



T. C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ENDOKRİNOLOJİ METABOLİZMA VE DİYABET BİLİM DALI

AKROMEĞALİ HASTALARINDA TANI SÜRECİ

UZMANLIK TEZİ

DR. SEVİL SADRI

TEZ DANISMANI:

PROF. DR. PINAR KADIOĞLU

İSTANBUL-2014

## TEŞEKKÜR

*Tez çalışmamı yöneten, her aşamasında bana destek olan ve yol gösteren değerli hocam, sayın Prof.Dr. Pınar Kadioęlu'na, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Teoman SOYSAL ve görev yapan saygı değer hocalarıma, teşekkür etmekten büyük mutluluk duyarım.*

*Her zaman yanımda olup, manevi desteğini esirgemeyen zor günlerimde yanımda olan eőki dostum Dr. Hüsniye BAYLADI 'ya teőekkürlerimi sunarım.*

*Dr. Sevil SADRİ*

## İÇİNDİKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDİKİLER .....	iii
KISALTMALAR.....	iv
GENEL BİLGİLER .....	1
AMAÇ .....	6
HASTA SEÇİMİ VE YÖNTEMİ.....	7
BULGULAR.....	8
TARTIŞMA .....	14
ÖZET .....	18
İNGLİZCE ÖZETİ .....	20
KAYNAKLAR .....	22

## KISALTMALAR

**BH** : Büyüme hormonu

**IGF-1** : insülin benzeri büyüme faktörü-1

**PRL** : prolaktin

**TSH** : tiroid stimüle edici hormon

**ACTH**: adrenokortikotropik hormon

**OGTT**: glukoz yükleme testi

**MRG** : manyetik rezonans görüntülemesi

**KAH** : koroner arter hastalığı

**GKR** : gamma knife radyocerrahi

**RT** : radyoterapi

## GENEL BİLGİLER

Akromegali, genel olarak hipofiz bezinde büyüme hormonu (BH) salgılayan bir adenomun neden olduğu, tipik somatik bozuklukların ve sistemik tutulumun görüldüğü nadir bir hastalıktır. Yetişkinlerde büyüme hormonu (BH) salınımının artışı ile ortaya çıkan ekstremitelerde büyüme, yüzde kabalaşma ve baş ağrısı gibi yakınmalarla karakterize, klinik olarak yavaş seyir gösteren bir hastalıktır.

Tarihte ilk kez 1864 yılında, İtalya Modena Anatomi Müzesinin koleksiyonuna Verga tarafından eklenen bir hasta profilinde, hastada prosopektasia (Yunan kelimeler *prosopon*, yüz; *ektasis*, genişleme), kardiyak aritmi ve osteoartropati olduğu belirtilmiştir (1).

Harvey Cushing tarafından 1909 yılında parsiyel hipofizektomi sonrası akromegali belirtilerinin gerilediği gösterildikten sonra hastalığın hipofiz bezi kaynaklı olduğu tamamen kabul edilmiştir (2).

Etiyolojide % 99 hipofizer adenom yer almaktadır. Nadir olarak karsinoid, gastrointestinal ve küçük hücreli tümörlerden, adrenal adenomlardan, hipotalamik veya hipofizer gangliositomalardan, ektopik büyüme hormonu salgılatıcı faktör salınımına bağlı, akromegali bildirilmektedir (3).

Vakaların %25'inde BH'a ek olarak prolaktin salgılanmaktadır, hiperprolaktineminin sebebi somatotrof adenomun %50 oranında prolaktin (PRL) de salgılamasıdır (4), nadiren diğer ön hipofiz hormonlarının [tiroid stimüle edici hormon (TSH), adrenokortikotropik hormon (ACTH)] da salgılandığı plurihormonal adenomlar görülmektedir (5).

BH salınımının kontrolü hipotalamik stimulan ve inhibitör peptidler, nörotransmitterler, büyüme faktörleri, seks steroidleri ve beslenme durumuna bağlı olarak yürütülür. BH'nin hipofizden salgılanması pulsatil şekilde olmaktadır. Bir gün içerisinde, sıklıkla geceleri olmak üzere, yaklaşık on BH pulsusu olur(6).

Klinik bulgular yıllar içinde yavaşça ortaya çıkar, hastalarda genel olarak yüzde kabalaşma, yumuşak doku şişliği, ekstremitelerde büyüme, başağrısı, aşırı terleme yakınmaları ile başvururlar. semptomların başlaması ile tanı arasında ortalama 7-10 yıllık bir süre geçer (7).

Akromegalide tanıya yönlendirecek patognomonik bir özellik olmadığı için güvenilir bir hikaye ve fizik muayene tanıda önem taşır. Pulsatil salınımı bilinen BH düzeyinin tek başına ölçümü hastalık tanısında değerli değildir. Biyokimyasal olarak, yaş ve cinsiyete göre yüksek plazma IGF-1 düzeyinin gösterilmesi ile 75 g glukoz yükleme testine (OGTT) baskılanmamış BH cevabı standart tanı testidir(8). Glukoz yüklemesi sonrası serum BH düzeyinin 0.4 ng/mL'nin altına düşmemesi akromegali tanı kriteri olarak kabul edilir(9).

Anterior hipofiz yerleşimli tümörün tespit edilmesi ve lezyonun lokal yayılımının değerlendirilebileceği yüksek çözünürlüklü kontrastlı hipofiz manyetik rezonans görüntülemesi (MRG), tercih edilen görüntüleme yöntemidir , eğer hipofiz dışı BH salınımından şüpheleniliyor ise toraks ve karın bilgisayarlı tomografisi, MR görüntülemesi veya her ikisi planlanabilir. Akromegalilerde koroner arter hastalığı (KAH) prevalansı farklı serilerde %3-37 olarak bildirilmiştir (10).

