokinin	Sekretin
Epidermal büyüme faktörü	Seratonin
Glukagon	P maddesi
Gastrin	Tirotropin (TSH)
Gastrik inhibitör polipeptid	Vazoaktif intestinal polipeptid.(VIP)
İnsülin	

Tablo 2.7: Somatostatinin vücuttaki fizyolojik etkileri

Etkilediği yer	**Etki**
Santral sinir sistemi	Hipofizden GH salınımını inhibe eder Anti nosiseptif etkisi vardır
Karaciğer	Kan akımını azaltır Safra kanalı sekresyonunu azaltır Safra kesesi kontraksiyonunu inhibe eder
Pankreas	Endokrin sekresyonları inhibe eder Ekzokrin sekresyonları inhibe eder
Gastrointestinal sistem	Tükrük amilaz salınımını inhibe eder Gastrik asit sekresyonunu ve gastrik boşalmayı inhibe eder Gastrointestinal hormon sekresyonunu inhibe eder Gastrointestinal motiliteyi azaltır Esas olarak karbonhidratlar olmak üzere abzorbsiyonu azaltır. İntestinal sıvı volümünü azaltır Splanknik kan akımını azaltır.

Somatostatinin yarı ömrü çok kısadır. (<3 dakika) Ancak sentetik analoglarının (Sentetik somatostatin, Oktreotid, Lanreotid) etki sürelerinin daha uzun ve yavaş salınan formlarının da olması nedeniyle klinikte birçok endikasyonda kullanılmaktadırlar. Bu endikasyonlar tablo 2.8'de sıralanmıştır.

Tablo 2.8: Sentetik somatostatin analoglarının klinik kullanımları

Tümörler
Akromegali Tirotropinoma ACTH salan tümörler Zolinger Ellison Sendromu Karsinoid Sendrom VIPoma (Verner Morrisson/Pankreatik kolera/Sulu daire/Hipokalemi/Aklorhidri) Glukagonoma İnsülinoma
Diğer terapötik kullanımları
HIV ilişkili diyare Portal hipertansiyon Pankreatik fistül Enterik fistül Sekretuar diyare Kemoterapi ilişkili diyare Diyabetik diyare Radyasyon ilişkili diyare Kısa barsak sendromu Graft versus host hastalığı ile ilişkili diyare Diyabetik retinopati

2.9. Akromegali hastalığı kliniği

Akromegali hastalığı GH'un aşırı salınımı sonucu gelişen, sinsi başlangıçlı ve yavaş ilerleyen klinik bir sendromdur. Semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süre genellikle 12 yıla kadar uzar. Hastalığın başlangıç zamanını tespit etmek genellikle zordur ve bu hastanın eski resimlerine bakılarak anlaşılabilir. En sık nedeni adenohipofizin somatotrop adenomlarıdır. Tanı sırasında hastaların % 75'inde makroadenom (Adenom çapı ≥10 mm) mevcuttur. Bazı vakalarda adenom parasellar ve suprasellar bölgeye yayılım gösterebilir. Ortalama tanı yaşı 40-45 yaşdır. (erkeklerde 40, kadınlarda 45). Irklar arasında ve kadın erkek cinsiyet arasında sıklık bakımından bir fark gösterilmemiştir.

Semptomlar adenomun kitle etkisine bağlı olanlar ve GH/IGF-1 fazlalığına bağlı olanlar olmak üzere 2 grupta değerlendirilebilir. Kitle etkisine bağlı olan semptomlar adenomun boyutu ile ilişkilidir. Başağrısı ve görme alanı defektleri en sık görülen kitle etkisi semptomlarıdır. Görme alanı defektleri optik sinir yolunun basısına bağlıdır. En sık manifestasyonu optik kiazma basısına bağlı gelişen bitemporal hemianopsidir. Kitlenin hipofiz sapına basısı sonucu PRL üzerindeki hipotalamik inhibisyon engellenerek hiperprolaktinemiye ve hiperprolaktinemi belirtilerine yol açabilir. Yine kitlenin normal hipofiz dokusuna basısı sonucu sıklıkla gonadotropinler olmak üzere hipofizer hormon eksikliklerine yol açabilir [35]. Akromegalik kadınlarda menstrüel disfonksiyon, galaktore, sıcak basması ve vajinal atrofi görülebilir. Erkeklerde ise erektil disfonksiyon, libido kaybı, testiküler atrofi görülebilir. GH/IGF-1 artışına bağlı gelişen semptomlar ise yumuşak doku büyümesi, yüzük, ayakkabı ve eldiven numarasında artış, aşırı terleme, yüzde ve burunda kabalaşma, alt çenenin öne çıkıklığı (alt çene protrüzyonu veya prognatizm), büyük dil ve buna bağlı konuşma bozuklukları ve eklem ağrıları şeklinde gelişebilir. Tüm bu etkilenimler sonucu halsizlik ve yorgunluk çok sık bir semptom olarak karşımıza çıkar [22, 36].

Akromegali hastalarında tipik yüz görünümü (frontal belirginleşme, büyük ve kaba burun, makroglossi, prognatizm, dişlerin arasının açılması) vardır. Kadınlarda hafif hirşutizm olabilir. Ciltleri yağlı ve kalın olup skin tag'lar (akrokordon veya yumuşak fibrom) bulunabilir [36]. Sesleri boğuktur.

Sinovyal hipertrofi ve kartilajda büyüme olur ve diz, ayak bilekleri, kalçalar, vertebra ve diğer eklem bölgelerinde hipertrofik osteoartropati gelişir. Eklem ağrıları, eklem sertliği,

krepitasyon, effüzyon, sırt ağrısı sık görülen bulgulardır [37]. Karpal tünel sendromuna bağlı ellerde paresteziler % 20 oranında görülebilir. Genellikle bilateraldir. Hastalarda kas güçsüzlüğüne yol açan simetrik sensorimotor periferal nöropatiler gelişebilir. GH ve IGF-1 fazlalığı artiküler kondrositlerde proliferasyon ve matrix üretiminde artışa yol açar. Bu da erken dönemde eklem kartilajında ve eklem aralığında genişleme ile sonuçlanır. GH ayrıca bağ dokuda, periartiküler yapılarda büyümeye yol açarak ligamentöz laksisite ve eklem insitabilitesine neden olmaktadır. Zamanla ilerleyici kartilaj kaybı gelişmesi ve alttaki kemik dokunun turnoverındaki artış sonucu subkondral kist formasyonlarının oluşması neticesinde eklem aralığı daralır ve dejeneratif eklem hastalığının tipik radyolojik görünümü ortaya çıkar. Kifoskolyoz % 20 hastada görülür. Temporomandibüler ağrı ve maloklüzyonun hastaların üçte birinde görüldüğü rapor edilmiştir. Akromegalik rozary diye adlandırılan kostokondral bileşkede gelişen palpable genişlemeler gözlenebilir. Osteoartrit bu hastalarda mortalitede etkili olmamakla birlikte yaşam kalitesini azaltan önemli bir sorundur.

Akromegalik hastalarda artan GH nedeniyle kemik turnoverının arttığı histopatolojik ve biyokimyasal çalışmalarla gösterilmiştir. Eskiden akromegalinin vertebral kırıklar ve osteoporozla direkt ilişkili olduğu düşünülürken son yapılan çalışmalar bunu destekler nitelikte gözükmemektedir. Ancak bu sonuçların, KMD (kemik mineral dansitometresi) ölçüm yeri, hastalık aktivitesi ve süresi ve en önemlisi de hipogonadizmin eşlik etme durumu gibi birçok faktörden etkilenebileceği de göz ardı edilmemesi gereken bir durumdur. Ögonadal akromegalik hastalarda ön kol, vertebra ve kalça KMD ölçümleri hem kontrol grubu hem de hipogonadal akromegaliklere göre azalmamış bazı çalışmalarda da artmış bulunmuştur [38]. Hipogonadal akromegaliklerde ise KMD ölçümleri hep kontrol grubundan düşük bulunmuştur. Aktif akromegalisi olan hastalarda vertebral kırıklar kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla bulunmuş ancak kırık ciddiyetinin kontrol grubundan daha az ciddi olduğu gözlemlenmiştir. Bu paradoks, GH fazlalığının kemik minerali üzerindeki anabolik etkisi yanında kemik kalitesindeki azalmaya yol açmasıyla açıklanmaktadır [39].

Hiperinsülinizm, insülin rezistansı, aşikar diyabet (%10-15), bozulmuş glukoz toleransı (%50), hipertrigliseridemi, hiperfosfatemi (%70) (IGF-1'in renal fosfor reabsorbsiyonunu artırmasına bağlıdır ancak 5.5 mg/dl'yi pek geçmez) ve hiperkalsemi- hiperkalsiüri görülebilir (GH fazlalığı ve vitamin D metabolizmasının değişmesine bağlı) [40]. Tiroidde diffüz veya nodüler büyüme olabilir. Yaklaşık %90'ında tiroid bezinin ya diffüz palpable veya

multinodüler olarak büyüdüğü saptanmıştır. Tiroid dışında kalp, karaciğer, böbrekler, tükrük bezleri ve prostat bezinde de büyüme olur.

Hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyomyopati (diastolik disfonksiyon ve aritmilerle karakterize) gelişebilir. Akromegali hastalarında GH yüksek olduğu dönemde serum fibrinojen konsantrasyonları yüksek bulunmuştur. Kalp yetmezliği hastaların % 3-10'unda gelişir. Aort yetmezliği (%30) ve mitral yetmezlik (5%) gibi kapak bozuklukları da görülebilir [41,42].

Akromegali hastalarının % 30'unda hiperprolaktinemi görülür. Bir kısmında sebep adenomun GH ile birlikte PRL de salgılamasıdır ki bunlarda serum PRL seviyesi genellikle 200 ng/ml'nin üzerinde olur. Bir kısmında da kitlenin hipofiz sapına basıp hipotalamusun PRL üzerindeki inhibitör etkisini engellemesi sonucu hiperprolaktinemi olur ancak bunlarda genelde PRL seviyesi 200 ng/ml'den düşüktür.

Yapılan çok merkezli bir çalışmada akromegali hastalarının % 53'ünde hipogonadizm saptanmıştır [43]. Hipotirodizm ve hipoadrenalizm ise daha az görülmektedir.

Akromegali hastalarında makroglossi, larinks ve farinks yumuşak dokularının büyümesine bağlı obstrüktif uyku apnesi gelişebilir.

Akromegali hastalarında kolon polipleri sıklığı artmıştır. Çoğu çalışmada adenomatöz kolon polipleri ve kolon kanseri riski arttığı ifade edilmekle birlikte [44,45], kanser riskinin artmadığını ifade eden çalışmalar da [46] mevcuttur. Kolon kanseri riskinin artmadığını ifade eden bir çalışmada kolon kanserinden ölüm için relatif riskin arttığı (RR : 3.0) ifade edilmektedir [47]. Diğer kanser türleri için de farklı sonuçlar mevcuttur. Kimi çalışmalar kanser riskinin artığını, kimisi de kanser riskinin artmadığı ancak kanserden ölüm riskinin arttığını ifade etmektedir. Uterus leiomyom görülme sıklığı artmıştır [48].

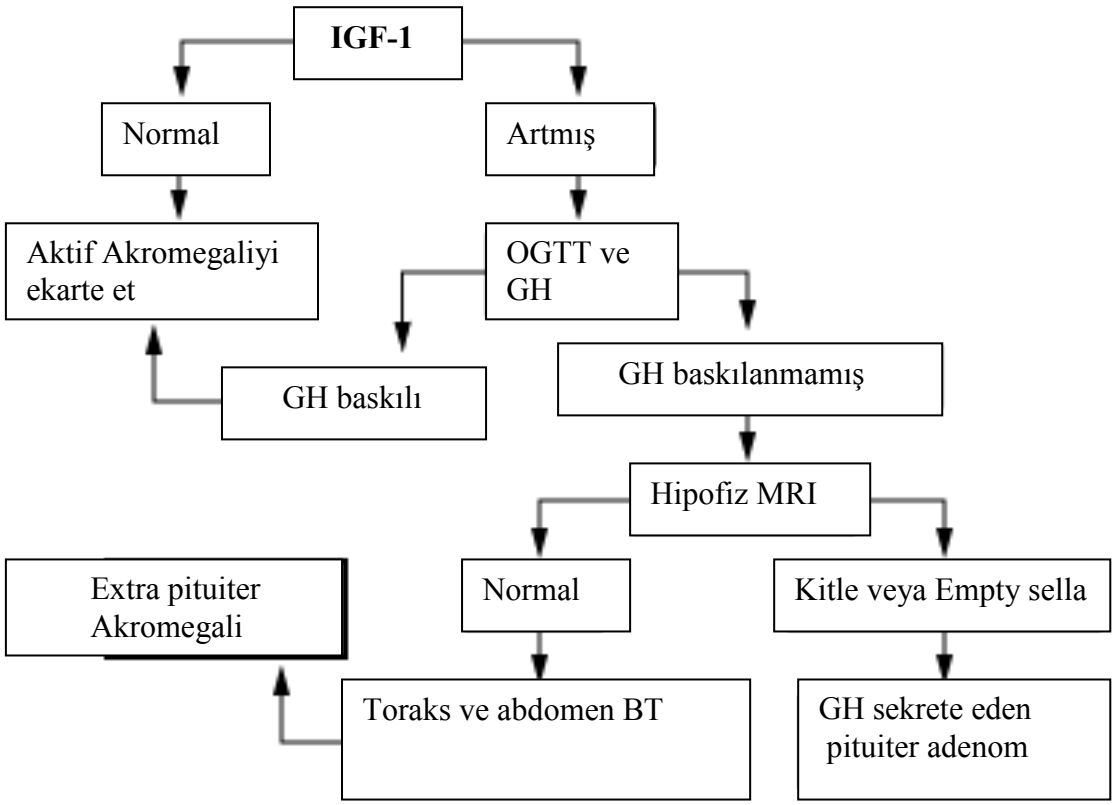
Tümörogenezde düşünülen mekanizma IGF-1'in epitelyal hücrelerde yaptığı proliferasyon etkisi ve peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) azalması şeklindedir.

1970 ile 2005 yılları arasında yapılmış 16 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde akromegalik hastalardaki tüm sebeplere bağlı mortalitenin genel populasyona göre % 72 oranında artmış

olduğu yayınlanmıştır. Akromegalik hastalardaki en sık ölüm sebebi kardiyovasküler hastalıklardır [22].

2.10. Akromegali hastalığının tanısı

Klinik olarak akromegaliden şüphelenilen bir hastada bir sonraki adım klinik tanıyı doğrulamak için biyokimyasal testler yapmak ve eğer biyokimyasal olarak da tanı doğrulanırsa aşırı GH sekresyonunun sebebini belirlemek için radyolojik testler yapmaktır (Şekil 2.13).



Şekil 2.13: Akromegali tanısı için algoritma [22]

Serum IGF-1 konsantrasyonu ölçümü: Hemen tüm akromegalik hastalarda serum IGF-1 konsantrasyonu artar. IGF-1 yüksekliği olmayan akromegali çok nadirdir bu nedenle IGF-1 akromegalide ideal bir tarama testidir [49]. Önemli bir özelliği de serum GH düzeyi gibi gün içinde pulsatil bir değişim göstermemesidir. Ancak bilinmesi gereken önemli bir nokta ise IGF-1 düzeyinin yaşa göre değişkenlik göstermesidir. Serum IGF-1 seviyesi doğumla birlikte

20-60 ng/mL gibi çok düşük konsantrasyonlardan 7 kat artış gösterir ve pubertede pik düzeylerine ulaşır. İkinci dekadda hızla düşer ve 20 yaşında pubertedeki pik değerinin % 40-50'si seviyesindedir. 60 yaşına kadar yavaş yavaş düşerek 20'li yaşlardaki değerlerin % 50'sine iner. IGF-1 genindeki polimorfizmler normal populasyonlardaki IGF-1 konsantrasyonunun varyasyonunu açıklamaktadır. Bir diğer faktör de ölçüm yapılan IGF-1 kitinin özelliğidir. Tablo 2.9 ve 2.10'da toplam 2041 denekten oluşan Türk toplumunda IRMA (Immunoradiometric assay) yöntemiyle ve IGF-1 IRMA A15729 Immunotech® kiti kullanılarak ölçülmüş IGF-1 değerlerinin yaş ve cinsiyete göre referans değerleri görülmektedir.

Tablo 2.9: Türk Toplumundaki Persentillere Göre Serum IGF-1 Referans Değerleri [Immunoradiometric assay (IRMA) yöntemi ile]

Yaşa göre serum IGF-1 Persentilleri (Erkek)										
Yaş	**3**	**5**	**10**	**25**	**50**	**75**	**85**	**90**	**95**	**97**
18-24	**97,68**	**118,93**	**153,38**	**218,23**	**288,36**	**366,25**	**409,7**	**439,73**	**485,1**	**515,09**
25-29	**63,53**	**80,51**	**108,96**	**164,97**	**228,24**	**301,06**	**342,64**	**371,73**	**416,19**	**445,89**
30-35	**48,19**	**62,08**	**86,1**	**135,53**	**193,96**	**263,83**	**304,77**	**333,81**	**378,76**	**409,16**
36-39	**42,74**	**54,85**	**76,25**	**121,69**	**177,38**	**246,16**	**287,39**	**317**	**363,37**	**395,07**
40-45	**40,2**	**51,25**	**71,01**	**113,87**	**167,77**	**235,99**	**277,6**	**307,78**	**355,48**	**388,38**
46-49	**38,32**	**48,53**	**66,94**	**107,57**	**159,74**	**227,16**	**268,91**	**299,45**	**348,13**	**381,98**
50-55	**36,65**	**46,12**	**63,33**	**101,85**	**152,29**	**218,73**	**260,48**	**291,27**	**340,77**	**375,44**
56-59	**34,85**	**43,62**	**59,67**	**96,11**	**144,73**	**210,04**	**251,69**	**282,67**	**332,89**	**368,36**
60-65	**32,48**	**40,5**	**55,28**	**89,37**	**135,78**	**199,5**	**240,8**	**271,82**	**322,58**	**358,76**
66-69	**38,93**	**36,02**	**49,24**	**80,28**	**123,57**	**184,50**	**224,74**	**255,30**	**305,87**	**342,29**
≥70	**24,34**	**30,37**	**41,74**	**68,98**	**108,01**	**164,46**	**202,54**	**231,80**	**280,81**	**316,51**

Yaşa göre serum IGF-1 Persentilleri (Kadın)										
Yaş	**3**	**5**	**10**	**25**	**50**	**75**	**85**	**90**	**95**	**97**
18-24	**49,57**	**72,07**	**109,14**	**176,06**	**255,93**	**340,37**	**387,27**	**419,61**	**468,32**	**500,43**
25-29	**45,76**	**63,5**	**93,58**	**150,06**	**220,34**	**297,26**	**340,97**	**371,45**	**417,89**	**448,82**
30-35	**42,84**	**57,11**	**81,9**	**130,27**	**193,17**	**264,79**	**306,57**	**336,13**	**381,77**	**412,54**
36-39	**41,04**	**53,13**	**74,57**	**117,86**	**176,63**	**246,34**	**288,17**	**318,24**	**365,36**	**397,59**
40-45	**38,04**	**48,41**	**67,13**	**106,11**	**161,23**	**229,33**	**271,41**	**302,14**	**351,06**	**385,03**
46-49	**33,88**	**42,7**	**58,88**	**93,61**	**144,75**	**210,58**	**252,49**	**283,63**	**334,05**	**369,61**
50-55	**29,92**	**37,48**	**51,53**	**82,51**	**129,82**	**193,14**	**234,62**	**265,96**	**317,56**	**354,53**
56-59	**27,10**	**33,8**	**46,39**	**74,68**	**119,15**	**180,57**	**221,78**	**253,37**	**306,11**	**344,42**
60-65	**24,91**	**30,97**	**42,45**	**68,67**	**110,83**	**170,63**	**211,57**	**243,34**	**297,04**	**336,53**
66-69	**23,11**	**28,66**	**39,24**	**63,72**	**103,89**	**162,17**	**202,80**	**234,66**	**289,13**	**329,61**
≥70	**21,62**	**26,76**	**36,61**	**59,64**	**98,07**	**154,94**	**195,23**	**227,13**	**282,22**	**323,58**

Serum GH konsantrasyonu ölçümü: GH, gün içinde pulsatil bir salınım paterni göstermekte ve yemek, egzersiz, stres, uyku gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Bu nedenle random serum GH ölçümü bize doğru fikir vermez. Akromegali tanısında kullanılan en spesifik dinamik test oral glukoz tolerans testi sırasında GH ölçümüdür. Bu testte hastaya 75 g. oral

glukoz içirilir ve 0-30-60-90-120. dakikalarda glukoz ve GH düzeyleri için kan alınır ve test sırasındaki en düşük GH (nadir GH) (GHn) değeri araştırılır. Normal insanlarda 75 g. oral glukoz verilmesini takiben RIA (radioimmunoassay) yöntemiyle ölçülen en düşük serum GH düzeyi 1 ng/mL'nin altında saptanır. Akromegalik hastaların % 85'inde ise glukoz sonrası GH değerleri 2 ng/ml'nin üzerinde saptanır. IRMA (Immunoradiometric assay) veya ICMA (Immunochemiluminescent) yöntemleri gibi daha sensitif yöntemlerle bakılan en düşük GH düzeyi ise normal insanlarda 0.3 ng/mL'nin altında saptanırken, 0.3 ng/ml'nin üzerinde saptanan durumlarda akromegali tanısı konulabilir [50,51].
Daha nadir gereken başka dinamik testler de vardır. 500 Mcg TRH (tirotiropin salıverici hormon) IV verildikten sonra ölçülen GH düzeyi akromegalik hastaların yarısında % 50 veya daha fazla oranda yükselir ve 20-30.dakikalarda pik yaparken normal insanlarda yükselme saptanmaz. [52].