Hipertansiyon akromegali hastalarının %40'ında bulunur (11, 12). BH'nun sodyum tutucu etkisi sonucu gelişen plazma hacminde artış altta yatan neden olarak düşünülmektedir (13).

Erken dönemde diyastolik disfonksiyon veya efora yetersiz sistolik performans saptanır. Akromegalinin ilerlemesi ile kardiyomiyopati istirahat halindeki sistolik disfonksiyona ve takiben dilate konjestif kalp yetmezliğine doğru ilerler. Akromegali tedavisi ile erken ve orta evre miyokardiyal hipertrofide ve kardiyak disfonksiyonda düzelme sağlanabilir(14)

İnsülin direnci akromegalinin doğal bir sonucudur. Akromegali'de Tip 2 diabetes mellitus görülme sıklığı %56 dolaylarındadır (15,16).

Akromegalide lipid metabolizma bozuklukları sık görülmektedir. Tip 4 hipertrigliseridemi sıklığı sağlıklı bireylere göre dört kat yüksek bulunmuştur (17).

Akromegali hastalarında kraniyofasiyal kemiklerde ve yumuşak dokuda, solunum yolu mukozasında, akciğer hacminde ve solunum kaslarında değişiklikler olmaktadır. Bu anormallikler, uyku apne sendromu ve solunum fonksiyonlarında bozulma şeklinde iki farklı respiratuvar disfonksiyonla sonuçlanır.

Makroglosi, epiglot hipertrofisi, farinks duvarlarında yumuşak doku şişliği ve vokal kordlarda daralma hava yollarında tıkanıklık yaparak uyku apne sendromuna neden olur. Uyku apne sendromu olan akromegalik hastalarda kardiyovasküler risk artmıştır.Tiroid nodül prevalansı farklı serilerde %25-92 oranında bildirilmiştir (18,19).

Artropati akromegali hastalarında osteoartrit, artralji ve kırık şeklinde görülür. Erken tanı artropatinin erken dönemde tedavisi açısından önem taşır çünkü kemik ve

eklem değişiklikleri genellikle geri dönüşümsüzdür. Akromegalinin tiroid, meme, kolorektal, prostat ve hematolojik sistem kanserleri ile ilişkisi bulunmuştur (20,21).

Yüksek BH ve IGF-1 düzeyleri, mitojenik ve anti-apoptotik özelliklerinden dolayı artmış kanser riskinden sorumlu tutulmaktadır (22).

Akromegalide mortalite, normal nüfusa göre yaklaşık iki kat artmıştır (23). Mortalite artışı, başlıca kardiyovasküler, serebrovasküler ve solunum sistemi hastalıklarındaki artışa ve daha az olarak da malignite gelişimindeki artışa bağlıdır, BH düzeyleri ile mortalite arasında ilişki gösterilmiştir (24).

Akromegali tedavisinde amaç tümör kitlesini küçültmek ve bası etkisini ortadan kaldırmak, klinik bulguların düzelmesi, normal BH salgılanması, normal hipofizfonksiyonunun devamı ve komplikasyonların önlenmesidir (25).

Kontrollü hastalık kriterleri, herhangi bir BH değerinin 1ng/mL'den düşük olması, OGTT sonrası en düşük GH değerinin 0.4 ng/mL'den düşük olması, yaş ve cinsiyete göre IGF-1 düzeylerinin normal olmasıdır(26).

Tedavide cerrahi, medikal, radyoterapi (RT)kullanılabilir. Akromegalik her hastada cerrahi tedavi ilk tedavi seçeneği olarak kabul edilmiştir. Sadece kardiyomiyopati, kontrolsüz diabetes mellitus, ciddi hipertansiyon ve solunum yolu problemleri nedeniyle anestezi için yüksek risk taşıyan hastalarda ve yapısal anormallikler sebebiyle medikal tedavi ilk tedavi olarak tercih edilmelidir. Bu hastalarda medikal tedavi ile klinik bulgularda klinik düzelme sağlandıktan sonra hastalar cerrahi açıdan tekrar değerlendirilmelidir .

Cerrahi kürü etkileyen en önemli faktörler, tümör büyüklüğü, kavernöz sinüs infiltrasyonu varlığı ve BH ile IGF-1 düzeyleridir. BH ile IGF-1 düzeyleri yükseldikçe ve tümör büyüklüğü arttıkça kür oranı azalmaktadır (27,28).

Sentetik uzun etkili somatostatin analogları olan oktreotid ve lanreotid, dopamin agonistleri olan bromokriptin ile kabergolin ve BH reseptör antagonisti pegvisomant'ı içerir. Radyoterapi, cerrahi tedavi sonrası rezidüel BH hipersekresyonu olan hastalarda, hastalığın kontrolü amacıyla medikal tedaviye adjuvan olarak verilir. İki farklı yöntem kullanılır; konvansiyonel fraksiyone radyoterapi ve stereotaktik radyocerrahi. Stereotaktik radyocerrahi, çevre dokuya daha az zarar vererek hedef tümöre daha yüksek dozda radyoterapi olanağı sağlar. Konvansiyonel RT'de ortalama remisyon süresi ortalama 10 yıldır (29).

BH düzeyinde en belirgin azalma ilk 2 yılda olurken, 10–20 yıl sonrasında yavaş bir düşme ile devam eder. Konvansiyonel yöntemlerden çok günümüzde gammaknife ve cyberknife gibi stereotaktik yöntemler ön planda tercih edilmektedir.

Akromegali birden çok komorbidite ile ilişkili ciddi bir hastalıktır, bunlar mortailitenin artışına sebep oluyor, onun için erken tanı konan hastaların düzenli olarak yıllık taramaları yapılması ve ilgili uzman tarafından takibe alınması morbidite ve ölümün daha az görülmesine sebep oluyor.

Akromegali hastalarının kardiyovasküler komplikasyonlar açısından her hastaya ekokardiyografi, tiroid hastalıklarına yönelik her hasta ultrasonografi ve sonografik açıdan şüpheli özellikleri olan bir cm'den küçük nodüllere biyopsi yapılmalıdır. Kanser taraması için, tanı konan her hastaya kolonoskopi, mamografi ve prostat spesifik antijen ölçümü önerilmektedir.

## AMAÇ

Çalışmanın amacı akromegali sebebi ile takip edilen hasta grubunda ilk başvuru şikayetleri , hangi hekime başvurdukları , tanıyı hangi hekim tarafından konulduğunu, tanıda gecikme zamanı , tanı almadan önce geçirdiği ameliyatlar, mortalite ve ölüm sebeplerin tespit edilmesidir.



## HASTA SEÇİMİ VE YÖNTEMİ

Bu çalışmaya ; İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji-Metabolizma ve Diyabet Bilim Dalı polikliniğinde 1998-2014 yılları arasında akromegali tanısı konulup takip edilen 500 hasta telefonla arandı. Toplam 500 hastadan 335 hastaya ulaşıldı , 165 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, ilk semptomları ( el ve ayaklarda büyüme, baş ağrısı, görme bozukluğu, adet düzensizliği, çenede büyüme, artlaji, horlama ) , ilk başvurduğu hekim, tanı öncesi geçirdiği ameliyatlar ( geniz eti , diz, tonsillektomi , tiroidektomi, karpal tünel , uyku apne ve prognatizm ameliyatları ), tanı koyan hekim , tanı öncesi geçen süre ve vefat eden hastaların ölüm nedenleri öğrenildi.

Aktif akromegali tanısı; 75 gr şeker yüklemesi ile yapılan glukoz tolerans testinde 0, 1 ve 2.saatlerde oluşan hiperglisemiye rağmen BH düzeylerinin en düşük seviyesinin 0.4ng/dl altına inmemesi veya BH düzeylerinde paradoksal artışı, IGF-1'in yaş ve cinse göre normal değerlerin üzerinde olması ve klinik bulguların beraberliği ile konuldu .

Çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulunca onaylandı. Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 21.0 istatistiki paket programı kullanıldı. Çalışma gruplarında yapılan ölçümler ortalama, standart sapma ve ortanca belirtildi. Sıklık değerleri yüzde olarak verilmiştir. Kaplan mayer yöntemi ile sağ kalım analizi hesaplandı.

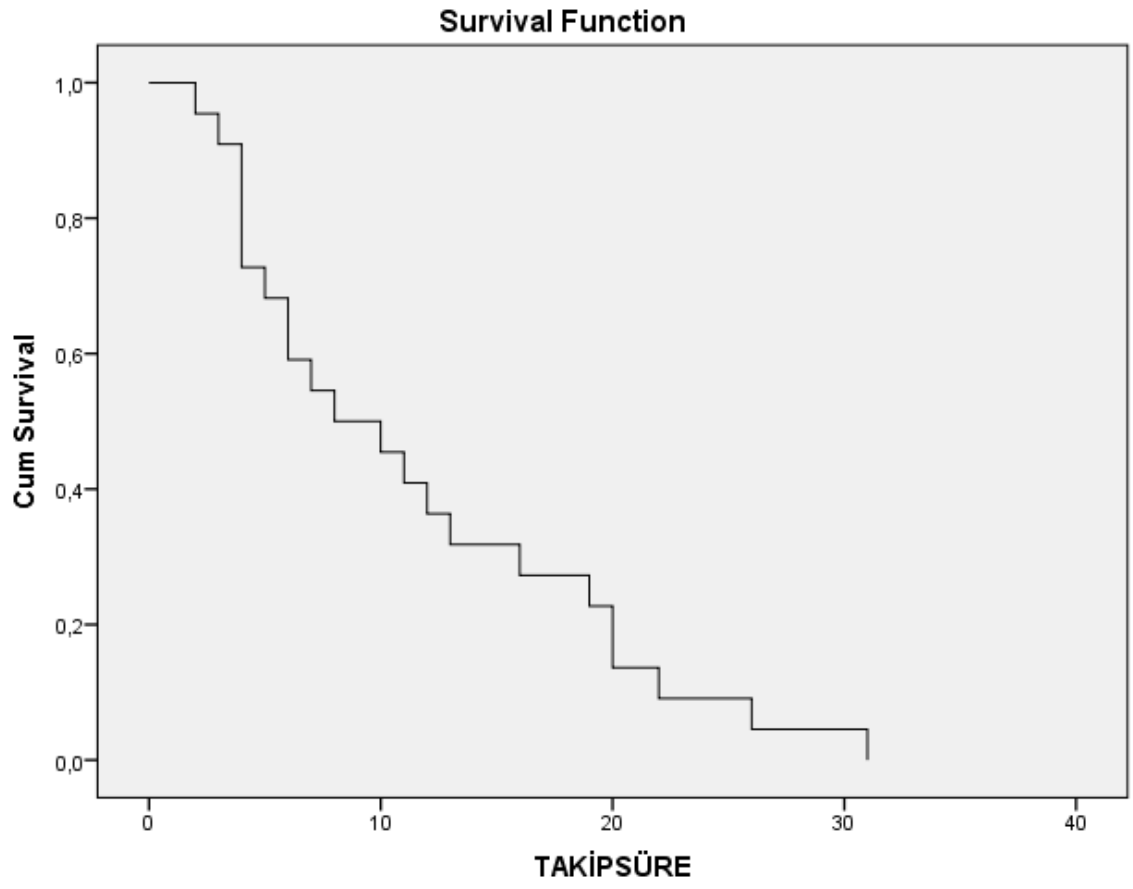
## BULGULAR

Çalışmaya toplam 500 akromegali tanısı alan hastadan , 335 hasta dahil edildi . Yüz altmış beş hastaya ulaşılmadı. Hastaların 192 kadın ( % 57,3) , 143 erkek (% 42,7), (yaş ortalamaları  $48.6 \pm 12$  yıl). Tanıda gecikme ortancası 24 ay ( 1 hafta- 180 ay) olarak saptandı. Yirmi iki hastanın vefat ettiği öğrenildi (11 kadın , 11 erkek ). Ölüm sebepleri tablo1 'de gösterilmiştir.