Bir diğer dinamik test ise 500 mg oral L–dopa ile yapılan ölçümdür. Akromegalik hastaların yarısında L-dopa sonrası % 50 veya daha fazla düşerken, normal insanlarda L-dopa sonrasında GH konsantrasyonunda artma saptanır [53].

Serum IGFBP-3 (IGF bağlayıcı protein-3) konsantrasyonu ölçümü: Akromegalik hastalarda GH fazlalığına bağlı IGF-1 gibi IGFBP-3 düzeyi de artmaktadır ancak normal insanlarda da yüksek olabilmesi, bu testin kullanılabilirliğini azaltmıştır.

Aşırı GH salınımının kaynağının tespiti: GH aşırı salınımı biyokimyasal testlerle konfirme edildikten sonra yapılması gereken hipofiz MRI (manyetik rezonans incelemesi) dır. Çünkü daha önce de bahsedildiği üzere akromegalinin % 95'den fazlasının nedeni somatotrop adenomdur. MRI ile 2 mm'ye kadar olan hipofizyal kitleler saptanabilir. Saptanan somatotrop adenomların % 75'i makroadenom (çapı ≥10 mm)'dur.

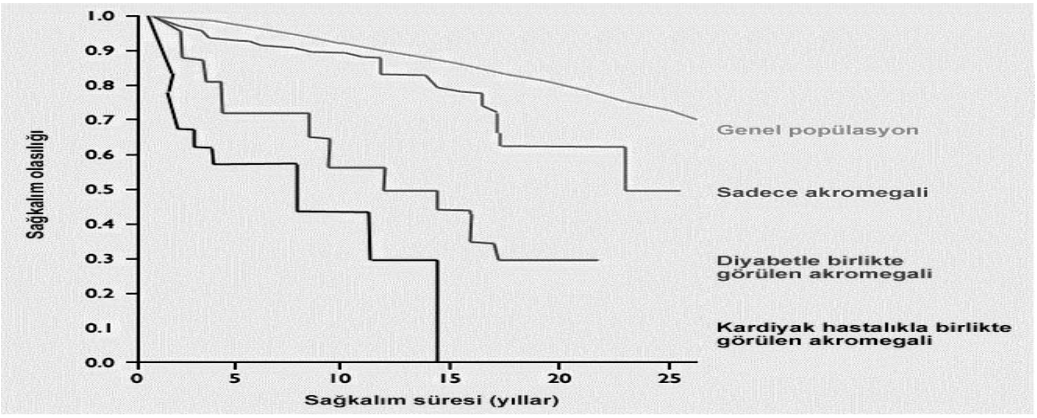
Hipofizyal bir patoloji saptanmadığı zaman akromegalinin diğer nadir sebeplerini araştırmak gerekir. Bu amaçla hipatolomik lezyonları gösterebilmek için o bölgenin MRI görüntülemesi, burada da bir patoloji saptanmazsa toraks görüntülemesi ve gerekirse kateterizasyon ile GH ve GHRH örneklemesi yapılabilir.

Ektopik GHRH salınımı akromegali vakalarının % 0.5'ini oluşturur. Bu durumda yapılması gereken serum GHRH düzeyinin ölçülmesidir.

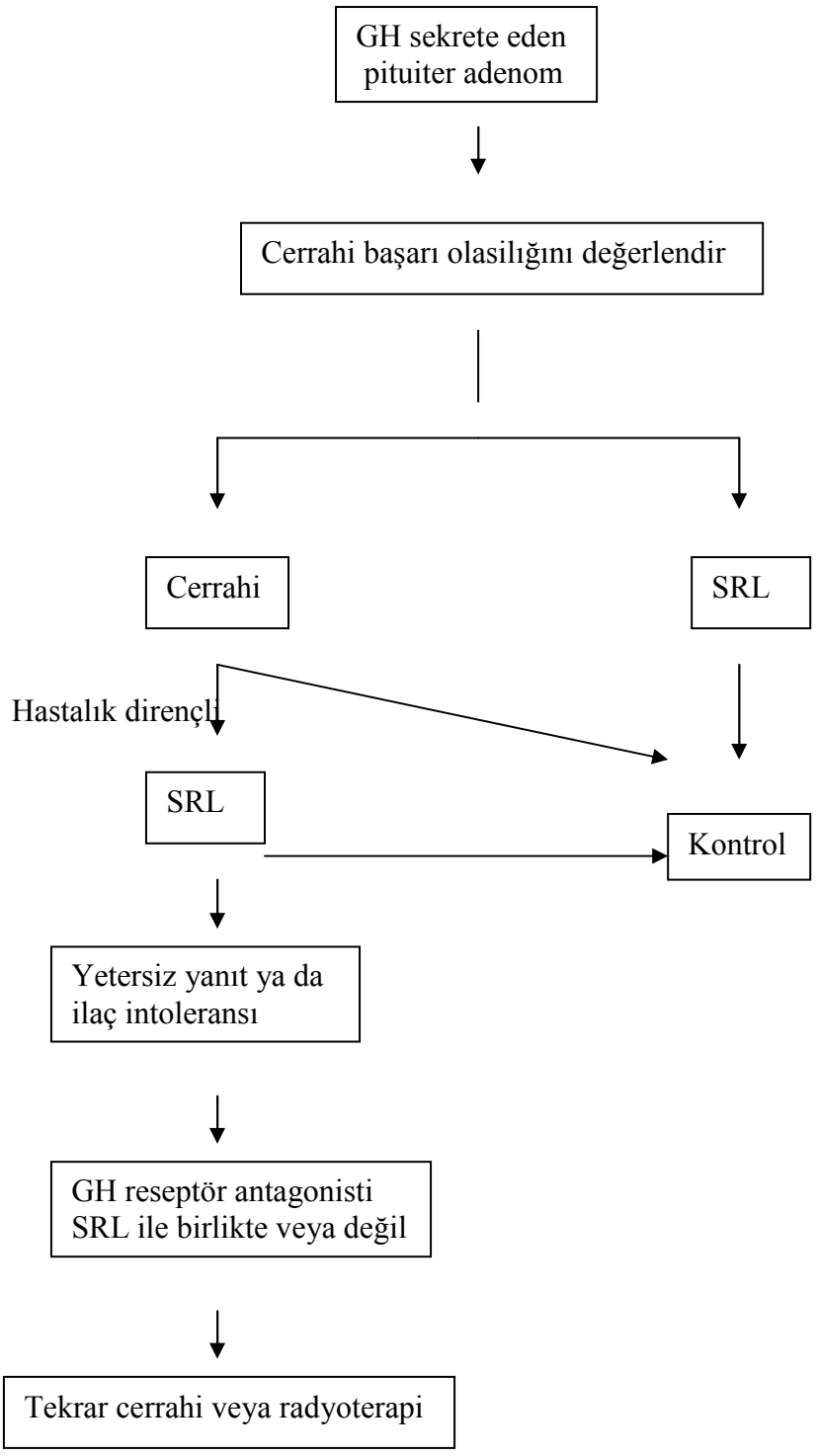
2.11. Akromegali Hastalığının Tedavisi

Akromegali hastalığı, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olması nedeniyle mutlaka tedavi edilmesi gereken bir durumdur (Şekil 2.14). En önemli mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklar olarak gözlenmiştir. Tedavi seçenekleri; cerrahi, medikal ve radyoterapi olmak üzere 3 başlık altında değerlendirilebilir. Tedavi yaklaşımı özetle şekil 2.15'de gösterilmiştir.

Akromegali hastalığında tedavi hedefleri, serum IGF-1 düzeyini yaş ve cinsiyete göre normal referans aralığına düşürmek ve glukoz yüklemesi sonrası IRMA (Immunoradiometric) veya ICMA (Immunochemiluminescent) yöntemiyle ölçülen GH konsantrasyonunu 1 ng/mL'nin (1 Mcg/L) altına düşürmek ve semptomları kontrol altına almaktır. IGF-1 kriteri daha uygun bir kriter olarak değerlendirilebilir. Çünkü bazı vakalarda klinik olarak aktif hastalık olup IGF-1 yüksek bulunmasına rağmen, GH konsantrasyonu 1 ng/ml'nin altına baskılanabilmektedir [51,54].



Şekil 2.14: Akromegali-mortalite ilişkisi [55]



Şekil 2.15: Pituiter Adenoma bağlı Akromegalide Tedavi Algoritması [22]

GH hiperekresyonu etkili bir şekilde kontrol altına alıp serum GH ve IGF-1 konsantrasyonları normal değerlerine çekilebilen hastalarda yaşam beklentisi normal populasyona benzer hale gelir, karakteristik yumuşak doku büyümesi ve ilişkili semptomlar kademeli olarak geriler ve

diabetes mellitus gibi metabolik anormallikler düzelir. IGF-1 seviyesi normale dönse de kemik ve eklem değişiklikleri genellikle geriye dönmez. 118 hastayı içeren bir çalışmada hastaların hayat kalitesini etkilemese de % 77'sinde eklem semptomlarının devam ettiği rapor edilmiştir [37].

Akromegali tanısı olan tüm hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak düşünülüp değerlendirilmesi gereken cerrahi tedavidir.

2.11.1. Cerrahi Tedavi

Sella tursikaya yapılan ilk cerrahi yaklaşımlarda transkranial yol denenmiştir ancak transkranial yaklaşımın yüksek mortaliteli sonuçları cerrahları güvenli, alternatif ekstrakranial yolları araştırmaya yöneltmiştir.

Hipofiz tümörü için ilk transsfenoidal girişim Avusturya Innsburg'ta 16 Mart 1907'de Schloffer tarafından superiolateral nazoetmoidal yaklaşımla yapılmıştır. Günümüzde sella tursikaya yapılan tüm yaklaşımlar birkaç özel durum dışında inferior nazal yaklaşımla yapılır.

Akromegali hastalığında selektif transsfenoidal cerrahi rezeksiyon, küçük somatotrop adenomu olan hastalarda, büyük ancak rezektabl adenomlarda, büyük ancak görme problemi yaratan adenomlarda, cerrahi olarak tamamen çıkarılabilme şansı olmamasına rağmen yeterli miktarda tümör çıkarıldığında takipte verilecek adjuvan medikal tedavinin etkinliğinin artacağı durumlarda tercih edilen bir tedavi yöntemidir.

Cerrahi tedavi başarısını etkileyen bazı prognostik faktörler vardır. Tümörün boyutu (küçük non invazif tümör olması başarı şansını artırır), bazal GH düzeyinin küçük olması (<45 ng/mL olması sonuçları olumlu etkiler.) ve deneyimli bir hipofiz cerrahının olmasıdır.

Deneyimli hipofiz cerrahı diyebilmek için daha önce 100'den fazla hipofiz cerrahisi yapmış olması, yılda 20'den fazla hipofiz cerrahisi yapıyor olması ve endokrinolog, nöropatolog ve radyasyon onkoloğunun olduğu multidisipliner bir takım içinde yer alıyor olması gerekmektedir [49].

Mikroadenomlarda, tecrübeli hipofiz cerrahları tarafından yapılan cerrahilerde, cerrahi sonrası GH'un normale düşmesi ve diğer pituiter fonksiyonların korunması % 80-90 oranında sağlanabilmektedir. Makroadenomu olan hastalarda ise başarı şansı daha düşüktür (<%50) [22,56].

Postoperatif analiz üç aşamalıdır; [57]
1) Erken postoperatif sonuçlar (cerrahi sonrası 1-3gün içinde)
2) Kısa dönem (cerrahi sonrası 1-12 ay içinde)
3) Uzun dönem (cerrahinin 12. ayından sonra)

Cerrahi sonrası GH değeri 1-2 saat içinde ve IGF-1 değeri 7-10 gün içinde düşer. Ancak IGF-1'in birkaç ay daha yüksek kaldığı vakalar da mevcuttur. Cerrahi sonrası birkaç gün içinde hızlı bir diürez başlar, yumuşak doku şişliği ve hiperglisemi belirgin olarak azalır. Varsa görme problemi düzelir ve başağrıları azalır.

OGTT ile GH düzeyi ölçümünün operasyon sonrası 1. haftada yapılması, IGF-1 ölçümünün ise operasyon sonrası 3. ayda yapılması önerilmektedir [58].

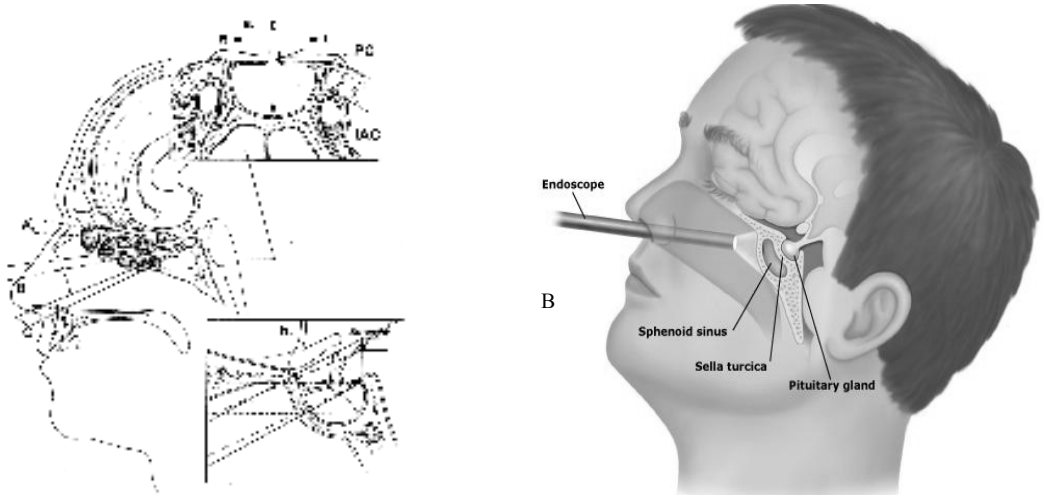
Eskiden cerrahi kür için biyokimyasal kriter olarak post operatif bazal serum GH konsantrasyonunun 5 ng/ml'nin altında olması kabul ediliyordu ancak günümüzde serum IGF-1'in yaş ve cinsiyete göre normal aralığa düşmesi ve IRMA (Immunoradiometric assay) veya ICMA (Immunochemiluminescent) yöntemleri ile ölçülen post-glukoz GH konsantrasyonunun 1 ng/mL'nin altına düşmesi kabul edilmektedir.

Başarılı kabul edilen cerrahi sonrası (normal IGF-1 ve normal post-glukoz GH) hastaların ortalama % 3-10'unda izleyen yıllarda muhtemel inkomplet adenom rezeksiyonuna bağlı rekürrens gelişir.

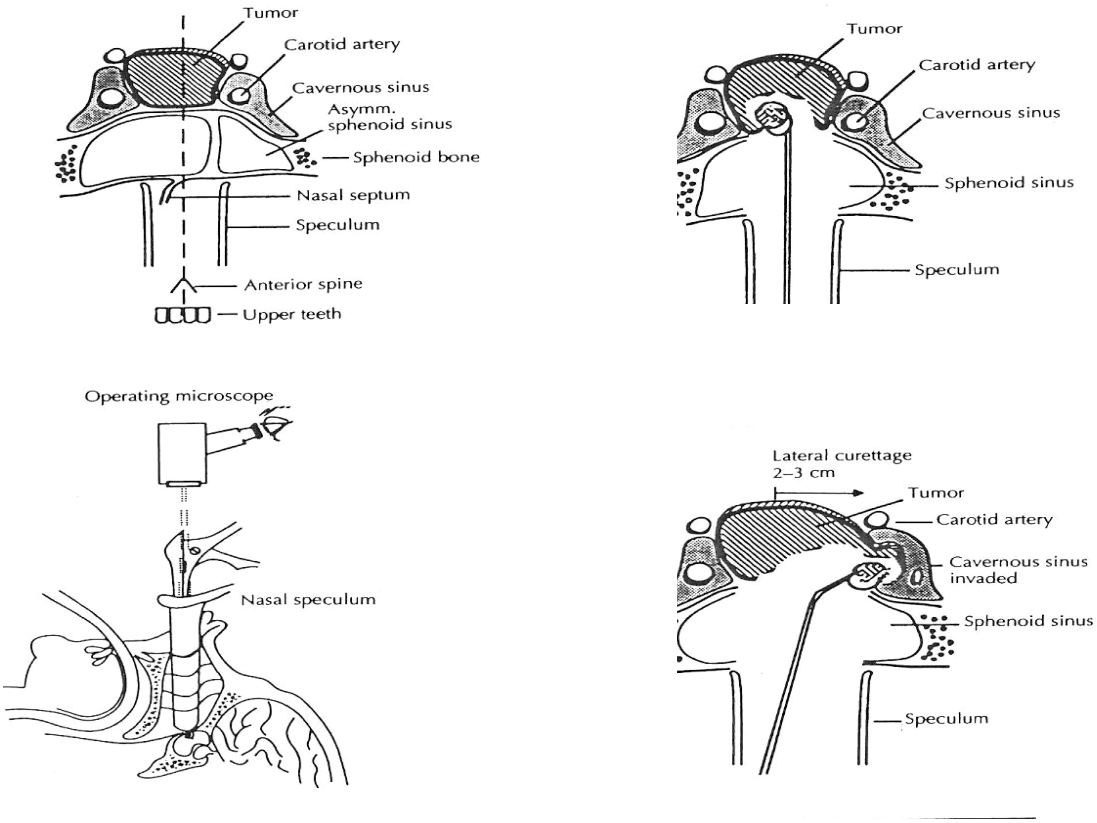
Deneyimli hipofiz cerrahı tarafından yapılan cerrahilerde geniş invazif adenomlarda mortalite oranı % 1 olarak bildirilmektedir. Daha küçük adenomlarda ise mortalite oranı ihmal edilebilir. Bir veya daha fazla pitüiter hormon eksikliği gelişme ihtimali de % 0-2 olarak kabul edilir. Santral DI'un (diabetes insipitus) %2, BOS rinoresinin %2 ve menenjitin %2 oranında geliştiği bildirilmektedir. Bu verilen oranlar deneyimsiz cerrahlar tarafından yapılan operasyonlarda daha yüksek olur [59].