**Tablo-1 Hastların ölüm sebepleri**

Ölüm Nedeni	n	%
Kalp yetersizliği	3	13.6
Miyokard enfarktüs	3	13.6
Septik Şok	2	9.1
Akciğer Kanser	2	9.1
Mide kanser	2	9.1
Kolon kanser	2	9.1
Lösemi	2	9.1
Serebrovasküler hastalık	2	9.1
Akciğer ödem	1	4.5
Nöroendokrin Tm	1	4.5
Primeri bilinmeyen Kemik met	1	4.5
Bilinmiyor	1	4.5
Toplam	22	100

**Grafik 1:**



Doktora başvurma şikayetleri incelendiğinde en sık sebepleri akral büyüme %32.6, baş ağrısı %26.2 , , görme bozukluğu %9.3, adet düzensizliği %8, çenede büyüme %7 , baş dönmesi %3.5, artralji %2.9, halsizlik %2.2, terleme %1.6 , nefes darlığı %1.6 , galaktore %1.6 , uyku apne %1.3 , infertilite %1.3, kıllanma %1.3, bayılma %1.3 ,çarpıntı %0.6 ‘sinde , uykusuzluk %0.6, impotans %0.6, kilo alma %0.6, kabızlık %0.3, kilo kaybı %0.3 , denge bozukluğu %0.3 , çok su içme %0.3 ‘ni takip ettiği tespit edildi, bunun yanında %15 hastada herhangi yakınması yoktu.(Tablo 2)

**Tablo 2: Hastaların başvurduğu şikayetleri**

Şikayet	N	%
Akral büyüme	102	32.6
baş ağrısı	82	26.2
şikayeti olmayan	49	15.0
görme bozukluğu	29	9.3
adet düzensizliği	25	8.0
çenede büyüme	22	7.0
baş dönmesi	11	3.5
Artralji	9	2.9
Halsizlik	7	2.2
Terleme	5	1.6
Nefes darlığı	5	1.6
Galaktore	5	1.6
uyku apne	4	1.3
Bayılma	4	1.3
İnfertilite	4	1.3
Kıllanma	4	1.3
Çarpıntı	2	0.6
Uykusuzluk	2	0.6
İmpotans	2	0.6
Kilo alma	2	0.6
Kabızlık	1	0.3
Kilo kaybı	1	0.3
Denge bozukluğu	1	0.3
Çok su içme	1	0.3

Hastaların ilk başvurduğu hekimler sırasıyla ; genel dahiliye (%29.4), nöroşirürji uzmanı (%11.8), nörolog (%11.2), endokrinolog (%8.3), göz hekimi (%8.0), kulak burun boğaz uzmanı (%6.1) , jinekolog (%5.8), aile hekimi (%4.2), pratisyen (%2.2), dermatolog (%1.9), acil hekimi (%1.3), Ürolog (%1.3) , kardiyolog (%1.3), genel cerrah (%1.3), göğüs hastalıkları uzmanı (%1.0) , kalp ve damar cerrahi (%1.0), onkolog (%1.0) , diş hekimi (%0.6) , fizik tedavi ve rehabilitasyon (%0.6), Eczacı (%0.3) , gastroenterolog (%0.3), ortopedi (%0.3) , plastik cerrahi (%0.3), psikiyatri (%0.3) , romatolog (%0.3) olarak tespit edildi.(Tablo 3)

**Tablo 3: İlk başvuru Doktor**

İlk Başvuru Doktoru	N	%
Genel Dahiliye	92	29.4
Nöroşirürji	37	11.8
Nöroloji	35	11.2
Endokrinoloji	26	8.3
Göz	25	8.0
Kulak Burun Boğaz Uzmanı	19	6.1
Jinekolog	18	5.8
Aile Hekimi	13	4.2
Pratisyen	7	2.2
Dermatoloji	6	1.9
Acil Hekimi	4	1.3
Üroloji	4	1.3
Kardiyoloji	4	1.3
Genel Cerrahi	4	1.3
Göğüs Hastalıkları	3	1.0
Kalp damar cerrahi	3	1.0
Onkoloji	3	1.0
Diş Hekimi	2	0.6
Fizik Tedavi ve rehabilitasyon	2	0.6
Eczacı	1	0.3
Gastroenteroloji	1	0.3
Ortopedi	1	0.3
Plastik cerrahi	1	0.3
Psikiyatri	1	0.3
Romatoloji	1	0.3
<b>TOPLAM</b>	<b>313</b>	<b>100</b>

Akromegali tanısı en çok endokrinologlar 175 (%55.9) tarafından konulmuştu bunu nöroşirürji 72 (% 23 ), genel dahiliye 43 (%13.8 ), nöroloji 9 (% 2.9 ) hekimleri takip etmekte idi.( Tablo 4)

**Tablo4: Tanı koyan doktor**

Tanı koyan Doktor	N	%
Endokrinoloji	175	55.9
Nöroşirürji	72	23.0
Dahiliye	43	13.7
Nöroloji	9	2.9
Genel cerrahi	3	1.0
Göz	2	0.6
Kadın doğum	2	0.6
Hatırlamıyor	2	0.6
Fizik tedavi	1	0.3
Romatoloji	1	0.3
Sağlık personeli	1	0.3
Kulak burun boğaz	1	0.3
Aile hekimliği	1	0.3
Toplam	313	100

Akromegali hastaların akromegali tanı öncesi geçirildiği ameliyatlar sorgulandı. 40 hasta baş boyun cerrahisi , 29 hasta , 20 hasta tiroidektomi , 16 hasta appendektomi, 15 hasta karpal tünel ameliyatı , 11 hasta tonsillektomi , 6 hasta kolesistektomi , 6 hasta diz ameliyatı geçirdiği saptandı. Bazı hastaların tanı öncesi birden fazla ameliyat tespit edildi.

Ameliyat ve tanı arası sürenin ortancası 48 ay (1- 420 ay) olarak saptandı ancak 170(%54.3) hastada da tanı öncesi herhangi bir ameliyat geçirmemiş. (Tablo 5)

**Tablo 5: Geçirdiği ameliyat**

Geçirdiği ameliyat	N	%
Baş boyun cerrahisi	40	12.8
Burun ameliyatı	29	9.3
Tiroidektomi	20	6.4
Appendektomi	16	5.1
Karpal tünel	15	4.8
TAH+BSO	15	4.8
Tonsillektomi	11	3.5
Sezaryen	11	3.5
Kasık fıtığı	8	2.6
Hemoroid	7	2.2
Kolesistektomi	6	1.9
Kıl dönmesi	6	1.9
Diz ameliyatı	6	1.9
Böbrek ameliyatı	5	1.6
Dermoid kist	3	1.0
Varikosel	3	1.0
Meme kanser	3	1.0
Beyin Tm	3	1.0
Göz kapağı	3	1.0
Bel fıtığı	2	0.6
Kalp ameliyatı	2	0.6
Halux vagus	2	0.6
Over kisti	2	0.6
Kulak zarı	2	0.6
Myom ameliyatı	2	0.6
Bartholin kist	1	0.3
Varis	1	0.3
Tuba tıkanıklığı	1	0.3
Prognatizm	1	0.3
Omuz kist	1	0.3
Mesane polip	1	0.3
Göz tansiyonu	1	0.3
İleus	1	0.3
Meme küçültme	1	0.3
Kolon ameliyatı	1	0.3
Diş ameliyatı	1	0.3

## TARTIŞMA

Bu çalışmada toplam 313 hastanın 22 ' si vefat ettiği , ölenlerin en fazla kardiyak nedenlerden olduğu tespit edildi. Hastaların %36 'sında ilk başvuru şikayeti akrall büyüme olduğu ve bu hastaların mevcut şikayetleri ile en çok genel dahiliye ve nöroşirürji polikliniğine başvurduğu ve bu hastaların yarısından fazlasında tanı endokrinolog ve beyin cerrahisi tarafından konuldu. Akromegali tanısı fark edilmeden hastaların ¼ ' nün baş boyun cerrahisi ve burun ameliyatı geçirdiği tespit edildi.

Akromegali hastalarında en sık ölüm nedeni kardiyovasküler olaylara bağlı gelişmektedir. Kardiyovasküler riskin artması BH metabolik ve kalp üzerine olan etkileri ile olmaktadır.

Türkiye'de 2007 yılında yapılan bir çalışmada genel polüasyonda kanser insidansı % 0.07 olarak bildirilmiştir (30). İstatistiki bir karşılaştırma yapılamamasına rağmen akromegalik hastalarda kanser oranı genel popülasyondan daha yüksek olduğu görülmüştür. Akromegalide mortalite ve kanser insidansını araştırmak için Orme ve ark. tarafından 1998'de yapılan bir çalışmada İngiltere'de 1362 hasta 19.3 hasta yılı izlenmiş ve yapılan çok merkezli retrospektif kohort çalışmasında yaşam süresi beklenenin altında olup ölümlerin en sık nedeni kardiyovasküler ve respiratuar hastalıklar olarak bulunmuştur. Akromegali ile mortalite arasındaki ilişki BH seviyelerine bağlanmıştır.

Bu çalışmada da en çok kardiyovasküler nedenlere bağlı 3 ü kalp yetersizliği , 3 ü myokard enfarktüsü, respiratuar nedenlere bağlı 1 hastada akciğer ödemeine bağlı ölüm tespit edildi. Yine akromegalik hastalarda yapılan birçok çalışmada özellikle kolorektal kanser olmak üzere meme, prostat ve hematolojik kanser riskinin arttığı gösterilmiştir (31-32).

Bu çalışmada 2 kolon kanseri, 2 lösemi , 2 mide kanseri , 2 akciğer kanseri, 2 hastada nöroendokrin tümörü ve 1 hastada primeri bilinmeyen kemik metastazı nedeniyle vefat etmiştir. Melmed ve ark. akromegalik hastalarda kanser riskinin beklenenden 3-4 kat yüksek olduğunu rapor etmiştir (33).

IGF'lerin mitojenik etkileri IGF-1 reseptörü yoluyla olmaktadır (34). IGF-1'in %90'ı IGFBP-3'e bağlanır. IGFBP-3, IGF-1'i bağlayarak hedef hücreler üzerinde inhibitör etki yapar (35). IGFBP-3 apoptozisi arttırarak kanser riskini azaltır (36). Yüksek IGF-1 ve düşük IGFBP-3 seviyelerinin veya IGF-1/ IGFBP-3 oranının yükselmesinin kolon, meme, prostat gibi pek çok kanser için artmış risk ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir(37).

Akromegalik hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlar açısından her hastaya düzenli olarak ekokardiyografi, tiroid hastalıklarına yönelik ultrasonografi, gastrointestinal komplikasyonlar açısından kolonoskopi ve gerekirse polipektomi tavsiye edilmektedir (38).

Akromegali tanısı ile izlenen kadın hastalarda 1 yıl aralıklımlarla mamografi takibi önerilmektedir (39). IGF1 yüksekliği olan erkek hastalar prostat kanseri açısından PSA,rektal muayene ve prostatik ultrasonografi (US) tetkikleri ile birlikte değerlendirilmelidir (40).