Teknolojideki ilerlemelerle klasik transsfenoidal operasyonda endoskopik mikronörocerrahi, üç boyutlu computer-assisted neuronavigation, renkli doppler ultrasonografi ve intraoperatif MRI kullanımıyla mortalite ve morbidite oranları büyük oranda azaltılmaya çalışılmaktadır.

Transsffenoidal cerrahi yaklaşım; tekniğin kolaylığı, morbidite ve mortalite oranının azolması, araknoid dışı bir yaklaşım olması, skatris bırakmaması, beyin retraksiyonunun olmaması, hastanın erken mobilizasyonu ve hastanede kalış süresini kısalması ile günümüzde hipofiz adenomlarının cerrahi tedavisinde en seçkin popüler yaklaşım olmuştur (Şekil 2.16 ve 2.17).



Şekil 2.16: Sella tursikaya transsefenoidal yaklaşımlar
(A: transetmoidal B:transnazal-transsfenoidal C: sublabial transsfenoidal
a: sellanın koronal görüntüsü; ICA: internal karotid arter, PC: posteriorklinoid.
b: sellanın sagital görüntüsü)



Şekil 2.17: Transnazal transsfenoidal (TN/TS) yolla hipofiz adenomektomisi tekniği şematik çizimi

Debulking: Hacim küçültücü cerrahi:

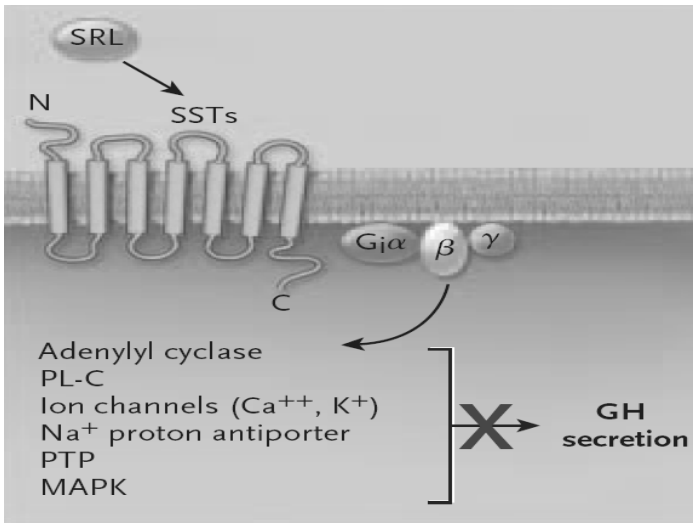
Amaç**,** gross-total veya subtotal tümör eksizyonu ile GH düzeyini düşürmektir. Postoperatif somatostatin analoglarına daha iyi yanıt alınmasını sağlar. Cerrahi olarak >%75 tümör çıkarılmasının postoperatif somatostatin analogları ile yapılan tedavi başarısını arttırdığını ifade edilmektedir.

2.11.2. Tıbbi Tedavi

Tıbbi tedavi esas olarak tek başına cerrahi tedavi ile serum GH ve IGF-1'in normal değerlere düşürülemediği hastalarda kullanılır (adjuvan tedavi olarak). Ancak cerrahi riskin kabul edilemediği hastalarda, cerrahiyi reddeden hastalarda ve cerrahiye uygun olmayan adenomu olan hastalarda primer tedavi olarak tıbbi tedavi kullanılabilir.

Somatostatin analogları

Oktreotid ve Lanreotid sentetik somatostatin analoglarıdır ve daha güçlü olmaları ve yarı ömürlerinin daha uzun olması nedeniyle akromegalik hastalarda doğal somatostatinden daha etkili biçimde GH sekresyonunu inhibe edici potansiyelleri vardır. Etkilerini somatostatin reseptörlerine (SSTR) bağlanarak gerçekleştirirler (Şekil 2.18). SSTR 2 ve 5'e selektiftirler (GH salgılayan hipofiz tümörlerinin %96'sı SSTR-2; % 86'sı SSTR-5 eksprese eder). Tekrarlayan uygulamalar reseptörlerde desensitizasyona veya etki azalmasına yol açmaz.



Şekil 2.18: Somatostatin analoglarının etki mekanizması
(SRL: Somatostatin reseptor ligand, SSTs: Somatostatin reseptörleri)

Oktreotid'in hem kısa hem uzun etkili formları, Lanreotid'in de uzun etkili formları bulunmaktadır.

Oktreotid'in kısa etkili formu her 8 saatte bir 100 Mcg sk. (subkutan) enjeksiyon şeklinde başlanır ve 1-2 ay içinde IGF-1 normal değerlere inmezse doz kademeli olarak artırılarak maksimum 500 Mcg , 8 saatte bir dozuna çıkılabilir.
Okterotid'in uzun etkili formu ise ayda bir ım (intramüsküler) olarak uygulanır. 20 mg/ay dozunda başlanır ve 2 ay içinde IGF-1 normal değerine düşürülemezse önce 30 mg/ay sonra da 40 mg/ay dozuna kadar artırılabilir.

Lanreotid'in uzun etkili formunun ım(intramüsküler) uygulanan preparatları her 7-14 günde bir 30 mg şeklinde uygulanır.

Lanreotid'in uzun etkili formunun derin sk.(subkutan) uygulanan preparatı ise ayda bir 60-120 mg şeklinde uygulanır.

Somatostatin analoglarının etkinliği, serum GH ve IGF-1 konsantrasyonlarının normalize edilmesi, adenom boyutunun küçülmesi ve yumuşak doku şişliğine bağlı gelişen bulguların düzelmesi değerlendirilerek belirlenir.

Çeşitli yayınlar incelendiğinde somatostatin analogları ile IGF-1 normalizasyonunun % 40-75 oranında sağlandığı görülmektedir. Somatostatin analogları ile insülin duyarlılığı artar ve diabetiklerde insülin gereksinimi azalır. Sol ventrikül kitlesi azalıp sol ventrikül fonksiyonları düzelir ve uyku apnesi azalır. Adenom boyutlarında azalma sağlanır.

Oktreotid ve Lanreotid'in uzun etkili formlarının biyokimyasal ve semptomatik kontrol açısından farkı olmadığı görülmüştür [60].

Primer tedavide somatostatin analogları

Cerrahi riskin kabul edilemediği riskli hastalarda, cerrahiyi reddeden hastalarda , cerrahi için uygun olmayan adenomu olan hastalarda, daha sonra yapılması planlanan cerrahi öncesinde tümör boyutu küçültülmek istenen hastalarda (ki bu ameliyat sonucunu iyileştirmektedir) ve metabolik açıdan stabil olmayan hastalarda cerrahiye hazırlık aşamasında primer tedavi olarak somatostatin analogları kullanılabilir.

2005'de yayınlanmış bir çalışmada daha önce cerrahi, radyoterapi vs almamış akromegalik hastalarda primer tedavi olarak uygulanan somatostatin analogları ile hastaların % 37'sinde tümör boyutunda küçülme saptanmıştır. (ortalama tümör çapı küçülmesi %19) [61].

2006'da yayınlanmış bir başka çalışmada da yine somatostatin analogları ile yapılan primer tedavi ile hastaların % 45'inde IGF-1 normalizasyonu ve % 44'ünde de tümör boyutunda % 50'den fazla küçülme saptanmıştır [62].

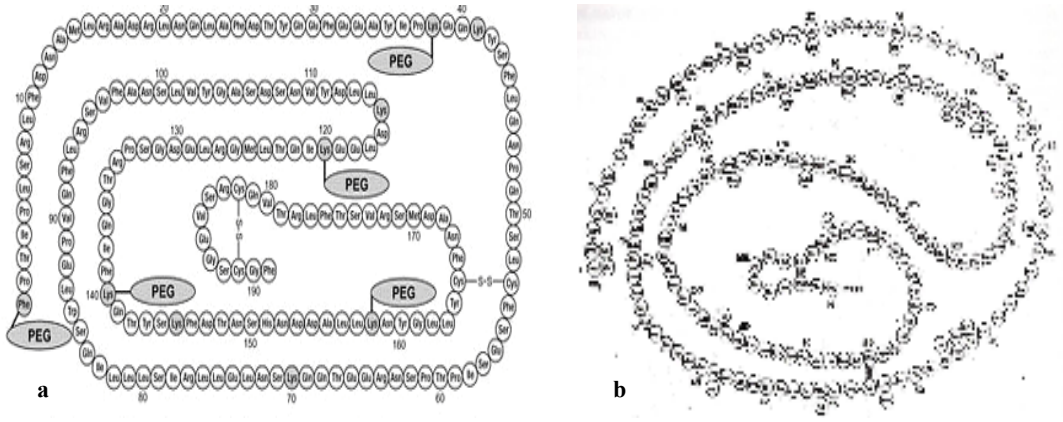
Somatostatin analoglarının yan etkileri

Tedavi başlangıcında ilk birkaç haftada hastaların 1/3'ünde bulantı, karın ağrısı, ishal, yağ malabsorbsiyonu gibi yan etkiler gelişebilir ancak bir iki ay içinde bu şikayetler geçer. İnsülin salınımının geçici azalmasına bağlı hafif glukoz intoleransı gelişebilir.

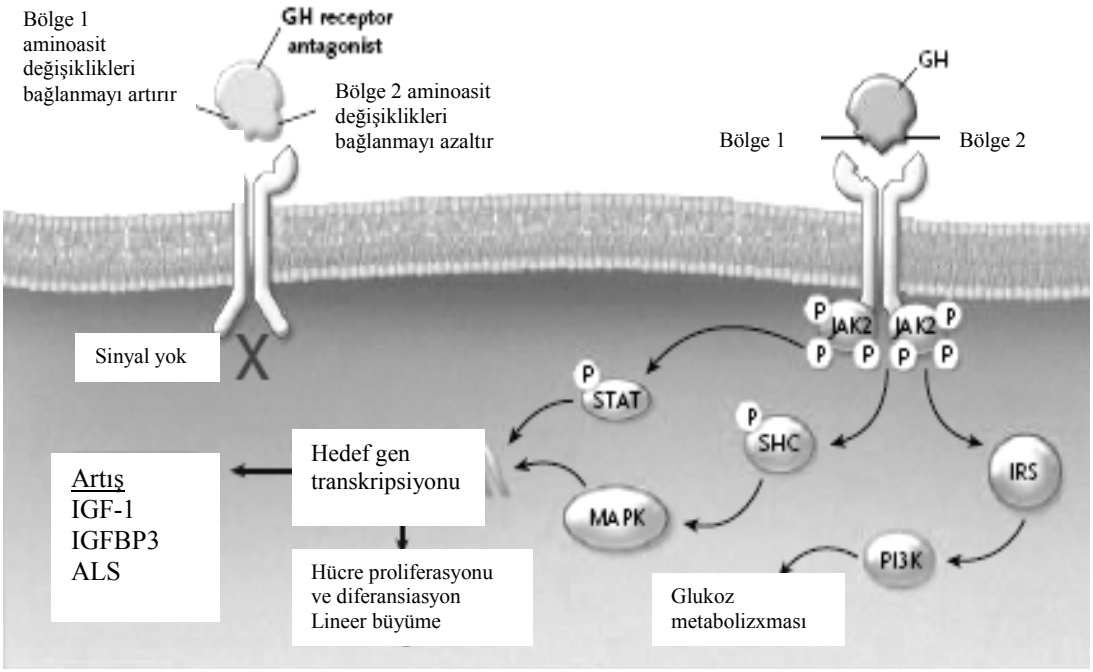
Postprandial safra kesesi kasılmasını azaltıp kese boşalmasını geciktirdiklerinden dolayı hastaların % 25'inde tedavinin ilk 18 ayı içinde safra kesesinde asemptomatik kolesterol taşları ya da çamuru gelişebilmektedir.

GH Reseptör Antagonisti

Pegvisomant, diğer tedavilere yanıt vermeyen akromegali tedavisinde kullanılan GH reseptör antagonistidir. Çeşitli bölgelerine polietilen glikol polimerleri takılmış mutant bir GH molekülüdür. Bu polietilen glikol polimerleri molekülün yarı ömrünü de uzatır ve yarı ömrü 6 gündür (Şekil 2.19). GH reseptörünün 2 bölgesinden birine bağlanma afinitesi yüksek, diğerine ise düşüktür böylece GH reseptörüne yüksek afinite ile bağlanarak hem doğal GH'un bu reseptöre bağlanmasını engeller hem de reseptörde aktivasyona yol açmaz. Böylece GH – reseptör etkileşimi olmaz ve sinyal iletimi önlenmiş olur [63] (Şekil 2.20).



Şekil 2.19: a: Pegvisomant molekül yapısı b: Doğal GH molekül yapısı



Şekil 2.20: Pegvisomant etki mekanizması

Pegvisomant günlük sk (subkutan) enjeksiyonla kullanılır. Başalngıç dozu 10 mg'dır. Serum IGF-1 konsantrasyonu 4-6 haftada bir ölçülerek IGF-1 normal aralığı hedefine ulaşılana kadar doz ayarlaması yapılıp her seferinde 5 mg artırılmak üzere maksimum 30 mg/gün dozuna çıkılabilir. Serum GH düzeyi pegvisomant tedavi etkinliğinin takibinde kullanılmaz.
112 hasta ile yapılan 12 haftalık bir çalışmada 10-15 ve 20 mg/gün dozlarında uygulanan pegvisomant tedavisi ile doza bağlı olarak hastaların % 90'nından fazlasında IGF-1 'de düşme ve klinik semptomlarda gerileme tespit edilmiştir [64].

Aylık somatostatin analoğu ile birlikte haftalık pegvisomant tedavisi (ortalama pegvisomant dozu 60 mg/hafta) verilen hastalarda IGF-1 normalizasyonu sağlanmıştır ancak % 38 oranında karaciğer enzim yüksekliği gelişmiştir [65].

Pegvisomant tedavisi GH sekresyonunu inhibe etmeyip, serum GH seviyesinde ortalama 12.5 mcg/L artışa yol açabilmesi nedeniyle adenom boyutlarında artışa ve buna bağlı olarak görme defektine yol açabilmektedir. Bu nedenle bu tedavi verilen hastalarda en az yılda bir hipofiz MRI ile adenom boyutlarının takibi önerilmektedir.

Pegvisomant yan etkileri

Adenom boyutlarında büyümeye yol açabilmesinin yanında % 20 hastada karaciğer enzim yüksekliğine yol açabildiği ve izole bazı vakalarda hepatit geliştiği bildirilmiştir. Bu nedenle bu tedavinin, bazal karaciğer enzimleri yüksek hastalara verilmemesi ve tedavi başlanan hastalarda da ilk 6 ay, ayda bir karaciğer fonksiyon testleri ile takip yapılması önerilmektedir.

Sonuç olarak pegvisomant tedavisi; cerrahi tedavi, somatostatin analog tedavisi ve dopaminerjik ajanlara yanıt vermeyen ya da somatostatin analoglarını tolere edemeyen hastalarda IGF-1 yüksek ise (<900 ng/mL) kullanılabilecek bir ajan olarak önerilmektedir [49]. Şekil 2.21'de pegvisomant tedavisi için önerilen tedavi şeması görülmektedir [66].

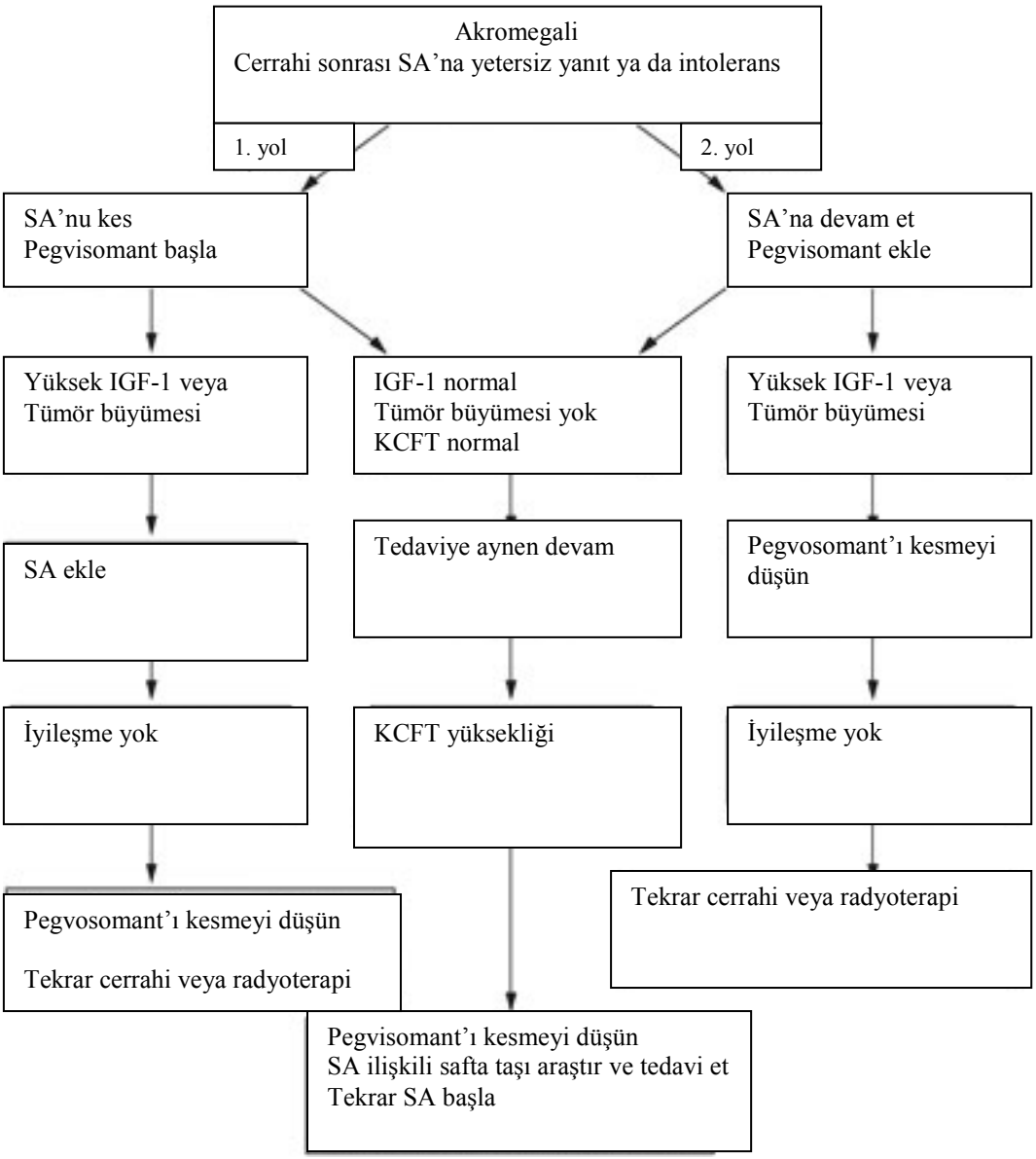
Dopamin agonistleri

Kabergolin, dopamin 2 reseptörüne selektif bir agonisttir. Oral yolla kullanılabilir olması bir avantajdır. En çok hiperprolaktinemi ile ilişkili olan akromegali hastalarında etkilidir. GH ve IGF-1'de minimal düşüş sağladığını gösteren çalışmalar vardır ve tek başına somatostatin analogları ile yeterli yanıt alınamayan IGF-1 hafif yüksek olan hastalarda somatostatin analogları ile birlikte kullanılabileceği ifade edilmektedir. Gastrointestinal sistem şikayetleri ve ortostatik hipotansiyon yan etkileridir. [49]

Tablo 2.11: Akromegali tedavisinde kullanılan ilaçlar (GH: büyüme hormonu, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme fakötrü-1, MRI: Magnetic Resonance Imaging) [49]

	Başlama dozu	Maksimum doz	Yan ekiler	Monitoriazyon	Endikasyon
Oktreotid	50 mcg / 8 saat subkutan	200 mcg / 8 saat	Bulantı Karın ağrısı Safta taşı	GH, IGF-1 USG (safra kesesi)	Somatostatin analoguna cevap veren adenom
Oktreotide LAR	10 mg / 4 hafta intramuskuler	30 mg / 4 hafta	Bulantı Karın ağrısı Safta taşı	GH, IGF-1 USG (safra kesesi)	Somatostatin analoguna cevap veren adenom
Lanreotid	60 mg / 2 hafta intramuskuler	120 mg / hafta	Bulantı Karın ağrısı Safta taşı	GH, IGF-1 USG (safra kesesi)	Somatostatin analoguna cevap veren adenom
Lanreotid autojel	60 mg / 4 hafta intramuskuler	120 mg / 4 hafta	Bulantı Karın ağrısı Safta taşı	GH, IGF-1 USG (safrakesesi)	Somatostatin analoguna cevap veren adenom
Pegvisomant	10 mg / gün subkutan	40 mg / gün	Başağrısı Halsizlik KCFT bozulma	IGF-1 Her yıl MRI ilk 6 ay her ay, sonra 6 ayda bir KCFT	Somatostatin analoguna cevap vermeyen yüksek IGF-1 değerleri
Kabergolin	1 mg / hafta oral	4 mg / hafta	Bulantı Karın ağrısı Başağrısı	GH, IGF-1	GH ve PRL salgılayan adenom

Tablo 2.11'de akromegali hastalığında kullanılan tüm ilaç tedavilerinin başlangıç. Dozu, maksimum dozu, yan etki ve endikasyonları tablo halinde özetlenmiştir.



Şekil 2.21 : Pegvisomant tedavisi için önerilen tedavi seçenekleri (SA:Somatostatin analoğu, KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri, IGF-1 : İnsülin benzeri büyüme faktörü-1) [66]

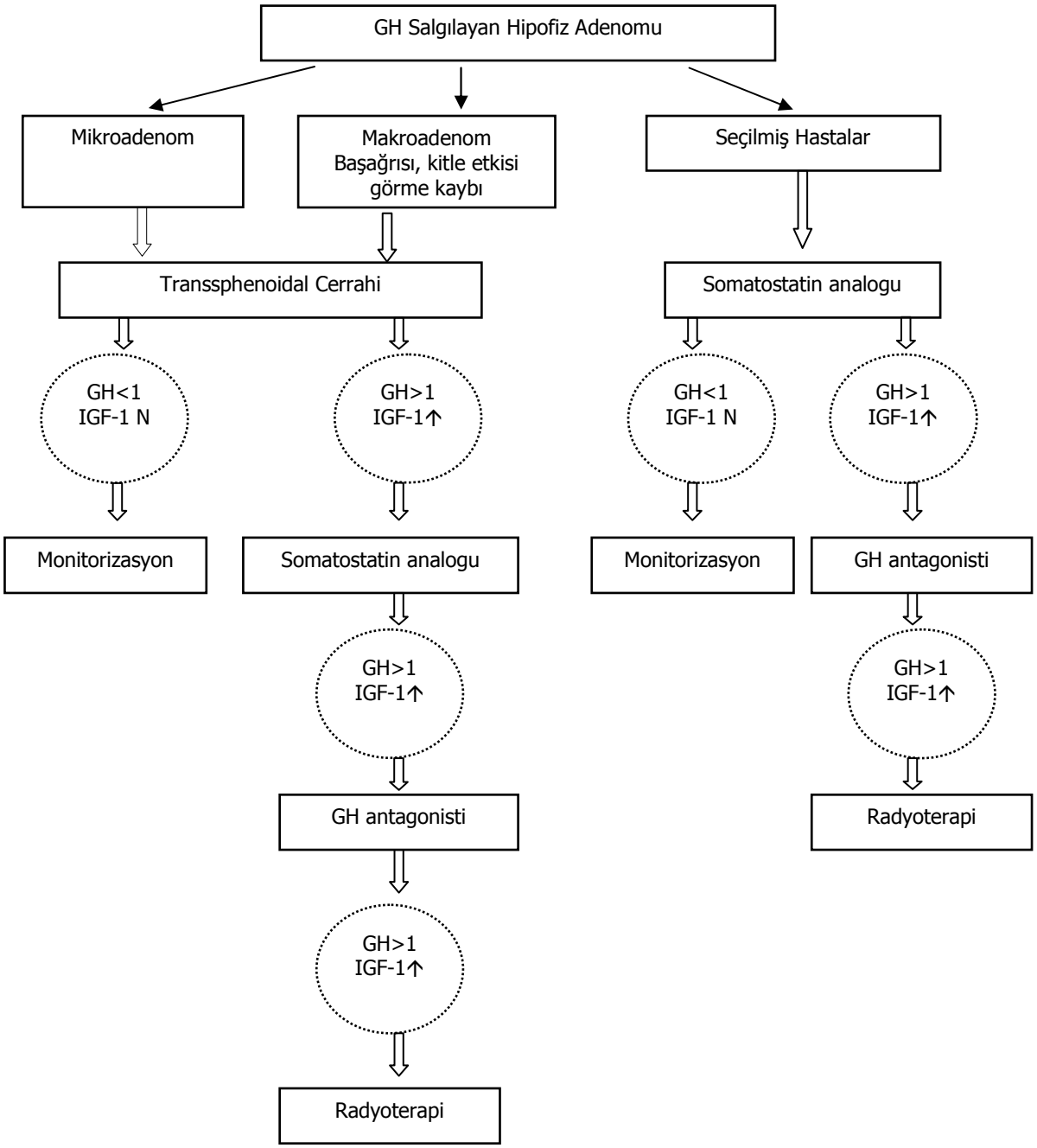
Akromegali hastalığı için Amerikan klinik endokrinologlar birliğinin önerdiği tedavi algoritması şekil 2.22'da özetlenmektedir.

Mikroadenomu, tamamen rezeke edilebilecek makroadenomu veya bası semptomu oluşturan makroadenomu olan hastalarda deneyimli bir cerrah tarafından transsfenoidal cerrahi

yapılması önerilmektedir. Tamamen rezeke edilemeyecek adenomu olanlarda, cerrahi için riskli hastalarda ve cerrahiyi reddeden hastalarda primer tedavi olarak somatostatin analogları önerilmektedir.

Transsfenoidal cerrahi sonrasında normal IGF-1 değerlerine ulaşılan hastalarda ek tedaviye gereksinim yoktur.

Eğer somatostatin analogları etkili değilse kabergolin eklenebilir. Bunlara rağmen kontrol ediemeyen hastalığı olan hastalarda pegvisomant tedavisi önerilmektedir. Pegvisomant tek başına IGF-1 kontrolünde başarılı olmadığı zaman bir somatostatin analoğu ile kombine edilmelidir. Tıbbi tedavi sırasında adenom boyutlarında artış olan hastalarda radyoterapi veya tekrar cerrahi önerilmektedir.



Şekil 2.22 :GH salgılayan hipofiz adenolarında önerilen tedavi algoritması (GH: Büyüme hormonu, IGF-1: İnsülin benzeir büyüme faktörü-1, N: normal, 1→1 ng/ml) [49]

Araştırma aşamasındaki yeni tedavi hedefleri

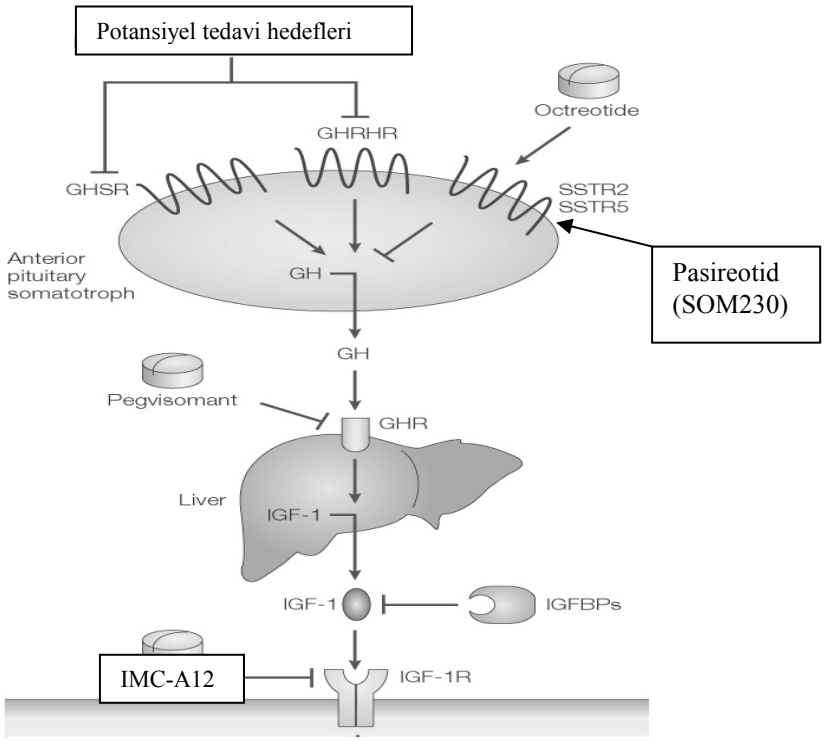
Pasireotid (SOM 230) yeni bir çok ligandlı somatostatin analoğudur. Pasireotid üzerinde faz 2 klinik çalışmalar devam etmektedir. Pasireotid'in yarı ömrü oktreotide göre daha uzundur.

SSTR 4 hariç diğer dört somatostatin reseptörüne (SSTR 1, 2, 3, 5) kuvvetli bir şekilde bağlanır. In vitro ortamda oktreotid ile karşılaştırıldığında SSTR-1'e 30 kat, SSTR-3'e 5 kat ve SSTR-5'e 40 kat fazla bağlanır (Tablo 2.12) [67].

Tablo 2.12: Pasireotid'in somatostatin reseptörlerine aifinitesi (Okterotid ile karşılaştırma)

Etkili olduğu reseptör tipi	Bağlanma gücü
SSTR-5	40 x oktreotid
SSTR-1	30 x oktreotid
SSTR-3	5 x oktreotid
SSTR-2	0.4 x oktreotid

IGF-1 etkisini bloke eden monoklonal antikorlar (IMC-A12) halen araştırma safhasındadır. IGFBP'lerin düzeyini ya da aktivitesini artırmaya yönelik düşünceler vardır. Hipofizer düzeyde Ghrelin ve GHRH (büyüme hormonu salıverici hormon) reseptörlerinin aktivitesini azaltacak tedavi seçenekleri üzerinde araştırmalar devam etmektedir (Şekil 2.23) [68].



Şekil 2.23: Büyüme hormonu ve IGF-1 yolağı üzerinde mevcut tedaviler dışında araştırılan potansiyel tedavi hedefleri (GHSR: Ghrelin reseptörü, GHRHR: Büyüme hormonu salıverici hormon resptörü, SSTR: Somatostatin reseptörü, GH: büyüme hormonu, IGF-1: insülin benzeri büyüme faktörü-1, IGFBPs:IGF bağlayıcı proteinler, GHR: Büyüme hormonu reseptörü)

2.11.3. Radyoterapi ve Stereotaktik Kranial Radyocerrahi

Konvansiyonel (Fraksiyonel) Radyoterapi

Cerrahi ve medikal tedavi ile hastalığın kontrol edilemediği durumlarda konvansiyonel cobalt-60 kaynakları veya lineer akseleratör ile external radyoterapi, kullanılabilen bir tedavi seçeneğidir. Olağan radyasyon dozu: 4500-5000 rad (45-50 Gy)'dir.5 haftanın üzerinde verilmeli ve günde 180 rad (1.8 Gy) geçilmemelidir. Tümöre maksimum etki, çevreye minimum hasar hedefine ulaşmak için MRI ile tümör lokalizasyonu, kafa immobilizasyonu, izosentral rotasyon teknikleri gibi yöntemlerle uygulanabilir. Radyoterapi ile adenom büyümesinin önüne geçilir ancak GH salınımı ve klinik ilerlemenin önüne geçilmesi uzun zaman alır. Serum GH ve IGF-1 düzeyleri ortalama yılda % 20 azalır. Başlangıç GH değerleri yüksek olan hastalarda 5-10 ng/ml düzeylerine indirebilmek için 5-10 yıl gibi uzun bir süre gerekir [69]. Bazal GH değeri ortalaması 36 ng/ml olan ve ortalama 45 Gy dozunda radyoterapi verilen 128 hastalık geniş bir seride en az 10 yılllık bir süre sonunda GH için hedef değerler olan 1 ng/ml'nin altına inen hasta yüzdesi % 17 olarak bildirilmiştir.[70]. Bazal GH değeri ortalaması 13 ng/ml olan ve ortalama 52 Gy dozunda radyoterapi verilen 884 hastalık bir başka geniş seride ise 2 yılda GH 2.5 ng/ml'nin altına inen hasta yüzdesi % 22 ve 10 yılda IGF-1 normalizasyonu sağlanan hastaların yüzdesi ise % 63 olarak saptanmıştır [69]. Bu farklı sonuçlar çalışmadaki hastaların bazal GH değerlerindeki farklılığa ve uygulanan radyoterapi dozuna bağlıdır. Yani Bazal GH değeri çok yüksek olmayan hastalarda biyokimyasal hedefe ulaşma süresi de kısalmaktadır.

Etkinliğin yavaş başlaması sıklıkla ilaç tedavisinin başlangıçta eklenmesini gerektirir. Hastaların >%60-70'inde hipopituitarizm gelişir. En sık gonadotropin eksikliği gelişir, bunu ACTH ve TSH izler. Optik sinir hasarı potansiyeli vardır. Sekonder malignite gelişme riski

vardır (20 yıl sonra yaklaşık % 2). Normal populasyona göre relatif risk 16'dır ve sıklıkla astrositom, glioblastom, menengiom ve sarkom görülür [71].

Gama Knife Radyocerrahi ile Stereotaktik Ablasyon:

Kısıtlı sayıda özelleşmiş merkezlerde yapılan bir tekniktir. Ulaşılabilirliği kısıtlıdır. Tek bir seansda cobalt 60 kaynağı ile fokuslanmış radyasyonun çevre beyin dokusuna en az etki edilerek uygulanmasına izin veren bir radyoterapi tekniğidir. Radyolojik lokalizasyon için MRI kullanılarak yüksek doz radyasyon tek seferde uygulanabilir.

Aktif akromegalisi olan 82 hasta ile yapılan bir çalışmada (hastaların 63 tanesi daha önce transsfenoidal cerrahi geçirmiş.) hastalara gama knife radyocerrahi ile stereotaktik ablasyon yapılmış. 36. ayda hastaların % 17'sinde remisyon sağlanmış. (remisyon kriteri olarak GH <2 ng/mL, ve IGF-1 normal olarak kabul edilmiş) Daha önce cerrahi yapılanlar ile cerrahi yapılmayanlar arasında remisyon oranı açısından anlamlı bir fark saptanmamış. Daha önce somatostatin analoğu ile kontrol edilemeyen hastalığı olan 19 hasta gama knife sonrasında kontrol altına alınmış. Gama knife sonrası 7 yıl içinde 2 hastada komplet hipopituitarizm, 12 hastada da parsiyel hipopituitarizm gelişmiş [72].

Gama knife, konvansiyonel radyoterapiye göre lezyonu daha iyi lokalize eder ancak tek seferde yüksek doz radyasyon uygulanmaktadır. Bu nedenle 3 cm'nin üzerindeki lezyonlarda, optik sinir ile arasındaki mesafe 5 mm'den az olan adenomlarda gama knife yerine konvansiyonel radyoterapi tercih edilmesi önerilmektedir. Gama knife radyocerrahisinin etkinlik ve güvenilirliğine dair uzun dönem sonuçlara gereksinim vardır.

2.12. Remisyon kriterleri [2]

Kasım 2003'de Hipofiz Birliği ve Avrupa Nöroendokrinoloji Derneğinin sponsorluğunda Seville'de Akromegali tedavi ve takibi konusunda bir konsensus raporu yazılmıştır. Bu rapora göre akromegalide tedavi hedefleri ve kür kriterleri yeniden gözden geçirilmiştir [2].

Akromegali ile ilişkili morbidite ve mortalitenin azaltılması için tedavi hedefleri 5 başlık altında toplanmıştır.

1- Tümörü çıkartmak ve kitle etkisini ortadan kaldırmak

2- GH sekresyonunu normale döndürmek
3- IGF-I seviyelerini normale indirmek
4- Semptomları kontrol altına almak
5- Hipopituitarizmi engellemek

Klinik kür kriterleri

Akromegalik hastaların tek başına hiçbir antropometrik ölçümü veya komorbiditesinin durumu, hastanın GH ve IGF-1 düzeylerinin kontrolü ile korele değildir. Bu klinik özellikler hastanın yaşı ve tanıdan itibaren geçen süre ile ilişkilidir. Bu nedenle klinik ve biyokimyasal değerlendirme her hasta için bireysel olarak yapılmalıdır.

Biyokimyasal kür kriterleri

GH

Eski yıllarda yapılan çalışmalarda GH ölçümü için poliklonal radioimmünoassay (RIA) yöntemleri kullanılmakta idi. Günümüzde ise iki bölge monoklonal antikorlu çok daha sensitif non izotopik immünoradyometrik assay (IRMA) yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemlerle oral glukoz yüklemesi sonrasında en düşük GH (nadir GH) (GHn) seviyesinin 1 Mcg/L (1 ng/mL) 'nin altında saptanmasının kontrol altında hastalığı gösterdiği kabul edilmektedir. Bunun yanında tam kontrol sağlanması için ise 0.4 mcg/L (0.4 ng/mL)'nin altı ifade edilmektedir.

IGF-1

Akromegali tedavisindeki biyokimyasal kür kriterlerinden biri de IGF-1 düzeyinin yaş ve cinsiyete göre normal referans aralıklarda tutulmasıdır.

GH ve IGF-1 arasında uyumsuzluk olduğunda ise ALS (asid labil subunit), IGFBP-3 (IGF bağlayıcı protein-3) gibi diğer GH ilişkili peptidlerin değerlendirmesi bize yardımcı olabilir. Ancak bunların rutinde kullanımları yoktur.

Tedavi sonrası bu kriterlere göre hastalık aktivitesinin değerlendirlmesi tablo 2.13'de özetlenmektedir [73].

Tablo 2.13: Akromegalide hastaların tedavi sonrası kür açısından değerlendirilme kriterleri [73]

	Kriter	**Yaklaşım**
Kontrol altında hastalık	- OGTT baskılı en düşük GH <1 mcg/L - Yaş ve cinse göre normal IGF-1 - Klinik aktivite yok	- Pituiter fonksiyonları değerlendir - Periyodik MRI - Tedavi verme ya da tedavisini değiştirme
Yetersiz kontrol	- OGTT baskılı en düşük GH >1 mcg/L - Yaş ve cinse göre artmış IGF-1 - Klinik aktivite yok	- Pituiter fonksiyonları değerlendir - Periyodik MRI - Kardivasküler, metabolik, tümöral komorbiditeleri değerlendir - Yeni tedavi ? (yarar risk açısından değerlendir.)
Kötü kontrol	- OGTT baskılı en düşük GH >1 mcg/L - Yaş ve cinse göre artmış IGF-1 - Klinik aktivite var	- Pituiter fonksiyonları değerlendir - Periyodik MRI - Tedaviyi aktive et veya değiştir.

2.13. Takip

Akromegali tanısı kunulup başlangıç tedavisi verildikten sonra hastaların 3-4 ayda bir klinik ve biyokimyasal olarak (OGTT-GH testi, IGF-1) kontrol edilmeleri önerilmektedir. Medikal tedavi alan hastalarda duruma göre doz ayarlaması yapılması ve normal değerler elde edilemeyen hastalarda alternatif tedavilerin düşünülmesi gerekmektedir.

Akromegali hastalarının klinik değerlendirmesinde kullanılan 'bulgu ve belirtiler skoru' 'Signs and symptoms score' adlı bir skor geliştirilmiştir. Başağrısı, terleme artışı, eklem ağrıları, yorgunluk ve yumuşak doku şişliğini değerlendiren 5 maddeden oluşur ve her madde 0-3 arasında skorlanır. Toplam 0 ile 15 arasında bir skor elde edilir. Bu skorun akromegali hastalığı klinik aktivitesi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [74]. Bu değerlendirme hastalık aktivitesinin klinik takibinde kullanılabilir.