Çalışmamızda tanı koyma ortancası 24 ay ( 1 hafta- 180 ay ) olarak saptandı , 1960 yıllarında tanıda gecikme 10-20 yıl (41), 1980 yıllarında 9 yıl (42 ) ve 1990 yıllarında 6 yıl olarak raporlandı(43), son 20 yılda tanıda gecikme yıl olarak azalmış olarak gözükse de hala akromegali tanısı konulması ihmal edilimektedir.

Akromegalik hastalarda eklem ağrısı sık görülmektedir. Bu çalışmada 6 hastanın diz ameliyatı ve 15 hastanın karpal tünel ameliyatı geçirdiği tespit edildi. Hastaların çoğu yanlışlıkla osteoartrit tanısıyla yıllarca takip edilmekte oysa ki erken tanı konulabilse eklem deformiteleri büyük ölçüde azaltılabilecektir. Büyüme hormonu ve İGF-1 'in eklemlerde ve kemiklerde etki mekanizması tam bilinmemekle beraber erken tanı ve tedavi komplikasyonların azalmasına neden olmaktadır. (44).

Akromegalide guatr sıklığındaki artışın yanı sıra benign ve malign tiroid kanserlerinde de artış izlenmektedir (45). Bu etki reseptör düzeyinde TSH ve IGF-1 ile indüklenir (46-47). Bizim seride 20 hastanın tiroidektomi geçirdiği tespit edildi. Tanı öncesi 6 hastaya kolesistektomi ve 40 hastaya baş boyun cerrahisi yapıldı .

Akromegalinin bulgu ve belirtileri heterojen olduğu için hastaların tanıda gecikmesine sebep olabilir, çalışmada hastaların %32.6 akral büyüme , %26.2 baş ağrısı, görme bozukluğu %9.3 hekime başvuru nedenleri arasında sayılıyor ancak %15 hastada herhangi bir yakınma olmadanda hekim tarafından tanı konulmuştur.

Hastalık progresyonu sinsice geliştiği için, hekimlerin de tanı koymaları gecikmekte ,bu yüzden göz hekimleri , ortopedistler , nöroloji ve pratisyen hekimlerin bu konuda özellikle eğitim almaları bu da tanıdaki gecikmenin azaltılmasına yardımcı olabilir.

Baş ağrısı çok sık görülen şikayetlerden birisidir, daha çok tümörün boyutu , duranın gerilmesi , sinus kavernoöz invazyonu ve trigimial sinirin irritasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. (48-49). Görme bozukluğu tümörün optik kiazma basısına bağlı gelişmektedir. İkiyüzellialtı hastalık bulanan seride görme bozukluğu %18 olarak bildirilmiş (50), bu çalışmada %9.3 olarak saptandı.

Yine hirsutizm , galaktore, adet düzensizliği ve hipogonadizm görülebilir , bunun nedeni hiperprolaktinemi, androjen fazlalığı sayılabilir(51). Bu çalışmada da, galaktore %1.6'sinde, infertilite %1.3 'ünde, kılınma %1.3 'ünde, impotans %0.6'sinde görüldü.Uyku apne sık olarak akromegali hastalarında görülmekte , daha çok makroglossi ve farengiyal hipertrofiye bağlı olduğu düşünölmektedir. Uykü apne gün içinde somnolans sebebi olmakta ve bu da hastaların hayat kalitesini azaltmaktadır. Bu seride uyku apnesi %1.3 olarak saptandı.

Akromegalide erken tanı , mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Çalışmanın gösterdiği gibi hastalar sadece endokrinologlara değil, hemen hemen tüm branşlara ilk hekim olarak başvurmaktadır. Kaldı ki hastaların pek çoğunda akromegali tanısı düşünölmeden çeşitli ameliyatlara yapılmaktadır. Çalışma, akromegali hastalığını tanımada hekimi bilgilendirmenin önemini bir kez daha gündeme getirmektedir.

## ÖZET

**Amaç :** Bu çalışmanın amacı akromegali sebebi ile takip edilen hasta grubunda ilk başvuru şikayetleri , hangi hekime başvurdukları , tanıyı hangi hekim tarafından konulduğunu,tanıda gecikme zamanı , tanı almadan önce geçirdiği ameliyatlara, mortalite ve ölüm sebeplerinin tespit edilmesidir.

**Hasta Seçimi ve Yöntemi :** Bu çalışmaya ; İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji-Metabolizma ve Diyabet Bilim Dalı polikliniğinde 1998-2014 yılları arasında akromegali tanısı konulup takip edilen 500 hasta telefonla arandı. Toplam 500 hastadan 335 hastaya ulaşıldı , 165 hasta çalışma dışı bırakıldı.

**Bulgular :** 192 Kadın ( % 57,3) , 143 erkek (% 42,7), yaş ortalamaları  $48.6 \pm 12$  yıldır. Tanıda gecikme ortancası 24 ay ( 1 hafta- 180 ay) olarak saptandı. Yirmi iki hasta vefat ettiği öğrenildi (11 Kadın , 11 Erkek ). Ölüm nedenleri : 3 hasta Miyokard enfarktüsü(%13,6) , 3'ü kalp yetersizliği (%13,6) , 2 'si Akciğer kanseri(%9,1) , 2' si kolon kanseri (%9,1), 2'si mide kanseri(%9,1), 2 'si Lösemi (%9,1), 2'si septik şok(%9,1) , 2 'si serebrovasküler hastalık (%9,1) , 1'i Akciğer ödemi (%4,5), 1'i hasta nöroendokrin Tm (%4,5) , 1'i primeri bilinmeyen kemik metastazı(%4,5) , 1 hastanında ölüm nedeni bilinmiyor(%4,5). Doktora başvurma şikayetleri akrall büyüme %32.6 'sinde , baş ağrısı %26.2'sinde , herhangi yakınması olmayan %32.6'sinde, görme bozukluğu %9.3' saptandı. Hastaların ilk başvurduğu hekimler sırasıyla genel dahiliye (%29.4) , nöroşirürji uzmanı (%11.8), nörolog (%11.2), endokrinolog (%8.3) ve akromegali en çok endokrinolog 175 (%55.9) , nöroşirürji 72 (% 23) , genel dahiliye 43 (%13.8) , nöroloji 9 (% 2.9) hekimler tarafından tanı konuldu. Baş boyun cerrahisi 40(%12.8) , burun ameliyatı 29 (%9.3), tiroidektomi 20(%6.4) , %5.1), karpal tünel

ameliyati 15 (%4.8), tonsillektomi 11 (%3.5) , kolesistektomi 6( %1.9). Ameliyat ve tanı arası sürenin ortancası 48 ay (1- 420 ay) olarak saptandı ancak 170(%54.3) hastada da tanı öncesi herhangi bir ameliyat geçirmemiş.