Hipopituitarizm açısından diğer pituiter hormonların yıllık takibi yapılmalıdır. Özellikte radyoterapi alan hastalarda takip süresi 15 yıl veya daha fazla uzatılmalıdır.

Adenom boyutunun başlangıç tedavisinden sonraki ilk yıllarda MRI ile yıllık takibi yapılmalıdır. Durumu göre daha sonra takip aralıkları uzatılabilir. Şüphelenilen hastalarda görme alanı değerlendirmesi yapılmalıdır.

Her kontrolde diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, kalp yetmezliği ve diğer kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörleri açısından değerlendirme yapılmalıdır. Öneriler; kan basıncı <130/80 mmHg, HbA1c < % 6.5, LDL kolesterol <100 mg/dl, Trigliserid < 150 mg/dL ve HDL > 40 mg/dL olacak şekildedir.

Akromegalik hastaların normal populasyona göre pulmoner enfeksiyon riskinin artmış olması nedeniyle yıllık influenza aşısı, bir kez pnömokok aşısı ve 65 yaşından sonra son 5 yıl içinde aşı öyküsü yoksa rapel pnömokok aşısı yapılması önerilmektedir. Sigara içiyorsa bırakması önerilmelidir.

Hastalar kemik mineral dansitometresi, serum ve idrar kalsiyum seviyeleri ile osteoporoz açısından takip edilmelidir. Varsa hipogonadizm ve hiperkalsiürinin düzeltilmesine rağmen osteoporozun devam ettiği hastalarda anti rezorbtif tedaviler düşünülmelidir.

Akromegalide kolon polipleri için artmış bir risk söz konusu olmasından dolayı tanı sırasında kolonoskopi ile tarama, eğer kanser ya da polip saptanmazsa 5 yılda bir takip, eğer şüpheli lezyon ya da lezyonlar saptanırsa daha sık aralıklarla takip önerilmektedir. Diğer kanserler açısından taramalar (mamografi, prostat spesifik antijen vs) genel populasyondaki gibi yapılmalıdır [49].

2.14. AcroQoL(Akromegali yaşam kalitesi) anketi

Akromegali hastalığı vücut üzerinde yarattığı tüm bu problemler nedeni ile hastaların yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Buradan yola çıkarak ilk kez 2002 yılında İspanya'da Susan Webb ve arkadaşları tarafından klinisyenlerin klinik çalışmalarda kullanmaları ve hastalarının yaşam kalitelerini değerlendirebilmeleri için bir standart oluşturmak üzere AcroQoL (akromegali yaşam kalitesi) isimli bir yaşam kalitesi anketi geliştirilmiştir. Bu anket hazırlanırken akromegali hastalarının sorunları ile ilgili literatürler yanında yapılan hasta görüşmelerinden de faydalanılmıştır. Fiziksel ve psikolojik

fonksiyonlar, sosyal, günlük aktiviteler, semptomlar, bilişsel fonksiyonlar, genel sağlık algılaması, uyku, seksüel fonksiyonlar, ağrı, enerji ve vücut görüntüsü ile ilgili soruları içermektedir. [9,10]. İlk önce İspanyolca hazırlanan bu anket sonra İspanyol AcroQoL çalışma grubu tarafından uygun metodoloji izlenerek Türkçe de dahil olmak üzere 11 ayrı dile çevrilmiştir. 2006 yılında yine Susan M.Webb ve arkadaşları tarafından AcroQoL anketinin validasyon çalışması yapılmış ve AcroQoL anketinin akromegali hastalarının takibinde kullanılabilecek geçerli bir yaşam kalitesi anketi olduğu ifade edilmiştir [11]. 2006 yılı Avrupa Endokrinoloji Kongresinde sunulmuş bir bildiride, İngiltere, Fransa, Almanya, Yunanistan, İtalya, Portekiz, İspanya ve Türkiye'den toplam 817 akromegali hastasına eş zamanlı AcroQoL (Akromegali Yaşam Kalitesi) anketi ve SF-36 (Short Form-36) sağlık durumu anketi uygulandığı ve AcroQoL anketinin akromegali hastalarının sağlık durumlarının değerlendirilmesinde tutarlı bir yöntem olduğu ifade edilmiştir [12]. 3 bölüm ve toplam 22 sorudan oluşan bu anket hastaların fiziksel ve psikolojik durumlarını (görünüşle ilgili ve insan ilişkileri ile ilgili) değerlendirmeyi amaçlamaktadır (Tablo 2.14) (Ek 2). Anket süresi 5 dakikadır. Anket bir engel yoksa hasta tarafından doldurulmaktadır ancak okuma problemi olan hastalara araştırmacı tarafından yardım yapılabilmektedir. Soruların cevapları şikayetin sıklığını ölçen cevaplar (her zaman, neredeyse her zaman, bazen, nadiren, asla) şeklinde veya verilen ifadeye katılmayı ölçen cevaplar (tamamen aynı fikirdeyim, büyük ölçüde aynı fikirdeyim, ne evet ne de hayır, pek aynı fikirde değilim, kesinlikle kabul etmiyorum) şeklinde olmak üzere 5 şıktan oluşmaktadır. Hastaların verdiği cevaplar 22 sorunun her biri için 1'den 5'e kadar skorlanmakta ve hastanın AcroQoL skoru aşağıdaki formüle göre hesaplanmaktadır.

$$[(A-B) / (5B-B)] \times 100$$

A: cevapların toplamı (her cevap için 1 ile 5 arasında) (en düşük 22 en yüksek 110)
B: Tüm soruların sayısı (22)
Buna göre hastalar 0 ile 100 arası bir skor almaktadır. (0 en kötü, 100 en iyi skor)

Tablo 2.14: AcroQoL(Akromegali yaşam kalitesi) anketi soruları [9, 10]

Bölüm 1: Fiziksel durumun değerlendirilmesi

1- Bacaklarımda güçsüzlük var.

2- Kendimi depresyonda hissediyorum.

3- Günlük işlerimi yapmakta zorluk çekiyorum. (örneğin, iş yapmak, ders çalışmak, ev işleri yapmak, ailevi aktiviteler veya boş zamanlardaki aktiviteler)

4- Hastalık işyerindeki verimliliğimi veya yaptığım gündelik işlerimi olumsuz etkiliyor.

5- Eklemlerim ağrıyor.

6- Kendimi yorgun hissediyorum.

7- Kendimi hasta biri gibi hissediyorum.

8- Kendimi güçsüz hissediyorum

Bölüm 2-1: Görünüş ile ilgili psikolojik durumun değerlendirilmesi

1- Kendimi çirkin hissediyorum.

2- Kendimi fotoğraflarda çok çirkin görüyorum.

3- Aynada kendimi farklı görüyorum

4- Vücudumda aşırı büyük kısımlar var (burun, ayaklar, eller)

5- Ellerimle çalışırken, örneğin dikiş dikerken ya da alet kullanırken zorluk çekiyorum.

6- Geceleri horluyorum.

7- Dilimin boyutu nedeni ile bazı kelimeleri söylerken zorluk çekiyorum.

Bölüm 2-2: İnsan ilişkileri ile ilgili psikolojik durumun değerlendirilme

1- Dış görünüşüm yüzünden arkadaşlarımla dışarı çıkmak istemiyorum.

2- Toplumsal ilişkilerden uzak durmaya çalışıyorum.

3- Hastalığım yüzünden insanlar tarafından itildiğimi hissediyorum.

4- Dış görünüşüm yüzünden insanların bana garip baktıklarını düşünüyorum.

5- Cinsel ilişki kurarken sorun yaşıyorum.

6- Hastalık dolayısıyla oluşan fiziksel değişimler hayatımı yönlendiriyor.

7- Cinsel isteğim az.

İspanya'dan Trepp ve arkadaşları 33 akromegalik hasta ile yaptıkları bir çalışmada biyokimyasal olarak remisyonda olan hastalar ile remisyonda olmayan hastaların AcroQoL skorlarının anlamlı olarak farklı olduğunu ifade etmektedirler ve AcroQoL anketinin hastalığa spesifik uygulanabilir bir anket olarak kabul etmektedirler [13]. Ancak literatürde bunun aksini ifade eden çalışmalar da mevcuttur. Belçika'dan Guy T'Sjoen ve arkadaşlarının 291 akromegalik hasta ile yaptıkları bir çalışmada biyokimyasal olarak remisyonda olan hastalar ile olmayan hastaların AcroQoL skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ifade edilmiştir [14]. Taiwan'dan Shih-Che Hua ve arkadaşlarının 52 akromegalik hasta ile yaptıkları bir çalışmada biyokimyasal olarak remisyonda olan hastalar ile olmayan hastaların AcroQoL skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ifade edilmiştir [15]. Fransa'dan Matta ve arkadaşlarının 93 akromegalik hasta ile yaptıkları bir çalışmada biyokimyasal olarak remisyonda olan hastalar ile olmayan hastaların AcroQoL skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ifade edilmiştir [16].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgular ve Örneklem seçimi

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğinde akromegali tanısı ile takipte olan daha önce cerrahi, radyoterapi ve medikal tedavi yöntemlerinden biri veya birden fazlası uygulanmış ve/veya uygulanmakta olan 18-75 yaş arası, IGF-1 ve Glukoz büyüme hormonu baskılama testi endikasyonu konulan 31'i erkek, 32'si kadın toplam 63 hasta değerlendirilmeye alındı. Çalışmaya alınan hastaların hepsinde IGF-1 düzeyi ölçüldü ve eş zamanlı glukoz büyüme hormonu baskılama testi yapıldı Ayrıca çalışmaya alınan tüm hastalara akromegalide yaşam kalitesini ölçen AcroQoL (Acromegaly Quality of life Questionnaire) anketi uygulandı. Aktif neoplazisi olan, ciddi kardiyovasküler hastalığı olan (NYHA 3-4 kalp yetmezliği), kronik böbrek ve karaciğer hastalığı olan, ağır enfeksiyonu olan, malabsorbsiyon, malnutrisyon ve kaşeksisi olan, gebelik ve laktasyon döneminde olan, major depresyonu olan, ciddi psikoz ve kişilik bozukluğu olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan Haziran 2008 tarih ve 132-3781 sayılı izin alınmış ve Helsinki Kriterlerine uygun olarak yürütülmüştür. Tüm hastalardan çalışma öncesi imzalanmış aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

3.2. Labaratuvar Parametrelerinin Tayin Yöntemleri ve Değerlendirme

Çalışmaya alınan hastaların hepsinde IGF-1 düzeyi ölçüldü ve eş zamanlı glukoz büyüme hormonu baskılama testi yapıldı. Sabah 08'de polikliniğe randevu ile gelen tüm akromegali tanılı hastaların ön koldaki venine intravenöz kanül takıldı ve test sonuna kadar rahat bir sandalyede oturmaları sağlandı. 8 saatlik açlığı takiben 0. dakikada (bazal) bir tüp venöz kan örneği alındı. Daha sonra hastalardan standart 75 gram oral glukoz yüklemesi yapılarak 30., 60., 90., ve 120. dakikalarda büyüme hormonu (GH) düzeylerini saptamak üzere serum örnekleri alındı. Çalışmaya katılan tüm hastaların serum örnekleri çalışma tamamlanıncaya kadar -80 C derecede muhafaza edildi. Örneklerin toplanması tamamlandıktan sonra tüm serum örneklerindeki IGF-1 düzeyleri IRMA (Immunoradiometric assay) yöntemi ile Immunotech A 15729 IGF-1 kiti kullanılarak ve glukoz yüklemesi sonrası büyüme hormonu (GH) düzeyleri IRMA (Immunoradiometric assay) yöntemi ile Immunotech IM 1397 GH kiti

kullanılarak Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı laboratuvarında çalışıldı.

IGF-1 düzeyleri yaş ve cinsiyete göre değerlendirildi. Bu değerlendirme için Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneğinin 2041 denek üzerinde yapmış olduğu Türk toplumunda IGF-1 referans değerleri belirleme çalışması referans alındı. IGF-1 değerlerinde nanogram/ mililitre (ng/mL) birimi kullanıldı (Tablo 8). 95 persentilin altı 'IGF-1 'e göre remisyonda; 95 persentilin üstü 'IGF-1'e göre remisyonda değil' şeklinde kabul edildi. Glukoz yüklemesi sonrası ölçülen büyüme hormonu (GH) düzeylerinin birimi nanogram/mililitre (ng/mL) idi. 30., 60., 90., ve 120. dakikalarda ölçülen en düşük GH düzeyi değerlendirildi. Glukoz yüklemesi sonrası ölçülen en düşük GH değeri hem 1 ng/ml altı hem de 0.4 ng/ml altı sınır değer olacak şekilde ayrı ayrı değerlendirildi.

Buna göre hastaların hem IGF-1 düzeyleri kullanılarak hem de glukoz sonrası büyüme hormonunun baskılanabilme durumu bakılarak remisyonda olup olmadıkları değerlendirildi.

3.3. AcroQoL (Akromegali Yaşam Kalitesi) Anketi ve Değerlendirme

Her hastaya glukoz yükleme testi tamamlandıktan sonra tek bir araştırıcı tarafından sessiz bir odada standart koşullar altında 3 bölüm ve toplam 22 sorudan oluşan akromegali hastaları için hazırlanmış, validasyonu yapılmış ve İspanyol AcroQoL Çalışma Grubu tarafından uygun metodoloji kullanılarak Türkçe'ye de çevrilmiş olan Akromegalide yaşam kalitesi anketi (AcroQoL) uygulandı [11]. Bu anket hastaların fiziksel ve psikolojik durumlarını (görünüşle ilgili ve insan ilişkileri ile ilgili) değerlendirmeyi amaçlamakta idi (Tablo 2.14) (Ek 2). Hastalara anketi doldurmaları için 5 dakika süre verildi. Anket, bir engel yoksa hasta tarafından doldurulduu ancak okuma problemi olan hastalara araştırmacı tarafından yardım edildi. Soruların cevapları şikayetin sıklığını ölçen cevaplar (her zaman, neredeyse her zaman, bazen, nadiren, asla) şeklinde veya verilen ifadeye katılmayı ölçen cevaplar (tamamen aynı fikirdeyim, büyük ölçüde aynı fikirdeyim, ne evet ne de hayır, pek aynı fikirde değilim, kesinlikle kabul etmiyorum) şeklinde olmak üzere 5 şıktan oluşmakta idi. Hastaların verdiği cevaplar 22 sorunun her biri için 1'den 5'e kadar skorlandı ve hastanın AcroQoL skoru aşağıdaki formüle göre hesaplandı [9, 10].

[(A-B) / (5B-B)] x 100

A: cevapların toplamı (her cevap için 1 ile 5 arasında) (en düşük 22 en yüksek 110)

B: Tüm soruların sayısı (22)

Buna göre hastalar için 0 ile 100 arası bir skor hesaplandı.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi ve istatistiksel değerlendirmeler için Windows tabanlı SPSS (versiyon 11.5) programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Dağılımların normalliğine bakıldı. Kruskal Wallis testi, Mann Whitney U testi, Spearsman testi ve Ki-kare testleri kullanıldı.. $P<0.05$ olan değerler istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğinde akromegali tanısı ile takipte olan, daha önce cerrahi, radyoterapi ve medikal tedavi yöntemlerinden biri veya birden fazlası uygulanmış. ve/veya uygulanmakta olan 18-75 yaş arası, IGF-1 ve Glukoz büyüme hormonu baskılama testi endikasyonu konulan toplam 63 hasta değerlendirilmeye alındı. Çalışmaya alınan hastaların hepsinde IGF-1 düzeyi ölçüldü ve eş zamanlı glukoz büyüme hormonu baskılama testi yapıldı. Ayrıca çalışmaya alınan tüm hastalara akromegalide yaşam kalitesini ölçen AcroQoL (Acromegaly Quality of life Questionnaire) anketi uygulandı. Aktif neoplazisi olan, ciddi kardiyovasküler hastalığı olan (NYHA 3-4 kalp yetmezliği), kronik karaciğer ve böbrek hastalığı olan, ağır enfeksiyonu olan, malnutrisyon, malabsorbsiyon ve kaşeksisi olan, gebelik ve laktasyon döneminde olan, major depresyonu olan, ciddi psikoz ve kişilik bozukluğu olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Olgular Kasım 2003'de Hipofiz Birliği ve Avrupa Nöroendokrinoloji Derneğinin sponsorluğunda Seville'de yapılan Akromegali tedavi ve takibi konusunda bir konsensus raporuna göre biyokimyasal olarak remisyonda olan ve olmayan olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Remisyon kriteri olarak konsensus raporunda belitilen glukoz sonrası en düşük GH değeri 1 ng/mL ve yaş ve cinsiyete göre normal IGF-1 değeri kabul edildi. Ayrıca glukoz sonrası en düşük GH düzeyi 0.4 ng/ml alınarak da bir değerlendirme yapıldı.

Tablo 3.1: Vakaların genel özellikleri [Mikro: Mikroadenom (<10 mm), Makro :Makroadenom (≥10 mm) DM: Diabetes mellitus, BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı)]

	Cinsiyet		**Tanıda adenom boyutu**		**DM/BGT**		**Operasyon**		**Somatostatin analoğu**		**Radyoterapi**	
	Erkek	***Kadın***	***Mikro***	***Makro***	***Var***	***Yok***	***Var***	***Yok***	***Var***	***Yok***	***Var***	***Yok***
Sayı (n=63)	31	**32**	15	**48**	29	**34**	58	**5**	37	**26**	16	**47**
%	49.2	**50,8**	23,8	**76,2**	46	**54**	92	**8**	59	**41**	25,4	**74,6**

Çalışmaya alınan toplam 63 akromegali vakasının 31'i (%49.2) erkek, 32'si (%50.8) kadın idi. Yaş ortalaması 45.5 ± 13.3 idi. Tanı anında mikroadenomu olan vaka sayısı 15 (%23.8), makroadenomu olan vaka sayısı ise 48 (%76.2) idi. Vakaların % 46'sında (29 vaka) diabetes

mellitus ve/veya bozulmuş glukoz toleransı vardı. Hastaların 52'sinde (%98) hipofize yönelik cerrahi, 37'sinde (%59) somatostatin analoğu alma, 16'sında (%25.4) ise radyoterapi öyküsü vardı. Cerrahi, radyoterapi ve somatostatin tedavilerinin üçünü de alan hasta sayısı 15 (%23.8), cerrahi ve radyoterapi alan hasta sayısı 16 (%25.3), cerrahi ve somatostatin tedavisi alan hasta sayısı 35 (%55.5) idi. Sadece somatostatin tedavisi alan 2 hasta (%3.1) vardı. Beden kitle indeksi ortalaması 30.3 ±5.4 kg/m2 idi. % 84'ünde (53 vaka) beden kitle indeksi 25'in üzerinde idi. Vakaların akromegali tanısı aldıktan sonra geçen süre (akromegali hastalığının süresi) ortalama 6.3 ±6.7 yıl idi (Tablo 3.1). IGF-1 değerleri vakaların 34'ünde (% 54) 95 persentilin üzerinde, 18'inde (% 28.6) 75-95 persentil arasında, 10'unda (% 15.8) 25-75 persentil arasında, 1 vakada (%1.6) ise 5-25 persentil arasında idi. Vakaların akromegali yaşam kalitesi anketi (AcroQoL) skoru en düşük 20.4, en yüksek 93.1 ve ortalama 58.6 ±19.1 olarak hesaplandı. Bu hastaların IGF-1 persentillerine göre yapılan 5 grup (Grup 1: 5-25 persentil arası; Grup 2: 25-50 persentil arası; Grup 3: 50-75 persentil arası; Grup 4: 75-95 persentil arası; Grup 5: >95 persentil) arasında AcroQoL skorları açısından anlamlı bir fark yoktu. (p:0.60 >0.05) (Tablo 3.2)

Tablo 3.2: IGF-1 persentillerine göre hastaların AcroQoL skorlarının karşılaştırılması (pr: persentil) (p: 0.60 >0.05, Anlamsız)

	AcroQoL skoru				
	Sayı(n)	Ortalama	Standart sapma	minimum	maksimum
IGF-1: 5-25pr	1	81,8	19,10	81,8	81,8
IGF-1: 25-50pr	3	68,16	14,23	53,4	81,8
IGF-1: 50-75pr	7	60,27	20,30	34,0	93,1
IGF-1: 75-95pr	18	55,95	21,05	20,4	93,1
IGF-1>95pr	34	58,016	18,33	21,5	90,9

(p: 0.60 >0.05)

Biyokimyasal olarak remisyonda olan vakalar

IGF-1 değeri 95 persentilin altında olan ve glukoz sonrası en düşük GH değeri 1 ng/mL'nin altında olan 27 vaka (%42.8) vardır.

IGF-1 değeri 95 persentilin altında olan ve glukoz sonrası en düşük GH değeri 0.4 ng/mL'nin altında olan 17 vaka (%26.9) vardır.

IGF-1 ve glukoz sonrası en düşük GH değerleri arasında uyumsuzluk (diskordans) olan vakalar:

IGF-1 değeri 95 persentilin üstünde ancak glukoz sonrası en düşük GH değeri 1 ng/mL'nin altında olan 9 vaka (%26.5) vardır.

IGF-1 değeri 95 persentilin üstünde ancak glukoz sonrası en düşük GH değeri 0.4 ng/mL'nin altında olan 5 vaka (%14.7) vardır.

IGF-1 değeri 95 persentilin altında olan 29 vakanın 17'sinde (%58,6) glukoz yüklemesi sonrası en düşük GH değeri (GHn) 0,4 ng/mL'nin altına baskılanabilmiş, 12'sinde (% 41.4) ise en düşük GH değeri 0.4 ng /mL üzerinde kalmıştır. En düşük GH değeri için sınır değer 0.4 ng/mL olarak kabul edildiğinde IGF-1 değeri ile GH değeri arasındaki diskordans: IGF-1 normal olup GH yüksek olanlarda % 41.4; IGF-1 yüksek olup GH baskılı olanlarda ise % 14.7 olarak saptanmıştır (Tablo 3.3).

Tablo 3.3: IGF-1 değerinin 95 persentilin altında olan ve olmayan gruplarda ve glukozla baskılama sonrası en düşük GH değerlerinin dağılımı (GHn için sınır değer 0.4 ng/mL) (GHn: Glukoz yüklemesi sonrası ölçülen en düşük büyüme hormonu değeri -nadir GH-)

	Glukozla GH baskılama testi sonrası		Toplam
	GHn >0.4 ng/mL	***GHn <0.4 ng/mL***	
IGF-1 <95 persentil	12 %41.4	17 %58.6	29 % 100
IGF-1 >95 persentil	29 %85.3	5 %14.7	34 %100
Toplam	41 %65.1	22 %34.9	63 %100

IGF-1 değeri 95 persentilin altında olan 29 vakanın 27'sinde (%93.1) glukoz yüklemesi sonrası en düşük GH değeri(GHn) 1ng/ml'nin altına baskılanabilmiş, 2 vakada (%6.9) ise en düşük GH değeri 1 ng /mL'nin üzerinde kalmıştır. En düşük GH değeri için sınır değer 1 ng/mL olarak kabul edildiğinde IGF-1 değeri ile en düşük GH değeri arasındaki diskordans: IGF-1 normal olup GHn yüksek olanlarda % 6.9; IGF-1 yüksek olup GHn baskılı olanlarda ise % 26.5 olarak saptanmıştır (Tablo 3.4).

Tablo 3.4: IGF-1 değerinin 95 persentili altında olan ve olmayan gruplarda ve glukozla baskılama sonrası en düşük GH değerlerinin dağılımı (GHn için sınır değer 1 ng/mL) (GHn:Glukoz yüklemesi sonrası ölçülen en düşük büyüme hormonu değeri -nadir GH-)

	Glukozla GH baskılama testi sonrası		Toplam
	GHn >1 ng/mL	***GHn <1 ng/mL***	
IGF-1 <95 persentil	2 %6.9	27 %93.1	29 % 100
IGF-1 >95 persentil	25 %73.5	9 %26.5	34 % 100
Toplam	27 %42.9	36 %57.1	63 % 100

IGF-1 değeri 95 persentilin altında olan 29 vaka ile IGF-1 değeri 95 persentilin üzerinde olan 34 vakanın AcroQoL anket sorları karşılaştırıldığında istatiksiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (p: 0.804 > 0.05 Anlamsız) (Tablo 3.5)

Tablo 3.5: IGF-1 değeri 95 persentilin altında olanlar ile IGF-1 değeri 95 persentilin üzerinde olanların AcroQoL anket sorlarının karşılaştırılması (p:0.804 > 0.05, Anlamsız) (Mann-Whitney U testi)

	Ortalama	**Vaka sayısı (n)**	**Standart sapma**	**Ortanca**	**Minimum**	**Maksimum**
IGF-1 <95 persentil	58,4	29	20,61	55,6	20,4	93,1
IGF-1 >95 persentil	58,7	34	18,03	60,2	21,5	90,9
Toplam	58,6	63	19,10	57,9	20,4	93,1

(p:0.804 >0.05)

Hastalar IGF-1 ve glukoz sonrası en düşük GH (GHn) değerlerine göre (GHn için sınır değer olarak 0.4 ng/mL alınarak) 4 gruba ayrılmıştır.

Grup 1: IGF-1 < 95 persentil ve GHn <0.4 ng/mL

(biyokimyasal açıdan kontrol altında hastalık grubu)

Grup 2: IGF-1 < 95 persentil ve GHn >0.4 ng/mL

(GHn yüksek diskordans grubu)

Grup 3: IGF-1 >95 persentil ve GHn <0.4 ng/mL

(IGF-1 yüksek diskordans grubu)

Grup 4: IGF-1 >95 persentil ve GHn >0.4 ng/mL

(biyokimyasal açıdan kontrolsüz hastalık grubu)

Bu 4 grup AcroQoL anket skorları açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0.673 > 0.05, Anlamsız) (Tablo 3.6).

Tablo 3.6: IGF-1 ve GHn (sınır değer 0.4 ng/mL) değerlerine göre tanımlanan 4 grubun (Grup 1: biyokimyasal açıdan kontrol altında hastalık grubu; Grup 2: GHn yüksek diskordans grubu; Grup 3: IGF-1 yüksek diskordans grubu; Grup 4: biyokimyasal açıdan kontrolsüz hastalık grubu) AcroQoL skorlarının karşılaştırılması (Min: Minimum, Mak: Maksimum) (p: 0.673 > 0.05, Anlamsız) (Kruskal-Wallis Varyans Analizi)

	Ortalama	Vaka sayısı (n)	Standart sapma	Ortanca	Min.	Mak.
Grup 1	62,9	17	21,9	59,0	28,4	93,1
Grup 2	52,2	12	17,4	53,4	20,4	78,4
Grup 3	60,6	5	14,8	53,4	47,7	78,4
Grup 4	58,3	29	18,7	62,5	21,5	90,9
Toplam	58,6	63	19,1	57,9	20,4	93,1

(p: 0.673 > 0.05)

Aynı karşılaştırma glukoz sonrası en düşük GH değeri için sınır değer 1 ng/mL olarak alınarak tekrar yapılmıştır. Yine hastalar IGF-1 ve glukoz sonrası en düşük GH (GHn) değerlerine göre (GHn için sınır değer olarak 1 ng/mL alınarak) 4 gruba ayrılmıştır.

Grup 1: IGF-1 < 95 persentil ve GHn <1 ng/mL

(biyokimyasal açıdan kontrol altında hastalık grubu)

Grup 2: IGF-1 < 95 persentil ve GHn >1 ng/mL

(GHn yüksek diskordans grubu)

Grup 3: IGF-1 >95 persentil ve GHn <1 ng/mL

(IGF-1 yüksek diskordans grubu)

Grup 4: IGF-1 >95 persentil ve GHn >1 ng/mL

(biyokimyasal açıdan kontrolsüz hastalık grubu)

Bu 4 grup AcroQoL anket skorları açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p: > 0.05, Anlamsız) (Tablo 3.7).

Tablo 3.7: IGF-1 ve GHn (sınır değer 1 ng/mL) değerlerine göre tanımlanan 4 grubun (Grup 1:biyokimyasal açıdan kontrol altında hastalık grubu; Grup 2: GHn yüksek diskordans grubu; Grup 3: IGF-1 yüksek diskordans grubu; Grup 4: biyokimyasal açıdan kontrolsüz hastalık grubu) AcroQoL skorlarının karşılaştırılması (Min: Minimum, Mak: Maksimum) (p: 0.925 > 0.05, anlamsız) (Kruskal-Wallis varyans analizi)

	Ortalama	Vaka sayısı (n)	Standart sapma	Ortanca	Min.	Mak.
Grup 1	58,8	27	21,2	55,6	20,4	93,1
Grup 2	53,3	2	9,6	53,3	46,5	60,2
Grup 3	57,1	9	18,0	53,4	22,7	78,4
Grup 4	59,2	25	18,3	63,6	21,5	90,9
Toplam	58,6	63	19,1	57,9	20,4	93,1

(p: 0.925 > 0.05)

Vakaların AcroQoL yaşam kalitesi anket skorları, korelasyon açısından anketin her 3 bölümü (fiziksel durum değerlendirmesi yapan 1. bölümü ile görünümle ilgili psikolojik durumu değerlendiren 2. bölümün 1. kısmı ve sosyal ilişkilerle ilgili psikolojik değerlendirme yapan 2. bölümün 2. kısmı) için ayrı ayrı değerlendirildiğinde; her 3 bölüm kendi aralarında aynı yönlü bir ilişkiye (bölüm 1 ile bölüm 2-1 arasında % 69.3'lik; bölüm 1 ile bölüm 2-2 arasında

%75.5'lik; bölüm 2-1 ile bölüm 2-2 arasında % 73.4'lük) sahiptir ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001) (Tablo 3.8).

Tablo 3.8: AcroQoL anket skorlarının, anketin her 3 bölümü arasındaki korelasyon ilişkisi (p < 0.001, Anlamlı) (Spearsman rho)

Spearman's rho	**AcroQoL bölüm 1 (Fiziksel değerlendirme) skoru**	**AcroQoL bölüm 2-1 (Görünümle ilgili psikolojik değerlendirme) skoru**	**AcroQoL bölüm 2-2 (Sosyal ilişkilerle ilgili psikolojik değerlendirme) skoru**
AcroQoL bölüm 1 skoru			
korelasyon kaysayısı	1.000	.693	.755
n	63	63	63
AcroQoL bölüm 2-1 skoru			
korelasyon kaysayısı	.693	1.000	.734
n	63	63	63
AcroQoL bölüm 2-2 skoru			
korelasyon kaysayısı	.755	.734	1.000
n	63	63	63

(p < 0.001)

Somatostatin tedavisi almış ve/veya almakta olan 37 hasta ile somatostatin tedavisi almamış olan 26 hastanın AcroQoL anket skorları karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p: 0,094) (Mann-Whitney U testi) (Tablo 3.9).

Tablo 3.9: Somatostatin alanlar ile almayanların AcroQoL skorlarının karşılaştırlması (p: 0,094 >0.05, Anlamsız) (Mann-Whitney U testi)

	Vaka sayısı (n)	**AcroQoL skoru ortalaması**	**Standart sapma**	**Standart hata ortalaması**
Somatostatin alan	37	61,9	16,7	2,75
Somatostatin almayan	26	53,7	21,4	4,20

(p: 0,094 >0.05)

Radyoterapi alanlar (radyoterapi sonrası geçen süre ortalama 9.1 yıl) ile almayanların AcroQoL skorları karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. (p: 0.71 >0.05, anlamsız) (Mann-Whitney U testi) (Tablo 3.10).

Tablo 3.10: Radyoterapi alanlar ile almayanları AcroQoL skorlarının karşılaştırılması (p: 0.71 >0.05, Anlamsız) (Mann-Whitney U testi)

	Vaka sayısı (n)	**AcroQoL skoru ortalaması**	**Standart sapma**	**Standart hata ortalaması**
Radyoterapi alan	16	60,1	17,4	4,37
Radyoterapi almayan	47	58,0	19,7	2,88

(p: 0.71 >0.05)

Hipofize yönelik operasyon geçirmiş olan hastalar ile operasyon öyküsü olmayan hastaların AcroQoL anket skorları karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p: 0.89 > 0.05, anlamsız) (Mann-Whitney U testi) (Tablo 3.11).

Tablo 3.11: Hipofiz cerrahisi geçirenler ile geçirmeyenlerin AcroQoL skorlarının karşılaştırılması (p: 0.89 > 0.05, Anlamsız) (Mann-Whitney U testi)

	Vaka sayısı (n)	**AcroQoL skoru ortalaması**	**Standart sapma**	**Standart hata ortalaması**
Operasyon öyküsü var	58	58.5	19.2	2.52
Operasyon öyküsü yok	5	59.7	19.5	8.74

(p: 0.89 > 0.05)

IGF-1 değeri 95 persentilin altında olan 29 vakadan diyabeti ve/veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olan 11 vakanın 9'unda (%81.8) glukoz sonrası en düşük GH değeri (GHn) 0.4 ng/mL'nin altına baskılanmış, sadece 2 vakada (%18.1) baskılanma olmamıştır. IGF-1 değeri 95 persentilin altında olan 29 vakadan non diyabetik olan 18 vakanın sadece 8'inde (%44.4) glukoz sonrası en düşük GH değeri (GHn) 0.4 ng/ml'nin altına baskılanabilmiştir, 10 vakada (%55.6) ise baskılanma olamamıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.047) (Tablo 3.12).

IGF-1 değeri 95 persentilin altında olan 29 vakadan diyabeti ve/veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olan 11 vakanın %100'ünde glukoz sonrası en düşük GH değeri (GHn) 1 ng/mL'nin altına göre baskılanmıştır. IGF-1 değeri 95 persentilin altında olan 29 vakadan non diyabetik olan 18 vakanın 16'sında (%88.8) glukoz sonrası en düşük GH değeri (GHn) 1 ng/mL'nin altına baskılanmıştır. Burada diabetikleri ile non diabetikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p:0.25>0.05, anlamsız) (Tablo 3.13).

Tablo 3.12: IGF-1'i 95 persentilin altında olan diabetik ve/veya BGT olan hastalar ile non diabetik hastaların glukoz sonrası en düşük GH'un 0.4 ng/ml'nin altına baskılanabilirliklerinin karşılaştırılması (p: 0.047 < 0.05, Anlamlı) (Chi-Square test)

	Diabetik ve/veya BGT vaka sayısı (n: 11)		**Non diabetik vaka sayısı (n: 18)**		Toplam
	GHn <0.4 ng/mL	***GHn>0.4 ng/mL***	***GHn <0.4 ng/mL***	***GHn>0.4 ng/mL***	
IGF-1 <95 persentil	9 (%81.9)	2 (%18.1)	8 (%44.4)	10 (%55.6)	29

(p: 0.047 < 0.05)

Tablo 3.13: IGF-1'i 95 persentilin altında olan diabetik ve/veya BGT olan hastalar ile non diabetik hastaların glukoz sonrası en düşük GH'un 1 ng/mL'nin altına baskılanabilirliklerinin karşılaştırılması (p: 0.25 > 0.05, Anlamsız) (Chi-Square test)

	Diabetik ve/veya BGT vaka sayısı (n: 11)		**Non diabetik vaka sayısı (n: 18)**		Toplam
	GHn <1 ng/mL	***GHn>1 ng/mL***	***GHn <1 ng/mL***	***GHn>1 ng/mL***	
IGF-1 <95 persentil	11 (%100)	0 (% 0)	16 (%88.8)	2 (%11.2)	29

(p: 0.25 > 0.05)

5. TARTIŞMA

Akromegali hastalığı nadir görülen, büyüme hormonunun aşırı salınımı sonucu gelişen, sinsi başlangıçlı ve yavaş ilerleyen klinik bir sendromdur. Yıllık insidansı 1 milyon populasyonda 3-4 yeni vaka (ortalama 3.3 vaka/milyon) şeklindedir. Prevalansı ise 1 milyon populasyonda ortalama 60 vaka şeklindedir [1]. Semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süre genellikle 12 yıla kadar uzar. Mortalite oranı, genel popülasyona kıyasla 2 ila 4 kat daha fazladır. En sık nedeni adenohipofizin somatotrop adenomlarıdır. Tanı sırasında hastaların % 75'inde makroadenom (Adenom çapı ≥10 mm) mevcuttur. Ortalama tanı yaşı 40-45 yaşdır. (erkeklerde 40, kadınlarda 45). Irklar arasında ve kadın erkek cinsiyet arasında sıklık bakımından bir fark gösterilmemiştir.

Bu çalışmada 63 akromegalik hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların 31'i (%49.2) erkek, 32'si (%50.8) kadın idi. Yaş ortalaması 45.5 ± 13.3 idi. Vakaların akromegali tanısı aldıktan sonra geçen süre (akromegali hastalığının süresi) literatürdeki ile benzer şekilde ortalama 6.3 ± 6.7 yıl idi. Yine literatür bilgisi ile uyumlu olarak vakaların % 76.2'sinde makroadenom, % 23.8'inde mikroadenom vardı.

Akromegali hastalığının, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olması nedeniyle mutlaka tedavi edilmesi gerektiği aşikardır. Akromegali tanısı konulup başlangıç tedavisi uygulandıktan sonra hastaların 3-4 ayda bir klinik ve biyokimyasal olarak (IGF-1, Glukoz yükleme sonrası GH ölçümleri) kontrol edilmeleri önerilmektedir. Medikal tedavi alan hastalarda duruma göre doz ayarlaması yapılması ve normal değerler elde edilemeyen hastalarda alternatif tedavilerin düşünülmesi gerekmektedir. Akromegali hastalığı yarattığı morbidite nedeni ile hastaların yaşam kalitelerini de olumsuz etkilemektedir. İlk kez 2002 yılında İspanya'da Susan Webb ve arkadaşları tarafından klinisyenlerin klinik çalışmalarda kullanmaları ve hastalarının yaşam kalitelerini değerlendirebilmeleri için bir standart oluşturmak üzere AcroQoL (akromegali yaşam kalitesi) isimli bir yaşam kalitesi anketi geliştirilmiş, uygun metodoloji izlenerek Türkçe de dahil olmak üzere 11 ayrı dile çevrilmiş ve 2006 yılında yine Susan M. Webb ve arkadaşları tarafından validasyon çalışması yapılarak akromegali hastalığı için geçerli bir anket olduğu ifade edilmiştir [9,10,11].