**Sonuç :** Akromegalinin geniş komorbidite nedenleriyle ilişkilidir ve sıklıkla genel dahiliye uzmanı , nöroşirurji uzmanı ve nöroloji uzmanına başvuruyor. En çok tanı öncesi baş boyun ameliyatı geçiriyorlar. Akromegali hastalarında erken tanı koymak morbidite ve mortalitenin azaltmasına sebep olur.



## İNGLİZCE ÖZETİ

**Objective:**To evaluate the initial complaints, detailed history and surgical procedures prior to the first diagnosis in acromegalic patients.

**Method:**Three hundred thirty five out of 500 acromegaly patients who were under follow-up at University of Istanbul, Cerrahpasa Medical Faculty, Endocrinology and Metabolism outpatient clinic between 1998 and 2014 were included. Patients were asked via phone call or face to face interviews about their initial complaints, the physician they were admitted to first, the interval from onset of symptoms to diagnosis, and the previous surgeries. The surgery types and the possible relation of the surgery with acromegaly were evaluated.

**Results:**This study included 335 participants; 192 women and 143 men. The mean age was  $48.6 \pm 12.0$  years. Twenty one of them were dead. The frequent complaints of the patients were acral growth of hands and feet (32.6 %), headache (26.2%), visual defects (9.3%), menstrual irregularities (8%), and coarsened facial features (7%). The first physician the patients were admitted to was as follows; internist (29.4%), neurosurgeon (11.8%), neurologist (11.2%), ophthalmologist (8%), and ear nose throat specialist (6.1%).

Initial diagnosis was made by an endocrinologist (55%), neurosurgeon (23%), internist (13.7%), neurologist (2.9%).The median diagnosis delay time was 40 months.

Almost half of the patients had undergone an operation prior to diagnosis (45.7%). In total, 33.3% of the surgeries were related to acromegaly complaints. The most common operations were as follows; head and throat surgery (12.8%), nose surgery (9.3%), thyroidectomy (6.4%), carpal tunnel surgery (4.8%).

**Conclusion:**Acromegaly patients were mostly referred to internists because of co-morbidities, to ear nose throat specialist for deformities and to neurosurgeons due to the mass effect symptoms, Most frequently they had undergone head and neck surgery prior to diagnosis. Therefore, it is important that medical staff be aware of the clinical aspects of acromegaly which causes such prominent physical changes.



## KAYNAKLAR

1. Verga A, a singular case of prospectasia. Bernasconi Ged Rendiconti del Reale Istituto Lombardo di Scienze e Lettere 1:110-117
2. Cushing H (1909). Partial hypophysectomy for acromegaly. *Ann Surg* 50:1002-1017.
3. Thorner MO, LeeVance M, Laws ER Jr, Horarh E, Kovacs K. The anteriorpituitary. *W Textbook of Endocrinol.* 1998; 249–340.
4. Lopes MB: Growth hormone-secreting adenomas: pathology and cellbiology. *Neurosurg Focus* 2010, 29(4):E2.
5. Anat BS, Shlomo M (2008). Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin N Am*,37:101-122.
6. Peacey SR, Toogood AA, Veldhuis JD, Thorner MO, Shalet SM. The relationship between 24-hour growth hormone secretion and insulin-like growth factor I in patients with successfully treated acromegaly: impact of surgery or radiotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 259-66.
7. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ (1994). Determinants ofclinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol*, 41:95-102.
8. Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A: Current treatment guidelinesfor acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83(8):2646-2652.
9. Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, Chanson P, Frohman LA, Gaillard R,Ghigo E, Ho K, Jaquet P, Kleinberg D *et al*: Consensus statement: medicalmanagement of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005, 153(6):737-740.

10. Kahaly G, Olshausen KV, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Boor S, Beyer J, Meyer J: Arrhythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J* 1992, 13(1):51-56.
11. Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, Guerra E, Milone F, Savastano S, Lombardi G, Colao A: Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, 63(4):470-476.
12. Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socin H, Salenave S, Young J, Levasseur S, Assayag P, Beckers A, Chanson P: Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89(11):5308-5313
13. Lombardi G, Galdiero M, Auriemma RS, Pivonello R, Colao A: Acromegaly and the cardiovascular system. *Neuroendocrinology* 2006, 83(3-4):211-217.
14. De Marinis L, Bianchi A, Mazziotti G, Mettimano M, Milardi D, Fusco A, Cimino V, Maira G, Pontecorvi A, Giustina A: The long-term cardiovascular outcome of different GH-lowering treatments in acromegaly. *Pituitary* 2008,
15. Biering H, Knappe G, Gerl H, Lochs H: [Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome]. *Acta Med Austriaca* 2000, 27(1):27-31.
16. Kasayama S, Otsuki M, Takagi M, Saito H, Sumitani S, Kouhara H, Koga M, Saitoh Y, Ohnishi T, Arita N: Impaired beta-cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000, 52(5):549-555.
17. Nikkila EA, Pelkonen R: Serum lipids in acromegaly. *Metabolism* 1975, 24(7):829-838.

18. Kasagi K, Shimatsu A, Miyamoto S, Misaki T, Sakahara H, Konishi J: Goiter associated with acromegaly: sonographic and scintigraphic findings of the thyroid gland. *Thyroid* 1999, 9(8):791-796.
19. 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(8):2730-2734.
20. Barzilay J, Heatley GJ, Cushing GW: Benign and malignant tumors in patients with acromegaly. *Arch Intern Med* 1991, 151(8):1629-1632.
21. Popovic V, Damjanovic S, Micic D, Nesovic M, Djurovic M, Petakov M, Obradovic S, Zoric S, Simic M, Penezic Z *et al*: Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The Pituitary Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998, 49(4):441-445.
22. Prisco M, Romano G, Peruzzi F, Valentini B, Baserga R: Insulin and IGF-I receptors signaling in protection from apoptosis. *Horm Metab Res* 1999, 31(2-3):80-89.
23. I.M. Holdaway. Excess Mortality in Acromegaly. *Horm Res* 2007; 68(suppl 5): 166-172
24. John Ayuk, Michael C. Sheppard. Does acromegaly enhance mortality? *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9: 33-39.
25. Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355:2558–2573.

26. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, Trainer P, Ghigo E, Ho K, Melmed S *et al*: A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95(7):3141-3148.
27. Bourdelot A, Coste J, Hazebroucq V, Gaillard S, Cazabat L, Bertagna X, Bertherat J: Clinical, hormonal and magnetic resonance imaging (MRI) predictors of transsphenoidal surgery outcome in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2004, 150(6):763-771.
28. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R: The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol* 2005, 152(3):379-387.
29. Castinetti F, Morange I, Dufour H, Regis J, Brue T. Radiotherapy and radiosurgery in acromegaly. *Pituitary* 2009; 12: 3–10.
30. Aydın S. Türkiye’de üriner sistem kanserlerinin görülme sıklığı. *Türk Üroloji Dergisi*. 2007; 33: 392-397.
31. Melmed S, Kleinberg D; Acromegaly; Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Williams Textbook of Endocrinology, Philadelphia; Saunders. 2003; 235.
32. Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A. Current treatment guidelines for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 2646-2652.
33. Melmed S; Acromegaly; Leslie J, Degroot J, Larr J. Endocrinology Fourth Edition, Philadelphia; W.B. Saunders Company. 2001; 30

34. Jones BK, Monks BR, Liebhaber SA, Cooke NE. The human growth hormone gene is regulated by a multicomponent locus control region. *Mol Cell Biol.* 1995; 15: 7010-7021.
35. Giovanucci E. Insulin-like growth factor-I and binding protein-3 and risk of cancer. *Horm Res.* 1999; 51: 34-41.
36. Webb Susan M, Felipe C, AH Wass John. Oncological Complications of Excess GH in Acromegaly. *Pituitary.* 2002; 5: 21-25.
37. Jerome L, Shiry L, Leyland-Jones B. Deregulation of the IGF axis in cancer: epidemiological evidence and potential therapeutic interventions. *Endocr Relat Cancer.* 2003;
38. Jenkins PJ, Besser M. Acromegaly and cancer: A problem. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 2935-2941. 27. Guo YS, Narayan S, Yallampalli
39. Webb Susan M, Felipe C, AH Wass John. Oncological Complications of Excess GH in Acromegaly. *Pituitary.* 2002; 5: 21-25.
40. Cats A, Dullaart RP, Kleibeuker JH, Kuipers F, Sluiter WJ, Hardonk MJ, de Vries EG. Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly. *Cancer Res.* 1996; 56: 523-526.
41. Gordon DA, Hill FM & Ezrin C. Acromegaly: a review of 100 cases. *Canadian Medical Association Journal* 1962 87 1106-1109.
42. Nabarro JD. Acromegaly. *Clinical Endocrinology* 1987 26 481-512. (doi:10.1111/j.1365-2265.1987.tb00805.x)

43. Petersenn S, Buchfelder M, Gerbert B, Franz H, Quabbe HJ, Schulte HM, Grussendorf M & Reincke M. Age and sex as predictors of biochemical activity in acromegaly: analysis of 1485 patients from the German Acromegaly Register. *Clinical Endocrinology* 2009 71 400–405. (doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03547.x)
44. H. Kaji, T. Sugimoto, D. Nakaoka et al., “Bone metabolism and body composition in Japanese patients with active acromegaly,” *Clinical Endocrinology*, vol. 55, no. 2, pp. 175–181, 2001.
45. Balkany C, Cushing GW. An association between acromegaly and thyroid carcinoma. *Thyroid*. 1995; 5: 47-50.
46. Li BD, Khosravi MJ, Berkel HJ, Diamandi A, Dayton MA, Smith M, Yu H. Free insulinlike growth factor-I and breast cancer risk. *Int J Cancer*. 2001; 91: 736-739. 42
47. Harman SM, Metter EJ, Blackman MR, Landis PK, Carter HB. Serum levels of insulinlike growth factor I (IGF-I), IGF-II, IGF-binding protein-3, and prostate-specific antigen as predictors of clinical prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 4258-4265.
48. Levy MJ, Matharu M, Goadsby PJ. Chronic headache and pituitary tumors. *Curr Pain Headache Rep*. 2008;12:74-78.
49. Melmed S. Medical progress: acromegaly [published correction appears in *N Engl J Med*. 2007;356:879]. *N Engl J Med*. 2006;355:2558-2573.
50. Rivoal O, Brézin AP, Feldman-Billard S, Luton JP. Goldmann perimetry in acromegaly: a survey of 307 cases from 1951 through 1996. *Ophthalmology*. 2000;107:991-997.

51. Al-Shraim M, Asa SL. The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: what is new? *Acta Neuropathol.* 2006;111:1-7.

52. Guilleminault C, van den Hoed J. Acromegaly and narcolepsy. *Lancet.* 1979;2:750-751.