Akromegali hastalığı için belirlenen remisyon kriterleri geçmişten günümüze bir hayli değişmiştir. Eski literatürlerde remisyon kriteri olarak GH düzeyinin bazı yayınlarda 5 ng/mL'nin altında bazı yayınlarda ise 2.5 ng/mL'nin altında tutulması kabul edilmekte idi [75,76]. Fakat epidemiyolojik veriler bu düzeylerdeki GH değerlerinin hala yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. 1994'de akromegalide ilk konsensus bildirgesi yayınlanmış

ve burada remisyon diyebilmek için glukoz yükleme sonrası en düşük büyüme hormonu değerinin 2 ng/mL'nin altına inmesi ve IGF-1 düzeyinin yaş ve cinsiyete göre normal sınırlarda tutulması gerektiği ifade edilmiştir [77]. En son yayınlanan akromegali hastalığında biyokimyasal remisyon kriterleri Kasım 2003'de Hipofiz Birliği ve Avrupa Nöroendokrinoloji Derneğinin sponsorluğunda Seville'de Akromegali tedavi ve takibi konusunda oluşturulmuş uzlaşı raporuna göre belirlenmiştir. Bu uzlaşı raporu göz önüne alındığında akromegalide biyokimyasal remisyon diyebilmek için yaşa ve cinsiyete göre IGF-1 düzeylerinin normal sınırlarda olması ve büyüme hormonu düzeyinin glukozla 1 ng/ml'nin altına inmesi gerektiği kabul edilmektedir [2]. Ancak bu sınırın daha aşağıda olması gerektiği de ifade eden yayınlar da bulunmaktadır. Burada altı çizilmesi gereken önemli bir nokta da IGF-1 ve GH için ölçüm yöntemlerinin teknolojik gelişmeler paralelliğinde değişmiş ve gelişmiş olmasıdır. Geçmişte GH ölçümü için kullanılan poliklonal radioimmünoassay (RIA) yöntemlerinin yerine günümüzde iki bölge monklonal antikorlu duyarlılığı artırılmış non izotopik immünoradyometrik assay (IRMA) veya immunochemiluminescent (ICMA) yöntemleri kullanılmaktadır. RIA ile ölçülmüş GH düzeylerini mortalite ile ilişkilendiren eski epidemiyolojik çalışmaların yeni ve daha duyarlı yöntemler dikkate alınaral değerlendirilmesi gerekir. GH ölçüm yöntemlerinin kullanımındaki güçlükler IGF-1 ölçüm yöntemleri çin de geçerlidir. Yaş ve cinsiyete göre normal değerler ile ilgili veri eksikliği, standardizasyonun yokluğu, bağlayıcı proteinlerin oluşturduğu interferans ve saf bir uluslarası referans preparatının olmaması bu ölçüm yöntemleri ile ilgili sorunlar arasındadır. Freda ve arkadaşları 60 akromegalik hasta ile yaptıkları bir çalışmada IGF-1 değerlerine göre aktif hastalığı olan hastaların % 50'sinde IRMA ile ölçülen GH değerlerinin1 ng/ml'nin altında olduğunu ve bu nedenle 1 ng/mL sınır değerinin yüksek olduğunu ifade etmişlerdir [51]. Güllü ve arkadaşlarının 41 akromegalik hasta ile yaptıkları bir çalışmada 1 ng/mL (1 mcg/L) sınırının remisyon kriteri olarak yüksek olduğu ve remisyon diyebilmek için IRMA ile bakılan Glukoz-ile büyüme hormonu baskılama testinde en düşük büyüme hormonu düzeyinin üst sınırının 0.4 ng/ml (0.4 mcg/L) olması gerektiği önerilmektedir [3]. Espinaso-de-Los-Monteros ve arkadaşları ise 126 akromegalik hasta ile yaptıkları bir çalışmada remisyon kriteri olarak glukoz yüklemesi sonrası en düşük GH değerini <0.3 ng/mL ve yaş ve cinsiyete göre normal IGF-1 olarak kabul etmişlerdir [4]. Ritva Kauppinen Makelin ve arkadaşları tarafından 333 akromegalik hasta ile yapılan çalışmada akromegalik hastaların yaşam kalitelerinin yükseltilmesi için IGF-1 değerlerinin normalizasyonu ve glukozla büyüme hormonu baskılama testindeki en düşük GH değerinin 0.3-1.0 ng/mL arasındaki değerlere erişilmesi ile sağlanabileceği ifadedilmiştir [5].

Bizim çalışmamızda ise 63 akromegalik hastanın % 53.9'unda (34 hasta) IRMA ile ölçülen IGF-1 değeri yaş ve cinsiyete göre yüksek saptanmış ancak biyokimyasal olarak aktif hastalık olarak değerlendirilen bu 34 vakanın 9'unda (%26.5) IRMA ile ölçülen glukoz sonrası en düşük GH değeri 1 ng/mL'nin altında saptanmıştır. Bir diğer ifade ile OGGT sırasında en düşük GH düzeyi için sınır değer 1 ng/mL olarak kabul edildiğinde bu çalışmaya göre aktif hastalığı olan vakaların yaklaşık dörtte biri normal sınırlarda olarak değerlendirilmektedir. Sınır değer 0.4 ng/mL olarak kabul edildiğinde ise IGF-1 'i yaş ve cinsiyete göre yüksek olan 34 vakanın sadece 5'inde (%14.7) glukoz sonrası en düşük GH değeri bu sınırın altında gelmiştir.

Öte yandan çalışmadaki 63 hastanın % 46'sında (29 vaka) IGF-1 değerleri yaş ve cinsiyete göre normal olarak saptanmıştır. IGF-1 'i normal olan 29 hastanın sadece 2'sinde (% 6.9) glukoz sonrası en düşük GH değeri 1 ng/mL'nin üzerinde iken, eğer GH için sınır değer 0.4 ng/mL kabul edilirse bu 29 hastanın 12'sinde (%41.4) GH değerleri 0.4 ng/mL sınırının üzerinde çıkmaktadır. IGF-1'i normal olup glukoz sonrası en düşük GH değeri (GHn) 0.4 ng/mL ile 1 ng/mL arasında olan 10 vakanın biyokimyasal olarak remisyonda olup olmadığını söylemek mevcut bilgiler ile zor görülmektedir. Bu durumda hastaların sadece biyokimyasal olarak değil, bireysel bazda klinik açıdan ve yaşam kalitesi açısından da değerlendirilerek tedavilerinin planlanması akılcı bir yaklaşımdır.

Çalışmamızda IGF-1 değeri 95 persentilin altında olan 29 vakadan diyabeti ve/veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olan 11 vakanın 9'unda (%81.8) glukoz sonrası en düşük GH değeri (GHn) 0.4 ng/mL'nin altına baskılanmış, sadece 2 vakada (%18.1) baskılanma olmamıştır. IGF-1 değeri 95 persentilin altında olan 29 vakadan diyabetik olmayan 18 vakanın sadece 8'inde (%44.4) GHn 0.4 ng/mL'nin altına baskılanabilmiş, 10 vakada (%55.6) ise baskılanma olmamıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.047) (Tablo 3.11). IGF-1 değeri 95 persentilin altında olan 29 vakadan diyabeti ve/veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olan 11 vakanın %100'ünde GHn 1 ng/mL'nin altına göre baskılanmıştır. IGF-1 değeri 95 persentilin altında olan 29 vakadan diyabetik olmayan 18 vakanın 16'sında (%88.8) GHn 1 ng/mL'nin altına baskılanmıştır. Burada diabetikler ile diabetik olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p:0.25>0.05, anlamsız) (Tablo 3.12). Sonuç olarak diyabetik ve/veya bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda GHn için hem 0.4 ng/mL değeri hem de 1 ng/mL sınır değeri kullanılabileceği ancak diyabetik olmayan hastalarda ise 1 ng/mL değerinin kullanılmasının daha uygun olacağı düşünülebilir. Diyabetik hastalarda glukoz yüklemesi

sonrası kan şekerleri daha yüksek seviyelere çıkmakta ve buna bağlı olarak büyüme hormonu düzeylerinin daha fazla baskılandığı düşünülebilir.

Çalışmamızda hastaların biyokimyasal durumları ile yaşam kaliteleri arasında bir ilişki olup olmadığı da araştırılmıştır. Bu amaçla AcroQoL anketi kullanılmıştır. Hastalar biyokimyasal değerlerine göre glukoz sonrası en düşük GH için hem 1 ng/ml hem de 0.4 ng/ml sınır değeri kullanılarak 4 gruba ayrılmış [grup 1: IGF-1 ve GH düşük (biyokimyasal remisyon); grup 2:IGF-1 düşük, GH yüksek (diskordans); grup 3: IGF-1 yüksek, GH düşük (diskordans); grup 4: IGF-1 yüksek, GH yüksek (aktif hastalık)] ve AcroQoL skorları açısından karşılaştırma yapılmıştır. 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde AcroQoL skorunun akromegali hastalığının biyokimyasal kriterleri ile korelasyon göstermediğini ifade eden çalışmalarla benzer bir sonuç elde edilmiştir. Belçika'dan Guy T'Sjoen ve arkadaşlarının 291 akromegalik hasta ile yaptıkları bir çalışmada biyokimyasal olarak remisyonda olan hastalar ile olmayan hastaların AcroQoL skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ifade edilmiştir [14]. Taiwan'dan Shih-Che Hua ve arkadaşlarının 52 akromegalik hasta ile yaptıkları bir çalışmada biyokimyasal olarak remisyonda olan hastalar ile olmayan hastaların AcroQoL skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ifade edilmiştir [15]. Fransa'dan Maria P Matta ve arkadaşlarının 93 akromegalik hasta ile yaptıkları bir çalışmada biyokimyasal olarak remisyonda olan hastalar ile olmayan hastaların AcroQoL skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ifade edilmiştir [16]. Bizim çalışmamızda da AcroQoL skorları ile biyokimyasal değerler arasında korelasyon elde edilememesinin nedeninin toplumsal ve kültürel farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülebilir.

Akromegali hastalarının klinik değerlendirmesinde kullanılan 'bulgu ve belirtiler skoru' 'Signs and symptoms score' adlı bir skor geliştirilmiştir. Başağrısı, terleme artışı, eklem ağrıları, yorgunluk ve yumuşak doku şişliğini değerlendiren 5 maddeden oluşur ve her madde 0-3 arasında skorlanır. Toplam 0 ile 15 arasında bir skor elde edilir. Bu skorun akromegali hastalığı klinik aktivitesi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [74]. Bu değerlendirme hastalık aktivitesinin klinik takibinde kullanılabilir.

Akromegali hastalarının takiplerindeki önemli bir diğer sorun bazı vakalarda IGF-1 değerleri ile glukoz yükleme sonrası en düşük büyüme hormonu değerleri arasında uyumsuzluk (diskordans) olmasıdır. Vierhapper ve arkadaşları 71 akromegalik olgunun %25'inde Glukoz

sonrası en küçük GH değerinin <1 ng/mL olmasına rağmen IGF-1'lerinin yüksek olarak saptamışlardır [6]. Alexopoulou ve arkadaşları 229 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların % 24'ünde GH normal, IGF-1 yüksek, % 11'inde ise GH yüksek, IGF-1 normal sınırlarda bulduklarını ifade etmişlerdir [7]. Espinaso-de-Los-Monteros ve arkadaşları 126 akromegalik hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların % 4'ünde glukoz sonrası en düşük GH'u normal (<0.3 ng/mL) , IGF-1'i ise yüksek olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada IGF-1'i normal olup glukoz sonrası en düşük GH değeri yüksek (>0.3 ng/mL) olan hasta yüzdesi ise % 27 olarak ifade edilmiştir [4]. Machado ve arkadaşlarının çalışmasında ise octreotide LAR tedavisi almış 42 akromegalik hastanın % 28.6'sında glukoz sonrası en düşük GH değeri <1 ng/mL olmasına rağmen IGF-1 değerleri yüksek saptanmıştır [8]. Freda ve arkadaşları 60 akromegalik hasta ile yaptıkları bir çalışmada IGF-1 değerlerine göre aktif hastalığı olan hastaların % 50'sinde IRMA ile ölçülen GH değerlerinin1 ng/mL'nin altında olduğunu ve bu nedenle 1 ng/mL sınır değerinin yüksek olduğunu ifade etmişlerdir [51]. Melmed ve arkadaşlarının 166 akromegalik hasta ile yaptıkları bir çalışmada sadece cerrahi yapılmış, hiçbir medikal tedavi almamış grupta yüksek GH ve normal IGF-1 ile giden diskordansını % 24; yüksek IGF-1 ve normal GH ile giden diskordansını % 8 olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada somatostatin analoğu alan hasta grubundaki diskordans daha yüksek (yüksek GH ve normal IGF-1 ile giden diskordans % 42, yüksek IGF-1 ve normal GH ile giden diskordans ise % 6) bulunmuştur. Bu çalışmada 1998'den önce GH ölçümü yapılmış olan hastalarda GHn için sınır değer 2 ng/mL, 1998'den sonra ölçüm yapılan hastalar için ise GHn sınır değeri 1 ng/mL olarak kabul edilmiştir. Sonuç olarak da hangisinin (IGF-1 veya GHn) güvenilir olduğu konusunda bir netlik olmadığı yorumu yapılmıştır [78].

Bizim çalışmamızdaki tüm ölçümler aynı yöntem (IRMA) ve laboratuar kiti ile yapılmış ve diskordans değerleri şu şekildedir.

GHn için sınır değer 0.4 ng/mL olarak kabul edildiğinde IGF-1 değeri ile GHn değeri arasındaki diskordans: GHn yüksek, IGF-1 normal olanlarda % 41.4; IGF-1 yüksek, GHn normal olanlarda ise % 14.7 olarak saptanmıştır (Tablo 3.2).

GHn için sınır değer 1 ng/ml olarak kabul edildiğinde IGF-1 değeri ile GHn değeri arasındaki diskordans: GHn yüksek, IGF-1 normal olanlarda % 6.9; IGF-1 yüksek, GHn normal olanlarda ise % 26.5 olarak saptanmıştır (Tablo 3.3)

IGF-1 değeri yüksek olanlarda GHn için 1 ng/mL yerine 0.4 ng/mL değeri kullanıldığında diskordans %26.5'den % 14.7'ye düşmüştür. IGF-1 değeri normal olanlarda ise GHn için 0.4 ng/mL yerine 1 ng/mL değeri kullanıldığında diskordans %41.4'den % 6.9'a gerilemiştir.

Daha önce de ifade edildiği gibi bu grupların AcroQoL skorları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Diskordansın olası nedenleri IGF-1'in normal düzeye gelmesindeki gecikmeye, büyüme hormonu yüksekliğinin tedavisinden sonra akromegalinin oluşturduğu metabolik çevrenin (insülin direnci, hiperinsülinemi, bozulmuş karbonhidrat ve seks hormonu düzeyleri) değişik süreler devam etmesine, daha spekülatif olarak, GH reseptörlerinin otonomi kazanarak GH'dan bağımsız IGF-1 salgılamasına bağlı olabilir. Zamanla düzelen IGF-1'in tersine, GH baskılanma düzeyi zamanla bozulma eğilimi göstermektedir. GH pulsatilite çalışmaları, kür kabul edilen akromegali olgularında da GH salgı örneğinin düzelmediğini göstermiştir. Eğer akromegalide kür, değişmiş somatotropik ekseni normale getirmek ise bunu gerçekleşmesi çok güç gözükmektedir. Klinik ve epidemiyolojik bakış açısından bakıldığında IGF-1'i normalize etmek ve GHn'yi 1 ng/mL'nin altına baskılayabilmek artmış mortalite hızını azaltmaktadır.

Sonuç olarak, AcroQoL yaşam kalitesi anketi bu çalışmada akromegalik hastaların biyokimyasal remisyon durumu ile bir korelasyon göstermemektedir. Akromegali hastalığında remisyon kriteri olarak OGTT sırasında ölçülen en düşük GH değeri için sınır değerin belirlenmesi amacıyla yeni ölçüm yöntemleri kullanılarak yapılacak prospektif randomize çalışmalara gereksinim vardır. Bu yeni çalışmaların sonuçlarının IGF-1 ile GHn arasındaki diskordansı da değiştireceği düşünülmektedir.

6.SONUÇLAR

1- Akromegali hastalığı tanısı ile takipte olan 63 hastanın % 46'sında tip 2 diabetes mellitus ve/veya bozulmuş glukoz toleransı olduğu saptandı.

2- Hastaların beden kitle indeksi ortalaması 30.3 ± 5.4 kg/m2 şeklinde ve obezite sınırları içinde idi.

3- En son konsensusda yer alan biyokimyasal remisyon kriterleri [75 g glukoz yüklemesi sonrası en düşük GH (GHn) seviyesinin 1 ng/mL'nin altı olması] kullanılarak ve immünoradyometrik assay (IRMA) yöntemi ile ölçümler yapıldığında IGF-1 ve GHn düzeyleri arasındaki diskordans; IGF-1 yüksek olup GHn baskılı olan grup için % 26.5; IGF-1 normal olup, GHn yüksek olan grup için ise % 6.9 idi.

4- Tüm hastaların AcroQoL yaşam kalitesi anketi skorları ortalaması 58.6 ± 5.4 idi.

5- Biyokimyasal olarak remisyonda olan hastalar ile remisyonda olmayan hastaların AcroQoL skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

6- Somatostatin analoğu alan ve almayanlar arasında AcroQoL skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Radyoterapi alanlar (radyopterapi sonrası geçen süre ortalama 9.1 yıl) ile almayanlar arasında AcroQoL skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

7- Diabetik ve/veya bozulmuş glukoz toleransı olan hastaların % 82'sinde, diabetik olmayanların ise sadece % 44'ünde IGF-1 değerlerinin normal olduğu durumda GHn değeri de 0.4 ng/mL'nin altına baskılanabilmiştir.

ÖZET

Cerit E.T., Akromegali hastalarında IGF-1 ile glukoz sonrası büyüme hormonu düzeyleri arasındaki diskordans ve AcroQoL anketinin biyokimyasal remisyon durumu ile ilişkisinin araştırılması Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2009

Akromegali nadir görülen, büyüme hormonunun aşırı salınımı sonucu gelişen, klinik bir sendromdur. Yıllık insidansı 1 milyon populasyonda 3-4 yeni vaka (ortalama 3.3 vaka/milyon) şeklindedir. Prevalansı ise 1 milyon populasyonda ortalama 60 vaka şeklindedir [1]. Ortalama tanı yaşı 40-45 yaşdır. Akromegali hastalığında biyokimyasal olarak remisyon kriterleri en son kabul edilen uzlaşı raporu göz önüne alındığında yaşa ve cinsiyete göre IGF-1 düzeylerinin normal sınırlarda olması ve immunoradiometric veya chemiluminescent yöntemleriyle ölçülen büyüme hormonu düzeyinin glukozla 1 ng/mL'nin altına inmesi olarak kabul edilmektedir [2]. Ancak yapılan bazı çalışmalarda bu sınırın daha aşağıda olması gerektiği de ifade edilmektedir [3, 4, 5, 51].

Akromegali hastalarının takiplerindeki önemli bir sorun, bazı vakalarda IGF-1 ve GH düzeyleri arasında diskordans olmasıdır. Yapılan birçok çalışmada bu diskordansın % 25 ile % 40 arasında olduğu saptanmıştır [4,6,7,8,15,51,78]. Biyokimyasal olarak remisyon kriterlerinin yanısıra bu hastaların yaşam kalitelerinin takibi de izlemde önem arzetmektedir. Bu amaçla geliştirilen, validasyonu yapılan ve uygun metodoloji ile Türkçe de dahil olmak üzere farklı dillere çevrilen AcroQoL (Acromegaly Quality of Life) adlı bir anket mevcuttur [9, 10]. Bu anketin verilerinin biyokimyasal remisyon durumu ile ilişkili olduğunu ifade eden çalışmaların yanında, tam aksini iddia eden yayınlar da mevcuttur [14, 15, 16].

Bu çalışmanın amacı akromegali hastalığının izleminde IGF-1 ile GH arasındaki diskordansı belirlemek ve AcroQoL skorunun biyokimyasal durum ile ilişkisini araştırmaktır.

Çalışmamda Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğinde akromegali tanısı ile takipte olan daha önce cerrahi, radyoterapi ve medikal tedavi yöntemlerinden biri veya birden fazlası uygulanmış ve/veya uygulanmakta olan 18-75 yaş arası, IGF-1 ve Glukoz büyüme hormonu baskılama testi endikasyonu konulan 31'i erkek, 32'si kadın toplam 63 hasta değerlendirilmeye alındı.

En son konsensusda yer alan biyokimyasal remisyon kriterleri [75 g. glukoz yüklemesi sonrası en düşük GH (GHn) seviyesinin 1 ng/mL'nin altı olması] kullanılarak ve IRMA yöntemi ile ölçümler yapıldığında IGF-1 ve GHn düzeyleri arasındaki diskordans: IGF-1 yüksek olup GHn baskılı olan grup için literatürdekine benzer şekilde % 26.5 iken; IGF-1 normal olup, GHn yüksek olan grup için [literatürde değişik oranlar (% 27-% 28,6) verilmektedir] ise % 6.9 idi.

Biyokimyasal olarak remisyonda olan hastalar ile remisyonda olmayan hastaların AcroQoL skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Somatostatin analoğu alan ve almayanlar arasında AcroQoL skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Diabetik ve/veya bozulmuş glukoz toleransı olan hastaların % 82'sinde, diabetik olmayanların ise sadece % 44'ünde IGF-1 değerlerinin normal olduğu durumda GHn değeri de 0.4 ng/mL'nin altına baskılanabilmiştir. Diyabetik olgu sayımız çok az olmasına rağmen, buradan

yola çıkarak diyabetik ve/veya bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda GHn için 0.4 ng/mL değerinin kullanılabileceği ancak non diyabetik hastalarda ise 1 ng/mL değerinin kullanılmasının daha uygun olacağı düşünülebilir. Diyabetik hastalarda glukoz yüklemesi sonrası kan şekerlerinin daha yüksek seviyelere çıkması ve buna bağlı olarak büyüme hormonu düzeylerinin daha fazla baskılanması sebep olarak düşünülebilir.

Sonuç olarak çalışmamızda; akromegalili hastalarda, AcroQoL yaşam kalitesi anketi ile biyokimyasal remisyon durumu korelasyon göstermemektedir.
Akromegali hastalığında remisyon kriteri olarak OGTT sırasındaki GHn değeri için sınır düzeyinin belirlenmesi amacıyla yeni ölçüm yöntemleri kullanılarak yapılacak uzun süreli izlem gerektiren prospektif çalışmalara gereksinim vardır. Çok sayıda olgunun uzun süreli takipte uygun ölçüm metodları kullanılarak değerlendirildiği çalışmaların sonuçları bu noktada aydınlatıcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Akromegali, Büyüme hormonu, İnsülin benzeri büyüme faktörü tip 1, AcroQoL (Acromegali yaşam kalitesi) , Uzlaşı, Diskordans

SUMMARY

Cerit E.T., Discordance of IGF-1 and growth hormone levels after glucose load and evaluation of the corralation between AcroQoL score with biochemical status ın acromegalic patients.. Ankara University Faculty of Medicine, Thesis In Internal Medicine, Ankara 2009

Acromegaly is a rare clinical syndrome caused by excess GH secretion. The prevalence of acromegaly is 60 cases/million. Annual incidence of new patients is almost 3-4 cases/million (mean 3.3 case/million)) [1]. The mean age at diagnosis is 40 to 45 years. As written in the last consensus statement, the goals of therapy in acromegaly are to lower insulin-like growth factor-1 (IGF-1) concenration to within the reference range for the patient's age and gender and to lower the serum GH concentration to <1 ng/mL as measured by immunoradiometric or chemiluminescent assay after a glucose load [2]. But some articles report that the cut off value for GH concentration must be lower for cure of acromegaly [3,4,5,51].

The discordance between IGF-1 and nadir GH levels is an important problem in monitoring of acromegaly, The discordance reported as % 25 to % 40 in the literature [4,6,7,8,15,51,78].

As well as biochemical remission, the quality of life is also important in monitoring of acromegalic patients. So, a diasease spesific questionnaire was developed, validated for acromegaly and translated to several other languages to evaluate the quality of life in acromegaly called AcroQoL (Acromegaly Quality of Life). Some articles report that AcroQoL score is corralated with biochemical status but some others contradict it [14,15,16].

The aim of this study was to evaluate the discordance between IGF-1 and nadir GH and to evaluate the relation between biochemical status and AcroQoL score in monitoring of acromegaly.

63 patients (31 male, 32 female) with acromegaly included to study who had one or more treatment modality such as surgery, radiotherapy and/or medical treatment with age 18 to 75 years.

Using the last consensus report (nadir GH <1 ng/mL after glucose) and immunoradiometric assay (IRMA), we found the discordance as 26.5 % in the IGF-1 high and nadir GH normal group and 6.9 % in IGF-1 normal and nadir GH high group.

There was any significant statistical differance ın AcroQoL score between biochemically controlled and uncontrolled acromegalic patients

In patients who have diabetes mellitus and/or, when IGF-1 is normal, 82 % of patients have nadir GH lower to 0.4 ng/mL. But in non diabetic patients this ratio was % 44. So, we conceive that the cut off value for nadir GH as 0.4 ng/mL ın patients who have diabetes mellitus and/or impaired glucose tolerance but not in non diabetic patients. The GH level may be suppressed with the high serum glucose concentration after glucose load in diabetic patients. So, GH concentration could be suppressed lower than non-diabetic patients.

In conclusion; in our study, AcroQoL score is not corralated with the biochemical status of acromegalic patients. Long lasting prospective studies, with more patients and using high

sensitive assays, must be designed to evaluate the cut off value for nadir GH after glucose load.

Key Words: Acromegaly, Growth hormone, Insulin-like growth factor type 1, AcroQoL (Acromegaly Quality of life), Consensus, Discordance,

KAYNAKLAR

1- Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjögren B. Epidemiology and long term survival in acromegaly. Acta Medica Scandinavica 1988; 223: 327-355

2- Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, Chanson P, Frohman LA, Gaillard R, Chigo E, Ho K, Jaquet P, Kleinberg D, Lambets S, Laws E, Lombardi G, Sheppard MC, Thorner M, Vance ML, Wass JAH, Giustina A. Consensus statement: medical management of acromegaly. European Journal of Endocrinology 2005; 153: 737-740

3- Gullu S, Keles H, Delibasi T,Tonyukuk V,. Kamel N, Erdoğan G. Remission criteria for the follow-up patients with acromegaly. European Journal of Endocrinology 2004;150: 465-471.

4- Espinaso-de-Los-Monteros AL, Sosa E, Cheng S, Ochoa R, Sandoval C, Guinto C, Mendoza V, Hernandez I, Molina M, Mercado M. Biochemical evaluation of disease activity after pituitary surgery in acromegaly: a critical analysis of patients who spontaneously change disease status. Clinical Endocrinology 2006; 64: 245-249

5- Makelin RK, Sane T, Sintonen H, Markanken H, Valimaki MJ, Löyttyniemi E, Niskanen L, Reunanen A, Stenman UH Quality of life in treated patients with acromegaly. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2006; 91: 3891-3896

6- Vierhapper H, Heinze G, Gessi A, Exner M, Bieglmayr C. Use of the Oral Glucose Tolerance Test to Define Remission in Acromegaly. Metabolism 2003; 52(2): 181-185

7- Alexopoulou O, Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Velkeniers B, Maiter D. Divergence between growth hormone and ınsulin like growth factor-1 concentrations in the follow-up of acromegaly. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2008; 93(4): 1324-1330

8-Machado EO,Taboada GF, Neto LV, Van Haute FR,Correa LL, Balarini GA, Shrank Y, Goulart M, Monica R, Gadelha MR. Prevalence of discordant GH and IGF-I levels in acromegalics at diagnosis, after surgical treatment and during treatment with octreotide LAR. Growth Hormone & IGF Research 2008;18: 389–393

9- Badia X, Webb SM, Prieto L, Lara N. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL) Health and Quality of Life Outcomes 2004; 2: 13-18

10- Webb SM, Prieto L, Badia X, Catala M, Gaztambide S, Lucas T, Paramo C, Pico A, Lucas A, Obiols G, Astorga R. Acromegaly Quality of life Questionnaire (AcroQoL) a new health-releated quality of life questionnaire for patients with acromegaly: development and psychometric properties. Clinical Endocrinology 2002; 57: 251-258

11- Webb SM, Badia X, Lara N. Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQoL: a 6 month prospective study. European Journal of Endocrinology 2006; 155: 269-277

12- Webb SM, Colao A, Caron P, Carvalheiro M, Ertürk E, Pokrajac-Simeunovic A, Schopohl J, Tsagarakis S, Perason IV, Badia X, Caglio S, Vincenzi B. A European prospective real-life observational study of Quality of life in patients with acromegaly. European Congress of Endocrinology, Endocrine Abstracts (2006)11 OC20

13- Trepp R, Everst R, Stettler C, Fsichli S, Allemann S, Webb SM. Assessment of quality of life in patients with uncontrolled vs. controlled acromegaly using the Acromegaly Qualiyt of Life Questionnaire (AcroQoL). Clinical Endocrinology 2005; 63: 103-110

14- T'Sjoen G, Bex M, Maiter D, Velkeniers B, Abs R. Health-related quality of life in acromegalic subjects: data from AcroBel, the Belgian Registry on acromegaly European Journal of Endocrinology 2007; 157: 411–417

15- Hua SC, Yan YH, Chang TC. Associations of remission status and lanreotide treatment with quality of life in patients with treated acromegaly. European Journal of Endocrinology 2006; 155: 831-837

16- Matta MP, Couture E. Cazals L. Vezzosi D. Bennet A. Caron P. Impaired quality of life of patients with acromegaly: control of GH/IGF-1 excess improves psychological subscale appearance. European Journal of Endocrinology 2008; 158: 305-310

17- Pierre M. Two cases of acromegaly. Translated by Proctor S Hutchinson.London: New Sydenham Society, 1891. In: Major RH. A History of Medicine Volume 2.Oxford: Blackwell, 1954: 305–7

18- Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Hypothalamus and pituitary gland. In Basic and Clinical Endocrinology 7th ed. Eds: Greenspan FS, Gardner DG, McGraw Hill Companies 2004;106-175

19- Thapar K, Kovacs K, Hirvath E. Classification and pathology of pituitary tumors in editors Robert H Wilkins. Second edition. Vol:1, p 1273-1289, 1996 USA

20- Al-Shraim M, Asa SL, The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: What is new? Acta Neuropathologica 2006 111: 1-7

21- Vezine JL: Prolactin secreting pituitary adenomas radiologic diagnosis in progness in prolactin physiology and pathology C Robyn, M Horder G (eds) Elsevier Nort Holland Biomedical press Amsterdam New York pp 351-360,1978.

22- Melmed S. Acromegaly. The New England Journal of Medicine 2006; 355: 2558-2573

23- Frohman LA, Jansson J. Growth hormone-releasing hormone. Endocrine Reviews 1986; 7(3):223-253

24- Sun Y, Wang P, Zheng H, Smith RG. Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2004; 101(13): 4679-4688

25- Hartman ML, Veldhuis JD, Thorner MO. Normal control of growth hormone secretion. Hormone Research 1993; 40: 37-47

26- Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. Endocrine Reviews 1998; 19(6): 717-797.

27- Toogood AA, Nass RM, Pezzol SS, O'Neil PA, Thorner MO, Shalet SM. Preservation of growth hormone pulsatility despite pituitary pathology, surgery, and irradiation. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1997; 82: 2215-2221

28- Chapman IM, Hartman ML, Straume M, Johnson ML, Veldhuis JD, Thorner MO.. Enhanced sensitivity growth hormone (GH) chemiluminescence assay reveals lower postglucose nadir GH concentrations in men than women. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.1994; 78:1312-1319.

29- Aron DC, Findling JW, Tyrell JB. Hypothalamus and Pituitary In: Greenspan SF, Gardner DG eds Basic and Clinical Endocrinology, 2001: 100-158

30- Adamo ML, Neuenschwander S, LeRoith D, Roberts CT Jr. Structure, expression, and regulation of the IGF-I gene. Advances in experimental medicine and biology 1993; 343: 1-11.

31- Denley A, Cosgrove LJ, Booker GW, Wall JC, Forbes BE. Molecular interactions of the IGF system. Cytokine Growth Factor Reviews 2005, 16: 421-429

32- Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. Growth Horm IGF Research 2003; 13: 113-170.

33- Kupfer SR, Underwood LE, Baxter RC, Clemmons DR. Enhancement of the anabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor I by use of both agents simultaneously. The Journal of Clinical Investigation 1993; 91: 391-396

34- Lamberts SW, van der Lel AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. New England Journal of Medicine 1996; 334:246-254

35- Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S. Pituitary tumor registry: a novel clinical resource. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2000; 85:168-174

36- Molitch ME. Clinical manifestations ofacromegaly. Endocrinology and metabolism clinics of North America 1992; 21:597-614

37- Biermasz NR, Pereira AM, Smit JW, et al. Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2005; 90(5): 2731 -2739

38- Diamond T,Nery L., Posen S, Spinal and peripheral bone mineral densities in acromegaly:the effects of excessgrowth hormone and hypogonadism. Annals of Internal Medicine 1989:111-567

39- Banadonna S, Mazziotti G, Nuzzo M, Bianchi A, Fusco A, De Marinis L, Giustina A. Increased prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: a cross-sectional study in postmenapausal women. Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 2005;20:1837-1844

40- Wass JA, Cudworth AG, Bottazzo GF, Woodrow JC, Besser GM. An assessment of glucose intolerance in acromegaly and its response to medical treatment. Clinical endocrinology 1980; 12: 53-59

41- Damjanovic SS, Neskovic AN, Petakov MS, Popovic V, Vurjisic B, Petrovic M, Nicolic-Djirovic M, Simic M, Pekic S, Marincovic J. High output heart failure in patients with newly diagnosed acromegaly. The American Journal of Medicine 2002; 112:610 -616

42- Chanson P, Timsit J, Masquet C. Cardiovascular effects of the somatostatin analog octreotide in acromegaly. Annals of Internal Medicine 1990; 113:921-925.

43- Katznelson L, Kleinberg D, Vance ML, Stavrou S, Pulaski KJ, Schoenfeld DA, Hayden DL, Wright ME, Woodburn CJ, Klibansky A. Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study. Clinical Endocrinology 2001; 54:183-188

44- Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, Cozzi R, Pivonello R, Vitale G, Scillitani A, Attanasio R, Cecconi E, Daffara F, Gaia E, Lombardi G, Angeli A, Colao A. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2005; 90:84-90

45- Fukuda I, Hizuka N, Murakami Y, Itoh E, Yasumoto K, Sata A, Takano K. Clinical features and therapeutic outcomes of 65 patients with acromegaly at Tokyo Women's Medical University. Internal Medicine (Tokyo, Japan) 2001; 40:987992

46- Renehan AG, Bhaskar P, Painter JE, O'Dwyer ST, Haboubi N, Varma J, Ball SG, Shalet SM. The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2000; 85: 3417-3424

47- Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: A retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1998; 83: 2730-2734

48-Cohen O, Schindel B, Homburg R. Uterine leiomyomata - a feature of acromegaly. Human Reproduction 1998; 13:1945-1946

49- AACE Acromegaly Guidelines, Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists 2004; Vol:10, No:3

50- Jaffe CA, Pan W, Brown MB, DeMott-Friberg R, Barkan AL. Regulation of GH secretion in acromegaly: reproducibility of daily GH profiles and attenuated negative feedback by IGF-I. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001; 86:4364-4370

51-Freda PU, Post KD, Powell JS, Wardlaw SL Evaluation of disease status with sensitive measures of growth hormone secretion in 60 postoperative patients with acromegaly. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1998; 83:3808–3816

52- Irie M, Tsushima T. Increase of serum growth hormone concentration following thyrotropin-releasing hormone injection in patients with acromegaly or gigantism. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1972; 35: 97-100

53- Freda PU. Current concepts in the biochemical assessment of the patient with acromegaly. Growth Horm IGF Research 2003; 13: 171-184

54- Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R, Chandler WF, Barkan AL. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2002; 87:3537-3542

55- Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. Clinical Endocrinology (Oxf). 1994 Jul;41(1):95-102.

56-Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. Journal of Neurosurgery 1998; 89:353-358

57- Kreutzer J, Vance M. L., Lopes M. B. S., Laws E. R., Jr.: Surgical Managament of GH-Secreting Pitüitary Adenomas: An Outcome Study Using Modern Remission Criteria. The Journal of Endocrinology and Metabolism 2001;86(9): 4072-4077

58- Feelders RA, Bidlingmaiser M, Strasburger CJ. Postoperative evaluation of patients with acromegaly: Clinical significance and timing of oral glucose tolerance testing and measurement of free ınsulin like growth factor-1, asid labil subunit and growth hormone binding protein levels. The Journalof Clinical. Endocrinology and Metabolism. 2005; 90: 6480-6489

59- 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. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1998; 83:3411-3418

60- Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2008; 93: 2957-2968

61- Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V, Vance ML, Rhew D, Kleinberg D, Barkan A. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2005; 90: 4405-4410

62- Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Briganti F, Galdiero M, Tortora F, Caranci F, Cirillo S, Lombardi G. Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin

analogs in acromegaly: a prospective study in 99 patients. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2006; 91:2112-2118

63- Pradhananga S, Wilkinson I, Ross RJ. Pegvisomant: structure and function. Journal of Molecular Endocrinology 2002; 29:11-14

64- Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, Dimaraki EV, Stewart PM, Friend KE, Vance ML, Besser GM, Scarlett JA, Thorner MO, Parkinson C, Klibanski A, Powell JS, Barkan AL, Sheppard MC, Malsonado M, Rose DR, Clemmons DR, Johannsson G, Bengtsson BA, Stavrou S, Kleinberg DL, Cook DM, Phillips LS, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Hackett S, Zib K, Bennett WF, Davis RJ. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant.The New England Journal of Medicine. 2000;342 (16): 1171-1177.

65- van der Lely AJ, Muller AF, Janssen JA, Davis RJ, Zib KA, Scarlett JA, Lamberts SW. Control of tumor size and disease activity during cotreatment with octreotide and the growth hormone receptor antagonist Pegvisomant in an acromegalic patient. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001; 86: 478-481

66- Hodish I, Barkan A. Long-term effects of pegvisomant in patients with acromegaly. Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism 2008; 4, 324-332

67- Bruns C, Lewis I, Briner U, Meno-Tetang G, Weckbecker G. SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antisecretory profile. European journal of endocrinology 2002; 146: 707-716.

68- Curtis R, Geesaman BJ, DiStefano PS. Ageing and metabolism: drug discovery opportunities Nature Reviews Drug Discovery 2005;4 (7): 569-580

69- Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegalyThe Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2006; 91: 1239-1245

70- Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, Bertherat J. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2000; 85: 3779-3785

71- Tsang RW, Laperriere NJ, Simpson WJ, Brierley J, Panzarella T, Smyth HS. Glioma arising after radiation therapy for pituitary adenoma. Cancer 1993; 72: 2227-2233

72- Castinetti F, Taieb D, Kuhn JM, Chanson P, Tamura M, Jaquet P, Conte-Devolx B, Régis J, Dufour H, Brue T. Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: correlation with initial hypersecretion. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2005; 90:4483-4488

73- Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2000;85: 526–529.

74- Puder JJ, Nilavar S, Post KD, Freda PU. Relationship between disease-related morbidity and biochemical markers of activity in patients with acromegaly. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2005;90(4): 1972-1978

75- Stonesifer LD, Jordan RM, Kohler PO. Somatomedin C in treated acromegaly: poor correlation with growth hormone and clinical response. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1981; 53: 931–934

76- Jadresic A, Banks LM, Child DF, Diamant L, Doyle FH, Fraser TR, Joplin GF) The acromegaly syndrome. Relation between clinical features, growth hormone values and radiological characteristics of the pituitary tumours. Q J M.:An International Journal of Medicine. 1982; 51: 189–204

77- Barkan AL. Consensus statement: Benefits versus risks of medical therapy for acromegaly. The American Journal of Medicine1994 (5): 468-473

78- Carmichael JD, Bonert VS, Mirocha JM, Melmed S. The Utility of Oral Glucose Tolerance Testing for Diagnosis and Assessment of Treatment Outcomes in 166 Patients with Acromegaly. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2009, 94(2): 523–527

Dosya adı: tezim tümü pdf için
Dizin: C:\Documents and Settings\Erhan Pc\Desktop
Şablon: C:\Documents and Settings\Erhan Pc\Application Data\Microsoft\Templates\Normal.dot
Başlık: TÜRKİYE CUMHURİYETİ
Konu:
Yazan: Erhan
Anahtar Sözcük:
Açıklamalar:
Oluşturma Tarihi: 04.11.2009 5:31
Düzeltme Sayısı: 2
Son Kayıt: 04.11.2009 5:31
Son Kaydeden: Erhan
Düzenleme Süresi: 4 Dakika
Son Yazdırma Tarihi: 04.11.2009 5:35
En Son Tüm Yazdırmada
Sayfa Sayısı: 101
Sözcük Sayısı: 25.823(yaklaşık)
Karakter Sayısı: 147.196(yaklaşık)